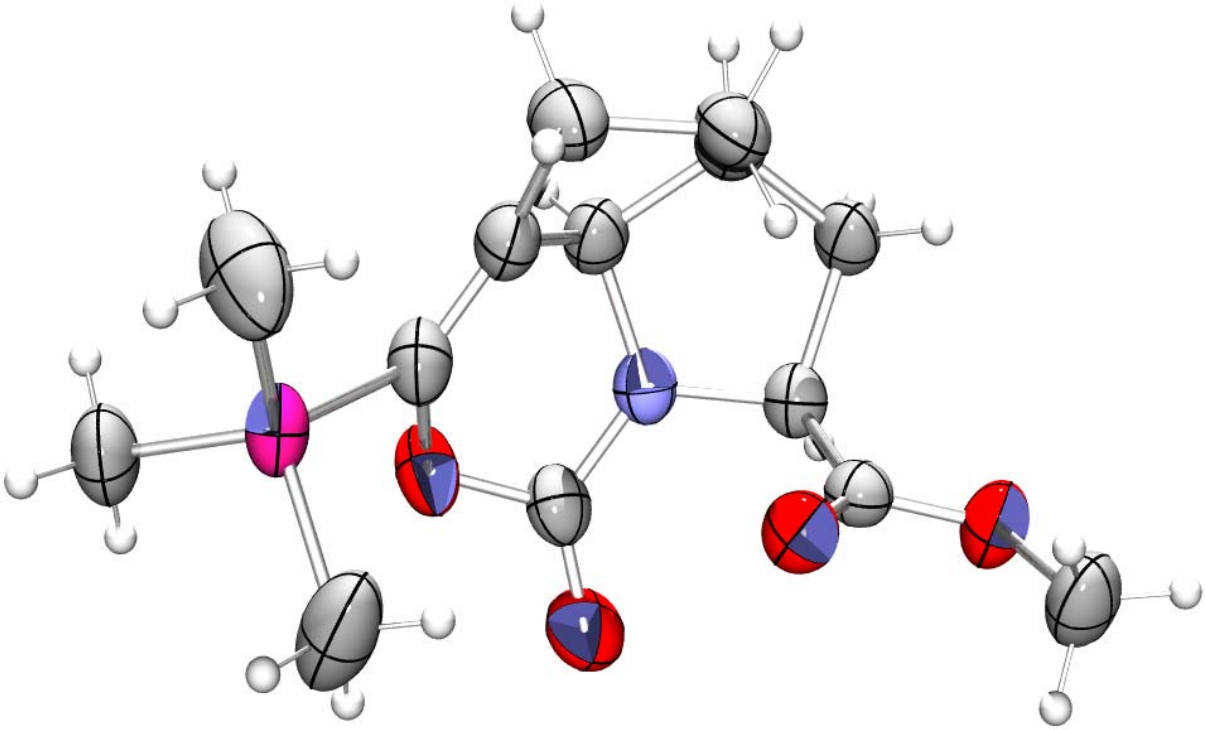
Chimie Organique



Août 2005
Version 4.1

Tables des matières

PKA DES PRINCIPAUX ACIDES ET BASES ORGANIQUES ET INORGANIQUES 1

LISTE DES FONCTIONS UTILISEES EN CHIMIE ORGANIQUE 7

1. Hydrocarbures 7
2. Fonctions oxygénées 8
3. Fonctions contenant des atomes d'azote et d'oxygène 9
4. Fonctions contenant des atomes d'azote, d'oxygène, de soufre et autres… 10
5. Nomenclature 11

GENERALITES 13

1. Formation des liaisons 13
2. Hybridation 13
3. Tableau des énergies de liaisons 14
4. Acides et Bases de Lewis 14
   4.1 Définitions 14
   4.2 Force des acides de Lewis 14

STEREOCHIMIE 15

1. Quelques définitions 15
2. Représentation de Fischer 18
3. Représentation de Newman 21
4. Cas des allènes 22
5. Atropoisomérisme 23
6. Tableau récapitulatif des isoméries 23

CONFORMATIONS 27

1. Comment positionner les liaisons axiales et équatoriales ? 27
2. Projection de Newman des cyclohexanes 29
3. Passage de la représentation 2D à la conformation 3D 29
4. Stabilité des conformations chaise et chaise inverse 30
   4.1 Cyclohexanes substitués 30
   4.2 Décalines 31
5. Systèmes cycliques insaturés 31

EFFETS ELECTRONIQUES 33

1. Effets inductifs 33
2. Effets mésomères 34
   2.1 Effet mésomère donneur + M 34
   2.2 Effet mésomère attracteur - M 34
3. Tables de données 35
   3.1 Groupements à effets inductifs 35
   3.2 Groupements à effets mésomères 36

PROTONS ENANTIO ET DIASTEREOTOPIQUES 37

1. Protons énantiotopiques 37

2. Protons diastéréotopiques 37

ALCENES 41

1. Généralités 41
1.1 Angles et distances *41*
1.2 Notation *41*
1.3 Préparation des alcènes *42*
1.3.a Réduction des alcynes 42
1.3.b Réaction d'élimination 42
1.3.c Déshydratation des alcools 42
1.3.d Réaction de Wittig 42
2. Hydrogénation et hydroboration (*syn*-addition) 43
2.1 Hydrogénation *43*
2.1.a Définitions 43
2.1.b Exemple de *cis*-hydrogénation 43
2.2 Hydroboration *43*
3. Additions électrophiles 44
3.1 Hydrohalogénation *44*
3.2 Halogénation *45*
3.3 Hydratation *46*
3.4 Oxymercuration *46*
4. Oxydations 46
4.1 Epoxydation *46*
4.1.a Mécanisme 47
4.1.b Ouverture des époxydes par attaque d'hydrure 47
4.2 Dihydroxylation *48*
4.3 Ozonolyse *48*
5. Addition radicalaire 49
6. Cycloaddition 49
7. Diènes 50
7.1 Réduction chimique *50*
7.2 Réduction par le nickel de Raney *50*
8. Substitution 50
9. Iodoéthérification 50
10. Métathèse des oléfines 50

ALCYNES 53

1. Généralités 53
2. Acidité 53
3. Réduction 54
3.1 Réduction catalytique *54*
3.2 Réduction chimique *54*
4. Additions électrophiles 54
4.1 Hydracide *54*
4.2 Hydroboration *55*
4.3 Hydratation *55*
4.4 Addition anti-Markovnikov *55*
5. Isomérisation 56

HYDROCARBURES AROMATIQUES 57

1. Généralités 57
1.1 Composés non aromatiques *57*
1.2 Composés anti-aromatiques *57*
1.3 Composés aromatiques *57*
1.4 Composés aromatiques chargés *58*
1.5 Cas particuliers *58*
2. Substitutions électrophiles S_EAr 59

2.1 Nitration 59
2.2 Sulfonation 59
2.3 Alkylation 59
2.4 Halogénation 60
2.5 Acylation 60
2.6 Polysubstitutions 60
2.6.a Orientation lors de la polysubstitution 60
2.6.b Modification du "pouvoir directeur" 61
2.6.c Cas particulier 61
2.7 Action des sels de mercure 62
3. Substitutions Ipso 62
4. Substitutions nucléophiles aromatiques S_NAr 62
5. Oxydations 63
5.1 Oxydation du cycle aromatique 63
5.2 Oxydation d'une chaîne latérale 63
6. Réductions 64
7. Action sur le H en position benzylique 64
8. Réaction de Kolbe 64
9. Réaction de Reimer Teiman 64

DERIVES HALOGENES **65**

1. Généralités 65
1.1 La liaison carbone-halogène 65
1.2 Préparation des dérivés halogénés 65
2. Nucléophile et nucléophilie 65
3. Substitutions nucléophiles 66
3.1 Type S_N1 66
3.2 Type S_N2 67
3.3 Type S_N2' 68
3.4 Aromatique 68
3.5 Allylique 68
4. Eliminations 68
4.1 Type E_1 68
4.2 Type E_{1cb} 68
4.3 Type E_2 69
5. Fragmentation de Grob 71
6. Dérivés dihalogénés 72
7. Réduction des dérivés halogénés 72

ORGANOMETALLIQUES **73**

1. Généralités 73
2. Lithiens 73
3. Magnésiens 74
3.1 Caractère nucléophile des magnésiens 75
3.2 Tableau des réactions avec un réactif de Grignard ***(R-MgX)*** 75
4. Organocuprates 76

ALCOOLS ET PHENOLS **77**

1. Généralités 77
1.1 Propriétés des alcools 77
1.2 Propriétés des phénols 77
1.3 Liaisons hydrogènes 77
2. Halogéno-alcanes 78
3. Halogénation des alcools 78
3.1 Agents de chloration 78
3.2 Chloration - Elimination 79

4. Déshydratation des alcools 79
4.1 Cas des diols *79*
4.2 Cas du cyclohexane diol *79*
4.3 Diols linéaires *80*
5. Oxydation des alcools et glycols 80
6. Réactions particulières aux phénols 81
6.1 Oxydation *81*
6.2 Oxydation des hydroxyphénols substitués *81*
6.3 Oxydations des phénols substitués *81*
7. Ether oxydes 83
7.1 Synthèse de Williamson *83*
7.2 Réarrangement de Claisen *83*
8. Epoxydes-Oxiranes 83
8.1 Généralités *83*
8.2 Epoxydation de Sharpless *84*
9. Oxydation par le réactif de Dess – Martin 85
10. Réactions spécifiques aux phénols 86

ALDEHYDES ET CETONES 87

1. Généralités 87
1.1 Forme tautomère : équilibre céto-énolique *87*
1.2 Ordre de réactivité *88*
1.3 Préparation des dérivés carbonylés *88*
1.3.a Par oxydation des alcools 88
1.3.b Par coupure oxydante de la double liaison 89
1.3.c Par réduction des dérivés d'acides carboxyliques 89
1.3.d Hydratation des alcynes 89
2. Protection des dérivés carbonylés 90
3. Réactivité des dérivés carbonylés 90
3.1 Modèle de Cram (Modèle empirique) *90*
3.2 Modèle de Felkin (Modèle basé sur le calcul) *90*
3.3 Addition nucléophile *91*
3.4 Réaction avec les amines *91*
3.5 Réaction de Strecker *92*
3.6 Réaction de Réformatski *92*
3.7 Réaction de Wolf Kishner *92*
3.8 Réaction de Wittig *93*
3.9 Action du diazométhane *93*
3.10 Action de l'hydroxylamine (NH_2OH) *93*
3.11 Transposition de Beckmann *93*
3.12 Réaction de Baylis-Hillman *93*
3.13 Réaction de Shapiro *95*
4. Tests caractéristiques des dérivés carbonylés 95
5. Réduction et Oxydation des carbonylés 96
6. Alkylation 98
6.1 Milieu basique *98*
6.2 Milieu acide *98*
6.3 Addition de Michael *99*
7. Action des Organométalliques 100
8. Transposition de Favorsky 102
9. Dérivés dicarbonylés 102

ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES D'ACIDE 103

1. Généralités 103
1.1 Ordre de réactivité *104*
1.2 Méthodes de préparation des acides carboxyliques *104*
2.1 Préparation des dérivés d'acides 104
2.1 Chlorures d'acides *104*

2.2 Anhydrides d'acides *105*
3. Estérification 105
3.1 Réaction d'estérification classique *106*
3.2 Chlorure d'acide *107*
3.3 Anhydride d'acide *107*
3.4 Diazométhane *107*
3.5 Transestérification *107*
4. Hydrolyse des esters 108
4.1 Milieu acide (2 mécanismes admis) *108*
4.2 Milieu basique *108*
5. Préparation des amides 108
6. Organométalliques 109
6.1 Magnésiens *109*
6.2 Lithiens *110*
6.3 Cuprates *110*
7. Réductions 110
8. Décarboxylation 111
8.1 Décarboxylation de Krapchau *112*
8.2 Décarboxylation radicalaire (Réduction de Barton-Motherwell) *112*
9. Action du diazométhane ou réaction de Arndt-Eistert 112
10. Nitriles 113
10.1 Formation des nitriles *113*
10.1.a Substitution nucléophile 113
10.1.b A partir des alcools 113
10.1.c A partir des aldéhydes 113
10.1.d A partir des amides primaires 113
10.2 Action des magnésiens *114*
10.3 Hydrolyse d'une fonction nitrile *114*
10.3.a milieu basique 114
10.3.b milieu acide 114
10.4 Réduction des nitriles en amines *115*
11. Réactivité en α 115
11.1 Réaction de Hell-Volhardt-Zelinski *115*
11.2 Alkylation d'un ester *116*
11.3 Système malonique *116*
11.4 Hydroxyalkylation *116*
12. Condensations 117
12.1 Condensation de Claisen *117*
12.2 Condensation de Dieckmann *118*
13. Acides Alcools 118

GLUCIDES **119**

1. Généralités 119
1.1 Nomenclature *119*
1.2 Position anomérique *119*
2. Chimie des Sucres 120
2.1 Action du méthanol en milieu acide *120*
2.2 Oxydations *120*
2.2.a Phénylhydrazine 120
2.2.b Br_2 / H_2O 120
2.2.c HNO_3 120
2.2.d Action de l'acide périodique 121
2.2.e Traitement à l'ozone 121
2.3 Dégradation de Whol *121*
2.4 Dégradation de Ruff *121*
2.5 Protection des alcools vicinaux *122*
2.6 Agrandissement des chaînes *122*
2.7 Action de l'hydroxylamine *122*
2.8 Synthèses diverses *122*

AMINES **125**

1. Généralités 125
2. Alkylation 126
3. Elimination d'Hofmann 126
4. Acylation 126
5. Sulfonation 127
6. Nitrosation 127
   6.1 Réaction de Sandmeyer *127*
   6.2 Diazotation *127*
7. Réactions sur les carbonylés 128
8. Méthodes de préparation 128
   8.1 Synthèse de Gabriel *128*
   8.2 Préparation des amines secondaires méthylés *129*
   8.3 Réduction du groupement nitro *129*
   8.4 Blocage du doublet *129*
9. Réarrangements 129
   9.1 Hoffmann *130*
   9.2 Curtius *130*
   9.3 Schmidt *130*

AMINO-ACIDES **131**

1. Généralités 131
2. Fonction Acide 133
   2.1 Réduction *133*
   2.2 Formation d'un ester *133*
3. Fonction Amine 134
4. Protection et déprotection d'une fonction amine 134
5. Préparation 134
   5.1 Réaction de Strecker (NaCN, NH_4Cl) *135*
   5.2 Méthode de préparation de Gabriel *135*
6. Réaction de Dakin-West 135
7. Couplages peptidiques 135
8. Composition des peptides 136
   8.1 La dégradation de Edman *136*
   8.2 Bromure de cyanogène *136*

COMPOSES DU PHOSPHORE **139**

1. Généralités 139
   1.1 Nomenclature *139*
   1.2 RMN *139*
   1.3 Energies de liaison *139*
   1.4 Etats d'oxydation *139*
   1.5 Chiralité *140*
   1.6 Acidité *140*
2. Nucléophilie 140
   2.1 Condensation redox de Mukaiyama *141*
   2.2 Réaction de Vilsmeier *141*
   2.3 Réaction d'Arbuzov *142*
   2.4 Réaction de Corey-Fuchs *142*
   2.5 Réaction de Mitsunobu *142*
3. Réaction de Wittig 144
   3.1 Mécanisme de la réaction *144*
   3.2 Sélectivité observée dans la réaction de Wittig *145*
   3.3 Méthode de Schlosser *146*
   3.4 Applications de la réaction de Wittig *149*
   3.5 Réaction de Wittig et Allylation *149*
4. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons 150

4.1 Variation de Still-Gennari *150*
4.2 Cyclopropanation de Wadsworth-Emmons *150*
5. Caractère thiophile 151
6. Réactifs fonctionnalisés 151

COMPOSES DU SOUFRE ET DU SELENIUM 153

1. Généralités 153
2. Thiols 153
2.1 Formation des thiols *153*
2.2 Synthèse à partir de la thiourée et d'un dérivé halogéné : *154*
2.3 Synthèse des thiols aromatiques *154*
2.4 Comparaison alcools - thiols *154*
2.5 Réduction des thiols *154*
2.6 Oxydation des thiols *154*
3. Fonction Sulfure 155
3.1 Addition sur les alcènes *155*
3.2 Oxydation des thioéthers *155*
4. Sulfoxydes 155
4.1 Oxydation de Swern *156*
4.2 Oxydation de Pfitzner Moffat *156*
4.3 Oxydation de Corey *157*
4.4 Réarrangement de Pummerer *157*
5. Stabilisation des carbanions au pied du soufre 157
5.1 Préparation des entités soufrées *157*
5.2 Réactivité des ylures de soufre formés *157*
5.2.a Formation d'époxydes terminaux 157
5.2.b Formation d'époxydes internes 158
6. Emploi des dérivés du soufre en synthèse 158
6.1 Réaction d'umpolung (changement de polarité) *158*
6.2 Emploi des sulfoxydes chiraux *159*
6.3 Réduction des sulfones *159*
7. Comparaison entre les thioéthers et les composés du sélénium 160
7.1 Caractère nucléophile *160*
7.2 Caractère électrophile *160*
7.3 Oxydation du Sélénium *160*
7.4 Oxydation allylique au sélénium *161*
8. Dérivés à double liaison CS 161
8.1 Thiones *161*
8.2 Xanthogenates *162*
8.3 Méthode de Barton *162*
8.4 Réaction au réactif de Lawesson *163*
8.4.a Réactif de Lawesson 163
8.4.b Mécanisme de la réaction 163
9. Oléfination de Julia 163

COMPOSES DU SILICIUM 165

1. Généralités 165
1.1 Comparaison avec le carbone *165*
1.2 Nomenclature *165*
1.3 Préparation *165*
1.4 Formation du Métal-HMDS *165*
2. Stabilisation des carbocations en β 166
2.1 Série aromatique *166*
2.1.a Préparation de ces composés 166
2.1.b Réactivité de ces composés 166
2.2 Série vinylique *167*
2.2.a Protection des protons acétyléniques 167
2.2.b Réaction de Hudvlick 167
2.2.c Le proton en α d'un silicium est acide 168

2.2.d *syn*-magnésiation 168
2.2.e Halogénation 168
2.2.f Hydrosilylation 168
2.3 Série acétylénique *168*
2.4 Série allylique *169*
2.4.a Condensation de Diels-Alder 169
2.4.b Assistance par un acide de Lewis 169
2.5 Formation des dicétones *170*
2.5.a dicétones-1,3 170
2.5.b dicétones-1,4 170
2.5.c dicétones-1,5 171
3. Stabilisation des carbanions en α 171
3.1 Elimination de Peterson *171*
3.2 Epoxysilane *172*
3.3 Acylsilane *172*
4. Liaisons Silicium – Hétéroatome 172
4.1 Protection par un groupe silicium *172*
4.2 Potentiel des éthers d'énols silylés *173*
4.2.a Formation 173
4.2.b Mécanisme 173
4.2.c Déprotections 173
4.2.d Stabilité des groupements silylés 174
4.2.e Utilisations des groupements protecteurs 174
4.3 Liaison Si-X *174*
4.4 Réaction de Tamao *175*
5. Réarrangement de Brook 175

COMPOSES DU BORE **177**

1. Généralités 177
1.1 Nomenclature *177*
1.2 Méthodes de préparation et encombrement *177*
1.3 Rupture de la liaison C-B *178*
1.4 Oxydation des boranes *178*
1.5 Oxydation des boranes terminaux *178*
2. Hydroboration des alcènes 178
2.1 Régiosélectivité *178*
2.2 Chimiosélectivité *179*
2.3 Mécanisme de la syn-addition *179*
2.4 Transfert de chiralité sur les alcènes *179*
3. Réactions sur les alcynes 179
3.1 Problèmes liés à l'iode *180*
3.2 Ates complexes *180*
4. Régiosélectivité des composés comportant un hétéroatome en position vinylique ou allylique 180
4.1 Hétéroatomes en position vinylique *180*
4.2 Hétéroatomes en position allylique *181*
5. Hydroboration des dérivés carbonylés 181
5.1 Compétition carbonyle/alcène *181*
5.2 Réduction chimiosélective *181*
5.3 Réduction d'un acide carboxylique en aldényde *181*
5.4 Réduction des céto-alcools en syn-diols *181*
5.5 Réduction de Mildland (Utilisation des alpines boranes) *182*
6. Réduction énantiosélective de cétones en alcools (Oxazaborolidines de Corey) 182
7. Transposition Carbone-Bore-Carbone → Carbone-Carbone-Bore 183
8. Réactions de couplages 184
9. Réductions en tous genres 184

COMPOSES DE L'ETAIN **187**

1. Généralités 187
2. Réaction d'échange étain - lithien 187

3. Réactions radicalaires 187
4. Réactions de couplage 187
5. Réduction d'alcyne en vinylstannane 188
6. Echange Halogène – Etain 188

REACTIONS D'OXYDATION 191

1. Généralités 191
2. Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène 192
2.1 Oxydation au chrome 192
2.2 Oxydation de Swern 193
2.3 Oxydation de Moffat 193
2.4 Oxydation de Dess – Martin 193
2.5 Oxydation d'Oppenauer 195
2.6 Réactions d'époxydation 195
3. Réaction impliquant la rupture d'une liaison C-C 196
3.1 Oxydation au ruthénium 196
3.2 Coupure de la liaison C-C dans le cas des diols 197
3.3 Coupure d'une double liaison C-C par l'ozone 198
4. Réactions impliquant le remplacement d'un hydrogène par un oxygène 198
4.1 Oxydation des composés aromatiques 198
4.2 Oxydation des oléfines en aldéhyde ou cétone 199
4.3 Oxydation des amines en dérivés carbonylés 199
5. Réaction où un oxygène est ajouté au substrat 199
5.1 Oxydation du soufre en sulfoxyde et en sulfone 199
5.2 Réaction de Baeyer-Villiger 200
6. Réactions de couplage oxydant 200

REACTIONS DE REDUCTION 201

1. Généralités 201
2. Réactions impliquant le remplacement d'un oxygène (ou un halogène) par un hydrogène 202
2.1 Quelques exemples de réduction par l'hydrure "H^-" 202
2.2 Sélectrides 203
2.3 Réduction suivant un processus radicalaire 203
3. Réduction dans laquelle un oxygène est enlevé du substrat 205
4.Réduction dans laquelle des atomes d'hydrogène sont ajoutés au substrat (cas des insaturations carbonées) 206
4.1 Réduction catalytique 206
4.2 Hydrogénation par transfert chimique 207
5. Réduction par rupture de liaison 207

CYCLOADDITIONS 209

1. Généralités 209
1.1 Acides de Lewis 209
1.2 homo Diels-Alder 210
1.3 Cycloaddition et géométrie des cycloadduits 210
1.4 Régiosélectivité 211
1.5 Diels-Alder à demande inverse 211
2. Tableau des énergies relatives 212
2.1 Exemple concret 212
2.2 Exemple d'action d'un acide de Lewis 213
3. Réactions intermoléculaires 214
4. Réactions intramoléculaires 215
5. Réactions 1,3-Dipolaires 216
5.1 Exemples en série cyclique 217
5.2 Exemples en série acyclique 217
6. Ene réactions 218

7. Réactions de [3+2] 219
8. Réactions de [2+2] 220

REARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES 223

1. Généralités 223
2. Réarrangement de Claisen 223
2.1 Transfert de chiralité-1,3 223
2.2 Méthode de Johnson 223
2.3 Réaction d'aza Claisen 224
3. Réarrangement de Cope 225
3.1 Oxy-Cope 225
3.2 Aza-Cope 225
4. Réarrangement de Carroll 226

OXAZOLIDINONES D'EVANS 229

1. Formation des copules 229
2. Mécanisme d'action 229
3. Addition d'électrophiles 230
3.1 Alkylation 230
3.2 Amination 231
3.3 Azidation 231
3.4 Bromation 231
4. Condensation aldolique 232
5. Déprotection 234
5.1 Méthode permettant de former un ester 234
5.2 La méthode utilisant la lithine (LiOH) permet d'obtenir l'acide carboxylique 234
5.3 Déprotection en alcool 234
5.4 Formation d'un amide de Weinreb 234
5.5 Problèmes liés à la déprotection 235

CHIMIE RADICALAIRE 237

1. Les différents types de radicaux 237
1.1 Coupure homolytique 237
1.2 Stabilité des radicaux 237
1.3 Les radicaux allyliques 237
1.4 Radicaux capto-datifs 237
1.5 Radicaux persistants 238
1.6 Stabilisation par formation de radicaux nitrosyles 238
2. Réactions de chaînes 238
3. Transfert d'atomes ou de groupes d'atomes 240
3.1 Transfert d'hydrogène 240
3.2 Halogénation 240
3.3 Réduction de Barton 240
3.4 Réduction par Bu_3SnH 240
4.1 Réactions d'additions 241
4.1 Etude de l'état de transition 241
4.2 Réactions avec les glucides 241
4.3 Réaction intramoléculaire 241
5. Autres réactifs permettant d'obtenir un radical 242
5.1 Réactif au mercure 242
5.2 Les fragmentations 242
5.3 Thiohydroxamate (méthode de Barton) 242
6. Formation de cycles 242
6.1 Radicaux en α d'un cycle 243
6.2 Radicaux vinyliques 244
6.3 Radicaux acyles 244
6.3.a Les carbonyles accepteurs 244

6.3.b Délocalisation des radicaux 244
6.3.c Réaction radicalaire en tandem 245
6.3.d Transfert d'atomes 245
7. Utilisation de $Bu_3SnSnBu_3$ 245
7.1 1 équivalent de $Bu_3SnSnBu_3$ *245*
7.2 0.1 équivalent de $Bu_3SnSnBu_3$ *245*
8. Formation de radicaux par d'autres méthodes 245
8.1 Utilisation de l'acétate de Plomb *245*
8.2 Utilisation des complexes du titane III *245*
8.3 Utilisation des métaux *246*

PHOTOCHIMIE 247

1. Réaction de Norrish I 247
2. Réaction de Norrish II 248
3. Arrachement d'hydrogène 1,5 249
4. Réactions d'énones en photochimie 249
4.1 Cycloaddition intermoléculaire *249*
4.2 Cycloadditions intramoléculaires *250*
5. Cycloadditions 250
5.1cétone + oléfine *250*
5.2 oléfine + oléfine *250*
5.3 Cycloaddition de type méta (à 254nm) *251*
5.4 Réaction de Wender *251*
6. Réarrangement oxo-di-π-méthane 251
7. Réarrangement de diénones 252
8. Cas de cyclopropanes 252
8.1 Cyclopropane vinylique *252*
8.2 Formation de cyclopropanes *252*

PROTECTION DES FONCTIONS ALCOOLS, AMINES ET CARBONYLES 253

1. Protection des alcools 253
1.1 Protection en fonction acétal *253*
1.2 Protection en fonction ester *253*
1.3 Protection en fonction éther oxyde *254*
1.4 Protection en fonction éther benzylique *254*
1.5 Protection en éther silylé *255*
1.6 Protection par la méthode de Mitsunobu *255*
2. Protection des diols et des carbonyles 255
2.1 Protection en fonction acétal *255*
2.2 En série sucre *256*
3. Protection des amines 256

COMPOSES DU ZIRCONIUM 261

1. Hydrozirconation 261
1.1 Réactif de Schwartz *261*
1.1.a Alcènes 261
1.1.b Alcynes vrais 261
1.1.c Alcynes disubstitués 261
1.1.d Applications 261
1.2 Echange Zirconium - Métal *262*
2. Formation de Métallacycles 263
3. Méthyle zirconaalcanes 264
4. Jonction de Cycles 265
5. Réduction de cycle 266

COMPOSES DU TITANE 267

1. Hydrotitanation 267
1.1 Réaction de Finkbeiner - Cooper *267*
1.2 Réaction de syn-magnésiation *267*
1.3 Hydromagnésiation des alcools propargyliques *267*
2. Réaction de Mac Murry 268
2.1 Mécanisme *268*
2.2 Emploi du titane lors de la désoxygénation des époxydes *268*
3. Métallacycles avec le titane 269
4. Réaction de Kulinkovich 269
5. Réactif de Tebbe 270
5.1 Agent méthylénant (préparation) *270*
5.2 Mécanisme d'action *270*
5.3 Applications *270*
5.4 Réaction de Pétasis *271*

CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - LIGANDS 273

1. Liste de ligands pour la catalyse asymétrique 273
1.1 Liste des ligands les plus communs *273*
1.2 Méthode de préparation du (-)-DIOP *273*
2. Comparaison des différents types de ligands pour la catalyse asymétrique 274

CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - COBALT 275

1. Réaction de Vollhardt 275
1.1 Mécanisme de la cyclisation *275*
1.2 Réaction de Conia-ène catalysée par le cobalt *276*
2. Réaction de Nicholas 277
3.Réaction de Pauson – Khand 278

CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - PALLADIUM 281

1. Complexes π-allyles du palladium 281
2. Couplages Palladocatalysés 282
2.1 Couplage de Heck *282*
2.2 Couplage de Sonogashira *283*
2.3 Couplage de Suzuki *284*
2.4 Couplage de Stille *285*
3. Réactions Palladocalysées 286
3.1 Insertion de CO *286*
3.2 Oxydation de Wacker *286*

CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - RUTHENIUM 289

1. Hydrogénation 289
1.1 Préparation des complexes de ruthénium *289*
1.2 Résolution cinétique *289*
1.3 Prédiction du sens de l'induction asymétrique : Méthode des quadrants *289*
2. Métathèse 291
2.1 Quatre types de réactions de métathèse *291*
2.2 Catalyseurs de 1ère génération *292*
2.3 Mécanisme *293*
2.4 Autre catalyseur de 1ère génération *294*
2.5 Catalyseurs de 2nd génération : Catalyseurs NHC, N-heterocyclic carbene *295*
2.6 Métathèse d'ènyne *296*
2.7 RCM à partir de deux triples liaisons (diynes) *297*
2.8 Formation de macrocycles par RCM : Stéréochimie de l'insaturation *298*
2.9 Métathèse en version asymétrique (ARCM : Asymmetric Ring Closing Metathesis) *299*

REGLES DE BALDWIN **303**

1. Nomenclature 303
2. Cyclisation 304
   2.1 Règles sur les systèmes tétragonaux *304*
   2.2 Règles sur les systèmes trigonaux *305*
   2.3 Règles sur les systèmes digonaux *305*
   2.4 Angle d'approche *306*
   2.5 Cas de la cyclisation cationique *306*

ECRITURE DES MECANISMES REACTIONNELS **307**

Flèches de réaction 307

LES SOLVANTS EN CHIMIE ORGANIQUE **309**

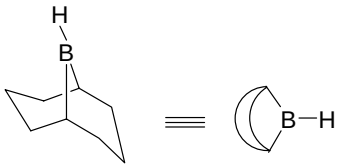
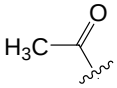
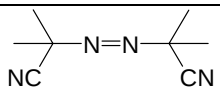
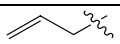
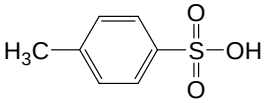
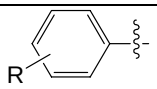
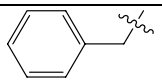
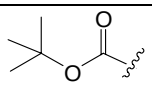
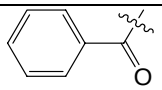
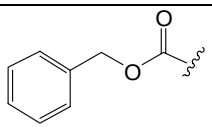
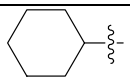
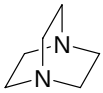
1. Solvants aprotiques apolaires 309
2. Solvants aprotiques polaires 309
3. Solvants protiques 309

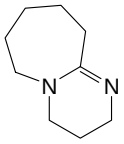
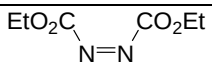
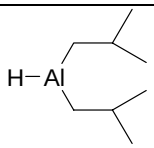
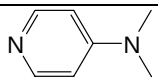
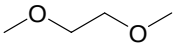
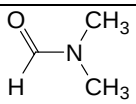
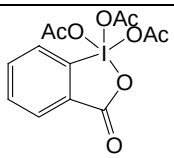
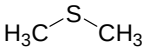
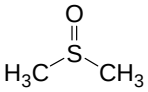
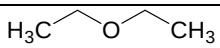
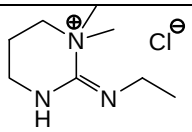
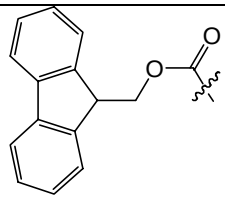
MECANISMES REACTIONNELS - NOTIONS DE BASE **313**

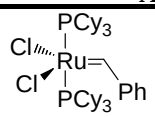
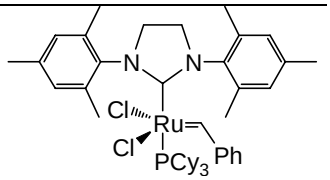
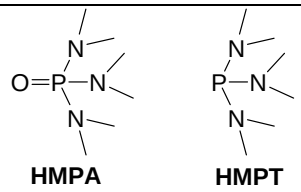
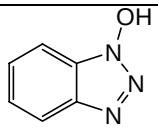
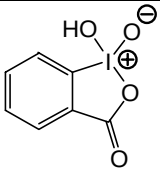
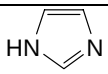
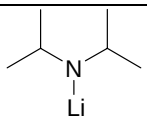
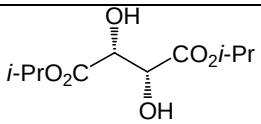
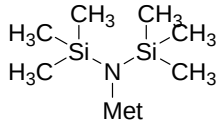
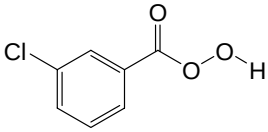
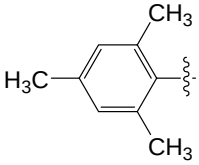
1. Diagramme d'énergie 313
   1.1 Quelques rappels de thermodynamique *313*
   1.2 Théorie de l'état de transition *313*
   1.3 Comment une réaction peut elle avoir lieu ? *314*
      1.3.a Aspect thermodynamique 314
      1.3.b Aspect cinétique 314
2. Postulat de Hammond 314
3. Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique 315

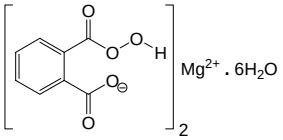
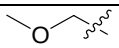
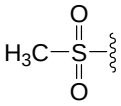
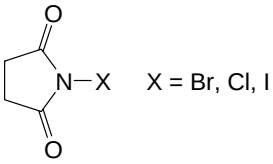
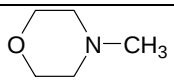
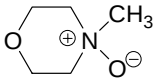
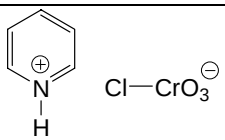
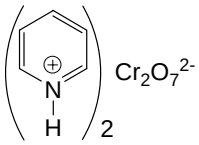
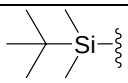
MECANISMES REACTIONNELS – EFFETS ISOTOPIQUES **317**

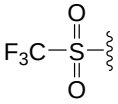
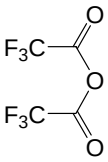
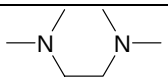
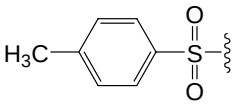
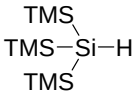
1. Effets isotopiques primaires 317
   1.1 Origine de l'effet *317*
   1.2 Application *317*
2. Effets isotopiques secondaires 318
   1.1 Effet isotopique α *318*
   1.2 Effet isotopique β *318*

Abrév.	Signification	Structure
18-C-6	18 éther couronne 6	
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane	
Ac	Acétate	
act.	Activé	
AIBN	Azobisisobutyronitrile	
AL	Acide de Lewis	
Allyl	Allyle	
APTS **PTSA**	Acide *para*toluène sulfonique (PTSA en anglais)	
aq.	Aqueux	
Ar	Aryle : Groupement aromatique substitué par un ou plusieurs groupes	
Bn	Benzyle	
Boc	*tert*-butyloxycarbonyle	
Boc_2O	di-*tert*-butyloxycarbonate	
BTMSA	Bis(triméthylsilyl)acetylène	
Bz	Benzoyle	
cat.	Catalytique	
CBS	Corey, Bakshy, Shibata. Oxazaborolidines de Corey	
Cbz	Carboxybenzoyle	
Cy	Cyclohexyle	
CyH	Cyclohexane	
DABCO	1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane	

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

Grubbs	Benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine) dichlororuthénium	
Grubbs II	Benzylidène[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-imidazolidinylidène]dichloro-(tricyclohexylphosphine) ruthénium	
HMPA **HMPT**	Hexaméthylphosphotriamide Hexaméthylphosphinetriamide Ici on utilise la définition anglosaxone pour ces composés, en français le HMPT correspond à l' hexaméthylphosphotriamide et inversement pour le HMPA.	 **HMPA** **HMPT**
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole	
HOMO	'*Highest Occupied Molecular Orbital*' ou Orbitale moléculaire la plus haute occupée	
HSAB	'Hard and Soft acid base' théorie des acides et bases durs et mous.	
IBX	Acide *ortho*-iodoxybenzoïque Oxyde de 10-I-4 iodinane 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one	
Imd.	Imidazole	
LAH	Ou $LiAlH_4$, hydrure double de lithium et d'aluminium.	
LDA	Lithium diisopropylamine	
L-DIPT	*L*-Diisopropyltartrate	
LiHMDS **KHMDS** **NaHMDS**	Lithium Hexaméthyldisilazane Lithium bis(triméthylsilyl)amide Potassium Hexaméthyldisilazane Sodium Hexaméthyldisilazane	 Met = Li, K, Na
LUMO	'*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*' ou Orbitale moléculaire la plus basse non occupée	
***m*CPBA**	Acide *méta*-chloroperbenzoïque	
Mes	2,4,6-triméthylphényle	

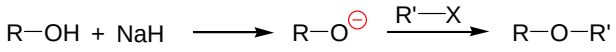
MMPP	Magnésium mono peroxyphtalate	
MOM	Méthoxyméthyle	
MOPH	Réactif de Mimoun : Mélange de MnO_5, pyridine, HMPA	
Ms	Méthanesulfonyle	
napht.	Naphtyle	
NBS **NCS** **NIS**	*N*-bromosuccinimide *N*-chlorosuccinimide *N*-iodosuccinimide	
NMM	*N*-méthylmorpholine	
NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine	
Nu	Nucléophile	
Ox.	Oxydation	
Oxone®	Sel triple de monopersulfate de potassium : $2KHSO_5/KHSO_4/K_2SO_4$	
PCC	Chlorochromate de pyridinium	
PDC	Dichromate de pyridinium	
Ph	Phényle	
Quant.	Quantitatif	
RCM	Ring-Closing Metathesis Métathèse par fermeture de cycle	
Rdt	Rendement	
Red.	Réduction	
rt	Température ambiante	
sat.	Saturé	
S_E	Substitution électrophile	
S_N	Substitution nucléophile	
TBS ou TBDMS	*tert*-Butyldiméthylsilyle	

Tf	Triflate	
TFAA	Anhydride trifluoroacétique	
THF	Tétrahydrofuranne	
TIPSOTf	Triisopropylsilyl triflate	
TMEDA	Tetramethylènediamine	
TMS	Triméthylsilane	
Ts	Tosylate	
TTMSS	Tris(trimèthylsilyl)silane	

Généralités

pKa des principaux acides et bases organiques et inorganiques

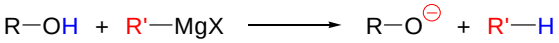
Une des notions les plus importantes en chimie organique est l'acidité d'une molécule. Contrairement à la chimie générale où sont utilisés des acides et des bases pour faire des dosages, en chimie organique on l'utilise pour la synthèse.



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.

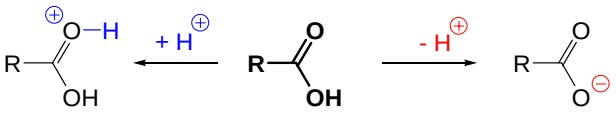
En chimie organique, l'échelle des pKa est grande plus étendue que celle utilisée en chimie générale (c'est-à-dire la chimie dans l'eau). Ainsi, OH^- (pKa = 15.74) n'est pas une base forte en chimie organique. En revanche les bases de pKa >30 sont des bases fortes, car on travaille dans des solvants 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^- (pKa > 40). Il y aura donc réaction acido-basique entre le proton acide de la fonction alcool ou acide et le magnésien.



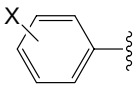
Convention utilisée dans le tableau ci-dessous

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).

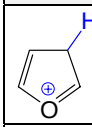
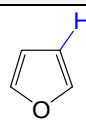
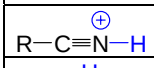
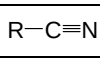
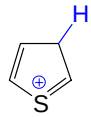
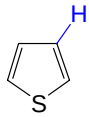
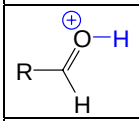
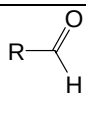
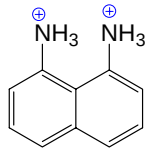
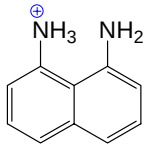
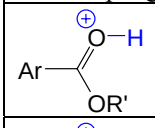
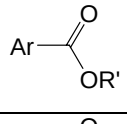
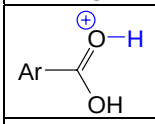
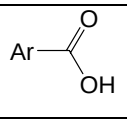
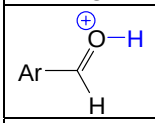
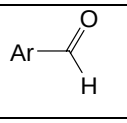
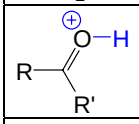
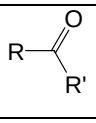
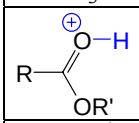
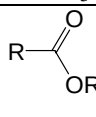
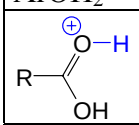
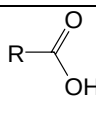
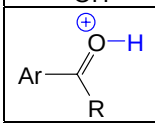
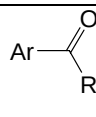
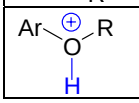
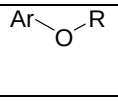


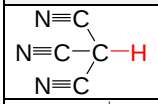
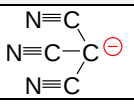
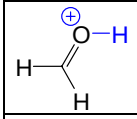
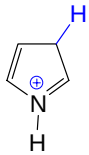
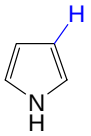
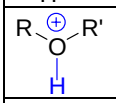
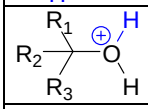
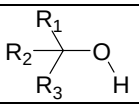
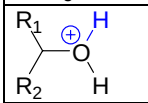
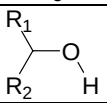
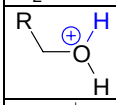
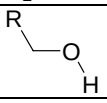
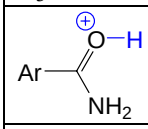
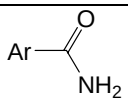
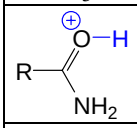
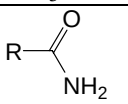
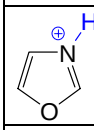
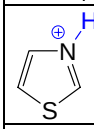
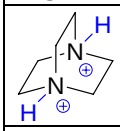
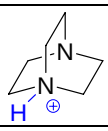
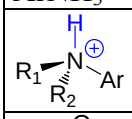
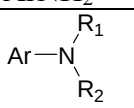
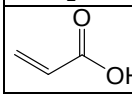
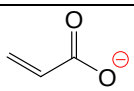
Notes :

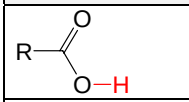
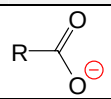
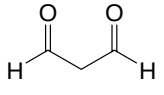
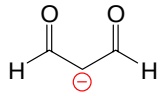
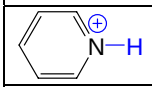
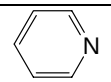
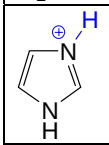
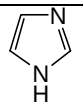
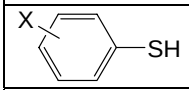
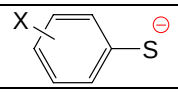
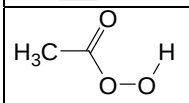
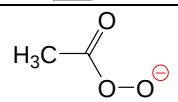
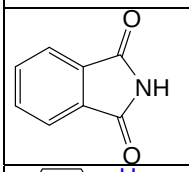
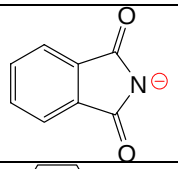
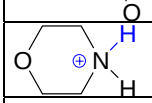
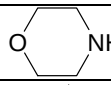
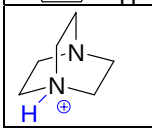
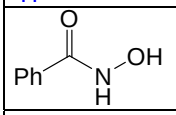
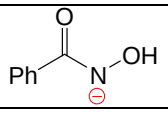
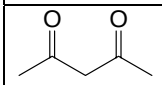
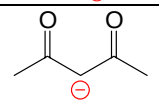
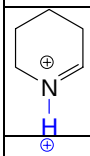
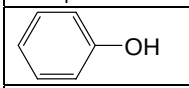
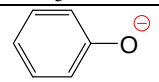
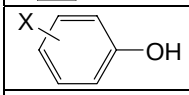
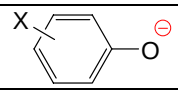
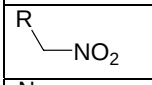
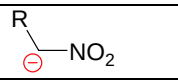
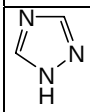
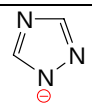
- *R* représente un radical quelconque. Exemple : R = CH_3-, CH_3-CH_2-, …
- *Ar* représente un groupement aryle, c'est-à-dire un cycle aromatique mono ou polysubstitué.

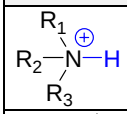
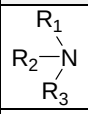
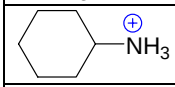
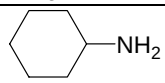
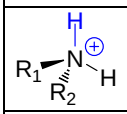
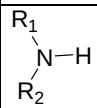
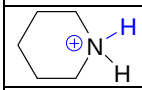
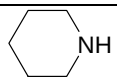
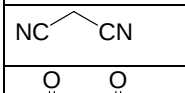
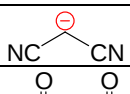
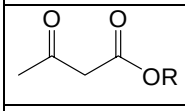
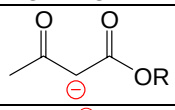
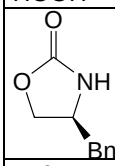
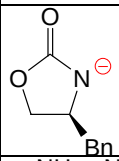
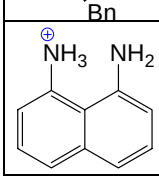
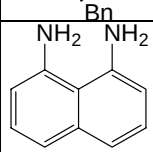
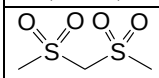
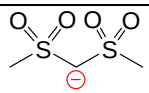
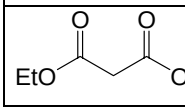
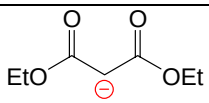
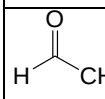
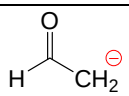
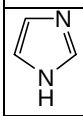
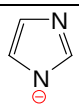
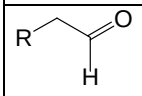
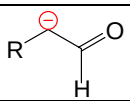
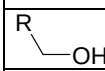
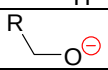
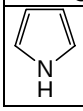
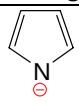


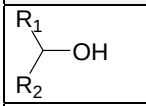
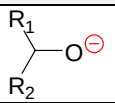
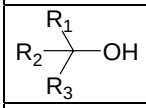
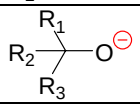
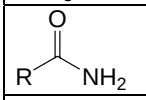
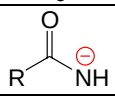
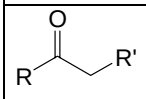
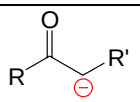
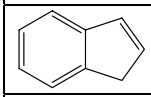
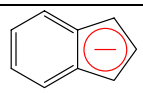
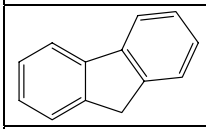
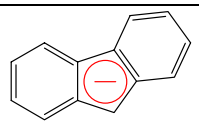
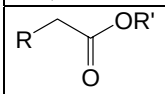
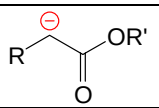
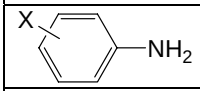
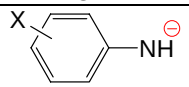
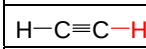
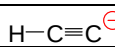
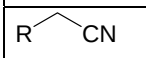
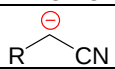
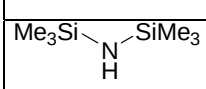
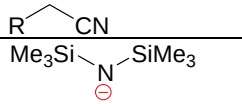
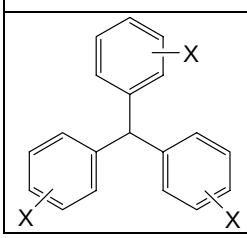
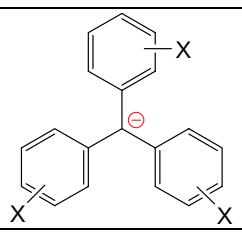
Ici le cycle aromatique est substitué par le groupement X. La représentation utilisée indique que l'on ne connaît pas la position de X, c'est-à-dire que l'on ne sait pas si X est en position *ortho*, *méta* ou *para*.

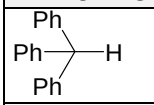
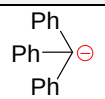
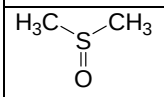
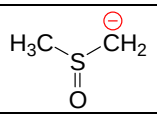
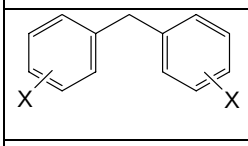
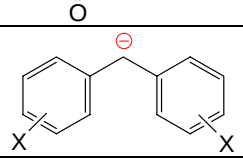
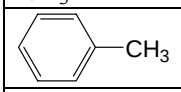
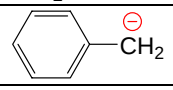
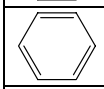
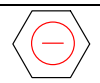
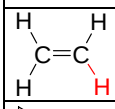
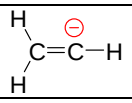
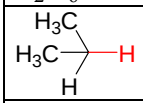
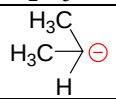
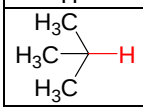
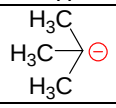
Forme acide	Forme basique	pKa
		-13
RNO_2H^+	RNO_2	-12
$ArNO_2H^+$	$ArNO_2$	-11
$HClO_4$	ClO_4^-	-10
HI	I^-	-10
		-10
		-10
		-10
H_2SO_4	HSO_4	
HBr	Br^-	-9
 Proton Sponge®		-9
		-7.4
		-7
		-7
HCl	Cl^-	-7
RSH_2^+	RSH	-7
		-7
$ArSO_3H$	$ArSO_3^-$	-6.5
		-6.5
$ArOH_2^+$	ArOH	-6.4
		-6
		-6
		-6

Forme acide	Forme basique	pKa
		-5
Ar_3NH^+	Ar_3N	-5
		-4
		-3.8
		-3.5
		-2
		-2
		-2
H_3O^+	H_2O	-1.74
		-1.5
HNO_3	NO_3^-	-1.4
		-0.5
		0.8
$Ar_2NH_2^+$	Ar_2NH	1
HSO_4^-	SO_4^{2-}	1.99
		2.53
		2.97
HF	F^-	3.17
HNO_2	NO_2^-	3.29
$ArNH_3^+$	$ArNH_2$	3-5
		3-5
		4.25

Forme acide	Forme basique	pKa
		4-5
		5
		5.29
$CF_3SO_2NH_2$	$CF_3SO_2NH^-$	6.3
H_2CO_3	HCO_3^-	6.35
H_2S	HS^-	7
		7
		6-8
		8.2
		8.30
		8.36
	DABCO	8.82
		8.88
		9
		9
R_3P^+-H	R_3P	9
HCN	CN^-	9.2
NH_4^+	NH_3	9.24
		9.95
		8-11
		10
		10

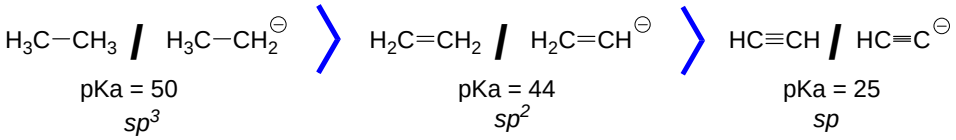
Forme acide	Forme basique	pKa
		10-11
RNH_3^+	RNH_2	10-11
HCO_3^-	CO_3^{2-}	10.33
		10.66
RSH	RS^-	10-11
		11
		11
		11
		11
MeOOH	$MeOO^-$	11.5
HOOH	HOO^-	11.6
		12
		12
		12.5
		13
		13.5
		14.52
CH_3OH	CH_3O^-	15.2
H_2O	OH^-	15.74
		16
		16
		16
		16.5

Forme acide	Forme basique	pKa
		16.5
		17
		17
		19-20
		20
		23
		24.5
		25
		25
		25
		26
		31.5

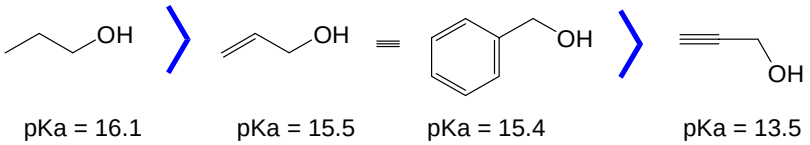
Forme acide	Forme basique	pKa
		31.5
		33
		33.5
H_2	H^-	35
iPr_2NH	iPr_2N^-	36
NH_3	NH_2^-	38
		40
		43
		43
		44
		46
CH_4	CH_3^-	48
C_2H_6	$C_2H_5^-$	50
		51
		> 51

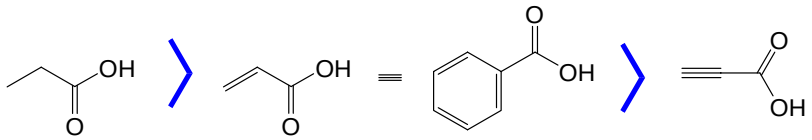
De ce tableau, ressort quelques faits intéressant notamment sur le pKa de certaines espèces en fonction de l'état d'hybridation de leur voisin.
Ainsi, un proton sur un carbone hybridé *sp* est plus acide qu'un proton sur un carbone sp^2 lui même plus acide qu'un proton sur un carbone hybridé sp^3.

Le plus basique — **Le plus acide**



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





pKa = 4.9 pKa = 4.2 pKa = 4.2 pKa = 1.9

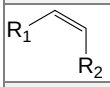
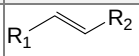
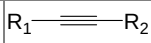
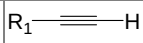
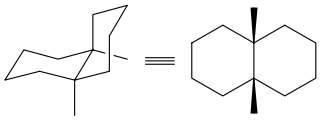
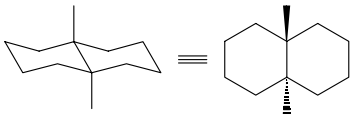
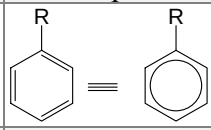
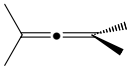
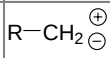
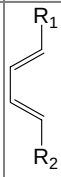
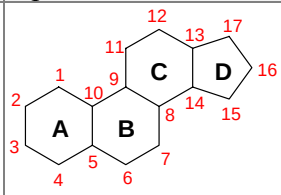
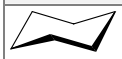
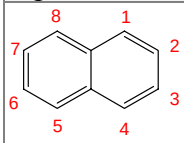
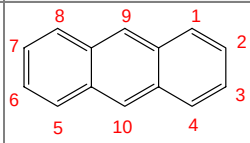
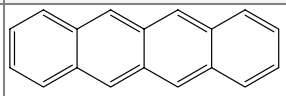
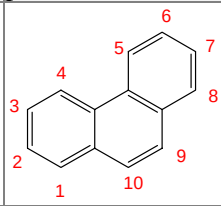
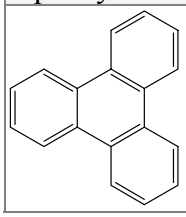
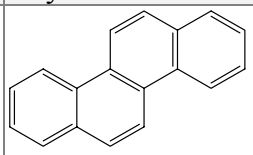
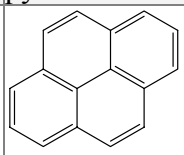
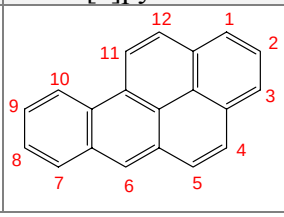
En conclusion, une triple liaison (c'est-à-dire une hybridation de type *sp*) induit une plus grande acidité des protons acides à proximité.

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

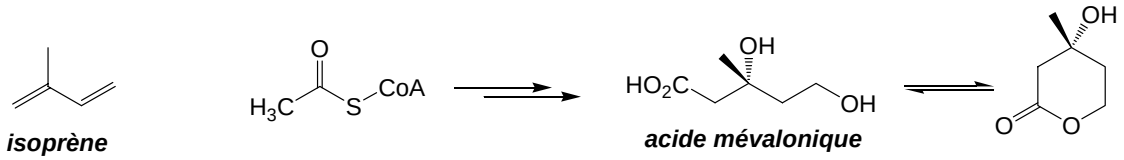
Cette page propose une liste non exhaustive des différentes fonctions que l'on peut rencontrer en chimie organique.
Bien sûr, une même molécule peut contenir plusieurs de ces fonctions. C'est là, tout l'intérêt de la chimie organique, puisqu'il faudra faire attention à toutes les fonctions présentes 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**.

1. Hydrocarbures

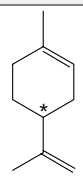
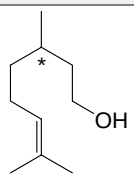
alcènes *Z* ou *cis*	alcènes *E* ou *trans*	alcynes disubstitués	Alcynes vrais
			
décaline *cis*	décaline *trans*		Hydrocarbures aromatiques
			
Allènes	Carbènes	Diènes	Squelette des stéroïdes
			
cyclohexane : forme chaise	cyclohexane : forme chaise inverse (par rapport à la précédente)	cyclohexane : forme bateau	
			
naphtalène	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.

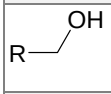
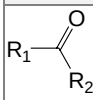
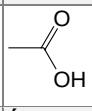
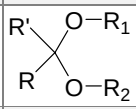
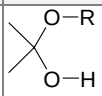
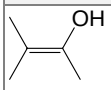
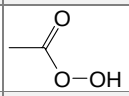
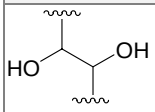
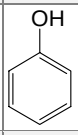
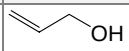
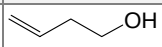
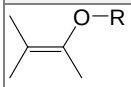
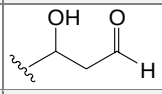
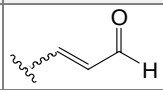
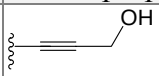
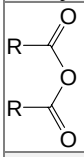
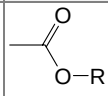
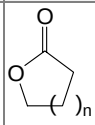
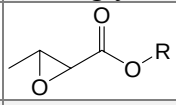
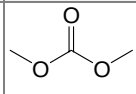
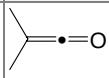
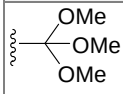
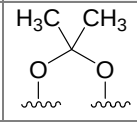
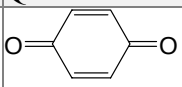
L'isoprène n'est pas un intermédiaire pour la formation de ces terpènes. Le véritable précurseur est un acétate dont trois unités réagissent pour former l'acide mévalonique plus facilement isolable sous forme de lactone.



CoA : Coenzyme A

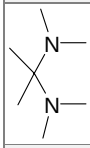
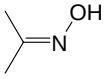
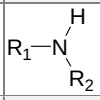
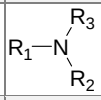
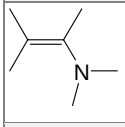
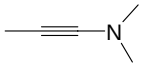
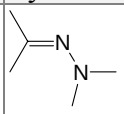
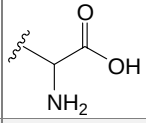
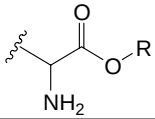
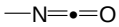
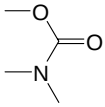
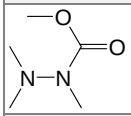
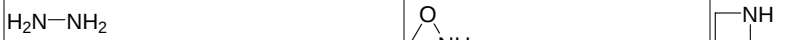
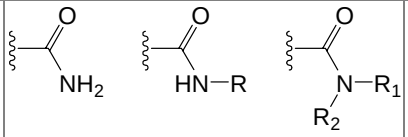
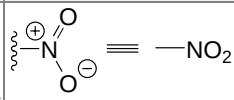
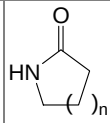
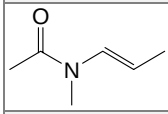
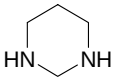
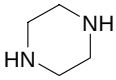
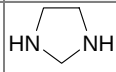
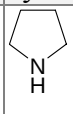
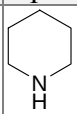
Limonène	Citronellol
	

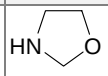
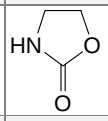
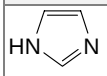
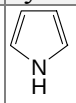
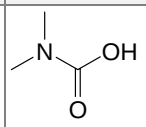
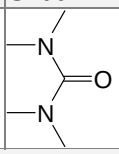
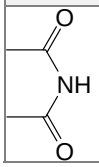
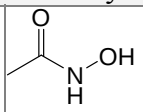
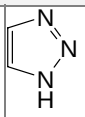
2. Fonctions oxygénées

Alcools primaires	Alcools secondaires	Alcools tertiaires	Aldéhydes
			
Cétones	Acides carboxyliques	Acétals	Hémiacétals
			
Énols	Éthers	Peracides	Peroxydes
	$R_1—O—R_2$		$R_1—O—O—R_2$
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	
			

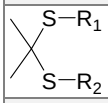
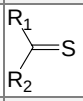
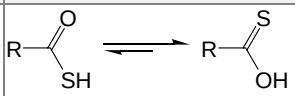
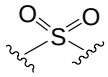
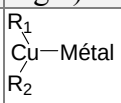
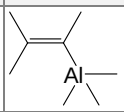
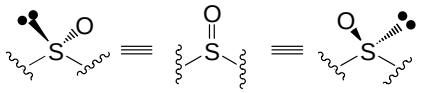
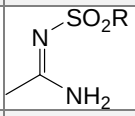
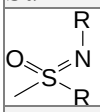
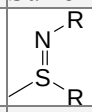
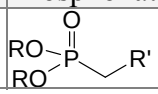
La différence qui existe entre les acétals et les acétonides est simple : Les acétals sont formé par réaction entre un carbonyle et un diol ce qui fournit un acétal. L'acétonide est un cas particulier puisqu'il est issu de la réaction entre un diol et l'acétone.

3. Fonctions contenant des atomes d'azote et d'oxygène

Aminals	Oximes	Nitriles	Imines
			
Amines primaires	Amines secondaires	Amines tertiaires	Pyridine
			
Enamines	Ynamines	Hydrazones	Aminoacides
			
Aminoesters	Isocyanates	Nitrènes	Carbamates
			
Carbazates	Hydrazine	Oxaziridines	β-lactames
			
α-lactames	Amides	Groupe nitro	Lactames
			
Enamides	Cyanhydrines	Pyrimidine	Hydropyrimidine
			
Pyrazine	Pipérazine	Imidazolidine	Pyridazyne
			
Aziridines	Azétidines	Pyrrolidine	Pipéridines
			

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

4. Fonctions contenant des atomes d'azote, d'oxygène, de soufre et autres…

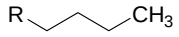
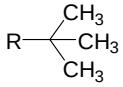
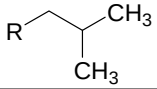
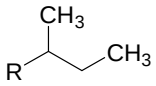
Dérivés halogénés X={I, Br, Cl, F}	Organomagnésiens mixtes	Organomagnésiens symétriques	Chlorures d'acides Chlorures d'acyles
R—X	R—Mg-X	R—Mg—R	
Thioacétals	Thiols	Thiones	Thioacides
	R—SH		
Dithioacides	Thioamides	Isothiocyanates	Sulfone
		—N=C=S	
Silènes	Silanones	Sililènes	
Organolithiens	Organozincites	Organocuprates (le métal peut être Li ou MgX)	Alanes
R—Li	R—ZnX		
Sulfoxydes		Sulfamides	Amidines
		—SO_2-NH_2	
Sulfimides	Sulfoximines		
			
Phosphines	Phosphonates	Phosphonium	Sélénides
R_2P—CH_2-R			RSe—CH_2-R

5. Nomenclature

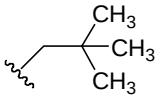
Cette toute petite partie est faite pour vous familiariser avec la nomenclature usuelle utilisée tous les jours, et pas toujours bien décrite.

- Nomenclature de divers groupements butyle

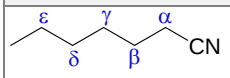
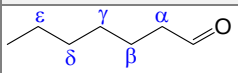
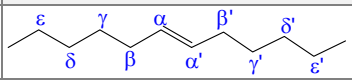
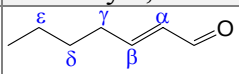
Le groupement butyle peut exister sous 4 formes :

R-*n*Bu	R-*t*Bu	R-*i*Bu	R-*s*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 α, 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

1. 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 :

Rupture homolytique : Dans ce cas la liaison est rompue de façon à donner deux radicaux, c'est-à-dire deux espèces de même nature.	*Rupture hétérolytique* : 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.
$A{-}B \longrightarrow A^{\bullet} + B^{\bullet}$	$A{-}B \longrightarrow A^{\oplus} + B^{\ominus}$

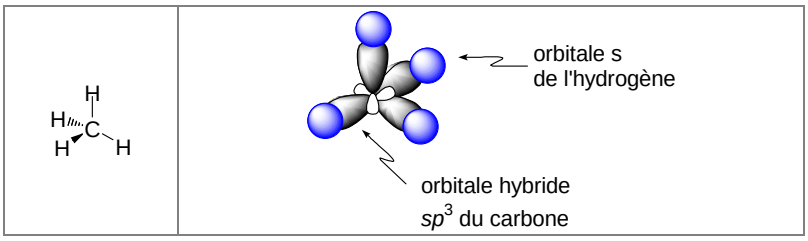
2. Hybridation

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...

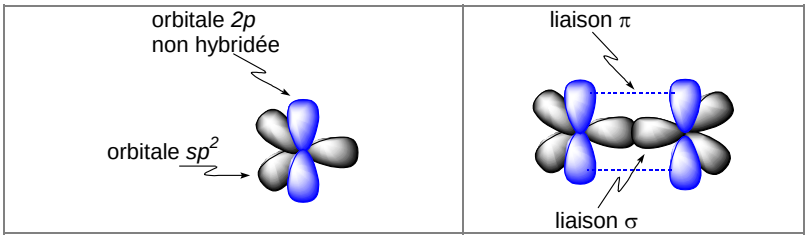
Deux atomes peuvent être liés entre eux par une ou plusieurs liaisons. C'est le cas notamment pour les atomes de carbone. Si deux atomes de carbone sont liés par deux liaisons on parle d'alcène, s'ils sont liés par trois liaisons on parle alors d'alcyne.

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.

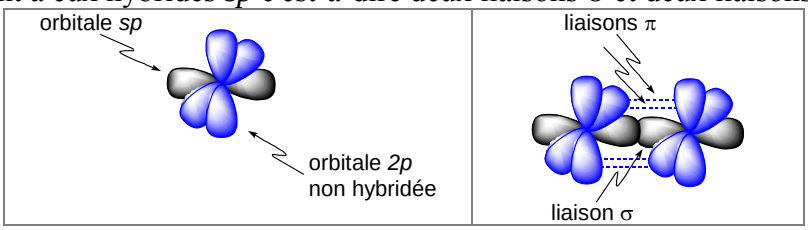
Cas du méthane, étude au niveau orbitalaire :



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 π, dans ce cas on a donc 3 liaisons σ et 1 liaison π.



Les alcynes sont quant à eux hybridés *sp* c'est-à-dire deux liaisons σ et deux liaisons π.



3. Tableau des énergies de liaisons

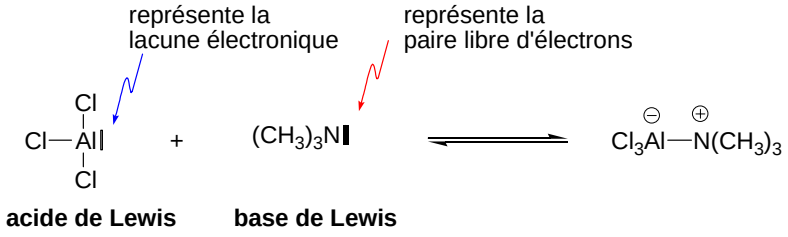
Liaison	Energie (kcal/mol)	Liaison	Energie (kcal/mol)	Liaison	Energie (kcal/mol)
C–C	83-85	C=C	146-151	C≡C	199-200
C–O	85-91	C=O	173-181		
C–N	69-75	C=N	181	C≡N	204
C–H	96-99	O–H	110-111	N–H	93
S–H	82	C–S	61		
C–Cl	79	C–Br	66	C–I	52
N–N	39	N=N	98	N≡N	226
O-O	38	O=O	119		
Si-O	95	Si-F	145.7		
Ti-O	100	Zr-O	120	P-O	142

Pour une revue, voir *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 2367 et *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem.* Sci. **1960**, 149.

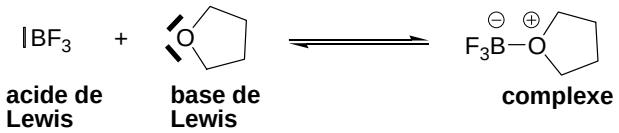
4. Acides et Bases de Lewis

4.1 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 :



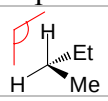
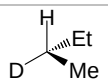
4.2 Force des acides de Lewis

Le classement suivant regroupe les acides de Lewis du plus fort au moins fort.

$BX_3 \rangle AlX_3 \rangle FeX_3 \rangle GaX_3 \rangle SbX_4 \rangle SnX_4 \rangle AsX_5 \rangle ZnX_2 \rangle HgX_2$

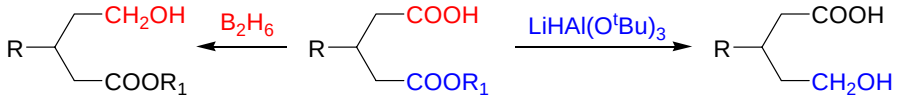
Stéréochimie

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.
	

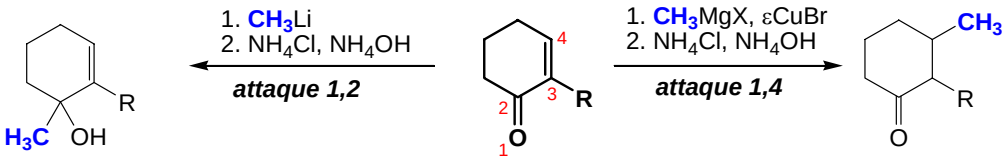
1. Quelques définitions

- *Chimiosélectivité* : une réaction est dite chimiosélective si elle 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?"*.



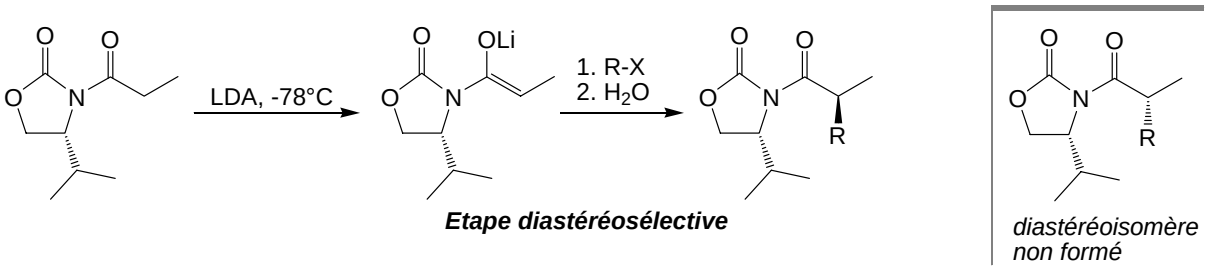
Exemple de réduction chimiosélective de la fonction acide carboxylique ou de la fonction ester.

- *Régiosélectivité* : une réaction est dite régiosélective lorsque l'on a réactivité d'une partie d'un groupe fonctionnel, qui possède plusieurs parties réactives. (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?"*.



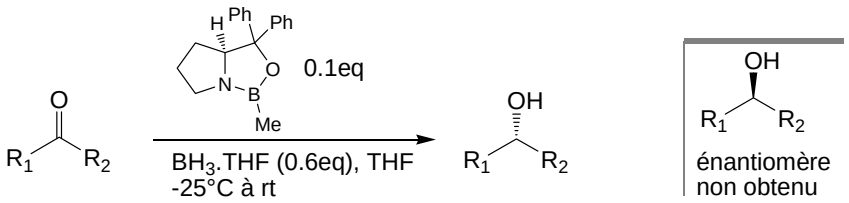
Exemple d'attaque nucléophile sur une cétone α,β-insaturée : attaque 1,2 *vs.* 1,4.

- *Diastéréosélectivité* : conduit à plusieurs diastéréoisomères, on en forme un de façon préférentielle. Des diastéréoisomères sont des composés qui ne sont pas superposables à leur image dans un mirroir.



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

- *Enantiosélectivité* : c'est une réaction qui conduit à la formation d'un énantiomère plutôt qu'à l'autre.



Exemple de réduction énantiosélective de cétones en utilisant les oxazaborolidines de Corey

- *Induction de chiralité* : influence d'un centre stéréogène de configuration donnée sur la formation d'un autre centre.
- *Chirale* : qui n'est pas superposable à son image dans un miroir (c'est-à-dire toute molécule qui ne possède **ni plan, ni centre de symétrie**).
- *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 ($°.dm^{-1}.g^{-1}.mL$) issu de la relation suivante :

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

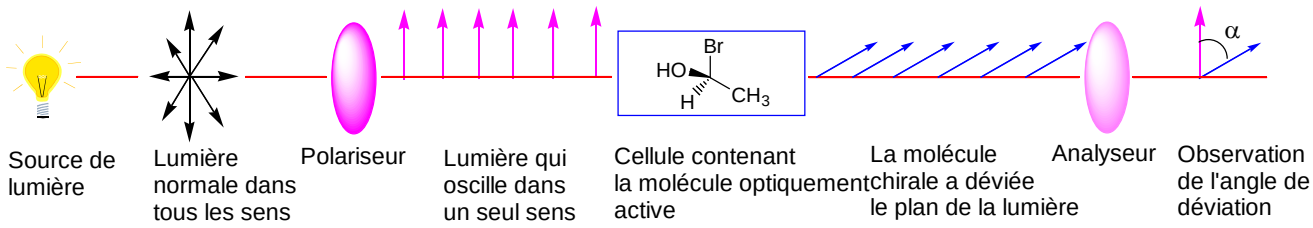
valeur lue sur le polarimètre

concentration du substrat dans la cuve, exprimée en g pour 100mL de solvant

pour faire la mesure on utilise la raie D du sodium à 589nm

longueur de la cuve dans laquelle on fait la mesure (exprimée en dm, en général 1dm)

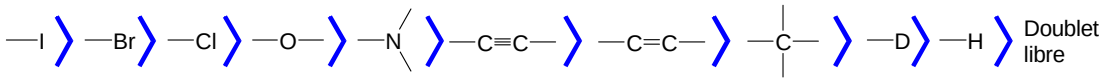
ATTENTION : Il n'existe pas de relation entre le signe de $[\alpha]_D$ et la configuration absolue d'un centre asymétrique.
Dernier point, si une molécule chirale a une valeur $[\alpha]_D = +\ 2{,}1$ alors son énantiomère à la valeur $[\alpha]_D = -2{,}1$. Le mélange racémique a quant à lui une valeur $[\alpha]_D = 0{,}0$.



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.

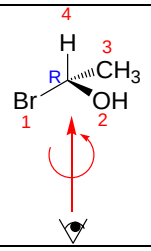
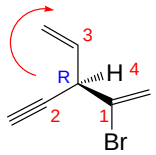
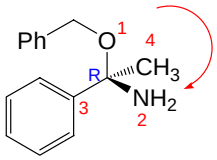
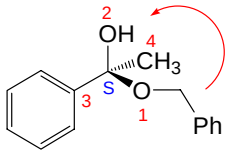
Les règles de Cahn-Ingold-Prelog, nous disent qu'il faut numéroter les quatre substituants d'un carbone selon des règles de priorité : le substituant 1 est celui dont le numéro atomique est le plus important. Si deux substituants ont deux numéros atomiques identiques, alors on regarde les substituants liés à ces atomes et ainsi de suite. Attention pour établir les priorités, on s'arrête à la première différence rencontrée. Exemple : Si on à un groupe CH_3 et un groupe CH_2CH_3 alors le groupe 1 est le groupe CH_2CH_3.

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

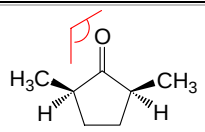
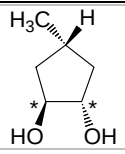


Les substituants sont ensuite placés de façon à ce que le substituant 4 soit en arrière du plan. Puis on regarde dans quel sens on tourne pour aller du substituant 1 au substituant 3. Si on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre alors le carbone est ***R*** si on tourne dans le sens inverse des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

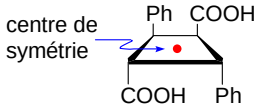
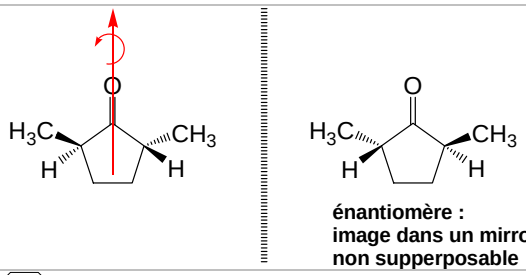
Quelques exemples de détermination de configuration :

	Ici on regarde par dessous, et on constate que l'on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, donc le centre est de configuration *R*.
	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.

	
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.	2 centres asymétriques (marqués), pas de plan de symétrie, la molécule est non superposable à son image dans un miroir donc elle est chirale.

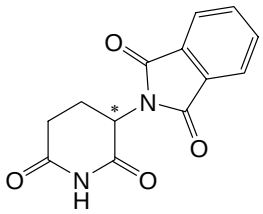
Si une molécule possède un centre de symétrie, elle n'est pas chirale, même si elle possède des centres asymétriques.

	
Cette molécule possède un centre de symétrie : elle est *achirale.*	STOP Cette molécule possède un **axe de symétrie** : elle est *chirale*, car elle n'est pas superposable à son image dans un miroir.

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.

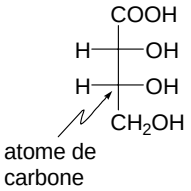
Au début des années 60, pour soigner les femmes enceintes souffrant d'anxiétés et autres nervosités, on leur administrait de la *Thalidomide*. La *Thalidomide* est une molécule chirale dont l'énantiomère *S* est un calmant doux, alors que l'énantiomère *R* n'a aucun effet comme calmant, mais est tératogène (qui conduit à des malformations sur le fœtus). La *Thalidomide*, ne contenait donc que l'énantiomère *S*, jusqu'au jour ou 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'ou venait le problème avant d'enlever la *Thalidomide* du marché.

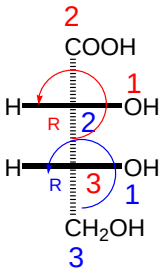


2. Représentation de Fischer

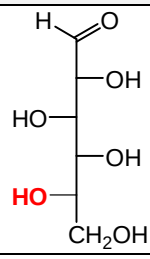
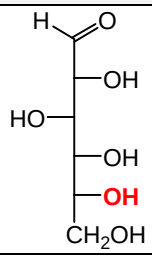
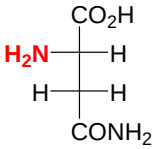
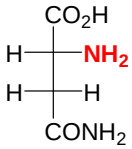
Certaines molécules possèdent plusieurs centres asymétriques. C'est le cas notamment pour les glucides (sucres ou *carbohydrate* en anglais). Pour ces composés, il existe plusieurs méthodes pour les représenter et notamment la méthodologie de Fisher. On parle alors de projection de Fischer ou représentation de Fischer.

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 :

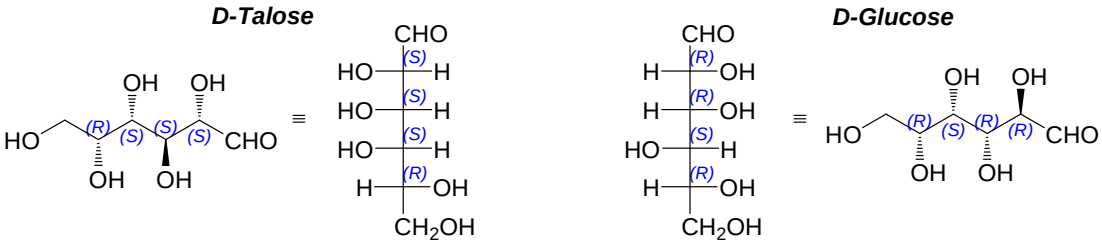




Pour les sucres, on parle souvent de composés *D* et *L*. Pour déterminer cette configuration on regarde le groupe hydroxyle (-OH) le plus en bas de la chaîne dans la représentation de Fischer. Si ce groupe est à droite alors le composé est *D* (*D* comme droite), si il est à gauche le composé est *L* (*L* comme Left qui signifie gauche en anglais). Pour les amino-acides, le problème est quasiment identique. Cette fois on regarde le groupe amino ($-NH_2$) 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*.

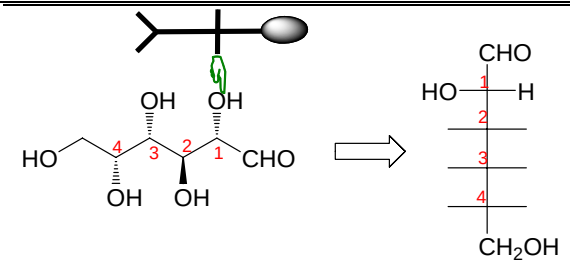
Sucre L	***Sucre D***	***Aminoacide L***	***Aminoacide D***
			

Le plus dur est de passer d'une représentation à l'autre et notamment de la représentation de Cram (chaîne en zig-zag) à une projection de Fischer. Pour cela, chacun possède ça technique personnelle. Cependant, il existe une méthode infaillible qui permet de passer d'un modèle à l'autre sans se tromper. Il suffit, dans la représentation de Cram, de déterminer la configuration absolue des différents carbones asymétrique et, de reporter cette configuration dans la projection de Fischer. Ci-dessous, sont représentés deux exemples concret celui du D-talose, et celui du D-glucose :

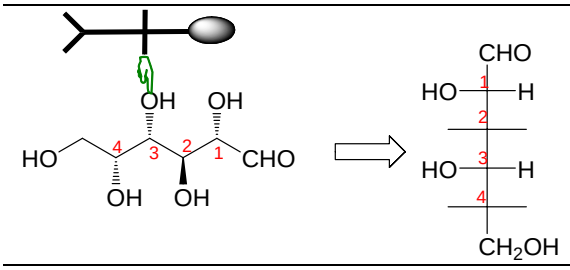


Bien sur, cette technique qui consiste à étudier la configuration de tous les carbones asymétrique sur les deux modèles, peut vite devenir fastidieuse. Il existe donc une méthode plus simple, que nous allons maintenant détaillée et qui permet de passer de la représentation Cram à la projection de Fischer. Une fois la technique comprise dans un sens, elle peut facilement s'adapter au passage de la projection de Fischer à la représentation de Cram.

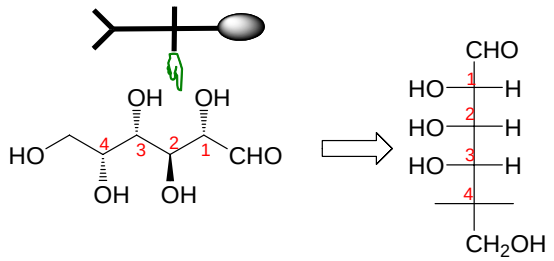
Notre exemple consiste à représenter le D-Talose en projection de Fischer depuis une représentation de Cram. Pour cela, il suffit de s'imaginer un petit bonhomme qui, au dessus de la molécule, regarde celle-ci. Sa main droite est représentée en vert. La tête de notre bonhomme doit **toujours** être orienté vers la fonction la plus oxydée (ici l'aldéhyde).



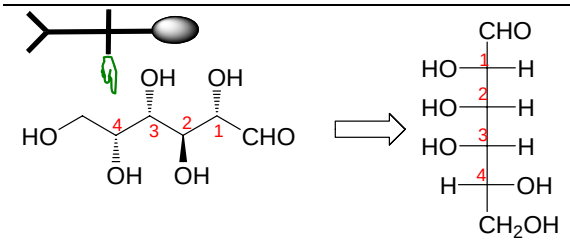
Si l'on regarde le carbone 1, on constate que le groupement hydroxyle (en représentation de Cram) est vers l'arrière, c'est-à-dire du coté la main gauche de notre bonhomme. Donc en projection de Fischer, ce groupement hydroxyle sera du coté gauche.



Dés lors, il apparaît clairement que, le groupement hydroxyle en position 3 est dans le même cas de figure que celui en position 1. On peut donc placer cet hydroxyle lui aussi à gauche sur la projection de Fischer.

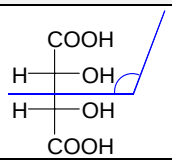
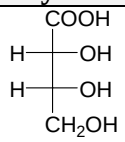
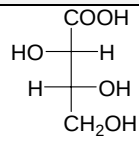


Concernant la position 2, la situation est inverse. En effet, pour notre bonhomme, ce carbone est plus loin que les carbones 1 et 3. On applique donc une règle complètement différente. **Tous ce qui, en représentation de Cram, se trouve du coté de la main droite de notre bonhomme, sera à gauche en projection de Fischer**. Ainsi le groupement hydroxyle en C_2 est en avant du plan et donc du coté de la main droite de notre bonhomme (en représentation de Cram), il sera donc à gauche sur la projection de Fischer.

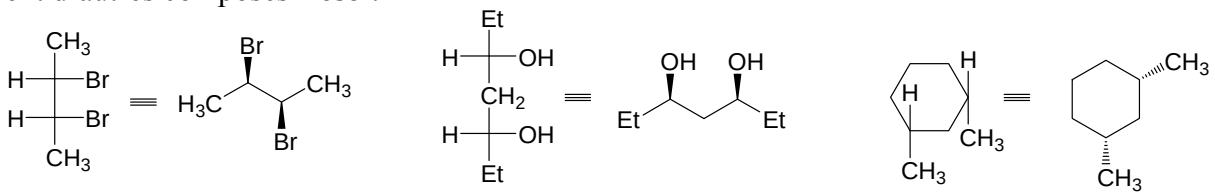


Exactement la même situation se produit concernant le carbone C_4. Dans ce cas l'hydroxyle est vers l'arrière, donc du coté de la main gauche, d'où on le retrouve à droite en projection de Fischer, ce qui va parfaitement avec la notation D du D-Talose.

Le gros problème de la chimie organique ce sont les vielles 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*.

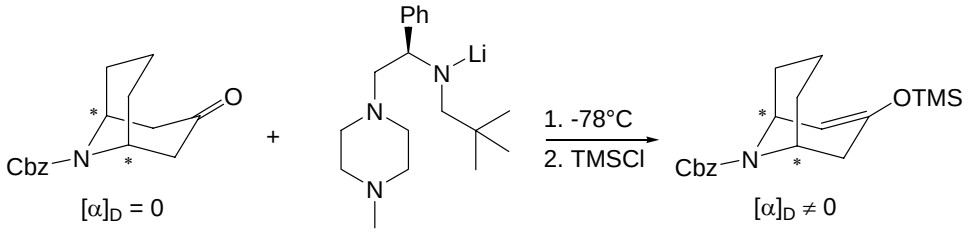
méso	**érythro**	**thréo**
		

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.

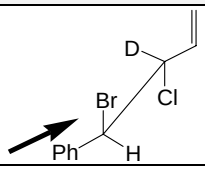
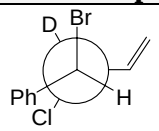
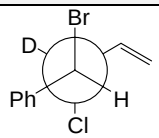


3. Représentation de Newman

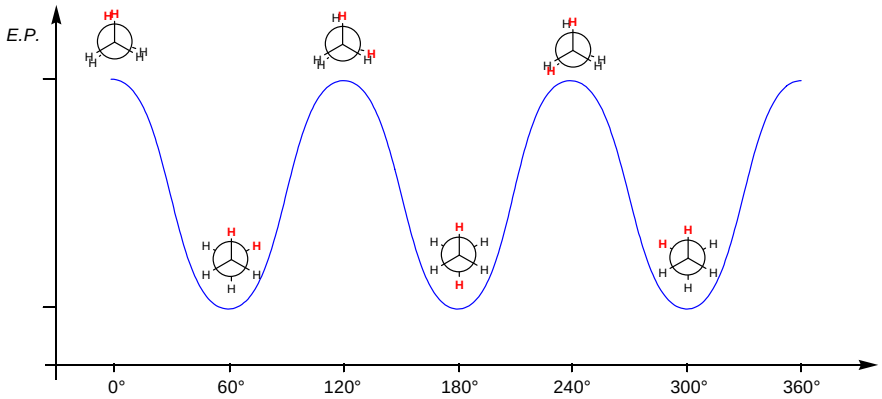
La représentation de Fisher est particulière aux sucres. Il existe une autre représentation, largement utilisée, celle de Newman. Pour illustrer cette méthodologie, prenons l'exemple de la molécule suivante PhCHBr–CDCl–CH=CH_2.

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.

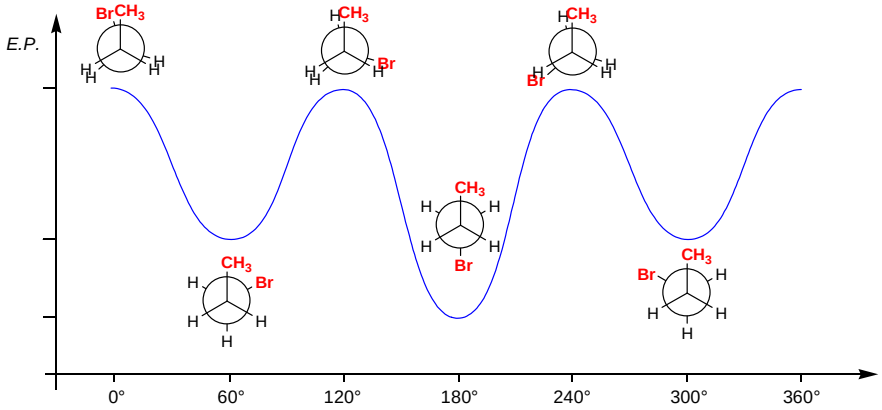
Les substituants peuvent être en position éclipsée (c'est-à-dire l'un derrière l'autre) mais c'est une position peu stable à cause de l'encombrement stérique. Ou bien en position décalée, c'est la position la plus stable.

Représentation cavalière	Position éclipsée	Position décalée
		

Comme on vient de le voir, dans une projection de Newman, il existe plusieurs façon de positionner les différents substituants les uns par rapport aux autres. Certaines positions (notamment les positions décalées) sont des positions préférées. Le diagramme énergique de la molécule d'éthane représente ces positions préférées, se sont celles qui sont d'énergie plus basses, donc plus stable.



D'après ce diagramme d'énergie, il apparaît qu'il existe deux formes possibles pour les conformères en projection de Newman. Sur ces deux conformères, la position éclipsée n'est pas stable, tout au moins elle est moins stable que la position décalée ou dite "gauche". Donc, dans le cas simple de l'éthane, on à deux niveaux d'énergie possible. Etudions maintenant le cas du 1-bromopropane.

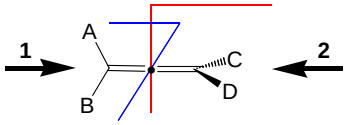


Dans le cas du 1-bromopropane, on remarque que l'on n'a plus globalement deux niveaux d'énergies, mais trois, avec un niveau très bas, tout au moins plus bas que les autres, c'est lorsque le brome et le méthyle sont éclipsée à 180°. C'est donc une conformation privilégiée.

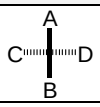
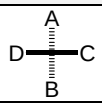
D'autres molécules présentent elles aussi une activité optique (c'est-à-dire qu'elles sont chirales) sans pour autant posséder de carbone asymétrique. C'est le cas par exemple des allènes ainsi que des biphényles. Dans ce cas on parle d'axe de chiralité.

4. Cas des allènes

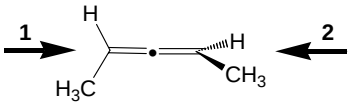
Les allènes sont des composés qui possèdent deux doubles liaisons l'une à côté de l'autre (C=C=C). Les orbitales π de ces doubles liaisons ne sont pas dans le même plan, mais dans des plans perpendiculaires.

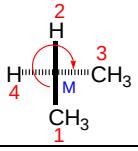
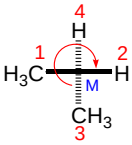


Ainsi, si l'on regarde dans le sens **1** ou dans le sens **2**, voici ce que l'on observe :

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 :



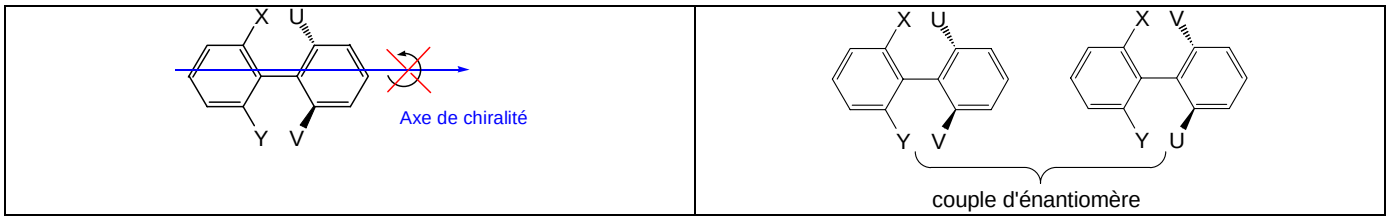
Sens **1**	Sens **2**
	

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.

5. 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 acronymes exotiques)

(***S***) (***R***)

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.

6. Tableau récapitulatif des isoméries

- Degré d'insaturation : Le degré d'insaturation d'une molécule représente le nombre d'insaturations présentent 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 :

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

Atomes tétravalents	Atomes trivalents	Atomes monovalents
C, Si, Ge, Sn, Pb	B, Al, Ga, In, Tl **N**, P, As, Sb, Bi	**H** Li, Na, K, Rb, Cs, Fr F, **Cl, Br, I**, At

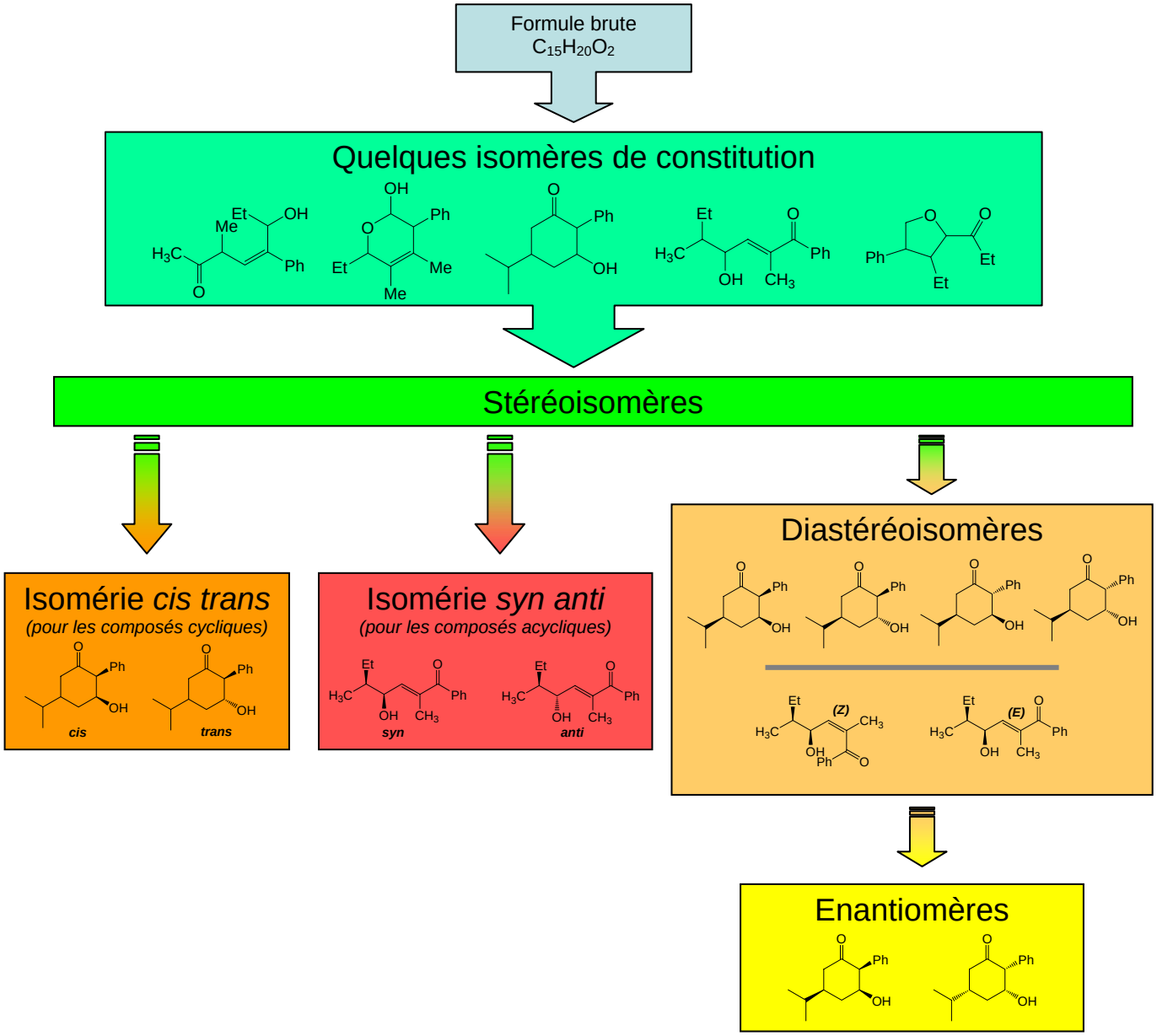
On remarquera que dans la formule suivante on ne tient pas compte des atomes divalents, tels que les atomes d'oxygène, ou de soufre… Un atome tétravalent est un atome tel que le carbone, ou le silicium. Un atome trivalent est l'azote par exemple, quand aux atomes monovalent ils sont plutôt nombreux,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

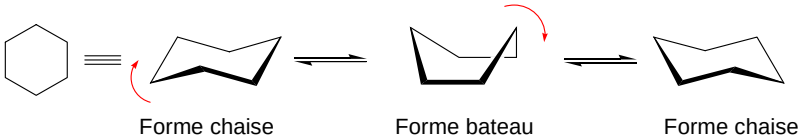
Le tableau ci-dessous regroupe toutes ces notions :


Formule brute
$C_{15}H_{20}O_2$
Quelques isomères de constitution
Stéréoisomères
Isomérie *cis trans*
(pour les composés cycliques)
cis
trans
Isomérie *syn anti*
(pour les composés acycliques)
syn
anti
Diastéréoisomères
(Z)
(E)
Enantiomères

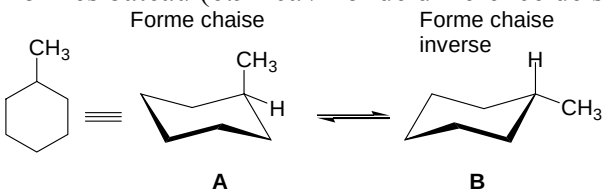
Conformations

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

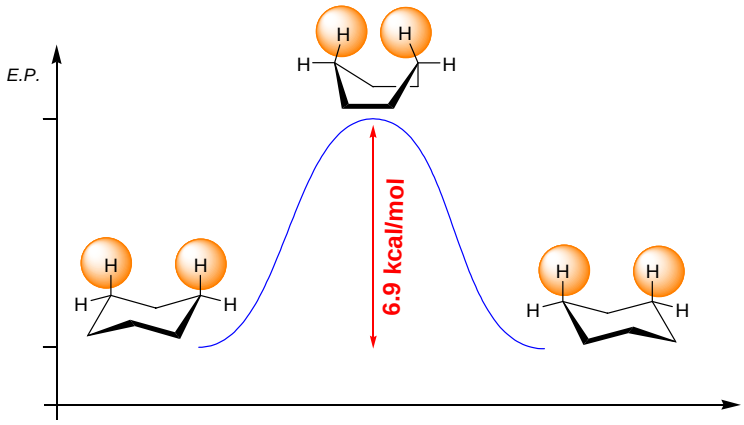
Les composés cycliques à 6 chaînons sont les plus intéressants. Nous étudierons donc ici les dérivés du cyclohexane. Pour représenter le cyclohexane, il existe trois possibilités : deux formes chaise et une forme bateau. Les flèches rouges représentent la partie qu'il faut tordre pour passer d'une forme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



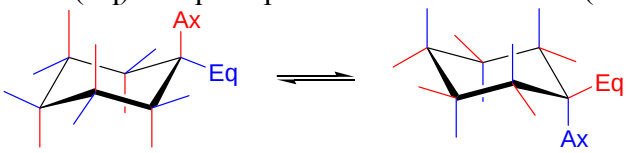
Le diagramme d'énergie entre les différentes conformations (chaise, bateau, chaise inverse) est représenté ci-dessous :



La plus grande stabilité des deux conformations chaises par rapport à la conformation bateau provient de l'encombrement du aux deux hydrogènes trop proches sur le conformère bateau.

Sur la forme chaise **A**, le groupe méthyle est en position axiale alors que sur la forme chaise **B** (chaise inverse de **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).

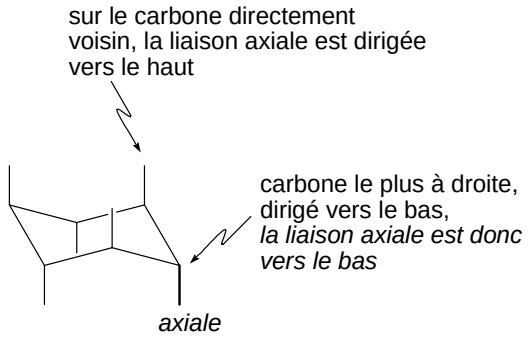


1. Comment positionner les liaisons axiales et équatoriales ?

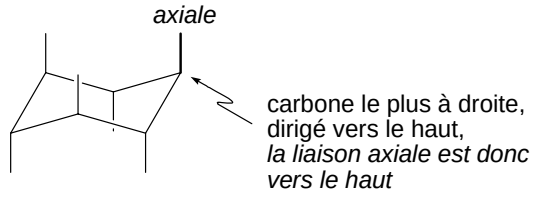
Le plus dur dans ces représentations de cyclohexanes, est de mettre correctement les liaisons

axiale et équatoriale. Heureusement, pour y arriver il existe quelques moyens simples. La première règle à retenir est que sur un carbone hybridé sp^3, toutes les liaisons partant d'un même atome de carbone sont distantes entre elle d'un angle de 109°27', ce qui, comme nous allons le voir, permet de placer les liaisons axiales et équatoriales que dans une et une seule position.

Dans un premier temps, pour positionner les liaisons axiales, il est nécessaire de regarder l'atome de carbone le plus à droite de ce cycle (ou conformation). Si cet atome est dirigé vers le haut, alors la liaison axiale est dirigée vers le haut. De plus les deux atomes de carbone voisin, auront leurs liaisons axiales dirigées vers le bas. En gros, quand, sur un carbone, une liaison axiale est dirigée vers le haut, alors sur le carbone voisin elle est dirigée vers le bas et réciproquement.

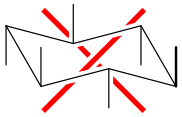


forme chaise

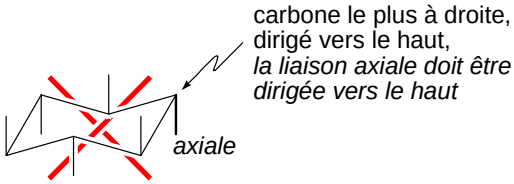


forme chaise inverse

En revanche, les deux représentations suivantes sont fausses car elles ne respectent pas cette règle que nous venons de voir.

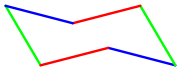


forme chaise

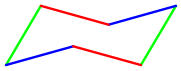


forme chaise inverse

Passons maintenant aux positions équatoriales : Pour cela, il est nécessaire de voir que dans une forme chaise, les six liaisons qui constituent le cycles sont parallèles deux à deux. Voir le schéma en couleur ci-dessous :

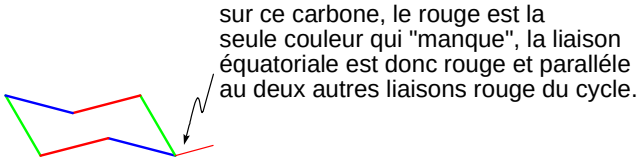


forme chaise

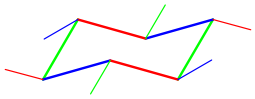


forme chaise inverse

Dés lors, il est simple de positionner les liaisons équatoriales de chaque carbone. En effet, pour un carbone donné, il suffit de regarder la couleur des deux liaisons qui lui arrive dessus. Par exemple, pour le carbone le plus à droite : une liaison bleue et une verte lui « arrive dessus », la liaison équatoriale sera donc rouge (la couleur qui manque) et parallèle au deux autres liaisons rouge du cycle.

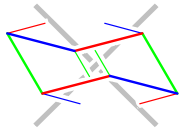


forme chaise

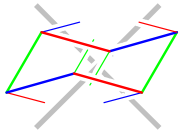


forme chaise inverse

La représentation suivante est fausse. En effet, même si elle respect bien ce jeux de couleur, il n'est reste pas moins qu'elle enfreint la règle absolue selon laquelle tous les angles de liaisons doivent être de 109°27'.



forme chaise

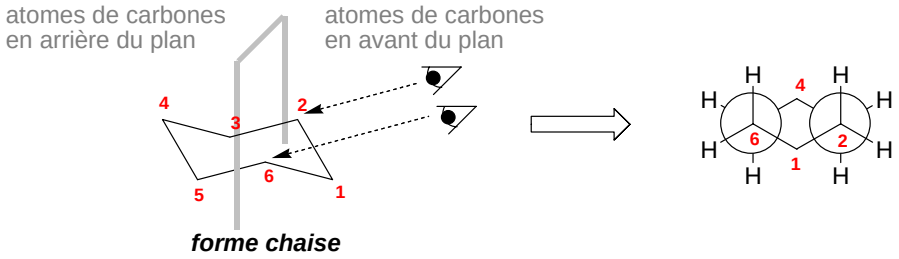


forme chaise inverse

2. Projection de Newman des cyclohexanes

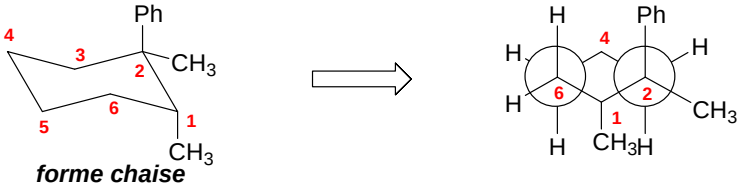
Comme nous l'avons vu au chapitre sur la stéréochimie, il existe plusieurs façons de représenter une molécule donnée. Certaines de ces représentations aidant bien à la compréhension des mécanismes réactionnels, ce qui est le cas notamment de la projection de Newman. Cette projection s'applique à de nombreuses molécules linéaires mais aussi à des molécules cycliques, comme les cyclohexanes qu'ils soient sous forme chaise, chaise inverse, ou bateau.

Comme son nom l'indique la projection de Newman est une projection selon un axe. Ainsi, pour les cyclohexanes, on se projette selon deux axes parallèles. Comme d'habitudes, une partie des carbones et leurs substituants seront vers l'avant alors que l'autre partie sera vers l'arrière.



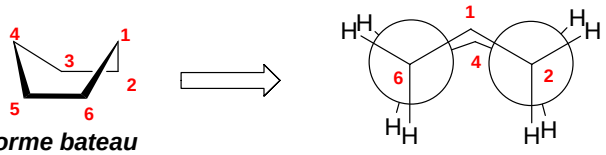
forme chaise

Exemple concret d'une forme chaise comportant des substituants :



forme chaise

Forme bateau :

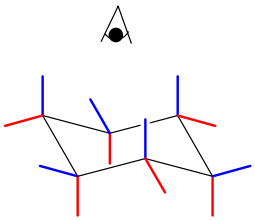


forme bateau

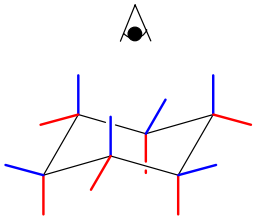
3. Passage de la représentation 2D à la conformation 3D

C'est une question qui revient souvent : comment faire pour passer de la représentation classique en deux dimensions à une conformation chaise ?

C'est en fait plutôt simple. En effet, en étudiant bien les conformations chaise et chaise inverse on constate que lorsqu'on les regardent vu de dessus, certaines liaisons (équatoriale et axiale) sont plus proche de notre œil, et donc à l'opposé certaines autres liaisons sont plus loin. Cette notion est illustrée ci-dessous : toutes les liaisons en bleue sont proches de notre œil alors que les liaisons en rouge sont plus éloignées (par rapport à celles en bleues).

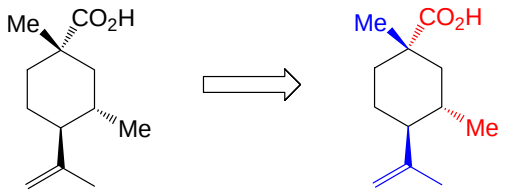


forme chaise

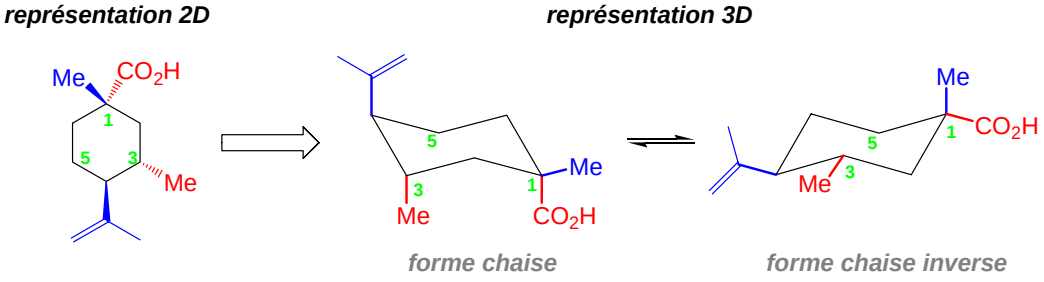


forme chaise inverse

Ensuite, sur la représentation en deux dimensions, il suffit de faire la même chose, c'est-à-dire que toutes les liaisons de cyclohexane, qui sont vers l'avant seront en bleue et celles vers l'arrière seront en rouge.



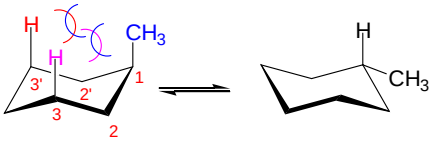
Puis, en numérotant les atomes de carbone dans les deux représentations (2D et 3D) on place les différents substituants sur le conformère.



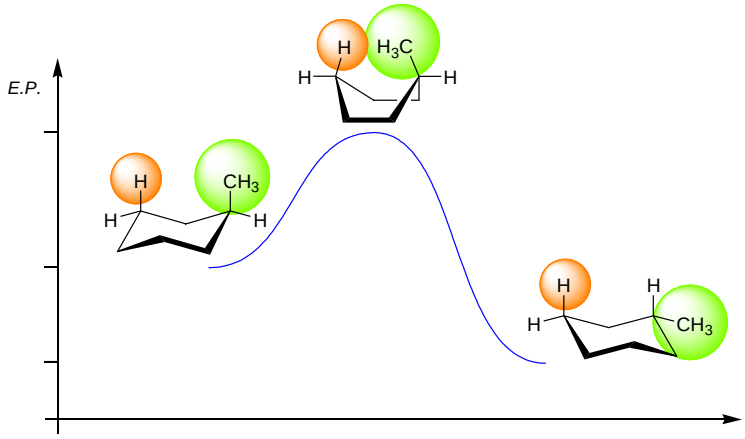
4. Stabilité des conformations chaise et chaise inverse

4.1 Cyclohexanes substitués

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'.

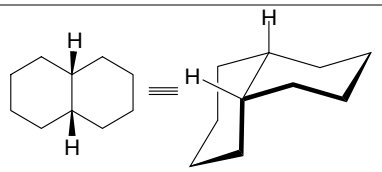
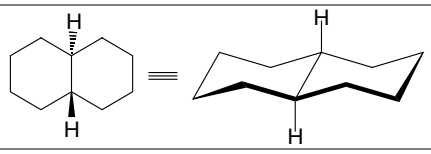


Le diagramme ci-dessous représente cela d'un point de vu énergétique. Sur le premier conformère on a alors une interaction 1,3-diaxiale, ce qui conduit à un conformère peu stable. Il faut donc passer au conformère chaise inverse dans lequel le groupe méthyle est en équatoriale, il en résulte donc un niveau d'énergie plus bas pour le conformère chaise inverse. Cependant, lors du passage au conformère chaise inverse, il est nécessaire de passer par la forme bateau, qui elle est élevée en énergie.



4.2 Décalines

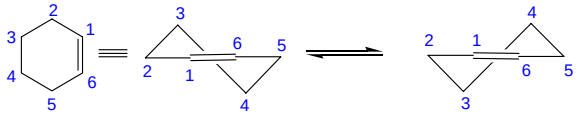
Etudions brièvement le cas des décalines c'est-à-dire de deux cycles à 6 chaînons accolés l'un à l'autre.

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

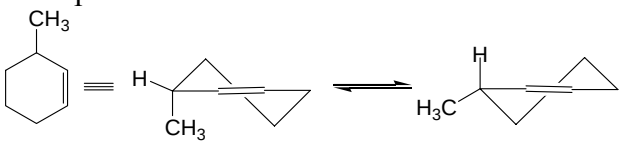
Conclusion : la décaline *trans* est privilégiée par rapport à la décline *cis*, car dans la *trans* il n'y a pas d'interactions 1,3 diaxiales.

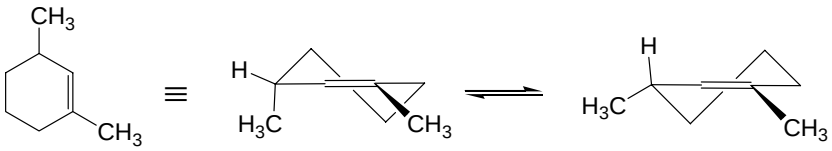
5. Systèmes cycliques insaturés

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



De même pour un système présentant une substitution on à :



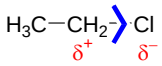


Avec, comme pour les systèmes saturés, des substituants en position axiale ou en position équatoriale. Cependant, dans ce cas on par plus souvent de positions *pseudoéquatoriale* et *pseudoaxiale*.

Effets électroniques

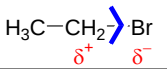
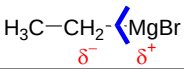
On note deux types d'effets électroniques, les effets inductifs qui sont liés à la polarisation d'une liaison, et les effets mésomères, qui sont dus à la délocalisation des électrons. Les deux effets peuvent exister ensemble dans une même molécule. Si on doit les comparer, alors on notera qu'un effet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

1. Effets inductifs

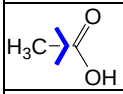
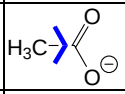
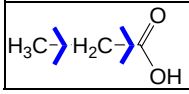
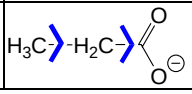


La polarisation de la liaison induit un déplacement d'électrons le long de la liaison σ : c'est l'effet inductif. δ^- représente une charge formelle négative et δ^+ représente une charge formelle positive.

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)
	
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
		3.77
		4.76
		4.86

Pour les groupements attracteurs on a : (NO_2 > F > Cl > Br > 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
I-CH$_2$-C(=O)OH	2.5	3.17
Br-CH$_2$-C(=O)OH	2.8	2.87
Cl-CH$_2$-C(=O)OH	3.0	2.85
F-CH$_2$-C(=O)OH	4.0	2.66

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

Acide	pKa
CO$_2$H	4.90
CO$_2$H, Cl	2.87
Cl, CO$_2$H	4.06
Cl, CO$_2$H	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.

2. Effets mésomères

Les effets mésomères sont dus à la délocalisation des électrons π 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).

2.1 Effet mésomère donneur + M

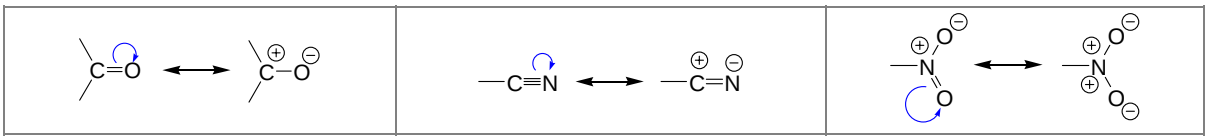
Classification de quelques groupements mésomères donneurs (classement du plus donneur au moins donneur) :

—NH$_2$ > —NHR > —NR$_2$ > —OH > —OR > —F > —Cl > —Br > —I

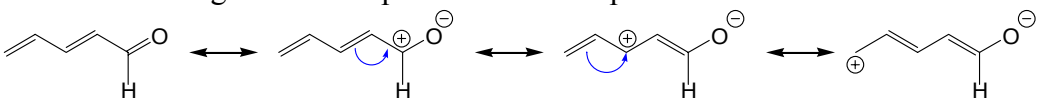
2.2 Effet mésomère attracteur - M

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.

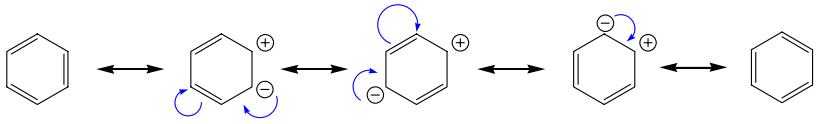
Lorsque l'on écrit des formes limites mésomères, il faut toujours respecter la neutralité de la molécule. Pour une molécule de départ, qui est neutre, toutes les formes mésomères doivent être globalement neutre (autant de charges plus que de charges moins).



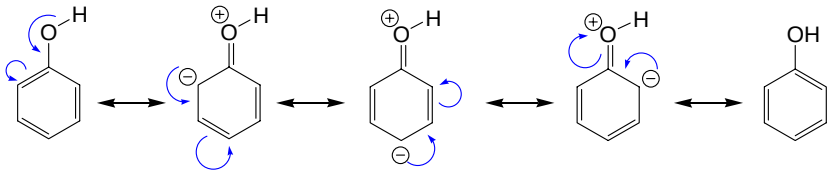
Transmission de l'effet mésomère assuré par conjugaison : l'écriture de ces formes mésomères permet de mieux comprendre où iront agir un électrophile et un nucléophile.



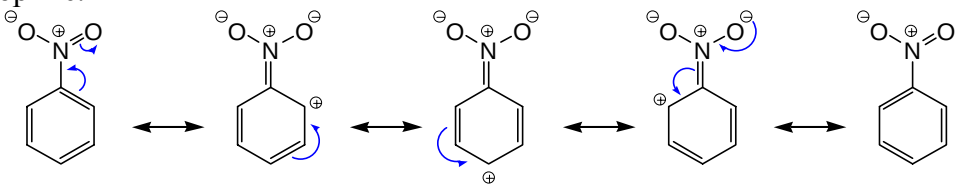
En effet, un nucléophile, espèce riche en électrons, ira réagir sur les positions pauvres en électrons c'est-à-dire la ou l'on a des charges positives.
Formes limites mésomère du benzène : l'écriture de ces formes limites permet de mieux comprendre les règles de régiosélectivité lors des substitutions électrophiles aromatiques.



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

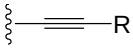
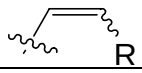


De même, on peut expliquer la substitution électrophile aromatique en position méta sur le nitrobenzène. En effet, dans ce cas, c'est une charge positive qui est délocalisé sur le cycle aromatique. Cette charge se retrouve en position ortho et para. Dans ces conditions, un électrophile ne peut venir 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.



3. Tables de données

3.1 Groupements à effets inductifs

Donneur (+I)	***Attracteur (-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	
	SO_2Ar	CO_2R	Ar
			

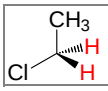
3.2 Groupements à effets mésomères

Donneur (+M)			***Attracteur (-M)***		
O^-	S^-	NR_2	NO_2	CHO	CN
NHR	NH_2	NHCOR	COR	CO_2H	SO_2R
OR	OH	OCOR	CO_2R	SO_2OR	$CONH_2$
SR	SH	Br	NO	CONHR	Ar
I	Cl	F	$CONR_2$		
R	Ar				

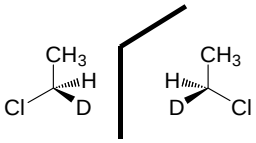
Protons énantio et diastéréotopiques

1. Protons énantiotopiques

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

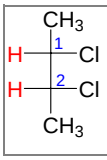
	Ici, le carbone n'est pas asymétrique. Néanmoins les deux protons en rouge sont énantiotopiques.

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.

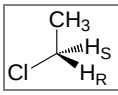
Des protons peuvent être énantiotopiques et ne pas être sur le même carbone :

	Les deux protons rouges sont énantiotopiques mais pourtant ils ne sont pas sur le même carbone. Mais cela vient du fait que la molécule est symétrique c'est-à-dire que les carbones 1 et 2 possèdent les mêmes substituants.

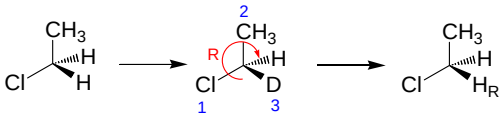
En ce qui concerne le groupe CH_3, ses protons ne pourront *jamais* être énantiotopiques. Car d'après la définition, il faut qu'en remplaçant un des hydrogènes par un deutérium on aboutisse à un couple d'énantiomères et donc que l'on forme un carbone asymétrique. Or $-CH_2D$ ne peut pas être un carbone 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.

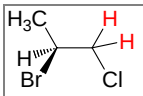
	Le proton H_R est dit proton *pro-R* alors que le proton H_S est dit *pro-S*.

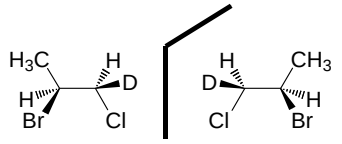
Pour attribuer la notation *R* ou *S*, il faut remplacer l'hydrogène par le deutérium puis on regarde la configuration du carbone asymétrique. Si cette configuration est *R* alors le proton énantiotopique est *pro-R*.



2. Protons diastéréotopiques

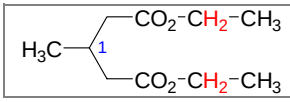
Des protons sont diastéréotopiques si en remplaçant un des protons par un atome de deutérium, on obtient une paire de diastéréoisomères.

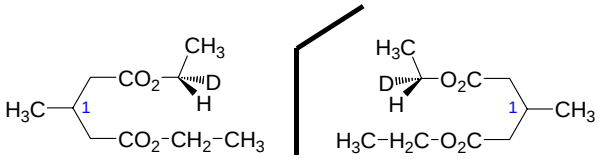
	Les deux protons en rouge sont diastéréotopiques. En effet, en remplaçant l'un d'eux par un deutérium obtient un couple de diastéréoisomères.



Souvent, mais pas uniquement, les protons en α 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 dédoublés intégrant chacun pour un proton.

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

	Dans cette molécule, il n'y a pas de centres asymétriques. Pourtant, les protons en rouge sont diastéréotopiques.



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

Etude des grandes fonctions

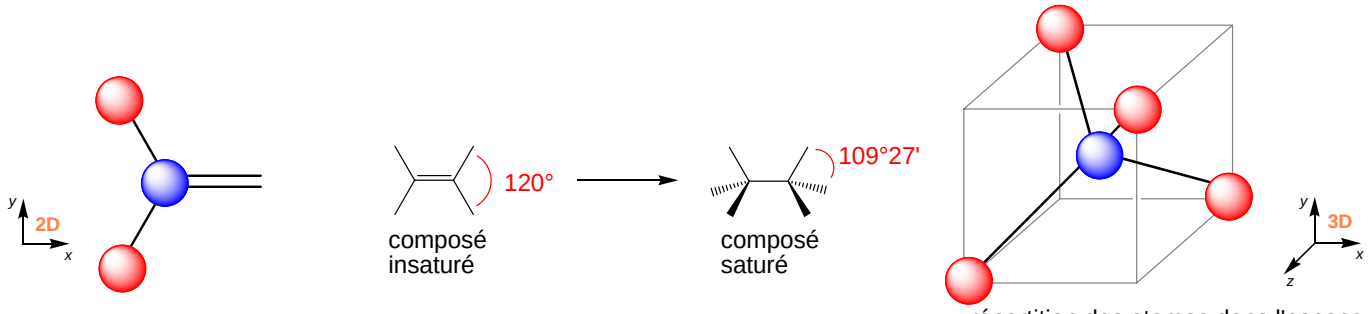
Alcènes

1. 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 telle double liaison est composée d'une liaison σ (sigma) et d'une liaison π (pi). La liaison π étant d'énergie plus faible que la σ, 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 (σ + π) est transformée en une liaison simple σ. **La double liaison agit comme un réservoir d'électrons**.
Energie des liaisons : E_σ = 108 kcal/mol. E_π = 65 kcal/mol. L'étude de ces énergies de liaisons nous montre bien que la liaison π est plus facile à rompre que la liaison σ ce qui explique que cette liaison π sera donc plus réactive et donc plus facile à rompre.

1.1 Angles et distances

Dans un système éthylénique (double liaison), les angles de liaisons sont de 120°, en revanche pour un système saturé (typiquement un alcane, ou tout au moins un carbone hybridé sp^3) les angles sont d'environ 109°. 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 $d_{C=C} < d_{C-C}$.

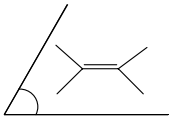


répartition des atomes dans l'espace sur un carbone sp^2

répartition des atomes dans l'espace sur un carbone sp^3

Pour déterminer la stéréochimie de la double liaison, on classe chacun des deux substituants d'un même carbone selon les règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog (voir le chapitre sur la stéréochimie). 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*) on parle aussi de composé *cis*, même si cette notation a tendance à disparaître). 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*) ou de stéréochimie *trans*.

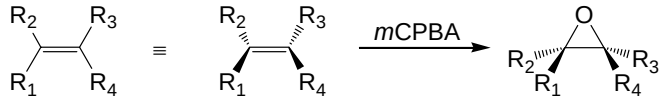
Z ou *cis* E ou *trans*



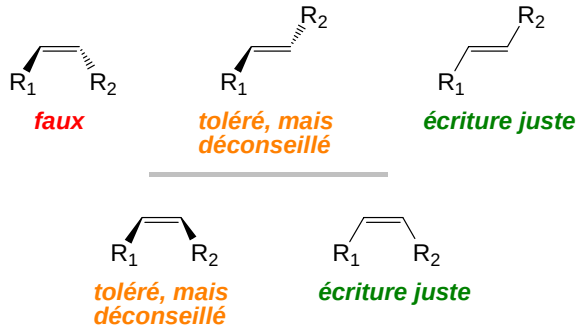
Les quatre substituants d'une double liaison sont dans un même plan.

1.2 Notation

A des fins purement pédagogiques, il est possible de représenter une double liaison avec des liaisons qui partent (de la double liaison) vers l'avant ou l'arrière de façon à mieux expliquer la formation d'un composé :



Cette notation, purement pédagogique, ne doit pas être généralisée car, comme on l'a vu les quatre substituants d'une double liaison sont dans le même plan.
Ainsi, les notations suivantes ne sont pas toutes conseillées :

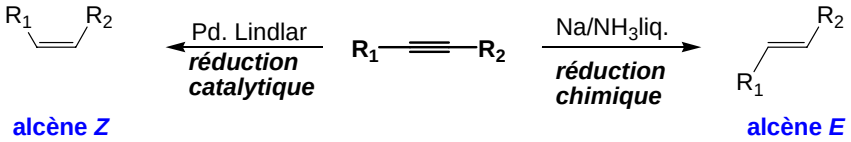


1.3 Préparation des alcènes

Il existe de nombreuses méthodes de préparation des alcènes, et la majorités seront développées en détails dans les chapitres suivants.

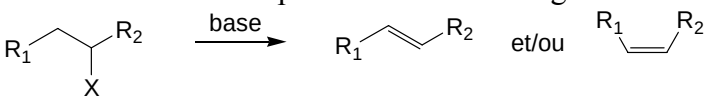
1.3.a Réduction des alcynes

A partir des alcynes, on peut soit par réductions, chimique ou catalytique, obtenir des alcènes de stéréochimie Z ou E. Pour plus de détail voir le chapitre sur les alcynes.



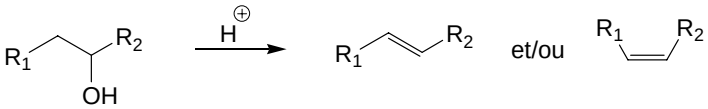
1.3.b Réaction d'élimination

A partir d'un dérivé halogéné, par action d'une base, on peut par élimination, synthétiser des alcènes. Pour de plus amples détails voir le chapitre des dérivés halogénés.



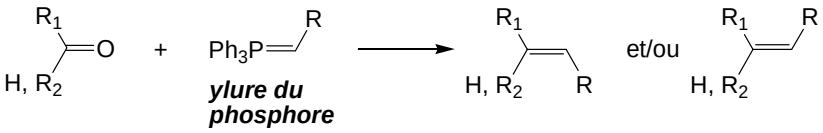
1.3.c Déshydratation des alcools

En milieu acide, les alcools peuvent subir des réactions de déshydration, c'est-à-dire de perte d'eau ce qui permet de former des alcènes. Voir le chapitre sur les alcools et les phénols.



1.3.d Réaction de Wittig

C'est une réaction entre un ylure de phosphore et un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone), ce qui conduit à la formation de l'alcène. Pour plus de détails, voir le chapitre sur les composés du phosphore.



2. Hydrogénation et hydroboration (*syn*-addition)

2.1 Hydrogénation

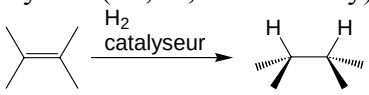
2.1.a Définitions

Il 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 hydrogénolysé par action d'hydrogène en présence de palladium, pour former l'alcool libre.

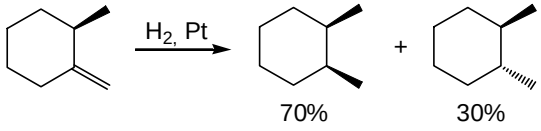
Sur les alcènes, on fait une *syn*-hydrogénation, c'est-à-dire que les deux hydrogènes s'additionnent du même côté de la double liaison. Pour connaître la face d'approche de l'hydrogène, il suffit de regarder le côté le moins encombré.

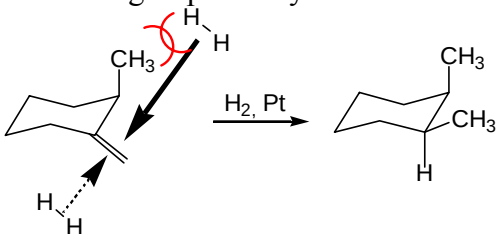
L'hydrogénation se fait avec un catalyseur (Pd, Pt, Ni de Raney)



2.1.b Exemple de *cis*-hydrogénation

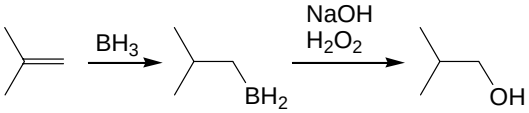
Ici on étudie l'intermédiaire, on constate ainsi que l'hydrogène se fixe préférentiellement sur la face opposée au groupe méthyle de façon à éviter toute gêne stérique avec le groupe méthyle.



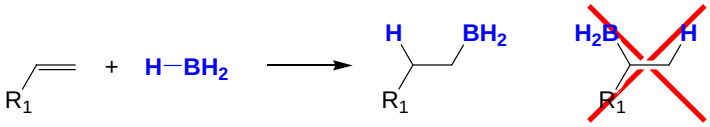


2.2 Hydroboration

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).



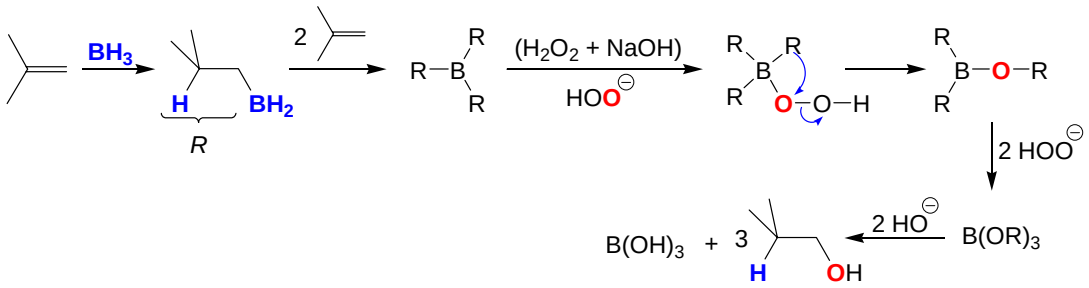
Ce qu'il faut donc retenir c'est que le bore s'additionne sur la double liaison carbone-carbone, selon le même type de mécanisme qu'avec l'hydrogène, on a donc une *syn*-hydroboration. De plus, l'atome de bore se positionne sur le carbone le moins encombré.
Ceci peut se résumer de la façon suivante :



produit non formé
car le bore est sur le carbone
le plus encombré

Bien sûr, ceci n'est qu'un résumé simpliste car dans la réalité on forme les deux composés, mais celui qui est barré d'une croix rouge est formé en très faible proportion par rapport à l'autre (moins de 10%). La réaction devient donc régiosélective.

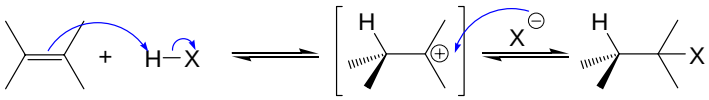
Mécanisme :



3. Additions électrophiles

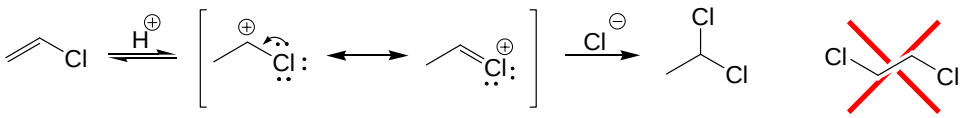
3.1 Hydrohalogénation

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, sauf si le dérivé halogéné est tertiaire (voir le chapitre sur les dérivés halogénés).

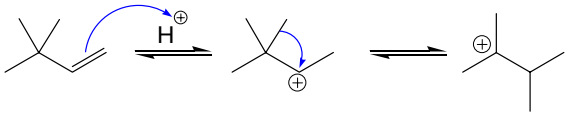
L'exemple ci-dessous illustre d'addition d'un hydracide (ici l'acide chlorhydrique) sur un composé chlorovinylique :



Dans ce cas, c'est le dérivé *gem*dichloré qui est formé, et ceci à cause de la formation du carbocation en α du chlore qui, par mésomérie, est stabilisé par les doublets de l'atome de chlore.

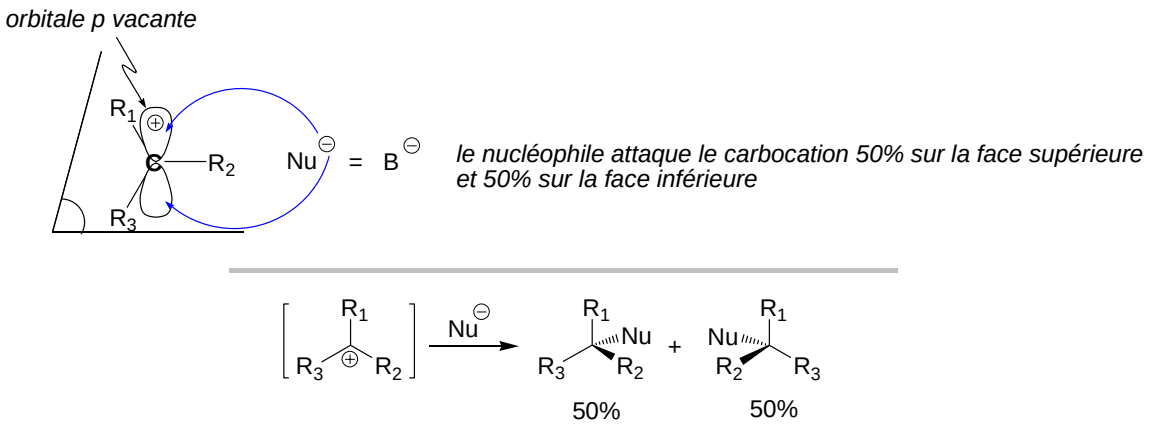
Un carbocation est une espèce plane, les trois substituants présents sur le carbone sont dans le même plan.

Mécanisme d'une réaction où le carbocation se réarrange : par migration d'un groupement CH_3, 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.

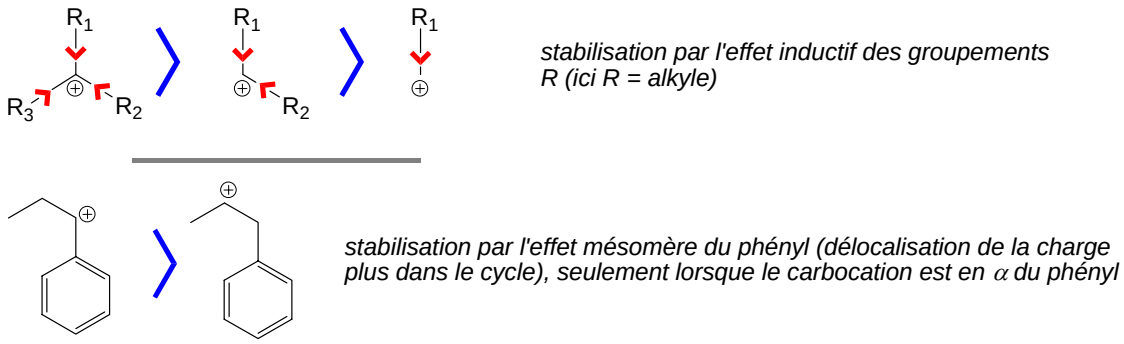


Revenons sur les carbocations : Comme l'on vient de le voir ce sont des espèces planes, c'est-à-dire que les trois substituants de ce carbone sont dans un même et unique plan. Un carbocation est une espèce électrophile avide d'électrons qui va donc réagir très vite avec les nucléophiles. Ces nucléophiles pouvant

venir attaquer le carbocation soit sur l'avant soit sur l'arrière. En fait, on observe 50% d'attaque sur l'avant, et 50% d'attaque vers l'arrière. ***Il y a donc racémisation sur ce centre***.



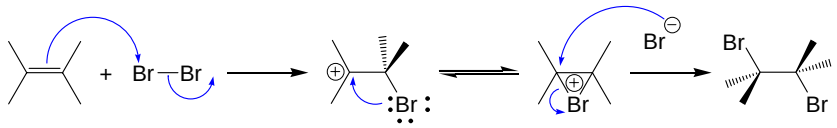
Concernant leur facilité de formation, on observe que plus un carbocation est stable et plus il sera facile à former (cette notion est fondamentale pour comprendre le mécanisme d'élimination E_1 qui passe par un intermédiaire de type carbocation *voir le chapitre sur les dérivés halogénés*). Comme on vient de le voir, un carbocation est une espèce pauvre en électrons, et donc celui-ci sera d'autant plus stable qu'il sera à proximité de groupements qui le stabilisent soit par effet inductif donneur, soit pat effet mésomère donneur. Ainsi, ***il est établi que les carbocations tertiaires sont plus stable que les secondaires, eux même plus stable que les primaires***. Bien sûr, tout dépend des groupements voisins.



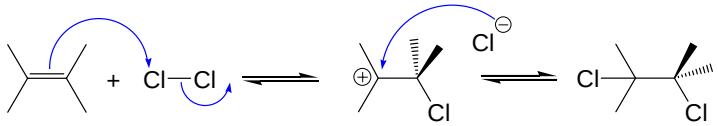
Avant d'aller plus loin, il est primordial de rappeler que l'effet inductif donneur des groupes alkyles sur le carbocation est important, mais faible en comparaison de l'effet mésomère donneur de ces mêmes groupes. En effet, l'effet mésomère donneur est du à l'hyperconjugaison par donation σ des liaisons C-H et C-C avoisinantes.

3.2 Halogénation

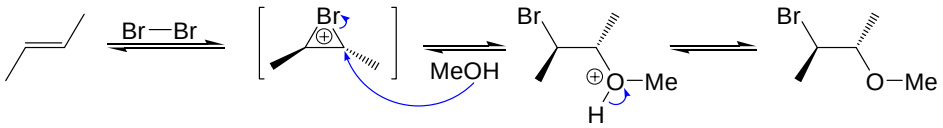
Lors de l'halogénation, il y a formation d'un pont halogénium avec ouverture en *anti*, et donc formation du composé dihalogéné en *anti*.



Cependant, d'un point de vu théorique, seul les halogénations avec $X_2 = Br_2$ et I_2 se déroulent selon ce mécanisme. En effet, lorsque l'on fait la même réaction avec le dichlore Cl_2, on n'observe pas le passage par ce pont halogénium, mais plutôt l'addition directe sur la double liaison avec formation d'un carbocation et addition de l'ion chlorure sur les deux faces de ce carbocation.

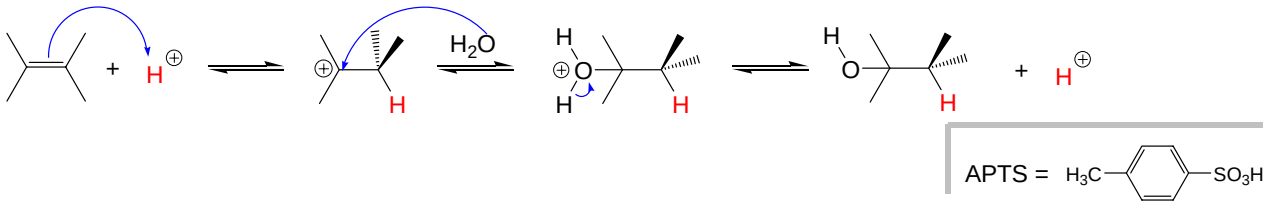


Dernier point à aborder concernant ce sujet, c'est l'utilisation du solvant de la réaction. En effet, lorsque celle-ci est effectuée dans un solvant non nucléophile comme CCl_4 on observe le comportement 'classique' décrit ci-dessus. Cependant lorsque l'on utilise solvant nucléophile tel qu'un alcool par exemple, après la formation du pont halogénium on observe une compétition entre l'attaque de X^- et celle du solvant.



3.3 Hydratation

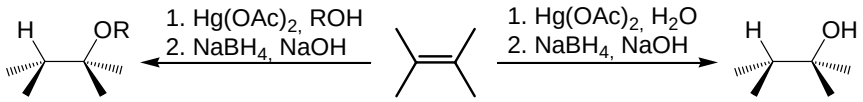
L'hydration est une réaction d'addition d'eau, que l'on peut schématiser de la façon suivante H-OH. Lors de cette réaction on a deux espèces riches en électrons il est donc nécessaire d'en appauvrir une, pour cela on utilise un catalyseur acide, c'est-à-dire des ions H^+. Cependant l'utilisation de cet acide doit être controlé de façon à avoir un acide dont le contre ion n'est pas nucléophile afin d'éviter les réactions d'additions d'hydracides sur l'alcène. Typiquement les acides utilisés sont l'acide sulfurique, donc le contre ion HSO_4^- n'est pas nucléophile, ou l'APTS (acide paratoluène sulfonique) qui lui aussi possède un contre ion non nucléophile.



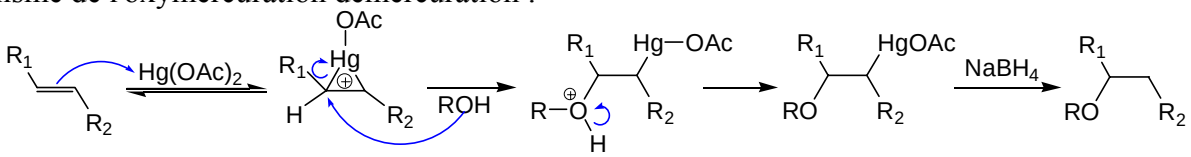
A noter que dans cette réaction, l'acide est un catalyseur, et qu'il est régénéré en fin de réaction.

3.4 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, c'est donc une réaction d'hydratation sans réarrangement de carbocation.



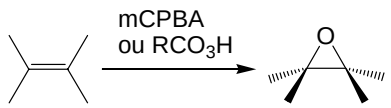
Mécanisme de l'oxymercuration démercuration :

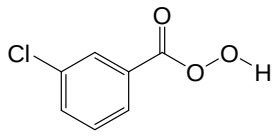


4. Oxydations

4.1 Epoxydation

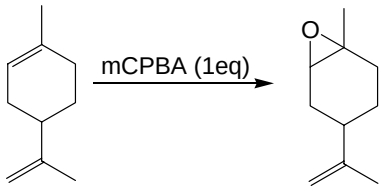
Pour faire cette réaction on utilise un peracide (3 oxygènes). Le plus couramment utilisé est le *m*CPBA c'est-à-dire le **m**éta **C**hloro**P**er**B**enzoïc **A**cid (en anglais). On peut ensuite procéder à l'ouverture d'un tel cycle (voir Dihydroxylation).





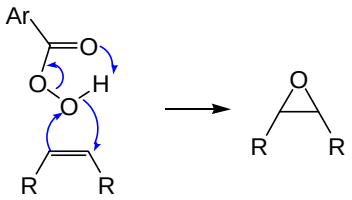
***m*CPBA**

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.

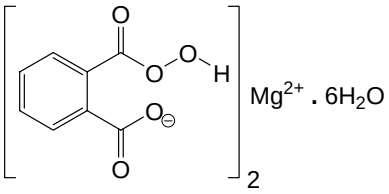


Exemple d'époxydation sélective de l'oléfine trisubstituée plus riche en électrons que l'oléfine disubstituée donc plus réactive.

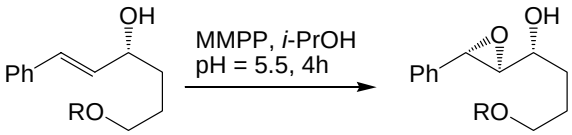
4.1.a Mécanisme



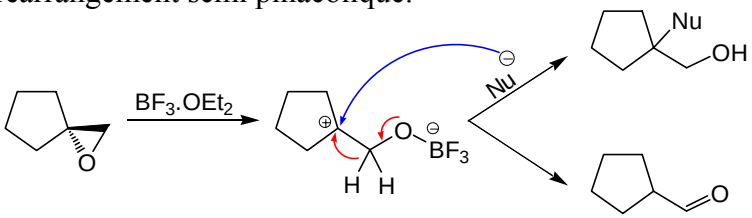
Depuis maintenant quelques années, le MMPP (magnésium mono peroxyphtalate) est utilisé comme agent d'époxydation des doubles liaisons. (*Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 35.)



MMPP

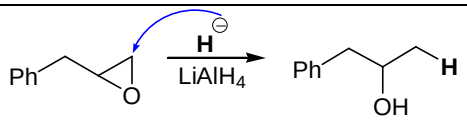


Dans ce dernier exemple, le MMPP montre toute sa "puissance". En effet, la même époxydation réalisée en présence de *m*CPBA ne donne pas l'époxyester désiré.
Un époxyde peut être ouvert en milieu acide (un acide au sens de Lewis, comme $BF_3.OEt_2$ par exemple). Si on place un nucléophile dans le milieu réactionnel, alors celui-ci réagit sur le carbocation formé, sinon le carbocation subit un réarrangement semi pinacolique.



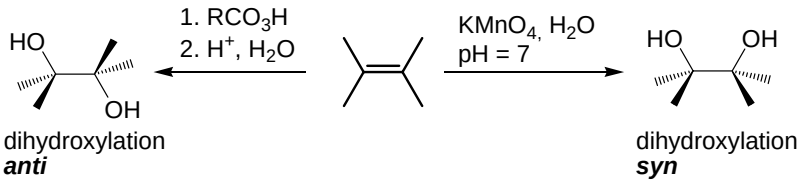
4.1.b Ouverture des époxydes par attaque d'hydrure

L'hydrure arrive sur le carbone le moins substitué.

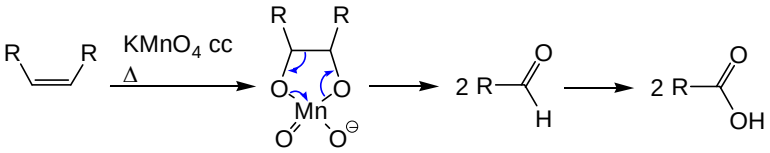


4.2 Dihydroxylation

La réaction de dihydroxylation 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 (OsO_4 cat., H_2O_2). L'inconvénient de cette dernière méthode est que le composé à base d'osmium coûte cher et qu'il est très toxique.

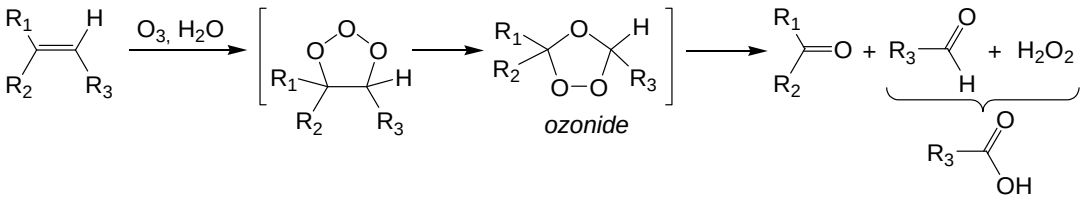


Lorsque l'on utilise $KMnO_4$ comme oxydant, il est nécessaire de faire attention aux conditions opératoires. L'utilisation de $KMnO_4$ concentré à chaud conduit à la coupure de la liaison carbone-carbone, selon le mécanisme suivant :

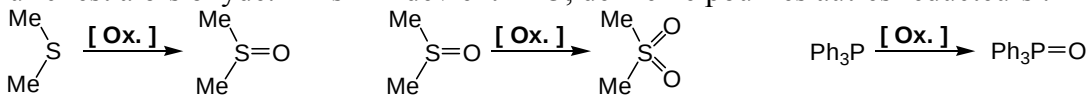


4.3 Ozonolyse

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 du Zinc en poudre ou du diméthyle sulfure. A noter que lors que la première étape, il se forme un composé que l'on nomme *ozonide*, il faudra alors ouvrir cet ozonide pour avoir les dérivés carbonylés.



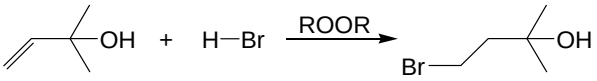
Afin d'éviter la formation de l'acide carboxylique à partir de l'aldéhyde, on utilise un réducteur dans le milieu. Celui-ci est alors oxydé. Ainsi Zn devient ZnO, de même pour les autres réducteurs :



5. Addition radicalaire

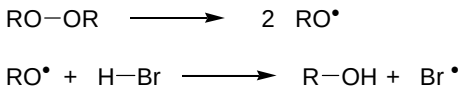
- Effet Karash : L'effet Karash permet de faire une hydrohalogénation de façon anti-Markovnikov. Car ici la réaction n'est pas ionique, il ne se forme donc pas de carbocation. La réaction est radicalaire, et se fait en présence de peroxyde, pour initier la formation du radical $Br^{\cdot}$ (pour de plus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

Etude du mécanisme :

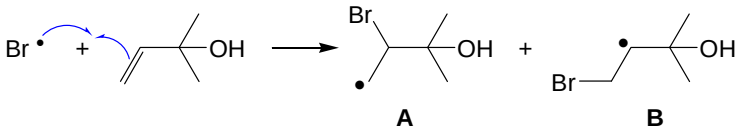


La bromation par HBr en présence d'un peroxyde permet de former un radical $Br^{\bullet}$, qui va s'additionner sur la double liaison de façon à former le **radical le plus stable**. C'est donc une réaction en trois étapes :

i. *étape d'initiation* : au cours de cette étape on forme le radical $Br^{\bullet}$ à l'aide du peroxyde :

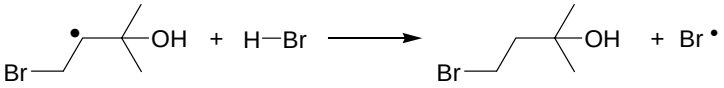


ii. *étape de propagation* : étape au cours de laquelle le radical $Br^{\bullet}$ va réagir sur l'alcène pour former le radical le plus stable :

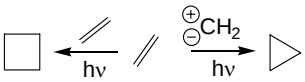


A est un radical primaire, donc non stabilisé, or **B** est un radical secondaire stabilisé donc il sera formé de façon privilégiée.

iii. *étape de terminaison*: étape dans laquelle le radical carboné est transformé en molécule non radicalaire, et permet de régénérer le radical $Br^{\bullet}$:

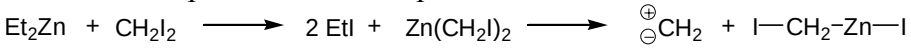


6. Cycloaddition

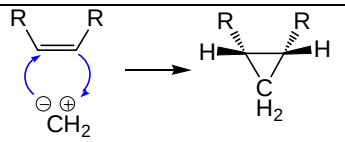


D'autres types de cycloadditions existent, la plus connue d'entre elles est la réaction de Diels – Alder, typiquement les réactions de [4+2], pour cela voir le chapitre sur les cycloadditions.

La formation du carbène "CH_2" peut être obtenue par la méthode de Furukawa.



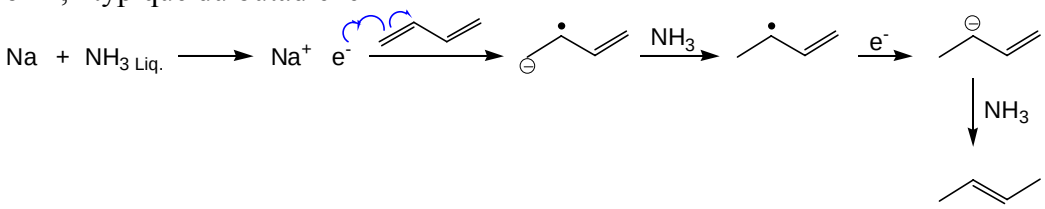
Mécanisme de la formation du cyclopropane :



7. Diènes

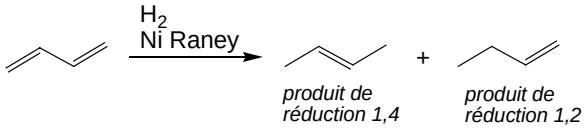
7.1 Réduction chimique

Hydrogénation 1,4 typique du butadiène



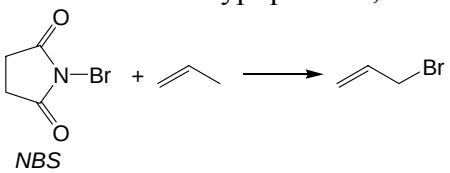
7.2 Réduction par le nickel de Raney

Lors de cette réduction du butadiène, on observe un mélange de produits de réduction 1,4 et 1,2.



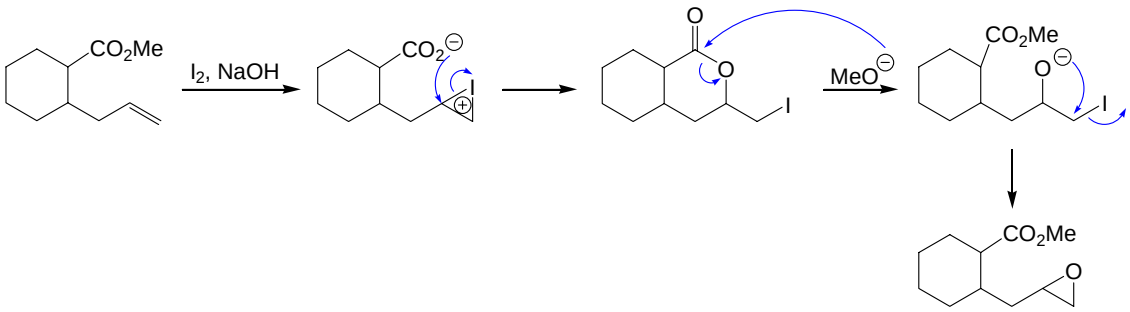
8. Substitution

On parle ici de substitution en α 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. Typiquement, la NBS est une donneur de Br^+.



9. Iodoéthérification

Dans cette séquence, la double liaison C-C qui réagit logiquement comme un réservoir d'électrons, est transformée en une électrophile grâce à I^+ provenant de la NIS. Il se forme alors un pont iodonium, c'est sur ce pont iodonium qu'un nucléophile (ici le carboxylate) va réagir, pur faire la réaction de iodoétherification.



10. Métathèse des oléfines

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

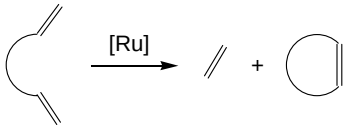
- RCM pour "***R**ing **C**losing **M**etathesis*" ce qui signifie que la réaction de métathèse permet de "fermer" une chaîne carbonée. Dans ce cas, le composé de départ comporte deux insaturations. Attention, si les

insaturations sont trop encombrées, la réaction de métathèse ne peut avoir lieu.

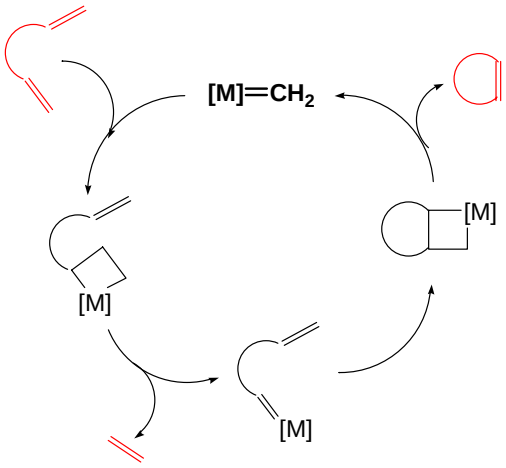
- ROM pour "***R**ing **O**pening **M**etathesis*" ce qui signifie l'inverse c'est-à-dire qu'ici on ouvre une double liaison.
  Pour plus de détails voir le chapitre sur la chimie du ruthénium.

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.

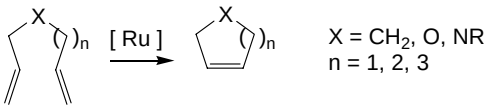


Mécanisme de la réaction :

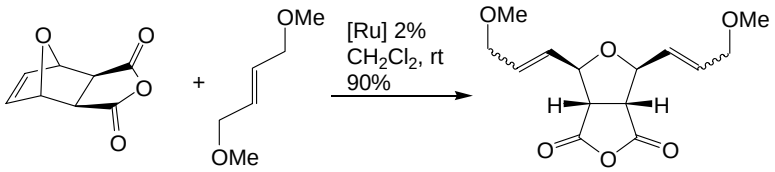


Cette réaction permet donc de former des cycles comportant une insaturation. On peut alors former des cycles à 5, 6, 7, ... ainsi que des "grands" cycles. Ceci dit, on note néanmoins quelques exceptions quant à la formation de ces cycles, mais nous ne rentrerons pas ici dans de tels détails.

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.


O
O
O
O
+
OMe
OMe
[Ru] 2%
CH2Cl2, rt
90%
OMe
OMe
O
H
H
O
O
O

Alcynes

1. Généralités

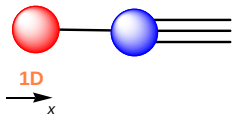
Les alcynes, ou composés acétyléniques, sont des produits qui possèdent une triple liaison c'est-à-dire 1 liaison σ (sigma) et deux liaisons π (pi). Il sera donc possible de faire des réactions d'addition sur une, voir les deux, insaturations de ce type de composés.

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 :

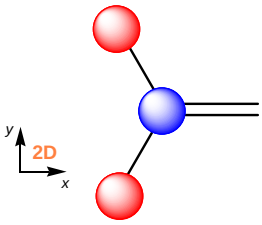
$$d_{C\equiv C} < d_{C=C} < d_{C-C}$$

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*).

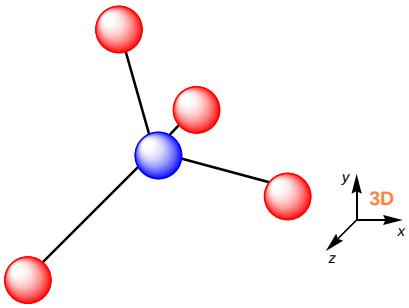
Alcynes vrais *Terminal alkynes*	Alcynes disubstitués *Internal alkynes*
—C≡C—H	—C≡C—



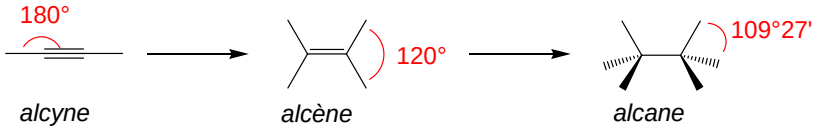
répartition des atomes dans l'espace sur un carbone *sp*



répartition des atomes dans l'espace sur un carbone sp^2

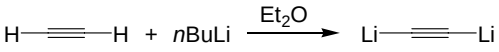


répartition des atomes dans l'espace sur un carbone sp^3

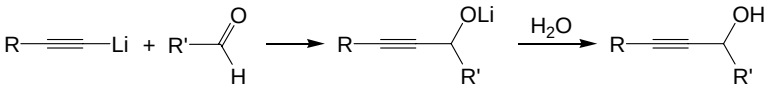


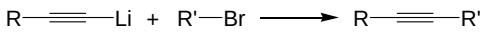
2. Acidité

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°C par exemple, les conditions sont moins favorables et l'on arrache qu'un seul hydrogène.



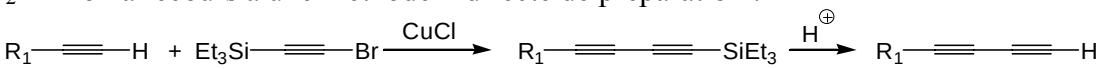
L'entité formée peut réagir sur divers composés pour former des produits contenant une triple liaison :





- Réaction de Cadiot – Chodkiewicz :

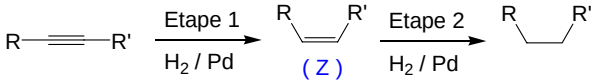
L'amine primaire permet de déprotoner l'acétylénique qui va alors réagir avec le cuivreux pour former un cuivreux acétylénique.
Lorsque R_2 = H on a recours à une méthode indirecte de préparation :



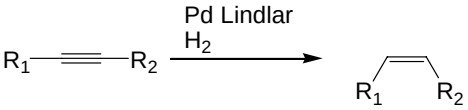
3. Réduction

3.1 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.

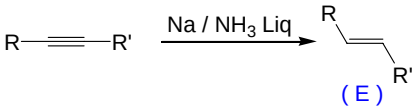


Le catalyseur de Lindlar permet quant à lui de réduit un alcyne en alcène de stéréochimie *Z* sans qu'il n'y ai de sur réduction et donc formation de l'alcane correspondant. Cette réduction se fait en présence d'hydrogène et du catalyseur au palladium empoisonné par du carbonate de calcium et de l'acétate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



3.2 Réduction chimique

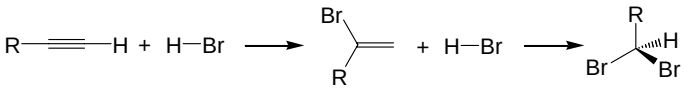
La réduction chimique permet quant à elle de s'arrêter à l'alcène de configuration E. On peut la faire soit avec du Sodium dans l'ammoniaque (Na/NH_3 Liquide), soit avec du Lithium dans l'ammoniaque (Li/NH_3 Liquide). Ce qui nécessite de travailler à basse température, c'est-à-dire vers -40°C, de façon à ce que NH_3 qui est un gaz à température ambiante, se liquéfie.



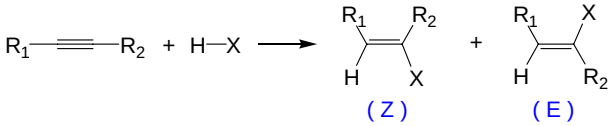
4. Additions électrophiles

4.1 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.

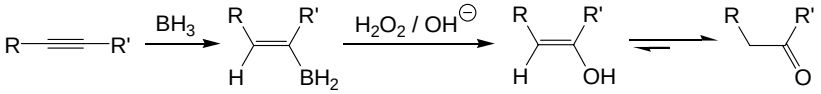


Ici on a fait l'addition sur un alcyne vrai, mais en faisant la même réaction sur un alcyne disubstitué, et en n'additionnant qu'un seul équivalent d'hydracide, on aboutit à un mélange d'alcènes Z et E. Les proportions sont variables, le composé E est favorisé pour des raisons thermodynamiques. (***Attention*** : ici pour faire simple, exceptionnellement, on attribue la configuration Z et E en considérant que R_1 et R_2 sont les groupements prioritaires).



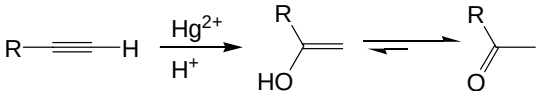
4.2 Hydroboration

Là encore l'hydroboration se fait du côté le moins encombré, mais cette fois elle aboutit à la formation d'un énol 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_3 mais il est préférable d'utiliser BR_3 avec un groupe R volumineux afin d'améliorer la régiosélectivité.



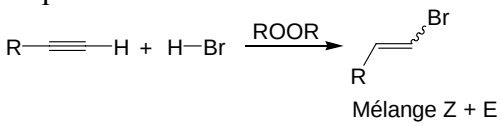
4.3 Hydratation

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.



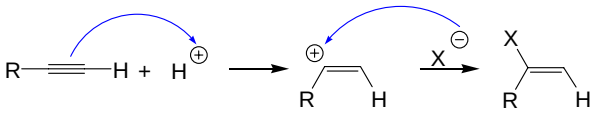
4.4 Addition anti-Markovnikov

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 :

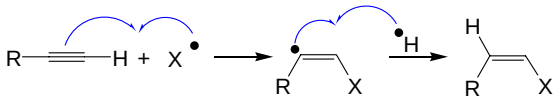


Séance de rattrapage pour ceux qui n'auraient pas bien suivi :

- 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 H^+ sur notre insaturation, il se forme donc un carbocation (qui bien sûr doit être le plus stable possible). Puis ensuite Br^- vient taper sur le carbocation de façon à donner le produit final.

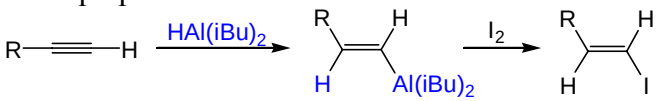


- Si on fait une addition d'hydracide sur une triple liaison, ou une double, et que cette addition est de type anti-Markovnikov, alors dans un premier temps, avec le peroxyde, on forme un radical $X^{\cdot}$, qui va venir taper sur l'insaturation. Donc notre radical doit être lui aussi le plus stable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



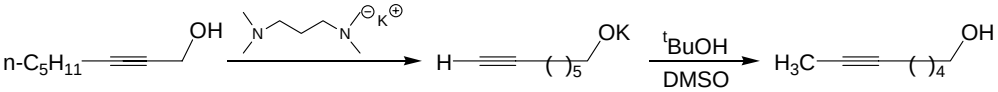
Conclusion : Dans un cas l'halogène "arrive en dernier" sur le substrat, alors que dans l'autre cas il "arrive en premier". Cette "légère" différence suffit à elle seule à expliquer la régiosélectivité de l'addition.

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* :



5. 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

1. 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 :

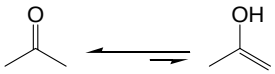
- qu'il possède *4n + 2* électrons π (pi) (n=0, 1, 2, ...). C'est la règle de Hückel.
- que tous les électrons π soient dans un même plan.

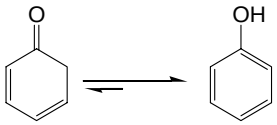
Si ces deux conditions sont respectées alors le composé est aromatique. Si un composé ne possède que 4n électrons π alors on dit qu'il est anti-aromatique. Il existe donc trois catégories de composés : les aromatiques qui possèdent 4n +2 électrons π, les anti-aromatiques qui ne possèdent que 4n électrons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

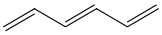
Il faut voir l'aromaticité comme une énergie de stabilisation. Si un composé à la possibilité, par une forme tautomère, de devenir aromatique alors c'est cette forme qui sera privilégiée car c'est celle qui donne la plus grande stabilité.

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.





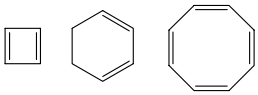
1.1 Composés non aromatiques



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

1.2 Composés anti-aromatiques

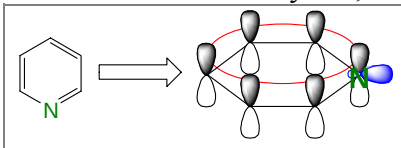
Tous les composés représentés ci-dessous sont anti-aromatiques, ils possèdent tous 4n électrons π.



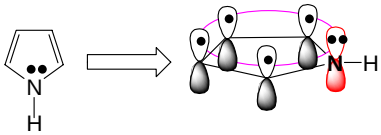
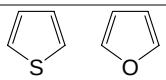
1.3 Composés aromatiques

Le chef de fil des composés aromatiques n'est autre que le benzène. Il possède bien *4n+2* électrons π avec n=1 et de plus tous ses électrons π 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 π 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 π à l'aide d'un 'cercle', ce qui met peut-être mieux en évidence le fait que les électrons π sont délocalisés sur tous les carbones.

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

	C'est exactement le même cas qu'avec le benzène, enfin presque car ici l'atome d'azote possède un doublet libre (en bleu), c'est-à-dire deux électrons. Mais ce doublet n'est pas dans le même plan que les électrons π. Donc la règle des *4n+2* électrons π est respectée.

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

	Toujours la même chose, c'est-à-dire 4n+2 électrons π. Mais cette fois-ci le doublet libre de l'azote (en rouge) participe à l'aromaticité. Conséquence directe de cette participation, le pyrrole est moins basique que la pyridine car dans le pyrrole le doublet libre de l'azote n'est plus libre, mais engagé dans l'aromaticité alors que dans la pyridine il est libre.
	Le thiofène et le furanne présentent eux aussi un caractère aromatique pour les mêmes raisons que celles invoqués pour le pyrrole.

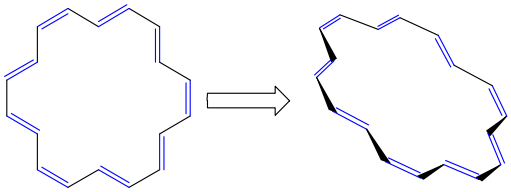
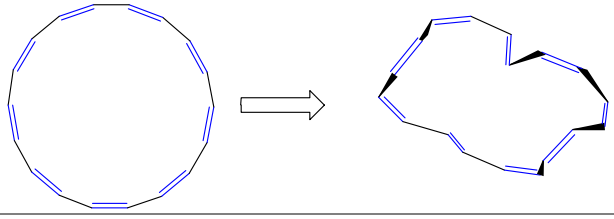
1.4 Composés aromatiques chargés

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

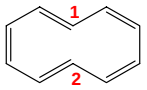
Composés chargés aromatiques	Composé neutre non aromatique

1.5 Cas particuliers

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 π. Donc le [18]-annulène répond à la règle de Hückel des 4n+2 électrons π 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.

trans-trans-cis-trans-trans-cis-trans-trans-cis-[18]-annulène	cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-cis-[18]-annulène
	
Cet isomère est aromatique car tous ces électrons π sont dans un même plan.	Ici l'isomère n'est pas aromatique car la représentation en 3D nous montre que les électrons π ne sont pas dans un même plan.

Autre exemple :

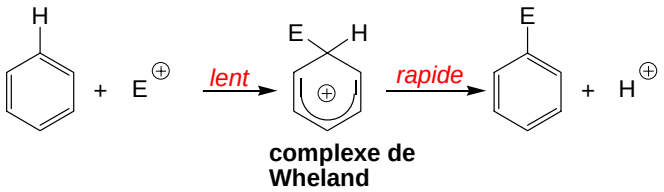


Ce composé n'est pas aromatique, car les deux protons sur les carbones 1 et 2 occupent le même espace ce qui déstabilise cette molécule et la rend non plane.

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

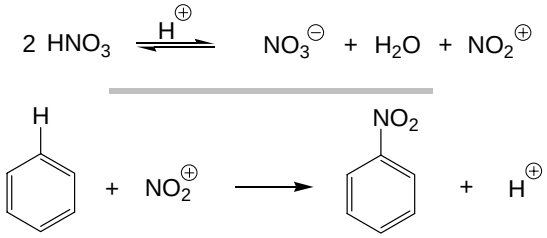
2. Substitutions électrophiles S_EAr

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 Wheland. Lors de la seconde étape on regagne l'aromaticité.



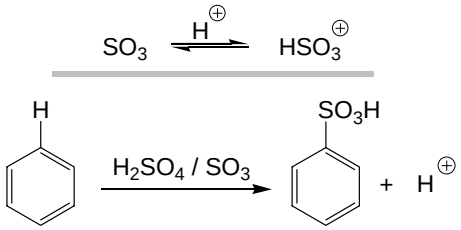
2.1 Nitration

La réaction de nitration permet d'introduire le groupement NO_2 sur un cycle aromatique. Pour cela on utilise un mélange $HNO_3 + H_2SO_4$ ce qui permet de former l'entité électrophile NO_2^+.



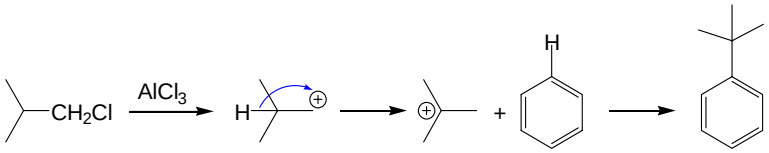
2.2 Sulfonation

Pour faire une sulfonation on a besoin de former l'entité électrophile HSO_3^+, obtenue par le mélange de H_2SO_4 et de SO_3. Cette réaction est réversible (H_2O, H^+ catalytique, 100°C) l'utilité d'une telle réaction réversible est détaillée plus loin.



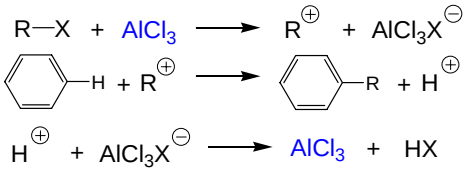
2.3 Alkylation

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.



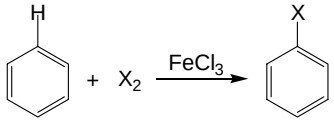
Mécanisme général de la réaction de Friedel et Crafts : L'acide de Lewis (en bleu) est introduit en quantité catalytique car comme on le voit il est régénéré au cours de la réaction. Cet acide permet de

générer le carbocation. Ici on a pris le cas de $AlCl_3$ mais il existe bon nombre d'autres acides de Lewis qui permettent eux aussi de faire des réactions de Friedel et Crafts.



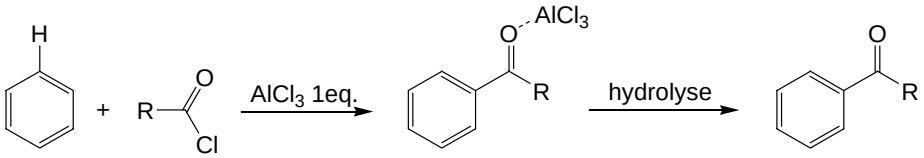
2.4 Halogénation

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 ($FeCl_3$, $AlCl_3$, ...) qui rend l'halogène plus électrophile.



2.5 Acylation

Cette réaction permet d'introduire un groupement acyle. Dans toutes ces réactions, on introduit un composé en quantité catalytique ($AlCl_3$). Ici c'est différent, on doit introduire $AlCl_3$ 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.



2.6 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.

2.6.a Orientation lors de la polysubstitution

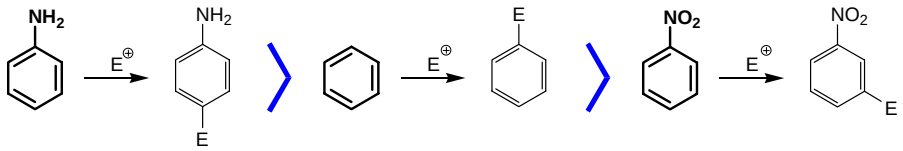
Groupements *ortho* et *para* directeurs :

- Activants fort : $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$, -OH, -OR
  - Activants faible : Alkyl, phényle
  - Désactivants faible : -F, -Cl, -Br, -I

Groupements *méta* directeurs :

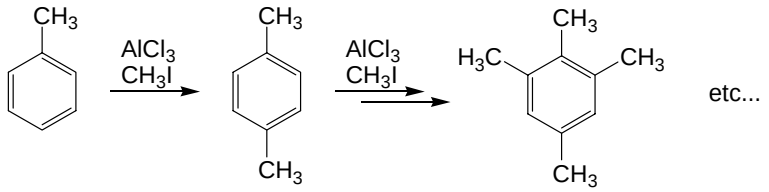
- Désactivants fort : $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR_3^+$, -COOH, -COOR, -COR (cétone), $-SO_3H$, -CN

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 NH_2, un activant fort, et NO_2, un désactivant fort, vont réagir de façon différente vis-à-vis d'une S_EAr. L'aniline sera plus réactive que le benzène qui sera lui-même plus réactif que le nitrobenzène.

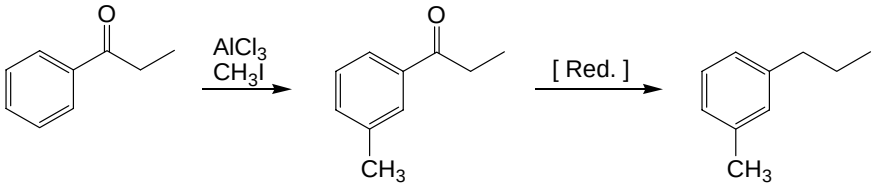


réaction rapide ***référence*** ***réaction lente***

En conclusion, certains groupements, en plus d'orienter la deuxième substitution en *ortho*, *méta*, *para*, sont désactivant alors que d'autres sont activants. Les groupements activants favorisent la polysubstitution c'est le cas notamment des groupes alkyles.

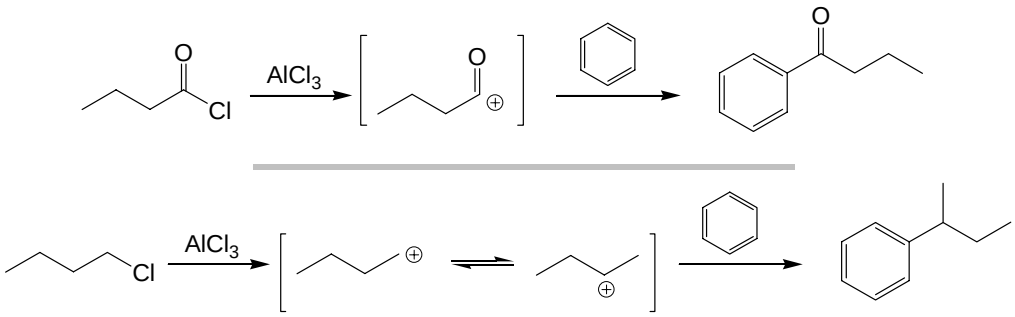


En revanche, la fonction cétone désactive fortement la deuxième substitution, on peut donc s'arrêter facilement au produit de monosubstitution. Contrairement à l'alkyle qui donne directement le produit de polysubstitution puisque l'alkyle est un activant fort.



Il est important de remarquer que les cétones sont des groupements *méta* directeurs. Ensuite, en réduisant le carbonyle en alcanes (voir le chapitre sur les dérivés carbonylés), on peut obtenir le *méta* dialkyles.

Il existe donc trois avantages à passer par la cétone :
1. On évite le réarrangement de carbocations lors de la formation de l'électrophile. En effet, les acyles sont des électrophiles stables qui ne se réarrange pas, contrairement au alkyle qui ont tendance à donner le carbocation le plus stable.

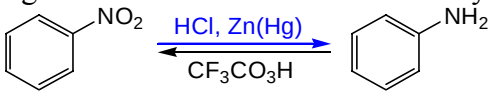


réarrangement de carbocation

2. On forme le composé *méta* ce qui est difficile à faire par une autre méthode.
3. On à utiliser un groupement désactivant (fonction cétone) donc on n'a pas de produit de polysubstitution qui se forme.

2.6.b Modification du "pouvoir directeur"

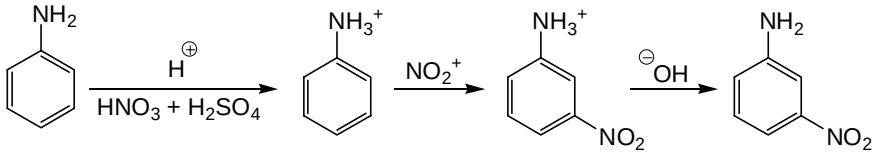
La réaction suivante montre comment il est possible de modifier le pouvoir directeur d'un groupement fonctionnel afin de diriger la seconde substitution sur un cycle aromatique.



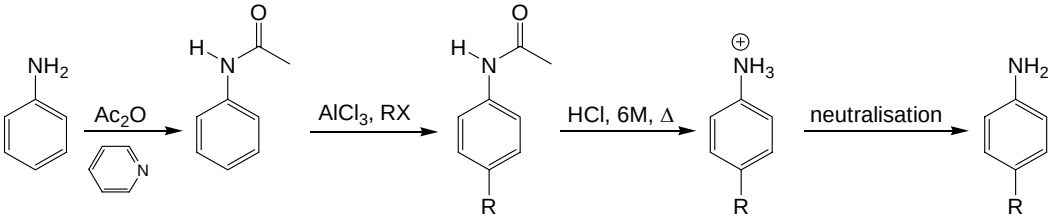
2.6.c Cas particulier

Le cas suivant est celui de la nitration de l'aniline par substitution nucléophile aromatique S_EAr. Dans ce cas on va introduire NO_2^+ comme électrophile. Or pour cela on va générer cet électrophile à l'aide du mélange $HNO_3 + H_2SO_4$, 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 (NH_2 est *ortho* et *para* directeur, alors que NH_3^+ est *méta* directeur). En fin de réaction on fait un traitement

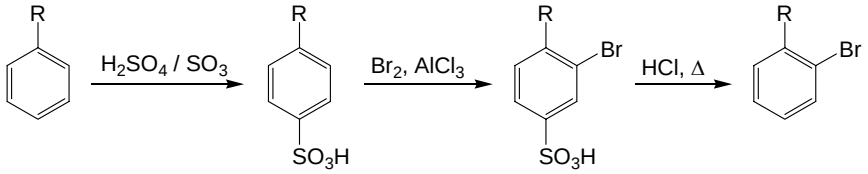
basique ce qui conduit à l'obtention NH_2.



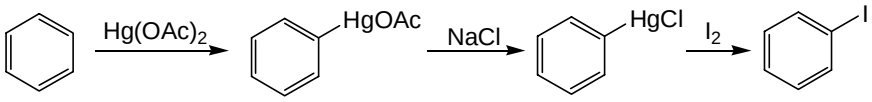
La protection de l'aniline est nécessaire quand on travaille en milieu acide, car on forme l'entité $-NH_3^+$ qui est méta directeur alors que $-NH_2$ est ortho et para directeur.



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 gène stérique, alors qu'il y en a en *ortho*.

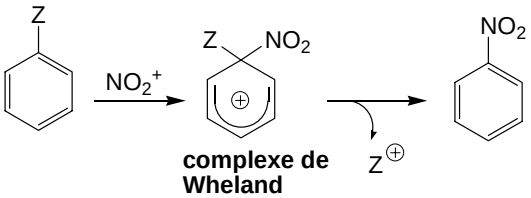


2.7 Action des sels de mercure

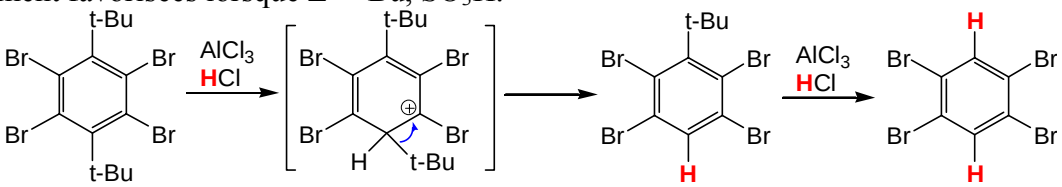


3. Substitutions Ipso

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 = ^{t}Bu, SO_3H.



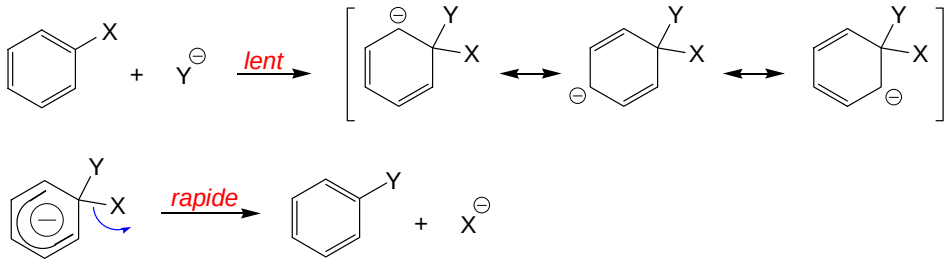
4. Substitutions nucléophiles aromatiques S_NAr

La réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr est moins répandue que la S_EAr et

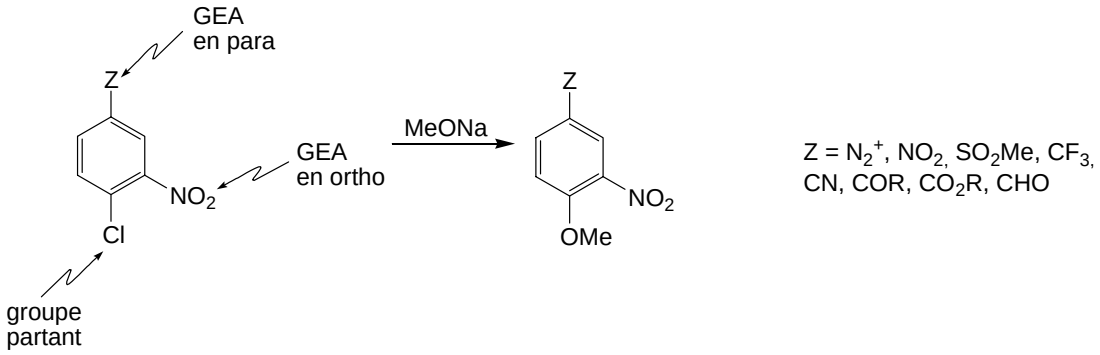
nécessite des conditions particulières :

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.

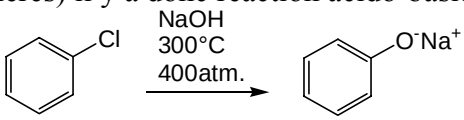
Le mécanisme envisagé, est en deux étapes et est le suivant :



Exemples :



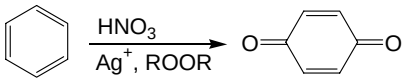
Plus concrètement l'exemple suivant illustre cette réaction en synthèse. Le nucléophile est ici OH-, c'est donc lui que l'on va introduire sur le cycle aromatique. Cependant, comme travail en milieu basique (NaOH à 300°C, sous 400 atmosphères) il y a donc réaction acido-basique entre le phénol et la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



Concernant les groupes partant, on peut établir le classement suivant : F > NO_2 > OTs > SO_2Ph > Cl, Br, I > N_3 > NR_3^+ > OAr, OR, SR, NH_2. Alors qu'en série aliphatique NO_2, OR, OH, SO_2R, SR, sont de très mauvais groupes partant, lorsqu'il sont liés à un aromatiques, ils deviennent de très bons nucléophiles.
Concernant les nucléophiles, on peut établir le classement suivant : NH_2^- > Ph_3C^- > $PhNH^-$ > ArS^- > RO^- > R_2NH > ArO^- > OH^- > $ArNH_2$ > NH_3 > I^- > Br^- > Cl^- > H_2O > ROH. Curieusement CN^- qui est un bon nucléophile en version aliphatique devient un très mauvais nucléophile en série aromatique.

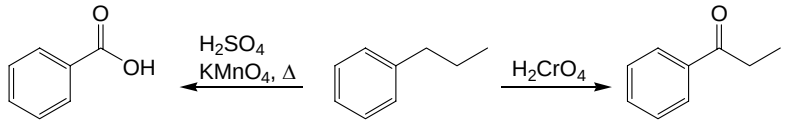
5. Oxydations

5.1 Oxydation du cycle aromatique



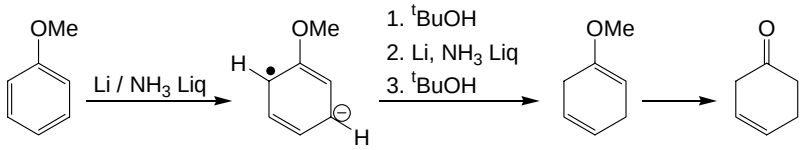
5.2 Oxydation d'une chaîne latérale

Une méthode douce oxyde en alpha du cycle, une méthode plus brutale fait une coupure oxydante.

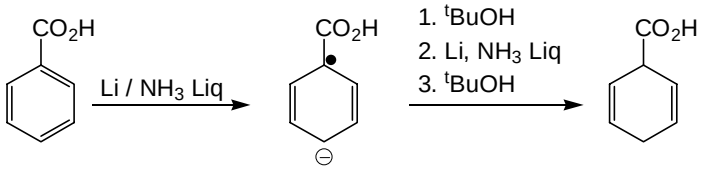


6. Réductions

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 :

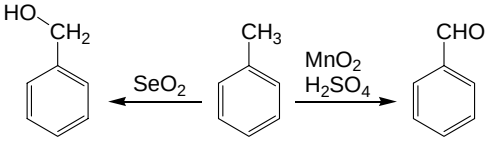


Il est à noter aussi qu'au lieu d'utiliser un mélange Li/NH_3Liq on aurait très bien pu prendre Na/NH_3Liq. Ici on a mis deux équivalents de Li/NH_3Liq, dans certains cas il faut trois équivalents c'est notamment le cas des composés contenant un H mobile. On remarque que dans la dernière étape on a utilisé 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 :



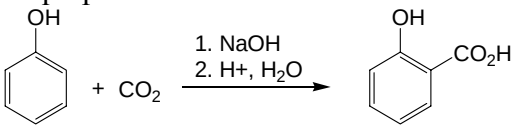
Dans ce cas on a mis 3 équivalents de Li/NH_3Liq car on a un H mobile.

7. Action sur le H en position benzylique



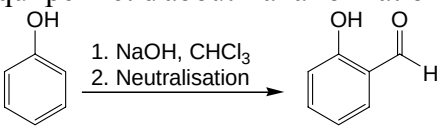
8. Réaction de Kolbe

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



9. Réaction de Reimer Teiman

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



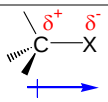
Dérivés Halogénés

1. Généralités

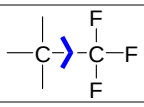
Les dérivés halogénés sont des composés qui possèdent une liaison carbone-halogène. L'halogène pouvant être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Plus on descend dans la classification périodique et plus l'atome d'halogène est gros. Plus l'atome d'halogène est gros et plus la liaison carbone-halogène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

1.1 La liaison carbone-halogène

C'est une liaison polarisée selon :

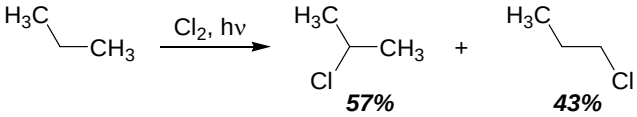
	Il est à noter que de façon générale, en chimie organique, la lettre X représente un halogène quelconque à savoir le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

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.

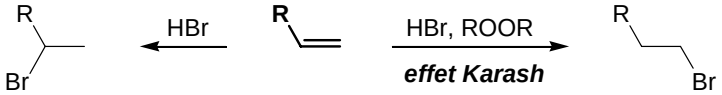
	Conséquence pratique sur l'acidité : CF_3SO_3H est plus acide que son homologue CH_3SO_3H à cause de cet effet inductif attracteur.

1.2 Préparation des dérivés halogénés

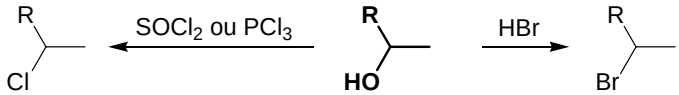
- Substitution radicalaire à partir d'un alcane : C'est une méthode qui permet à partir, d'un alcane et de dichlore, de former un dérivé halogéné. Cependant cette méthode de synthèse possède un inconvénient de taille. En effet, cette substitution radicalaire n'est pas sélective et forme le produit désiré ainsi que des isomères. En conclusion, ce n'est pas une méthode de choix pour la synthèse de dérivés halogénés.



- Addition d'un hydracide sur un alcène (pour plus de détails, voir le chapitre sur les alcènes) : A noter que selon les conditions utilisées on peut avoir une addition anti-Markovnikov (par voie radicalaire, c'est l'effet Karash) ou une addition classique.



- Halogénation d'un alcool (pour plus de détails, voir le chapitre sur les alcools et phénols) :



2. 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 :

$R_2N^{\ominus} \gg RO^{\ominus} \gg F^{\ominus}$

le **plus** électronégatif
le **moins** nucléophile

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)

$RS^{\ominus} > RO^{\ominus}$

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

$HOO^{\ominus} > HO^{\ominus}$

3. 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 mesylates, tosylates et autres sulfonates sont de très bons groupes partant :

$H_3C-S(=O)_2-O-R$	$F_3C-S(=O)_2-O-R$	$H_3C-C_6H_4-S(=O)_2-O-R$
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_2O > Cl >> F.

3.1 Type S_N1

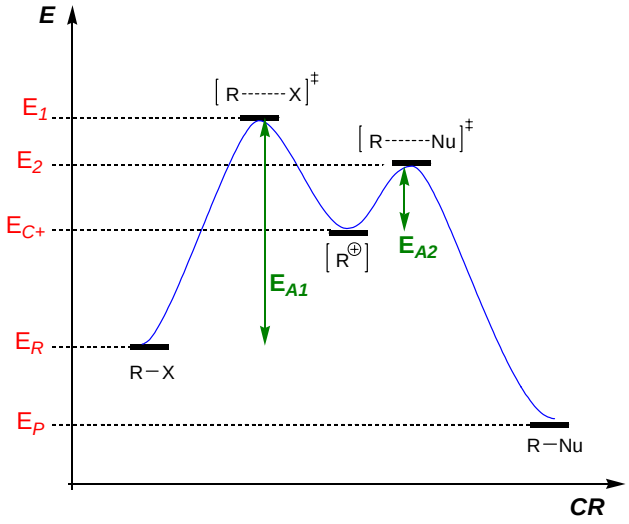
Lors de cette substitution, le dérivé halogéné est séparé en deux espèces. D'une part un carbocation, qui va réagir avec le nucléophile pour former le produit que l'on veut, d'autre part un ion halogène. Dans ce type de réaction il n'y a pas de conservation de stéréochimie possible car on passe par un 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.

$$R-X \underset{}{\overset{lent}{\rightleftharpoons}} R^{\oplus} + X^{\ominus}$$

$$R^{\oplus} + Nu^{\ominus} \xrightarrow{rapide} R-Nu$$

L'étude cinétique, nous montre que la réaction de S_N1 est d'ordre globale 1 : v = k [RNu].

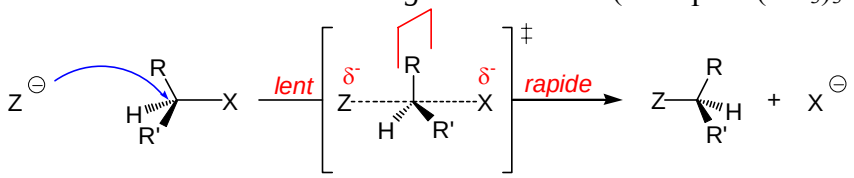
Diagramme énergétique de la réaction de S_N1 :



Le diagramme ci-contre représente ce qui se passe réellement dans la réaction de S_N1. On considère que **l'énergie du produit formé est plus basse que l'énergie du composé de départ**. Donc le produit formé est plus stable. Il est dans un premier temps nécessaire de fournir l'énergie E_{A1}, nécessaire à aller jusqu'au premier état de transition dans lequel X s'éloigne du radical R, ce qui forme le carbocation. Puis, à partir du carbocation, on fourni l'énergie E_{A2}, qui est l'énergie nécessaire pour atteindre le second état de transition dans lequel le nucléophile se rapproche du carbocation. Conclusion : D'après ce diagramme, E_{A1} > **E_{A2}, donc la première étape** (formation du carbocation) **est l'étape lente**. Deuxièmement, c'est un mécanisme en deux étapes.

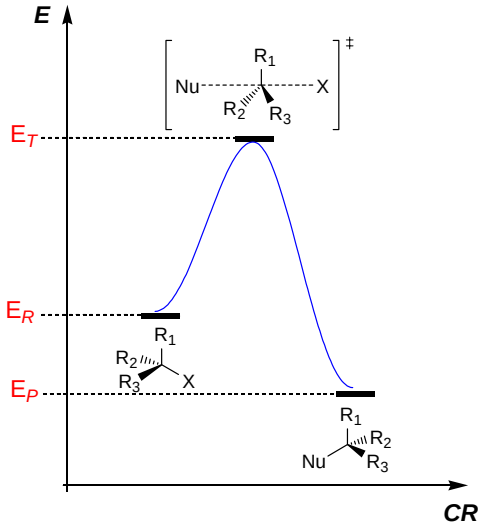
3.2 Type S_N2

Dans ce cas le nucléophile approche du côté opposé au groupe partant, et passe par un étape 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_N2 se fait le plus facilement sur un groupe méthyle (exemple : CH_3-I), que sur un dérivé halogéné primaire (exemple : CH_3CH_2-I), que sur un secondaire (exemple : $(CH_3)_2CH$-I). En revanche pour des raisons d'encombrement stérique, *la réaction ne peut pas avoir lieu sur des dérivés halogénés tertiaires* (exemple : $(CH_3)_3C$-I).



L'étude cinétique nous montre que la réaction de S_N2 est d'ordre globale 2 : v = k [RNu][X^-].

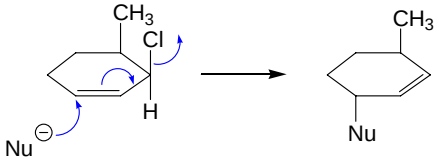
Diagramme énergétique de la réaction de S_N2 :



Le diagramme ci-contre représente ce qui se passe réellement dans la réaction de S_N2. On considère que **l'énergie du produit formé est plus basse que l'énergie du composé de départ**. Donc le produit formé est plus stable. C'est un mécanisme concerté, il est donc nécessaire de fournir l'énergie nécessaire pour atteindre l'état de transition dans lequel le nucléophile n'est pas encore lié au carbone, et dans lequel le groupe partant n'est pas encore totalement dissocié du carbone.

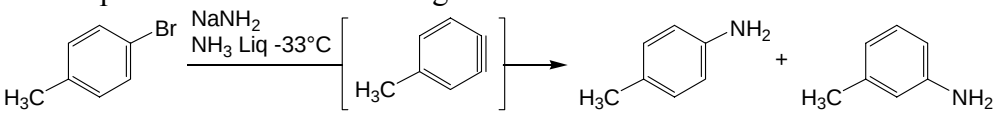
3.3 Type S_N2'

Substitution pour les systèmes allyliques.



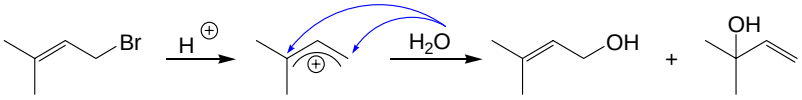
3.4 Aromatique

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.



3.5 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_N2 n'est pas possible. Quand à la S_N1 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_N1 est impossible car elle impliquerait le passage par un carbocation pyramidal, or un carbocation, c'est plan.

La S_N2 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_N1 ni de S_N2 possible.

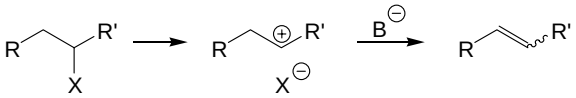
4. Eliminations

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_2 par rapport à un mécanisme de type E_1, 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_2 prédominent par rapport au mécanisme S_N2. 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_N1 prédomine par rapport à la E_1.

4.1 Type E_1

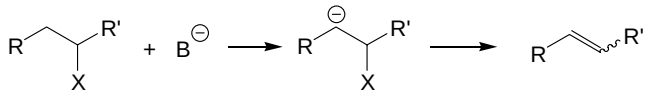
Passage par un carbocation, donc réarrangement possible.



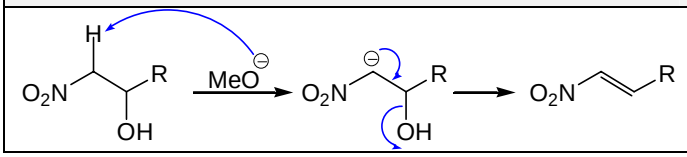
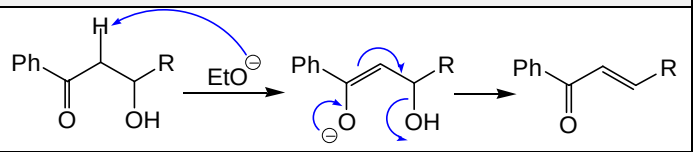
4.2 Type E_{1cb}

Passage par un carbanion. Le meilleur exemple d'élimination selon un mécanisme E_{1cb} est la

dernière étape lors de la réaction de Knoevelagel.

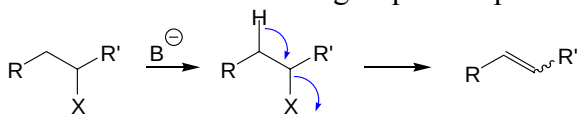


Pour cette réaction deux mécanismes sont possibles :

Mécanisme uni-moléculaire	***Mécanisme non uni-moléculaire***
	

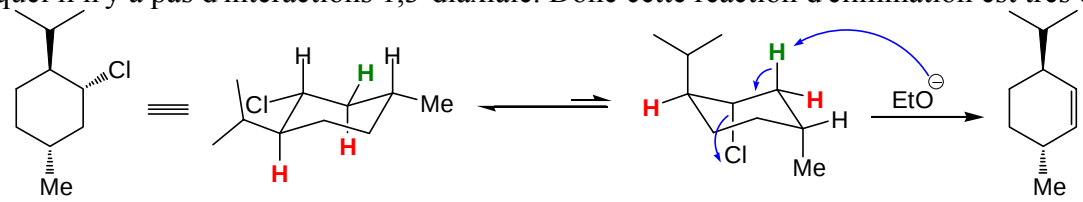
4.3 Type E_2

Réaction concertée, avec approche de la base en anti du groupement partant -X.



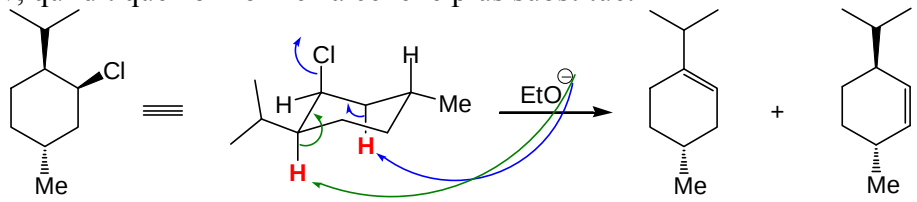
Elimination sur les systèmes cycliques : On a vu que l'élimination E_2 se fait selon un mécanisme *anti*. C'est-à-dire que la base vient arracher un proton en position *anti périplanaire* par rapport au groupe partant. Ce qui veut dire que le **proton arraché par la base doit se trouver dans le même plan que le groupe partant**. Le cas des cyclohexanes illustre bien cette élimination.

1. 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.



A **B** **C** **D**

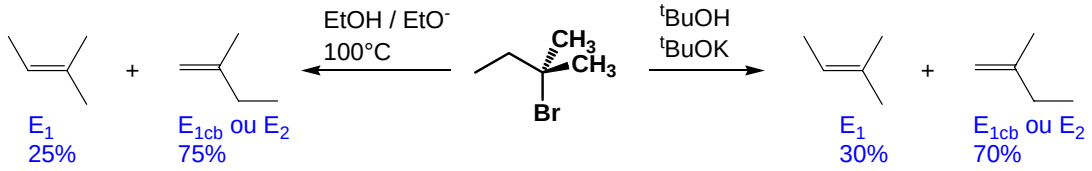
2. Concernant le chloré cyclohexanique **E** la situation est quelque peu différente. En effet, dans ce composé, seul le conformère **F** est le plus stable (l'autre n'est pas représenté). Sur ce conformère deux protons en rouge sont en position *anti périplanaire* par rapport au groupement partant. 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 Zaïtsev, qui dit que l'on forme l'alcène le plus substitué.



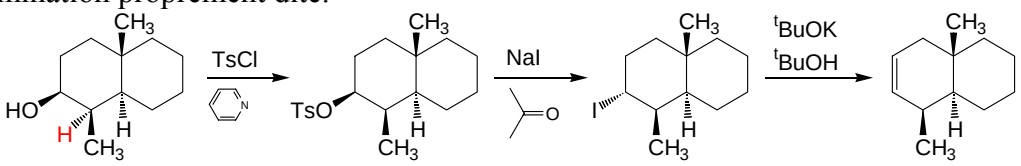
E **F** **G** **H**

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 Zaïtsev), 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.

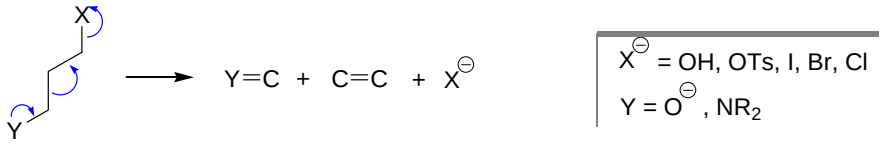
Le tableau ci-dessous résume, en fonction du substrat halogéné et du nucléophile, le type de réaction qui va avoir lieu de façon privilégiée.

Halogénure	S_N1	S_N2	E_1	E_2
R-CH_2-X (primaire)	**Pas de S_N1** car on aurait un carbocation primaire, donc instable.	**Très favorisée**, car halogénure peu encombré. Nucléophiles : I^-, Br^-, RS^-, NH_3, CN^-.	**Pas de E_1**.	**Seulement si** on utilise une base forte comme RO^-.
R_2CH-X (secondaire)	**Peut avoir lieu**.	**Compétition** entre S_N2 et E_2. **Favorisée** si on a un **bon nucléophile**	**Peut avoir lieu**.	**Compétition** entre S_N2 et E_2. **Favorisée** si on a une **bonne base**.
R_3C-X (tertiaire)	**Favorisée** dans les solvants protiques.	**Pas de S_N2**.	**Compétition** entre E_1 et S_N1	**Favorisée** si on utilise une **base forte**.

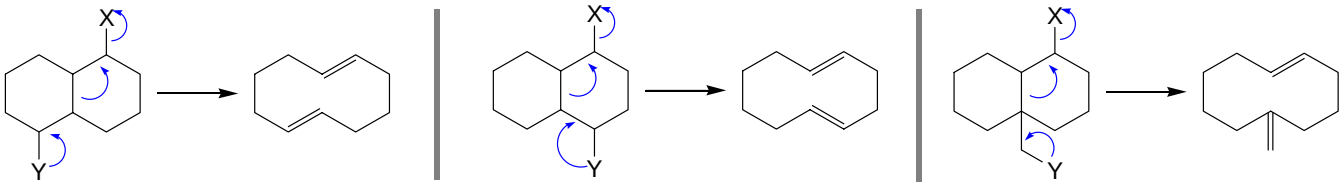
Les solvants protiques sont des solvants tels que l'acide acétique, le cyclohexanol, l'éthanol, l'eau, et autres alcools. Ces solvants sont capables de former des liaisons hydrogène, de protoner des anions, mais surtout ils sont très ionisants ce qui convient bien à la réaction de S_N1. Les solvants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

5. Fragmentation de Grob

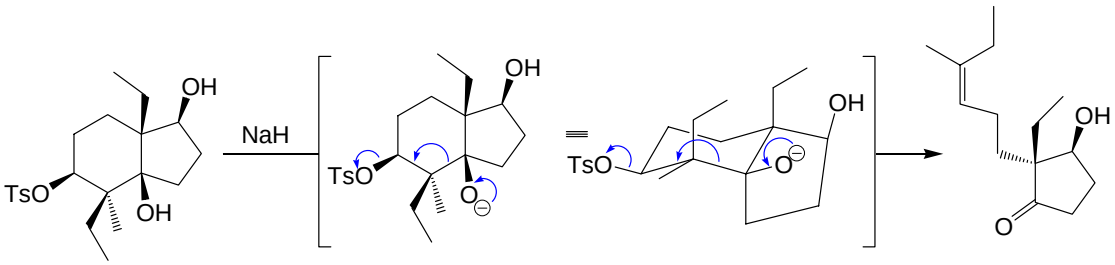
Cette fragmentation de Grob est un cas particulier d'élimination, par rupture d'une liaison carbone-carbone *via* un mécanisme concerté (Grob *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 594).

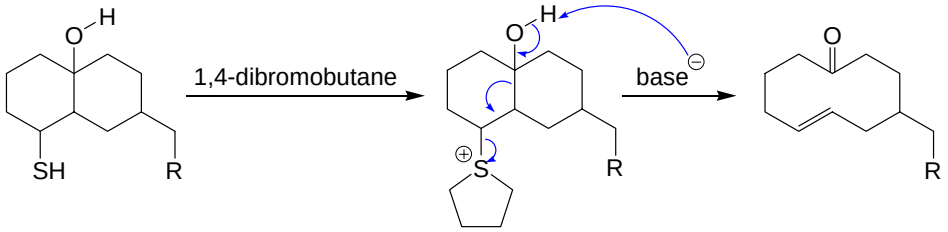


- Concrètement :



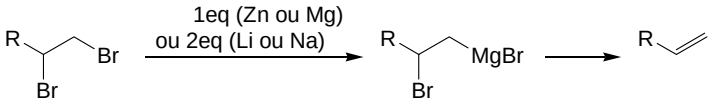
Exemples en synthèse : (Pour d'autres exemples voir entre autre Schreiber *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6163).





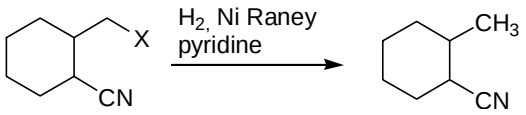
6. Dérivés dihalogénés

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.

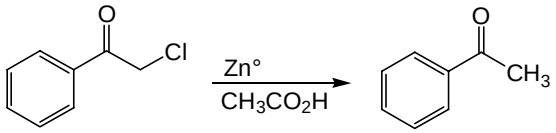


7. Réduction des dérivés halogénés

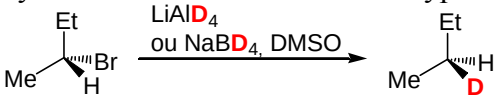
- La réduction par le nickel de Raney permet de faire une réduction chimiosélective entre un dérivé chloré et une fonction nitrile. Par ailleurs, on remarque que cette réaction de réduction est plus facile avec I > Br > Cl.



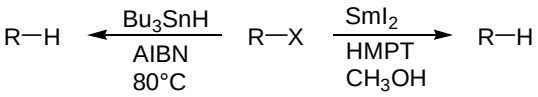
- Réduction par le Zinc :



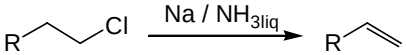
- Réduction par action d'un hydrure selon un mécanisme de type S_N2 :



- Réduction radicalaire



- Réduction par action des métaux dissout



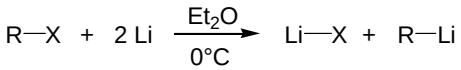
Organométalliques

1. Généralités

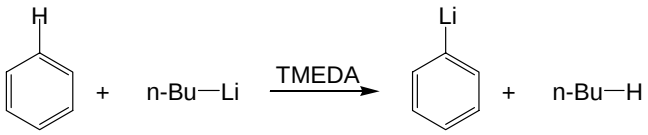
Les organométalliques sont des molécules organiques sur lesquelles on a placé un métal. Nous n'étudierons ici que le cas du lithium, du magnésium et du cuivre, mais il existe bien d'autres organométalliques tels que les organozinciques, organopotassiques et bien d'autres encore. Les composés organométalliques sont représentés sous la forme suivante : R-*M* (*M* est le métal). La liaison R-M est polarisée de la façon suivante : $\overset{\delta^-}{R}—\overset{\delta^+}{M}$ (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 : $\overset{\delta^+}{R}—\overset{\delta^-}{X}$. 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.

2. Lithiens

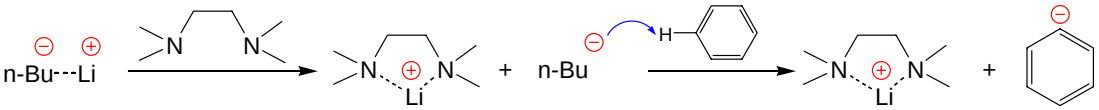
Préparation des organolithiens : On prend au départ du lithium et un dérivé halogéné, le solvant de la réaction ne doit surtout pas contenir d'eau sinon le lithien ne pourra pas se former.



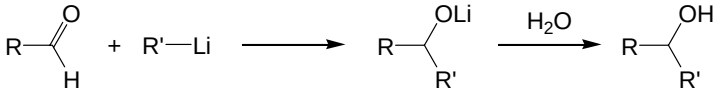
Les organolithiens peuvent réagir sur d'autres composés comportant notamment des H acides. Ils formeront donc un nouveau composé lithié capable de réagir sur un autre produit. Dans notre exemple, le solvant de la réaction est la TMEDA (**T**étra**M**éthyl**E**thylène**D**iamine). Le but de la TMEDA est de complexer le Lithium et donc de rendre l'anion plus "Nu", la base ainsi créée est plus réactive.



Mécanisme : L'équation suivante résume se qui se passe. La liaison *n*Bu-Li est ionique à 40% comme on l'a vu précédemment. Donc le lithium peut se dissocier du groupe *n*Bu. Le lithium est piégé par la TMEDA, il reste donc dans le milieu le groupe *n*Bu, 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 :

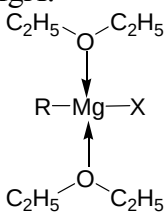


3. Magnésiens

- 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 "Equilibre de Schlenk"

$$2\ R{-}MgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg.MgX_2$$

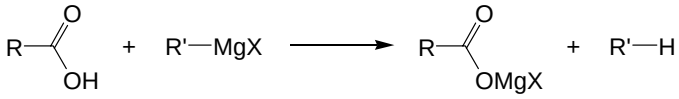
Donc si l'éther coordine le magnésien, celui-ci ne suit plus l'équilibre de Schlenk. On conserve donc dans le milieu le magnésien sous la forme RMgX.



Application : 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 :

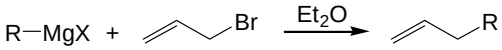
Avant d'être des nucléophiles, les magnésiens sont des bases. Ils peuvent arracher facilement des protons, ce qui explique qu'ils ne réagissent pas sur les composés possédant un H acide (alcools, amines, acides carboxyliques, ...).

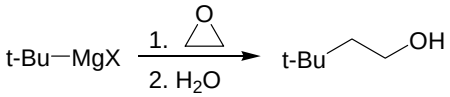


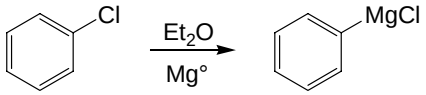
- Synthèse de Würtz : Cette réaction se produit lorsqu'un magnésien est en contact avec un dérivé halogéné. On peut donc provoquer la réaction exprès, ou bien elle peut se faire d'elle même notamment lorsque que l'on fait un magnésien. Ceci dit, cette réaction n'est favorisée qu'en présence de sels métalliques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

$$R{-}X \xrightarrow[Mg^\circ]{Et_2O} R{-}MgX \xrightarrow{R'{-}X} R{-}R' + MgX_2$$

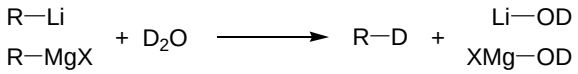
- Exemples : Les magnésiens sont des nucléophiles très réactifs et permettent de faire beaucoup de réactions, avec les composés allyliques, les époxydes, ou les cycles aromatiques pour la préparation du magnésien, ...



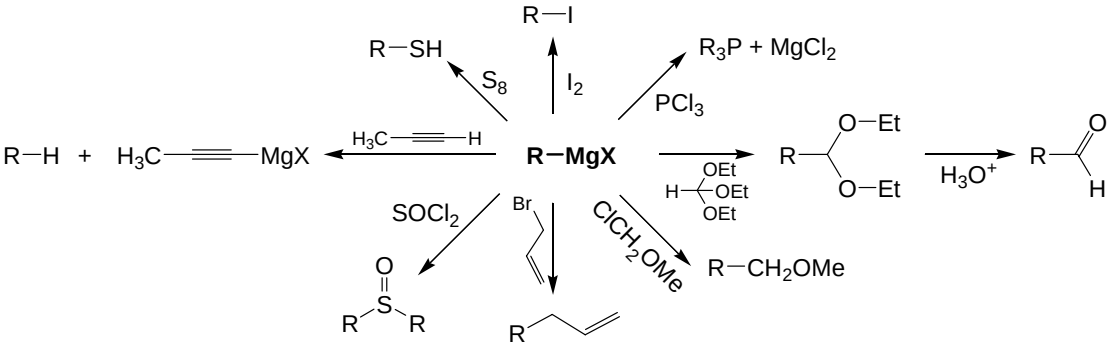




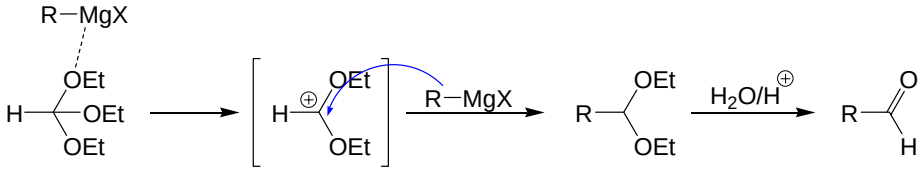
- Les composés organométalliques tels que R-Li et R-MgX peuvent s'avérer très utile pour deutérer une molécule en effet D_2O et H_2O ont le même comportement vis-à-vis d'un organométallique, puisque tous les deux contiennent des protons acides.



3.1 Caractère nucléophile des magnésiens
(voir *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521; *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 272)



mécanisme de formation des aldéhydes à partir d'un orthoformate :



3.2 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
Alcynes disubstitués	Pas de réaction sur la triple liaison
Alcynes vrais	Réaction acido-basique, déprotonation
Dioxyde de carbone (CO_2)	Acide carboxylique
Monoxyde de carbone (CO)	Aldéhyde
1. Nitriles 2. Acide – Eau	Cétone
Epoxydes	Alcool

4. 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.

$$2\ RLi + CuI \longrightarrow R_2CuLi$$

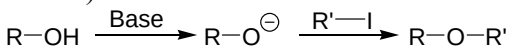
En conclusion : des composés halogénés vinyliques sont non réactif en substitution nucléophile, néanmoins en les transformant en organométalliques ils leur est alors possible de subir une réaction de couplage.

Alcools et Phénols

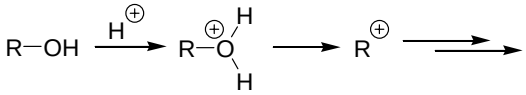
1. Généralités

1.1 Propriétés des alcools

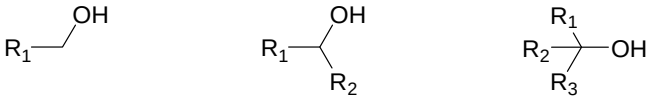
Les alcools sont des composés amphotères, c'est-à-dire qu'ils sont à la fois acide et base. En d'autres termes, ils peuvent être protonés par action d'un acide ou déprotonés par action d'une base. Dans le cas de cette déprotonation il sera possible de faire une *O*-alkylation, et donc d'obtenir un éther. (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.



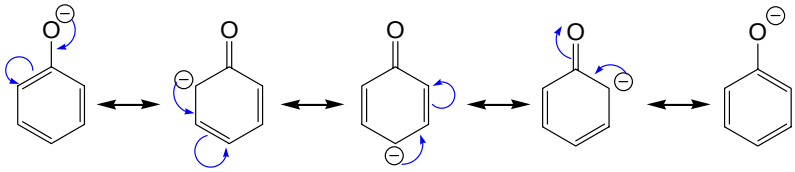
On note trois classes d'alcools. Les alcools primaires pour lesquels la fonction hydroxyle est reliée à un carbone ne comportant qu'une seule substitution. Les alcools secondaires pour lesquels la fonction hydroxyle est reliée à un carbone comportant deux substitutions. Enfin les alcools tertiaires où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



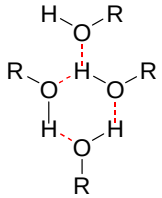
alcool primaire ***alcool secondaire*** ***alcool tertiaire***

1.2 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.



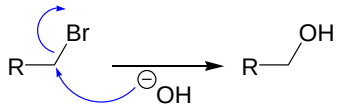
1.3 Liaisons hydrogènes



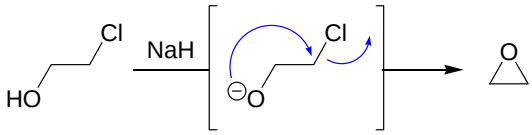
Les alcools ont des points d'ébullitions plus élevés que les alcanes correspondants, pourquoi ? Toute l'explication réside dans les liaisons hydrogène. En effet pour avoir ébullition, il faut apporter l'énergie nécessaire pour que le composé passe de l'état liquide vers l'état gazeux. Mais dans le calcul 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.

2. Halogéno-alcanes

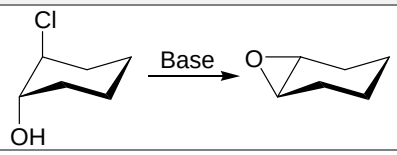
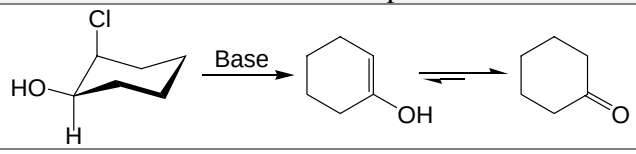
- Synthèse des alcools à partir d'un dérivé halogéné par substitution nucléophile. Ici le nucléophile (c'est-à-dire le groupe *entrant*) est le groupe hydroxyle -OH, le nucléofuge (c'est-à-dire le groupe qui *part*) est le brome.



- 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.

Positions axiales	Positions axiales - équatoriales
	

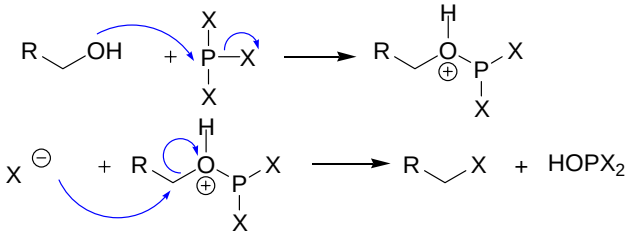
3. Halogénation des alcools

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

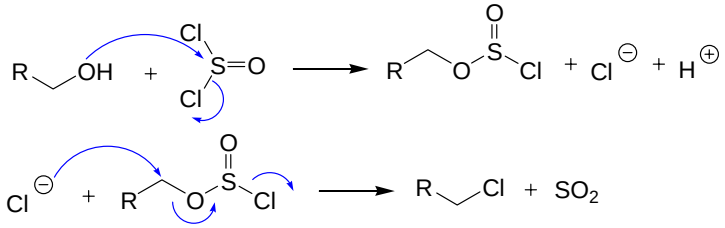
3.1 Agents de chloration

PCl_3, $POCl_3$, PCl_5, $SOCl_2$, ... Agent de bromation : PBr_3.

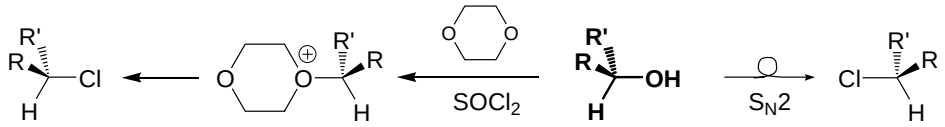
Exemple de mécanisme d'halogénation par PX_3 : C'est un mécanisme en deux étapes ; dans la seconde étape, l'ion X^- formé au cours de la première étape agit comme nucléophile, aidé par $HOPBr_2$ qui est un excellent groupe partant :



Exemple de mécanisme d'action de $SOCl_2$:

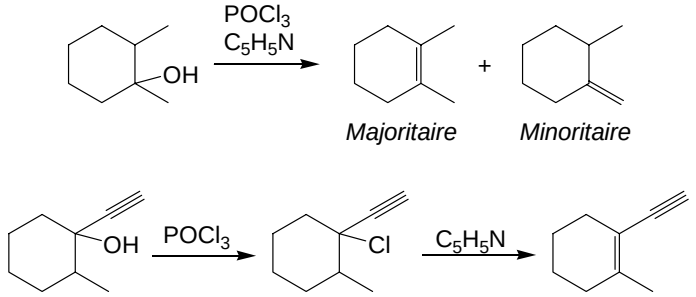


Exemple de chloration d'un alcool sur un centre asymétrique : Dans un cas on fait une S_N2 classique avec inversion de configuration (attention à l'ordre de priorité pour la détermination de la configuration *R* ou *S*). Dans l'autre cas le solvant intervient dans la réaction et permet de faire une *rétention de configuration*.



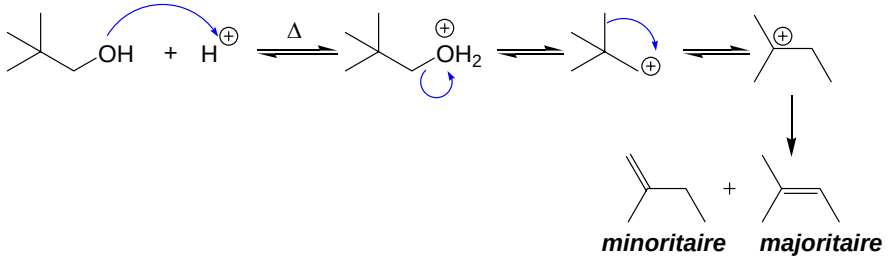
3.2 Chloration - Elimination

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_5H_5N est la pyridine).

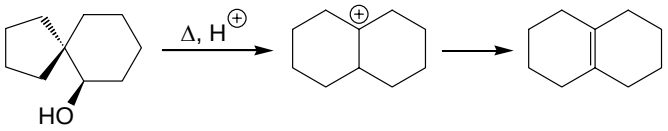


4. Déshydratation des alcools

Un alcool peut facilement être déshydraté en présence d'acide (160°C ou $AlCl_3$, 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 ($AlCl_3$, 250°C ou H_2SO_4, 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.

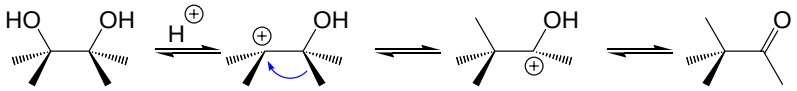


- Spiranes : Cas où le carbocation formé se réarrange.



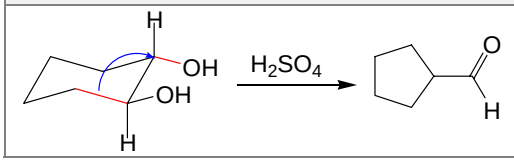
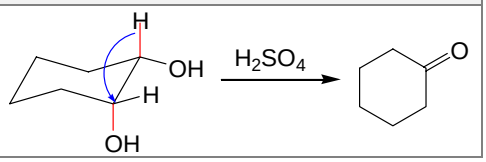
4.1 Cas des diols

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.



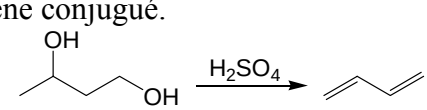
4.2 Cas du cyclohexane diol

Tout dépend de la position relative des deux groupements OH l'un par rapport à l'autre. En présence de H^+, 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.

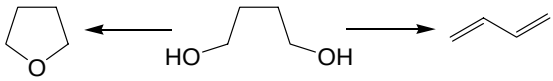
Trans	*Cis*
	

4.3 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.

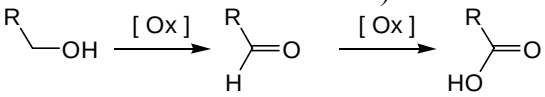


- Glycols (1,4) :

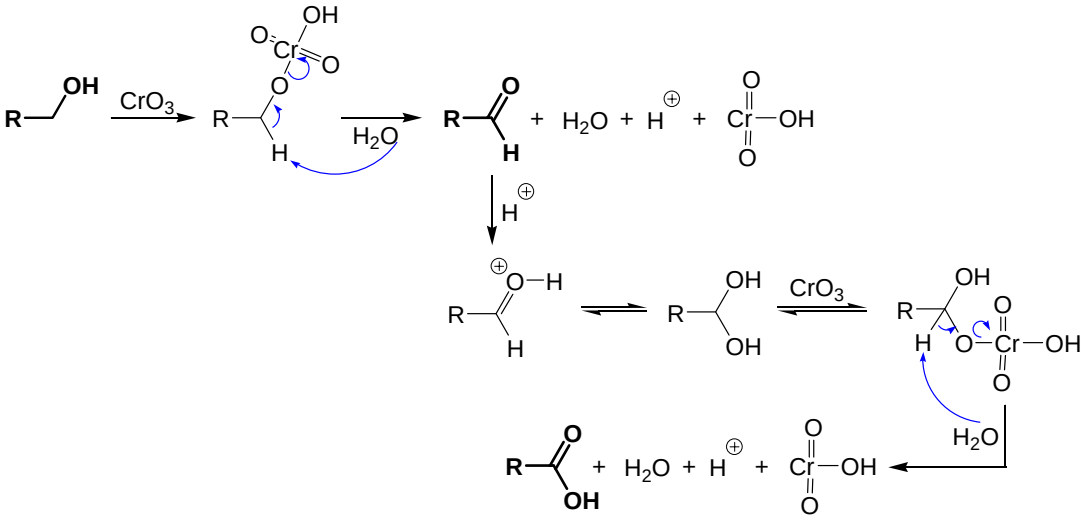


5. Oxydation des alcools et glycols

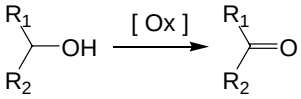
- Les alcools primaires s'oxydent (Conditions de Jones : Acétone, CrO_3, H_2SO_4) en aldéhydes, puis facilement ils s'oxydent en acides carboxyliques. Pour éviter de former l'acide carboxylique, on utilise des conditions opératoires plus douces (Réactif de Collins : CrO_3, Pyridine). Il existe de nombreuses 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)



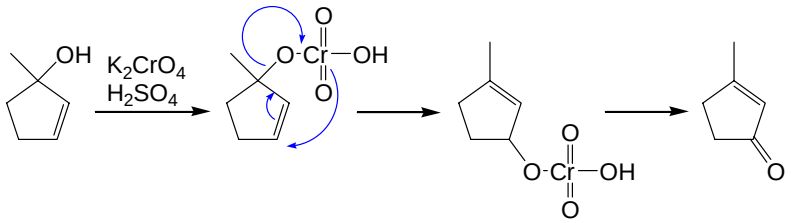
Mécanisme d'oxydation au chrome :



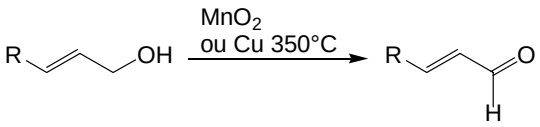
Dans les mêmes conditions (Acétone, CrO_3, H_2SO_4), les alcools secondaires s'oxydent en fonction cétone.



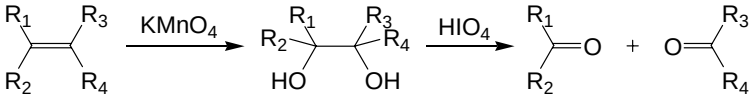
Les alcools tertiaires ne s'oxydent pas. Néanmoins dans le cas suivant il y a oxydation car on a un alcool allylique, seule l'étude plus précise du mécanisme peut nous montrer que l'oxydation est possible.



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



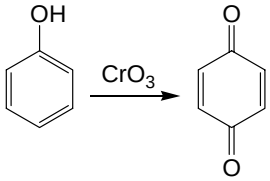
L'oxydation des alcools vicinaux par le periodate de sodium (ou l'acide periodique) a pour but de faire une coupure oxydante. C'est-à-dire que la liaison entre les deux fonctions alcools est coupée et il se forme deux composés carbonylés (aldéhyde et/ou cétone, tout dépend de la nature des groupements R_1, R_2, R_3, R_4).



6. Réactions particulières aux phénols

6.1 Oxydation

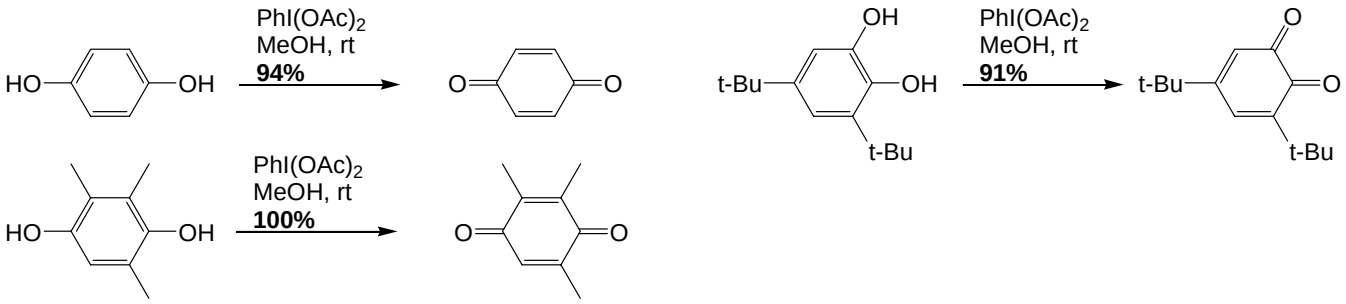
Formation de la parabenzoquinone.



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.

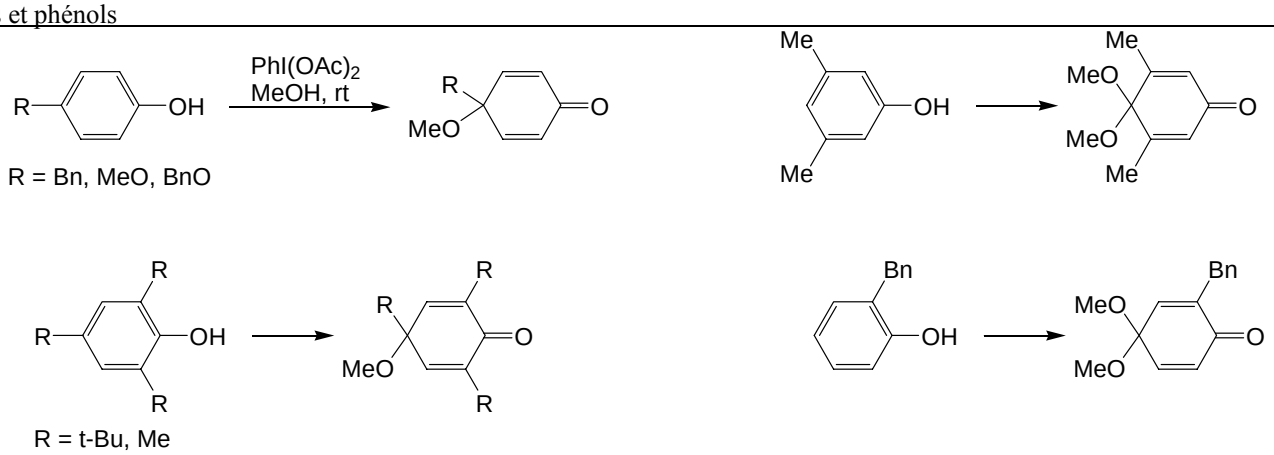
6.2 Oxydation des hydroxyphénols substitués

Plusieurs agent d'oxydation ont été étudiés (Me_2S/NCS, Ph_2S/NCS, PhI(OH)OTs) et seul $PhI(OAc)_2$ semble montré une réelle efficacité dans tous les cas. L'utilisation d'autres agents s'avère moins efficace.

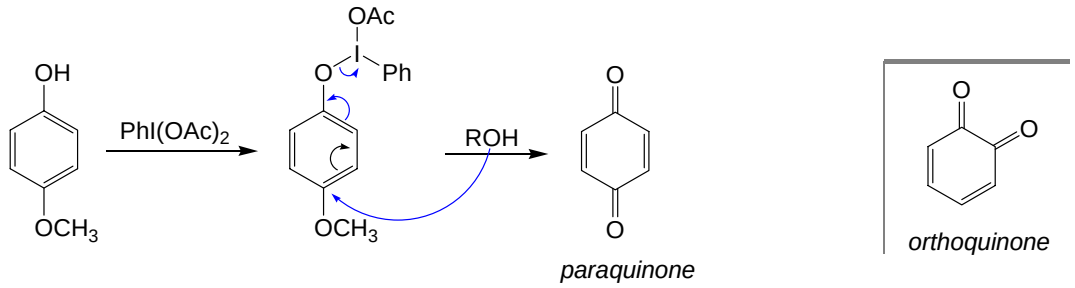


6.3 Oxydations des phénols substitués

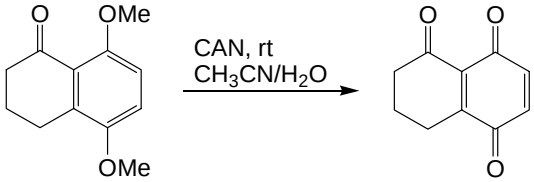
Voici le résultat obtenu sur plusieurs aromatiques monohydroxylés. Ces expériences sont réalisées dans les mêmes conditions que précédemment.



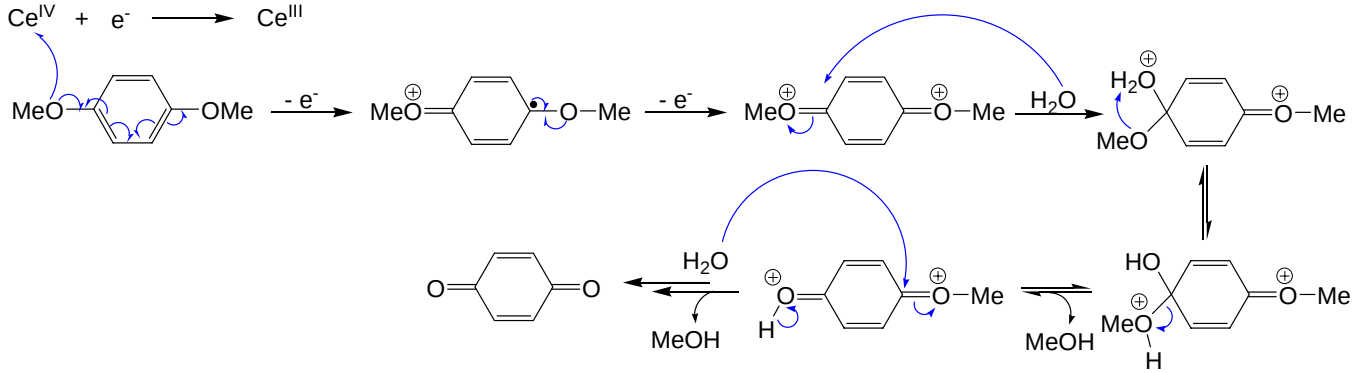
mécanisme : (voir *Synthesis* **1989**, 126-127)



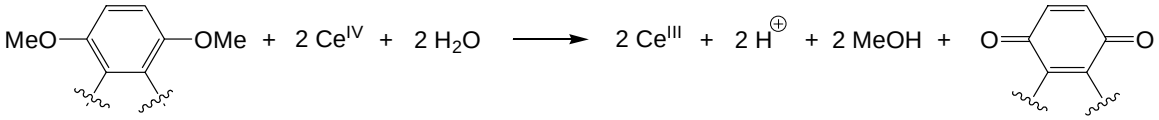
De la même façon, les méthoxyphénols peuvent être oxydé par le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN) pour former une paraquinone.



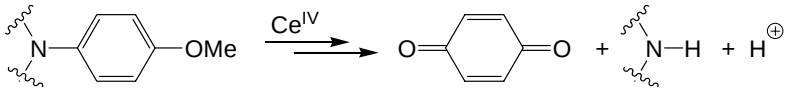
Le mécanisme de cette réaction est un mécanisme rédox :



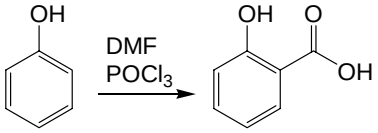
L'équation bilan s'écrit :



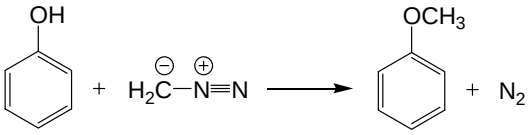
Le même mécanisme est appliqué dans le cas de la déprotection, par le CAN, d'un groupement PMB sur l'azote.



- 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 (**D**i**M**éthyl**F**ormamide).

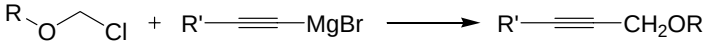


- Méthylation : Formation de l'anisol.



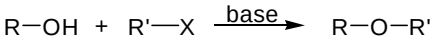
7. Ether oxydes

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

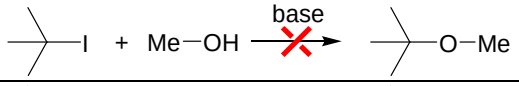
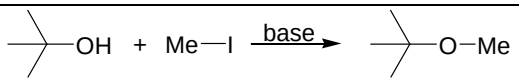


7.1 Synthèse de Williamson

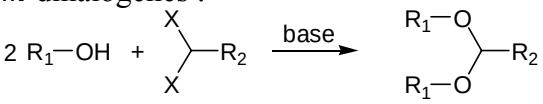
Cette synthèse permet de préparer des éthers oxydes par des réactions de substitutions nucléophiles. En générale, le mécanisme de cette réaction est un mécanisme S_N2.



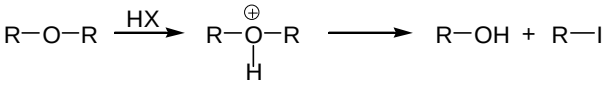
Ainsi pour préparer l'éther suivant ^{t}BuOMe il existe deux méthodes de synthèse :

	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 :

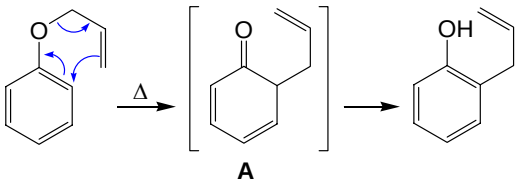


- Rupture de la liaisons C-O dans les éthers : la réaction marche mieux lorsqu'on utilise HI > HBr > HCl.



7.2 Réarrangement de Claisen

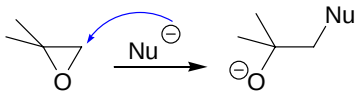
C'est une sigmatropie, c'est-à-dire la migration d'une liaison σ le long d'un système π. Formation de l'intermédiaire **A** qui est le plus stable sous la forme énol car de cette façon on retrouve un caractère aromatique.



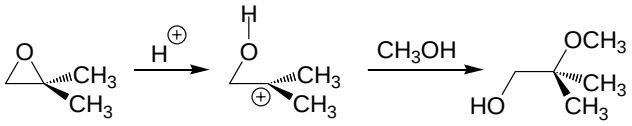
8. Epoxydes-Oxiranes

8.1 Généralités

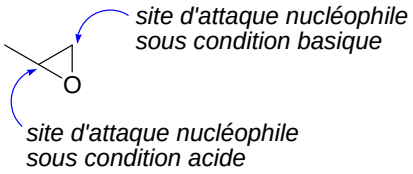
Les époxydes sont fragiles et peuvent facilement être ouverts par un nucléophile :



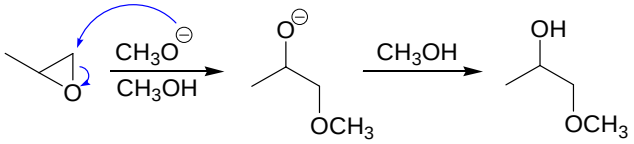
L'ouverture est aussi possible en milieu acide, avec formation d'un carbocation, qui se réarrange de façon à être le plus stable possible :



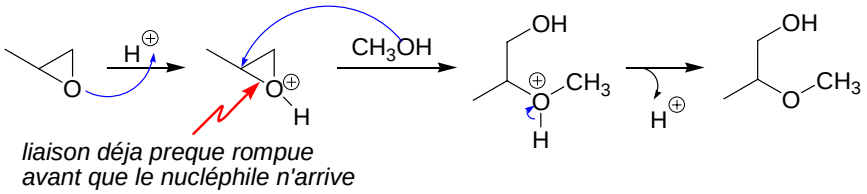
ATTENTION : Ici la stéréochimie n'est mise que pour préciser les positions des groupes dans l'espace car dans notre exemple il n'y a pas de centre stéréogène (carbone asymétrique).
En résumé, pour l'ouverture des époxydes on a :



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



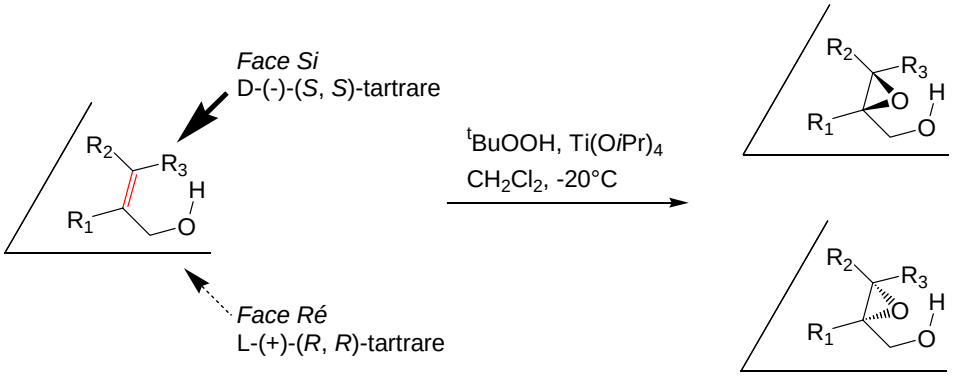
En revanche en milieu acide, il y a passage par un carbocation (voir plus haut). En fait, l'oxygène est protoné et donc le carbone le plus substitué devient le plus riche en électrons donc le plus apte à recevoir l'attaque d'un nucléophile. C'est une réaction comparable à une S_N1.



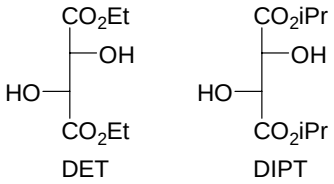
8.2 Epoxydation de Sharpless

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.

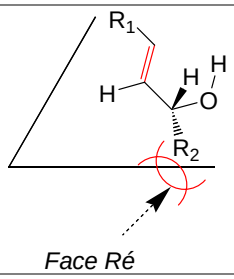
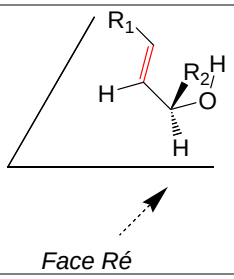
Pour l'époxydation de Sharpless, on prend l'alcool allylique que l'on écrit sous la forme représentée ci-dessous (Il est important de noter que si l'alcool allylique n'est pas représenté sous cette forme, alors la méthode que nous allons décrire ici ne donnera pas la bonne configuration pour les centres 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 (***D***i***E***thyl***T***artrate) ou le DIPT (***D***i***I***so***P***ropyl***T***artrate).

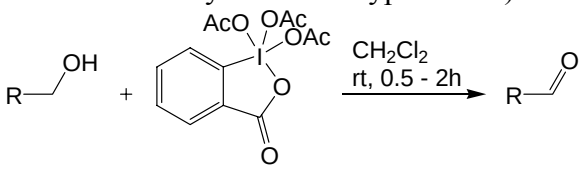


Cette méthode d'époxydation présente un très grand intérêt car elle permet de faire de *la résolution cinétique*. C'est-à-dire qu'à partir d'un mélange racémique on peut faire une séparation. D'un côté un des deux alcools allyliques va réagir de façon à former l'époxyde, et de l'autre il n'y aura pas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

	
Dans ce cas, il y a une gène stérique entre le groupement R_2 et le groupement entrant. Il ne peut pas se former l'époxyde.	Dans ce cas, pas de gène stérique, il se forme l'époxyde.

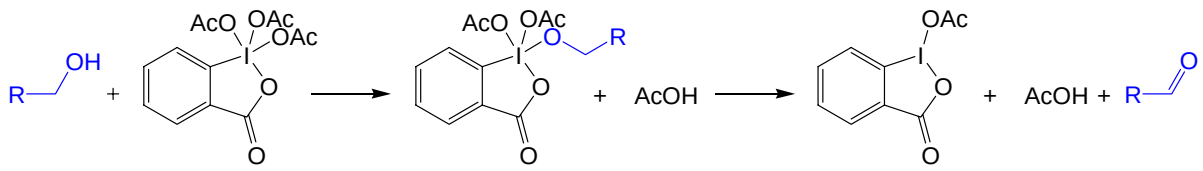
9. Oxydation par le réactif de Dess – Martin

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 à plein. Mais celui ci possèdent l'avantage d'être très efficace, de s'utiliser même sur des substrats fragiles (époxyde en α 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

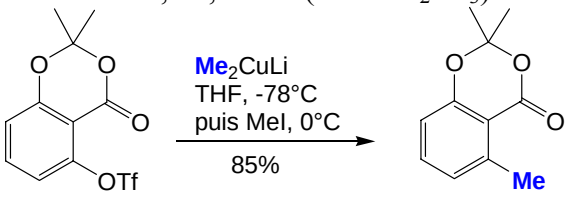
connu mais on pense qu'il se rapproche de celui présenté ci-dessous.



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.

10. 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_2CF_3).



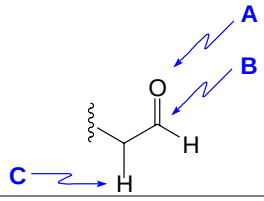
Le radical R introduit (dans notre cas un méthyle) peut être aussi : *n*Bu, *s*Bu, *t*Bu, Vinyl, Ph et dépend du cuprate utilisé. MeI est ajouté pour augmenter le réactivité de la réaction.

Aldéhydes et Cétones

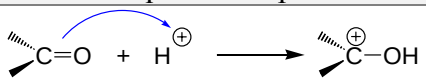
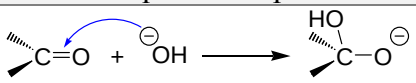
1. Généralités

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

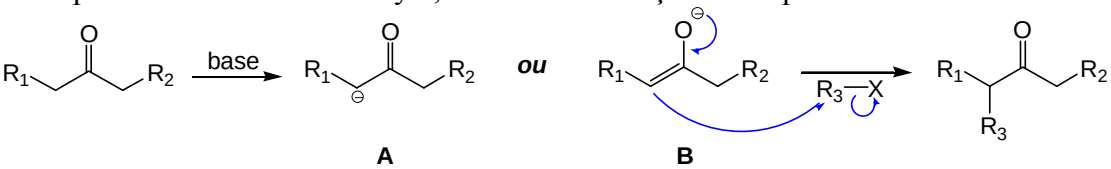
Pour les aldéhydes, on note trois types d'attaques possibles dues à la fonction carbonyle :

	**A** : Attaque d'électrophile. **B** : Attaque de nucléophile, celle d'un magnésien par exemple. **C** : Attaque d'une base.

De même pour les cétones on a :

Attaque électrophile	Attaque nucléophile
	

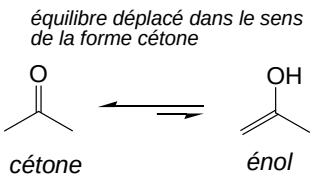
Lorsque l'on déprotone en α d'un carbonyle, il existe deux façons de représenter l'anion formé :

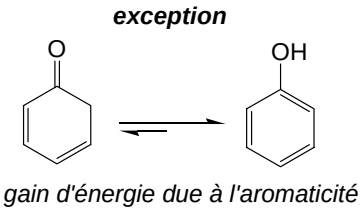


De ces deux façons possibles de représenter l'anion, la forme **B** est la forme privilégiée, c'est-à-dire la forme sur laquelle la charge négative est présente sur l'atome d'oxygène (c'est-à-dire l'atome le plus électronégatif) et non l'atome de carbone.

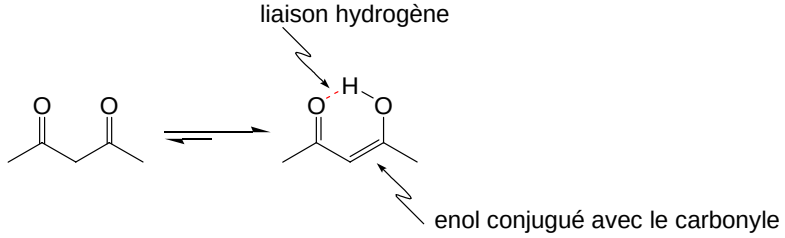
1.1 Forme tautomère : équilibre céto-énolique

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).



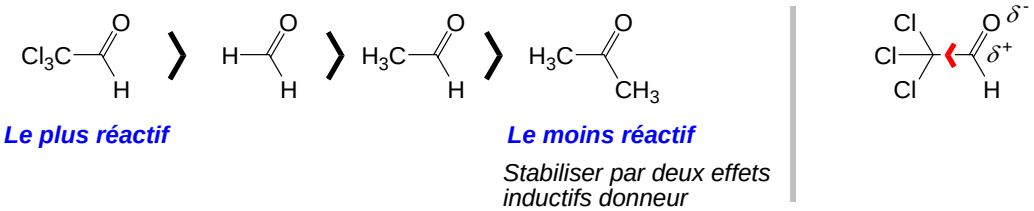


Pour les dérivés 1,3-dicarbonylés, un des deux carbonyles est sous forme énol et l'on observe une liaison hydrogène entre cette forme énol et l'autre carbonyle.



1.2 Ordre de réactivité

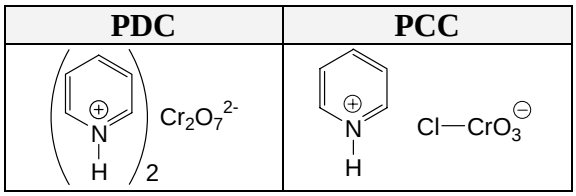
Etude la réactivité des dérivés carbonylés vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile. Plus le carbone du carbonyle est électropositif et plus l'attaque d'un nucléophile, sur ce carbone, est facile. Ainsi tous les groupes attracteurs d'électrons (par effets mésomères, ou inductif attracteur) rendront le 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.

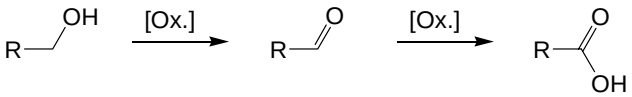


1.3 Préparation des dérivés carbonylés

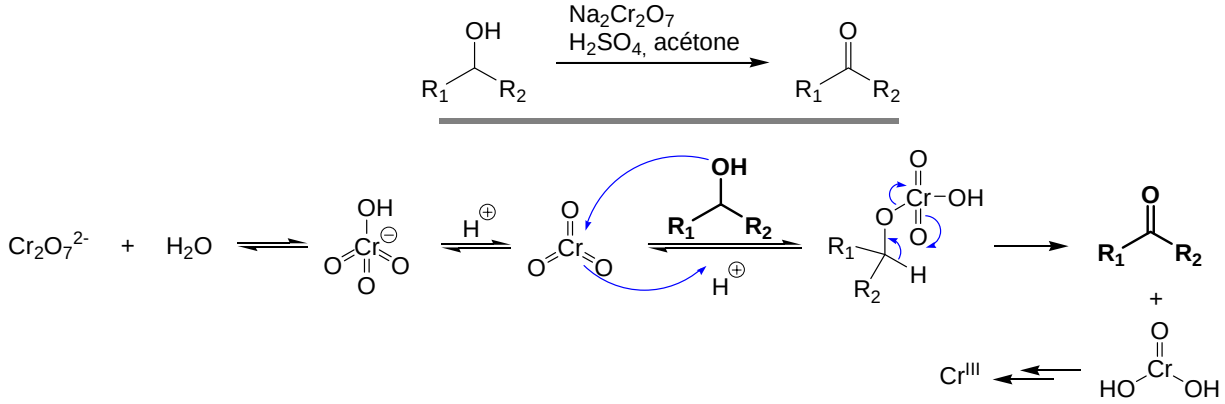
1.3.a Par oxydation des alcools

- les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes, qui peuvent ensuite être facilement oxydé 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 $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$/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 (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.

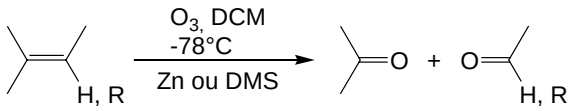


- Les alcools tertiaires ne sont pas oxydables.

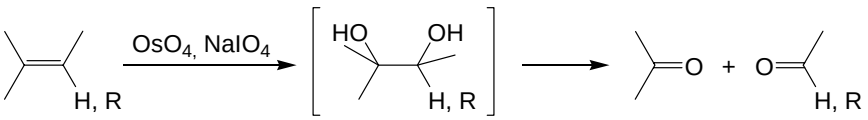
1.3.b Par coupure oxydante de la double liaison

Deux approches sont possibles :

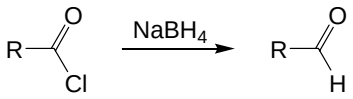
Soit on fait une coupure oxydante à partir d'un alcène par action de l'ozone et à ce moment la il est nécessaire d'utiliser un réducteur dans le milieu (Zn°, DMS), pour éviter l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique.

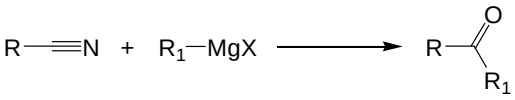


Soit on utilise une méthode qui permet de couper une double liaison *via* un diol par action de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, et régénéré par $NaIO_4$.



1.3.c Par réduction des dérivés d'acides carboxyliques

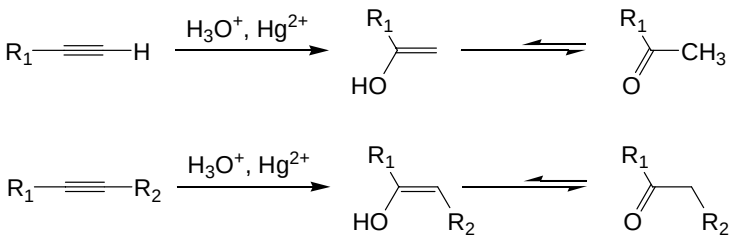




Pour plus de détails sur cette dernière réaction voir la cours sur les acides carboxyliques.

1.3.d Hydratation des alcynes

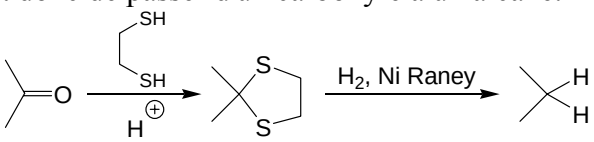
Par hydratation des alcynes vrais, ou disubstitués il est possible d'obtenir des cétones uniquement (sauf dans le cas de l'éthyne qui donne l'éthanal) .



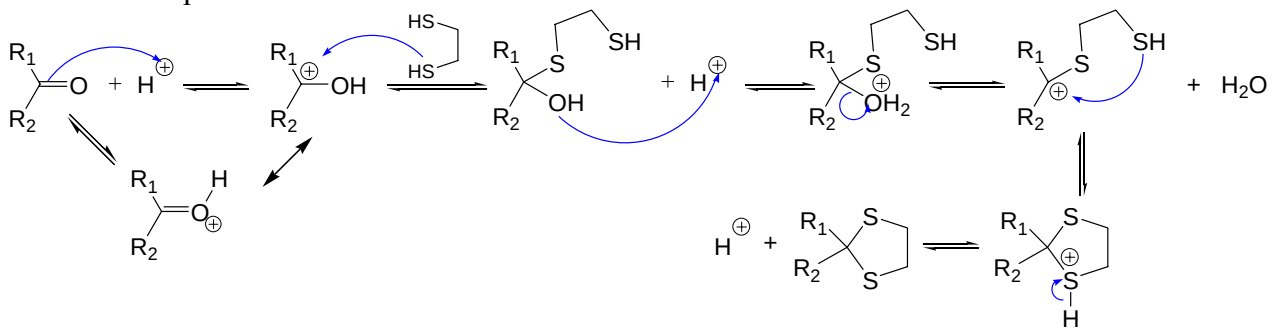
2. Protection des dérivés carbonylés

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).

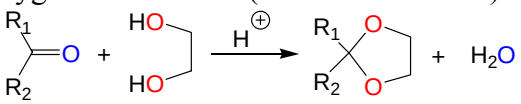
Exemple de protection : La fonction carbonyle est protégée en thioacétal, puis le thioacétal est réduit en alcane. Cette technique permet donc de passer d'un carbonyle à un alcane.



Mécanisme de la protection :



Cette réaction est intéressante car on constate que dans le mécanisme H^+ 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.

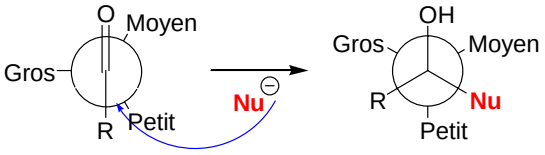


3. Réactivité des dérivés carbonylés

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 carbonylé suivant la méthodologie décrite par Newman.

3.1 Modèle de Cram (Modèle empirique)

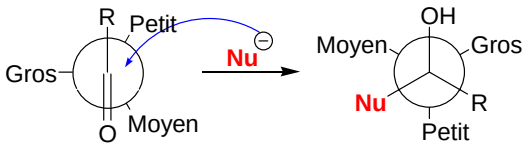
Le modèle de Cram, de même que le modèle de Felkin, permet de définir la stéréosélectivité de l'attaque d'un nucléophile sur un dérivé carbonylé. Dans ce modèle, Le groupement **gros** est le plus éloigné, le **petit** est proche de **R** pour minimiser la gène stérique, et le nucléophile arrive du côté 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** = ^{t}Bu par exemple).



3.2 Modèle de Felkin (Modèle basé sur le calcul)

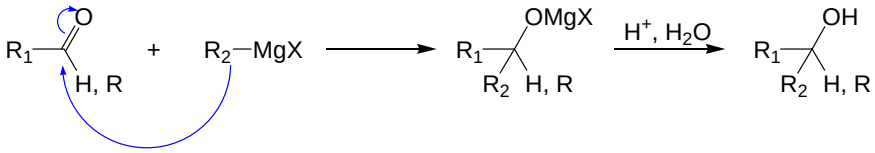
L'approche du **nu**cléophile, se fait par un angle de 109° avec le carbonyle, c'est ce que l'on appelle l'angle de Burgi-Dunitz. Le résultat reste le même, que pour le modèle de Cram. Le groupement **Gros**,

n'est pas forcément le plus gros en terme de taille, mais peut aussi être le plus électronégatif. Ainsi un groupe CF_3 pourra être mis à la place d'un groupe plus volumineux.



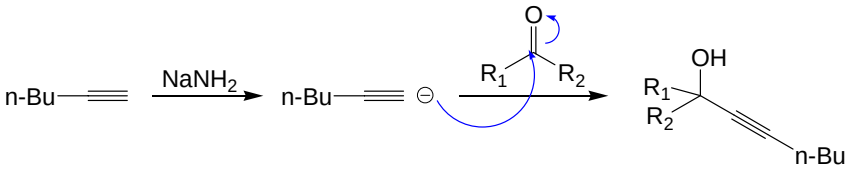
3.3 Addition nucléophile

- Addition du réactif de Grignard :



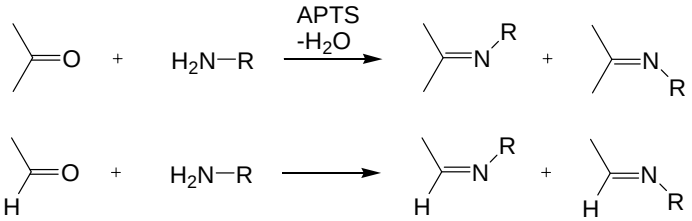
En conclusion : à partir du méthanal on obtient un alcool primaire, à partir d'un aldéhyde on obtient un alcool secondaire, et à partir d'une cétone on obtient un alcool tertiaire.

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

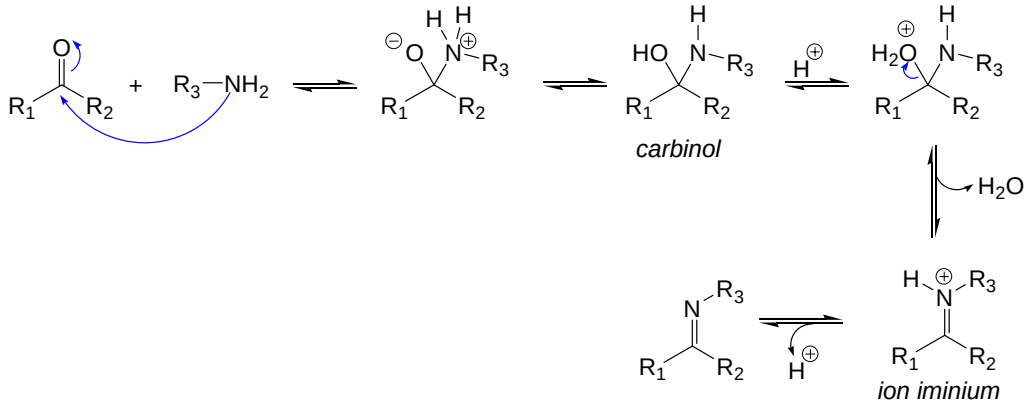


3.4 Réaction avec les amines

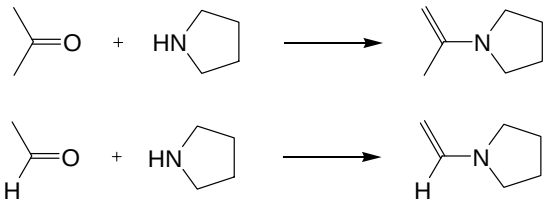
- Amines I : formation d'une imine (attention à la stéréochimie de l'imine *Z* ou *E*). La réaction se fait avec catalyse acide et en enlevant l'eau du milieu. Formation des bases de Schiff.



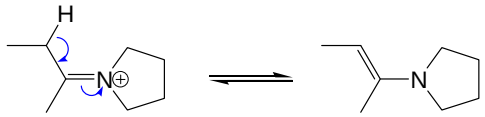
mécanisme :



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



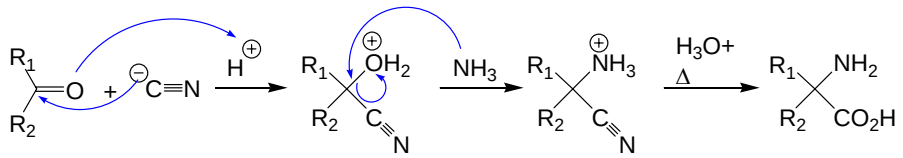
Même mécanisme que précédemment mais ici il y a un équilibre entre la forme iminium et l'énamine, cette dernière étant prédominante.



- Amines III : Pas de réactions possible.

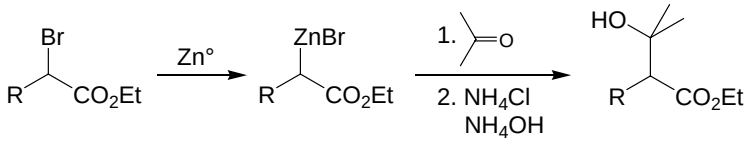
3.5 Réaction de Strecker

Cette réaction permet de former un α-aminoacide à partir d'un dérivé carbonylé. La réaction peut être faite à partir de $HCN+NH_3$ ou bien $NaCN+NH_4Cl$. Les sels d'amines primaire RNH_3^+ et d'amines secondaires R_2NH^+ peuvent être utilisé à la place de NH_4^+ ainsi on obtiendra des produits *N*-substitué ou *N*,*N*-disubstitué.



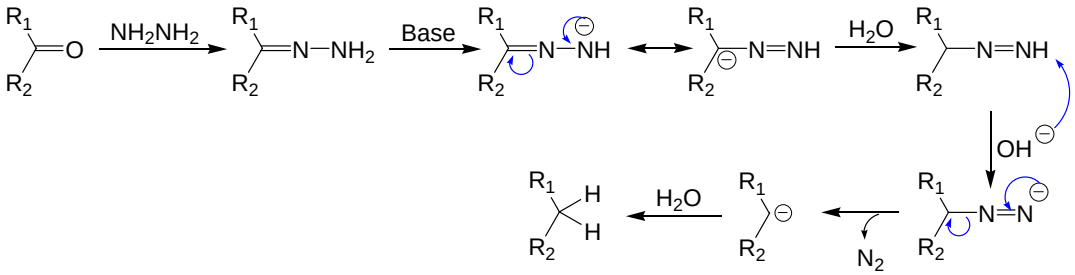
3.6 Réaction de Réformatski

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.



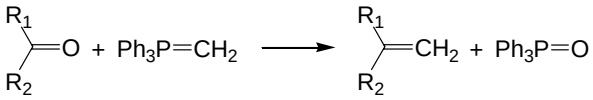
3.7 Réaction de Wolf Kishner

La réaction suivante permet de passer d'un dérivé carbonylé, à l'alcane. La base employée peut être : (KOH / $HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$) ou (^tBuOK / DMSO / H_2O). La première étape de la réaction permet de former une hydrazone.



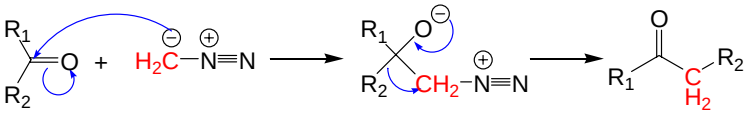
3.8 Réaction de Wittig

Cette réaction permet de transformer un dérivé carbonylé en un alcène, pour cela on utilise le réactif de Wittig ($Ph_3P{=}R$). Pour de plus amples informations sur la réaction de Wittig voir le chapitre sur les organophosphorés.



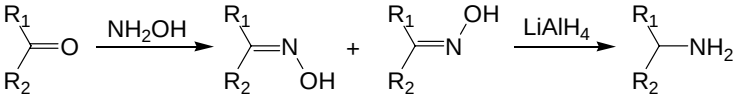
3.9 Action du diazométhane

Permet d'insérer un $-CH_2-$ 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 R_2 est plus riche en électrons que R_1, donc un groupe tertiaire doit migrer plus facilement qu'un secondaire, qui migre lui-même plus facilement qu'un groupement primaire.

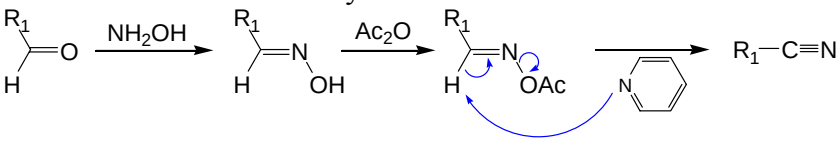


3.10 Action de l'hydroxylamine (NH_2OH)

- permet de transformer une fonction cétone en amine :

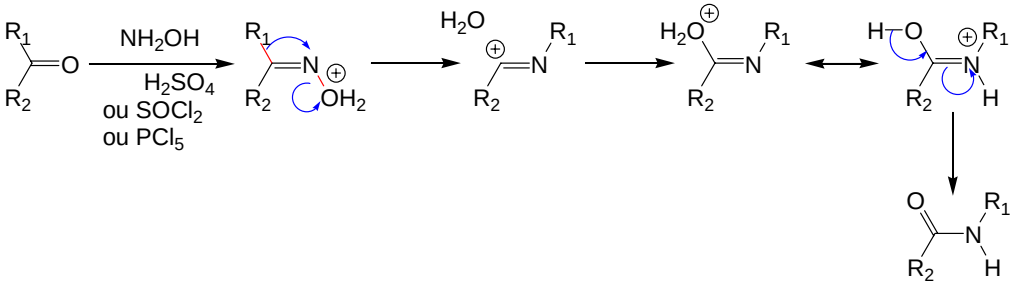


- permet de transformer une fonction aldéhyde en nitrile :



3.11 Transposition de Beckmann

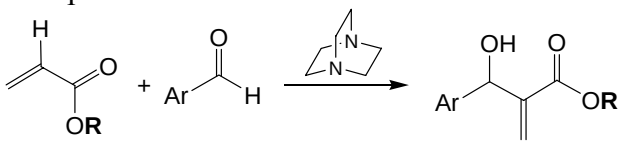
Cette réaction se fait avec rétention de stéréochimie et migration du groupe en trans. La même réaction peut avoir lieu sur les cycles. La migration du groupe R se fait avec rétention de stéréochimie.



3.12 Réaction de Baylis-Hillman

Cette réaction permet d'additionner 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 :

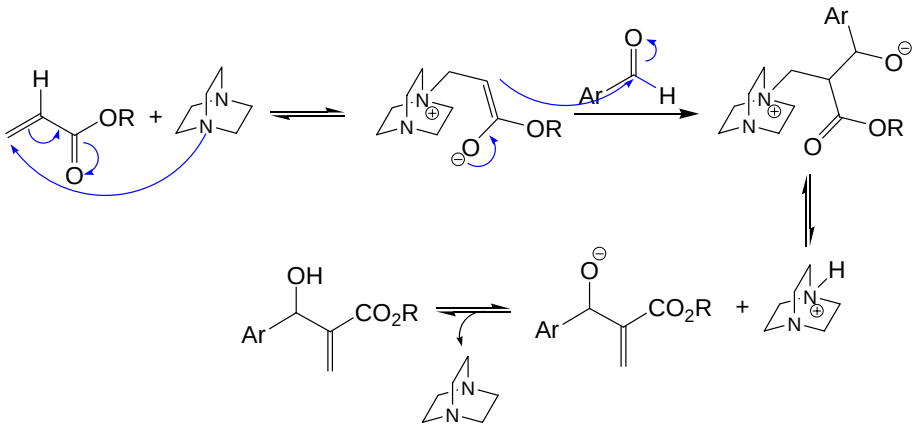


La réaction marche mieux pour les aldéhydes aromatiques, cependant dans le cas de certains aldéhydes aliphatiques et dans des conditions pousser (long temps de réaction) on observe aussi cette réaction avec les aldéhydes aliphatiques. Par ailleurs, pour l'ester acrylique, si R est un aromatique, alors 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 rendments chutent par utiisation 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 COR, CN, SO_2R, $CONR_2$.

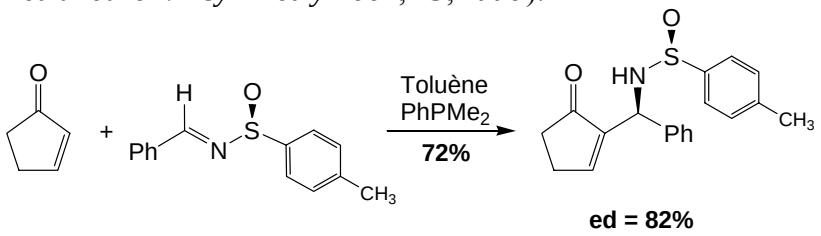
Bibliographie : Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3049; Fort *et al. Tetrahedron* **1992**, *48***,** 6371; E. L. M. van Rozendaal *et al., Tetrahedron* **1993,** *49*, 6931.

Mécanisme :

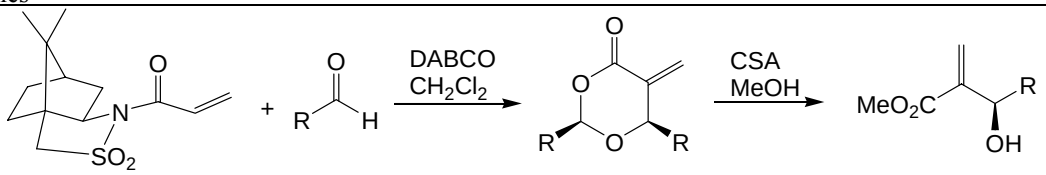


Version Asymétrique : S. E. Drewes *et al., Synth. Commun.* **1993**, *23***,** 1215. Les exemples suivants décrivent la version asymétrique de la réaction de Baylis-Hillman :

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



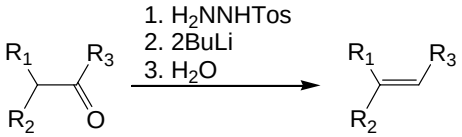
- Un autre exemple exploite un sultame comme source de chiralité, pour induire la pureté optique (Leahy *et al J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317)



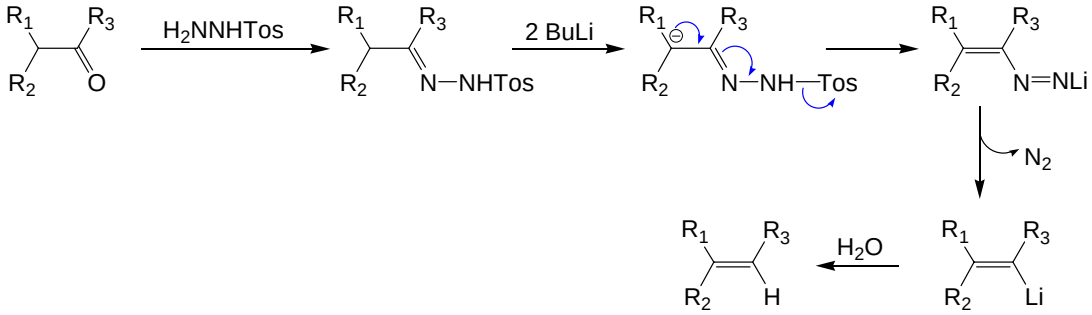
R	Rdt. (%)	ee (%)
Me	85	>99
Et	98	>99
i-Pr	33	>99
Ph	0	-

3.13 Réaction de Shapiro

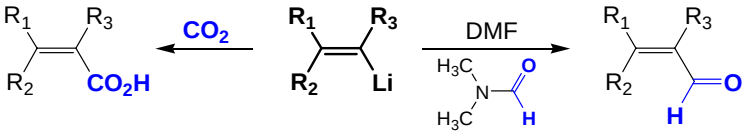
Shapiro *et al. Org. React.* **1976**, *23*, 405 et *Tetrahedron Lett.* **1975**, *25*, 1811. Cette réaction permet de transformer une cétone ou un aldéhyde en oléfine. Lors de cette réaction, c'est l'oléfine la moins substituée qui est majoritairement formée.



Mécanisme de la réaction : La première étape consiste à former l'hydrazone à partir du carbonylé. 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 α de l'hydrazine.

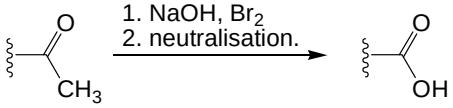


Les solvants de choix pour cette réaction sont l'heptane et l'éther, et bien sûr la réaction s'effectue à basse température. Lorsque l'on réalise la réaction à basse température en utilisant la TétraMéthylEthylèneDiamine (TMEDA) comme solvant, il est possible d'isoler le vinyllithien, celui-ci pouvant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

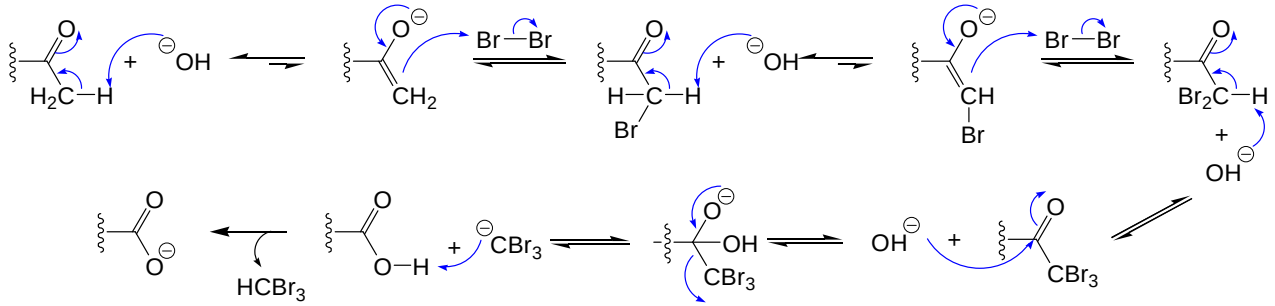


4. Tests caractéristiques des dérivés carbonylés

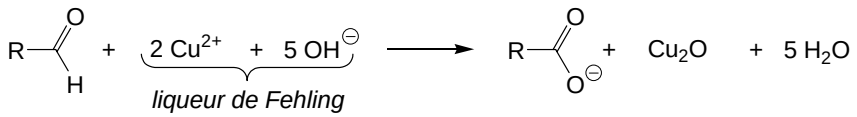
- Test caractéristique des cétones méthylés : ce test est réalisé en présence d'iode ou de brome.



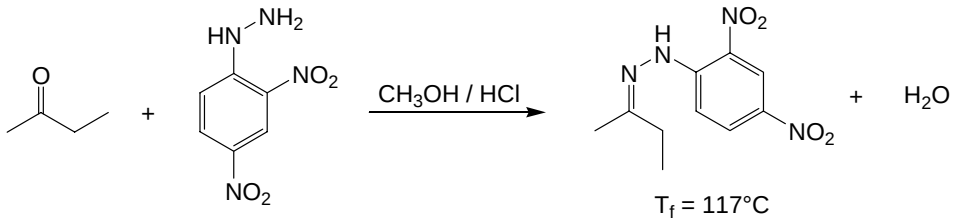
Mécanisme :



- Test caractéristique des aldéhydes : L'utilisation de la liqueur de Fehling ($CuSO_2 + NH_3$) permet de caractériser une fonction aldéhyde lorsque la solution vire du bleu au rouge.

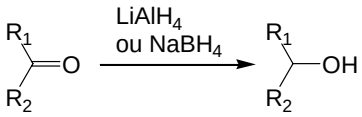


- Test caractéristique des carbonylés : Le test à la 2,4-dinitrophénylhydrazine (aussi appelé 2,4-DNP) est un test qui s'applique aussi bien aux aldéhydes qu'aux cétones et fournit les 2,4-dinitrophénylhydrazones qui précipite dans un mélange alcool / eau et donne un solide cristallin orage rouge dont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

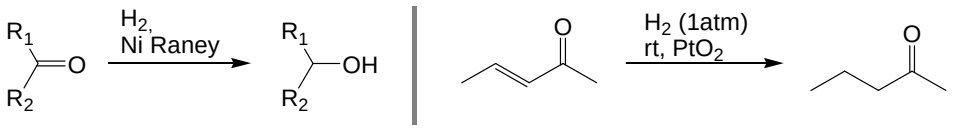


5. Réduction et Oxydation des carbonylés

- Hydrure double : Dans un premier temps, on utilise un hydrure que l'on peut noter H^-, puis ensuite quelque soit l'hydrure, on utilise de l'eau de façon à faire une hydrolyse et donc à récupérer un substrat neutre.

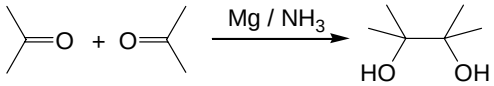


- Réduction catalytique : Réduction au Ni Raney sous atmosphère d'hydrogène. Selon la pression on hydrogéné partiellement ou pas des cétones α,β-instaurées. Il est plus facile de réduire la double liaison C=C que la C=O par H_2 catalytique. Il faudra alors des conditions poussées.

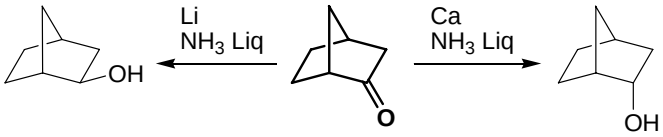


- Oxydation : Pas d'oxydation possible des cétones, en revanche les aldéhydes sont facilement oxydables en acide carboxylique, par $KMnO_4$, CrO_3.

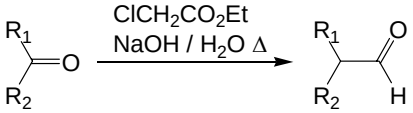
- Réduction par les métaux : C'est une réaction de duplication, avec formation d'un diol.



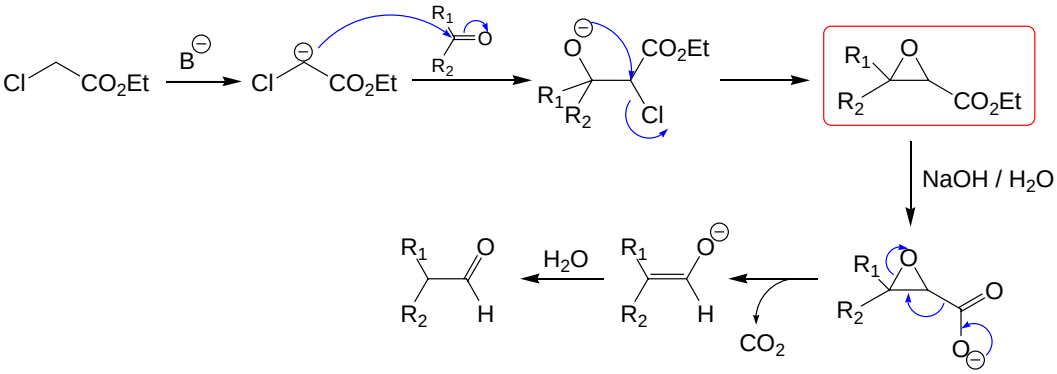
- Réduction d'un système cyclique ponté : On sait que les métaux dissous peuvent réduire les fonctions carbonyles, mais il est intéressant de noter que suivant le métal utilisé le résultat obtenu n'est pas le même. Ainsi dans l'exemple suivant, en utilisant du calcium dans l'ammoniaque liquide on obtient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



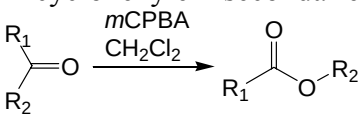
- Réaction de Darzens : Cette réaction permet de transformer une cétone en un aldéhyde contenant un carbone en plus. Dans un premier temps, on forme un ester glycidique qui va réagir avec la soude pour donner l'aldéhyde



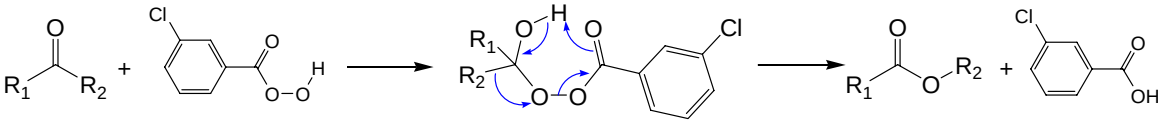
Mécanisme de la réaction :



- 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).

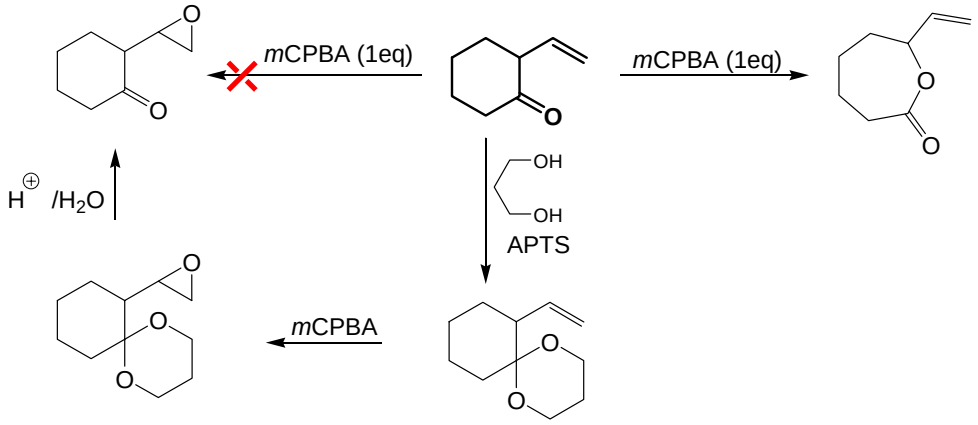


Mécanisme de la réaction :



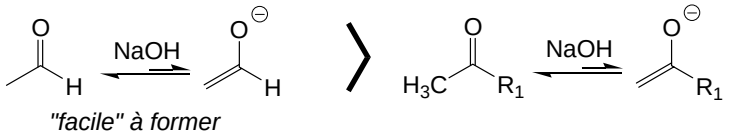
De façon générale, la réaction de Baeyer Villiger est plus rapide que la réaction d'époxydation de la double liaison. Cependant dans le cas particulier de double liaison activé on peut avoir époxydation

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'epoxyder, et de déptroger.



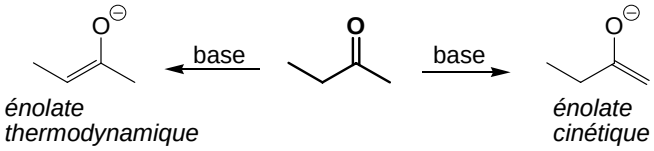
6. Alkylation

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



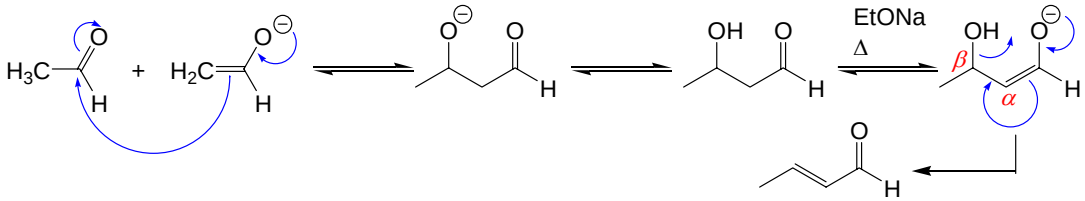
Une base faible telle que NaOH est suffisante pour formé l'aldol ($Ba(OH)_2$ est aussi suffisant). En revanche, si on utilise une base plus forte (EtONa) l'aldol est alors déshydraté pour donner le carbonyle insaturé correspondant.

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. Su les cétones, en milieu basique, il y a formation possible de deux énolates, un énolate cinétique, et un énolate thermodynamique :



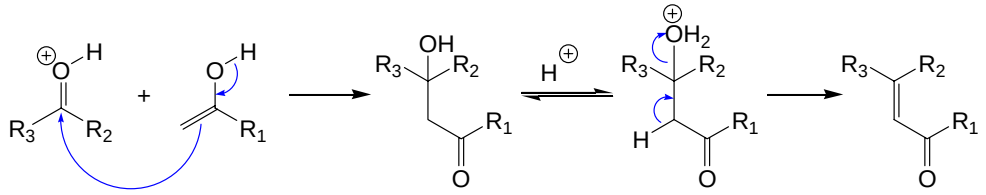
6.1 Milieu basique

Au cours de la réaction, on observe une β-élimination., si on utilise une base forte



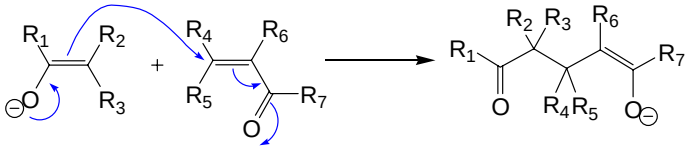
6.2 Milieu acide

Le premier composé formé est un aldol (fonctions alcool et aldéhyde, si R_1 = H), le composé final est le produit de crotonisation.

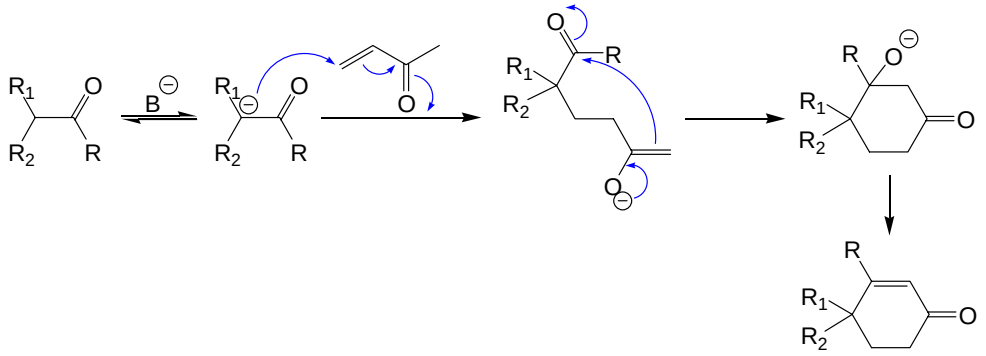


6.3 Addition de Michael

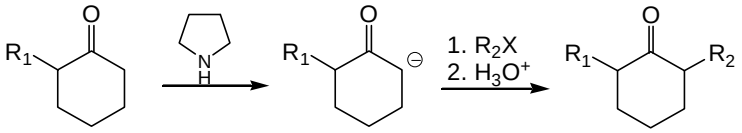
L'addition de Michael est une réaction très important, elle se fait entre une cétone conjuguée (α,β-insaturé), et une forme énol obtenue par EtONa par exemple.



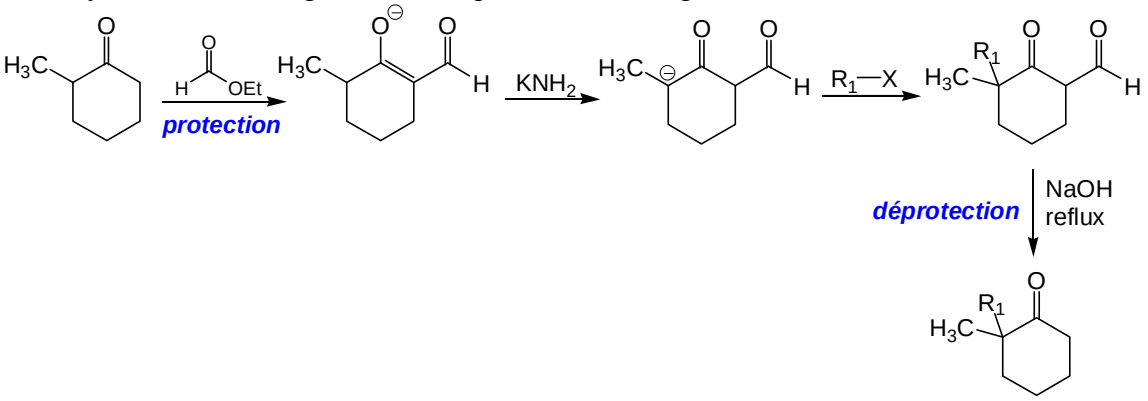
- Annélation de Robinson : L'annélation de Robinson est une variante de la réaction de Michael qui permet ici de former un cycle.



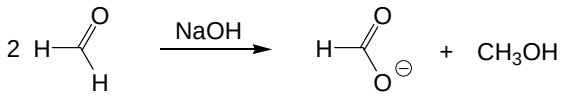
- Alkylation régiosélective en α d'un carbonyle :
  - Alkylation régiosélective du côté le moins encombré : c'est l'alkylation la plus simple à réaliser car il est facile d'arracher un proton du côté le moins substitué qui est donc aussi le moins encombré.



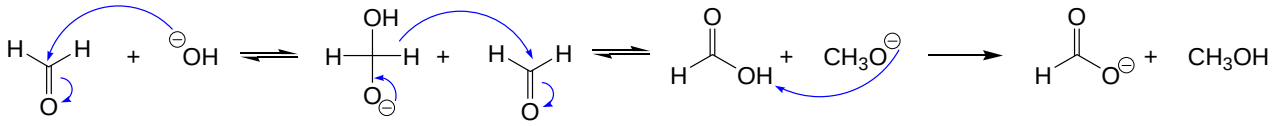
  - Alkylation régiosélective du côté le plus encombré : Pour cela on va d'abord faire une alkylation du côté le moins encombré de façon à protéger ou bloquer cette position. Ainsi, il est alors possible de faire une déprotonation du côté le plus substitué et donc de faire l'alkylation. Ne reste plus ensuite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



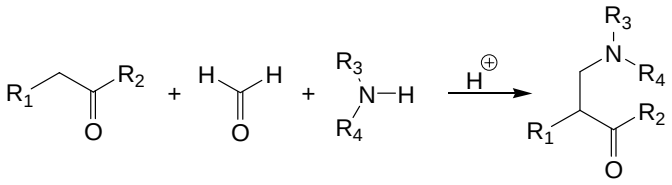
  - Réaction de Cannizzaro : C'est une réaction en milieu basique qui n'a lieu que sur les aldéhydes qui ne possèdent pas d'hydrogènes en α du carbonyle.



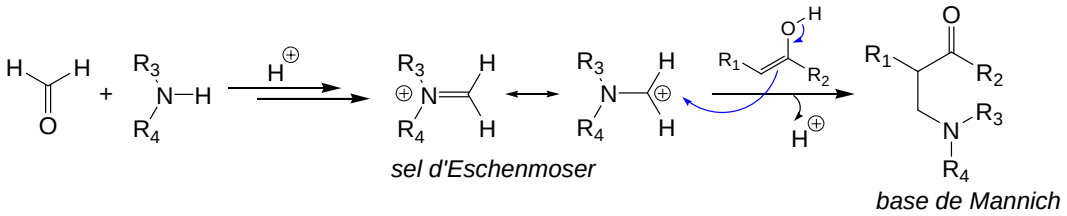
Mécanisme :



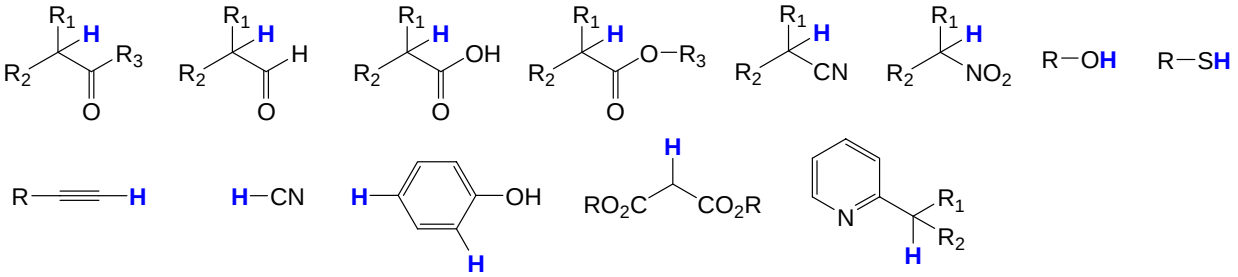
- Réaction de Mannich : C'est une réaction qui permet de faire des aminométhylation à partir de dérivés carbonylés et d'un sel d'Eschenmoser. Les produits obtenus sont appelés des bases de Mannich et sont largement utilisé ensuite en synthèse. La réaction peut avoir lieu, au choix en milieu acide ou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



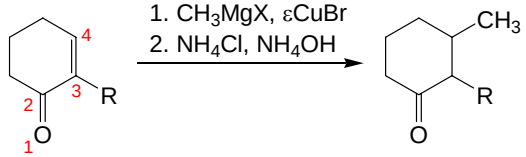
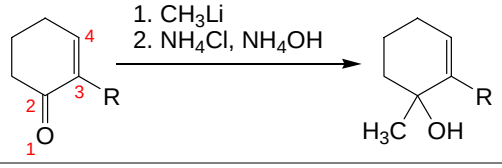
mécanisme :



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



7. Action des Organométalliques

Organomagnésiens	Organolithiens
	

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 contient 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 :

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

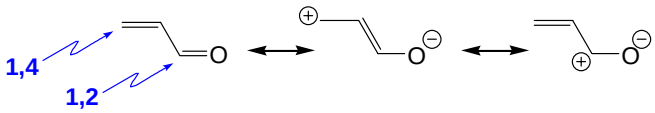
η(éta) représente la dureté (en valeur absolue)
I représente le potentiel d'ionisation
A représente l'électronégativité.

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.

	Dur	**Frontière**	**Mou**
BASE	H_2O, OH^-, F^-, Cl^-, SO_4^{2-}, AcO-, CO_3^{2-}, NO_3^-, ROH, R_2O, NH_3, RNH_2	$ArNH_2$, C_5H_5N, N_3^-, Br^-, NO_2^-	R_2S, RSH, RS^-, I^-, R_3P, $(RO)_3P$, CN^-, RCN, CO, H^-, R^-, C_6H_6, C_2H_4
ACIDE	H^+, Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, Cr^{2+}, Fe^{3+}, BF_3, $AlMe_3$, $AlCl_3$, AlH_3, $B(OR)_3$, SO_3, CO_2, RCO^+	Fe^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Sn^{2+}, Sb^{3+}, Bi^{3+}, SO_2, BMe_3, NO^+, GaH_3, $C_6H_5^+$, R_3C^+	Ag^+, Cu^+, Pd^{2+}, Pt^{2+}, Hg^{2+}, BH_3, $GaCl_3$, I_2, Cs^{2+}, Carbène, CH_2, Br_2

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 α,β-insaturée. Si l'on écrit les formes mésomères de cette cétone, on à :



On a donc deux sites chargés positivement, donc deux sites acides près à recevoir une base :

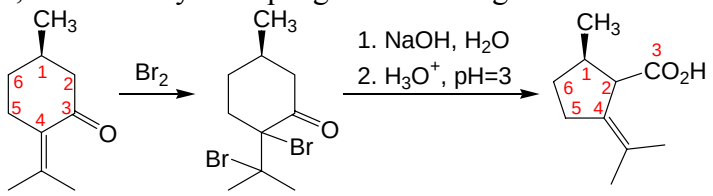
une base molle attaquera en 1,4 sur le site mou
une base dure attaquera en 1,2 sur le site dur

Voyons maintenant nos organométalliques :

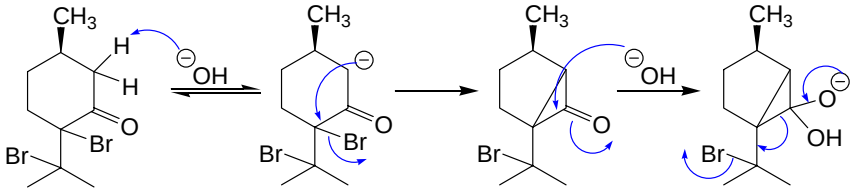
- R-Li : Li^+ est un cation dur donc R^- est une base dure. Conclusion R-Li va réagir sur le site dur et donc faire une addition de type 1,2.
- R-MgX : Mg^{2+} est un acide dur mais moins dur que Li^+ (3 unités de moins) donc R^- est une base moins dure dans le cas de RMgX. On fait donc de l'addition 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^- plus mou. Ainsi seule l'addition 1,4 est faite. L'action d'un cuprate ferait elle aussi de l'addition 1,4.

8. Transposition de Favorsky

Dans cette réaction, le centre asymétrique garde sa configuration.

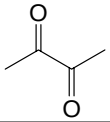
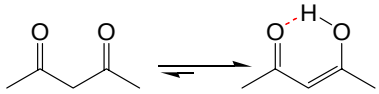


- Mécanisme :



9. Dérivés dicarbonylés

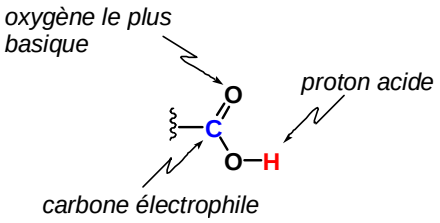
Ce sont des dérivés possédant deux fonctions carbonyles. Il en existe de plusieurs formes, les 1,2 dicarbonylés, les 1,3 dicarbonylés (dont la forme énol est la plus importante à cause d'une liaison hydrogène intramoléculaire) puis les 1,4 et 1,5 dicarbonylés et bien d'autres encore...

1,2 dicarbonylé	1,3 dicarbonylé
	

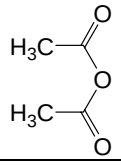
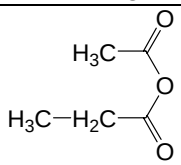
Acides carboxyliques et dérivés d'acide

1. 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 (voir ordre de réactivité ci-dessous).

	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.

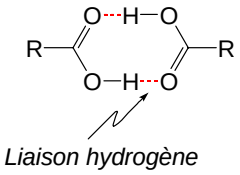


Tableau de comparaison des températures d'ébullition :

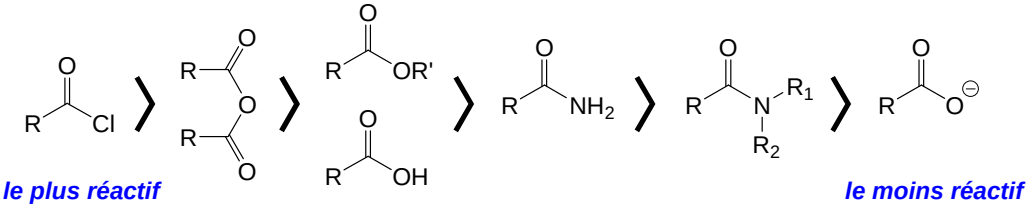
ALCANES		ALCOOLS		ACIDES CARBOXYLIQUES	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH_4	-161.7	CH_3-OH	65.0	HCOOH	100.6
CH_3-CH_3	-88.6	CH_3-CH_2-OH	78.5	CH_3-COOH	118.2
CH_3-CH_2-CH_3	-42.1	CH_3-CH_2-CH_2-OH	97.4	CH_3-CH_2-COOH	141.8

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.

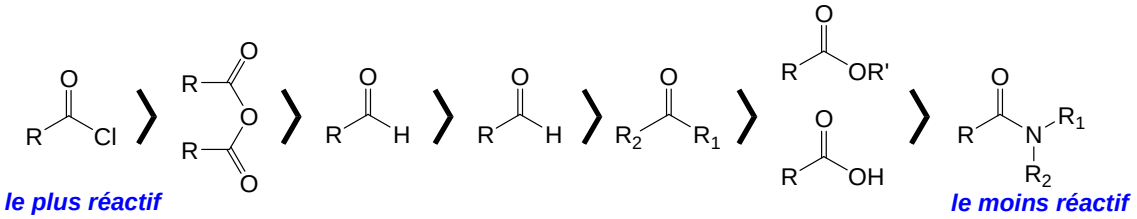
1.1 Ordre de réactivité

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.



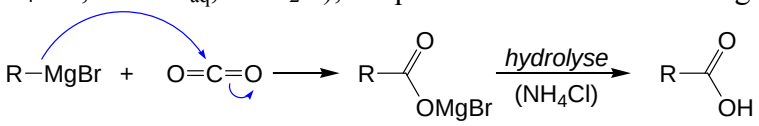
L'ester et l'acide carboxylique ont à peu près la même réactivité vis-à-vis d'un nucléophile.

Finalement, que se soit les carbonyles ou les carboxyles, dans les deux cas on a une liaison C=O sur laquelle il est possible de faire une attaque nucléophile. Il est alors possible d'établir un ordre de réactivité de la fonction C=O vis-à-vis d'un nucléophile, cet ordre tenant compte à la fois des carbonyles et des carboxyles :

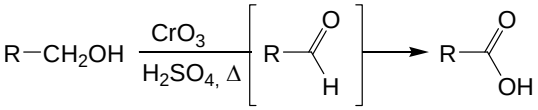


1.2 Méthodes de préparation des acides carboxyliques

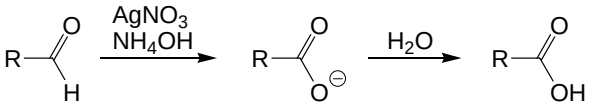
- Attaque d'un magnésien sur le dioxyde de carbone (gazeux ou carboglace), et hydrolyse en milieu acide (NH_4Cl/NH_4OH, ou HCl_{aq}, ou H_2O), ce qui donne un acide homologué d'un carbone.



- 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 soient les alcools ou les aldéhydes dans les deux cas il faut que les substrats soient insensible aux conditions acides.



- Oxydation des aldéhydes :

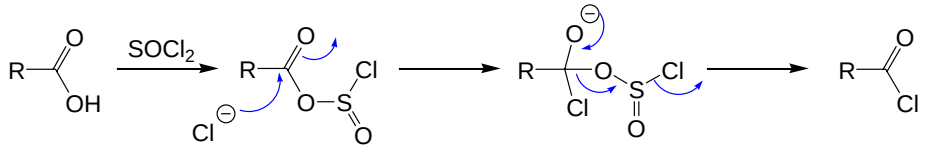


2.1 Préparation des dérivés d'acides

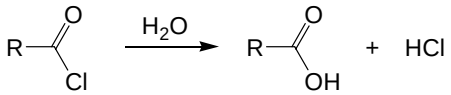
2.1 Chlorures d'acides

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. A noter que cet acide chlorhydrique, formé au cours de la réaction, peu être piégé par addition d'une base dans le milieu, typiquement la pyridine (voir un exemple plus loin). Parmi les agents de chloration on retrouve $SOCl_2$, PCl_3, PCl_5 qui permettent de chlorer un alcool, mais aussi $(COCl)_2$.

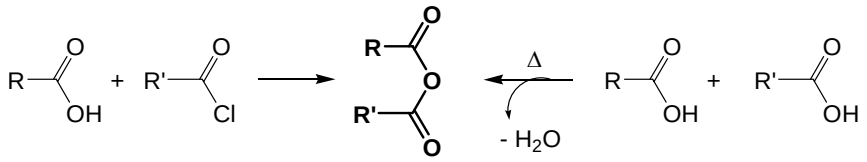


Les chlorures d'acides sont des composés sensibles en milieu aqueux, ils se décomposent pour redonner l'acide carboxylique correspondant :

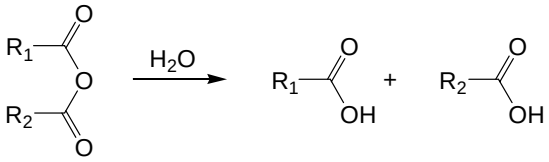


2.2 Anhydrides d'acides

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 composent :



3. 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 à 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.

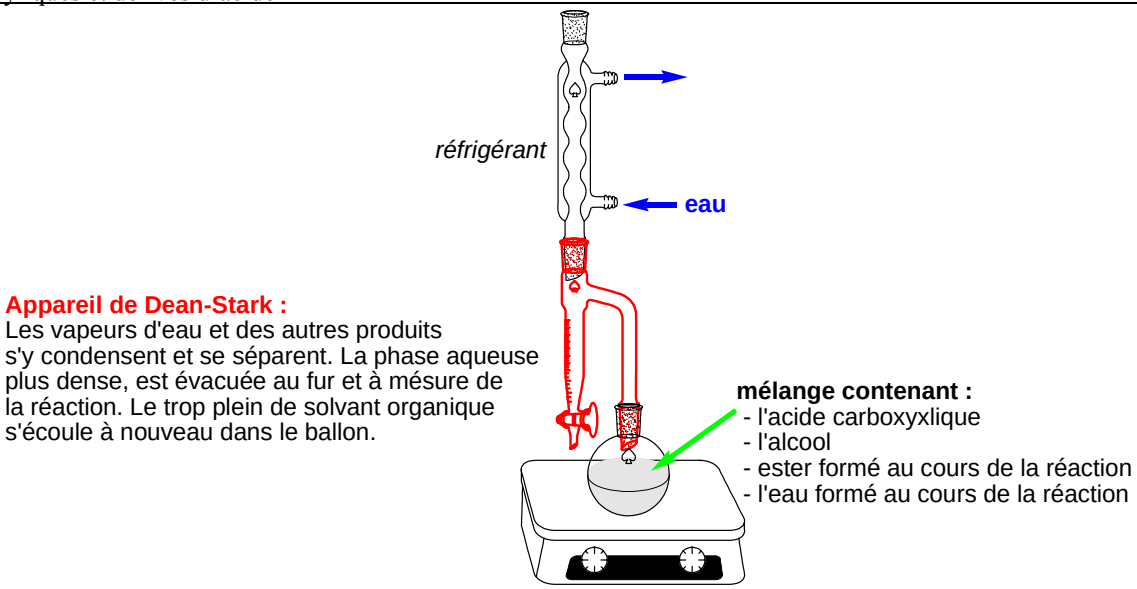
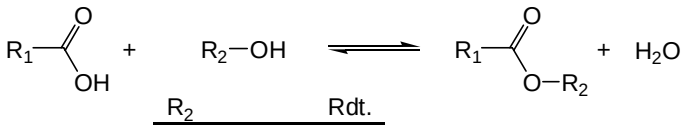


Schéma de l'appareil de Dean-Stark

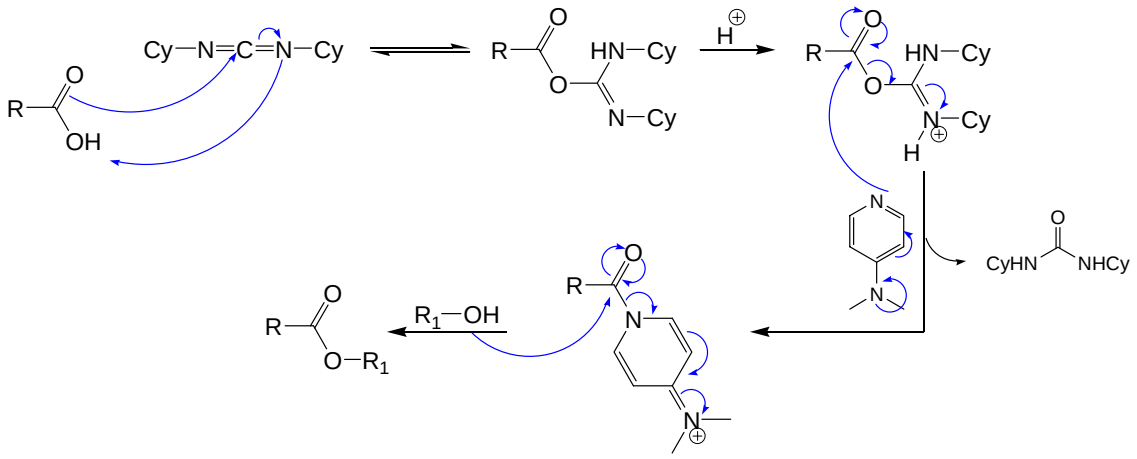
3.1 Réaction d'estérification classique

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 évolué 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.



R_2	Rdt.
R^1-CH_2-	66%
$R^1(R^2)CH-$	60%
$R^1R^2R^3C-$	05%

Pour aider la réaction, il est possible d'ajouter un réactif dans le milieu telle qu'une pyridine. L'azote de cette pyridine étant plus nucléophilie que l'oxygène il se formera alors une espèce intermédiaire plus réactive que l'acide de départ. Il est aussi possible d'ajouter un milieu réactionnel un activant tel que le DCC avec notamment de la 4-DMAP (*N*-dimethylaminopyridine).

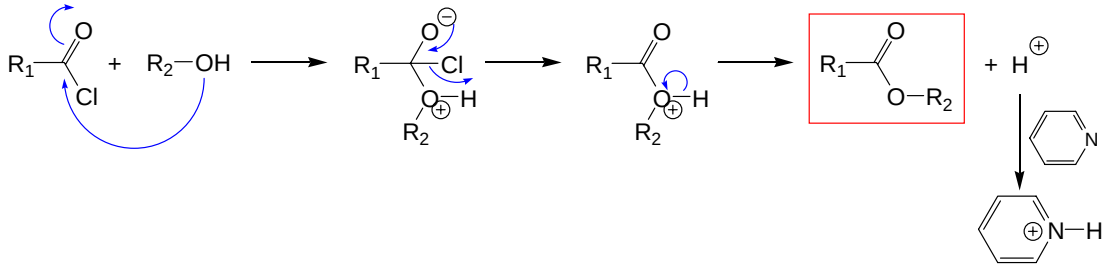


Il est à noter que parfois l'action de la 4-DMAP seule est amplement suffisante pour permettre la

réaction d'estérification, notamment avec les anhydrides d'acide.

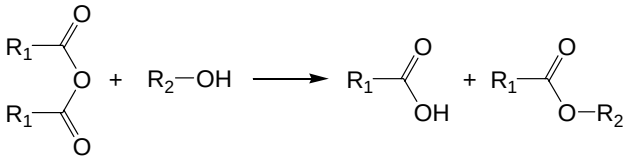
3.2 Chlorure d'acide

Ici dans le milieu réactionnel on introduit de la pyridine afin de piéger l'acide chlorhydrique qui se forme.

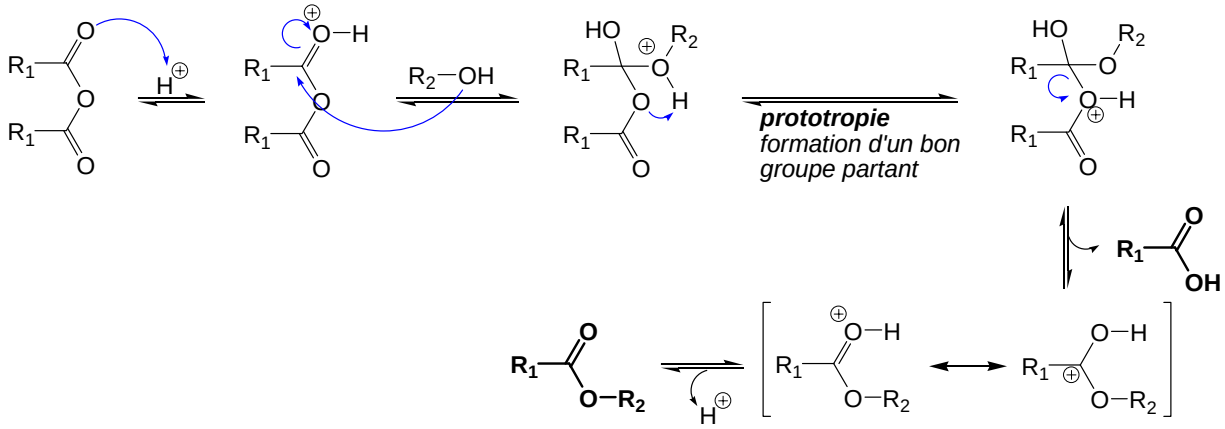


3.3 Anhydride d'acide

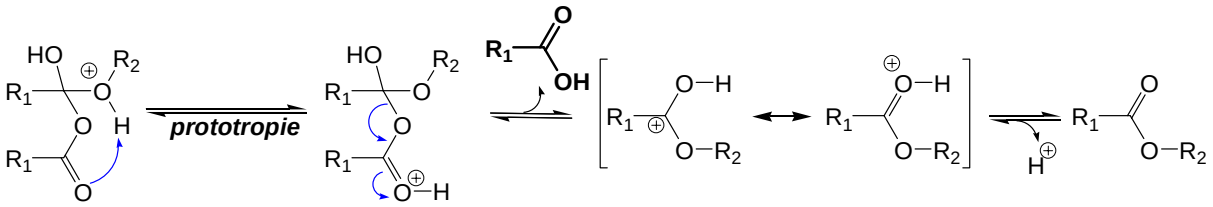
Le mécanisme invoqué est du même type que précédemment. Le nucléophile (ici l'alcool) attaque sur le carbone électrophile de l'anhydride.



mécanisme :

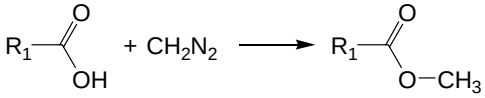


Attention, ici lors de la prototropie on considère que l'oxygène le plus basique n'est pas celui du carbonyle mais celui en α du carbonyle. De cette façon on peut formé un groupe partant, nécessaire à la prochaine étape du mécanisme. Par ailleurs, au niveau des pKa et vu le voisinage de cette oxygène 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 :



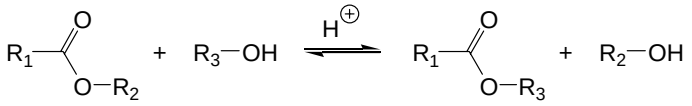
3.4 Diazométhane

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

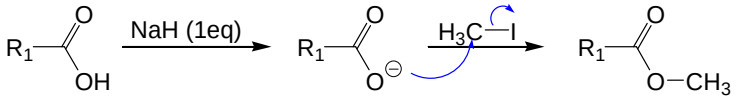


3.5 Transestérification

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 basique :



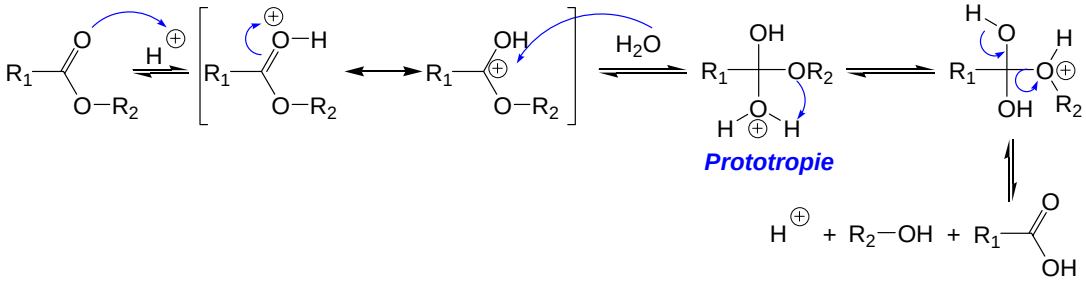
4. Hydrolyse des esters

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.

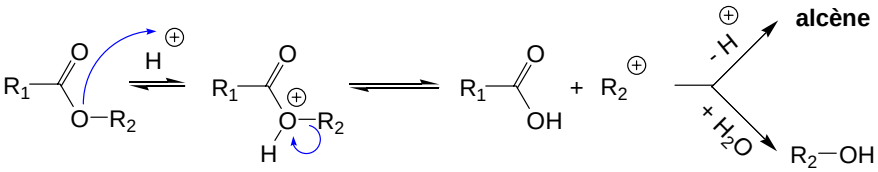
La prototropie est la migration d'un proton d'un atome vers un autre. C'est un équilibre, mais cette migration n'a jamais été démontrée elle permet juste de rationaliser le mécanisme d'hydrolyse, ou de formation des esters. Par ailleurs, on retrouve cette étape de prototropie dans le mécanisme d'hydrolyse des amides.

4.1 Milieu acide (2 mécanismes admis)

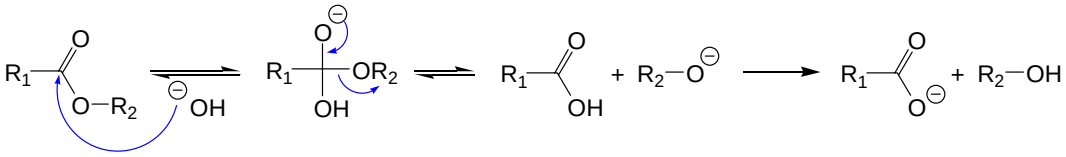
- Mécanisme 1



- Mécanisme 2

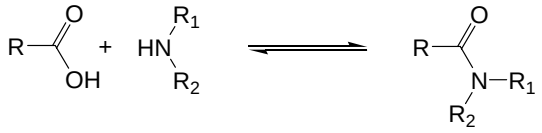


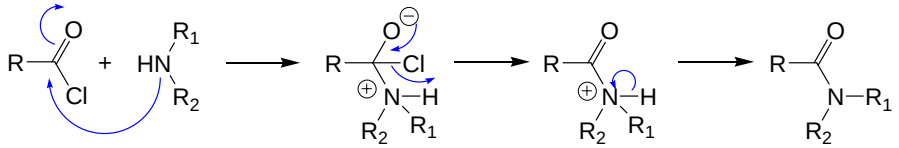
4.2 Milieu basique



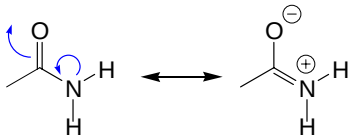
5. Préparation des amides

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) viens taper sur le carbone du dérivé carbonylé (l'électrophile). Les amides primaires sont quant à eux obtenu 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.

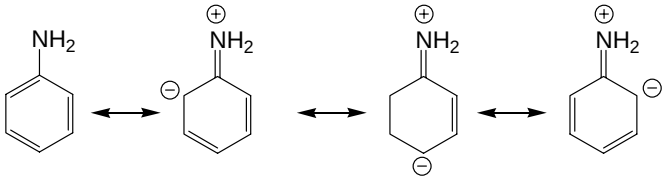




Les amides sont peu basiques (pKa = 17 pour le couple $RCONH_2/RCONH^-$) contrairement aux amines (pKa = 35 pour le couple RNH_2/RNH^-). Cette faible basicité est due à la délocalisation de la paire libre d'électrons sur l'atome d'azote par recouvrement avec l'orbitale π du carbonyle voisin. La paire 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.



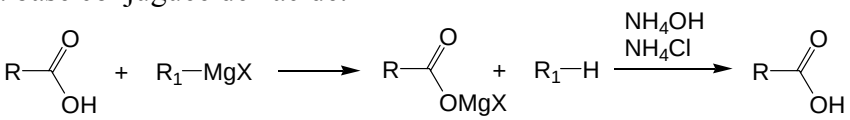
Toutes les amines n'ont pas un pKa aussi élevé. Il existe une exception : c'est le cas de l'aniline (pKa = 25), car comme pour les amides, l'aniline présente des formes de résonance. Il y a donc délocalisation dans tout le cycle aromatique. Le doublet libre de l'azote est donc moins disponible.



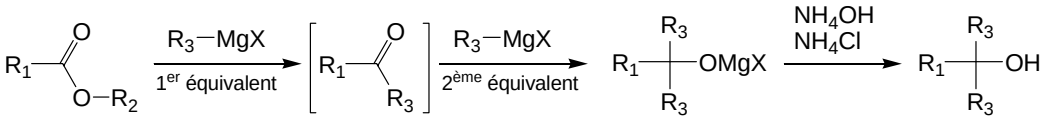
6. Organométalliques

6.1 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.



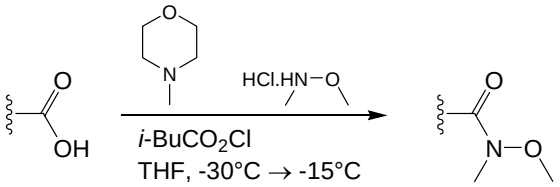
Lorsque 2 équivalents de magnésien réagissent sur une fonction ester, il se forme un alcool tertiaire. Si on ne met que 1 équivalent de magnésien, il se forme la même chose, mais la réaction n'est plus totale, il y a donc dans le milieu de l'alcool tertiaire ainsi que de l'ester qui n'a pas réagi.



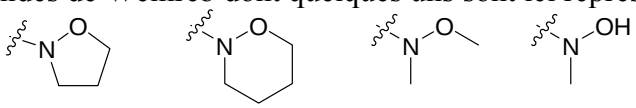
ATTENTION : on ne forme **JAMAIS** la cétone, celle-ci est trop réactive et réagit immédiatement avec le magnésien pour former l'alcool tertiaire.

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.

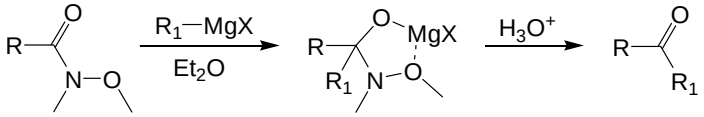
Formation de l'amide :



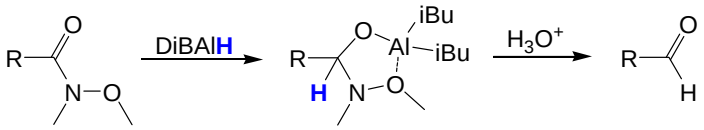
On note plusieurs types d'amides de Weinreb dont quelques uns sont ici représentés :



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

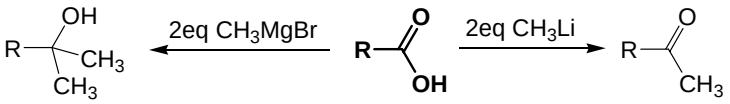


Réduction des amides de Weinreb : L'amide de Weinreb peut être réduit notamment par le DiBAlH ce qui après réduction fournit l'aldéhyde. Là encore il y a chélation entre l'amide et le métal c'est-à-dire l'aluminium.



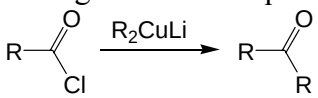
6.2 Lithiens

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



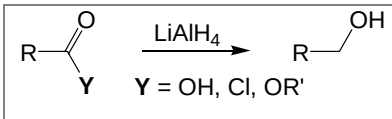
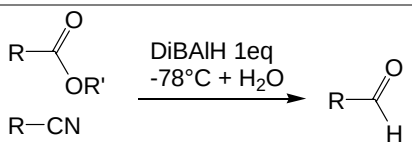
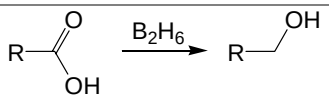
6.3 Cuprates

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



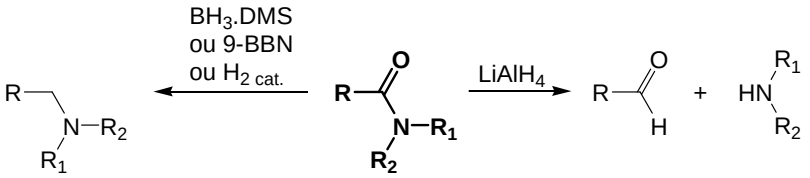
7. Réductions

- Réduction de la fonction acide et des fonctions dérivées.

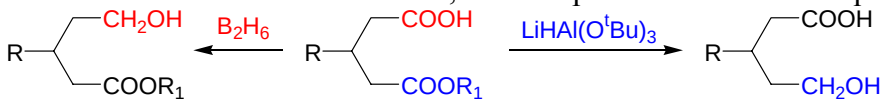
		
		La réduction par le diborane est sélective de la fonction acide carboxylique.

- Réduction des amides en amines. Alors que l'hydrure 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

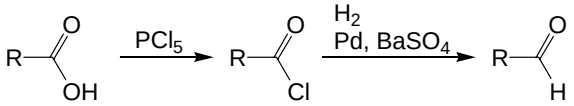
coupure de la liaison carbone-azote.



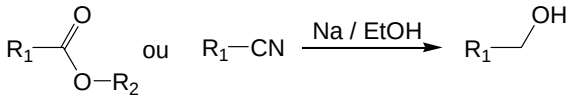
- Réduction sélective : On peut réduire de façon sélective une fonction acide dans une molécule contenant une fonction acide et une fonction ester, mais on peut aussi ne réduire que la fonction ester.



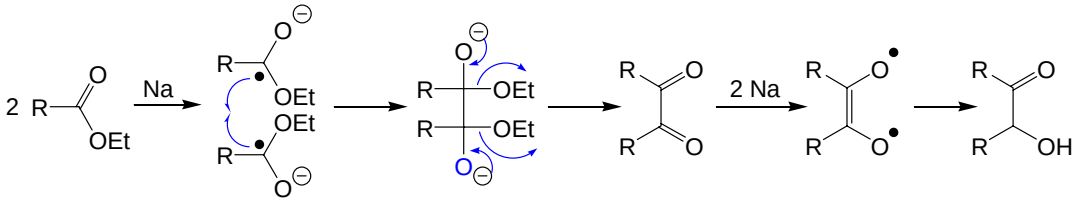
- Méthode de Rosemund



- Action des métaux dissous

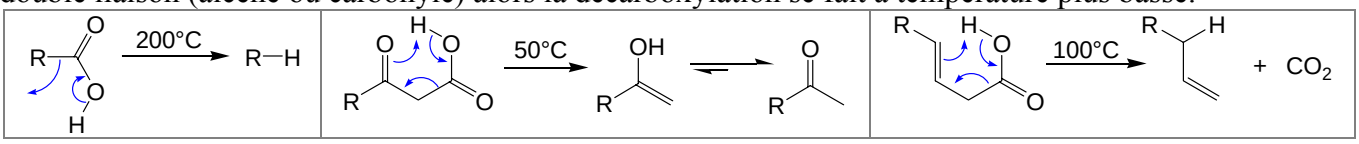


- Réaction de duplication

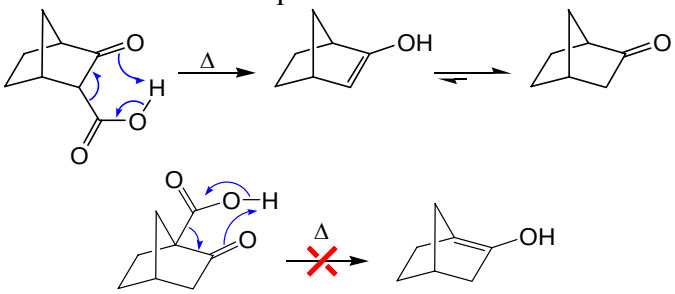


8. Décarboxylation

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



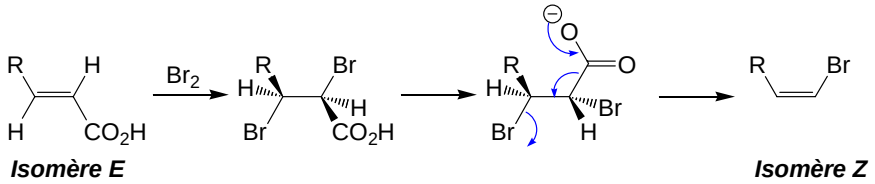
Lors de ces décarboxylations, il est important de faire attention au produit formé. En effet, dans certains cas la décarboxylation ne peut avoir lieu, car les quatre substituants (de la double liaison de la forme énol) ne serait pas dans le même plan. Or on sait que pour un alcène ces quatre substituants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

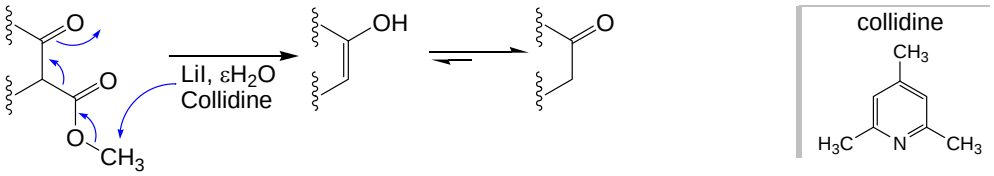
dont les quatre substituants ne sont pas dans le même plan.

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



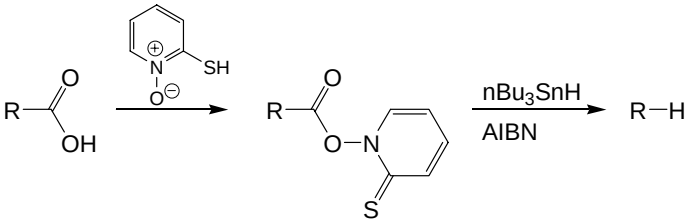
8.1 Décarboxylation de Krapchau

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



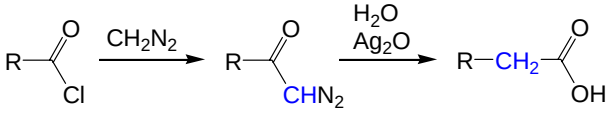
8.2 Décarboxylation radicalaire (Réduction de Barton-Motherwell)

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. Dans un premier temps, on a formation d'un ester, puis celui–ci est réduit par voie radicalaire.

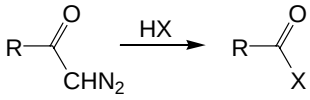


9. Action du diazométhane ou réaction de Arndt-Eistert

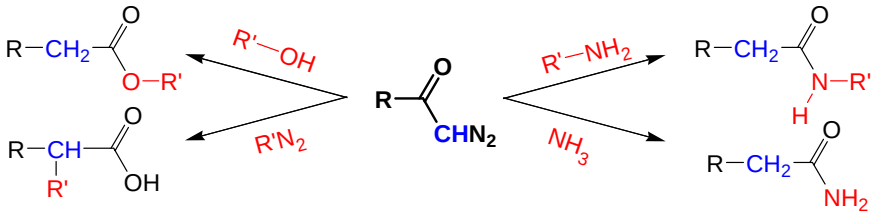
On a vu précédemment que le diazométhane pouvait réagir sur un acide carboxylique pour former un ester méthylique. Par contre son action sur un chlorure d'acide est totalement différente.



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

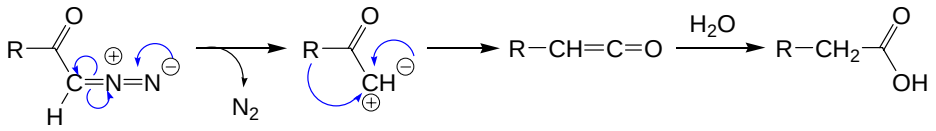


Dans la réaction de Arndt-Eistert, la seconde étape fait intervenir un réarrangement de Wolff. Si à la place de mettre de l'eau, on utilise un alcool R'OH alors on isole directement l'ester (de même on peut remplacer l'alcool par de l'eau, de l'ammoniaque, etc...)



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 (Ag_2O, $PhCO_2Ag$), ou par voie photochimique (hν)

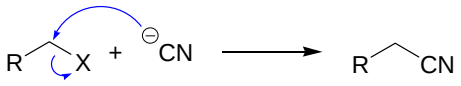
10. Nitriles

10.1 Formation des nitriles

Il existe de nombreuses méthodes permettant de préparer des nitriles à partir de nombreuses espèces, seuls quelques exemples sont représentés ici. Parmi les méthodes non représentée ici on note des déshydratations d'aldoximes, d'oximes, de carboxamides, mais aussi des éliminations d'éthers d'oximes, d'esters d'oximes.

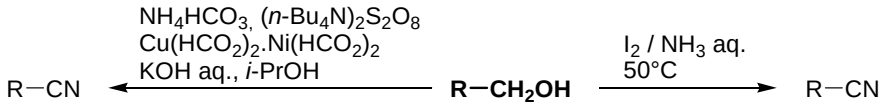
10.1.a Substitution nucléophile

Par substitution nucléophile à partir des dérivés halogénés en utilisant l'ion cyanure comme espèce nucléophile.

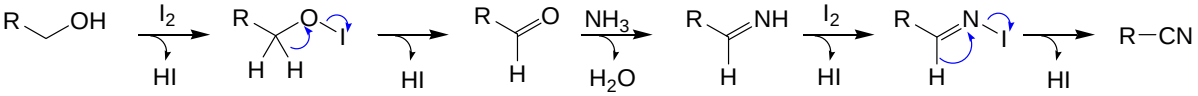


10.1.b A partir des alcools

Récemment, Togo et Mori (*Synlett* **2005**, 1456-1458) ont montré qu'à partir d'un alcool primaire, d'iode et d'ammonique, il est possible d'obtenir un nitrile. Le mécanisme n'est pas encore bien connu et est juste proposé. Par ailleurs, Chem et coll. (*Synthesis* **2002**, 1804-1806) ont eux aussi envisagée la même réaction mais en partant de réactifs à base de nickel.

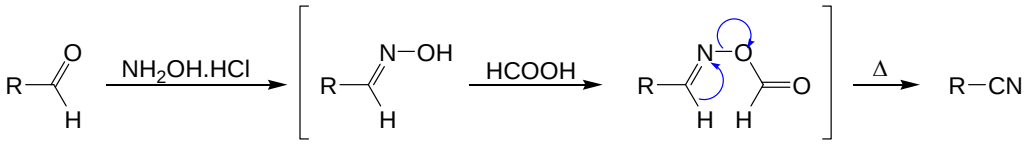


mécanisme :



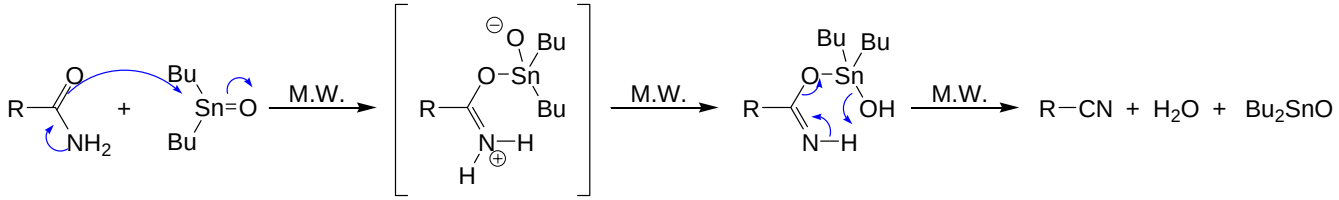
10.1.c A partir des aldéhydes

Voir Olah et Keumi *Synthesis* **1979**, 112-113. Ici se sont le chlorhydrate d'hydroxyamine et l'acide méthanoïque qui permettent la réaction.



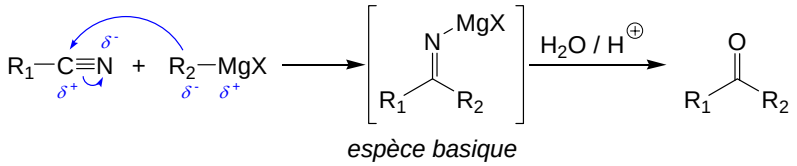
10.1.d A partir des amides primaires

Pour cette réaction, on utilise un composé organostannylé mais aussi des micro-ondes (M. W.) pour promouvoir la réaction. (Bose, Jayalakshmi *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1713-1714).

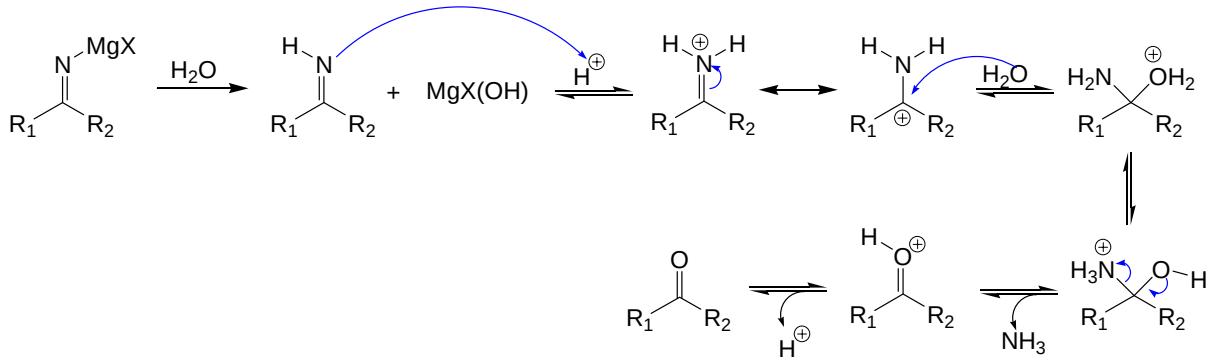


10.2 Action des magnésiens

Les nitriles sont réduits en cétones et la cétone ainsi formée n'est pas réduite en alcool tertiaire contrairement au cas des esters. En fait, ici, on passe par un intermédiaire de type "imine de magnésium" qui est stable à la présence d'un excès de magnésien. Ce n'est que lors de l'hydrolyse (le traitement aqueux de la réaction) que l'imine est hydrolysé en cétone.



mécanisme de l'étape d'hydrolyse de l'imine :

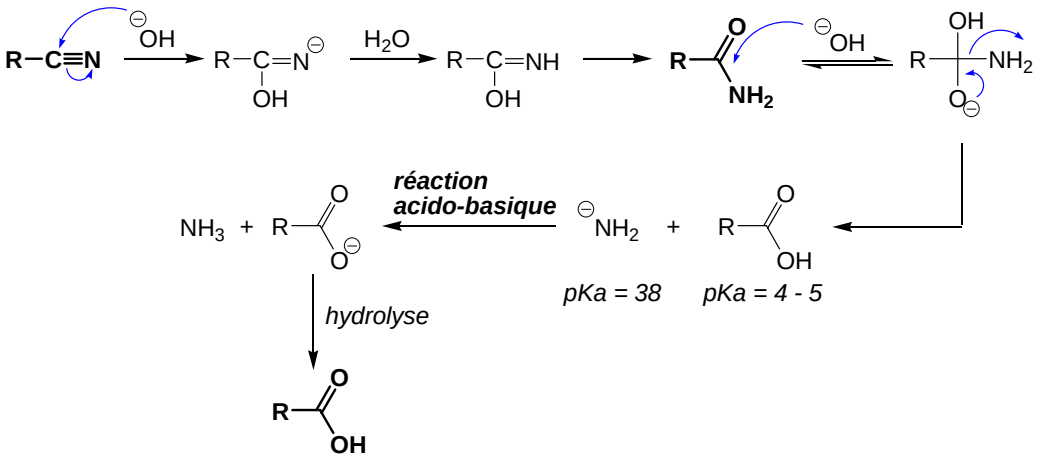


10.3 Hydrolyse d'une fonction nitrile

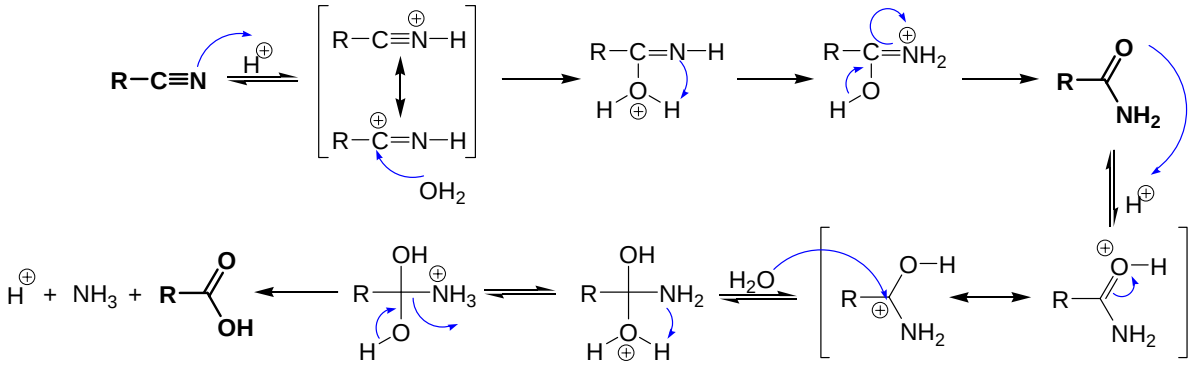
Les nitriles s'hydrolysent en milieu acide et en milieu basique pour donner l'acide carboxylique correspondant. Mais dans ce mécanisme d'hydrolyse, on constate que les deux mécanismes (milieu acide ou basique) nécessité le passage par un amide intermédiaire.

10.3.a milieu basique

La dernière étape de ce mécanisme est une réaction acido-basique entre l'acide carboxylique formé est l'amidure. La différence de pKa est telle (environ 30 unités) que la réaction est totale, globalement, rend la réaction totale.

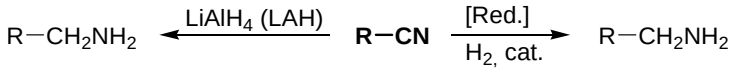


10.3.b milieu acide



10.4 Réduction des nitriles en amines

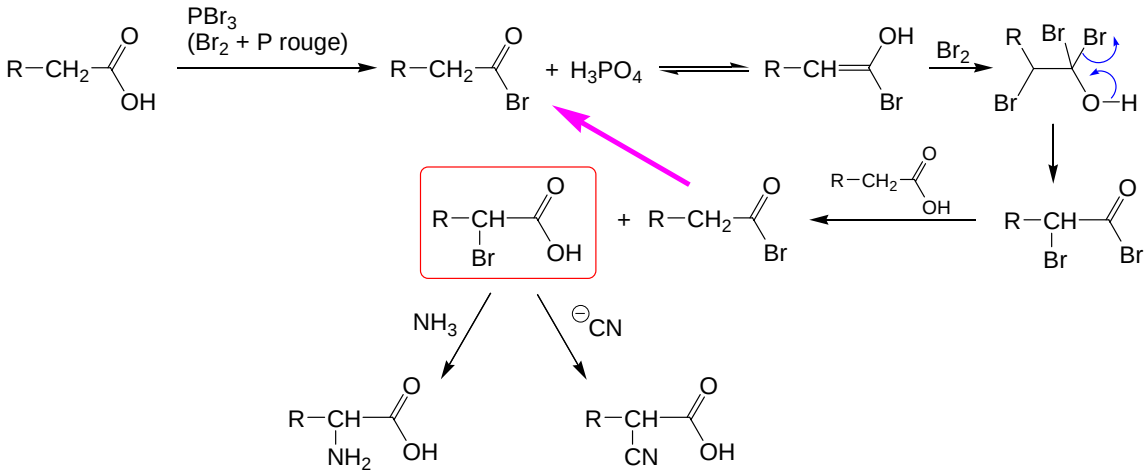
Pour cela il existe de très nombreuses méthodes, l'utilisation de borane permet cette réduction (BH_3/THF, 9-BBN, $LiBEt_3H$), les hydrure d'aluminium ($LiAlH_4/Et_2O$, $LiAlH(Ot\text{-}Bu)_3$/THF, AlH_3/THF, DiBAlH, $NaAlEt_2H_2$) et l'hydrogénation catalytique.



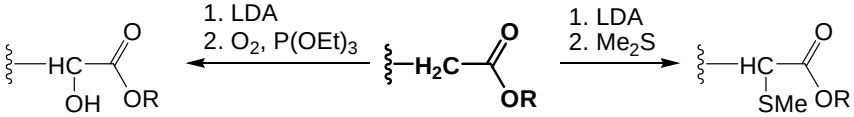
11. Réactivité en α

11.1 Réaction de Hell-Volhardt-Zelinski

C'est une réaction qui permet de mettre un brome en α 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 α peut facilement être fonctionnalisé en fonction amine en rajoutant de l'ammoniac au produit formé et donc de former des α-aminoacides, ou bien en fonction nitrile en ajoutant KCN au produit formé.

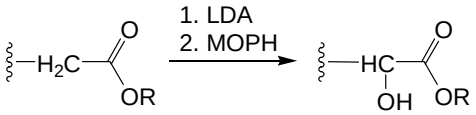


L'hydrogène en α d'une fonction carbonyle est acide (pKa=25). De ce fait, il est facile de déprotoner en α d'une fonction carbonyle, pour faire agir un électrophile :

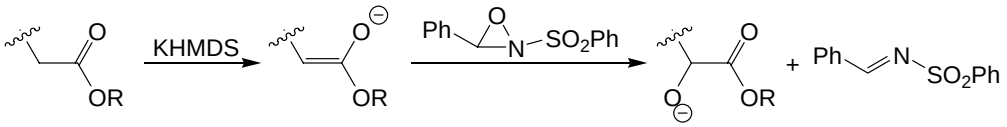


Dans la pratique, l'utilisation de O_2 (qui est un gaz) n'est pas toujours aisée. Il peut alors être nécessaire d'utiliser des composés plus appropriés :

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

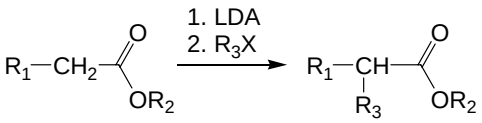


- Un autre réactif permet lui aussi de réaliser la même réaction. Pour cela dans une première étape on utilise le KHMDS qui est une base forte.



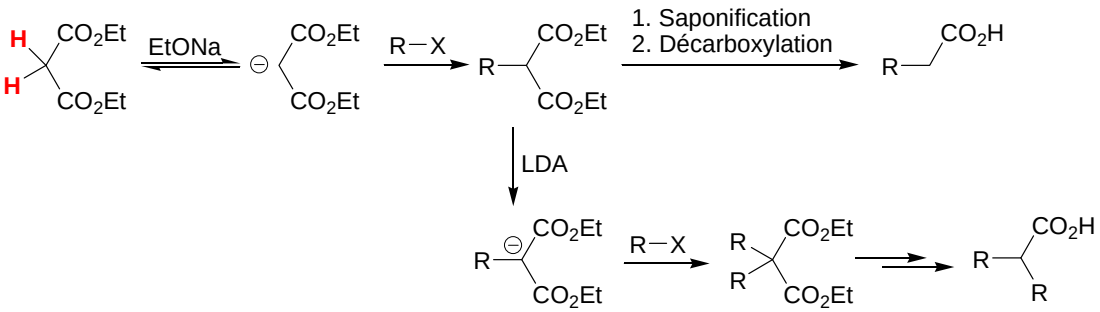
11.2 Alkylation d'un ester

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



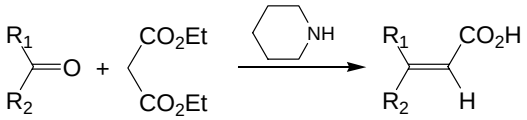
11.3 Système malonique

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

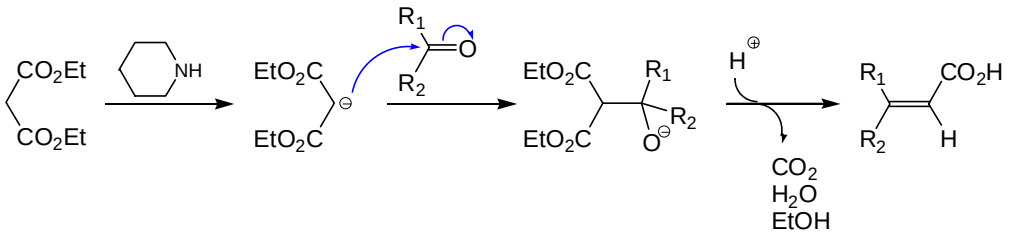


11.4 Hydroxyalkylation

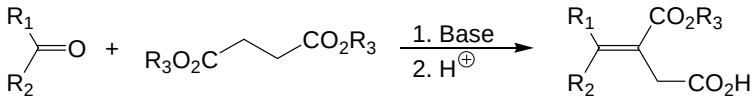
Réaction de Knoevelagel : Ici, on fait la réaction entre une cétone et un malonate. Cependant, la même réaction peut avoir lieu en remplaçant la fonction ester par un autre groupement électroattracteur tel que NO_2 > CN > $COCH_3$ > COPh > CO_2Et > Ph. Dès lors la faisabilité de la réaction dépend fortement de la nature de la base qui vient arracher le proton.



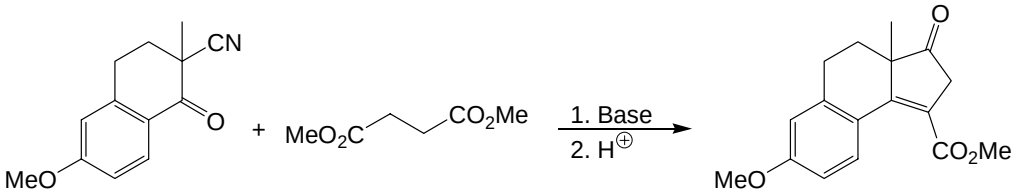
mécanisme :



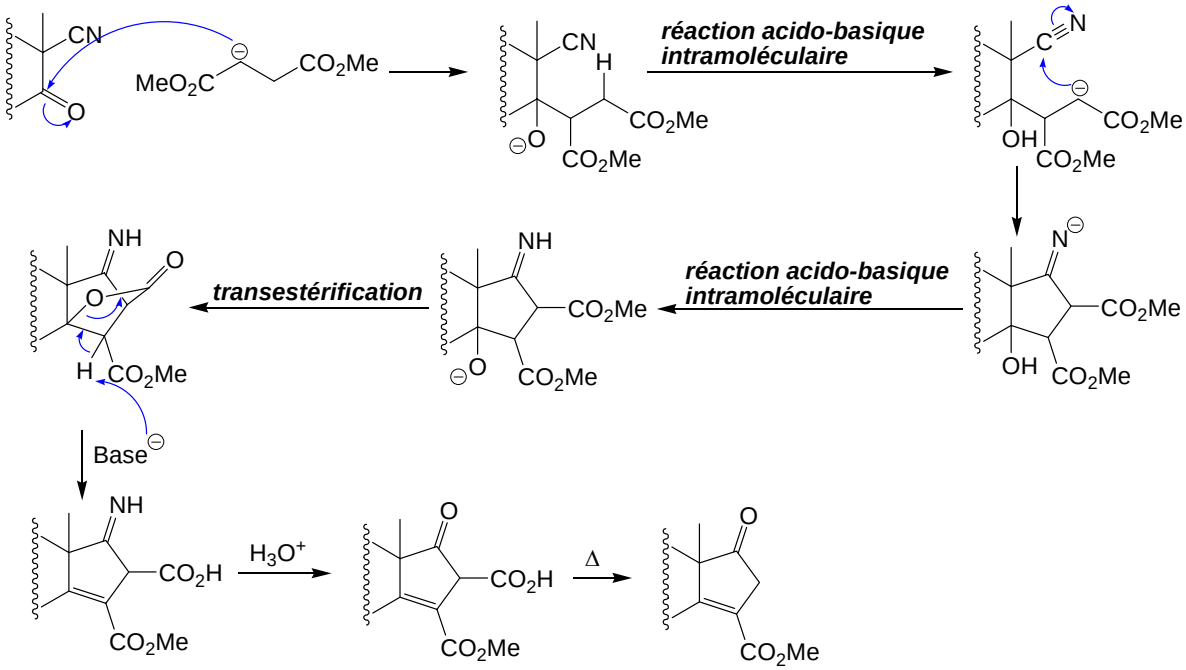
- Variante : La réaction de Stobbe est une variante à la réaction de Knoevelagel. C'est une réaction de condensation non stéréosélective. Pour une revue voir Johnson, Daud *Org. React.* **1951**, *6*, 1-73.



- *Exemple en synthèse* :



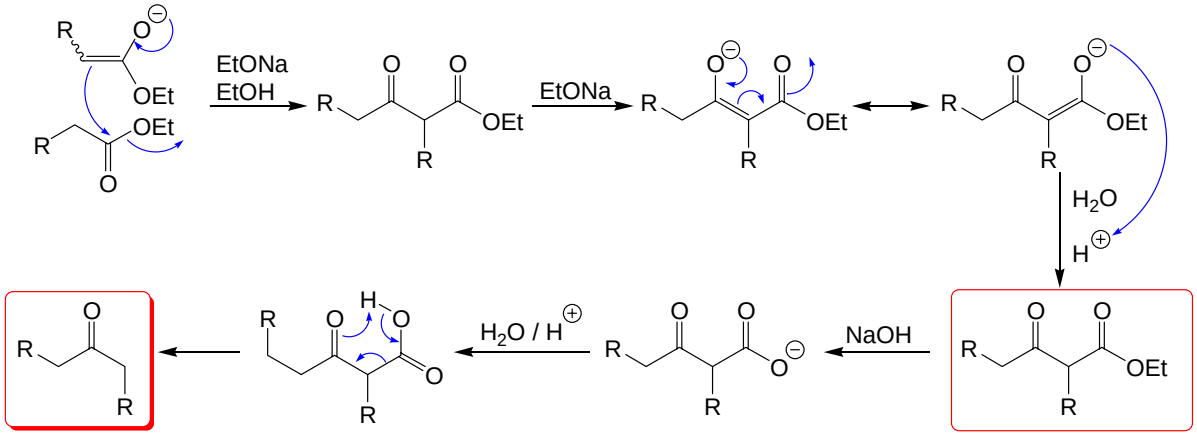
- *Mécanisme de la réaction* : Dans ce mécanisme on constate qu'un des esters reste inchangé face à l'action d'un acide ce qui est normal car l'acide utilisé (H_3O^+), n'est pas un acide fort comme HCl ou H_2SO_4 capable d'hydrolyser les esters, mais juste NH_4Cl, c'est-à-dire un acide utilisé pour un traitement aqueux. Le produit ainsi obtenu est alors décarboxyler à chaud pour donner le cétoester désiré.



12. Condensations

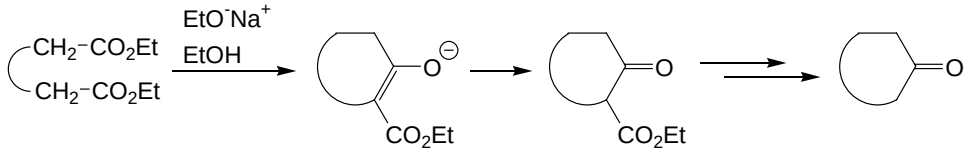
12.1 Condensation de Claisen

Elle a lieu lorsqu'un ester contenant un hydrogène en α est traité par une base forte, ce qui donne un β-cétoester. 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.



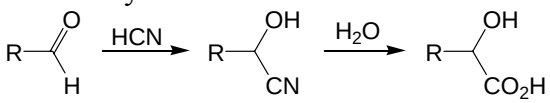
12.2 Condensation de Dieckmann

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.

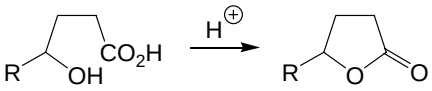


13. Acides Alcools

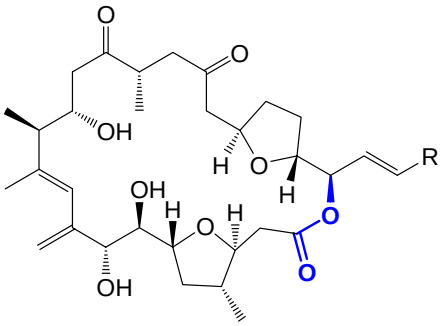
- Préparation à partir d'un aldéhyde :



- Réactivités : La réaction intramoléculaire entre un alcool et un ester fournit une lactone, celle-ci ont le réactivité des esters (en fait ce sont des esters cycliques). L'action de l'eau en milieu acide détruit la lactone et redonne les fonctions acides et alcools.



Les lactones sont plus ou moins faciles à former. En synthèse organique cette réaction est souvent utilisée comme étape finale pour la synthèse de molécule naturelle. Cependant, lors de la formation de macrocycles il apparaît quelques difficultés pour lactoniser. Pour cela on fait appelle a des techniques diverses comme la réaction de Mitsunobu par exemples voir le chapitre sur les composé du phosphore.
De façon générale, les lactones à cinq chaînons sont très simples à former, de même que pour les lactones à six chaînons. En revanche, et ceci pour des raisons entropiques, il est très difficile de former des lactones à huit chaînons.



Exemple de molécule naturelle contenant une lactone macrocyclique à 25 chaînons

Glucides

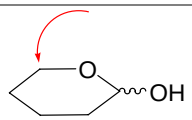
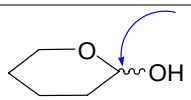
1. Généralités

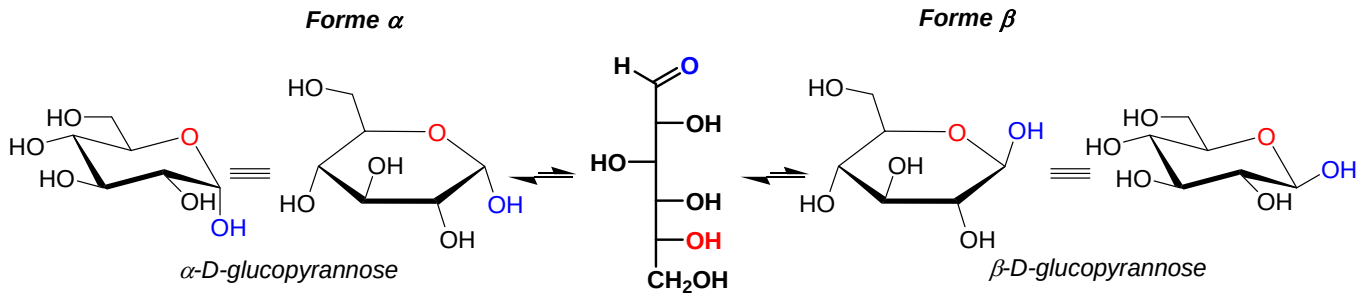
1.1 Nomenclature

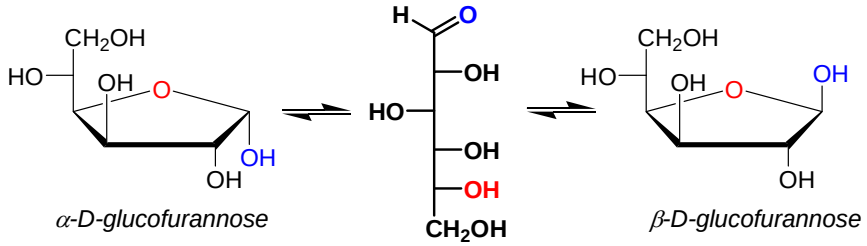
Les glucides sont aussi appelés sucres. Leur nom se termine en général par le suffixe "ose" (ex: Saccharose qui est le sucre de table, glucose, maltose, lactose, cellulose, ...). Pour certains sucres on fait précéder leur nom d'une lettre majuscule D ou L (ex: D-glucose). Pour représenter un sucre, en 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 α-D-glucose et de β-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 (β) ou en dessous (α). 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 glucopyrannose, 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 **D** ou **L** d'un glucide.	Dans la représentation de Haworth, la position ici marquée est la position anomérique. Elle permet de donner la forme α ou β d'un glucide.





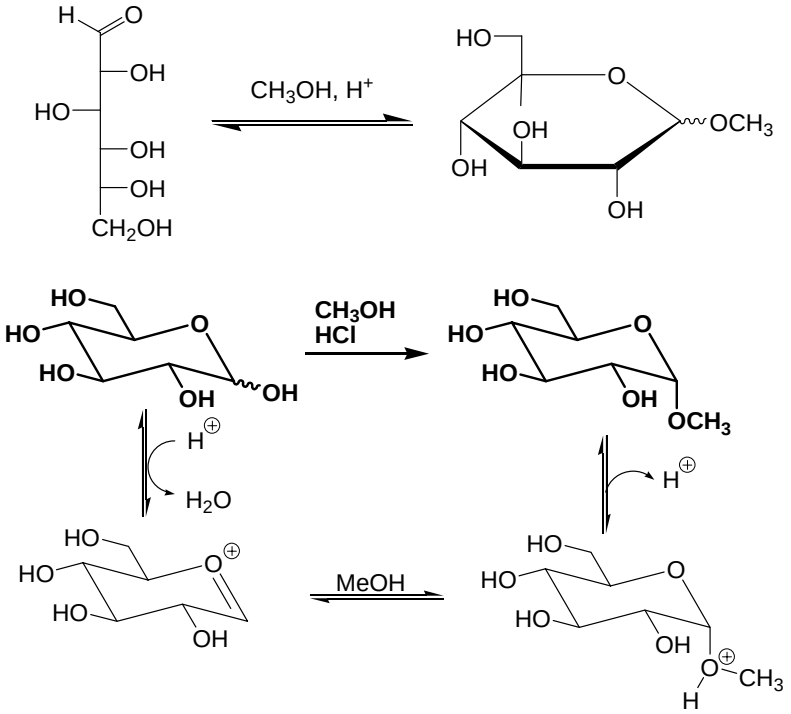
1.2 Position anomérique

C'est une position très réactive, on notera que l'anomère le plus réactif est celui en position α. Lors des réactions radicalaires et celles passant par un carbocation, c'est le radical ou le carbocation α qui se forme de façon prioritaire à cause des lobes orbitalaires de l'oxygène qui gène la position β. Néanmoins on peut favoriser la position β en encombrant fortement le carbone voisin de la position α.

2. Chimie des Sucres

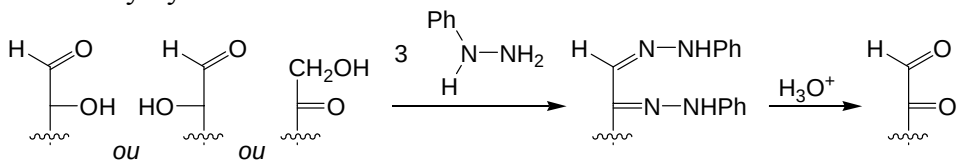
2.1 Action du méthanol en milieu acide

On fait une réaction d'éthérification. Pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du cycle, il faut éliminer l'eau formée au cours de la réaction.



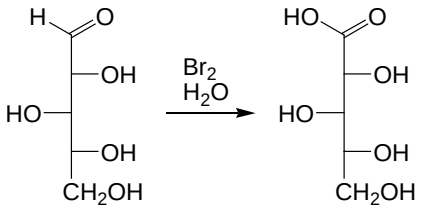
2.2 Oxydations

2.2.a Phénylhydrazine



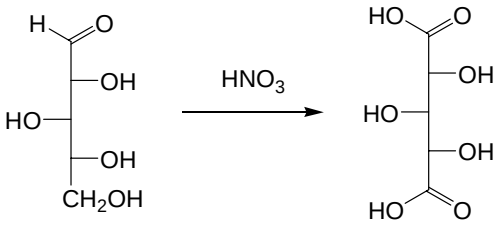
2.2.b Br_2 / H_2O

Seul l'aldéhyde est oxydé en acide carboxylique.



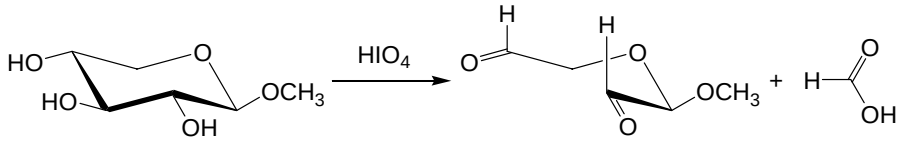
2.2.c HNO_3

Oxydant assez fort puisqu'il permet d'oxyder l'aldéhyde mais aussi l'alcool primaire en acide carboxylique.



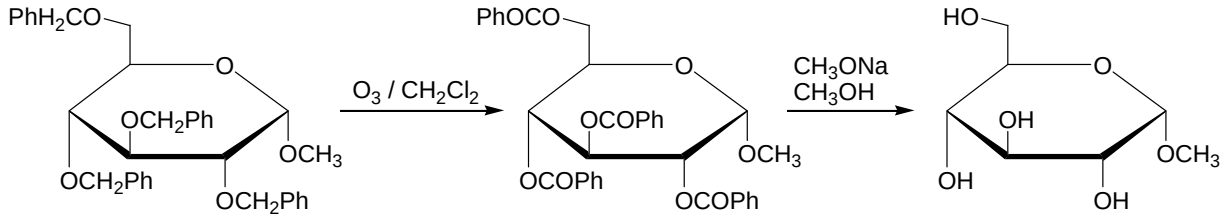
2.2.d Action de l'acide périodique

Comme on l'a vu pour les alcènes, l'acide périodique fait une coupure oxydante des diols.



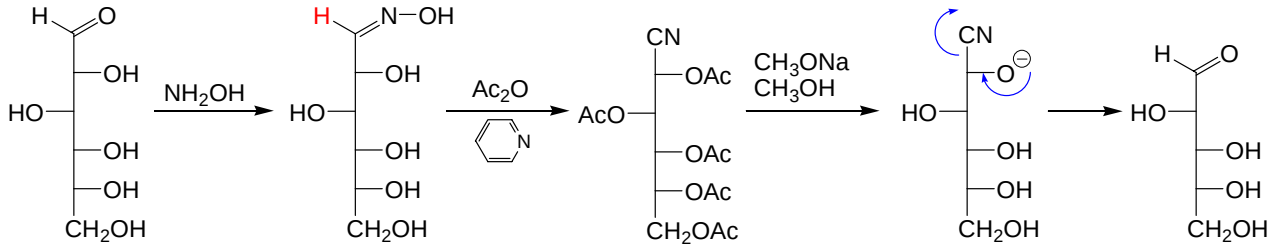
2.2.e Traitement à l'ozone

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.

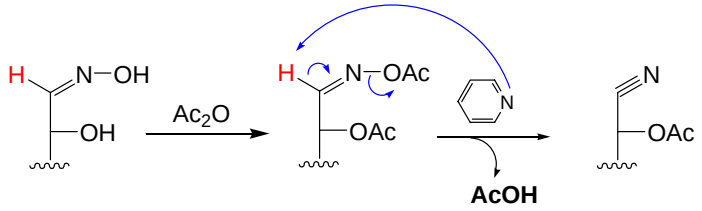


2.3 Dégradation de Whol

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

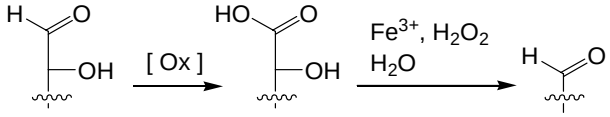


Revenons sur cette réaction : dans la seconde étape, par action de l'anhydride acétique, on va acétyler tous les groupements hydroxy, puis par action de la pyridine on forme le nitrile :



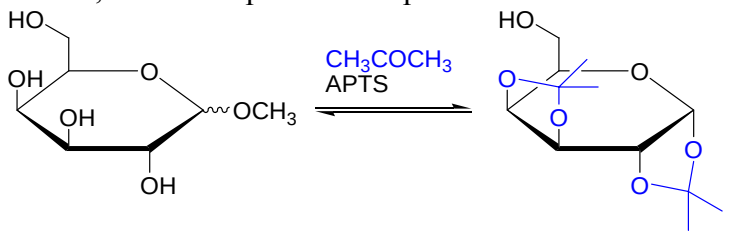
2.4 Dégradation de Ruff

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



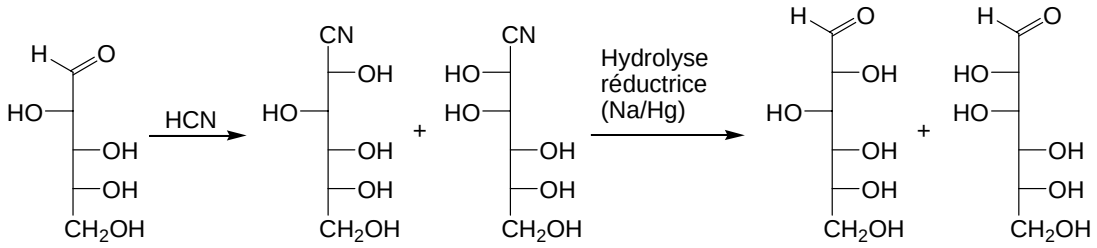
2.5 Protection des alcools vicinaux

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

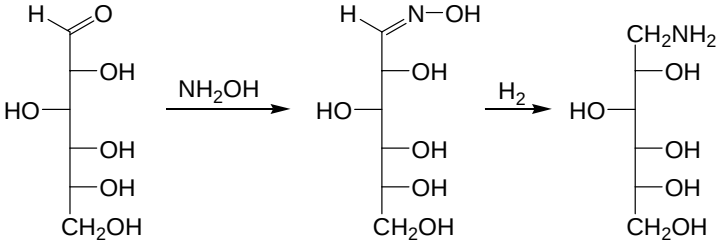


2.6 Agrandissement des chaînes

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

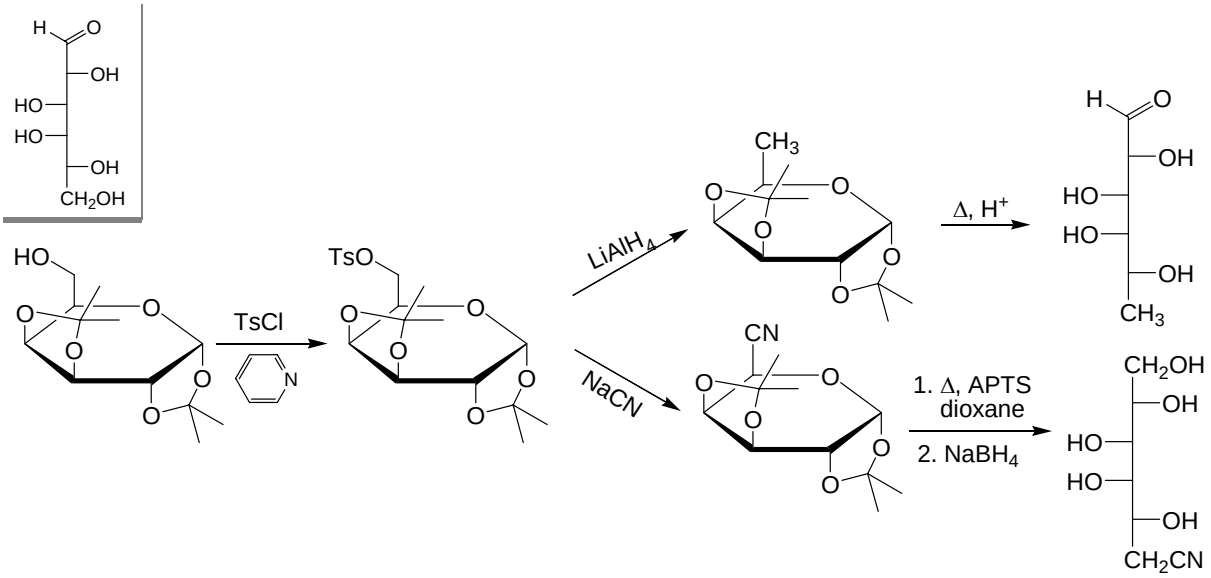


2.7 Action de l'hydroxylamine



2.8 Synthèses diverses

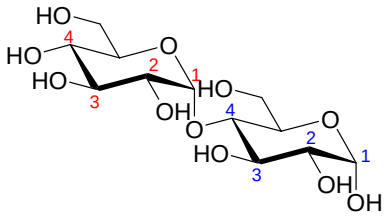
Le point de départ de la synthèse, avant protection est le produit suivant :



3. Disaccharides

Un monosaccharide est un sucre qui, comme le D-glucose, ne forme qu'un seul cycle (pyrannose ou furannose). 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

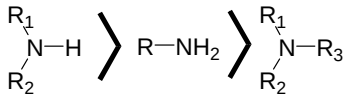


Amines

1. Généralités

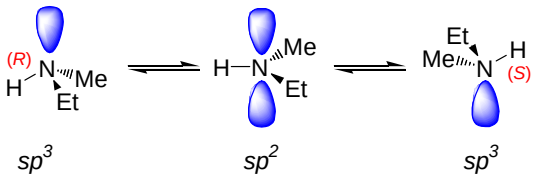
Les amines sont classées selon quatre catégories : Les amines primaires de types RNH_2, les amines secondaire de type R_2NH, les amines tertiaires de type R_3N et enfin les ions ammonium quaternaire de type R_4N^+. Chacune de ces catégories possèdent ses propres propriétés. Ainsi, il sera facile de déprotoner (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 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 ($sp^3 \rightarrow sp^2 \rightarrow sp^3$). 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.

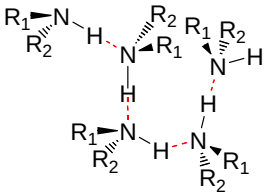


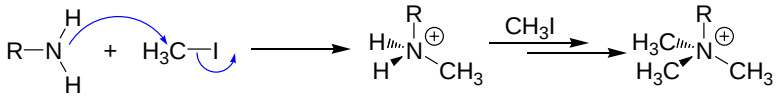
Tableau de comparaison des températures d'ébullition :

ALCANES		ALCOOLS		AMINES	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH_4	-161.7	CH_3-OH	65.0	CH_3-NH_2	-6.3
CH_3-CH_3	-88.6	CH_3-CH_2-OH	78.5	CH_3-CH_2-NH_3	16.6
CH_3-CH_2-CH_3	-42.1	CH_3-CH_2-CH_2-OH	97.4	CH_3-CH_2-CH_2-NH_2	47.8

Les températures d'ébullition des amines étant inférieurs 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.

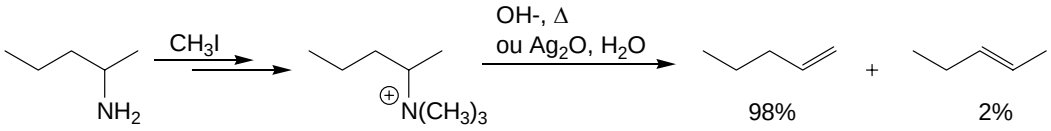
2. Alkylation

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.

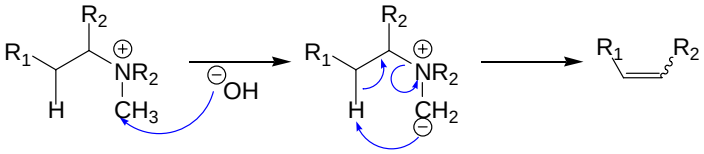


3. Elimination d'Hofmann

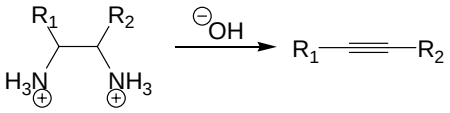
L'élimination d'Hofmann permet d'obtenir le produit le moins encombré. En général, lorsqu'on fait une élimination on abouti au produit le plus substitué, c'est la règle de Zaitsev. Or ici on fait une élimination anti Zaitsev.



Le mécanisme de la réaction est de type E_2. 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 :

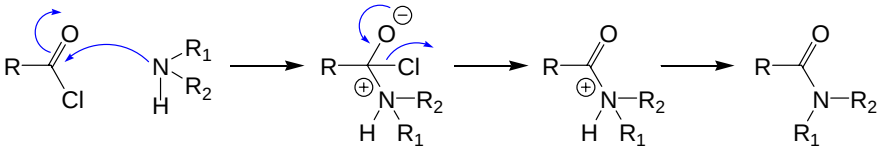


Suivant la même méthodologie, il est possible d'obtenir une triple liaison en faisant une élimination à partir d'un 1,2 bis ammonium :



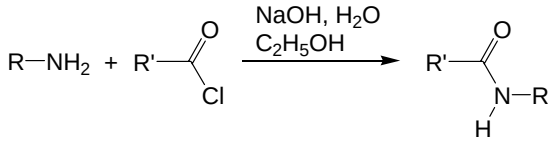
4. Acylation

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

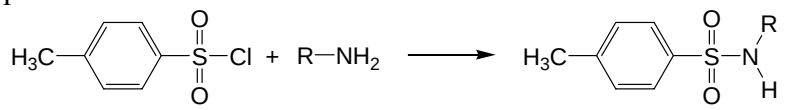
d'une fonction amine et d'un chlorure d'acyle. La même réaction entre une amine et un acide carboxylique n'a pas lieu.



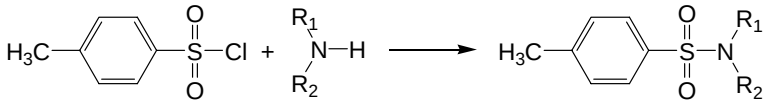
5. Sulfonation

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



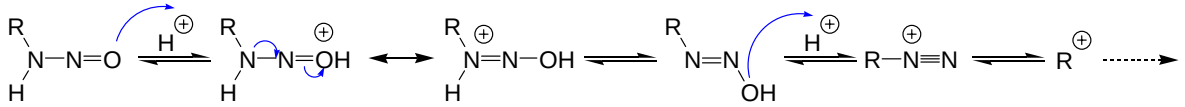
- Amines II : Le produit de sulfonation est soluble dans l'eau



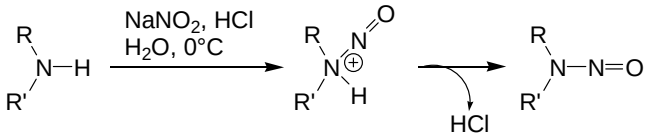
- Amines III : pas de réaction

6. 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.



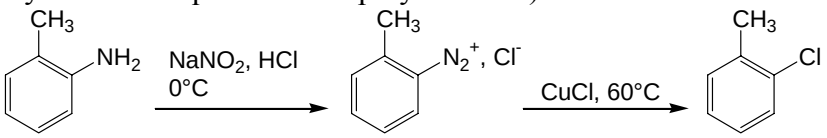
- Amines II :



- Amines III : pas de réaction à froid, décomposition à température ambiante.

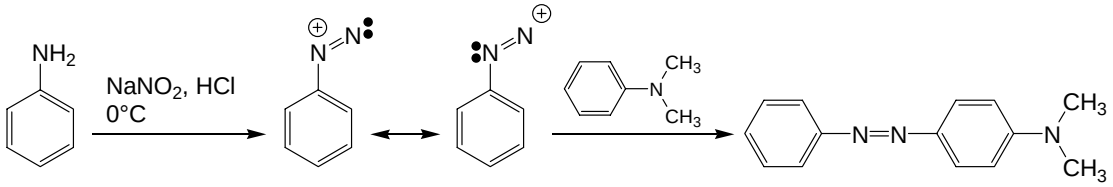
6.1 Réaction de Sandmeyer

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

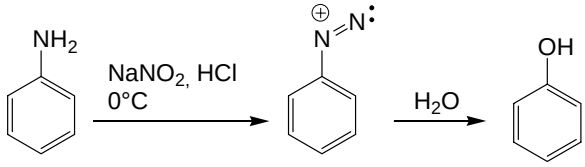


6.2 Diazotation

La diazotation permet entre autre de faire des couplages. Cette réaction est utilisée notamment pour la préparation de colorants. Le rouge de *para*nitroaniline 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°C, car au dessus de 5°C le produit se dégrade et libère de l'azote.

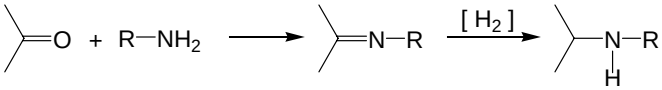


A noter qu'en fonction du traitement de ce sel de diazonium on peut obtenir soit un composé qui va réagir dans une réaction de diazotation comme précédemment pour former un composé tel qu'un phénol.

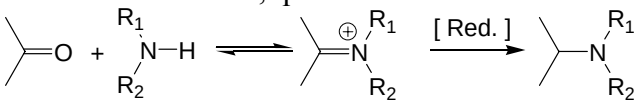


7. Réactions sur les carbonylés

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



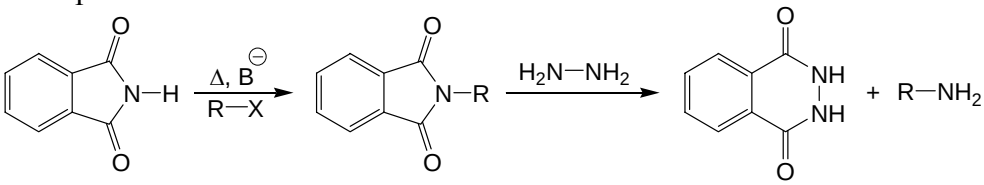
- Amines II : Formation d'un ion iminium, qui conduit à une amine tertiaire.



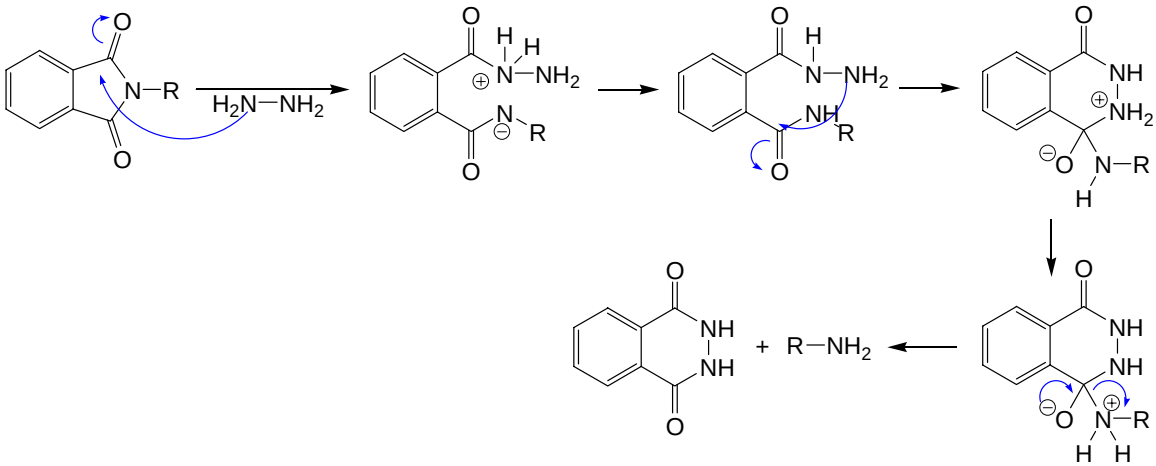
8. Méthodes de préparation

8.1 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.



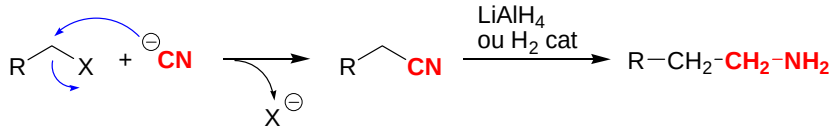
Par action de l'hydrazine (NH_2NH_2) sur le phtalimide on peut libérer l'amine selon le mécanisme ci-dessous :



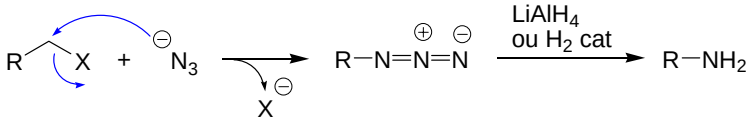
Une des meilleures méthodes de préparation consiste à utiliser une méthode indirecte : Dans un

premier temps on fait une substitution nucléophile avec une fonction amine masquée, puis on libère l'amine.

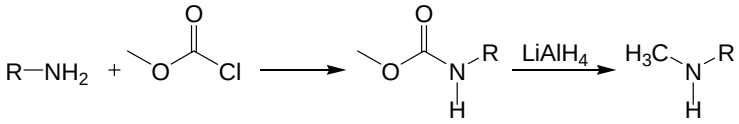
- Grâce à cette méthode, on rajoute un carbone sur l'amine.



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

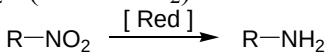


8.2 Préparation des amines secondaires méthylés



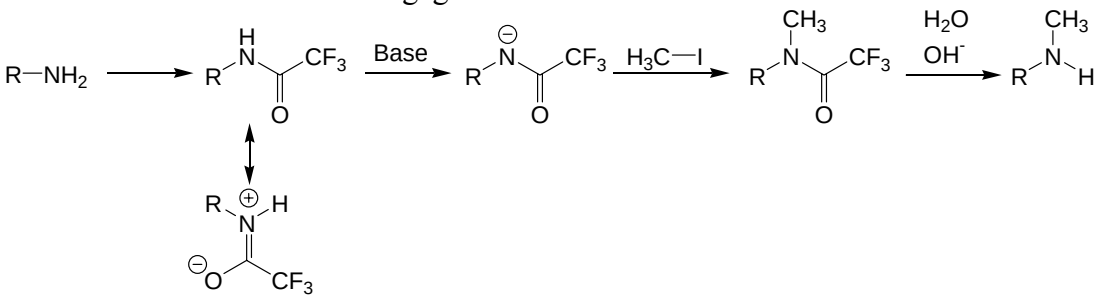
8.3 Réduction du groupement nitro

Le groupement $-NO_2$ peut être réduit et conduire au groupement $-NH_2$. Les réducteurs peuvent être : H^+/(Fe ou Zn) ; H_2 / Ni Raney ; H_2 / (Pd ou PtO_2)

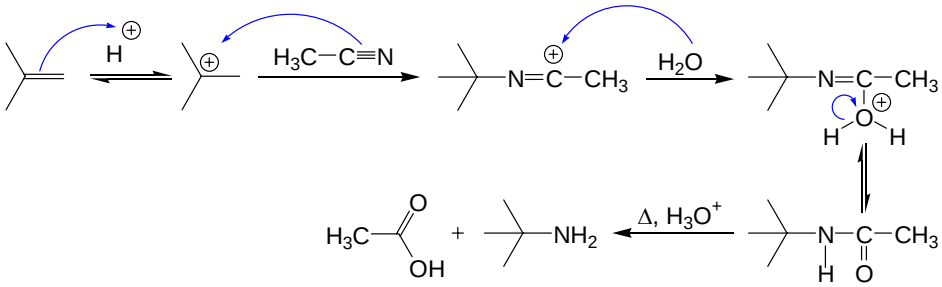


8.4 Blocage du doublet

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.



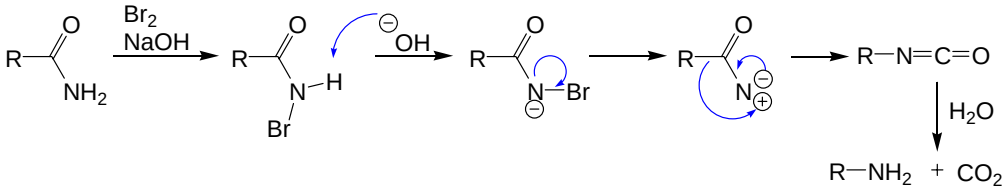
- Amine I encombrée : La méthode de Ritter permet de faire la synthèse d'une amine primaire encombrée.



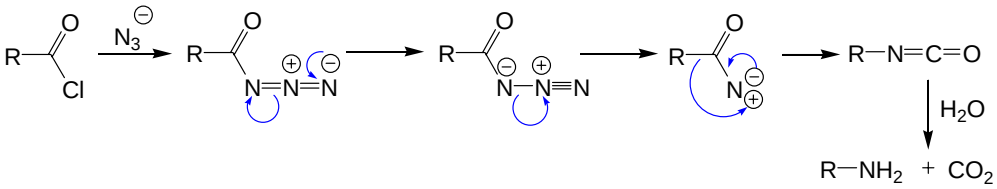
9. Réarrangements

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

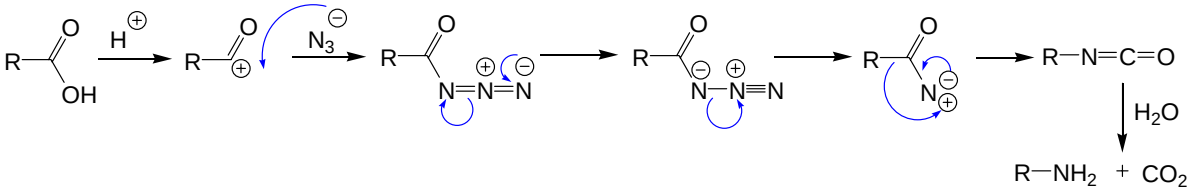
9.1 Hoffmann



9.2 Curtius



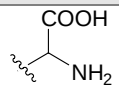
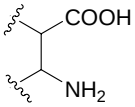
9.3 Schmidt



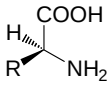
Amino-acides

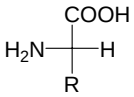
1. Généralités

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 α-amino-acides (les fonctions amines et acides carboxyliques sont portés par le même carbone), les β-amino-acides (la fonction acide est en β de la fonction amine).

α-amino acides	***β-amino acides***
	

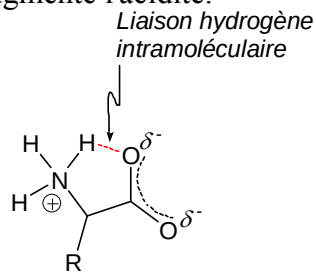
Nous étudierons ici essentiellement la réactivité des α-amino-acides. Les amino acides sont très important en biochimie car c'est eux qui constituent les protéines (longues chaînes constituées de différents amino acides). Les protéines sont obtenues à partir des amino acides naturels, il en existe une vingtaine.
Il est à noter que les amino acides naturels ont une configuration absolue de type *S* ou *L* en représentation de Fischer.



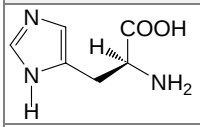
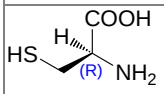
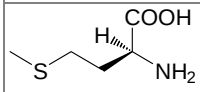
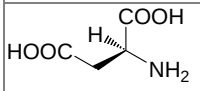
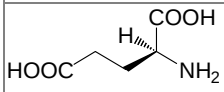


Il existe néanmoins une exception pour la Cystéine. En effet, la configuration spatiale reste inchangée. En revanche, l'ordre de priorité change donc la configuration de l'amino acide est *R*.

Souvent, les acides aminés sont représentés sous forme ionique, l'acide est déprotoné et en contrepartie l'amine est protonée. 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_2)	pI
	Glycine Gly G	2.3	9.6	6.0
	Alanine Ala A	2.3	9.7	6.0
	Valine Val V	2.3	9.6	6.0
	Leucine Leu L	2.4	9.6	6.0
	Isoleucine Ile I	2.4	9.6	6.0
	Phénylalanine Phe F	1.8	9.1	5.5
	Proline Pro P	2.0	10.6	6.3
	Sérine Ser S	2.2	9.2	5.7
	Thréonine Thr T	2.1	9.1	5.6
	Tyrosine Tyr Y	2.2	9.1	5.6
	Aspargine Asn N	2.0	8.8	5.4
	Glutamine Gln Q	2.2	9.1	5.7
	Lysine Lys K	2.2	9.0	9.7
	Arginine Arg R	2.2	9.0	10.8
	Tryptophane Trp W	2.8	9.4	5.9

Formule	Nom Code à 3 lettres Code à 1 lettre	pKa (COOH)	pKa (NH_2)	pI
	**Histidine** His H	1.8	9.2	7.6
	**Cystéine** Cys C	2.0	10.3	5.1
	**Méthionine** Met M	2.3	9.2	5.7
	**Acide Aspartique** Asp D	1.9	9.6	2.8
	**Acide Glutamique** 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 :

$$pI = \frac{pKa_{COOH} + pKa_{NH_3}}{2}$$

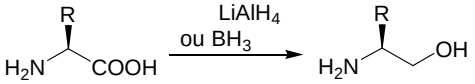
La détermination de cette valeur est très importante puisqu'on détermine ce point pour les protéines afin de les faire cristalliser. C'est au point isoélectrique que les molécules s'agrègent. Si le pH augmente ou diminue alors il y a apparition de charges, et donc il y a répulsions de ces charges, d'où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

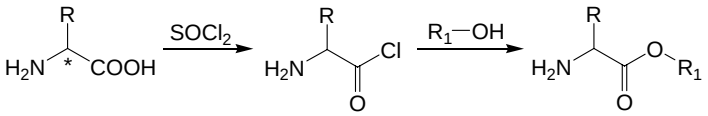
2. Fonction Acide

2.1 Réduction

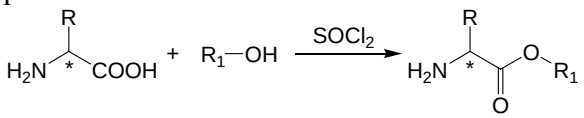
Conservation de la stéréochimie



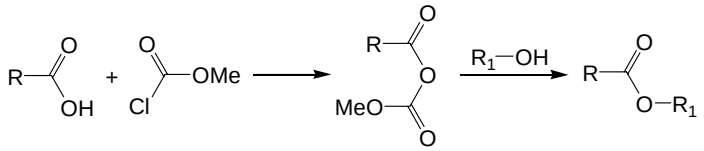
2.2 Formation d'un ester



Pour éviter la racémisation on peut faire :

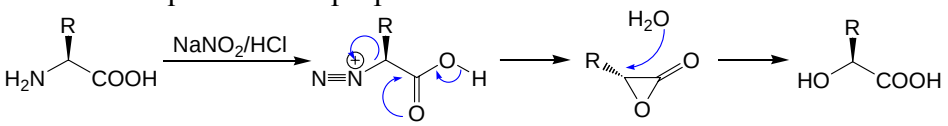


Méthode plus douce :



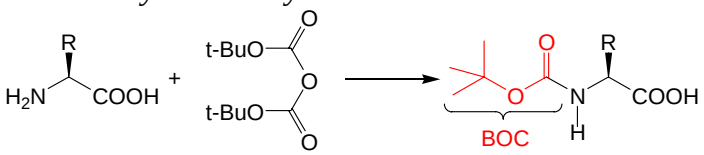
3. Fonction Amine

Réaction stéréochimiquement très propre.

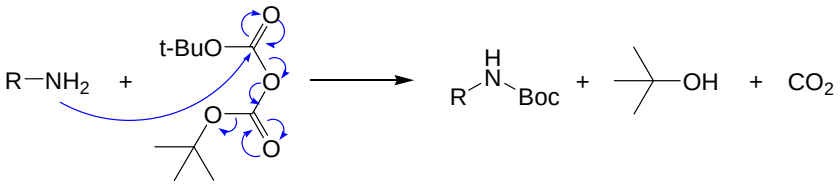


4. Protection et déprotection d'une fonction amine

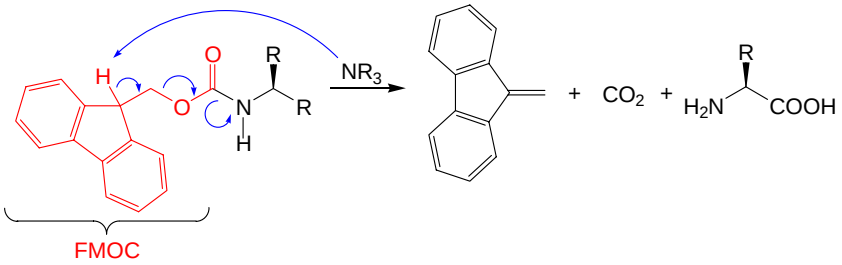
- *Groupement BOC : tertio**B**utyl**OC**arbonyle*



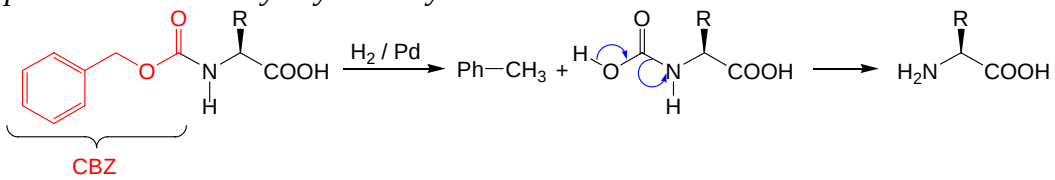
déprotection : H_3O^+, TFA (acide trifluoroacétique) / CH_2Cl_2, HBr
Mécanisme de la protection par un groupement Boc :



- *Groupement FMOC : 9 **F**luoranyl**M**eth**O**xy**C**arbonyl*



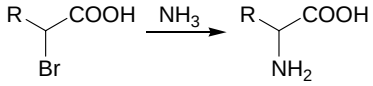
- *Groupement CBZ : **B**en**Z**yloxy**C**arbonyl*



Déprotection : Hydrogénolyse, HBr / CH_3CO_2H

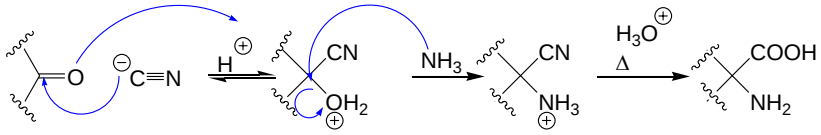
5. Préparation

Pour l'introduction du groupement -Br en α 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.

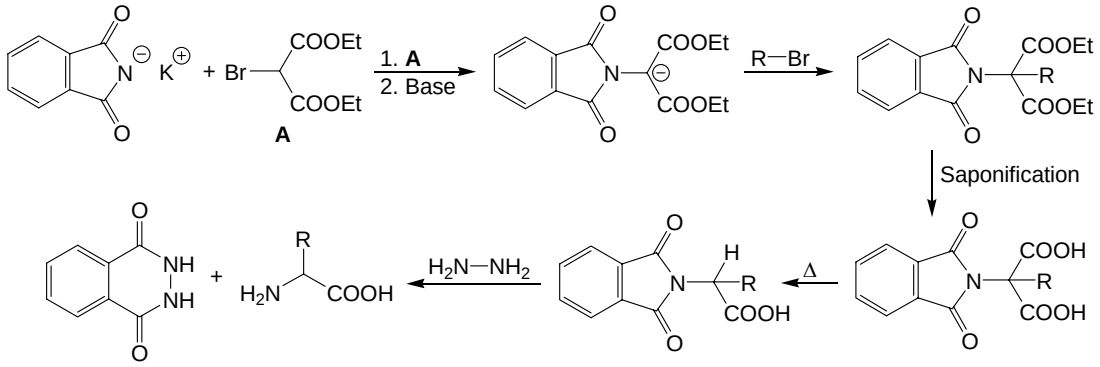


5.1 Réaction de Strecker (NaCN, NH_4Cl)

Le carbonyle de départ peut être un aldéhyde ou une cétone.

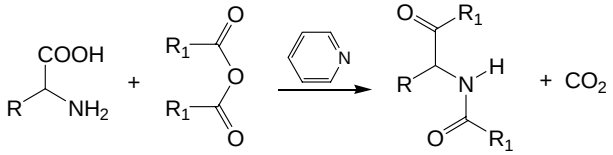


5.2 Méthode de préparation de Gabriel



6. Réaction de Dakin-West

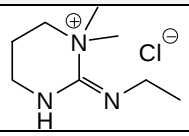
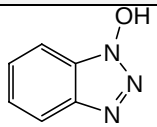
On traite un α-amino acide avec un anhydride d'acide en présence de pyridine.



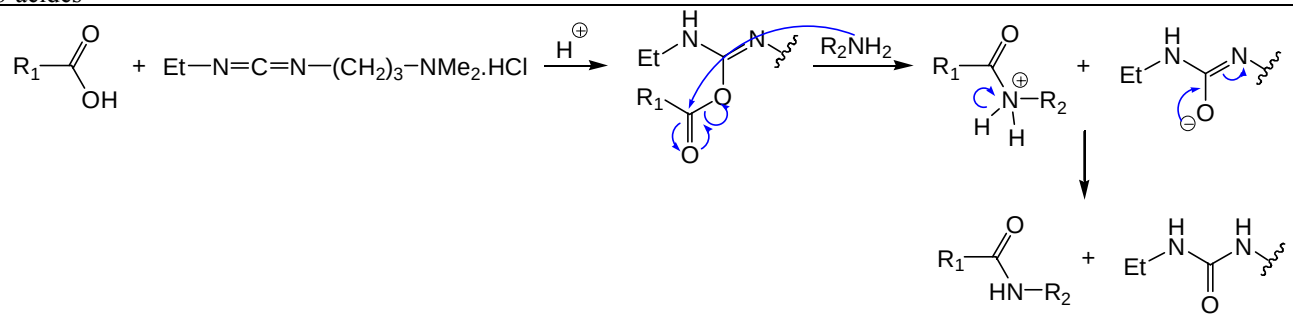
Chem. Soc. Rev. **1988**, 17, 91-109
J. Org. Chem. **1974**, 39, 1730

7. Couplages peptidiques

Les aminoacides sont utilisés lors de la synthèse peptidique dont ils sont les "monomères" des peptides. Les protéines sont constituées d'α–amino-acides alors que les peptides naturels peuvent être constitués de β ou γ–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.

EDC	***HOBt***
Et—N=C=N—$(CH_2)_3$—NMe_2.HCl ⇌ 	

Le mécanisme invoqué est le suivant :

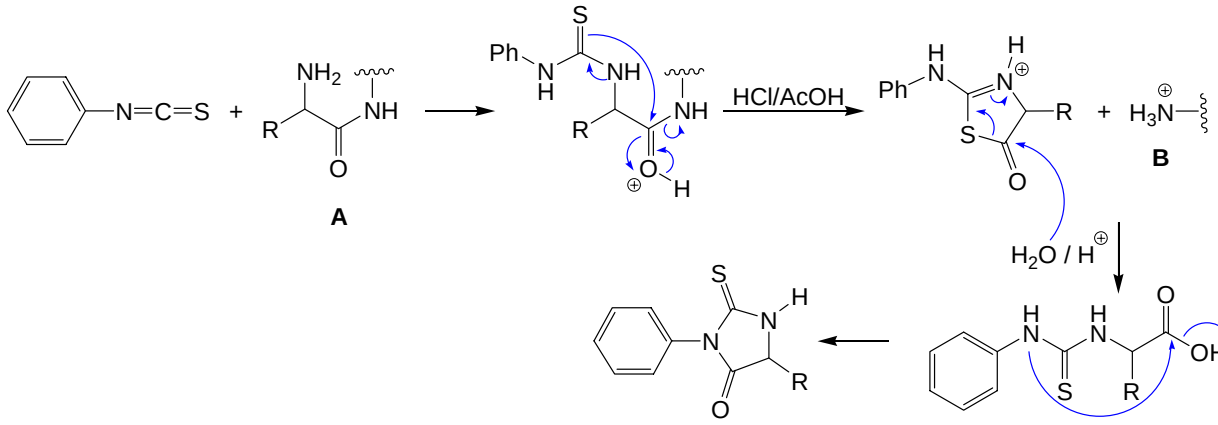


8. Composition des peptides

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.

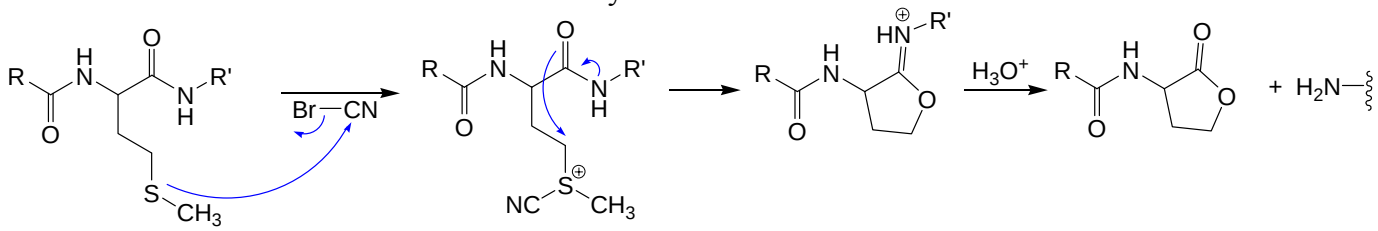
8.1 La dégradation de Edman

C'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 ou le NH_2 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.



8.2 Bromure de cyanogène

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

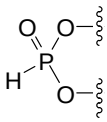
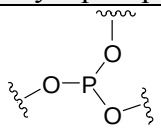
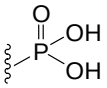
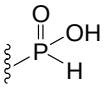
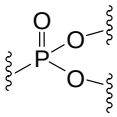
Composés du Phosphore

1. Généralités

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

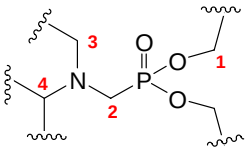
1.1 Nomenclature

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
				

1.2 RMN

Le phosphore possède un spin ½ il est donc possible de faire de la RMN ^{31}P, de même qu'il est possible de faire de la RMN ^{1}H et ^{13}C. Néanmoins, un gros problème se pose dans le cas de la RMN ^{1}H et ^{13}C. En effet, dans le cas où la molécule comporte un atome de phosphore, alors celui-ci se couple avec les noyaux de spin ½ donc le ^{1}H et le ^{13}C. Les signaux RMN sont donc dédoublés. Ainsi on observera des constantes de couplages de type ^{3}J et ^{4}J 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 $^{1}J \approx 150$Hz en RMN ^{13}C. Se qui se traduit par un doublet dont les deux pics sont séparés de 2ppm environ pour un spectromètre à 62.9MHz.

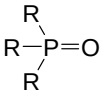
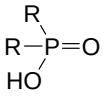
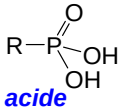
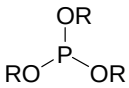
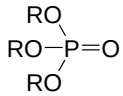
1.3 Energies de liaison

Pour le phosphore, on note un fort caractère oxophile (c'est-à-dire une forte affinité avec l'oxygène), ce qui dans la pratique se traduit par la création de liaison forte avec l'oxygène, et bien souvent à la formation d'un oxyde de phosphine, qui précipite dans le milieu. La formation de cet oxyde de phosphine est la force motrice des diverses réactions.

Liaison	Energie (kcal/mol)	Liaison	Energie (kcal/mol)
P-O	142	C-O	85-91
P=O	197	C=O	173-181

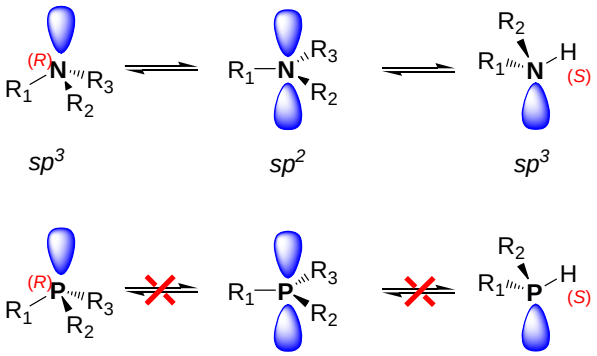
1.4 Etats d'oxydation

Le phosphore peut présenter 6 différents états d'oxydation qui sont figurer au tableau ci-dessous.

-III	-I	0	+I	+III	+VI
PH_3 R_3P ***phosphine*** $R_4\overset{\oplus}{P}H$	 ***oxyde de phosphine***	P ***phosphore***	 ***acide phosphinique***	 ***acide phosphonique***  ***trialkylphosphite***	 ***phosphate***

1.5 Chiralité

On a vu que lorsque l'atome d'azote est substitué par trois groupements différents, du à sa géométrique tétraédrique, un élément de chiralité pouvait apparaître. Cette chiralité étant détruite par "l'effet parapluie", c'est-à-dire une inversion sur l'atome d'azote, cette inversion intervenant plus de 1000 fois par seconde. Pour avoir cette inversion il est nécessaire de fournir une énergie de 7.20kcal.mol^{-1}. Concernant la chiralité du phosphore on observe les mêmes règles à ceux-ci près que l'énergie pour que l"effet parapluie" est lieu est de 35.8kcal.mol^{-1}. Cette énergie est 5 fois plus importante que pour l'azote ce qui permet de bloquer les phosphines et d'empêcher l'inversion d'une forme à l'autre. Ainsi on peut avoir des phosphines énantiomériquement purs.



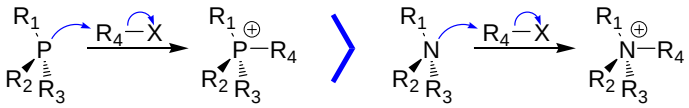
1.6 Acidité

L'échelle des pKa de quelques composés organophosphorés est représentée ci-dessous.

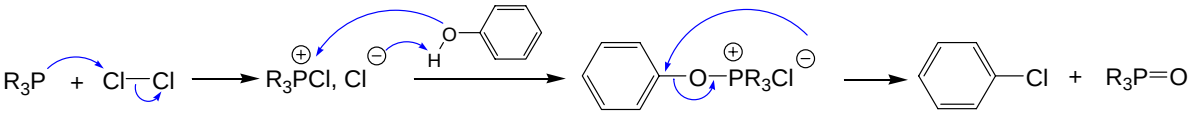
	PH_3	$MePH_2$	Me_2PH	Me_3P
pKa	*-14*	*-3.2*	*3.9*	*8.7*

2. Nucléophilie

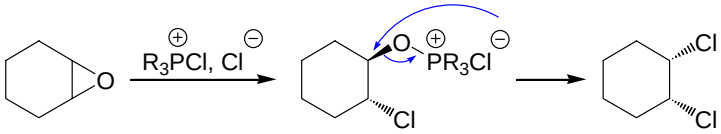
Grâce au doublet libre présent sur l'atome de phosphore, les phosphines sont des composés très nucléophiles aptes à donner facilement des électrons. En cela on peut les comparer aux amines à ceci près que par comparaison, pour une réaction identique, la réaction avec phosphore est 500 fois rapide qu'avec l'azote :



- Halogénation d'un alcool : Réaction de type S_N2.

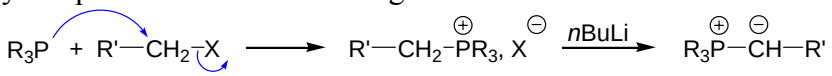


- Halogénation d'un époxyde : La réaction se fait par un mécanisme de type S_N2. On voit bien l'inversion de configuration entre l'intermédiaire réactionnel et le produit final.

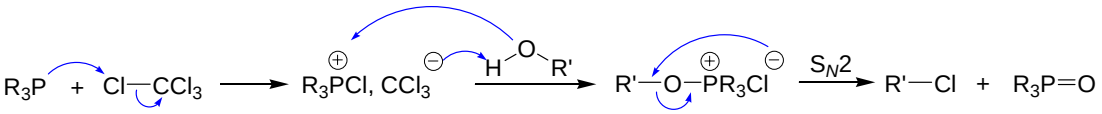


- **Autres exemples de substitution :**

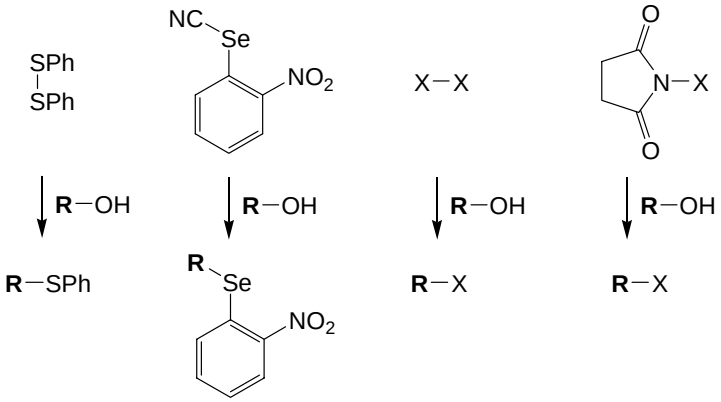
- Préparation d'un ylure pour la réaction de Wittig :



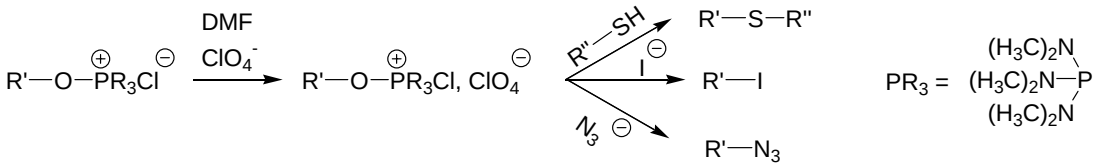
2.1 Condensation redox de Mukaiyama



A noter que cette réaction peut être faite à partir CX_4 (avec X = Cl, Br, I) mais aussi à partir d'autre composé contenant un halogène :

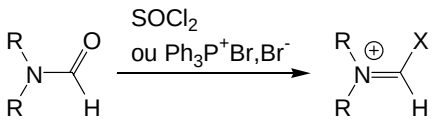


- Le problème des réactions entre un alcool et un composé à base de phosphore, c'est que les complexes intermédiaires sont très réactifs, et ont tendance à réagir vite pour former de l'oxyde de triphénylphosphine. Une méthode consiste à rendre le phosphore moins réactif (P^+ est amorti par effet donneur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

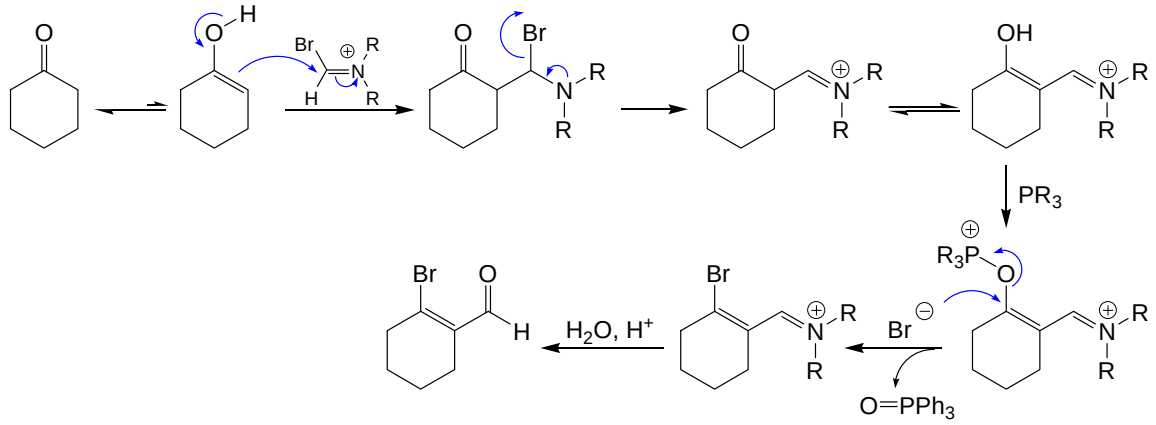


2.2 Réaction de Vilsmeier

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

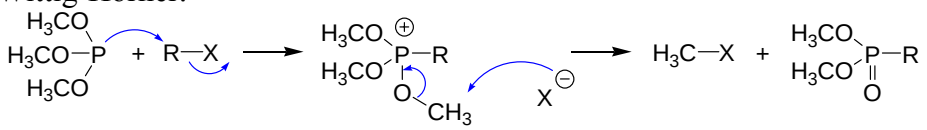


Exemple d'utilisation : La force motrice de cette réaction est la formation de l'oxyde de triphényle phosphine qui précipite dans le milieu et déplace l'équilibre céto-énolique dans le sens de la formation de l'énol. L'énol est mis à régir avec le complexe de Vilsmeier.



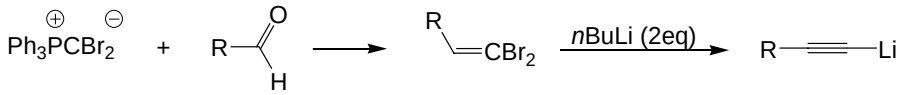
2.3 Réaction d'Arbuzov

Cette réaction permet de former des phosphonates qui pourront ensuite facilement être utilisé pour des réactions de Wittig-Horner.

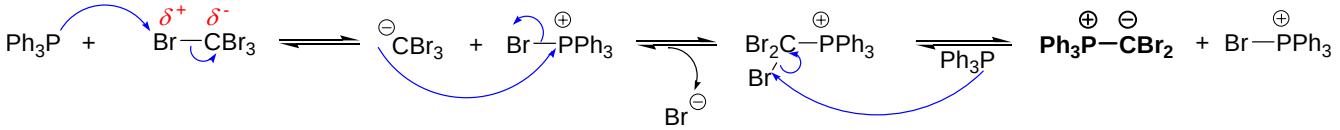


2.4 Réaction de Corey-Fuchs

Tetrahedron Lett. **1972**, *39*, 5-6, 3769-3772. L'équation générale de cette réaction est représentée ci-dessous et permet de préparer un alcyne vrai à partir d'un aldéhyde.

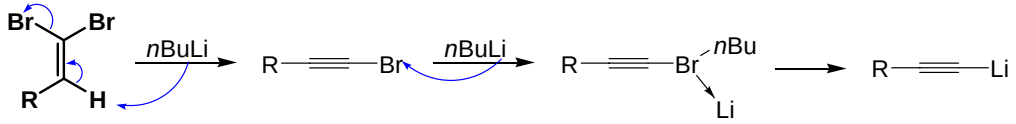


mécanisme de la formation de l'ylure : Le mécanisme fait donc intervenir deux équivalents de triphényle phosphine par rapport au tétrabromure de carbone.

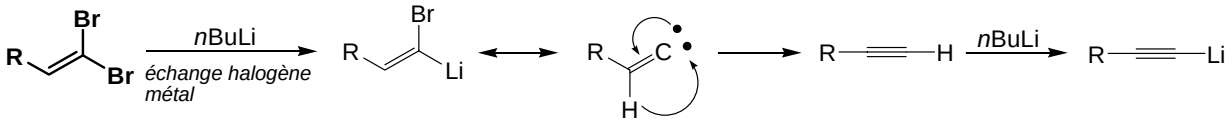


Deux mécanismes sont "admis" concernant le formation de l'alcynure de lithium, ces deux mécanismes font intervenir chacun deux équivalents de *n*-BuLi.

- *mécanisme 1 :*



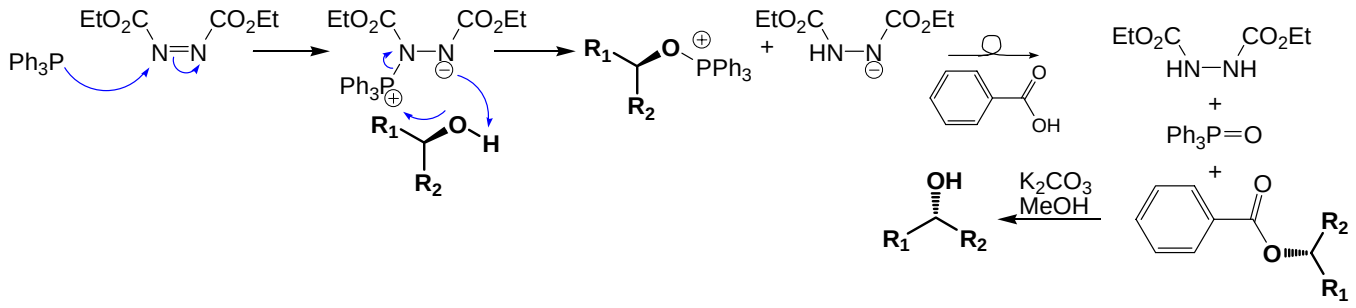
- *mécanisme 2* :



2.5 Réaction de Mitsunobu

La flèche avec le rond signal l'étape au cours de laquelle on a une inversion de configuration. (EtO_2C-N=N-CO_2Et est communément abrégé en DEAD, actuellement on utilise, en remplacement du

DEAD, le DIAD dans lequel le groupement éthyle est remplacé par un isopropyle, ce qui est moins dangereux). Pour une revue sur la réaction de Mitsunobu voir *Synthesis* **1981**, 1.



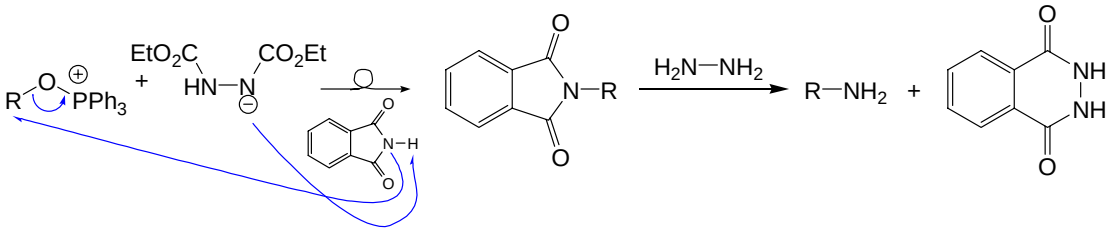
Dans cette réaction, on a fait une inversion de configuration, mais attention la configuration absolue (c'est-à-dire *R* ou *S*) ne change que dans le cas où l'ordre de priorité des groupes (selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog) ne change pas.

D'un point de vue expérimental, le gros problème de la réaction de Mitsunobu vient des produits qui se forment au cours de la réaction (oxyde de triphénylphosphine, hydrazine) qui sont des composés difficilement séparable du produit (l'alcool ou l'ester) attendu.

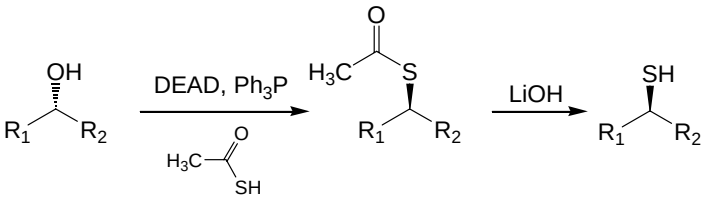
La réaction présente quelques variantes qui sont représentés ci-après. De façon générale, on retiendra que la réaction de Mitsunobu permet de former des liaisons C-O, C-N, C-S, C-X, C-C et cela en remplaçant l'acide carboxylique utilisé comme nucléophile par des imines, des hétérocycles azotés, des sulfonamides, des acides sulfonique ou phosphinique, HCN, des phénols, et d'autres...

Une des limitations de la réaction de Mitsunobu est l'**utilisation de nucléophile dont le pKa est inférieure à 11**. Cette limitation est plutôt stricte même si récemment un contournement semble avoir à été trouvé voir *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772. Cette limitation explique qu'il n'est possible de former des éthers, par réaction de Mitsunobu, qu'avec les phénols dont le pKa est inférieur à 11.

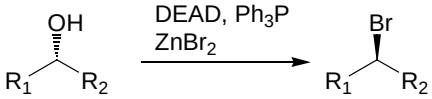
- *Variante* pour la formation d'une amine à partir d'un phtalimide



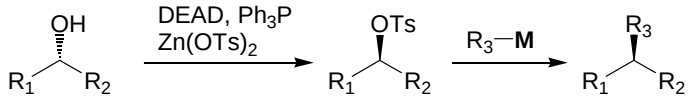
- *Variante* pour la formation d'un thiol



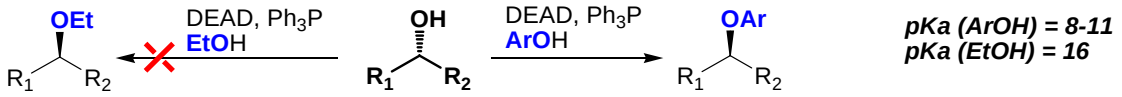
- *Variante* pour la formation d'un dérivé halogéné



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



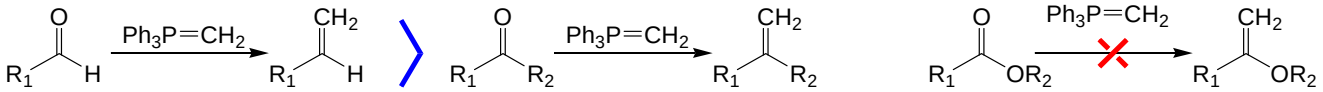
- *Variante* pour la formation d'éther à l'aide d'un phénol.



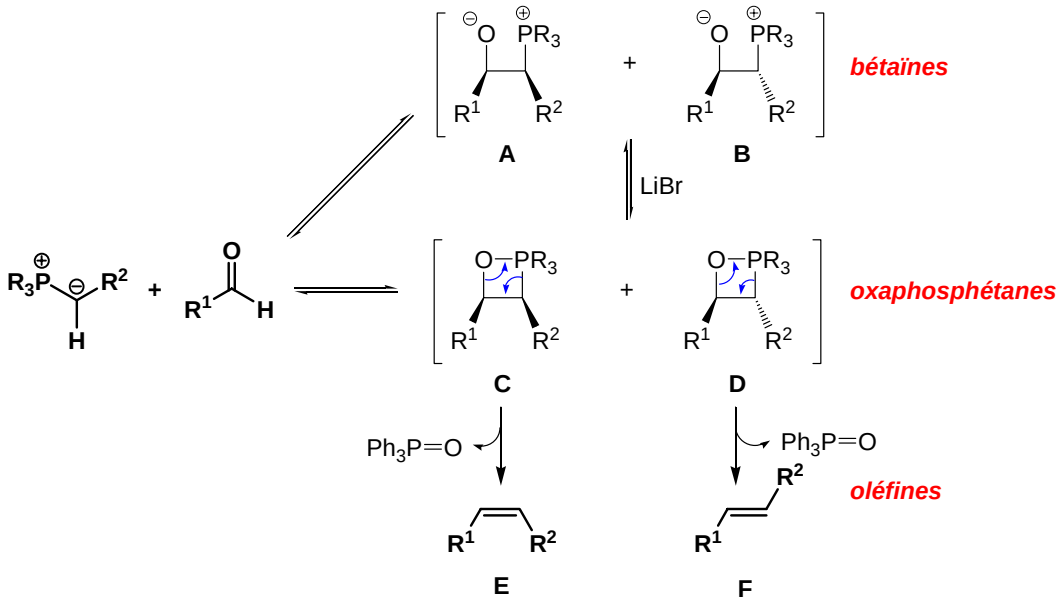
3. Réaction de Wittig

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 *E*.

Avant propos : La réaction est plus facile avec les aldéhydes qu'avec les cétones, en revanche elle est **impossible avec les esters**. Pour faire la même réaction avec un ester il sera alors nécessaire d'utiliser des composés à base de titane, voir la réaction de Tebbe.



3.1 Mécanisme de la réaction



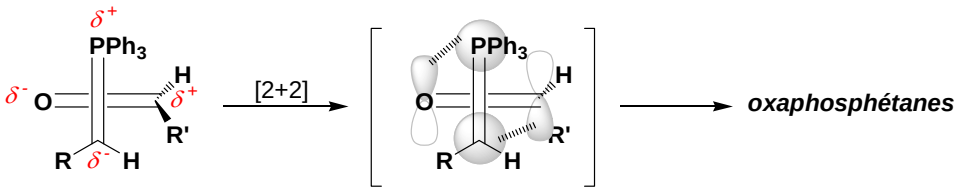
Au cours de la réaction, il se forme deux oxaphosphétanes **C** et **D** dans des proportions variables qui dépendent de l'ylure utilisé, voir ci-dessous. L'oxaphosphétane **C** est le produit cinétique, c'est aussi le produit érythro, celui qui se forme le plus rapidement, mais celui qui est le moins "stable" thermodynamiquement. Après élimination de l'oxyde de triphénylphosphine (réaction irréversible) il se forme l'alcène de stéréochimie *Z*. L'oxaphosphétane **D** est le produit thermodynamique, c'est-à-dire le

produit qui est le plus stable, après perte d'oxyde de triphénylphosphine, c'est l'alcène de stéréochimie *E* qui se forme.

En fonction des conditions opératoires utilisées il est possible, soit directement, soit à partir des oxaphosphétanes, d'obtenir des bétaïnes **A** et **B**. Ces bétaïnes **A** et **B** sont en équilibre avec les formes oxaphosphétanes **C** et **D** qui elles seules sont capables de fournir les oléfines **E** et **F**.

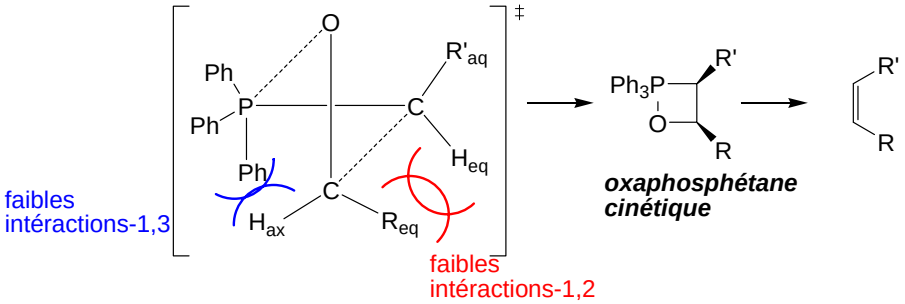
3.2 Sélectivité observée dans la réaction de Wittig

Le mécanisme est en fait une addition [2+2] entre l'ylure et le carbonyle. C'est une addition supra-antara, au niveau orbitaire on a une interaction entre l'orbitale π de l'ylure et l'orbitale π^* du carbonyle.

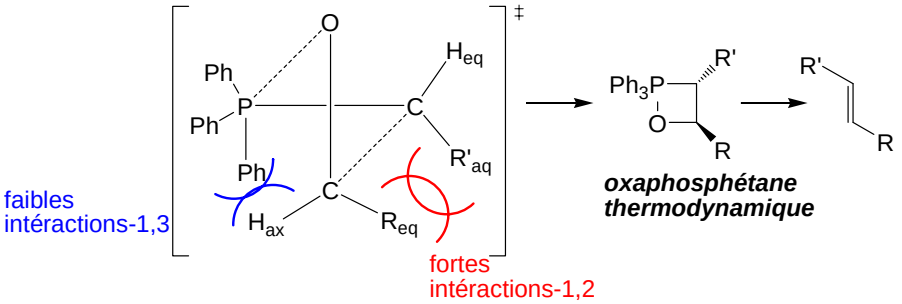


D'après ce mécanisme d'addition [2+2] on obtient deux états de transitions possibles :

1. le premier état de transition est celui qui est cinétiquement favorisé, car c'est celui dans lequel on observe le moins d'interactions, c'est-à-dire le moins de gène stérique entre les différents substituants. C'est cet état de transition qui conduit à la formation de l'oxaphosphétane cinétique, qui après élimination donne l'alcène *Z*.

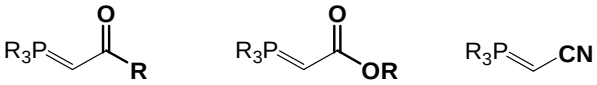


2. Le second état de transition est thermodynamique et conduit donc à la formation de l'oxaphosphétane thermodynamique. Dans cet état de transition, on observe de fortes interactions-1,2 ce qui explique que cet état de transition ne soit pas favorisé.



- **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***.

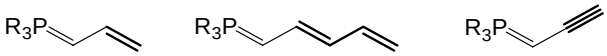
Liste de quelques ylures stabilisés :



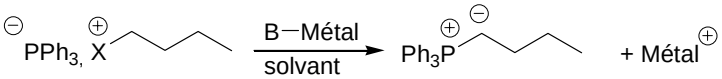
Exemples de formation d'ylures stabilisés :

- **Système semi-stabilisé** : Dans ce cas on obtient un **mélange de produits thermodynamique et cinétique**, seules les conditions expérimentales permettent de favoriser l'un plutôt que l'autre.

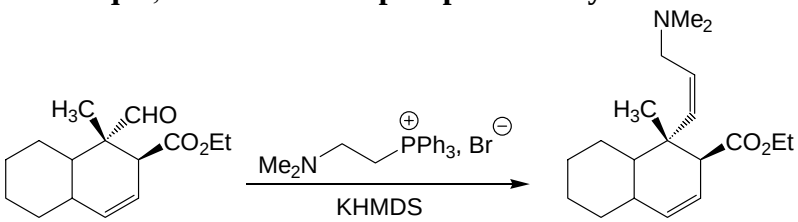
Liste de quelques ylures stabilisés :



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



➔ 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***.



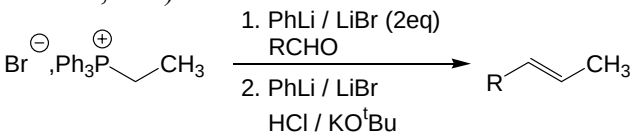
Attention : ici le contre ion est le potassium (K)

C'est aussi le **produit cinétique** que l'on forme lorsque l'on travail **sans sel** c'est-à-dire sans contre ion. Ceci peut être le cas lorsque l'on utilise un solvant chélatant ou que l'on ajoute un co-solvant qui va chélater le contre-ion (HMPA, éther couronne) et ainsi favoriser la formation du produit cinétique.

➔ 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.

3.3 Méthode de Schlosser

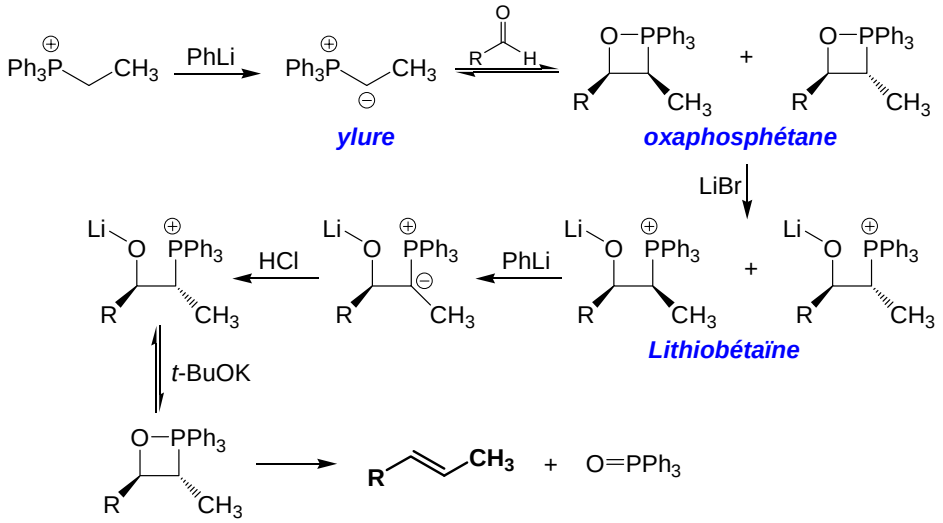
Pour la préparation des oléfines *E*. Dans le cas de la modification de Schlosser la sélectivité *trans* est quasi-totale (97-99% en fonction du substrat). Le secret de la réaction réside dans l'utilisation de 2 équivalents de LiBr (*Synthesis* **1971**, 380).



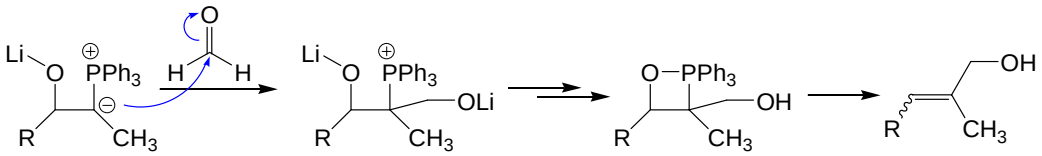
Pour ce genre de réaction, on s'attend en générale à la formation d'un alcène avec un mélange d'isomères *Z* et *E*, or ici la sélectivité est totale et ceci s'explique par l'étude du mécanisme et surtout par l'addition de LiBr dans le milieu réactionnel.

Mécanisme : dans la première étape le phényllithium vient déprotoner en α du phosphore pour former l'ylure, qui ensuite va réagir avec l'aldéhyde pour donner les oxaphosphétanes (*thréo* et *érythro* ou *cinétique* et *thermodynamique*). Puis l'addition de LiBr dans le milieu permet la formation des lithiobétaïnes correspondantes. A nouveau, l'action de phényllithium permet la déprotonation au pied du phosphore pour former un nouvel ylure, qui à nouveau peut réagir avec un carbonyle, ou simplement qui après protonation va donner le produit thermodynamique c'est-à-dire la lithiobétaïne *trans*. **Ensuite**

l'action de *t*-BuOK permet d'échanger les contre-ions et donc de reformer l'oxaphosphétane qui elle seule pourra, après élimination, conduire à l'oléfine *trans*.

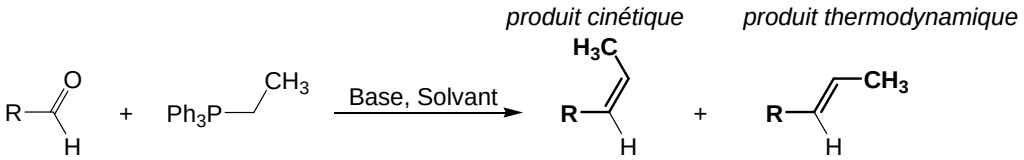


Bien sûr, l'ylure formé à partir de la lithiobétaïne peut aussi réagir en tant que nucléophile sur un autre carbonyle dans le carbone serait électronégatif. Cette méthode de Schlosser est aussi connue pour la formation des alcools allyliques selon le processus décrit ci-dessous :



A noter que Schlosser est aussi connu pour sa base (*Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1258). Cette base est un mélange de *n*-BuLi et de *t*-BuOK à -78°C et c'est la base la plus forte qui puisse existé. Elle permet de déprotoner les protons aromatique.

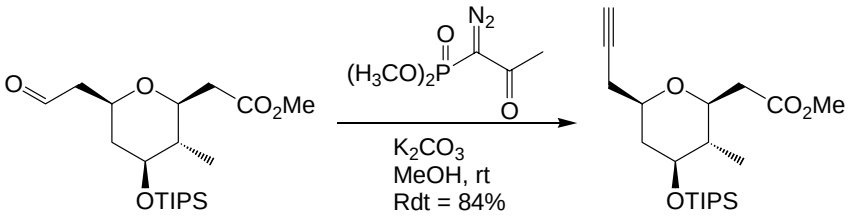
Résumé sur la stéréosélectivité de la réaction de Wittig avec des ylures non stabilisés :



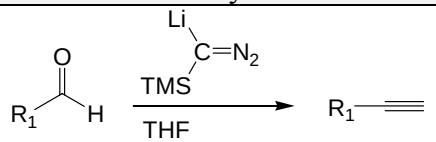
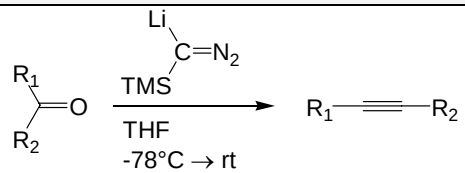
	base	solvant		
	KHMDS	THF	***majoritaire***	
Chélation entre Li^+ et le solvant	*n*-BuLi	THF	***majoritaire***	
	n-BuLi	Ether	***majoritaire***	
	n-BuLi LiBr	Ether		***majoritaire***

voir Anderson et Hemick *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4327.

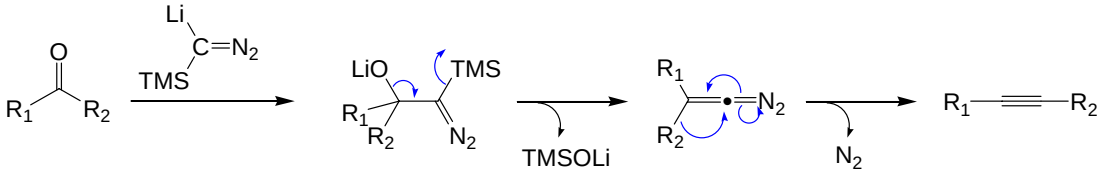
Il existe une autre réaction de Wittig, qui permet de transformer un aldéhyde, non pas en oléfine mais en alcyne.



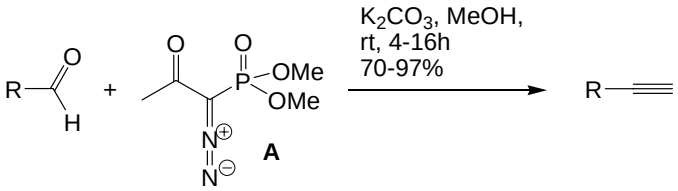
La même réaction peut être faite sans utiliser de réactif au phosphore qui est une variante au réarrangement de Colvin (K. Miwa; T. Aoyama; T. Shioiri *Synlett*, **1994**, 107). En revanche, le cas des cétones est différent et conduit à la formation d'alcynes disubstitués.

Aldéhydes	Cétones
	

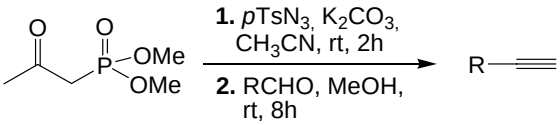
Mécanisme :



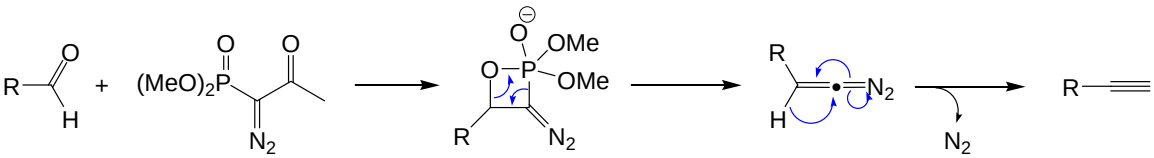
L'utilisation du réactif de Seyfert-Gilbert **A**, permet lui aussi le même type de réaction, le problème étant qu'il n'est pas commercialement disponible et qu'il doit être préparer avant utilisation (une seule étape pour sa synthèse) :



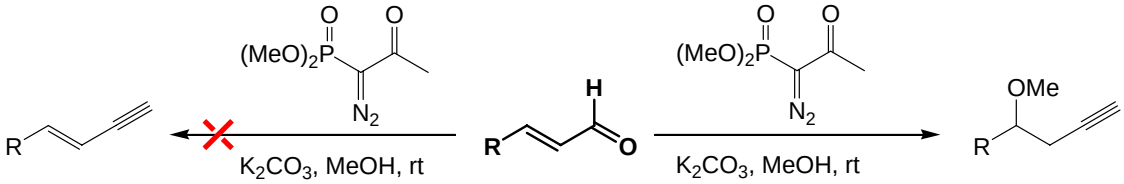
Récemment, Roth *et al.* (*Synthesis* **2004**, 59-62), ont développés une méthode en un seul pot, qui permet de préparer *in situ* l'ylure, et de le faire ensuite réagir sur le carbonyle pour former directement l'alcyne :



Mécanisme :



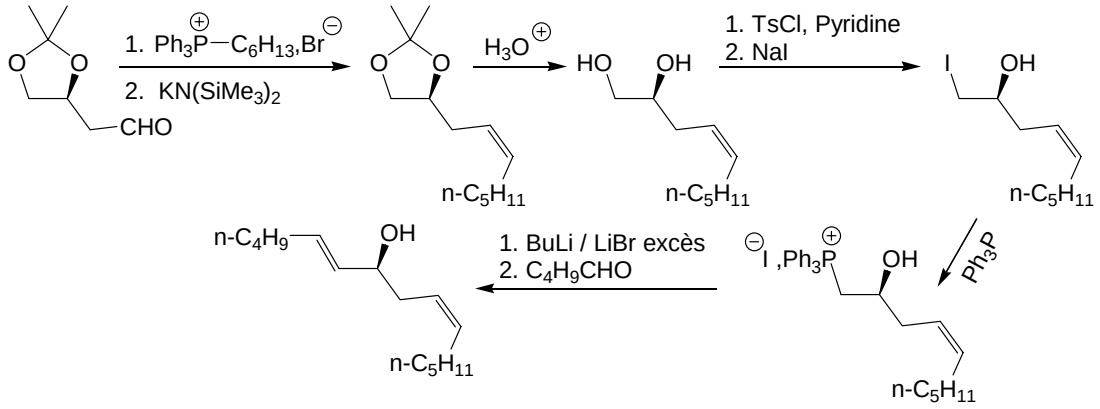
Cas particulier d'un aldéhyde α,β-insaturé :



3.4 Applications de la réaction de Wittig

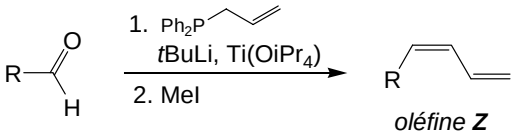
Dans la première étape l'ylure est non stabilisé, on le prépare à partir d'une base contenant un gros cation (c'est-à-dire K^+ provenant du KHMDS) afin d'obtenir l'alcène *Z*.

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* typiquement se sont les conditions de la modification de Schlosser.

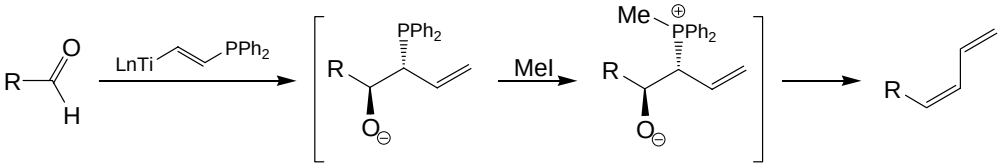


3.5 Réaction de Wittig et Allylation

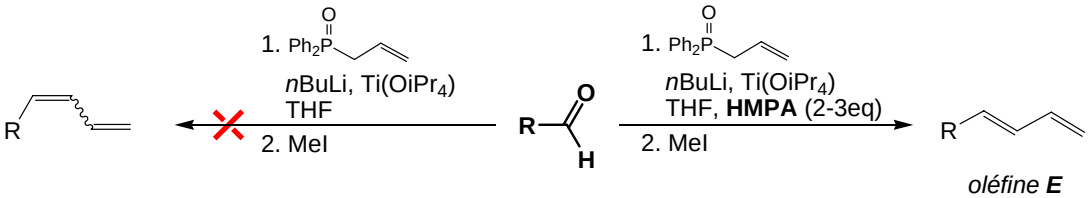
De la même façon que dans le cas d'une réaction de Wittig *'ordinaire'* sur un carbonyle, il est possible de faire une Wittig sur un carbonyle pour introduire une chaîne allyle. Voir Yamamoto *et al Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4029.



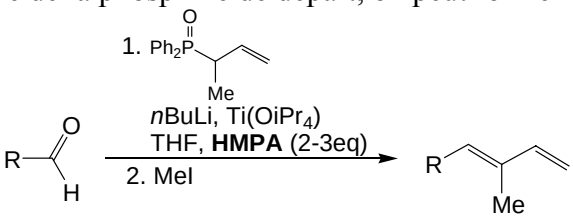
Le mécanisme est le suivant, dans une première étape le titane se complexe à l'allyldiphénylphosphine et donne l'adduit α-érythro sous forme unique. L'addition de MeI dans le milieu conduit alors à l'alcène *Z*.



En revanche, lorsque l'on part de l'oxyde d'allyldiphénylphosphine, il n'y a pas de réaction sauf dans le cas ou 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 :

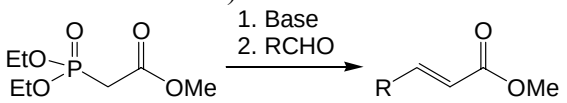


4. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

C'est une variante de la réaction de Wittig. Le centre qui sera déprotoné possède un substituant à effet mésomère (Alcényle, CN, CO_2R, 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.

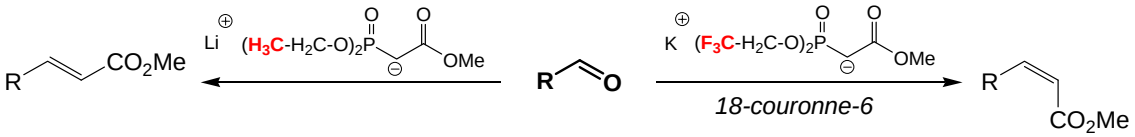
Exemple de réaction : Pour cette réaction on utilise des phosphonates dont on a vu une méthode de préparation plus haut (voir la réaction d'Arbuzov)

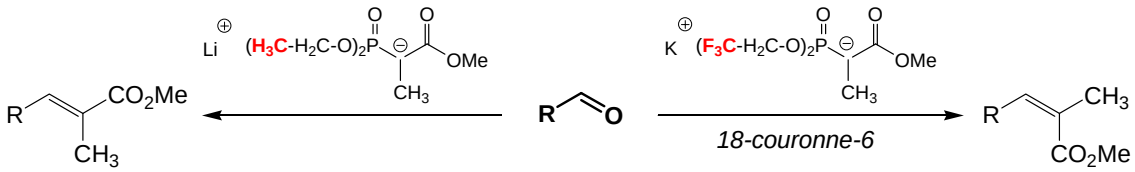


Dans ce cas on a plus de mal pour faire la déprotonation, il va donc falloir utiliser une base beaucoup plus forte. En effet, contrairement à la réaction de Wittig classique où l'on avait un atome de phosphore chargé positivement ici le phosphore n'est pas chargé, d'ou l'utilisation d'une base plus forte.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

4.1 Variation de Still-Gennari

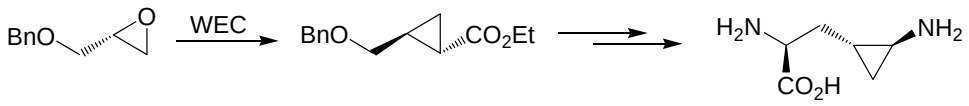
En modifiant les groupes CH_3-CH_2-O du phosphonate par des groupes CF_3-CH_2-O, on change complètement la sélectivité de la réaction. Bien que le mécanisme ne soit pas connu, il n'est pas difficile de voir que l'on a mis un groupe CF_3- c'est-à-dire un groupe inductif attracteur, donc le phosphore est moins riche en électron, ce qui doit jouer un rôle important au niveau de l'état de transition (voir Still, Gennari *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405).



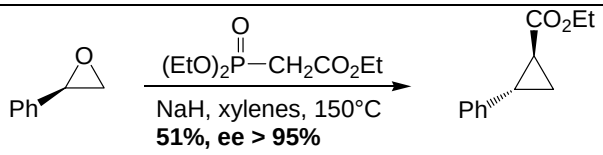


4.2 Cyclopropanation de Wadsworth-Emmons

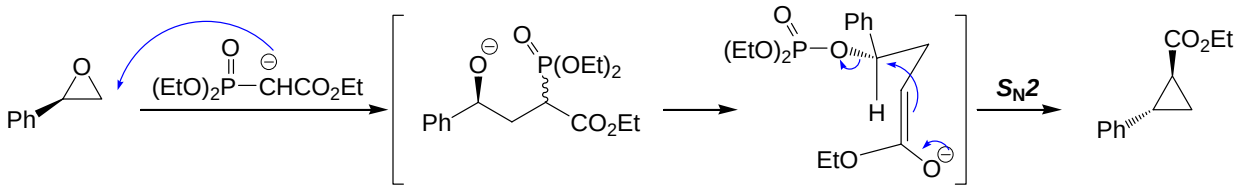
Cette réaction permet de transformer un époxyde en cyclopropane. Bien que connues depuis les années 60 (Wadsworth, W. S. ; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733), cette réaction n'a pas connue un grand développement en synthèse. Récemment, elle a été mise en valeur lors de la synthèse totale d'un diaminoacide (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'expoxyde chirale et fournit le cyclopropane avec un très haut degrés de pureté enantiomérique (>95%). La WEC s'effectue selon un mécanisme de type S_N2 avec une complète inversion de configuration, comme le montre l'étude menée sur le substrat model 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.

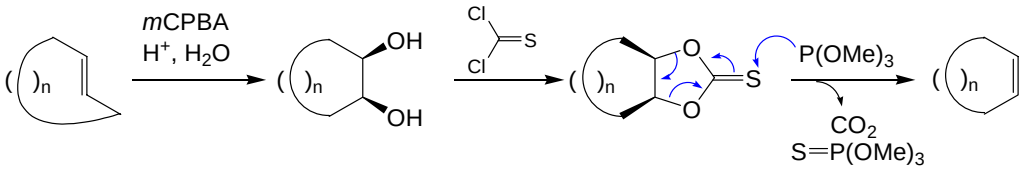


5. Caractère thiophile

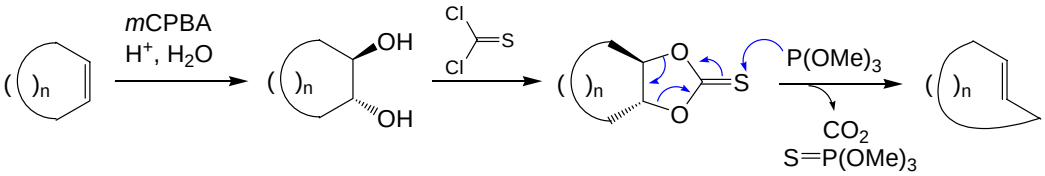
Réaction de Corey-Winter, voir *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677 et **1972**, *94*, 8627 et *Tetrahedron Lett.* **1972**, 853.

Au cours de la réaction il se forme $S{=}P(OMe)_3$ qui est l'équivalent soufré du $O{=}P(OMe)_3$. La réaction peut avoir lieu sur les cycles supérieurs à 7 chaînons mais aussi en série acyclique.

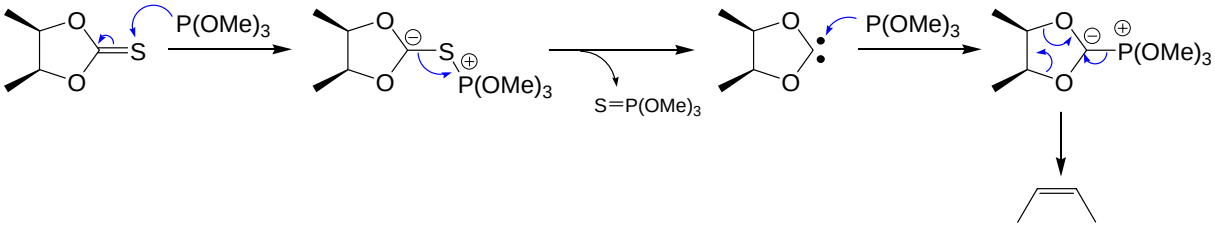
- Transformation d'une double liaison *E* en une double liaison *Z* (pour les cycles >7 chaînons).



- Transformation d'une double liaison *Z* en *E*

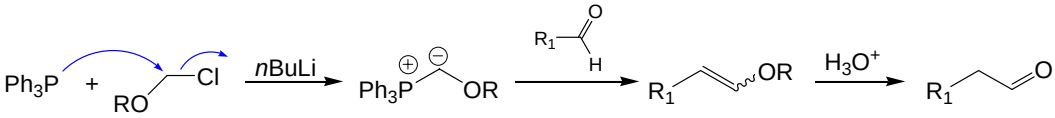


mécanisme de la réaction :

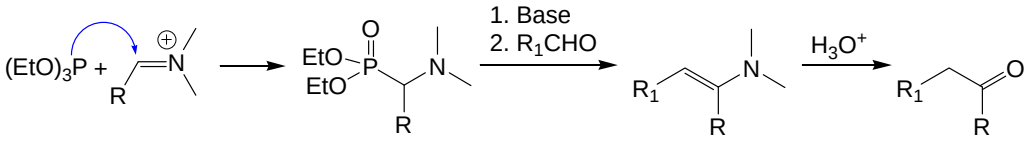


6. Réactifs fonctionnalisés

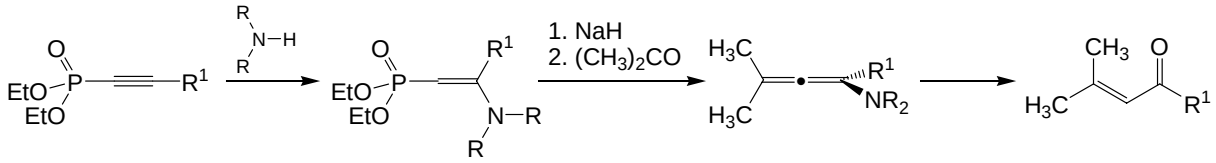
- Méthode utilisée pour rajouter un carbone à un aldéhyde, ainsi on obtient l'aldéhyde homologue supérieur.



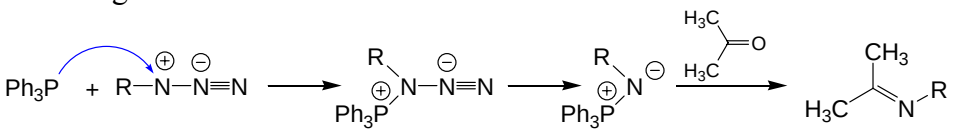
- Préparation d'une cétone.



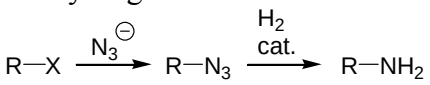
- Préparation d'une cétone conjuguée.



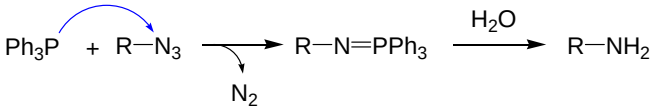
- Réaction d'aza-Wittig



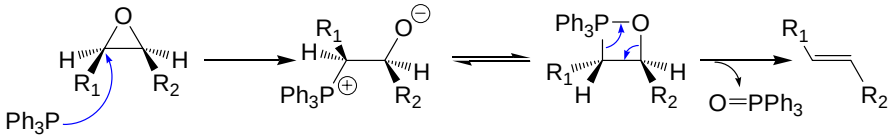
- Formation d'une fonction amine : L'utilisation d'hydrogène peut être un inconvénient si le substrat contient des doubles liaisons. En revanche, en utilisant les organophosphorés on peut éviter la réduction par l'hydrogène.
  - Réduction d'un azoture avec de l'hydrogène



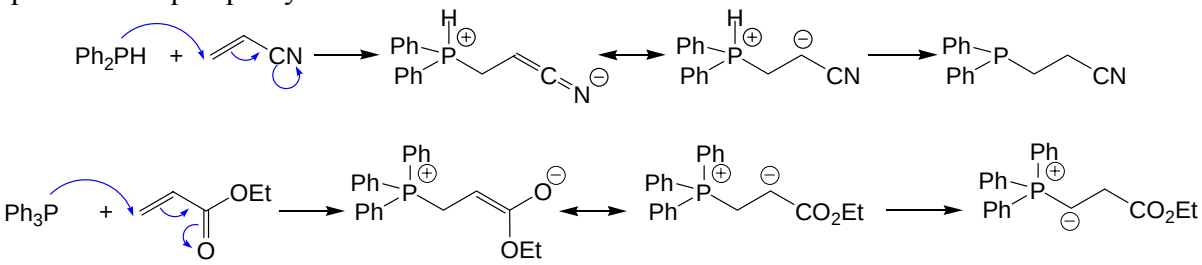
  - Réduction d'un azoture sans hydrogène, mais avec du phosphore



- Ouverture des époxydes et formation d'oléfines, par formation d'une bétaïne et élimination d'un oxyde de triphényle phosphine à partir de l'oxaphosphétane :



- Préparation de quelques ylures



Composés du Soufre et du Sélénium

1. Généralités

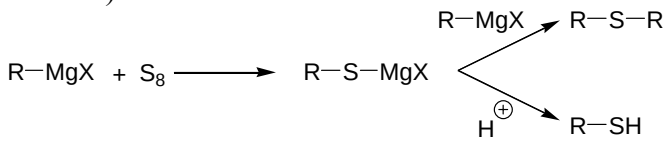
Le soufre est un élément dont la chimie est très développée. L'oxydation de Swern est certainement la réaction la plus connue qui utilise cette chimie du soufre. Dans la classification périodique des éléments, le soufre se situe juste en dessous de l'oxygène. On aura donc des fonctions thiols (-SH) dont 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}O a pour structure $1s^2 2s^2 2p^4$ alors que le soufre ^{16}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 π 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).

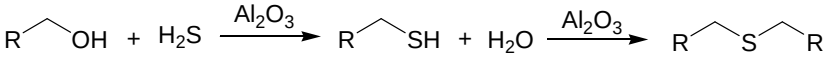
2. Thiols

2.1 Formation des thiols

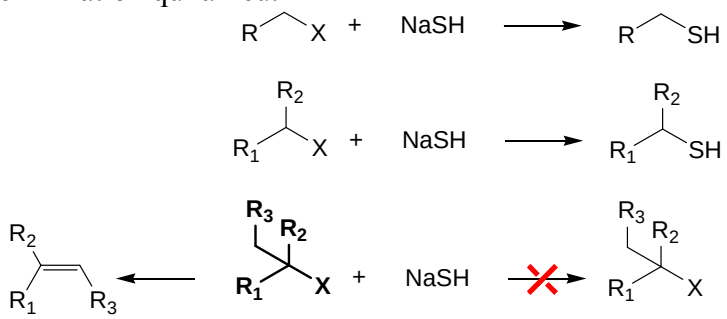
L'action d'un organomagnésien sur du soufre permet de former une espèce intermédiaire susceptible de réagir à nouveau avec une molécule d'organomagnésien (pour donner un thioéther) ou avec un proton (pour conduire à un thiol).



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.



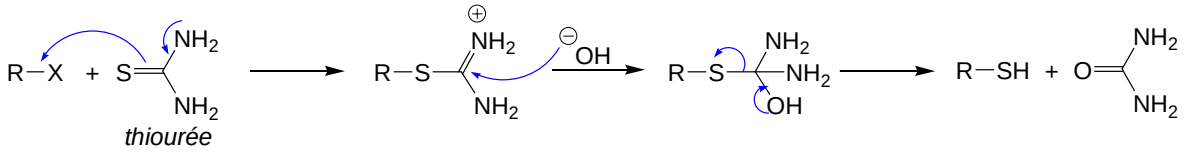
Il est possible de former les thiols à partir des halogénures d'alkyles correspondants. Pour cela, on part de l'halogénure d'alkyle que l'on met en présence de NaSH, qui est bien meilleur que H_2S. La réaction marche bien avec les halogénures d'alkyles primaires, pour les halogénures d'alkyles secondaires 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.



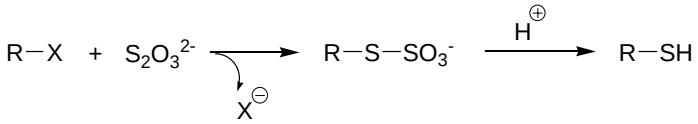
A noter que la même réaction peut avoir lieu dans des conditions neutres : l'halogénure est d'abord traité par F^- puis par $Ph_3SnSSnPh_3$.

2.2 Synthèse à partir de la thiourée et d'un dérivé halogéné :

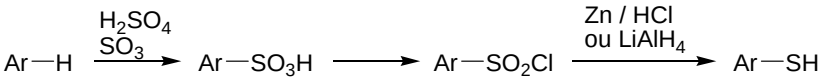
Une autre voie de préparation consiste à utiliser la thiourée, on passe alors par un ion isothiouronium qui peut ensuite, en milieu basique, être transformé en thiol.



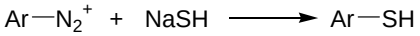
- Sels de Bunte : Une autre méthode de synthèse indirecte permet, après hydrolyse en milieu acide, d'obtenir le thiol. Pour cela, dans un premier temps, on forme le sel de Bunte par action du thiosulfate sur l'halogénure d'alkyle, puis on procède à l'hydrolyse acide. A noter que la formation du sel de 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.



2.3 Synthèse des thiols aromatiques



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

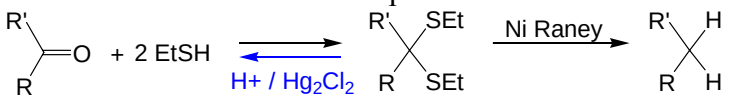


2.4 Comparaison alcools - thiols

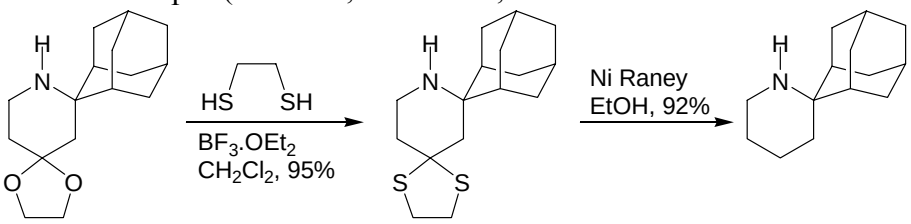
L'hydrogène porté par un thiol est plus acide que l'hydrogène porté par l'alcool correspondant.

2.5 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 carbonylé, par traitement avec une solution acide en présence de sels de mercure.

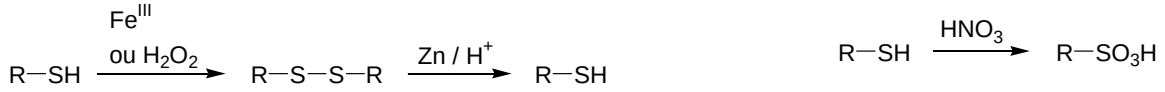


De même, il est possible d'aller plus loin de façon à transformer l'acétal en thioacétal, qui ensuite pourra être réduit. L'exemple ci-dessous illustre cette transformation. On note que les rendements sont très bons au cours des deux étapes (S. Cibalt; J-L. Canet; Y. Troin *Tetrahedron Lett.* **2001**,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



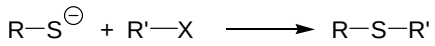
2.6 Oxydation des thiols

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.

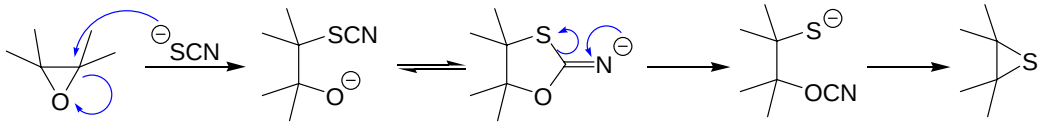


3. Fonction Sulfure

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

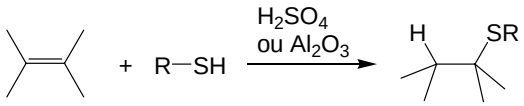


On voit donc que l'ion thiolate peut agir en tant que nucléophile. Ainsi, il est possible avec un composé soufré (l'ion thiocyanate) de faire des ouvertures nucléophiles d'époxyde. Il sera alors possible de former des analogues d'époxydes, dans lesquels l'atome d'oxygène est remplacé par un atome de soufre.

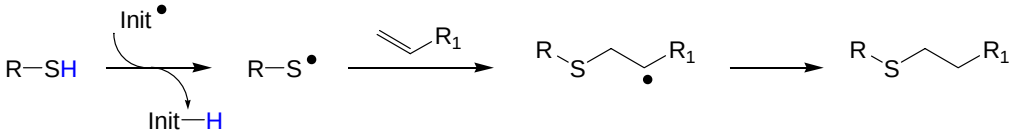


3.1 Addition sur les alcènes

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 $AlCl_3$.

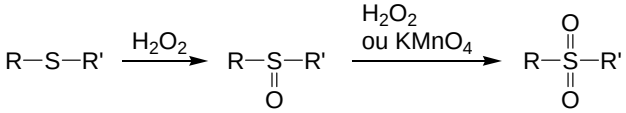


On note un second type d'addition qui cette fois-ci se fait selon un mécanisme radicalaire (voir le chapitre sur les réactions radicalaires). Dans ce cas, dans la première étape, à l'aide d'un initiateur de radicaux, on forme un radical sur le soufre. C'est ce radical soufré qui viendra ensuite s'additionner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



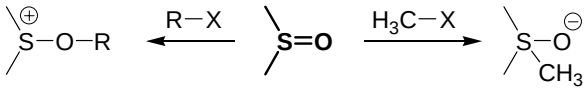
3.2 Oxydation des thioéthers

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 oxygène par exemple (avec 1 équivalent on forme le sulfoxyde, avec 2 équivalents on forme la sulfone). Le permanganate de potassium permet aussi l'oxydation.

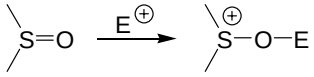


4. Sulfoxydes

- 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.

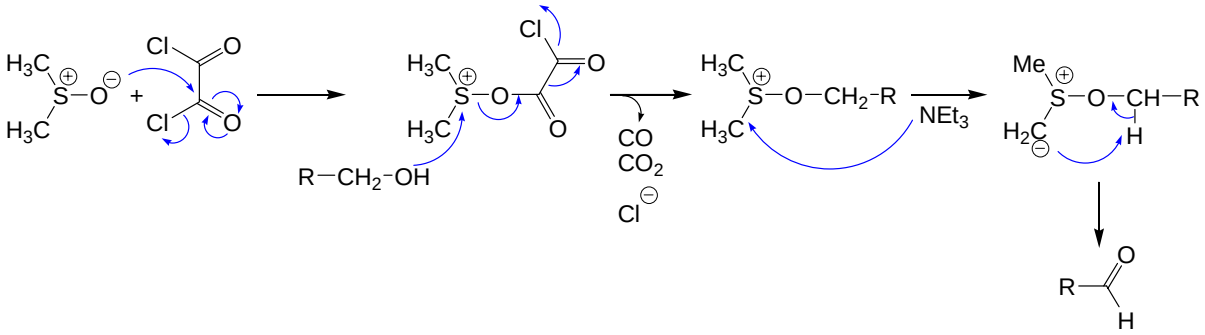


- Oxydation des alcools en dérivés carbonylés : Cette réaction se fait en deux étapes. Dans un premier temps l'électrophile et le DMSO réagissent ensemble pour former l'entité réactive. Puis lors de la seconde étape, l'alcool réagit avec l'entité formée au cours de la première étape. Les électrophiles utilisés sont les suivants : SO_3-pyridine-Et_3N, $(CF_3CO)_2O$, TsCl, $AgBF_4$-Et_3N, AcCl, $SOCl_2$, Cl_2, Br_2.

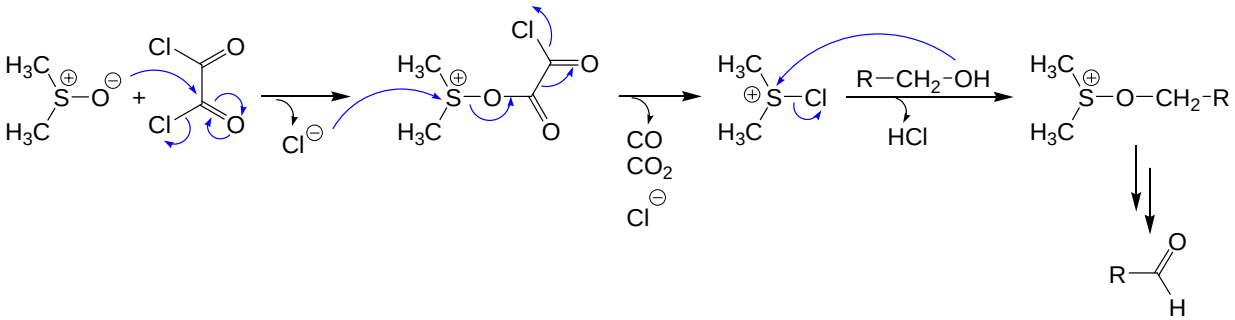


4.1 Oxydation de Swern

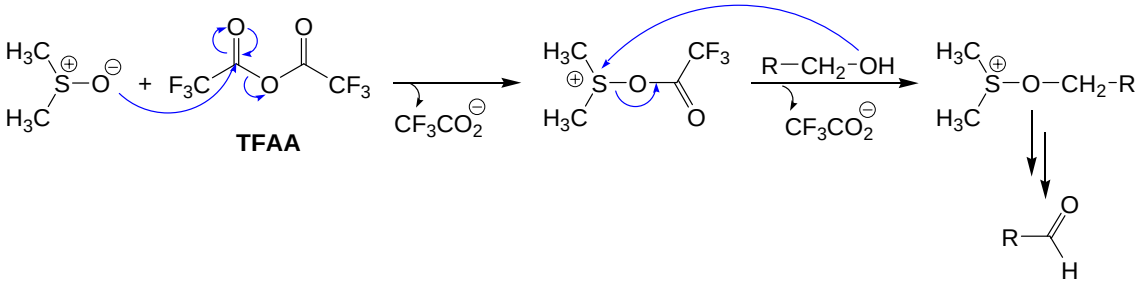
Lorsque l'électrophile utilisé est le chlorure d'oxalyle l'oxydation est appelé réaction de Swern. Cette réaction marche aussi bien pour les alcools primaires (oxydés en aldéhyde) que les secondaires (oxydés en cétones).



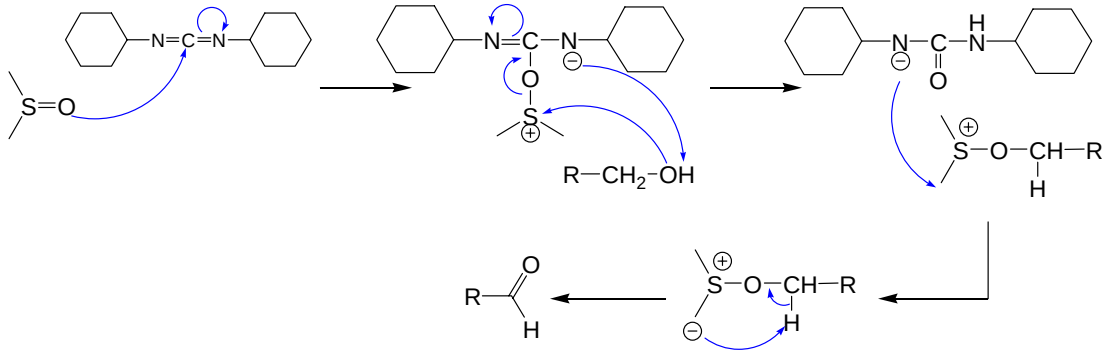
Bien que ce mécanisme soit tout à fait juste, il a été proposé une autre variante pour la synthèse de l'espèce soufrée électrophile. Cet autre mécanisme est à rapproché de la réaction de Corey (voir plus bas), mais surtout il rend peut être mieux compte du dégagement gazeux que l'on observe expérimentalement lors de l'addition du DMSO sur le chlorure d'oxalyle :



Le chlorure d'oxalyle n'est pas le seul capable de permettre la formation d'une espèce soufrée électrophile. En effet, l'utilisation de TFAA (anhydride trifluoroacétique) permet elle aussi la réaction de Swern selon le mécanisme suivant :

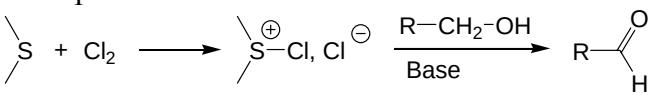


4.2 Oxydation de Pfitzner Moffat

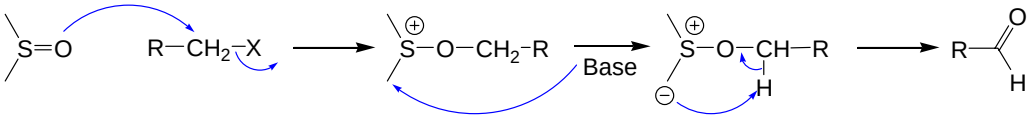


4.3 Oxydation de Corey

Cette oxydation se fait en présence de DMS et de dichlore.

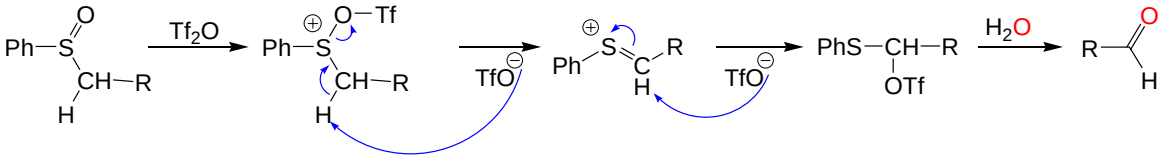


Réaction de Kornblum : le même type de réaction d'oxydation peut avoir lieu mais en partant cette fois-ci d'un halogénure d'alkyle (X = Cl, Br, I) :

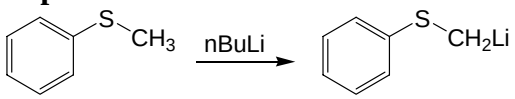


4.4 Réarrangement de Pummerer

Si un sulfoxyde possède un hydrogène en α, alors on peut faire une oxydation en α du sulfoxyde. On parle alors du réarrangement de Pummerer dans lequel le soufre est réduit alors que le carbone en α du soufre est oxydé. La dernière étape de la réaction est une hydrolyse. Pour cette réaction, il est possible d'utiliser différents types de nucléophiles (Cl^-, AcO^-, TfO^-). Les conditions classiques sont : TFAA (anhydride trifluoroacétique), *i*-Pr_2NEt, toluène, 0°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.

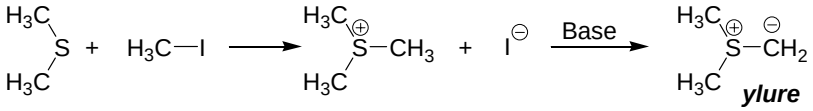


5. Stabilisation des carbanions au pied du soufre



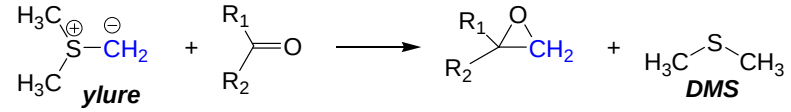
Bien sur, il existe d'autres méthodes permettant de former des anions stabilisés en *α* du soufre, notamment d'un soufre chargé positivement. Cette dernière approche est d'autant plus intéressante qu'elle permet la synthèse d'époxydes terminaux ou non à partir de dérivés carbonylés.

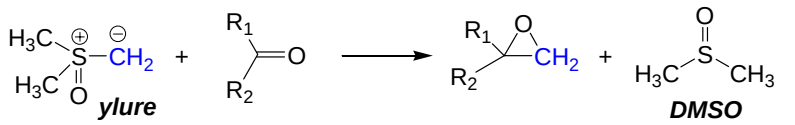
5.1 Préparation des entités soufrées



5.2 Réactivité des ylures de soufre formés

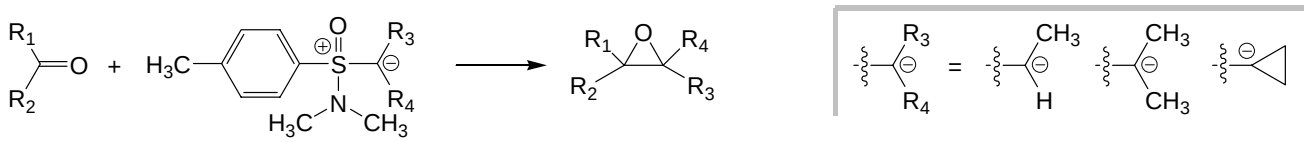
5.2.a Formation d'époxydes terminaux



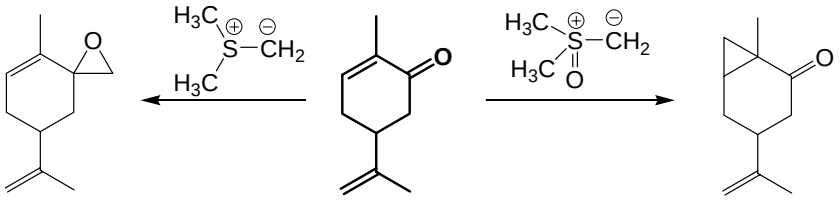


5.2.b Formation d'époxydes internes

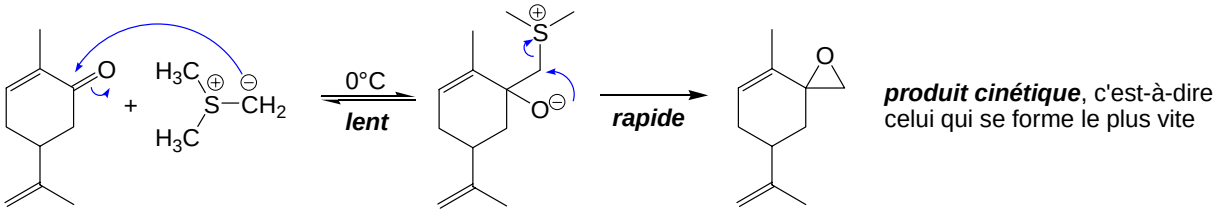
Pour cela on utilise des espèces soufrées un peu différentes.

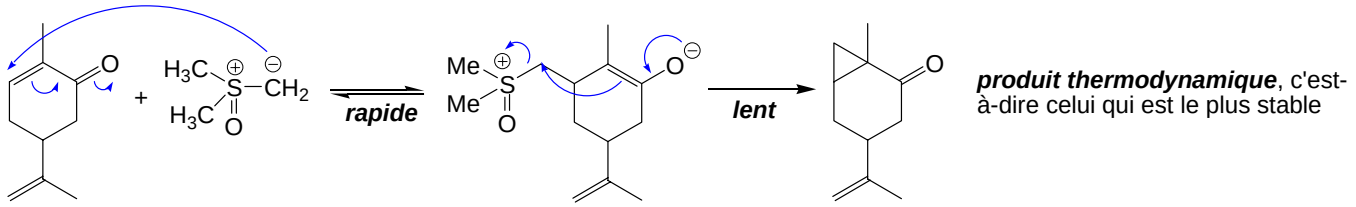


Finalement, la différence de réactivité entre les deux espèces soufrées, thiol ou sulfoxide, dépend du substrat électrophile. Ainsi, avec les cétones α,β-insaturées les résultats sont différents (Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353).



Dans un cas, on a un ylure basique et peu stabilisé, ce qui abouti à la formation d'un époxyde. En revanche dans l'autre cas, l'ylure de sulfonium est moins basique, et plus stable ce qui abouti à la formation d'un cyclopropane.



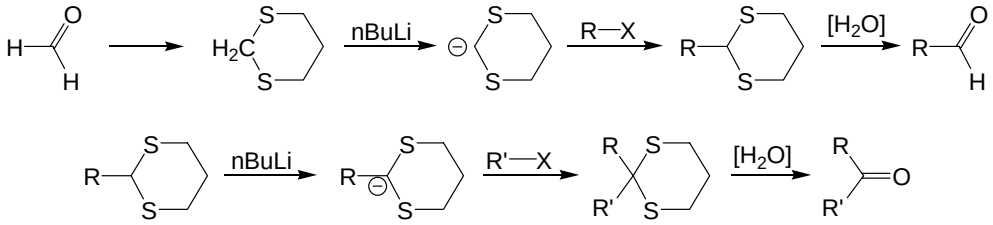


Dans le second cas, l'addition de l'ylure de sulfonium sur le carbonyle est réversible, et ce à cause de la stabilisation de cette ylure.

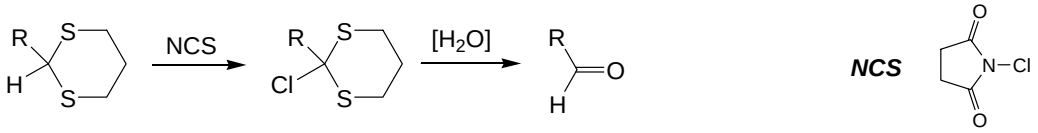
6. Emploi des dérivés du soufre en synthèse

6.1 Réaction d'umpolung (changement de polarité)

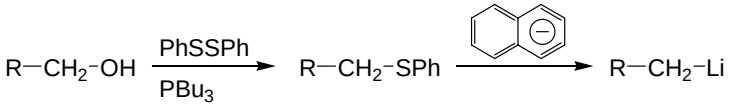
Bon d'abord, réglons un petit point de détail, 'umpolung' n'est pas le nom d'un chimiste, mais c'est de l'allemand et ça signifie changement de polarité. Ici on fait une réaction d'umpolung pour allonger la chaîne carbonée.



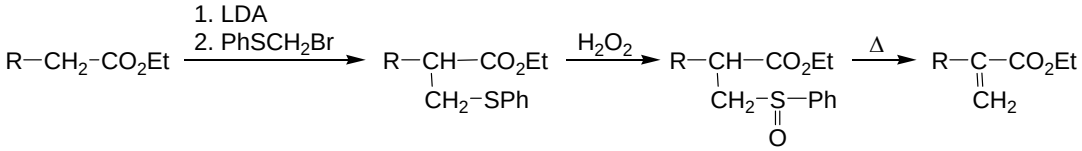
La difficulté de cette réaction est l'étape d'hydrolyse, pour faciliter cette étape d'hydrolyse on peut faire soit un composé mixte de soufre et d'oxygène, ou bien utiliser la NCS (*N*-chlorosuccinimide).



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

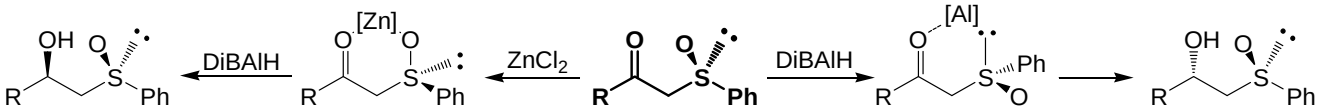


- La réaction suivante permet, en utilisant la chimie du soufre, d'insérer une double liaison en α de la fonction ester.



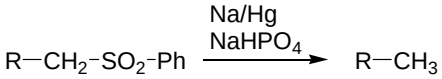
6.2 Emploi des sulfoxydes chiraux

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 β du soufre. L'addition d'un acide de Lewis, au pouvoir chélatant, permet de changer la sélectivité de la réduction.

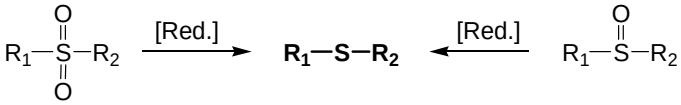


6.3 Réduction des sulfones

Il existe plusieurs méthodes pour réduire une sulfone. Ces méthodes font intervenir des composés qui vont couper la liaison carbone - soufre. Ni Raney, NaNHEt, Al/Hg - MeOH, SmI_2, $S_2O_4NO_2$, Na/Hg – $NaHPO_4$

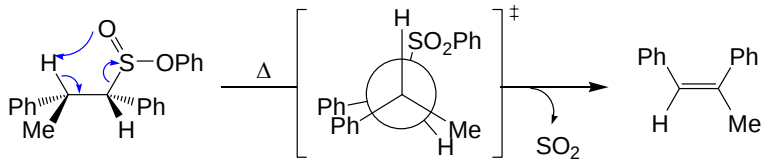


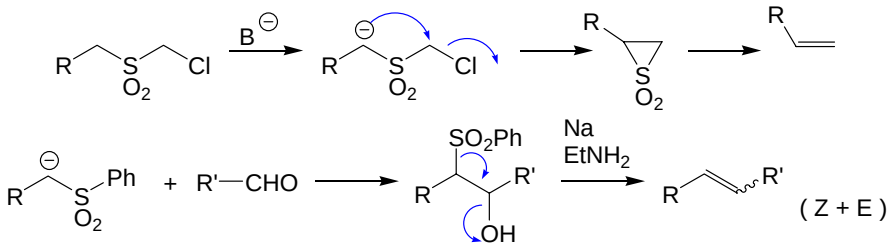
Il est à noter qu'il existe d'autres agents de réduction qui permettent quand à eux de réduire les sulfones sans qu'il n'y ait de coupure de la liaison carbone-soufre, pour cela on peut utiliser $LiAlH_4$, DiBAlH, S/Δ. Par ailleurs, on peut aussi réduire les sulfoxides sans qu'il n'y ai coupure de la liaison carbone soufre : $LiAlH_4$, HI, Bu_3SnH, $MeSiCl_3$/NaI, H_2/Pd-C, $NaBH_4/NiCl_2$, PPh_3, $SiO_2/SOCl_2$.



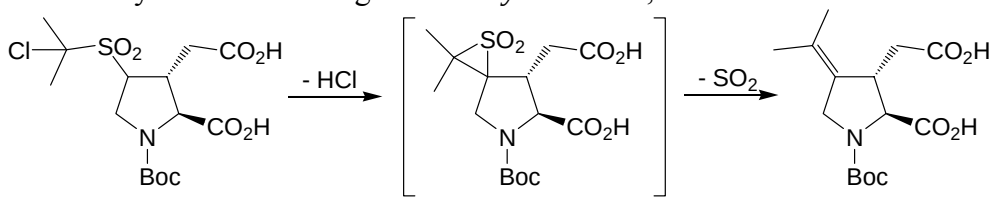
- Action d'une base sur une sulfone α halogénée : Réaction de Ramberg - Bäcklund (Ramberg-Bäcklund *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3267). C'est une réaction de *β*-élimination sur des

sulfoxydes ou aussi appelé réaction d'hydrosulfénylélimination. C'est une *syn*-élimination, qui se fait selon un état de transition éclispée. Au cours de la réaction il y a extrusion de SO_2.





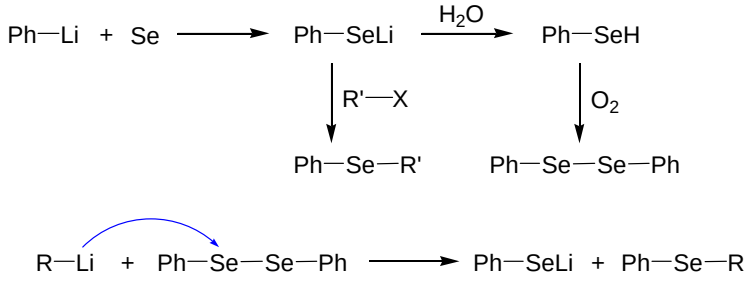
Pour un exemple récent en synthèse voir Hodgson *et al Synlett* **2005**, 1267-1270.



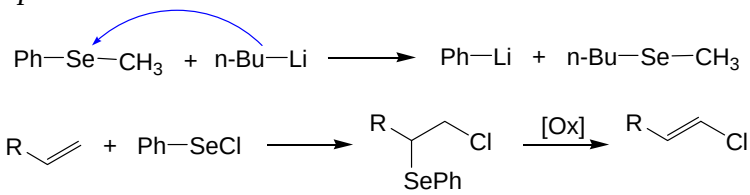
7. Comparaison entre les thioéthers et les composés du sélénium

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).

7.1 Caractère nucléophile

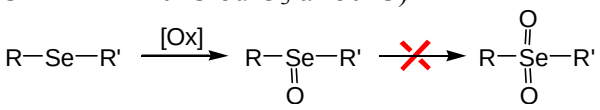


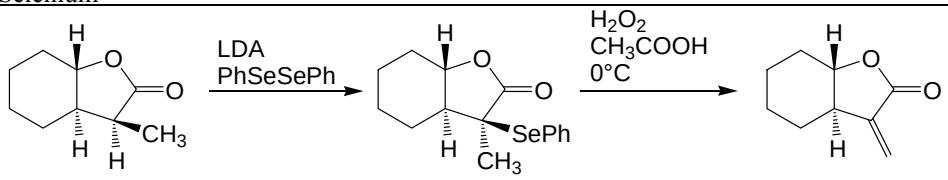
7.2 Caractère électrophile

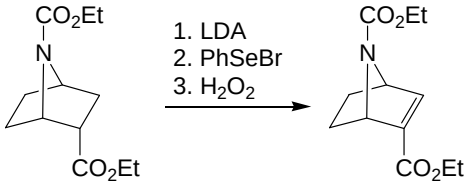


7.3 Oxydation du Sélénium

Plus facile que celle du soufre (*m*CPBA THF 0°C ou O_3 à -80°C)

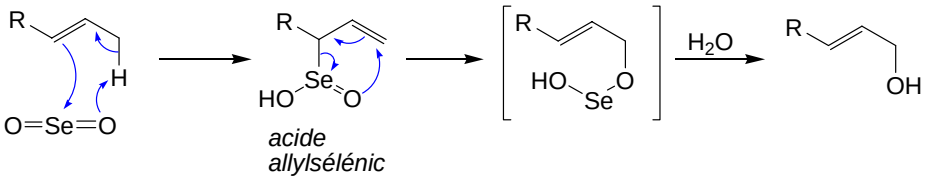




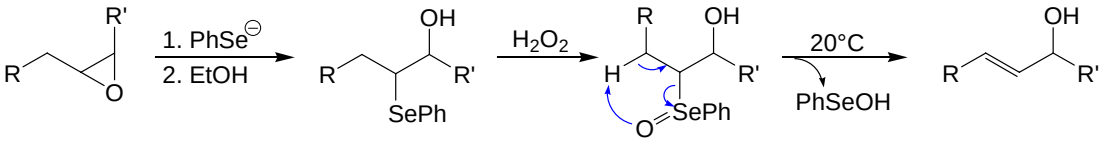


7.4 Oxydation allylique au sélénium

L'utilisation d'oxyde de sélénium permet d'oxyder les positions allyliques et donc de former des alcools allyliques (*J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137).



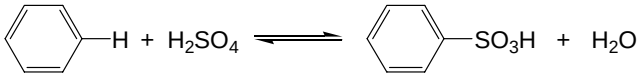
Par ailleurs, il est aussi possible de former des alcools allyliques à partir d'époxyde et de sélénium.



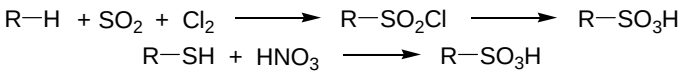
- Nomenclature :

Acide Sulfonique

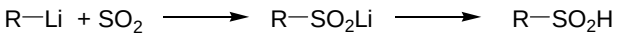
- Série aromatique



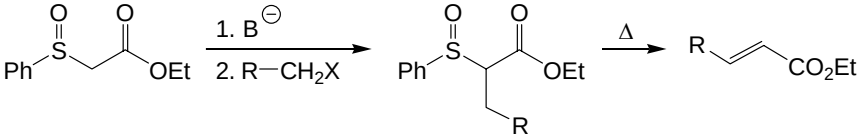
- Série aliphatique



Acide Sulfinique



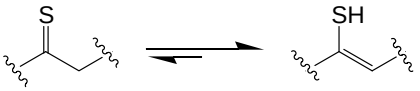
Acide Sulfénique



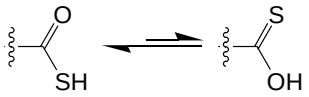
8. Dérivés à double liaison CS

8.1 Thiones

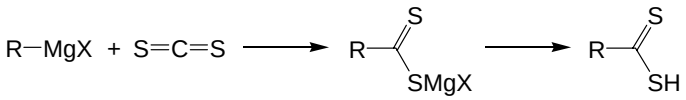
Ce sont des composés généralement instables, sauf pour la benzothione. De plus, ils ont tendance à s'énoliser.



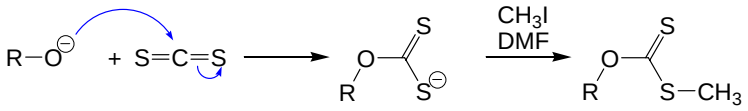
Thioacides peu stable, ils s'isomérisent tout de suite



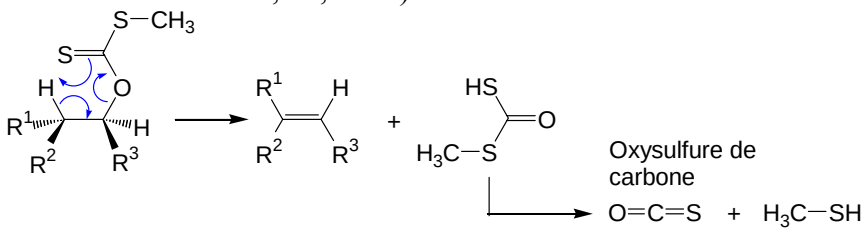
Formation de dithioacide :



8.2 Xanthogenates

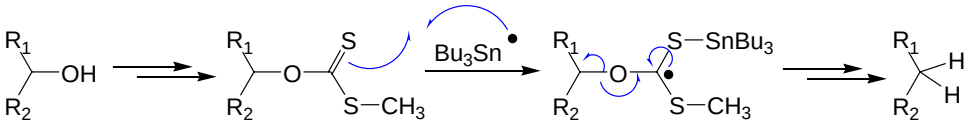


Réaction de Chugaev : Lors de cette réaction, dans la plupart des cas, on fait une *cis*-élimination. Cette élimination est plus facile et plus propre que lorsque l'on réalise la même réaction à partir des esters correspondants (*J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1810).

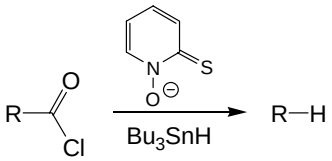


8.3 Méthode de Barton

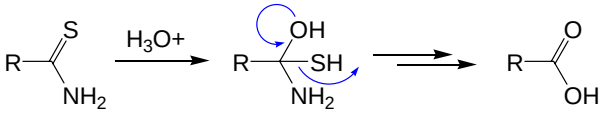
Méthode très douce pour passer d'un alcool à un alcane (voir le chapitre de chimie radicalaire).



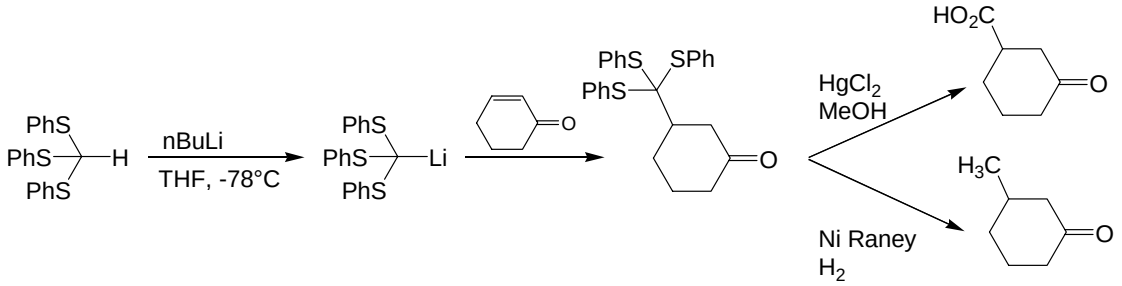
De même, il est possible toujours grâce à une réduction de Barton de réduire un chlorure d'acide en alcane.



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

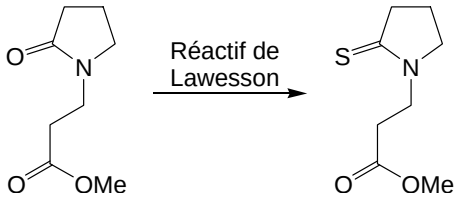


- Mise en place des groupes CH_3 et COOH par utilisation de la chimie du soufre.



8.4 Réaction au réactif de Lawesson

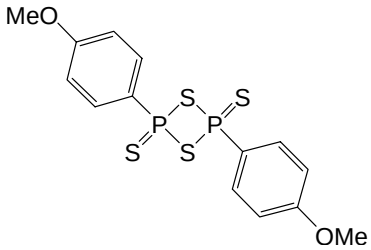
Le réactif de Lawesson permet de transformer une liaison C=O en liaison C=S.



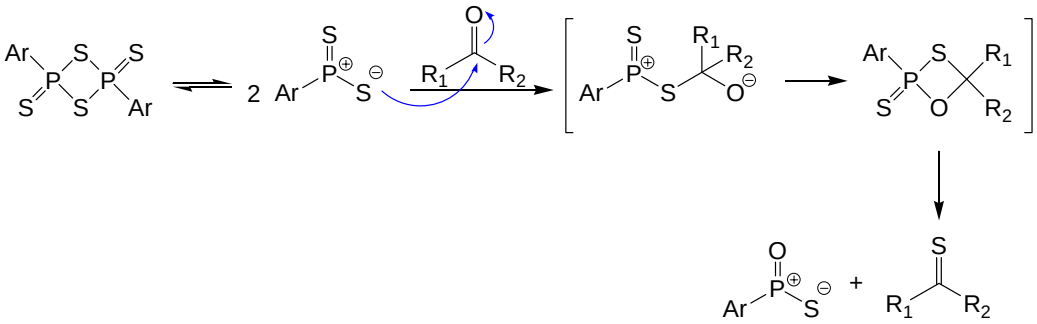
Dans cette réaction, c'est la fonction lactame qui est convertie en thiocarbonyle. En effet, c'est la fonction la *plus basique au sens de Lewis* qui est la plus réactive.

8.4.a 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.

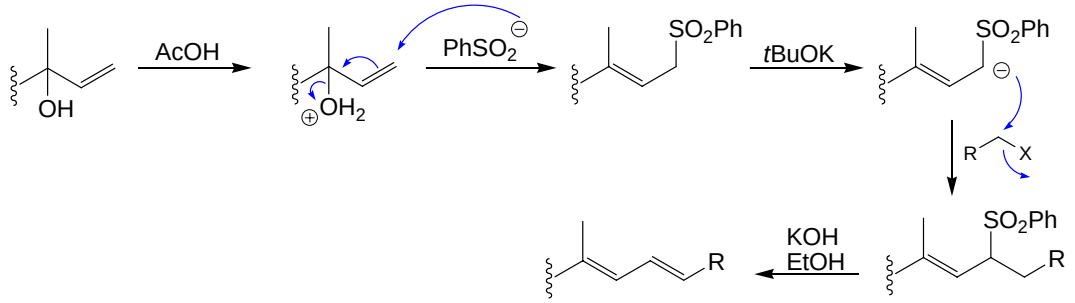


8.4.b Mécanisme de la réaction



9. Oléfination de Julia

Cette voie de synthèse permet la synthèse d'oléfine, c'est une alternative viable à la réaction de Wittig. L'exemple clé de cette réaction est la synthèse de la vitamine A par couplage de deux fragments et mise en place d'une double liaison par hydroélimination. Cette méthodologie a permis de contourner les brevets déposer par Rhône Poulenc pour la synthèse de la vitamine A. (Julia, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 743 et 746).


OH
AcOH
OH2
PhSO2
SO2Ph
tBuOK
SO2Ph
R
X
SO2Ph
R
KOH
EtOH
R

Composés du Silicium

1. 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, pour la déprotection de l'oxygène on utilise du fluor, disponible sous plusieurs formes, l'ion fluorure attaque le silicium pour former une liaison Si-F d'énergie égale à 145.7kcal/mol, cette très grande force de liaison est la force motrice de la réaction, de déprotection de alcools silylés par l'ion fluorure). 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 $(CH_3)_4Si$ 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 gommes, des résines, des graisses etc…

1.1 Comparaison avec le carbone

Les substitutions nucléophiles sur le silicium, sont plus difficiles que sur le carbone.

Contrairement au carbone, qui se trouve sur la période supérieure dans la classification périodique, le silicium peut être pentavalent. Se sont en générale des espèces chargées que l'on retrouve comme intermédiaires réactionnel. Pour un exemple, voir la réaction de Tamao.

A noter que d'après l'échelle d'électronégativité de Pauling, la liaison C-Si possède un caractère ionique à 12%. En comparaison, la liaison C-H n'est ionique qu'a 4%, alors que les liaison C-Li et C-Mg le sont respectivement à 43% et 35%.

1.2 Nomenclature

Abordons ici quelques aspects de la nomenclature des composés organosilylés.

Silène	Silanone	Sililène
C=Si	Si=O	Si=Si

1.3 Préparation

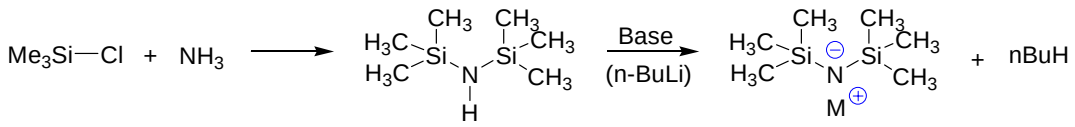
Les méthodes de synthèse directe, permettent à partir de silicium pur ou de tétrachlorure de silicium d'avoir accès à de nombreux composés silylés.

$$H_3C{-}Cl + Si \xrightarrow[400°C]{Cu} SiCl_4 + Cl_3Si{-}H + Me_3Si{-}Cl + Me_2SiCl_2$$

$$SiCl_4 + 4\,R{-}MgX \longrightarrow R_4Si$$

1.4 Formation du Métal-HMDS

L'hexaméthyldisiliazane 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 ***β***
- le silicium stabilise les ***charges négatives*** en ***α***

2. Stabilisation des carbocations en β

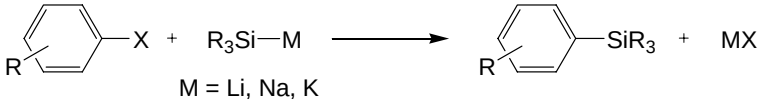
Pour une revue voir Chan *Synthesis* **1979**, 761.

2.1 Série aromatique

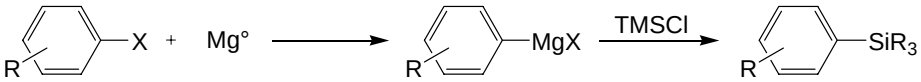
Pour un exemple en synthèse voir plus loin. Pour la préparation des dérivés aromatiques silylés voir Effenberger *et al Synthesis* **1979**, 841.

2.1.a Préparation de ces composés

La méthode exposé ci-dessous ou une voie de synthèse parmi tant d'autres. C'est une silylation aromatique de composés aromatiques halogénés. A noter que du à sa très grande réactivité, l'espèce silylamétallique est générée *in situ*.



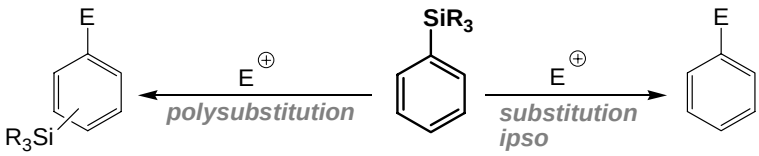
Une autre approche, basée sur le même concept, envisage une préparation à partir d'un magnésien aromatique.

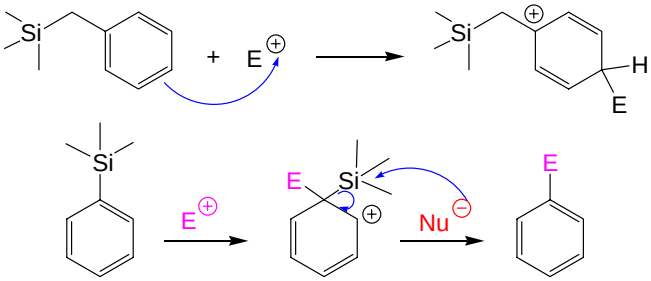


2.1.b Réactivité de ces composés

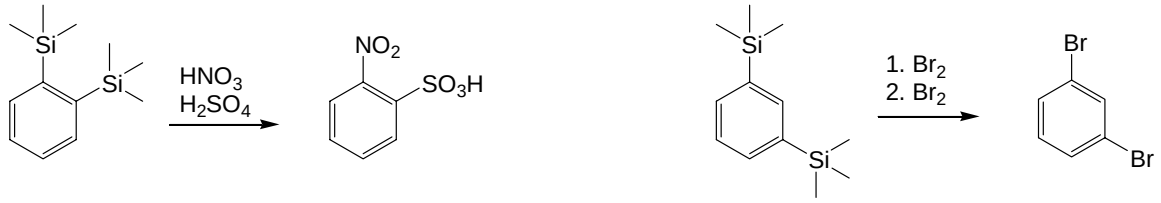
Les réactions en série aromatique avec le silicium se font selon un mécanisme S_EAr de type classique.

En utilisant ces réactions de S_EAr, on peut bien sur faire des réactions de S_EAr 'classique' dans lesquelles le silicium va agir comme un hydrogène et donc être substitué par un électrophile. Cependant, en compétition avec cette réaction de substitution *ipso*, il y a toujours la polysubstitution. Cette réaction donnera donc un produit aromatique silylé.

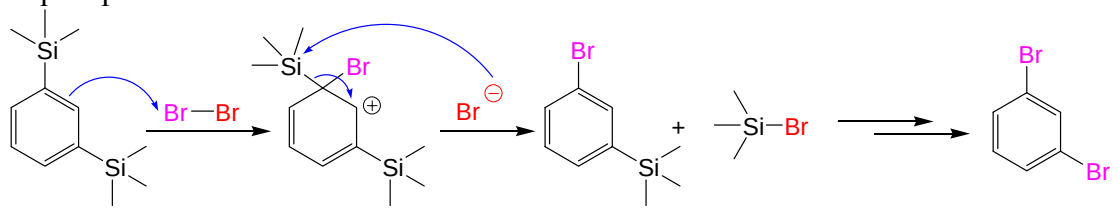




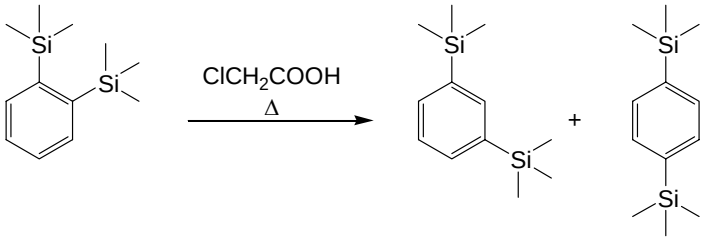
Cette réaction est intéressante car elle permet d'avoir accès à des composés que l'on ne peut pas obtenir par réaction de Friedel et Crafts. En effet, la dibromation classique, sous-entendu par une réaction de Friedel et Crafts en présence d'un acide de Lewis, conduirait au composé *ortho* où *para*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



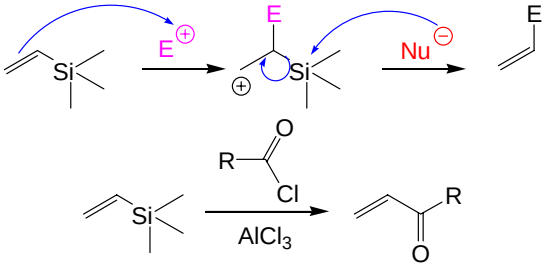
Etudions de plus près le mécanisme de cette dibromation :



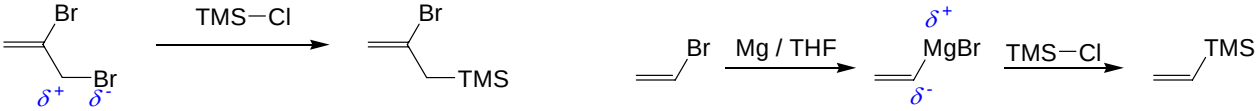
A partir du composé *ortho*disilylé, il est possible d'obtenir les composés *méta* et *para* disilylés.



2.2 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 TMSCl 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.

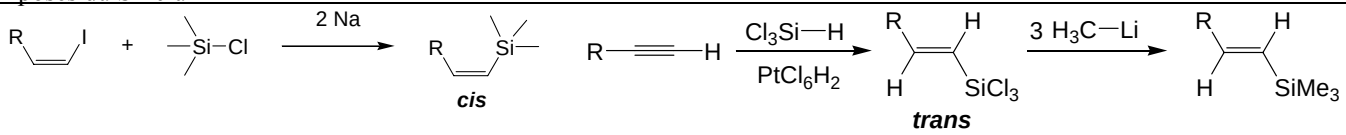


2.2.a Protection des protons acétyléniques

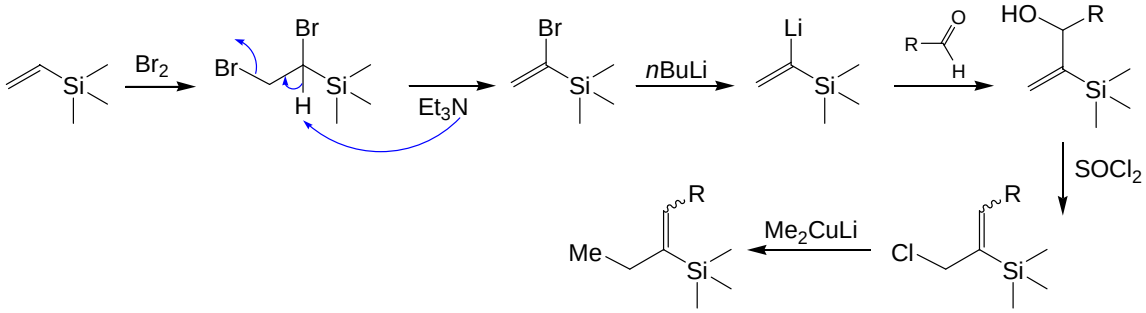
Méthode qui permet de protéger un proton acétylénique et de réduire la triple liaison en double liaison Z :

2.2.b Réaction de Hudvlick

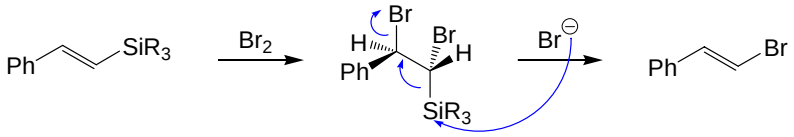
A noter que cette méthode n'est pas totalement régiosélective, elle dépend de la nature du groupement R. Néanmoins cette réaction permet d'obtenir des composés éthyléniques *cis* ou *trans*.



2.2.c Le proton en α d'un silicium est acide

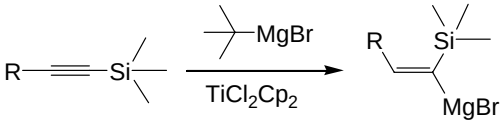


Le même type de réaction peut avoir lieu, mais cette fois-ci sans addition de triéthylamine dans le milieu :

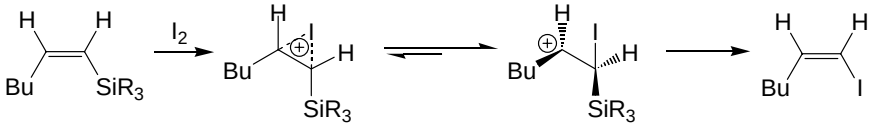


2.2.d *syn*-magnésiation

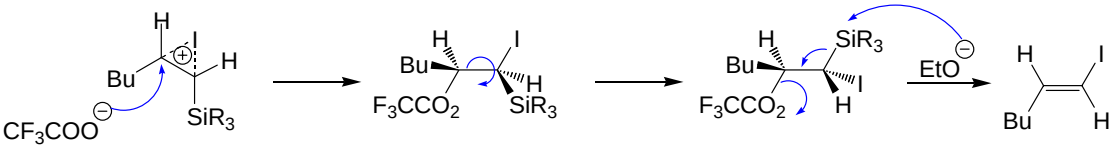
La *syn*-magnésation permet quant à elle de former un vinylsilane *cis* à partir d'un composé acétylénique :



2.2.e Halogénation

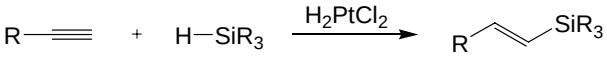


Il est très difficile de faire l'insertion de deux atomes d'iode sur deux carbones voisins, ce qui implique que dans le mécanisme ci-dessus l'on n'a qu'une seule voie possible. En revanche, une autre voie permet d'obtenir le composé iodé *trans*.

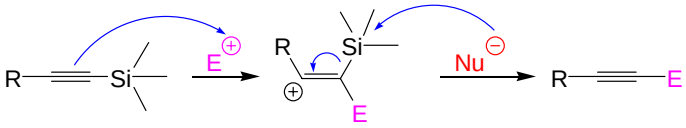


2.2.f Hydrosilylation

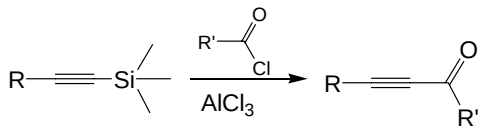
Il est possible de former un vinylsilane à partir d'un alcyne terminal ou alcyne vrai, par hydrosilylation catalysé par l'acide chloroplatinique (Benkeser *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4365).

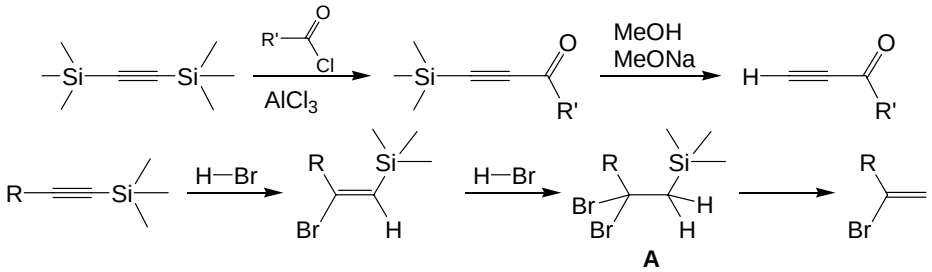


2.3 Série acétylénique



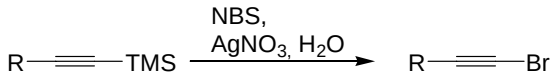
- Réaction de Berkofler





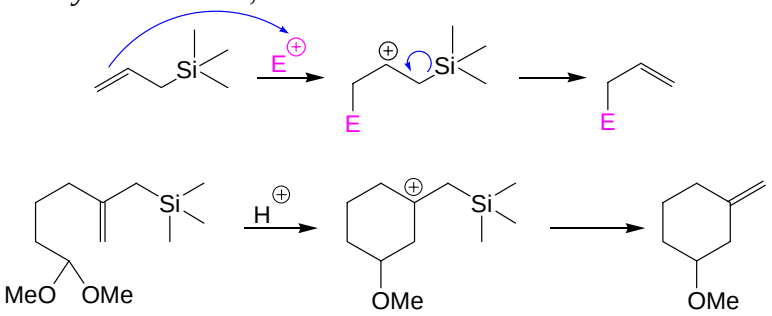
Dans le composé **A**, il y a un groupe partant en β du silicium (c'est-à-dire l'atome de brome), d'où la réaction d'élimination.

Méthode douce de bromation des alcynes vrais : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, *17*, 1625.

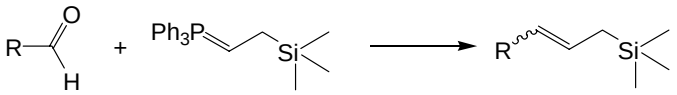


2.4 Série allylique

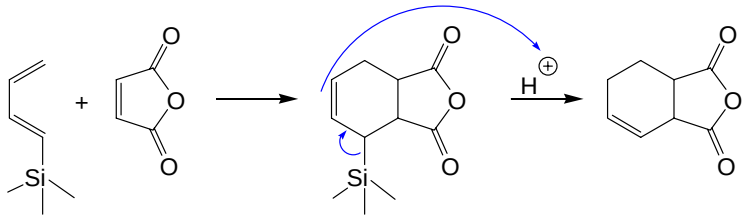
Pour une revue voir Sarkar *Synthesis* **1990**, 969 et 1101.



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

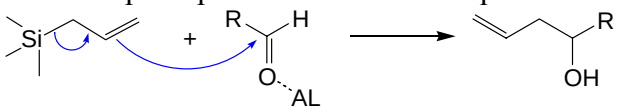


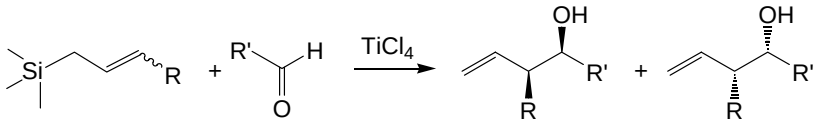
2.4.a Condensation de Diels-Alder



2.4.b Assistance par un acide de Lewis

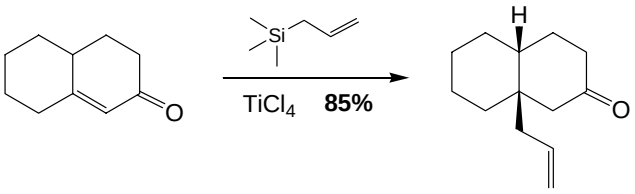
Ici le composé silylé est un nucléophile, l'acide de Lewis (qui contient une lacune électronique) va rendre le carbonyle encore plus électrophile permettant ainsi l'attaque du nucléophile.



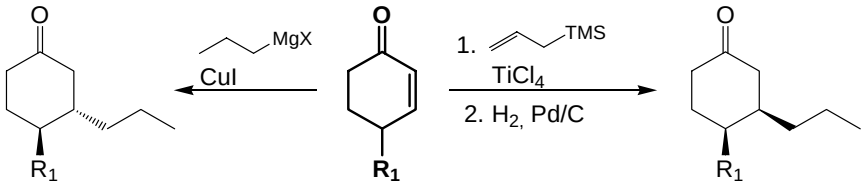


Dans ce dernier cas, on constate que l'on obtient toujours le composé *syn*.

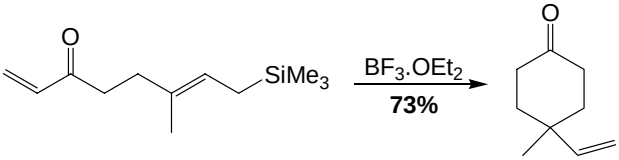
Le cas suivant illustre l'action du nucléophile, qui vient s'additionner en 1,4 sur cette cétone α,β-insaturée.



A noter donc que dans ce cas on forme une décaline *cis*, voir Sakurai *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673. Le produit *cis* est formé pour des raisons stéréoélectroniques. Dans le cas de cuprates, par exemple, c'est le composé *trans* qui est formé et ceci à cause de l'encombrement stérique.



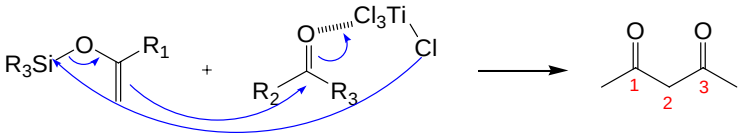
Exemple en version intramoléculaire, voir Wilson, Price *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1124.



2.5 Formation des dicétones

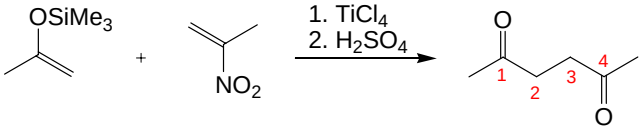
2.5.a dicétones-1,3

C'est la réaction de Mukaiyama.

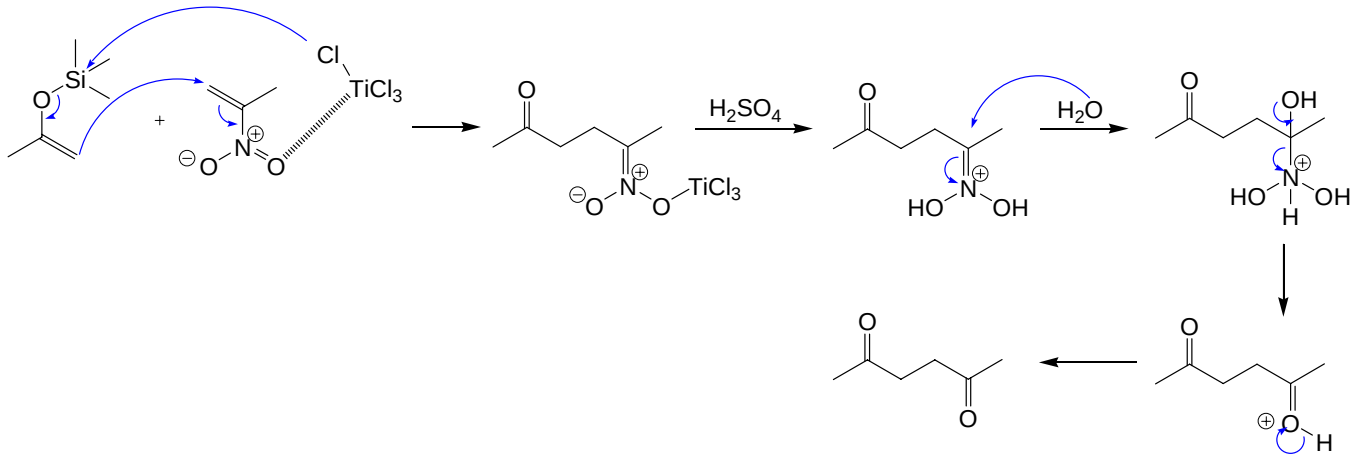


2.5.b dicétones-1,4

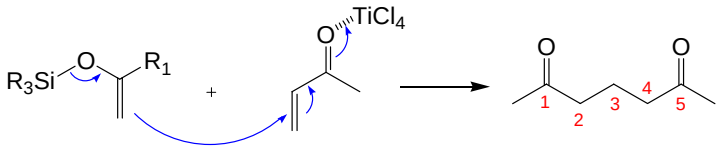
Pour former ces composés, il faut utiliser la réaction de Nef. La formation de cette dicétone ce fait donc en deux temps. Dans une première étape il y a réaction entre l'énolate silylé, l'acide de Lewis et le composé nitro. Puis, la réaction de Nef, proprement dite, à lieu en milieu acide.



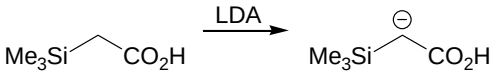
Mécanisme :



2.5.c dicétones-1,5

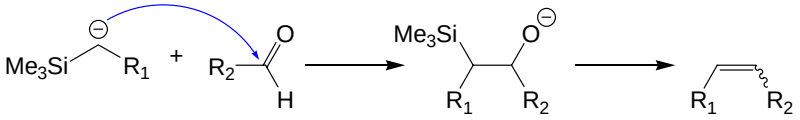


3. Stabilisation des carbanions en α

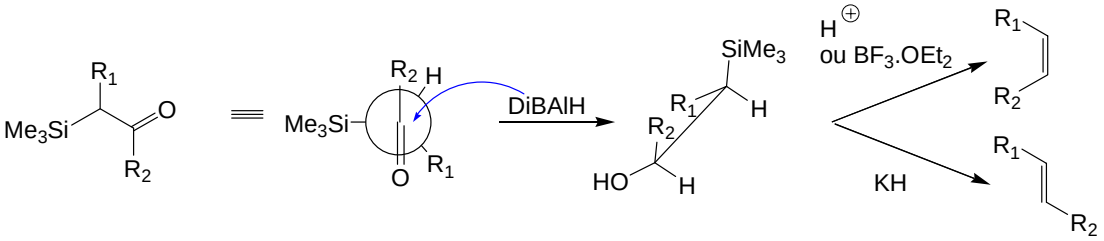


3.1 Elimination de Peterson

Pour une revue sur le sujet voir Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384.

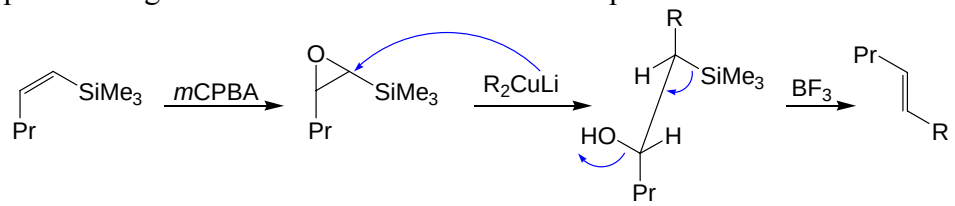


C'est une méthode stéréosélective, qui permet de faire des composés oléfiniques de stéréochimie *Z* ou *E* en fonction des conditions expérimentales utilisées.

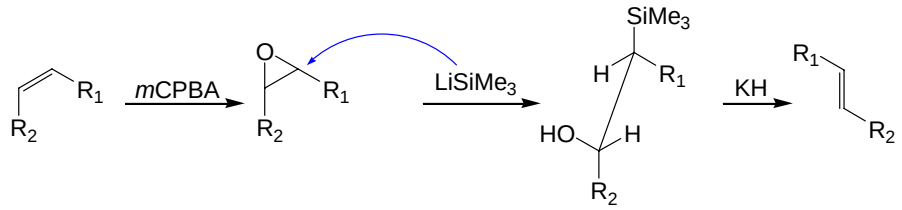


STOP L'élimination en milieu acide se fait en *anti*.
L'élimination en milieu basique se fait en *syn*.

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.

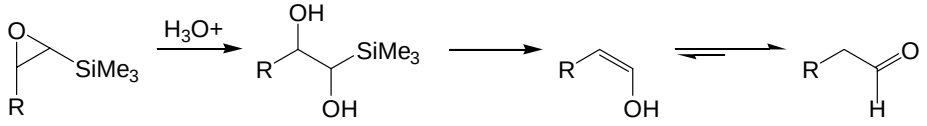


Dans l'exemple suivant, c'est le silicium qui ouvre l'époxyde, mais cette fois-ci, bien que l'on utilise une base, on obtient quand même le composé E. Car comme on l'a vu plus haut, avec une base on fait une syn élimination.

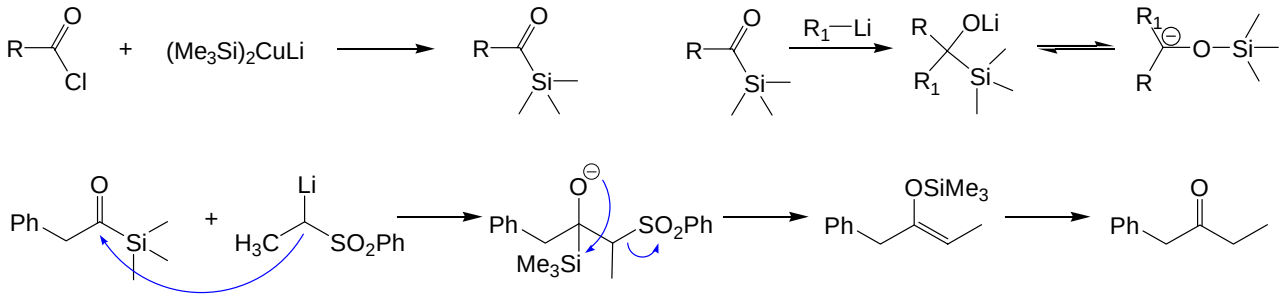


3.2 Epoxysilane

Dans ce cas la présence d'un groupe hydroxyle en β du silicium permet de faire une réaction d'élimination.



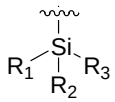
3.3 Acylsilane



4. Liaisons Silicium – Hétéroatome

4.1 Protection par un groupe silicium

Pour une revue sur le sujet voir Nelson et Crouch Synthesis ***1996***, 1031.

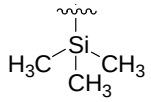
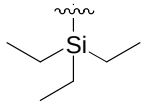
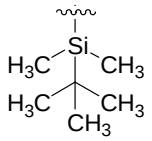
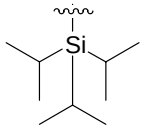
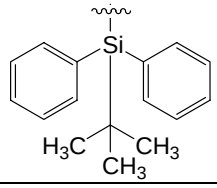


La protection se fait avec un silicium trisubstitué, c'est l'encombrement des groupes présents sur le silicium qui va déterminer la stabilité du groupe protecteur, son mode de déprotection, mais aussi le choix de la fonction alcool qui sera protégée. Un groupement silicium très peu encombré pourra protéger 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 $LiAlH_4$, ou 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 :

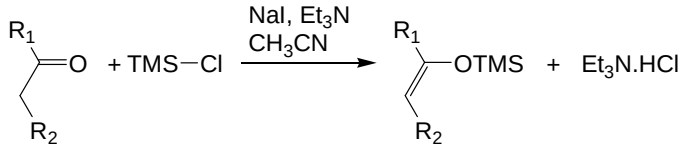
*TMS (**T**ri**M**éthyle **S**ilane)*	*TES (**T**ri**E**thyle **S**ilane)*	*TBDMS ou TBS (**T**er**B**utyle**D**i**M**éthyle **S**ilane)*	*TIPS (**T**ri**I**sopropyle **S**ilane)*	*TBDPS (**T**er**B**utyle**D**i**P**hényle **S**ilane)*
				

4.2 Potentiel des éthers d'énols silylés

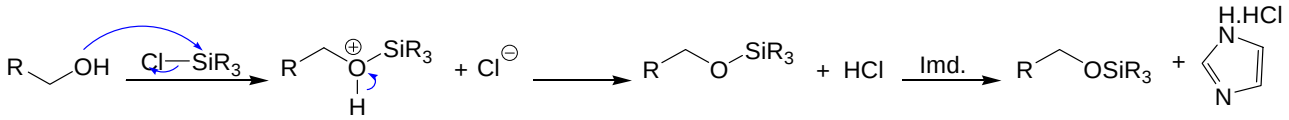
Les alcools protégés par un silicium ne sont plus aptes à permettre une chélation, pour cela il est nécessaire de trouver d'autres groupements protections qui eux permettent la chélation. La basicité de l'oxygène des éthers d'énols silylés est réduite par rapport aux alcools ce qui change les paramètres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

4.2.a Formation

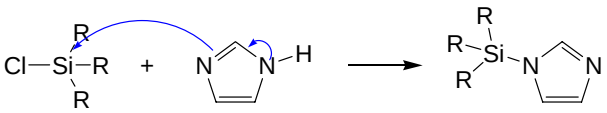
L'une des méthodes les plus usuelles pour protéger un alcool par un groupe silylé consiste à utiliser R_3SiCl plus une base telle que l'imidazole. La réaction peut se faire dans de nombreux solvants. Dans le DMF elle est en générale "très" rapide, en revanche elle l'est moins dans des solvants tels que 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 (Imd.HCl, ou $Et_3N.HCl$, ou $R_3N.HCl$) le traitement de la réaction devient alors facile puisqu'une simple filtration suffit. Par ailleurs, il est à noter que les triflates (R_3SiOTf) sont en générale plus réactif que les chlorés correspondant (R_3SiCl).



4.2.b Mécanisme

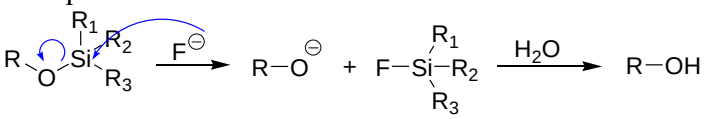


Activation : Comme on vient de le voir l'imidazole est utilisé pour piéger l'acide chlorhydrique former au cours de la réaction de protection. Cependant, il est aussi postulé que l'imidazole formerait avec le chlorosilane une espèce activée qui faciliterait l'étape de protection.



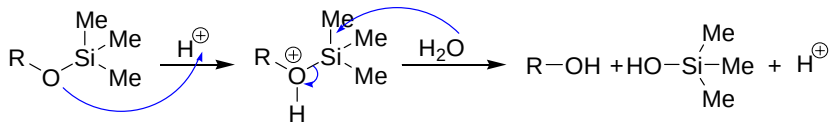
4.2.c Déprotections

Par un ion fluorure tel que TBAF (n-$Bu_4N^+F^-$) ou HF ou HF.Pyridine (de même pour $HF.Et_3N$) ces deux derniers étant plus doux que HF.



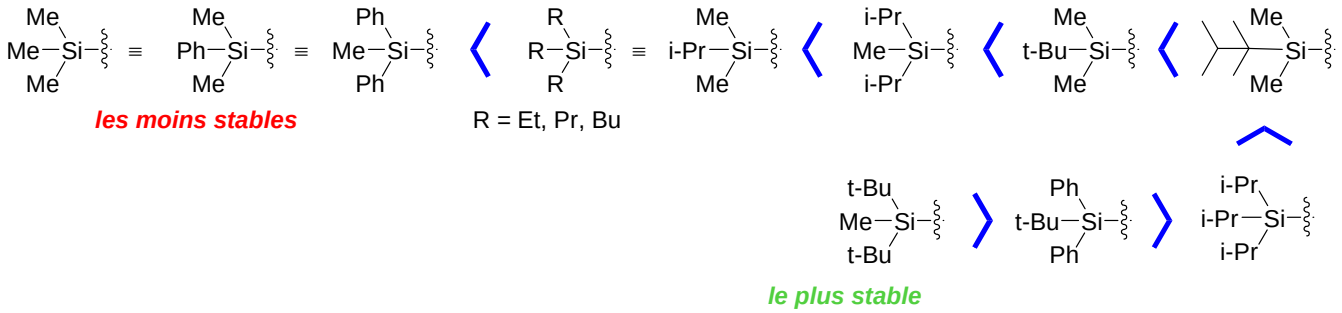
En milieu acide, le groupement TMS est particulièrement sensible à une source de proton et la déprotection intervient selon le mécanisme suivant : l'oxygène est tout d'abord protoné pour former un

groupe partant. Ensuite, l'attaque nucléophile de l'eau (provenant de H_3O^+) sur le silicium, permet de libérer l'alcool.

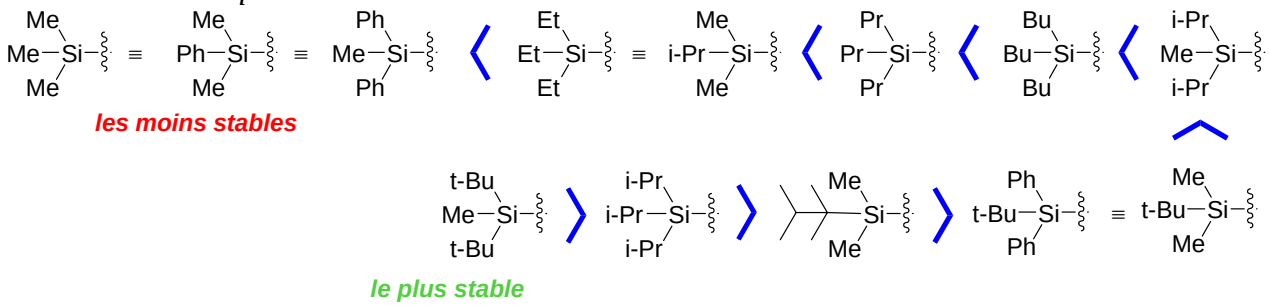


4.2.d Stabilité des groupements silylés

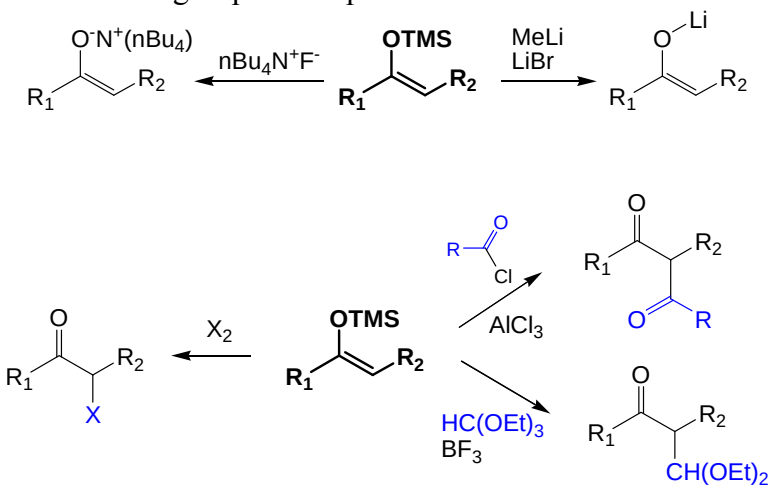
- *en milieu acide*



- *en milieu basique*



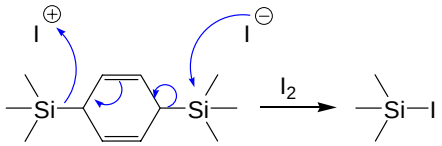
4.2.e Utilisations des groupements protecteurs



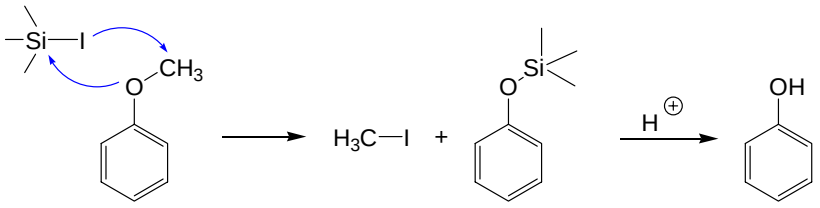
4.3 Liaison Si-X

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

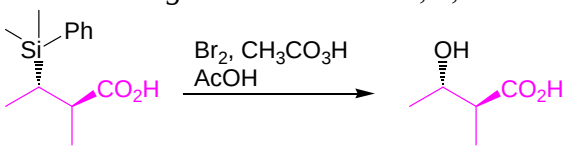


Utilisation de TMSI

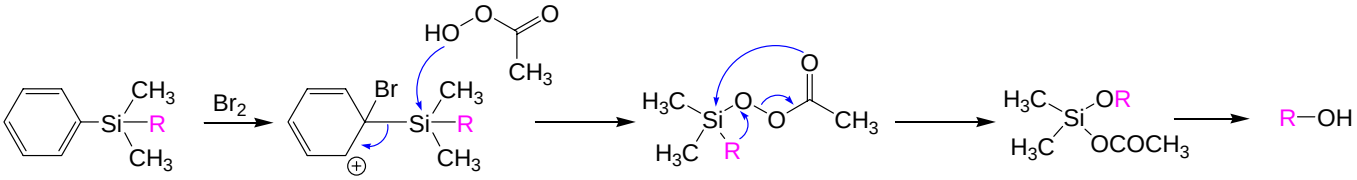


4.4 Réaction de Tamao

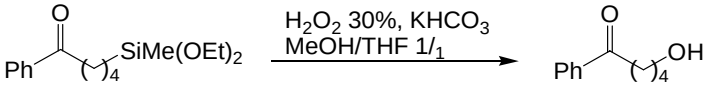
A partir de silane il est possible de former des alcools : (ATTENTION : cette réaction ne peut avoir lieu que si et seulement si il y a un groupement aromatique sur le silicium) ou plus exactement un groupe électroattracteur. Tamao K. *et al. Organometallics* **1983**, *2*, 1694 et *Tetrahedron* **1983**, *39*, 983.



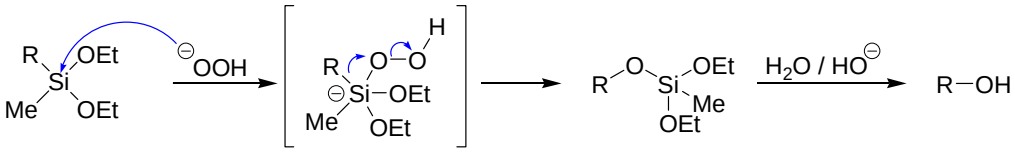
Mécanisme : ce mécanisme a déjà été abordé dans la partie sur la stabilisation des carbocations en β du silicium en série aromatique. Ici l'électrophile est l'ion Br^+ et le nucléophile est le peracide. Pour un exemple en synthèse voir *Synlett* **1998**, 613.



A noter que pour que la réaction de Tamao est lieu, il faut un silicium activé ce qui est le cas avec des groupements éthoxy par exemple.

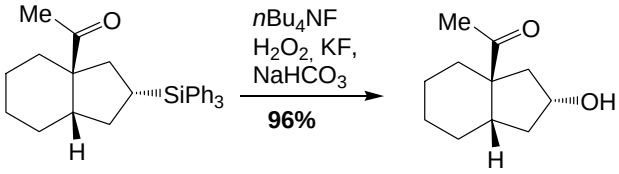


mécanisme :



intermédiaire illustrant la pentavalence du silicium

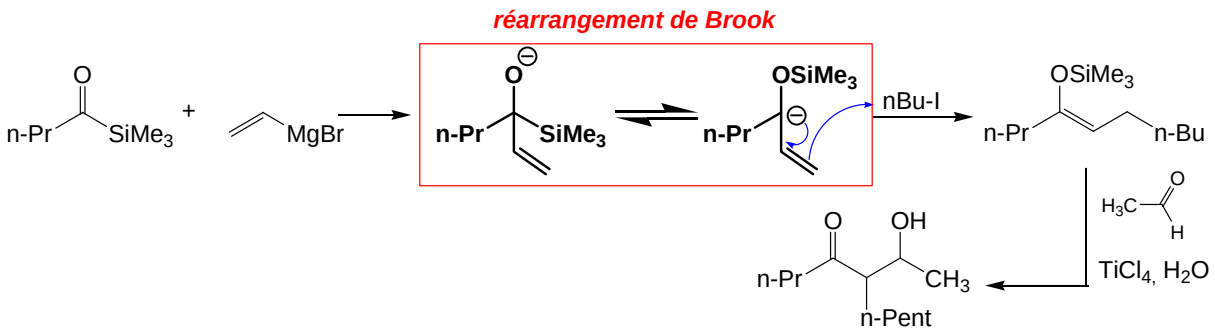
Lors de cette réaction d'oxydation, la stéréochimie du carbone portant le silicium est conservé lors de la formation de l'alcool. Woerpel et al. Synthesis ***2002**, 2778.*



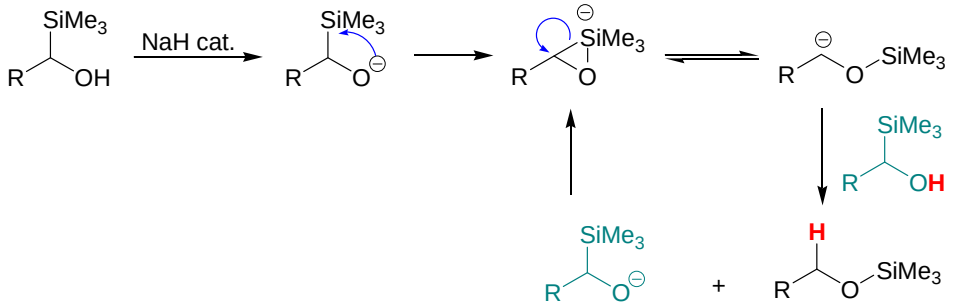
5. Réarrangement de Brook

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.

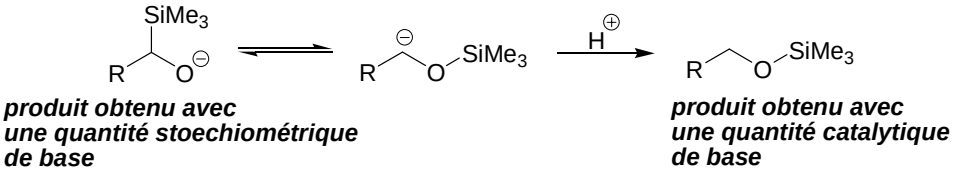
Exemple en synthèse :



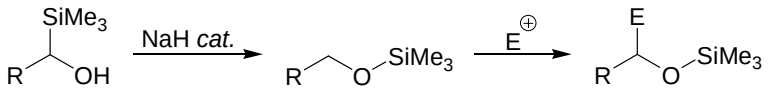
Mécanisme :



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

1. 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 toxique et donc ne sont pas recommandés.

1.1 Nomenclature

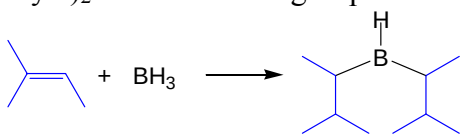
BH_3, BR_3 : Boranes
$B(OH)_3$: Acide borique
$RB(OH)_2$: Acide boronique
$R_2B(OH)$: Acide borinique
R_4B^- : Boronates

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, …

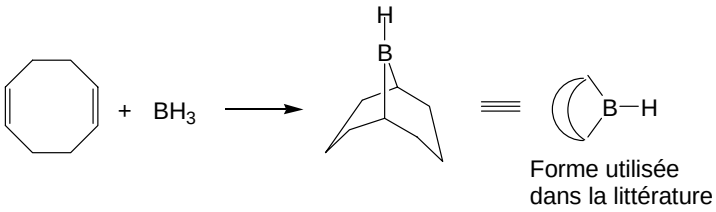
1.2 Méthodes de préparation et encombrement

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.

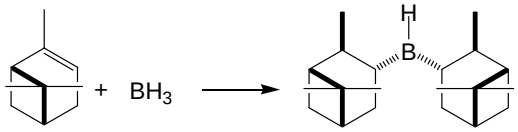
Sia_2BH ou $(Siamyle)_2BH$ se sont des groupes très encombrants.



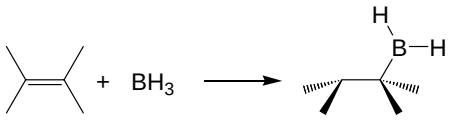
9-BBN

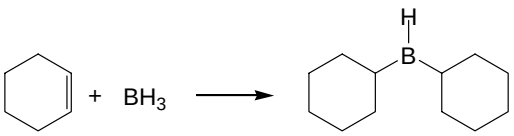


Diisopinocamphenylborane noté $(iPc)_2BH$



Théxyleborane



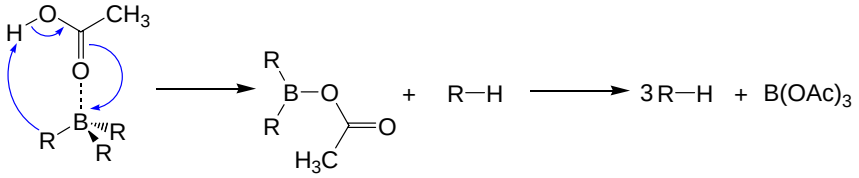


Notes :

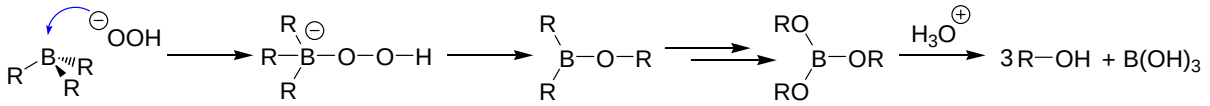
- L'encombrement du 9-BBN est moindre que celui du composé Sia_2BH.
- Le Théxyleborane est monosubstitué car il est très encombré.
- Les composés tels que RR'BH ne sont pas stables très longtemps, ils doivent être utilisés rapidement.
- La liaison C-B est très solide, il faudra voir à la rendre plus faible, pour éliminer le Bore. Les acides minéraux tels que HCl et H_2SO_4 ne donnent pas l'hydrolyse.

1.3 Rupture de la liaison C-B

Rupture pour former un alcane :

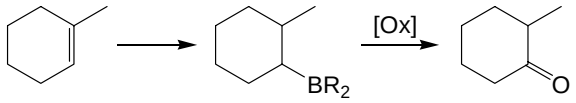


Rupture pour former un alcool :



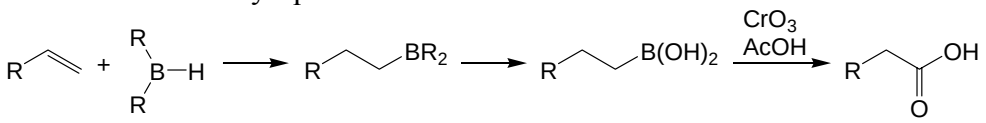
1.4 Oxydation des boranes

On peut faire l'oxydation chromique directement, si on fait un alcool secondaire on passera directement à la cétone.



1.5 Oxydation des boranes terminaux

Oxydation en acide carboxylique.

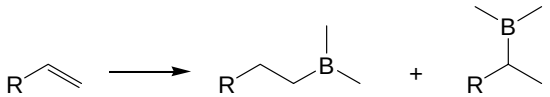


2. Hydroboration des alcènes

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 C=C ; C≡C ; C=O.

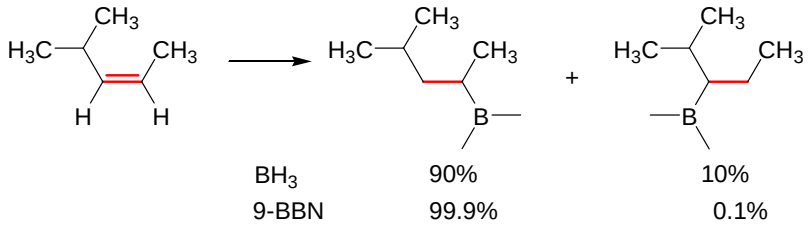
2.1 Régiosélectivité

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.



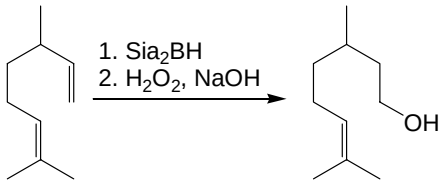
BH_3	90%	10%
Sia_2BH	99%	1%

L'exemple suivant est plus marquant, il illustre l'hydroboration d'une double liaison Z. Dans un premier cas on utilise BH_3 ou plus exactement le dimère B_2H_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.



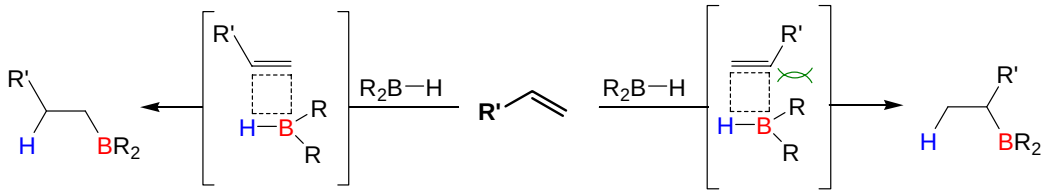
2.2 Chimiosélectivité

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.



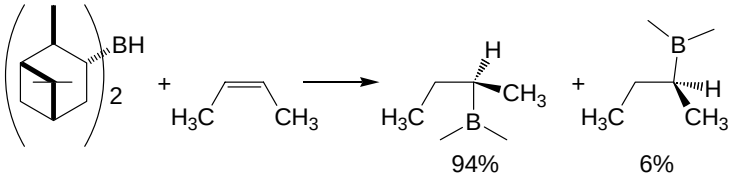
L'exemple ci-dessus nous montre l'exemple de la chimiosélectivité pour l'addition du borane. En effet, ici on a le choix entre une double liaison monosubstituée et une autre trisubstituée. L'hydroboration se fait sur la double liaison la plus accessible

2.3 Mécanisme de la syn-addition



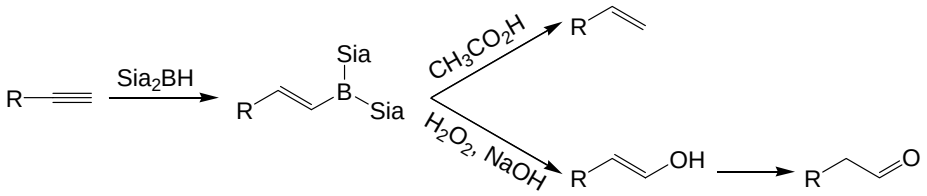
2.4 Transfert de chiralité sur les alcènes

A 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 diisopinocamphénylborane noté $(iPc)_2BH$.

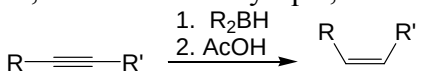


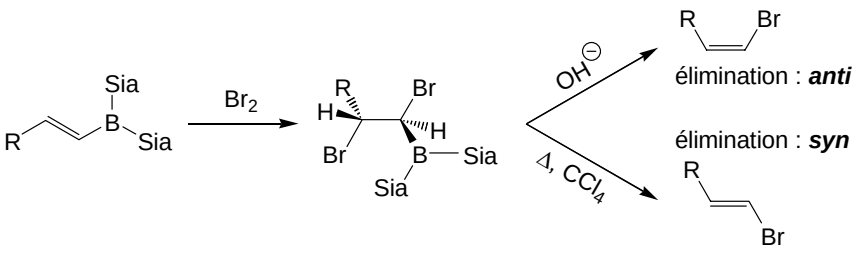
3. Réactions sur les alcynes

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

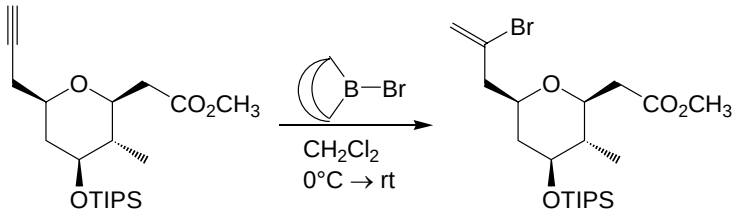


Réduction de la triple liaison en double liaison de stéréochimie Z. La nature de R' est variable, ce peut être une chaîne alkyle, un atome d'iode, un acide carboxylique, un alcool primaire, un groupe $SiMe_3$.



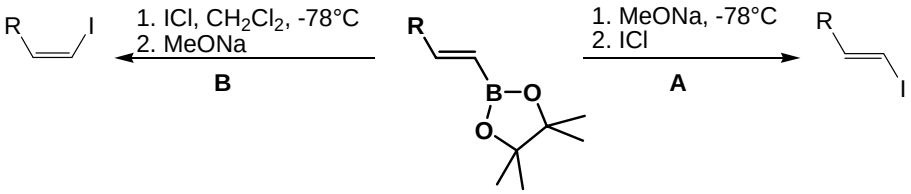


Dans cet esprit, il est possible d'additionner un brome sur la double liaison à l'aide d'un borane. Pour cela on utilise directement un borane bromé. Dans ce cas la liaison B-H n'existe plus et est remplacé par une liaison B-Br. (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123/35*, 8593-8595)



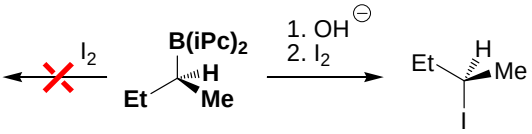
3.1 Problèmes liés à l'iode

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.



3.2 Ates complexes

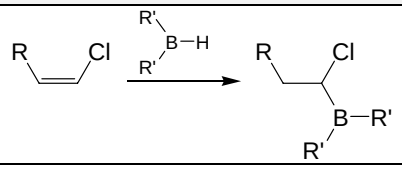
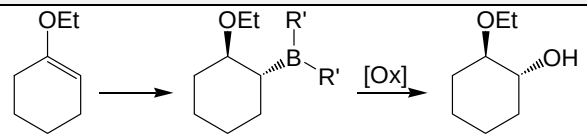
Le mécanisme invoqué est plutôt simple, dans un premier temps l'ion hydroxyle vient sur le bore et forme un borate, qui est un bon groupe partant. Ensuite l'iode arrive et fait une classique S_N2. I^- est le nucléophile et $(iPc)_2(OH)B^-$ est le nucléofuge.



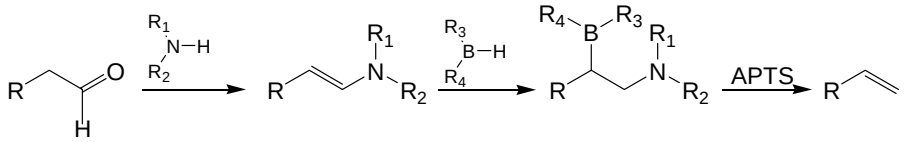
4. Régiosélectivité des composés comportant un hétéroatome en position vinylique ou allylique

4.1 Hétéroatomes en position vinylique

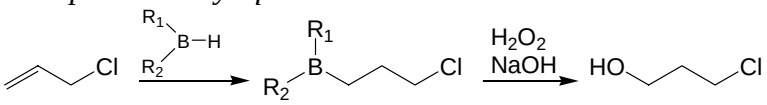
Les effets électroniques (inductifs et mésomères) ont une influence sur la régiosélectivité de l'hydroboration.

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.



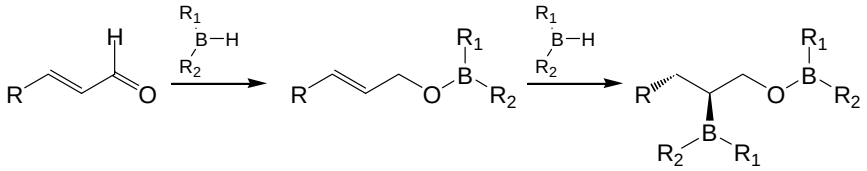
4.2 Hétéroatomes en position allylique



5. Hydroboration des dérivés carbonylés

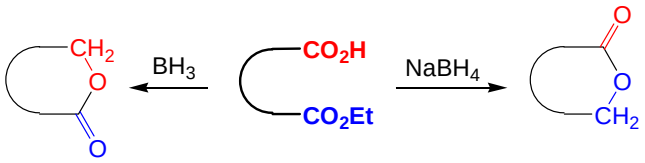
5.1 Compétition carbonyle/alcène

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.



5.2 Réduction chimiosélective

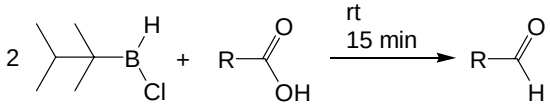
Chimiosélectivement on va réduire un ester en alcool par $NaBH_4$, la fonction acide restera inchangée. Dans l'autre cas, on va réduire la fonction acide en alcool par BH_3. Dans les deux cas on aura une réaction d'estérification (dans ce cas précis une lactonisation).



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.
$NaBH_4$ 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 réduite une fonction aldéhyde ou cétone dans une molécule contenant une fonction ester, sans toucher à cette dernière.

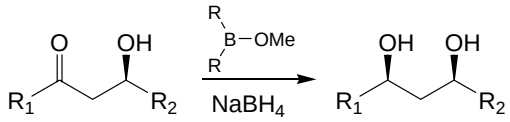
5.3 Réduction d'un acide carboxylique en aldényde

Réactif qui permet de réduire un acide carboxylique en aldéhyde :

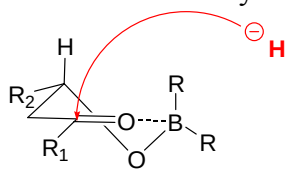


5.4 Réduction des céto-alcools en syn-diols

Prasad *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 155-158.

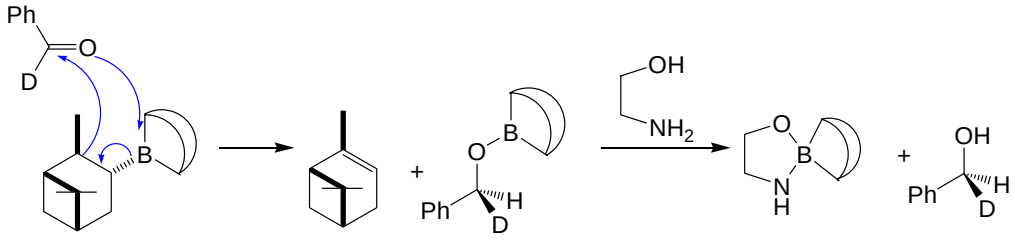


Le mécanisme fait intervenir le bore avec la fonction carbonyle :

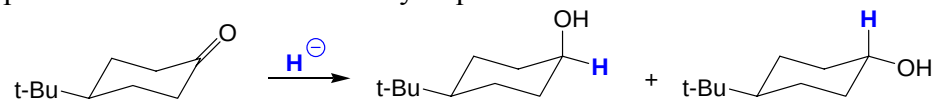


5.5 Réduction de Mildland (Utilisation des alpines boranes)

Réduction des systèmes carbonylés avec un bore qui ne contient pas d'hydrogène.



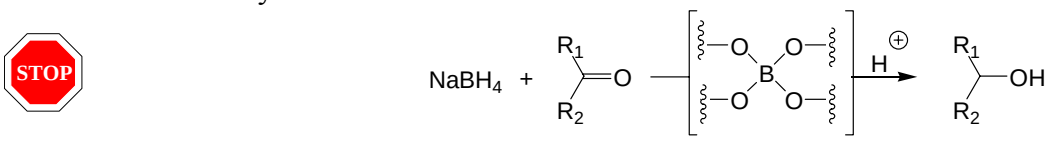
Il existe deux composés du bore, qui sont fort intéressant. Le L-Sélectride (LiBH(*sec*Bu)$_3$) et le K-Sélectride (KBH(*sec*Bu)$_3$). Tous deux permettent de réduire des dérivés carbonylés en alcools. Ils sont très intéressants pour la réduction des cétones cycliques.



L-Sélectride	93%	7%
$NaBH_4$	20%	80%

Le L-Sélectride, permet donc de favoriser une attaque de type équatoriale.

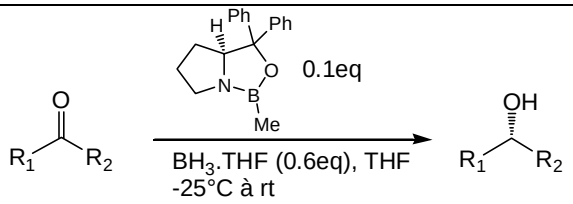
La théorie veut que lorsqu'on fait une réduction d'un dérivé carbonylé par $NaBH_4$ ou KBH_4 on peut additionner ¼ d'équivalent de borate par rapport au carbonyle. En effet, il va y avoir addition de 4 carbonyles sur un bore.



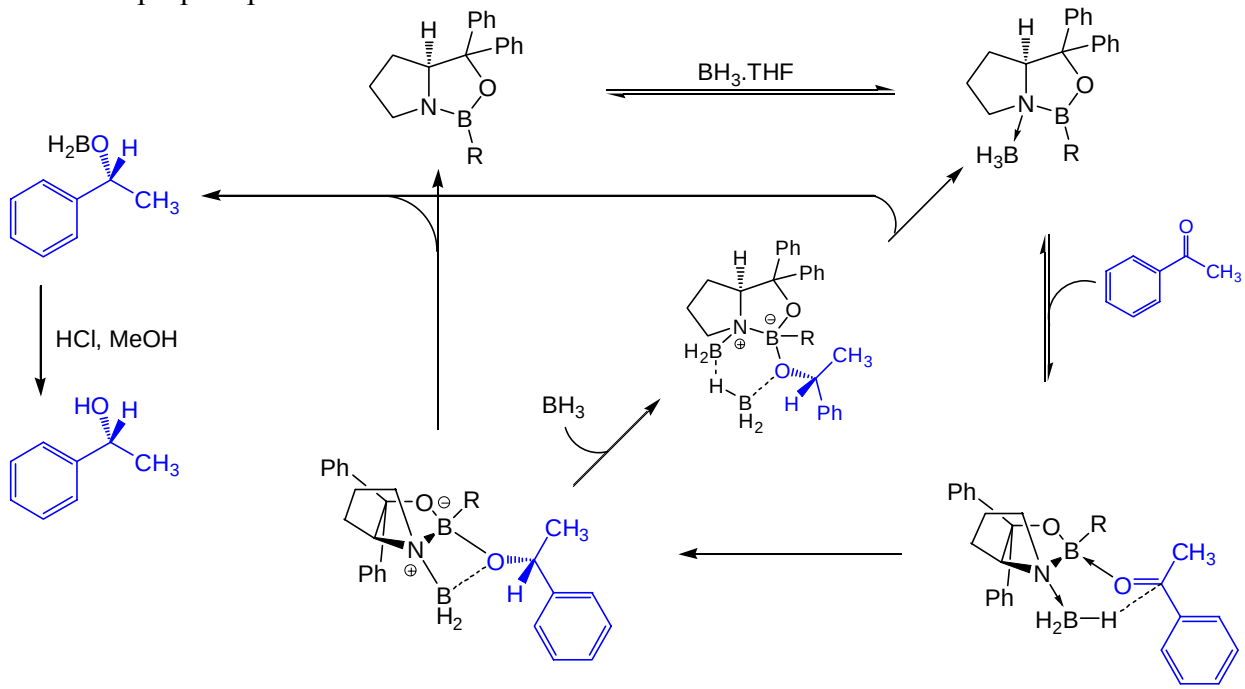
Ca c'est la théorie, car en pratique, on sait que l'addition d'un carbonyle sur le bore est facile. Deux carbonyles ça va encore. Trois ça devient dur. Mais Quatre ???!! Ce n'est pas la peine d'y penser. Voilà pourquoi on met toujours un excès de borate (2-3 équivalents).

6. Réduction énantiosélective de cétones en alcools (Oxazaborolidines de Corey)

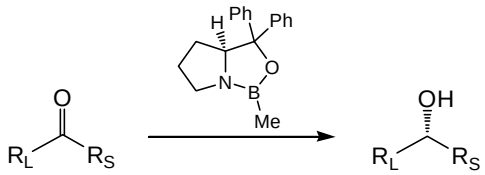
Corey et collaborateurs, proposent la réduction énantiosélective de cétones en alcools (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986). Pour cela ils utilisent des oxazaborolidines, c'est-à-dire des aminoalcools cycliques et un composé du bore. Ces oxazaborolidines sont souvent noté CBS pour **C**orey, **B**akshi, et **S**hibata.



Le mécanisme proposé pour cette réduction est le suivant :

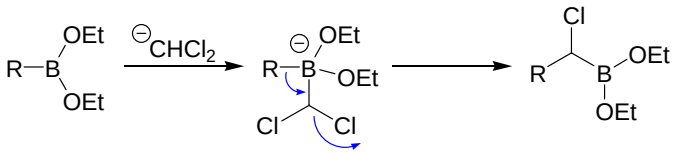


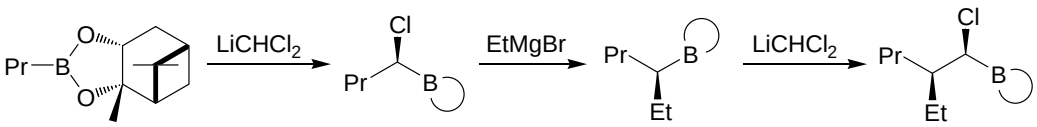
Pour connaître la configuration de l'alcool obtenu lors de la réduction, il suffit de suivre la relation suivante :

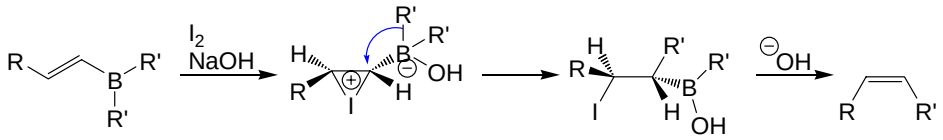


Pour les cétones acycliques R_L peut être : Aryle, TMS, tributylstannyl, alkyl, CX_3, C≡CR
Pour les cétone cycliques *α,β*-insaturés R_L peut avoir une chaîne alkyle sur la double liaison, ou un halogène

7. Transposition Carbone-Bore-Carbone → Carbone-Carbone-Bore

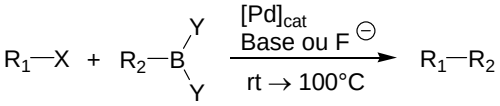






8. Réactions de couplages

- Couplage de Suzuki :

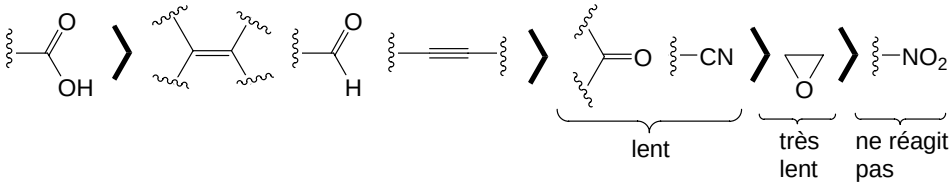


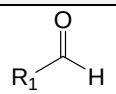
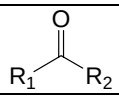
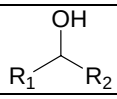
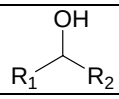
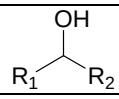
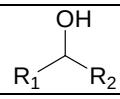
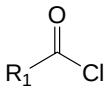
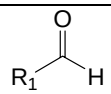
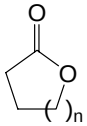
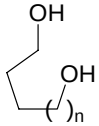
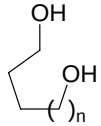
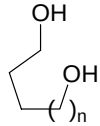
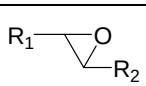
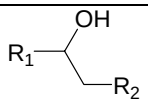
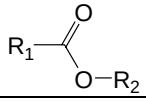
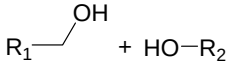
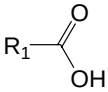
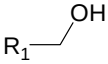
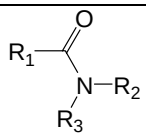
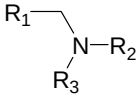
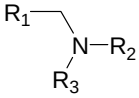
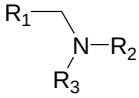
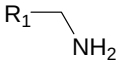
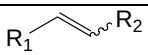
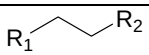
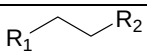
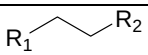
Base : $Ba(OH)_2$, Na_2CO_3.
Y_2 : 9-BBN, $(OH)_2$, $(OR'')_2$.

9. 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	$NaBH_4$ ou KBH_4 dans EtOH	BH_3.THF	9-BBN	$LiBHEt_3$
				
				
	 si on travail dans un mélange DMF/THF si on travail dans l'éthanol	Pas de réduction		
	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	
	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Pas de réduction
 $R_2 = R_3 = H$ ou $R_2 = H$ et $R_3 = Alkyl$ ou $R_2 = R_3 = Alkyl$	Pas de réduction			
$R_1—CN$	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Marche plus ou moins bien
	Pas de réduction			

Composés de l'Etain

1. 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

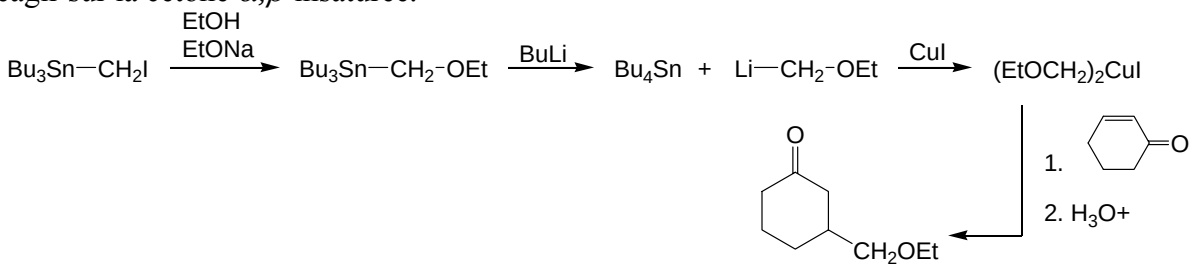
2. Réaction d'échange étain - lithien

Grâce à cette méthode de synthèse, il est possible de préparer des substrats de type Bu_3SnR avec un R quelconque (vinyl, benzyl, alkyl, CH_2OR'). Puis, par action d'un organolithien (ici le butyllithium) sur ce stannane on obtient l'organolithien voulu.

$$Bu_3Sn—R + Bu—Li \longrightarrow Bu_4Sn + R—Li$$

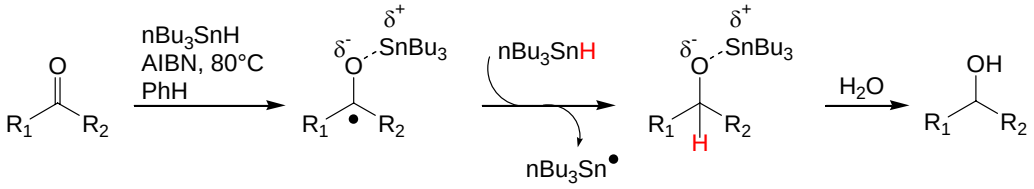
Par cette méthode il est ainsi possible de préparer des composés tels que $LiCH_2OR'$ sans passer par des substrats comme $ClCH_2OR'$ qui sont réputés pour être cancérigène.

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



3. Réactions radicalaires

Les composés de l'étain et notamment Bu_3SnH 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.



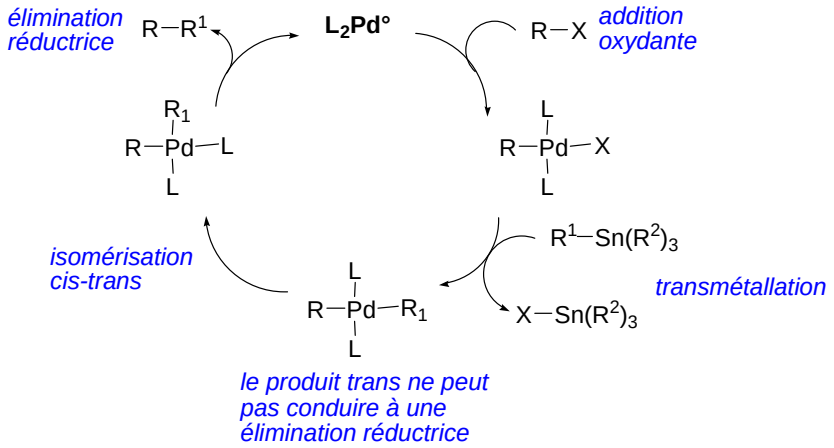
4. Réactions de couplage

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 $SnBu_3$), la seconde est en général une molécule contenant un atome d'halogène, mais il est a noter que la réaction peut aussi avoir lieu dans le cas d'un groupe OTf. A 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.

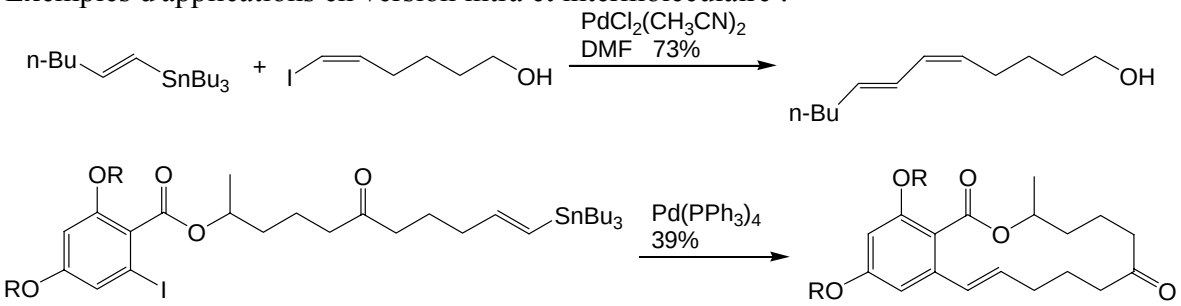
$$R—X + R^1—Sn(R^2)_3 \xrightarrow{Pd°} R—R^1 + X—Sn(R^2)_3$$

Ce type de réaction est assisté par des sels de palladium, ces sels sont en général de type $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_2)Cl_2$.

Le mécanisme invoqué est le suivant :

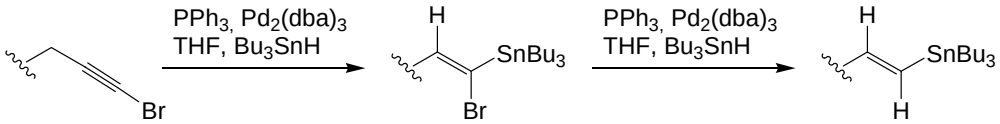


Exemples d'applications en version intra et intermoléculaire :

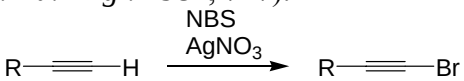


5. Réduction d'alcyne en vinylstannane

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 bromoalcynes pour donner des vinylstannes de stéréochimie *E*.

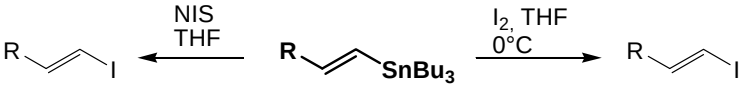


Les bromoalcynes sont préparés à partir des alcynes correspondant par action de NBS en présence de nitrate d'argent (*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 727).



6. Echange Halogène – Etain

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



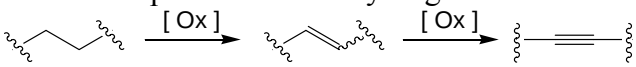
Stratégie de synthèse

Réactions d'oxydation

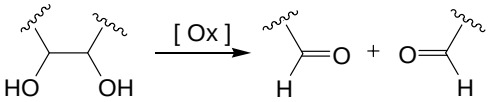
1. Généralités

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

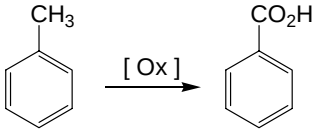
- Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène :



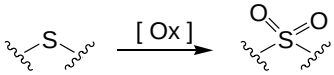
- Les réactions impliquant la rupture d'une liaison C - C :



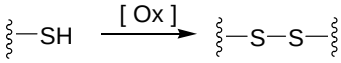
- Les réactions impliquant le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome d'oxygène :



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



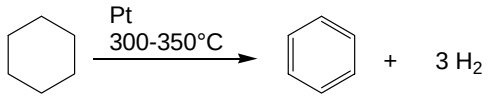
- Les réactions de couplage oxydant :



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.

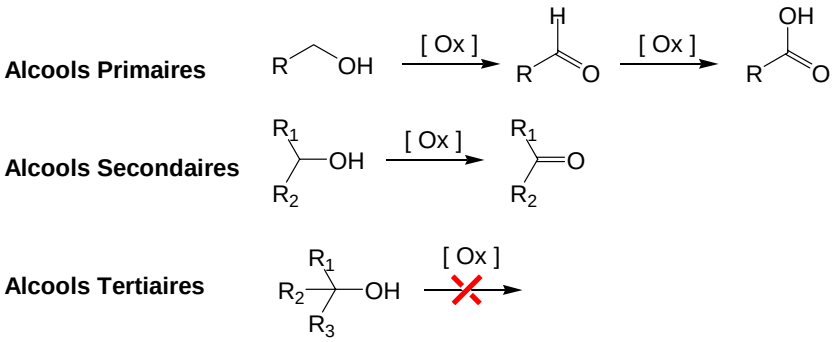
Les moins oxydés			*Les plus oxydés*
R—H R—Métal —≡—	R—O— R—N R—S— R—X /=\	R—C(=O)—H R—C(=O)—R' R—C(OR')(OR')—R R—C(SR')(SR')—R HO—C—C—OH	R—C(=O)—X R—HC(X)—C(=O)—R'

2. 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.

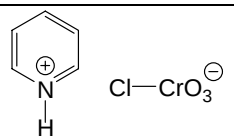
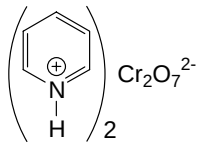
Les réactions d'oxydation les plus connues faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène sont les réactions d'oxydation des alcools :



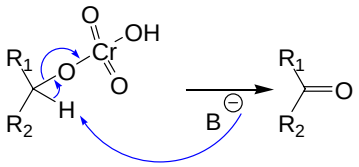
Pour faire ces oxydations il existe un très grand nombre d'agents d'oxydation, dont voici un bref résumé :

2.1 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.

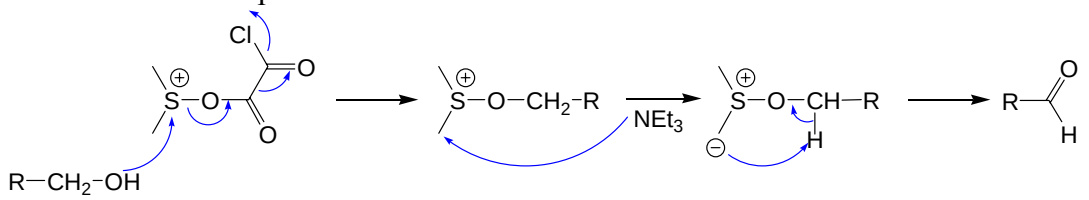
Abréviation	Nom / Notes	Formule développée
H_2SO_4 / CrO_3	Réactif de Jones	
CrO_3 / Pyridine	Réactif de Collins	
PCC	Pyridinium ChloroChromate	
PDC, DMF	Pyridium DiChromate : Dans ce cas on va jusqu'à l'acide carboxylique.	
PDC, CH_2Cl_2	Dans ce cas on s'arrête à l'aldéhyde.	

- Mécanisme de l'oxydation au chrome : c'est un mécanisme faisant intervenir une β–élimination.

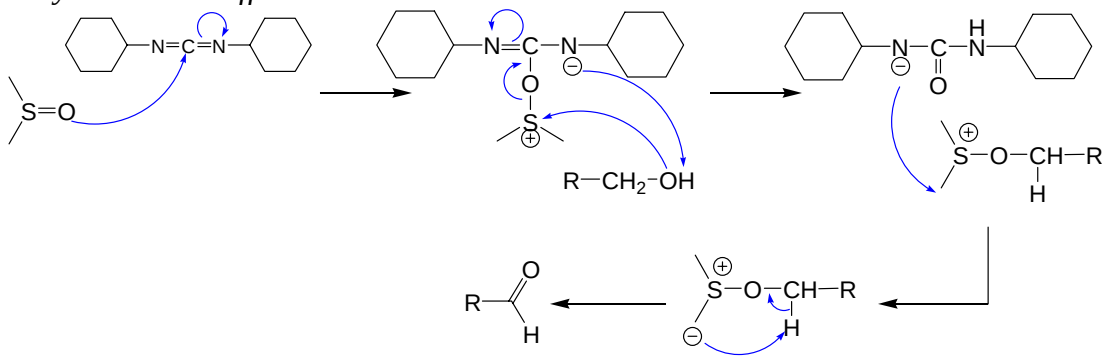


2.2 Oxydation de Swern

Pour plus de détails voir le chapitre sur les dérivés soufrés

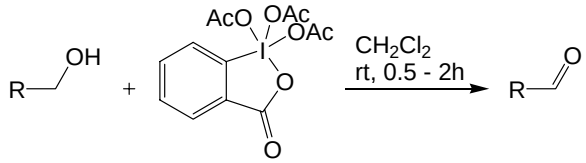


2.3 Oxydation de Moffat

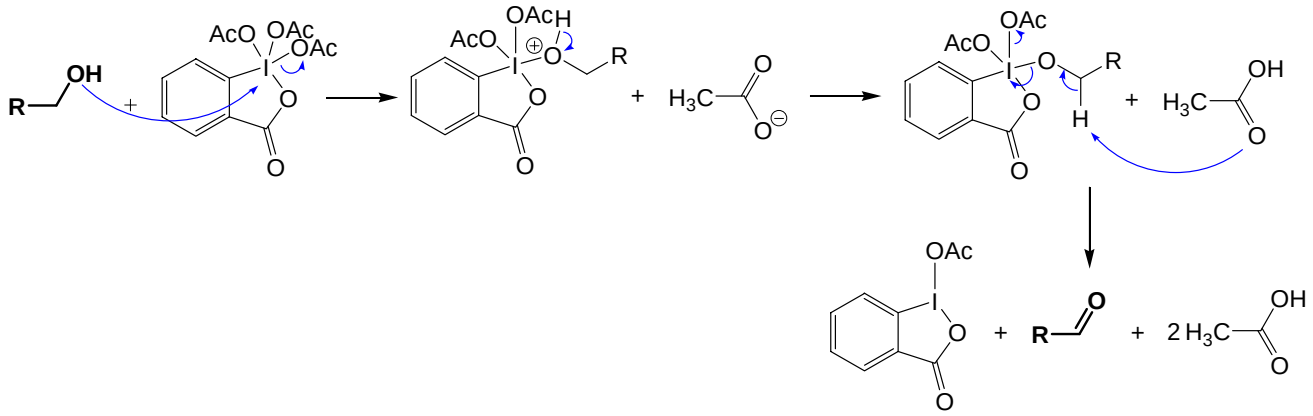


2.4 Oxydation de Dess – Martin

Le réactif de Dess – Martin permet d'oxyder un alcool en dérivé carbonylé. 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.



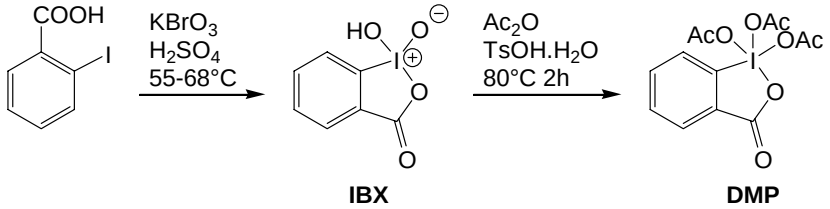
mécanisme :



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 α de l'alcool.
- Le traitement de la réaction est facile, il suffit d'hydrolyser par $NaHCO_3$ et $Na_2S_2O_3$.
- Contrairement aux oxydations de Swern et Moffat, c'est inodore

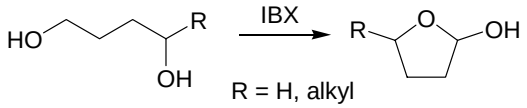
La préparation du réactif de Dess - Martin (DMP pour **D**ess - **M**artin **P**eriodinane) se fait à partir de l'acide ortho-iodo benzoïque :



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 ($2KHSO_5/KHSO_4/K_2SO_4$) dans l'eau à 70°C pendant 3 heures. Cette méthode présente un avantage considérable, puisqu'elle permet de s'affranchir de l'utilisation de $KBrO_3$ qui est un agent cancérigène et surtout on évite la formation de 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, CH_3CN, …) sont possibles.
Cependant ce réactif d'oxydation est très intéressant à deux égards : (Wirth, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814.)

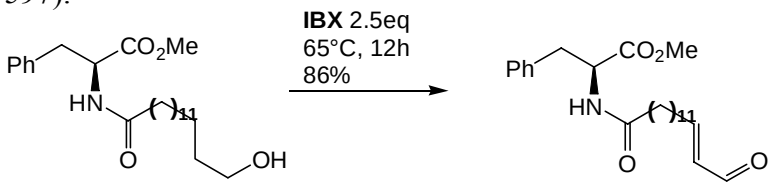
- L'IBX est capable d'oxyder des alcools sur des substrats comportant des fonctions amines et sulfures, ce qui n'est pas toujours le cas du DMP.
- L'IBX est capable d'oxyder un diol-1,2 en dicétone ou en céto-alcool, alors que la plupart du temps le DMP rompt la liaison C-C des diols-1,2.

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 γ-lactols. Ce qui était jusqu'àlors impossible en une seule étape. Corey et Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485.

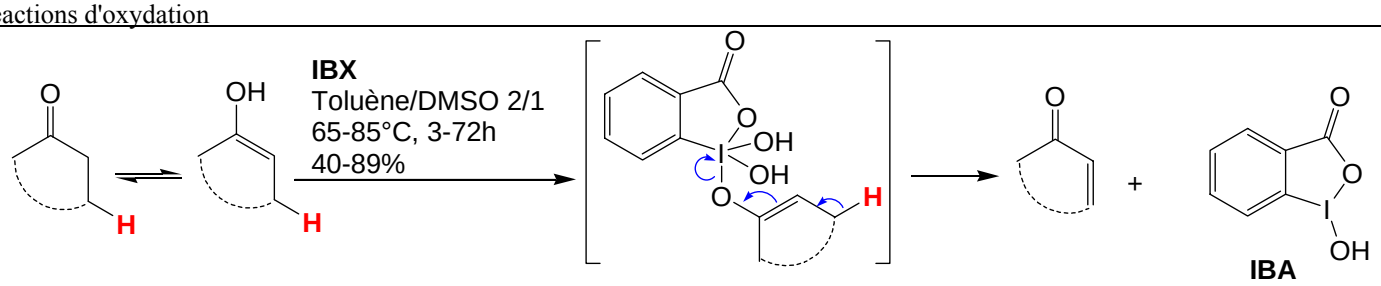


Le grand avantage de l'IBX réside dans le fait de pouvoir oxyder des aminoalcools en dérivés amino-carbonylés et ceux-ci que l'on ait des amines primaires, secondaires, ou tertiaires. Dans le cas des amines primaires et secondaires, il est nécessaire de recourir à l'addition de 1-1.15 équivalent d'acide 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 carbonylé *α,β*-insaturé (Nicolaou, K. .C.; Zhong, Y. –L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597).

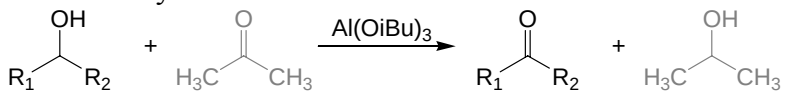


Pour cela il est nécessaire d'ajouter un excès d'IBX, en effet l'opération se fait en deux étapes. La première consiste en une oxydation de l'alcool en dérivé carbonylé, et forme en même temps l'IBA (issu de la réaction de l'IBX avec l'alcool). L'IBA est un produit issu de l'oxydation, mais n'est pas une espèce oxydante. L'excès d'IBX permet donc se fixer sur la forme énol du carbonyle pour conduire à nouveau à la formation d'IBA mais aussi du carbonyle *α,β*-insaturé. Cette réaction n'est possible que si en *β* du carbonyle il y a un hydrogène.

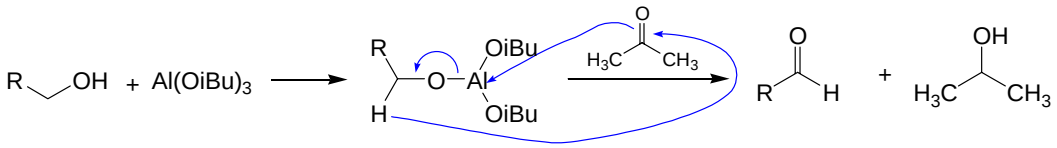


2.5 Oxydation d'Oppenauer

Cette réaction permet d'oxyder un alcool en dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde) par action d'une base ($Al(Oi\text{-}Bu)_3$) en présence d'une cétone (ici l'acétone). A noter que dans cette réaction, la cétone est réduite alors que l'alcool est oxydé.



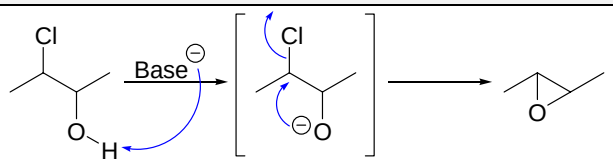
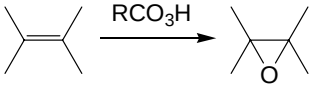
- Mécanisme



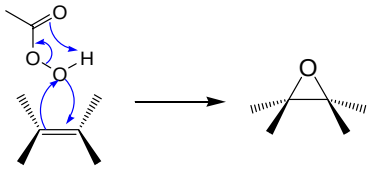
Le même type de réaction existe aussi sous le nom de réduction de Meerwein – Pondorf – Vedleg et permet de réduire un carbonyle en alcool en présence d'un alcool (souvent l'isopropanol).

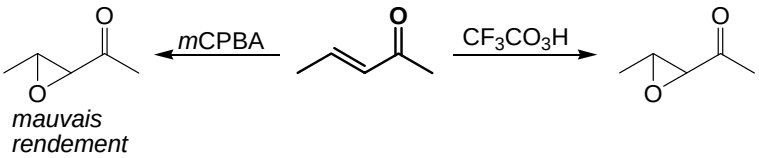
2.6 Réactions d'époxydation

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.

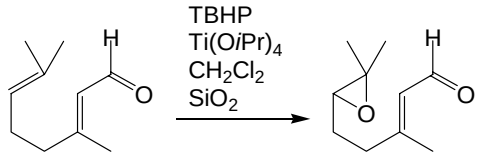
Formation indirecte	Formation directe
	

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.

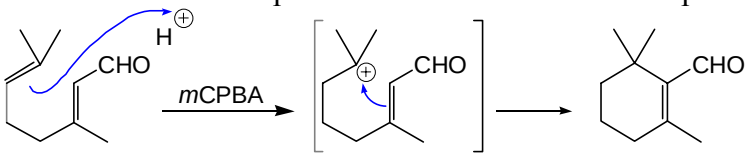




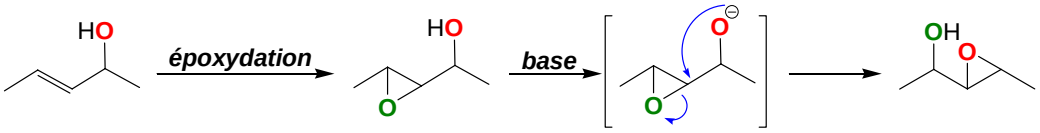
Les peroxydes sont eux aussi de très bons agents d'époxydation : (TBHP : *tert*-ButylHydroPeroxyde)



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.



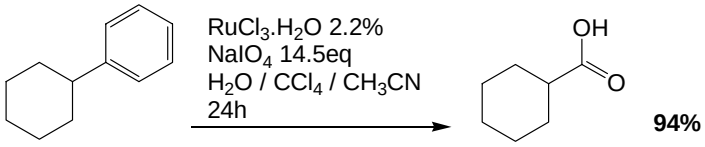
Un dernier cas semble extrêmement intéressant, c'est le cas des alcools allyliques. En effet, il est possible d'oxyder ces alcools (voir l'époxydation de Sharpless dans le chapitre sur les alcools), mais surtout, par action d'une base on peut former un alcoolate qui va pouvoir réagir sur l'époxyde, c'est ce que l'on appelle le réarrangement de Payne (Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819).



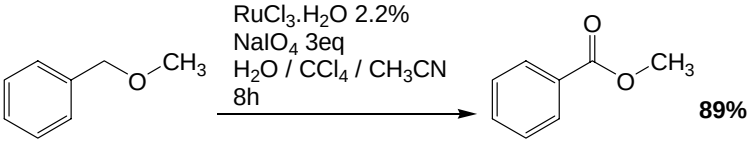
3. Réaction impliquant la rupture d'une liaison C-C

3.1 Oxydation au ruthénium

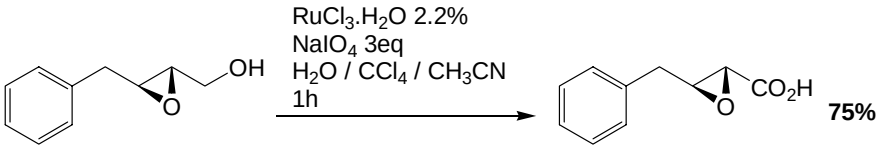
Oxydation par le tétraoxyde de ruthénium (Sharpless *et al*, *J. Org. Chem.* **1981**, *46/19*, 3936-3938). Cette technique d'oxydation permet de transformer, par exemple, un cycle aromatique en un acide carboxylique.



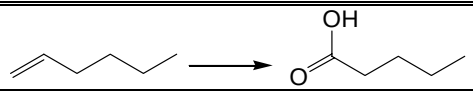
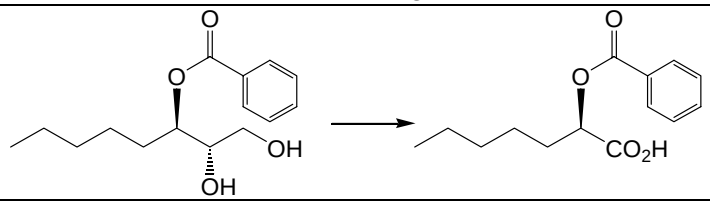
Mais il est à noter que d'autres fonctions peuvent aussi subir une oxydation. Dans certaines conditions l'oxydation peut même être chimiosélective.



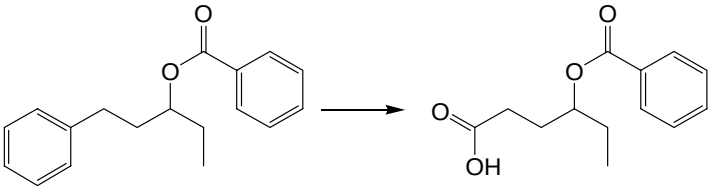
Dans ce cas le cycle aromatique n'est pas touché et ce à cause de la "faible" quantité de $NaIO_4$.
Autre exemple :



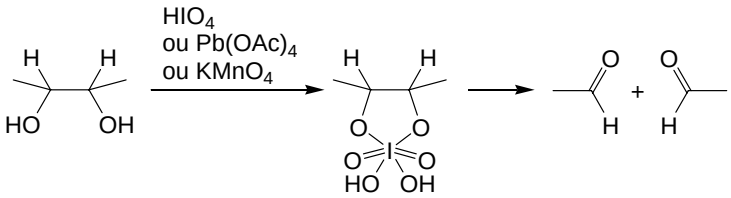
D'autres exemples tout aussi surprenant et utilisant d'autres proportions en $RuCl_3.H_2O$ et $NaIO_4$, ont aussi été décrits. (Martin *et al*, *J. Org. Chem.* **1990**, *55/6*, 1928-1932)

	Coupure oxydante de la double liaison
	Coupure oxydante du diol. Attention, dans ce cas ni le centre asymétrique, ni l'aromatique ne sont touchés

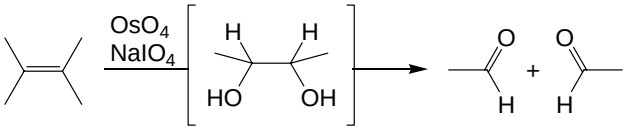
Dans le cas suivant la nature des substituants sur l'aromatique intervient. Dans un cas on a une chaîne aliphatique avec un effet inductif donneur. Dans l'autre cas on a un carbonylé avec un effet mésomère attracteur. L'oxydation est donc chimiosélective.



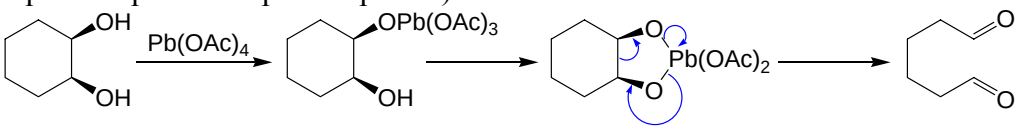
3.2 Coupure de la liaison C-C dans le cas des diols

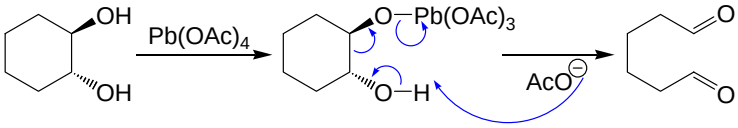


Cas de la coupure oxydante d'une double liaison par action de tétraoxyde d'osmium OsO_4, à noter que le métal est en quantité catalytique et qu'il est nécessaire de le régénérer en fin de réaction par action de periodate de sodium ($NaIO_4$).

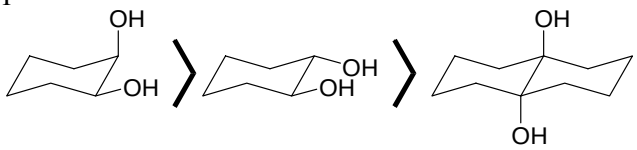


Mécanisme dans le cas de $Pb(OAc)_4$: Cette méthode marche bien sur les cycles dans le cas des diols *cis* et *trans* alors que HIO_4 (ou $NaIO_4$) ne marche que dans le cas des diols *cis* (car il y a formation d'un cycle avec l'iode, ce qui n'est pas le cas pour le plomb).

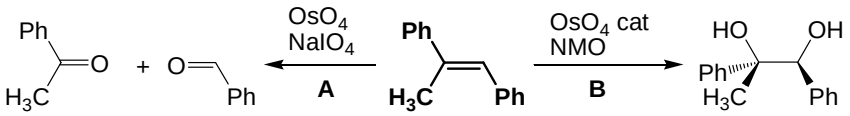




Rapidité de la réaction pour plusieurs diols :



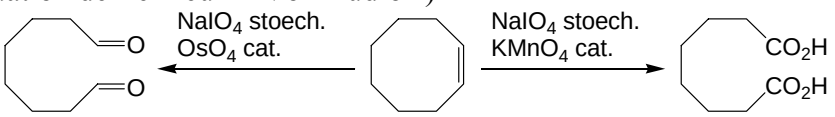
A ce stade il apparaît important de faire un petit résumé: En effet il y a une différence entre dihydroxylation et coupure oxydante de la double liaison. Même si ce sont les mêmes réactifs il existe quelques différences dans les quantités utilisées.



La réaction **A** se fait en deux étapes :

1. Dihydroxylation de la double liaison par OsO_4, comme dans le cas de **B**.
2. Le diol est ensuite coupé (clivé pour faire plus moderne) par $NaIO_4$ qui en plus régénère OsO_4.

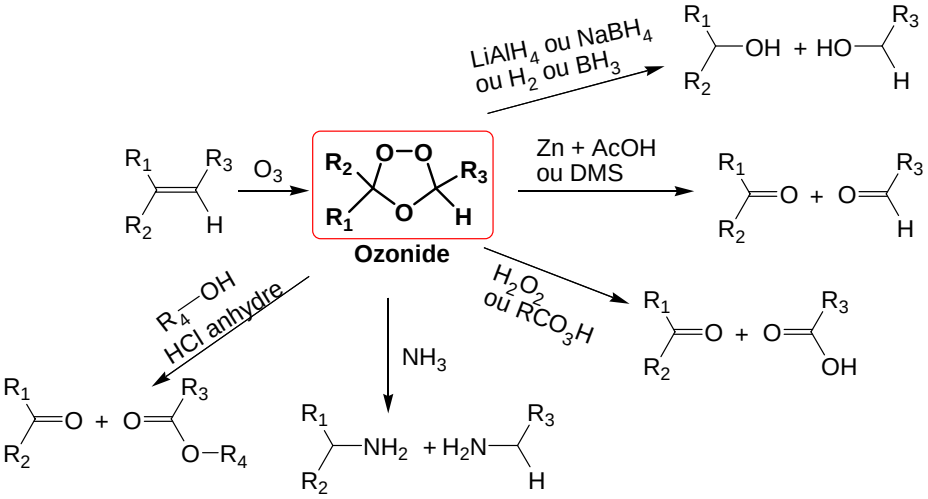
Autre exemple (oxydation de Lemieux – Von Rudloff)



3.3 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.

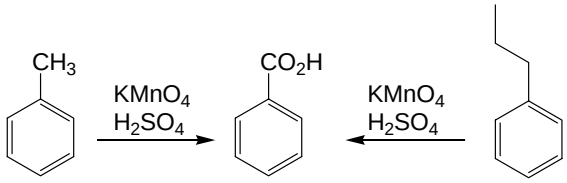
En pratique, cette réaction s'effectue à –78°C où l'on fait buller, dans le milieu réactionnel, de l'oxygène contenant de l'ozone (à 3% ou plus). A bout de quelques minutes la solution devient bleue persistante. Ce qui signifie que l'ozone est en excès et que l'ozonide est formé, il ne reste plus alors qu'à le réduire.



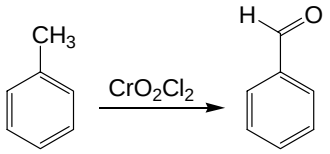
4. Réactions impliquant le remplacement d'un hydrogène par un oxygène

4.1 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.

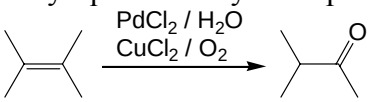


Un oxydant plus doux permet quant à lui de s'arrêter à l'aldéhyde :

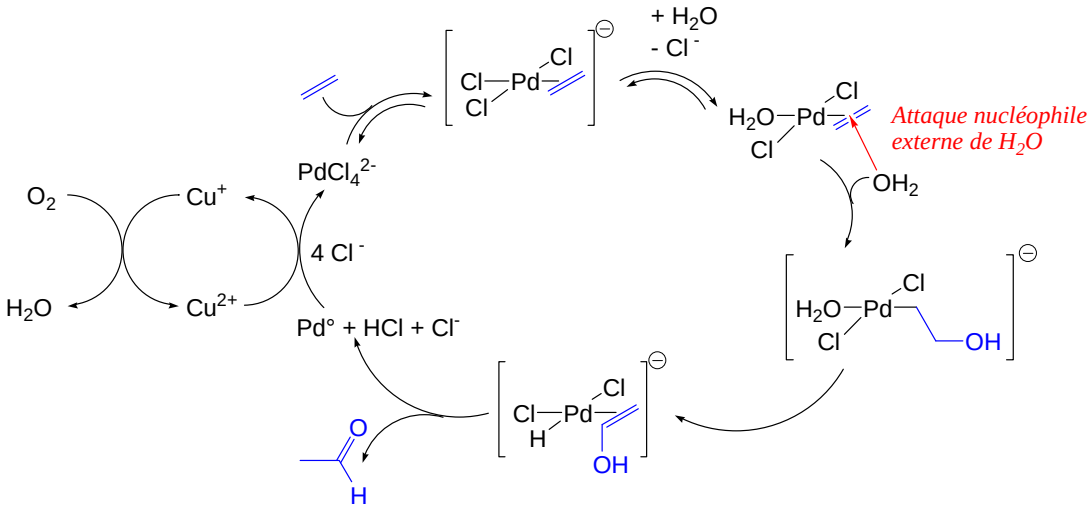


4.2 Oxydation des oléfines en aldéhyde ou cétone

Lorsque l'oléfine est l'éthylène, cette réaction porte le nom de procédé Wacker. $CuCl_2$ est un cooxydant qui permet en fin de cycle catalytique de réoxyder le palladium.

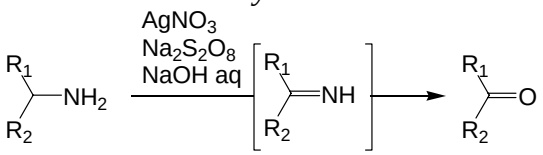


Mécanisme du procédé Wacker, qui reste adaptable à tout autre type d'oléfines (dans le cas de l'éthylène, on obtient après oxydation l'éthanal) :

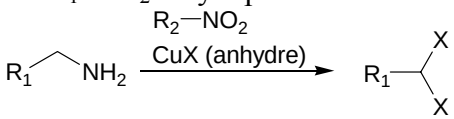


A noter que la réaction marche d'autant mieux que l'on a une oléfine la moins substituée possible. En effet le palladium se coordine le mieux sur une oléfine la moins substituée. De plus la réaction est régiosélective, le groupement hydroxyle (dû à l'introduction de l'eau comme nucléophile externe) vient se mettre sur le carbone le plus substitué.

4.3 Oxydation des amines en dérivés carbonylés

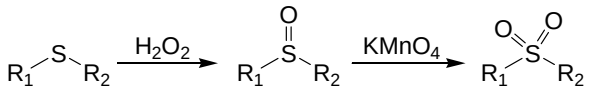


Les amines primaires peuvent être oxydés en imines par action de l'ion Ag^{2+} formé *in situ*. L'imine intermédiaire est alors hydrolysé par NaOH pour donner le carbonylé correspondant. De la même façon on peut partir d'une amine pour obtenir un dérivé *gem*-dihalogéné. La seule condition consiste à partir d'une amine primaire avec des chaînes R_1 et R_2 alkyle primaire.



5. Réaction où un oxygène est ajouté au substrat

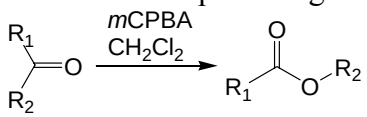
5.1 Oxydation du soufre en sulfoxyde et en sulfone



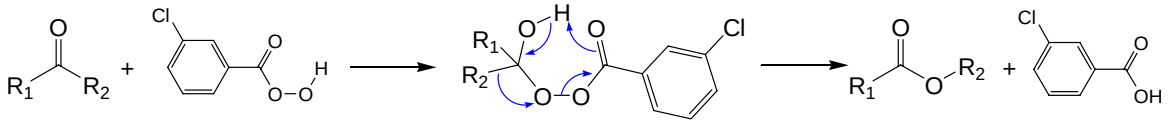
Chose importante à noter, les sulfoxydes sont des composés chiraux. Le soufre du sulfoxyde est un centre asymétrique (ou centre stéréogène), on aura donc deux énantiomères (ou deux diastéréoisomères si la molécule de départ est chirale).
L'oxydation du sulfoxyde en sulfone est plus difficile à faire, c'est pour cette raison que l'on isole facilement les sulfoxydes.

5.2 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.

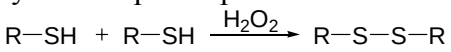


Mécanisme de la réaction :



6. 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° qui vont réagir entre eux pour former le produit de dimérisation.

Réactions de réduction

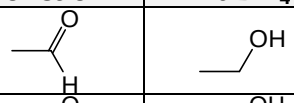
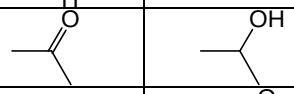
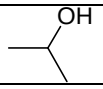
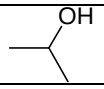
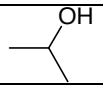
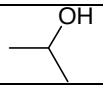
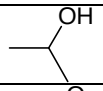
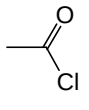
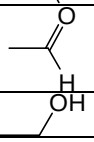
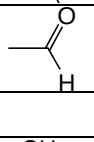
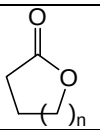
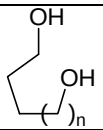
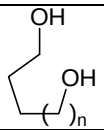
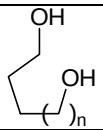
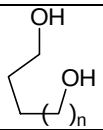
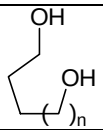
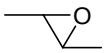
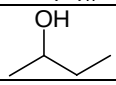
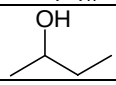
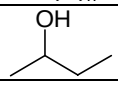
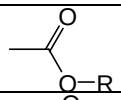
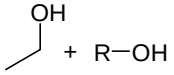
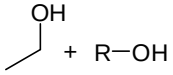
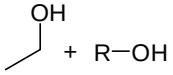
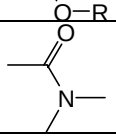
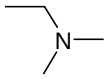
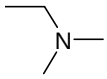
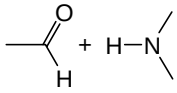
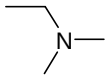
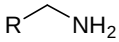
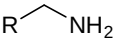
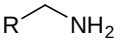
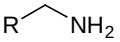
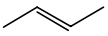
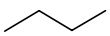
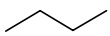
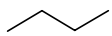
1. Généralités

Les réactions de réduction sont souvent difficiles. En effet, les molécules organiques possèdent souvent plusieurs fonctions susceptibles d'êtres 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_2).
- 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	$NaBH_4$	BH_3	9-BBN	$LiAlH_4$	AlH_3	H_2 cat.
						
						
		Pas de réaction	Pas de réaction			
	Pas de réaction					
	Pas de réaction	Pas de réaction	Marche +/-			
	Pas de réaction	Marche +/-	Marche +/-			
	Pas de réaction					
R—CN	Pas de réaction		Marche +/-			
$R—NO_2$	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_2 (c'est le cas de la réduction catalytique), soit "H^-" (c'est le cas des hydrures comme $LiAlH_4$ et $NaBH_4$) soit $H^\bullet$ (c'est le cas de la chimie radicalaire, non évoquée dans ce tableau), soit encore des transferts d'électrons ou un transfert chimique.

2. 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 :

$$LiAlH_4 \gg LiBH_4 \gg NaBH_4 \equiv KBH_4$$

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.

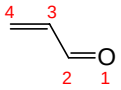
A partir de $LiAlH_4$, il est possible de créer des espèces du type $LiAlH(XR)_3$ où X est un hétéroatome. Ces espèces sont intéressantes car elles vont permettre une meilleure sélectivité selon la théorie HSAB développée au chapitre sur les dérivés carbonylés.

$$LiAlH_4 + 3\ MeOH \longrightarrow 3\ H_2 + LiAlH(OMe)_3$$

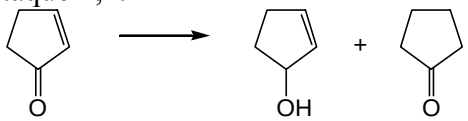
$$LiAlH_4 + 3\ MeSH \longrightarrow 3\ H_2 + LiAlH(SMe)_3$$

$LiAlH(OMe)_3$ est un réactif plus dur que $LiAlH_4$ (toujours selon la théorie HSAB), alors que $LiAlH(SMe)_3$ est plus mou que $LiAlH_4$.

Exemple pour la réduction d'une cétone α,β-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.

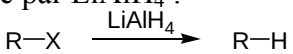


$LiAlH_4$	15%	85%	attaque 1,4
$LiAlH(OMe)_3$	93%	7%	attaque 1,2
$LiAlH(SMe)_3$	5%	95%	attaque 1,4

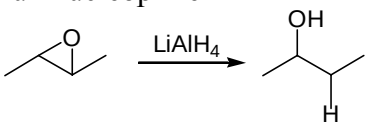
Dernier point important à noter : $LiAlH_4$, est insoluble dans le milieu, on aura donc une réaction en phase hétérogène. En revanche, les composés tels que $LiAlH(XR)_3$ sont solubles dans le milieu réactionnel, on a donc une réaction en phase homogène.

2.1 Quelques exemples de réduction par l'hydrure "H^-"

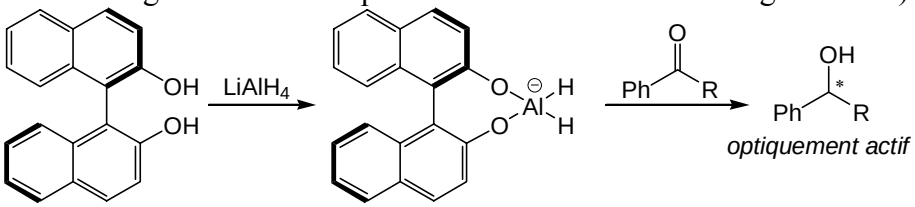
- Réduction d'un dérivé halogéné par $LiAlH_4$:

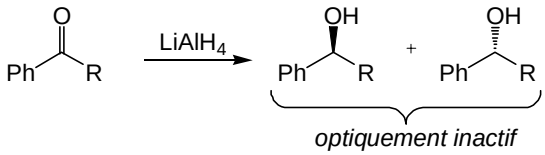


- Ouverture d'un époxyde par un nucléophile "H^-"

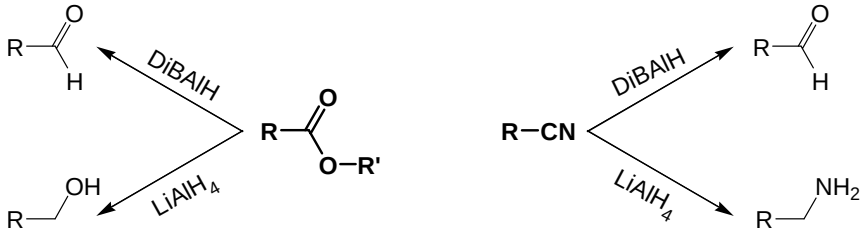


- Réduction asymétrique : En complexant l'espèce réductrice à un ligand chiral comme le binaphtol, il est possible de réduire une cétone achirale en alcool chiral (pour comprendre la chiralité due au ligand voir les chapitres de stéréochimie dans les généralités).

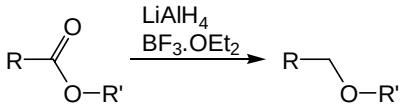




Le DiBAl (aussi noté DiBAlH, pour **D**iiso**B**utyl**Al**uminium**H**ydrid) est lui aussi un agent de réduction mais pas aussi fort que $LiAlH_4$, il est donc plus sélectif.



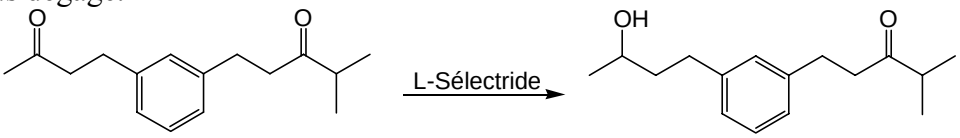
Cette réduction est d'autant plus intéressante que l'on voit que selon l'hydrure utilisé on peut réduire un ester soit en aldéhyde soit en alcool primaire. De plus en ajoutant un acide de Lewis, ici $BF_3.OEt_2$, il est possible de réduire l'ester en éther.



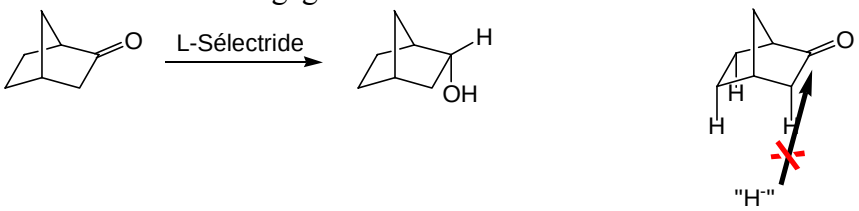
2.2 Sélectrides

Les sélectrides sont des boranes encombrés. Il existe 3 sélectrides le L-Sélectride $LiBH(sBu)_3$, le N-Sélectride $NaBH(sBu)_3$, et le K-Sélectride $KBH(sBu)_3$.

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.

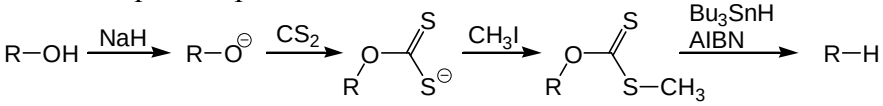


De même, sur les composés de type norbornanes (issus souvent des cycloadditions de Diels-Alder), il existe une face encombrée et une face dégagée. A nouveau la réduction se fera sur la face dégagée.

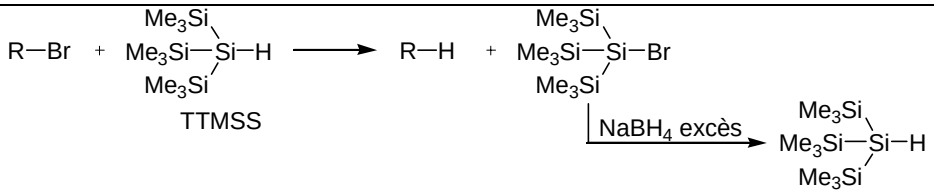


2.3 Réduction suivant un processus radicalaire

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_2 donnera un xanthate dont l'alkylation à l'iodure de méthyle va permettre d'avoir le substrat que l'on pourra réduire.

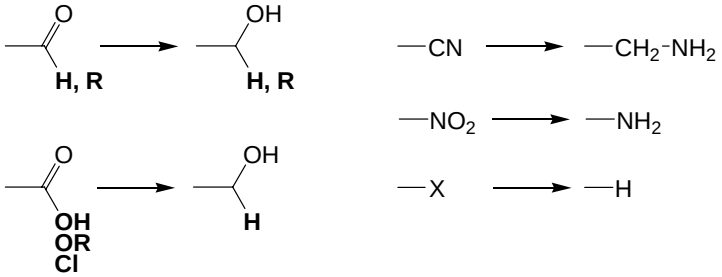
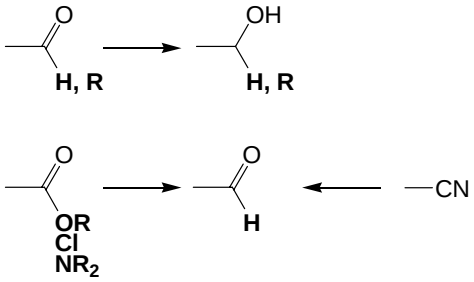
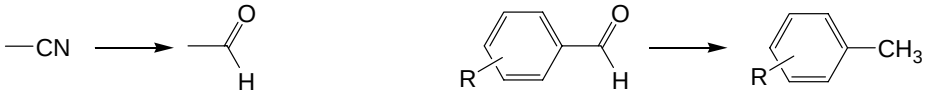
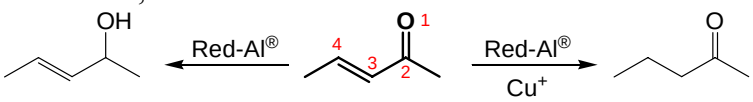


De même il est aussi possible par réduction radicalaire de réduire un dérivé halogéné. L'exemple suivant montre une de ces réductions en utilisant le TTMSS comme propagateur de radicaux, à la place de Bu_3SnH. En effet, l'hydrure de tributyle étain est hautement toxique, mais d'un autre coté le TTMSS 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…

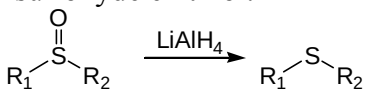
Le tableau suivant résume l'action des hydrures les plus courants :

Hydrure	Remarques
$LiAlH_4$	C'est un hydrure 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  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 α,β-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.
$LiAlH(OMe)_3$	D'après la théorie HSAB, $LiAlH(OMe)_3$ est un réactif plus dur que $LiAlH_4$, 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.  Les esters sont réduits moins facilement que les aldéhydes et les cétones. Pour les cétones α,β-insaturées on a essentiellement du produit de réduction 1,2.
$LiAlH(OtBu)_3$	Même chose que pour $LiAlH(OMe)_3$ mais grâce à la présence du groupe *t*Bu ce réducteur est encore plus sélectif (réduction plus diastéréosélective pour les cétones).
Red-Al®	Son action est similaire à celle de $LiAlH_4$. Néanmoins, ce composé est soluble dans les solvants organiques. Les nitriles sont réduits en aldéhydes, et les aldéhydes aromatiques en méthyles aromatiques.  La réduction des cétones α,β-insaturées se fait en 1,2, si l'on ajoute en plus du cuivre (I) alors on a une réduction 1,4. 

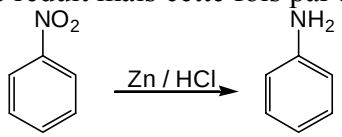
Hydrure	Remarques
$NaBH_4$	Réducteur assez doux, qui permet de réduire les cétones, les aldéhydes, les chlorures d'acide ainsi que les imines, et les ions iminiums. Les esters et autres dérivés d'acide réagissent lentement ou pas du tout. Les dérivés halogénés ne sont pas facilement réduits, quand aux époxydes leur réduction est très lente.
$LiBH_4$	$LiBH_4$ est plus fort que $NaBH_4$, ce qui bien sûr engendre une plus faible sélectivité et ainsi $LiBH_4$ permet de réduire les esters.
$Zn(BH_4)_2$	Même chose que pour $NaBH_4$ 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 $NaBH_4$.
$NaBH_4.CeCl_3$	Même chose que pour $NaBH_4$, mais ici comme pour $Zn(BH_4)_2$ la réduction se fait avec un modèle chélaté. L'autre grande différence avec $NaBH_4$, c'est lorsque l'on réduit des cétones α,β-insaturées. En effet, avec $NaBH_4$ on a un mélange 1,2 et 1,4 (1,4 en faible proportion). Alors qu'avec l'addition de $CeCl_3$ on a essentiellement de l'addition 1,2.
$MBH(O_2R)_3$	M est un métal, et le groupe (O_2R) est formé à partir de RCO_2H. 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.
$LiBHEt_3$	Aussi appelé *'Super hydrure'*, c'est un agent de réduction fort. Il réduit les dérivés halogénés selon un mécanisme de type S_N2. Il permet aussi de réduire les esters sulfoniques par rupture de la liaison C–O.
$MBH(sBu)_3$	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.
$NaBH_3CN$	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.

3. Réduction dans laquelle un oxygène est enlevé du substrat

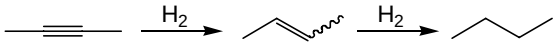
Pour ce genre de réactions, à nouveau on pourra utiliser des hydrures tels que $LiAlH_4$. C'est le cas notamment lorsque l'on veut réduire un sulfoxyde en thiol.



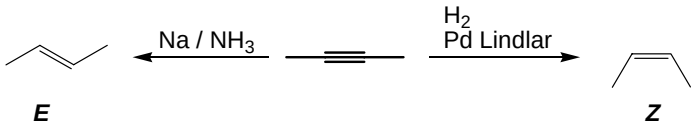
Les groupes nitro peuvent eux aussi être réduit mais cette fois par action d'hydrogène formé *in situ*.



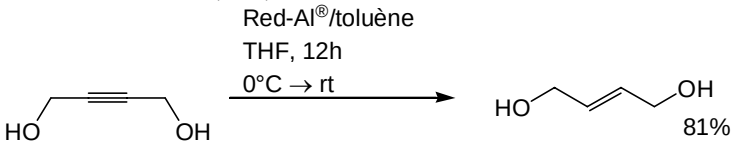
4.Réduction dans laquelle des atomes d'hydrogène sont ajoutés au substrat (cas des insaturations carbonées)



La méthode la plus simple pour réduire une insaturation carbonée consiste à additionner de l'hydrogène sur cette insaturation. Si on part d'une triple liaison, il est très difficile par hydrogénation classique de s'arrêter à l'alcène. En revanche, en utilisant des catalyseurs spécifiques tel que le catalyseur de Lindlar (Pd + $CaCO_3$) il est alors possible de réduire une triple liaison en une double liaison de stéréochimie Z. En ce qui concerne la double liaison de stéréochimie E il est possible de l'obtenir grâce à une réduction chimique.

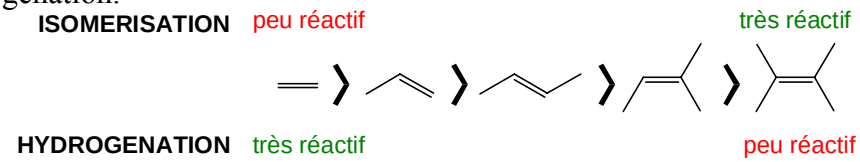


Le cas suivant expose la réduction d'un diol propargylique, par action d'un réducteur ici le Red-Al® , on pourra réduire la triple liaison en une double de stéréochimie E. (Red-Al® : $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$) Selles, P. Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4621-4625.

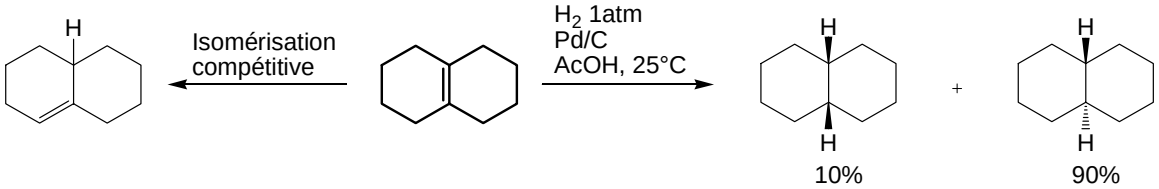


4.1 Réduction catalytique

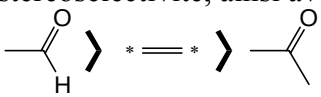
Réduction des doubles liaisons en simples liaisons : En compétition avec l'hydrogénation il y a toujours l'isomérisation. Pour limiter l'isomérisation on peut utiliser une double liaison moins encombrée. Plus la double liaison est encombrée et plus il y a risque d'isomérisation, et moins la double liaison est réactive vis-à-vis de l'hydrogénation.



Exemple de compétition entre l'isomérisation et l'hydrogénation :



La vitesse de la réaction influue sur la diastéréosélectivité, ainsi avec le nickel de Raney on a :



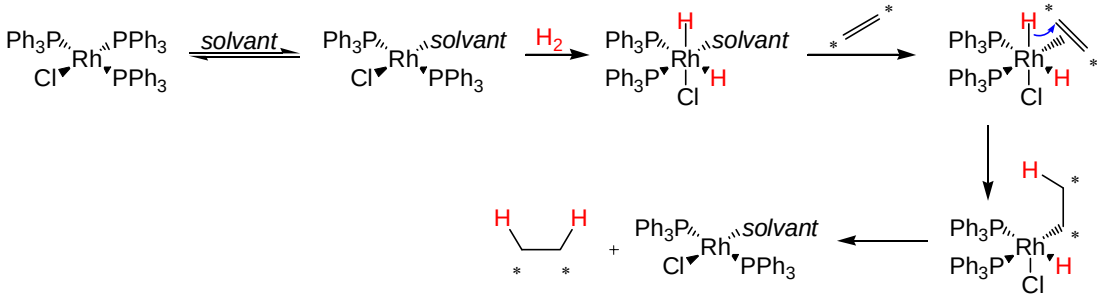
Il est donc plus facile de réduire, avec le nickel de Raney, un aldéhyde qu'un alcène qui est lui même plus facile à réduire qu'une cétone.

Le catalyseur de Wilkinson est un complexe de rhodium qui permet de réduire les oléfines en composés saturés.(l'étoile signifie que la double liaison peut être mono-, di-, tri- ou tétra- substituée.)

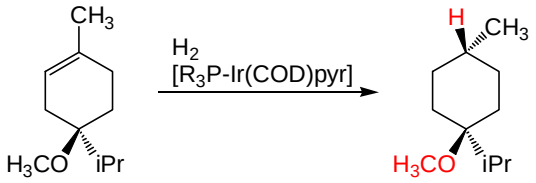
- Formation du catalyseur :

$$RhCl_3.H_2O + 3\ Ph_3P \xrightarrow{EtOH} RhCl(PPh_3)_3$$

- Mécanisme d'action du catalyseur :

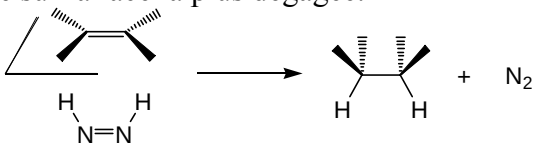


Le catalyseur de Crabtree est quant à lui un catalyseur de *syn* hydrogénation pour les groupes : -OH ; -$CONR_2$; -COOR; -OR



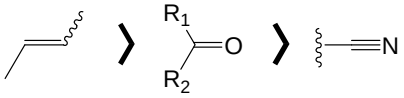
4.2 Hydrogénation par transfert chimique

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.



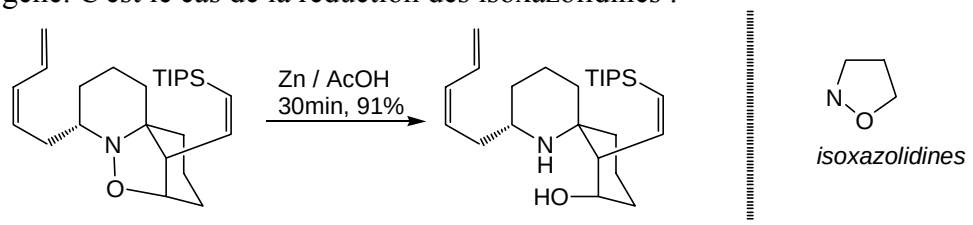
Méthodes de préparation du diimide :

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 :



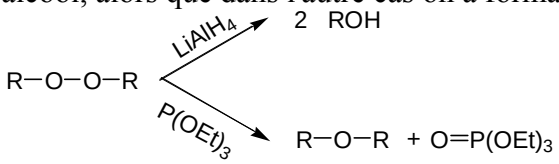
5. Réduction par rupture de liaison

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 :

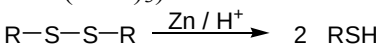


Ici l'agent de réduction est du zinc métallique en milieu acide (Smith, C. J.; Holmes, A. B.; Press, N. J. *Chem. Commun.*, **2002**, 1214-1215).

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.

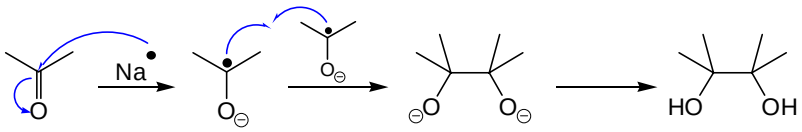


Cas des disulfides : Dans ce cas on forme deux diols, mais il est à noter qu'il existe plusieurs agents de réduction tels que ($LiAlH_4$, $KBH(OiPr)_3$).



6. Couplages réducteurs (action des métaux dissous)

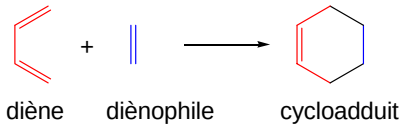
L'action des métaux dissous sur un carbonyle va permettre de générer un radical sur le carbone qui porte l'oxygène d'où la réaction de couplage entre les deux radicaux (voir le chapitre sur la chimie radicalaire).



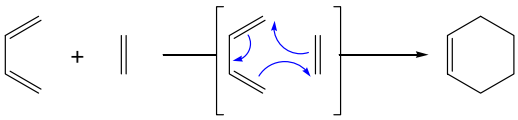
Cycloadditions

1. 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.

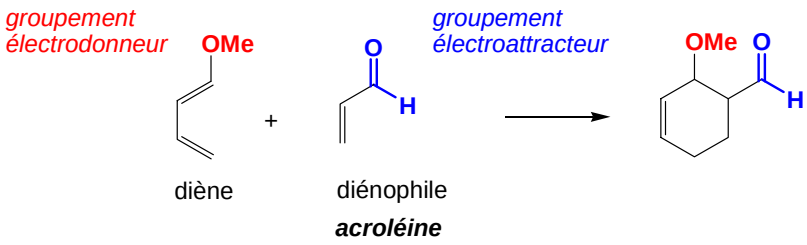


L'exemple ci-dessus représente une cycloaddition de type [4+2] aussi appelé réaction de Diels-Alder. Réaction de [4+2] signifie qu'un des partenaires possède 4 électrons qu'il peut mettre en jeu, et l'autre possède 2 électrons. La réaction met donc globalement en jeu 6 électrons. Or pour former une liaison (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 π 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 diènophile (entité qui veut s'additionner à un diène). Le produit de la réaction est un cycloadduit.
Le mécanisme postulé pour la réaction est un mécanisme concerté :



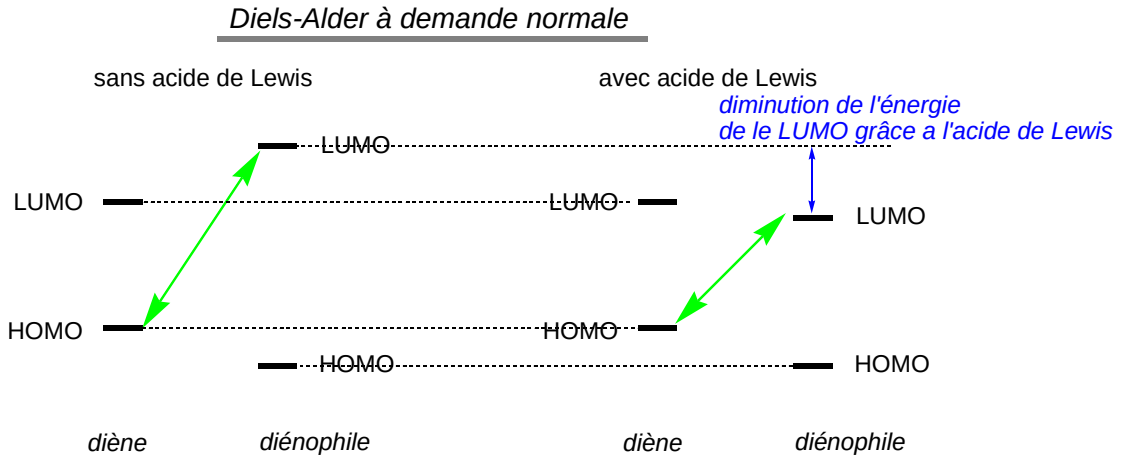
En règle générale, les réactions de Diels-Alder se font entre un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électron. Cependant, on verra qu'il existe des exceptions qui constituent les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse.

L'acroléine est un diénophile de choix pour les réactions de Diels-Alder à demande normale, c'est-à-dire une réaction dans laquelle la HOMO du diène (possédant un groupe électrodonneur) est combiné à la LUMO du diénophile (qui lui possède un groupe électroattracteur).



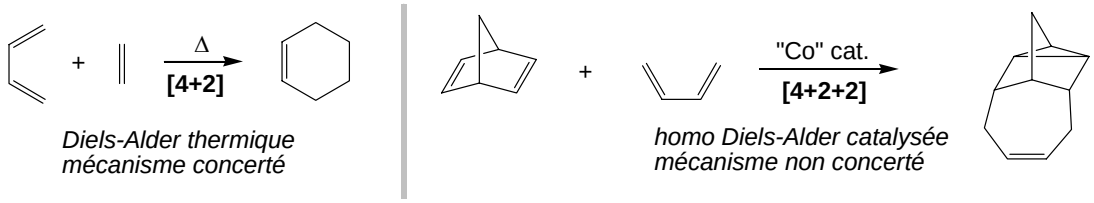
1.1 Acides de Lewis

Les acides le Lewis (c'est-à-dire des entités qui possèdent une lacune électronique) catalysent la réaction en diminuant l'énergie de la LUMO du diénophile ce qui décroît le gap d'énergie entre les deux orbitales frontières des deux partenaires.



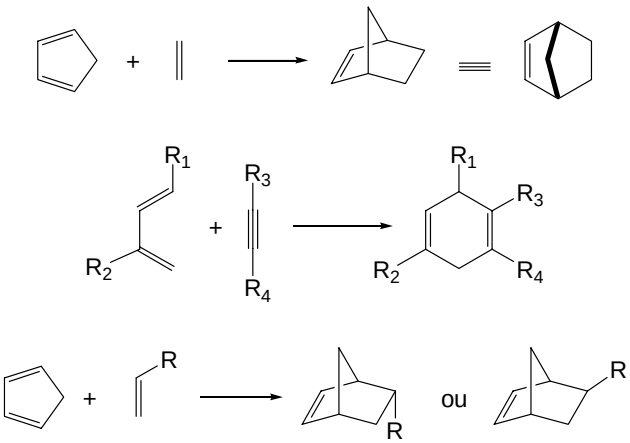
1.2 homo Diels-Alder

Dans le langage courant on parle de réaction d'**homo Diels-Alder** ce qui signifie que c'est une Diels-Alder qui se fait selon un mécanisme **non concerté** et qui **nécessite l'action d'un catalyseur**. Par opposition, la réaction de **Diels-Alder**, normale c'est-à-dire **thermique**, se fait un **mécanisme concerté et sans catalyseur**. Voir Snyder, J. K. *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 703-706 ; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1079 ; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6932-6942.



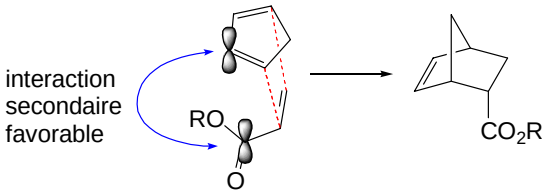
1.3 Cycloaddition et géométrie des cycloadduits

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] :

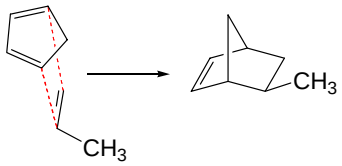


Dans ce dernier exemple, on remarque un nouveau problème. En effet avec un diènophile substitué, il peut y avoir formation de deux composés : le composé dit ***endo*** et le composé dit ***exo***. Le choix du composé majoritaire se fait à un niveau orbitalaire (dont nous verrons quelques notions plus loin), tout dépend de la façon dont le diènophile va s'approcher :

On voit donc qu'il y a deux types d'approche possibles pour le diènophile. 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.



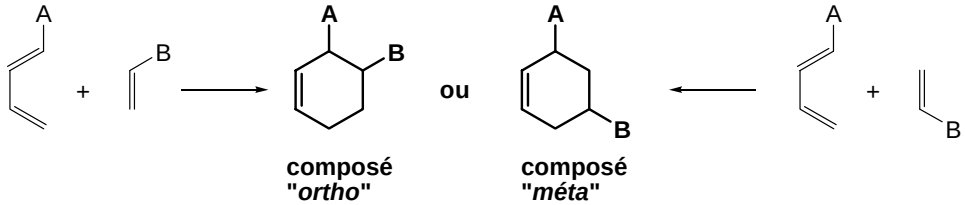
Ici notre diènophile s'approche du diène par la face inférieure mais il est à noter que le même résultat est obtenu si le diènophile s'approche par la face supérieure.



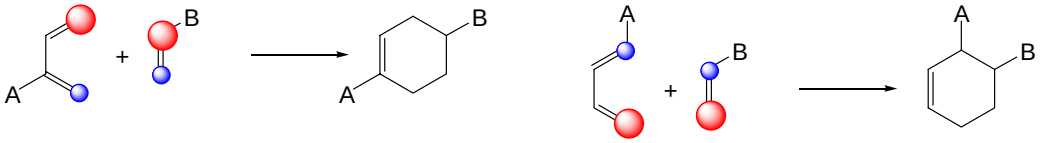
Pour que la réaction ait lieu le plus facilement, il faut que les niveaux des orbitales frontières des deux partenaires soient le plus proche possible. C'est-à-dire qu'il faut que la différence d'énergie entre la LUMO (orbitale la plus basse vacante) et l'HOMO (orbitale la plus haute occupée) soit la plus faible possible. C'est le cas lorsque le diènophile est appauvri en électrons (LUMO basse) et que le diène est enrichi en électrons (HOMO haute).

1.4 Régiosélectivité

Un autre problème intervient, c'est celui de la régiosélectivité de la réaction :



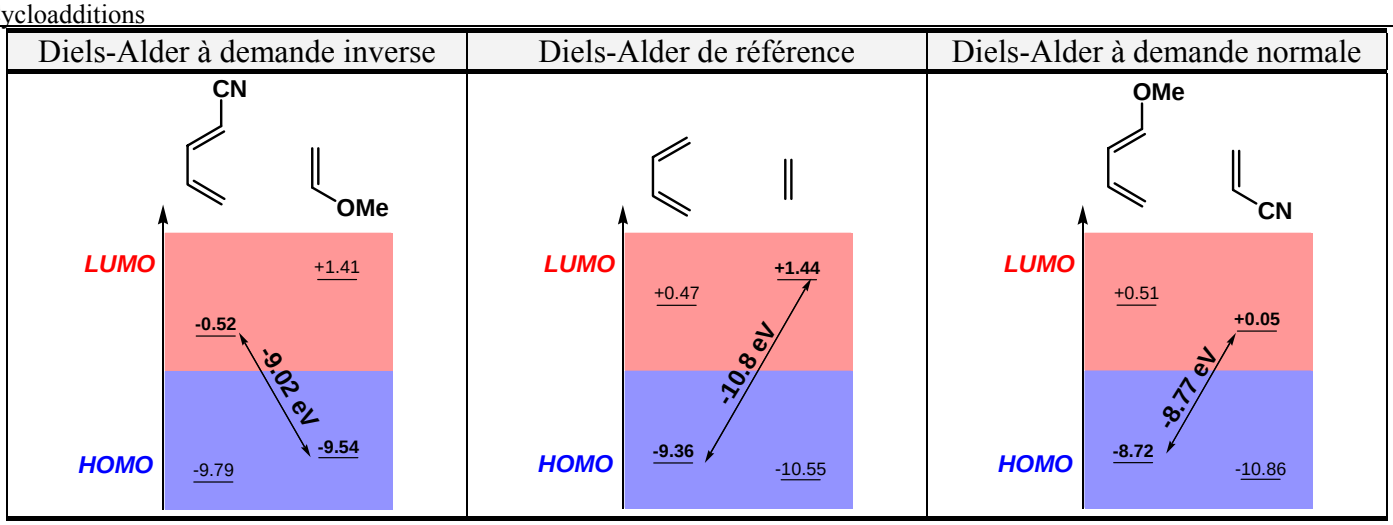
Pour cela on étudie les coefficients des orbitales frontières. Deux gros coefficients s'associent et deux petits s'associent.



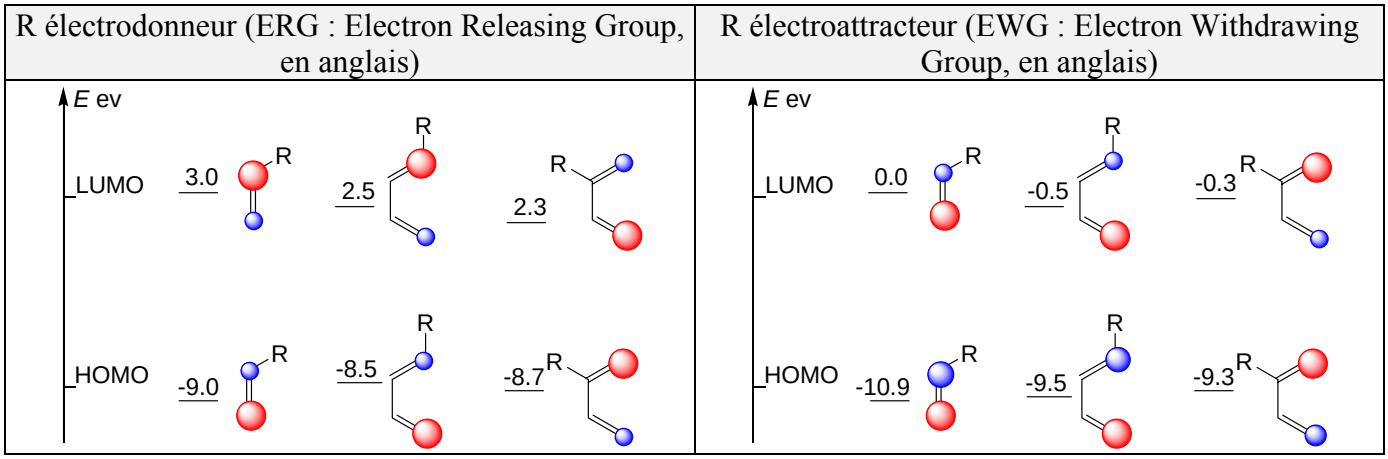
1.5 Diels-Alder à demande inverse

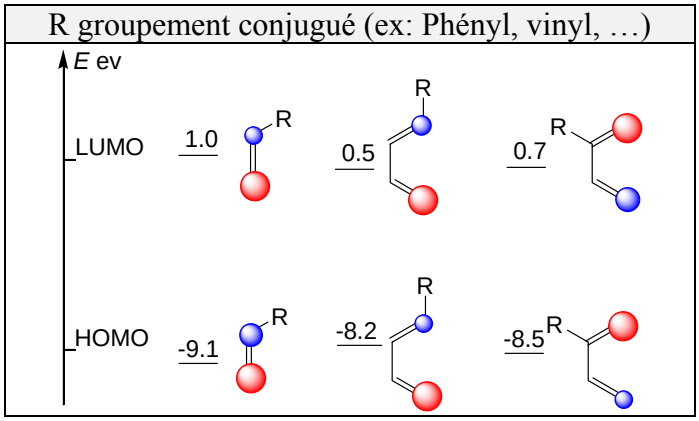
Les réactions de Diels-Alder à demande inverse sont des cycloadditions dans lesquelles, en fonction de la nature électronique des groupements présents sur les deux partenaires, on a réaction entre la LUMO du diène et la HOMO du diènophile.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une réaction de Diels-Alder à demande normale se fait entre un diène riche en électron (donc substitué par un groupement donneur) et un diènophile pauvre en électron (donc substitué par un groupement attracteur). Dans le cas d'une Diels-Alder à demande inverse, c'est justement l'inverse qui se produit, c'est-à-dire la réaction entre un diène pauvre en électron et un diènophile riche en électrons.



2. Tableau des énergies relatives

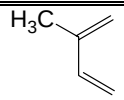
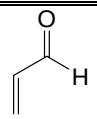




Le tableau ci-dessus regroupe les énergies des orbitales frontières pour les divers diènes et diènophiles. Ainsi il permet de connaître la régiosélectivité puisqu'il suffit, en gros, d'associer les boules rouges ensemble et de même pour les bleus.

2.1 Exemple concret

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 diènophile est substitué par un groupe attracteur. Sa LUMO est à 0eV et sa HOMO à –10.9eV.

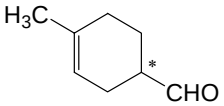
Faisons donc le calcul de la différence des niveaux d'énergies :

ΔE = LUMO(diène) – HOMO(diènophile) = 13.2eV

ΔE = LUMO(diènophile) – HOMO(diène) = 8.7eV

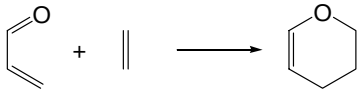
Il y aura donc interactions entre la LUMO du diènophile et la HOMO du diène.

D'après l'étude des coefficients orbitalaires, le cycloadduit formé est :



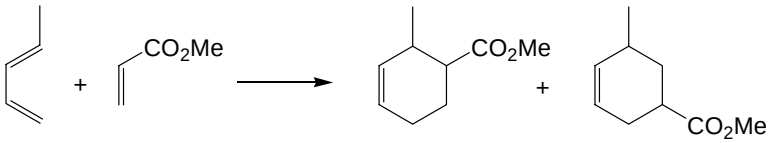
De plus, à cause des interactions secondaires favorables on sait que l'on forme le cycloadduit endo, mais ici le composé est racémique. En effet, il y a 50% d'approche du diènophile par la face supérieure et 50% d'approche par la face inférieure.

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.



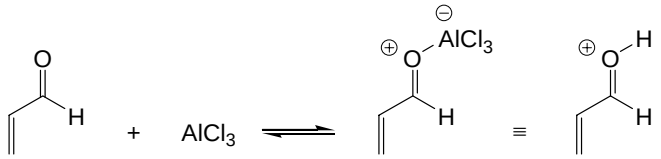
2.2 Exemple d'action d'un acide de Lewis

Les acides de Lewis, accélère la réaction de Diels-Alder mais la rend aussi plus stéréosélective et régiosélective.

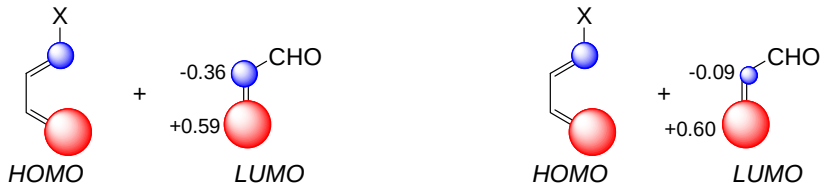


sans catalyseur	**90%**	10%
avec acide de Lewis $AlCl_3$	**98%**	2%

Lorsque l'on fait des calculs pour connaître le régiosélectivité de la réaction et la stéréochimie, il est possible de simplifier le problème. Pour cela lorsque l'on met dans le milieu un acide de Lewis ($AlCl_3$, $BF_3.OEt_2$, etc…) on peut considéré que c'est équivalent à l'addition de H^+, c'est-à-dire un acide de Bronsted.

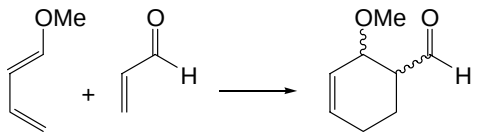


L'acide de Lewis abaisse l'énergie des orbitales frontières (HOMO et LUMO) du diènophile. Par ailleurs, les coefficients orbitalaires changent eux aussi.

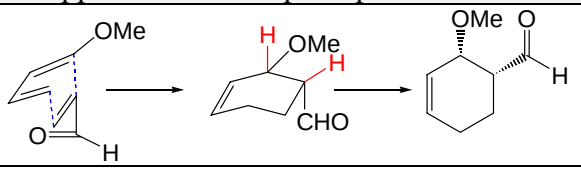
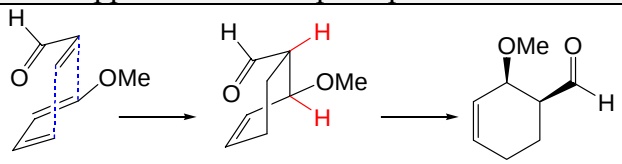


sans catalyseur — *avec catalyseur*

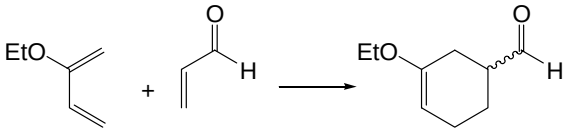
3. Réactions intermoléculaires



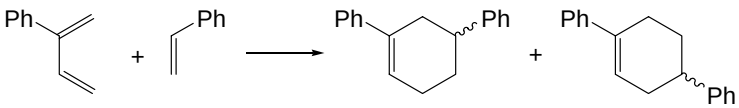
Interaction entre HOMO du diène et LUMO du diènophile. Le produit majoritaire est l'endo, car il y a des interactions secondaires dues à la présence de l'aldéhyde. Ici, on recherche la configuration relative des deux centres stéréogènes.

Approche du diènophile par le dessous	Approche du diènophile par le dessus
	

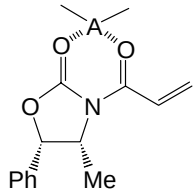
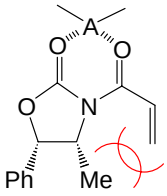
Pour obtenir le produit *trans* il faut faire une approche exo.

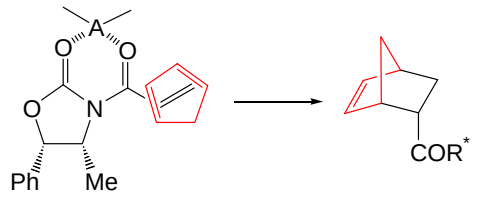


Dans ce cas, on obtient un mélange de racémiques, on ne peut pas déterminer la configuration absolue du centre asymétrique. Les deux types d'approches du diènophile (par le dessus, ou le dessous) sont possibles.

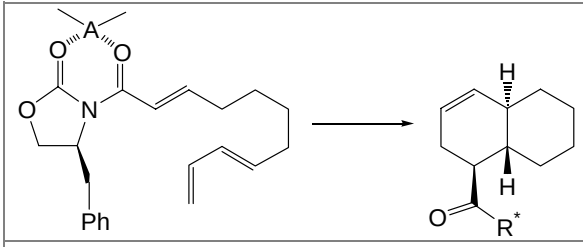
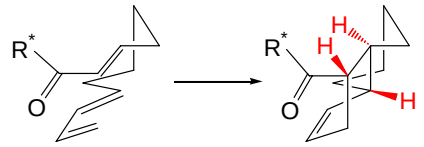
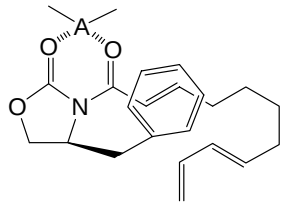


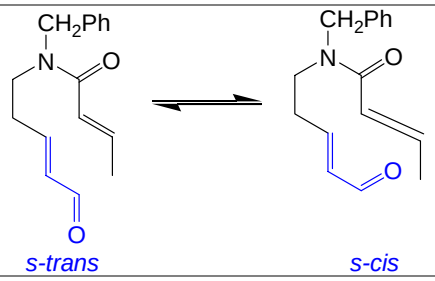
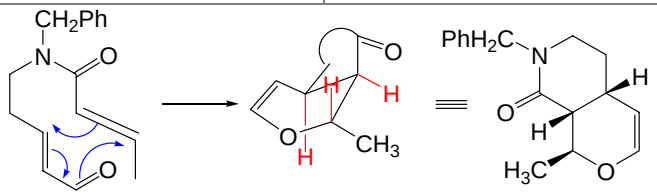
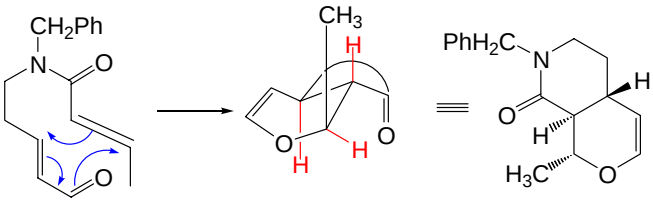
Dans ce cas, on obtient un mélange de deux composés, car la différence d'énergie entre HOMO du diène et LUMO du diènophile, est proche de celle entre LUMO du diène et HOMO du diènophile.

Conformation *s-cis*, entre la double liaison et le carbonyle.	Conformation *s-trans*, non favorisée à cause de la gène stérique.
	

	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 diènophile, c'est-à-dire par la face avant. ***ATTENTION*** : Ici 'A' représente un acide de Lewis.

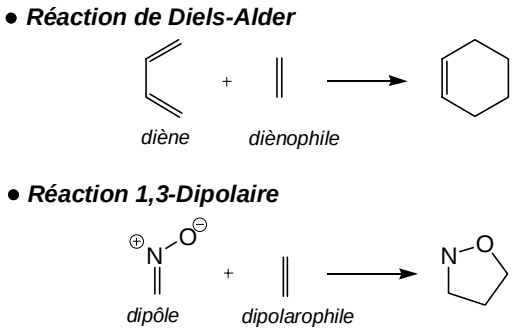
4. Réactions intramoléculaires

	Ici on choisit la forme *s-cis*, qui est la moins encombrée. L'approche du diène sur le diènophile se fait par la face arrière, à cause de la présence du groupement Phényl en avant du plan.
	Les deux cycles ont une jonction trans.
	Cette réaction se fait avec une très bonne sélectivité grâce au phénomène de π-staking (c'est-à-dire interactions π-π) Il faut une certaine distance maximum et minimum pour que ce système soit favorable. Pour voir si on a un phénomène de π-staking, on fait l'expérience avec le groupement $-CH_2Ph$ et avec le groupement $-CH_2$-cycloC_6H_{12}. Si la sélectivité est meilleure avec $-CH_2Ph$, on dit qu'il y a π-staking.

	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.
	
Approche exo : 	

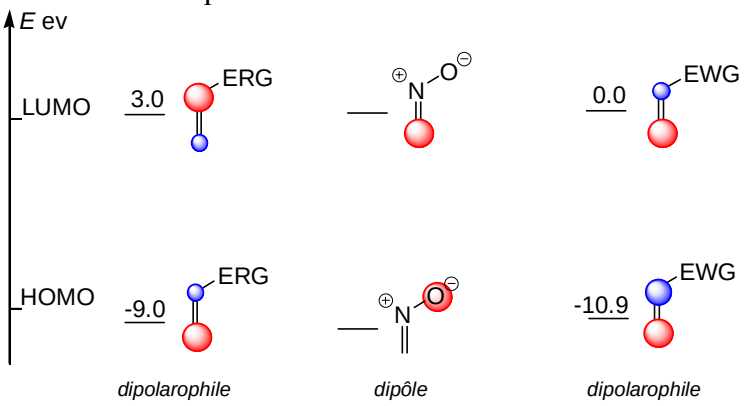
5. Réactions 1,3-Dipolaires

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.

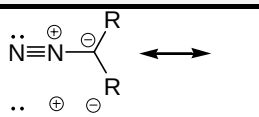
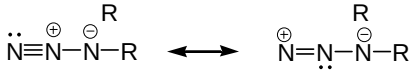
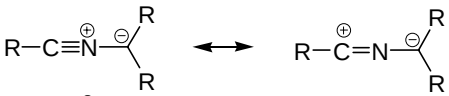
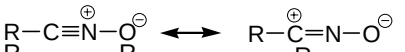
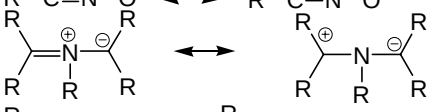
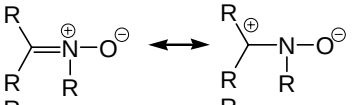
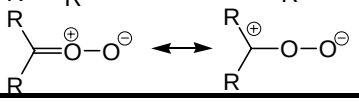


En générale, si le dipolarophile est substitué par un groupe électroattracteur (EWG), alors on a réaction entre la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électrodonneur (ERG), alors on a réaction entre la HOMO du dipolarophile et la LUMO du dipôle.

On peut donc établir un tableau comme précédemment :

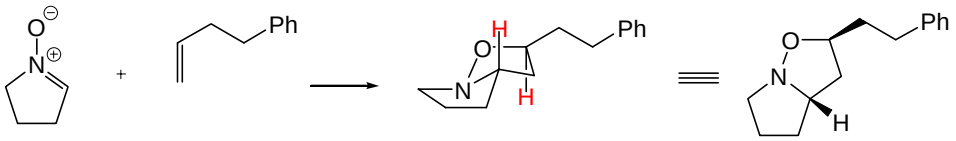


Il existe un grand nombre de dipôles dont seulement quelques uns sont représentés ici. A noter que pour ces dipôles il y a des formes limites mésomères dont il faudra tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit. Dans le tableau suivant on a fait figurer plusieurs fois dans la même molécule le groupe R. Ce groupe R représente un groupe quelconque et peut être différent à chaque fois.

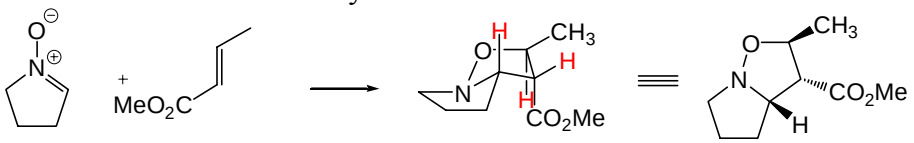
Famille	*Formule*
Diazoalcanes	
Azoture	
Ylure de nitrile	
Oxyde de nitrile	
Ylure d'azométhine	
Nitrone	
Oxyde de carbonyle	

5.1 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.

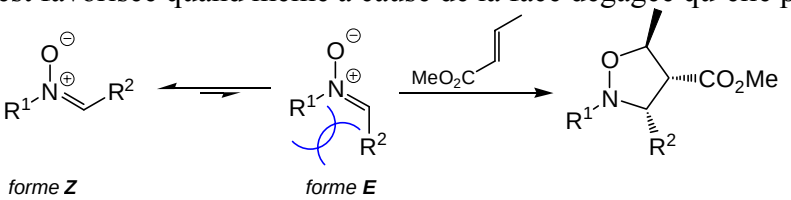


- Cas d'un groupe électroattracteur donc une régiosélectivité inverse par rapport au cas précédent. De plus on forme l'adduit *endo* car il y a des interactions secondaires favorables.

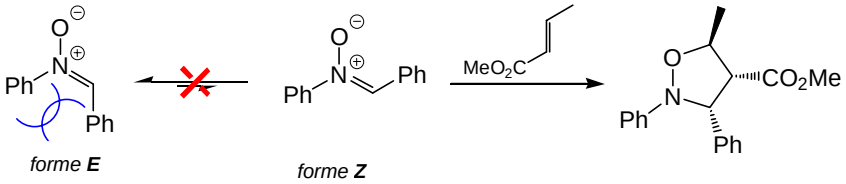


5.2 Exemples en série acyclique

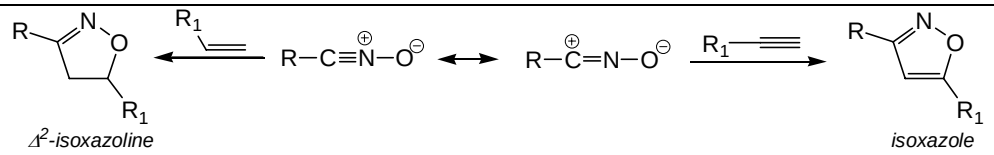
- En série acyclique, on a un problème d'isomérisation des nitrones acycliques : Il y a favorisation de la forme Z car la forme E provoque des interactions stériques gênantes. Cependant, l'approche sur la forme E est favorisée quand même à cause de la face dégagée qu'elle propose.



- 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*.



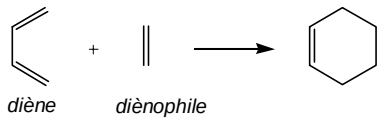
Autre exemple de réaction 1,3-dipolaire (dans notre exemple R_1 est un groupe électrodonneur) :



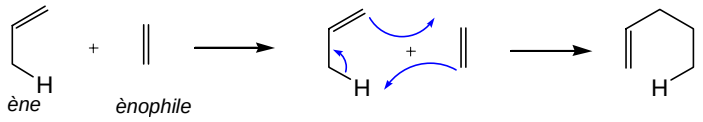
6. Ene réactions

Comme pour les autres cycloadditions, la ène réaction se fait entre un "ène" et un "ènophile".

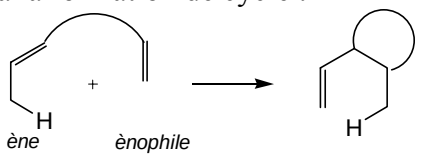
- ***Réaction de Diels-Alder***



- ***Ene réaction***

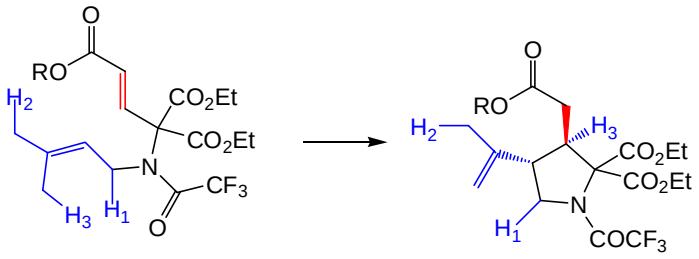


La nature de l'ènophile peut être assez variée : alcènes, alcynes, carbonyles, thiones, imines, et d'autres.
La version intramoléculaire conduit à la formation de cycle :

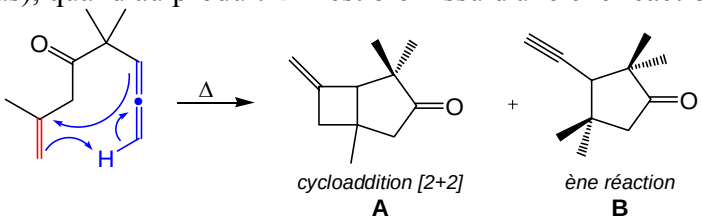


Quelques exemples :

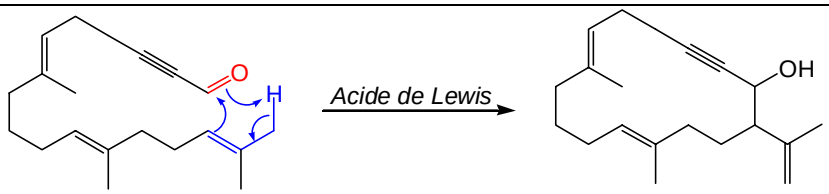
- Réactions avec les alcènes : Choix des deux partenaires : Dans ce cas, on a un seul ènophile possible. Par contre, on a le choix entre 3 ènes. Si on implique H_1 dans la réaction, on aura alors un H secondaire, ce qui n'est pas bon pour des raisons stériques, de plus on formerait un cycle à 7. Reste à faire le choix entre H_2 et H_3, on prend le plus dégagé c'est-à-dire H_3. R est un groupe chiral.



- Autre exemple de réaction entre un ènophile 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.



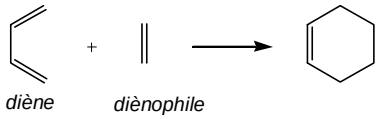
- Réactions avec les carbonyles :



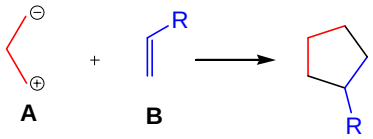
7. Réactions de [3+2]

La réaction de [3+2] est aussi appelée réaction d'annélation assistée par les métaux de transitions. 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 (Trost, B. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5972, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2326).

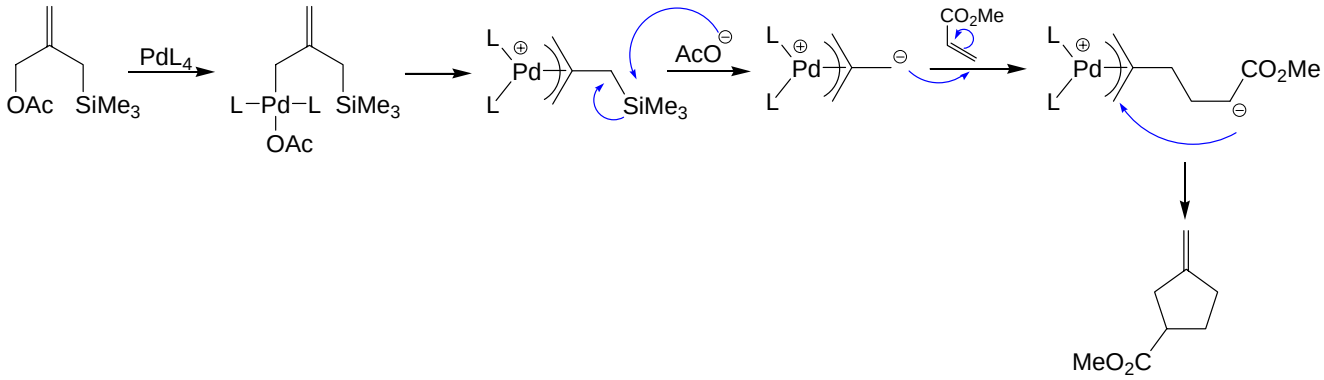
● ***Réaction de Diels-Alder***



● ***Réaction de [3+2]***

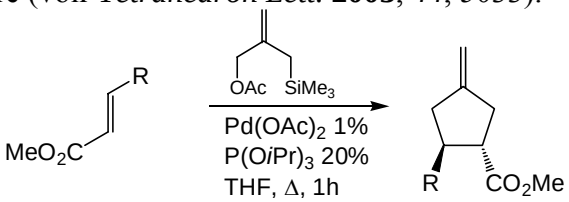


Mécanisme :

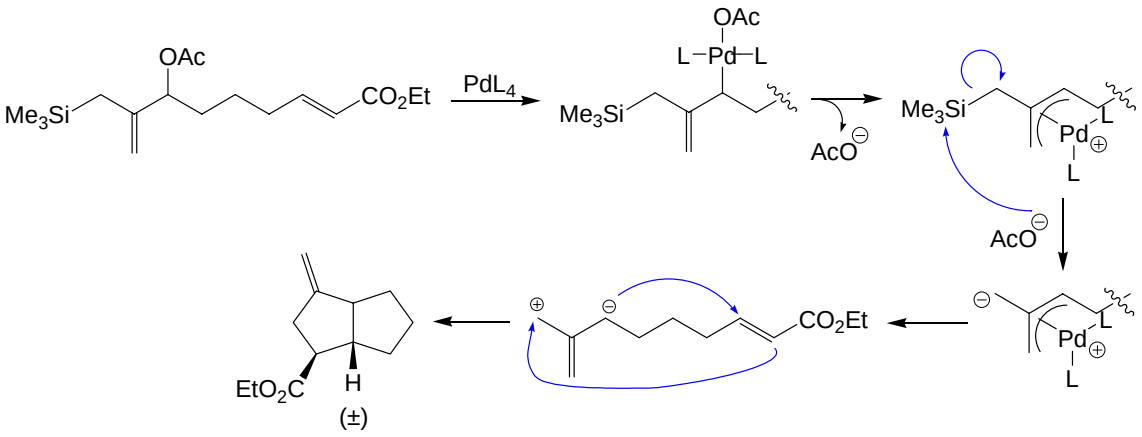


Exemples :

- Version intermoléculaire (voir *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5033).



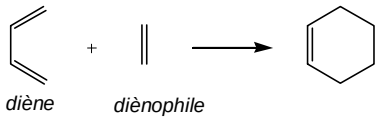
- Version intramoléculaire



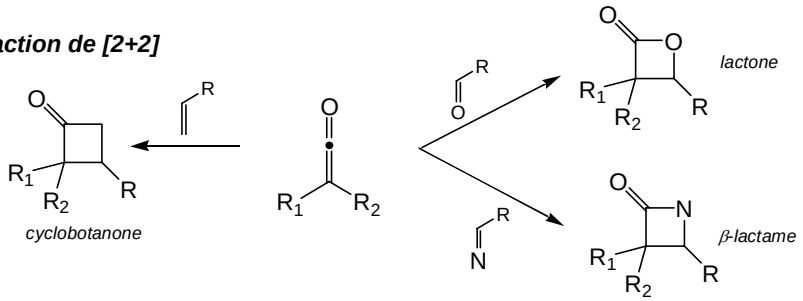
8. Réactions de [2+2]

La réaction de [2+2] fait intervenir deux partenaires mettant en jeu chacun deux électrons. L'approche des deux partenaires est perpendiculaire.

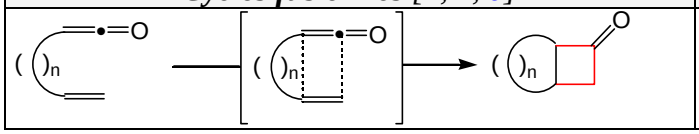
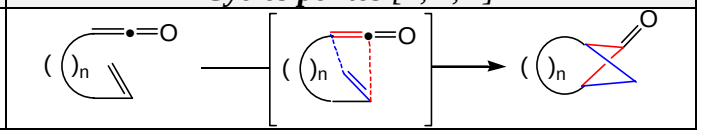
- ***Réaction de Diels-Alder***



- ***Réaction de [2+2]***

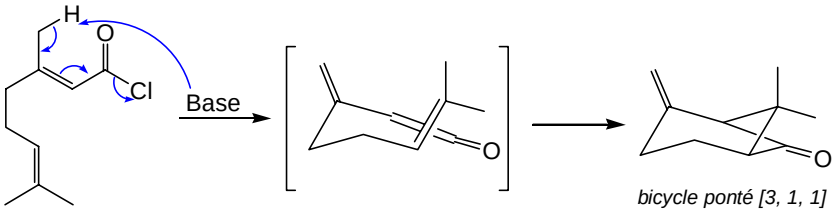


Lors des ces réactions, il n'est pas rare de former des bicycles. Ces bicycles adoptent une nomenclature particulière. Les chiffres entre crochets représentent le nombre d'atomes de carbone qui ne sont pas communs aux cycles.

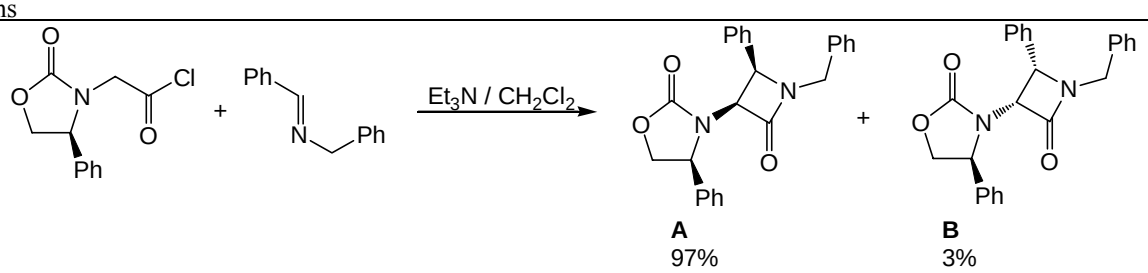
Cycles fusionnés *[n, 2, 0]*	***Cycles pontés*** *[n, 1, 1]*
	

Exemples :

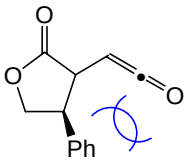
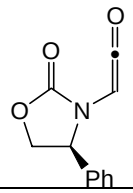
- *Version intramoléculaire :*



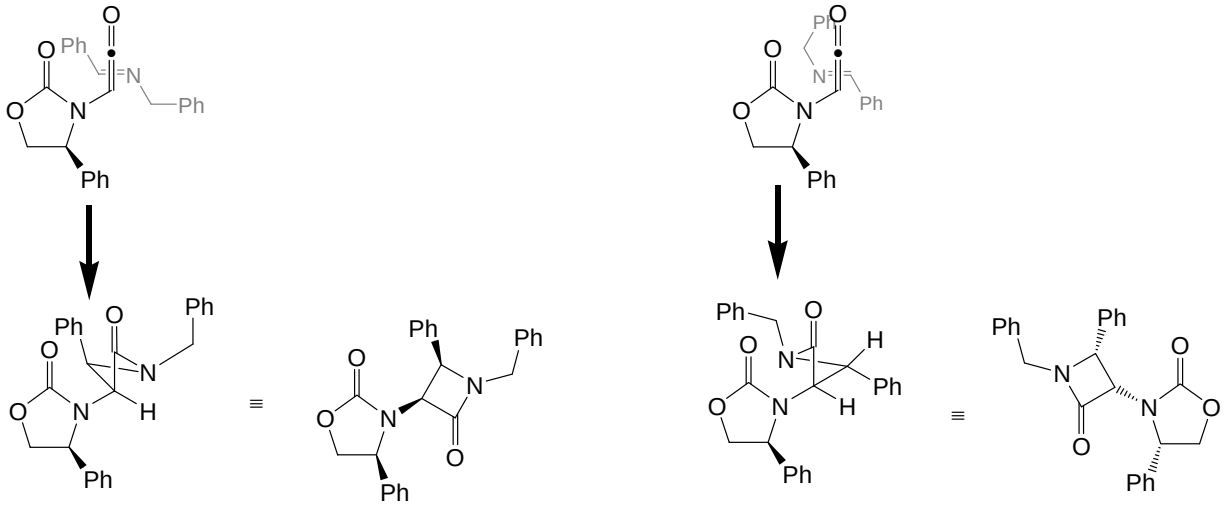
- *Version intermoléculaire :*



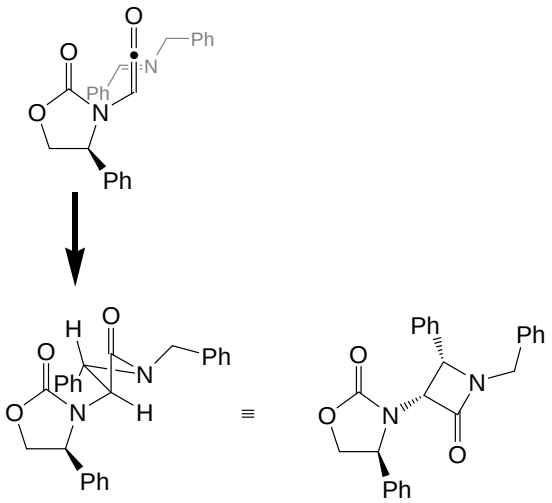
Explication de ce dernier résultat :
Dans un premier temps, il faut regarder la position du cétène par rapport à l'auxiliaire chirale

Forme peu favorable, à cause de la gène stérique du au groupe phényle	Forme favorable, ici il n'y a pas de gène stérique.
	

- 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 :

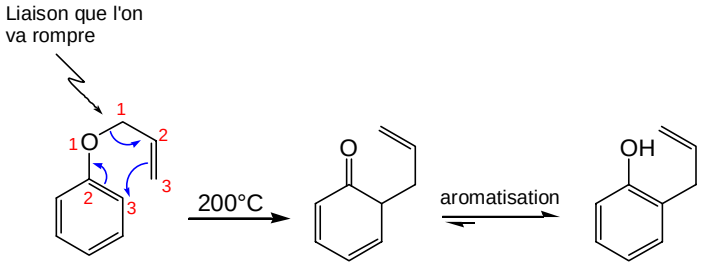


Réarrangements sigmatropiques

1. Généralités

Une sigmatropie est la migration d'une liaison σ le long d'un système π. 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 π. A noter que cette liaison π 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 σ qui a migrée. L'exemple suivant montre donc une sigmatropie de type [3, 3]. L'exemple ci-dessous est un réarrangement de Claisen.

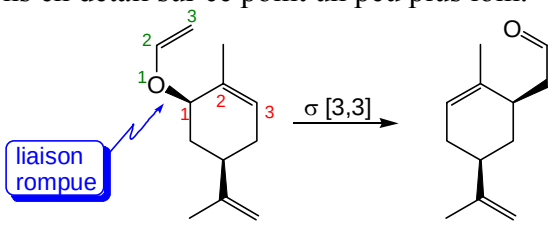


2. Réarrangement de Claisen

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.

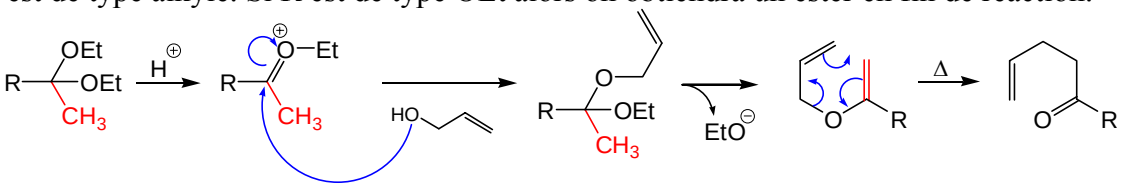
2.1 Transfert de chiralité-1,3

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.

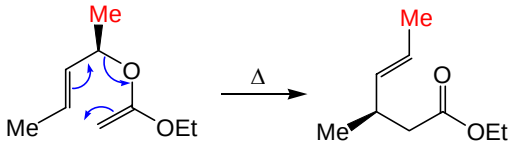


2.2 Méthode de Johnson

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.

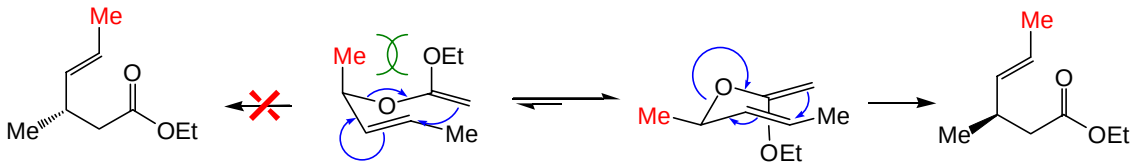


Transfert de chiralité : Basé sur la même méthode, on peut utiliser l'alcool allylique chiral suivant. Au cours du réarrangement on aura conservation de la stéréochimie. Cela est du à l'état de transition, en effet ici on fait un réarrangement [3, 3], donc l'état de transition est de type Zimmerman-Traxler, d'où un très bon transfert de chiralité.

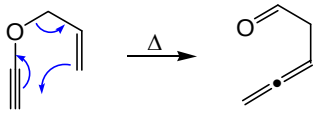


Deux points importants sont à souligner pour cet exemple :

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 revérifier les ordres de priorité selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.
2. La stéréochimie *E* de l'insaturation reste inchangée avant et après réarrangement.



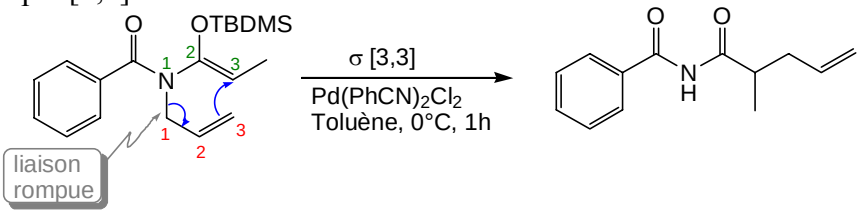
Le réarrangement de Claisen est aussi possible à partir de triples liaisons carbone-carbone (ce qui va alors donner un allène) ou à partir d'une triple liaisons carbone-azote.



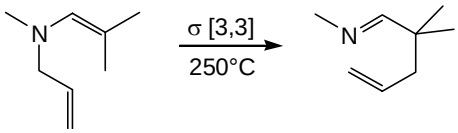
Tous ces réarrangements sont des réarrangements qui se font par chauffage. Par addition d'un acide de Lewis, il est possible de diminuer cette température et ainsi éviter des dégradations ou des polymérisations.

2.3 Réaction d'aza Claisen

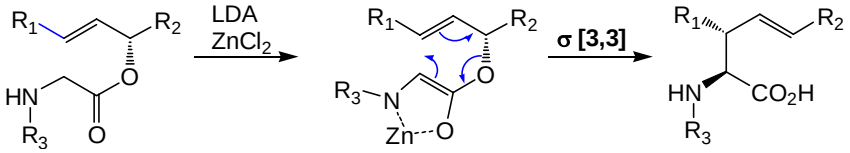
Le réarrangement d'aza Claisen est semblable au réarrangement de Claisen classique à la petite exception que dans le cas de l'aza Claisen il y a un atome d'azote qui intervient. En gros on va rompre une liaison carbone-azote. Dans le cas suivant la réaction est palladocatalysée, alors on ne peut pas 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) :

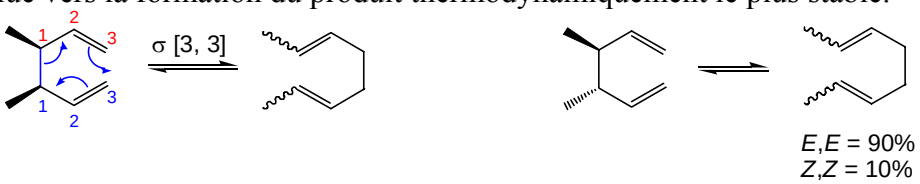


Enfin, un dernier exemple utilisé en synthèse cette fois-ci (Kazmaier, U.; Schneider, C. *Synthesis* **1998**, *9*, 1321) : Dans cet exemple on a un réarrangement de Claisen classique, avec transfert 1,3 de chiralité.



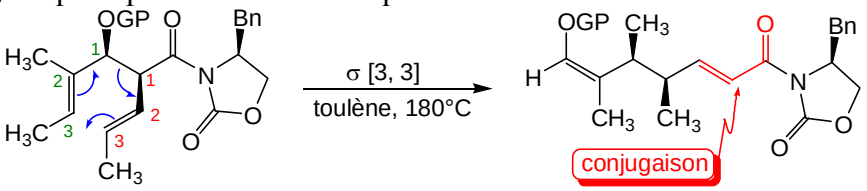
3. Réarrangement de Cope

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.



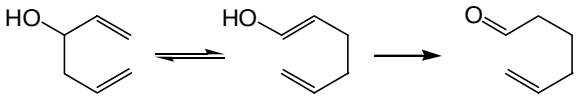
L'addition de complexes de palladium est connue pour faciliter ce réarrangement, comme nous l'avons vu pour le réarrangement de Claisen.

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.



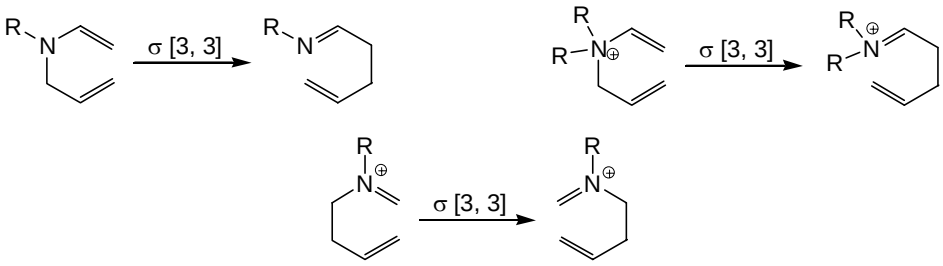
3.1 Oxy-Cope

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.



3.2 Aza-Cope

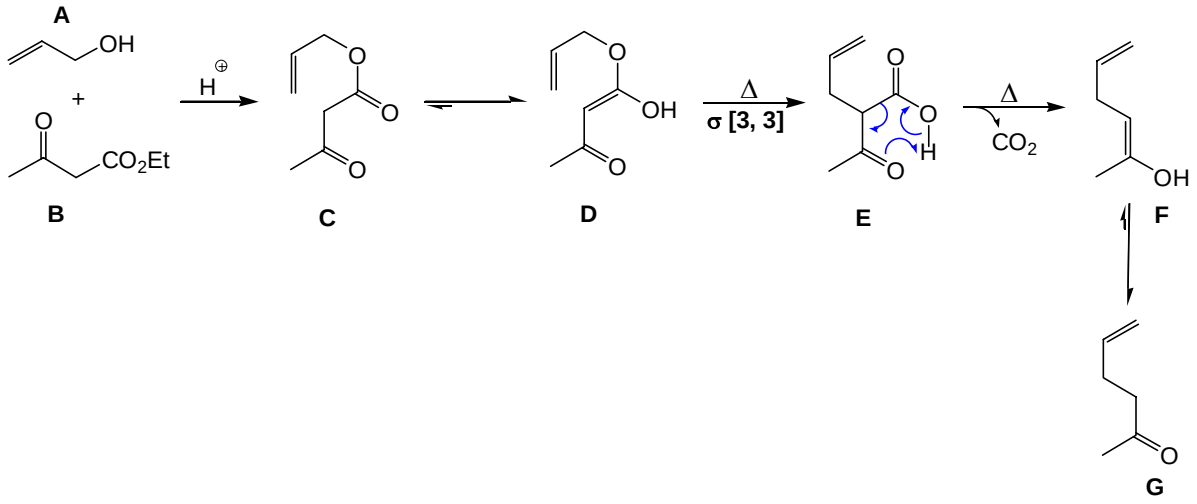
De même que l'on avait observé une réaction d'aza-Claisen, il existe une réaction d'aza-Cope qui fait intervenir un atome d'azote, comme sont nom l'indique… En fait, il existe plusieurs types de réactions d'aza-Cope, comme pour les aza-Claisen, et celles peuvent se faire à partir de molécules neutres ou de molécules chargées comme des ions iminiums.



4. Réarrangement de Carroll

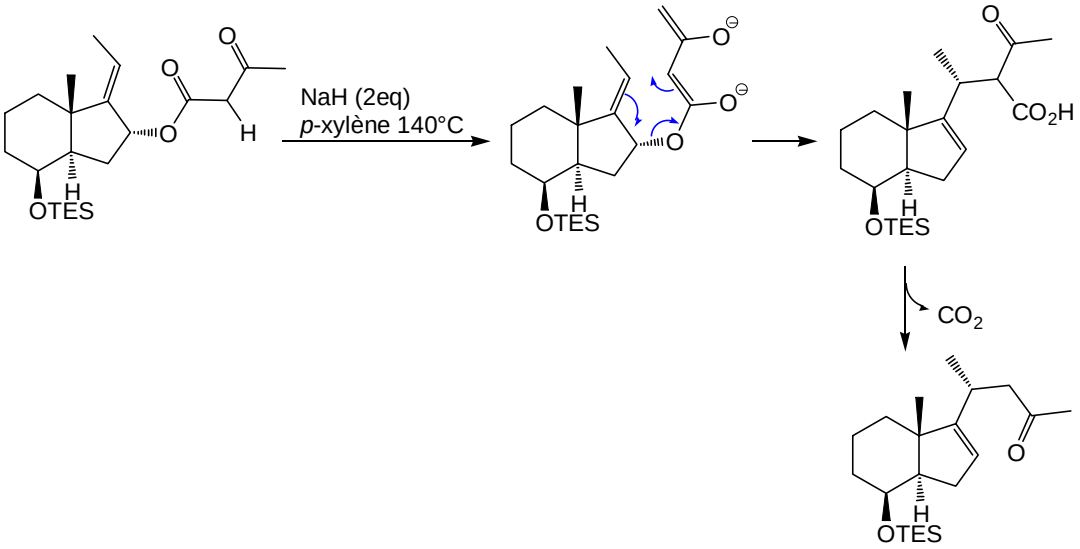
Le réarrangement de Carroll est un réarrangement extrêmement stéréosélectif. (Carroll, K. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704.)

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 énol **D** (majoritaire). C'est cette forme énol **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**.

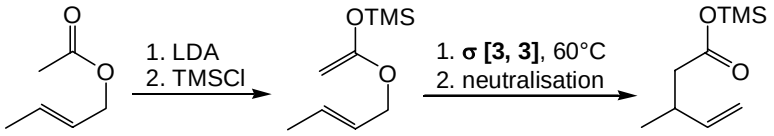


L'exemple ci-dessous met en valeur un réarrangement de Carroll au cours de la synthèse d'une molécule naturelle (Hatcher, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5009).

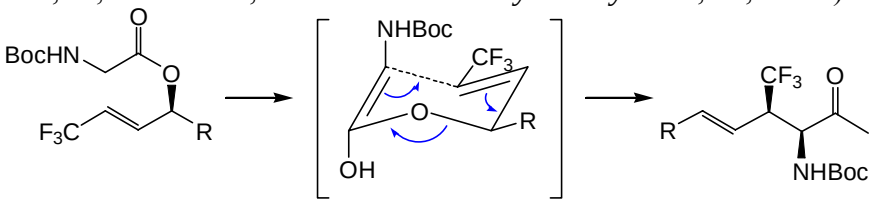
La première étape consiste en une déprotonation par NaH au pied du cétoester. Cette déprotonation se fait à chaud dans le *para*-xylène, et ainsi le réarrangement se fait dans la foulée, ainsi que la décarboxylation ce qui donne directement le produit issu du réarrangement. Alors bien sûr au cours de 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.) :

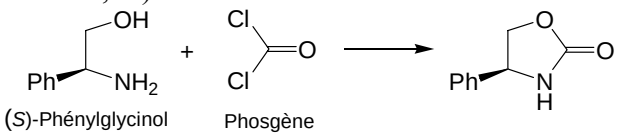


Oxazolidinones d'Evans

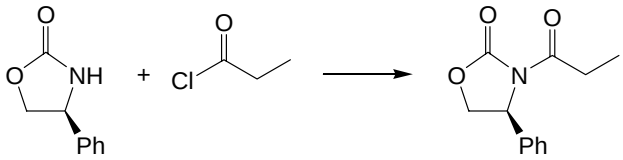
Dans cette page, nous allons développer l'utilisation des oxazolidinones d'Evans pour la synthèse asymétrique. Les oxazolidinones d'Evans sont aussi appelées copules chirales, ce sont en effet des copules qui de part les groupements qu'elles possèdent vont permettre de créer des centres asymétriques de façon contrôlée.

1. Formation des copules

Les copules chirales sont formées par action du phosgène (Cl_2CO) 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, ...).

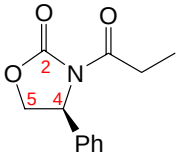


La copule prête, il suffit de faire agir dessus un chlorure d'acide. Le réactif pour la synthèse asymétrique est enfin prêt.

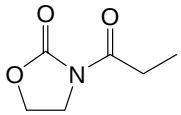
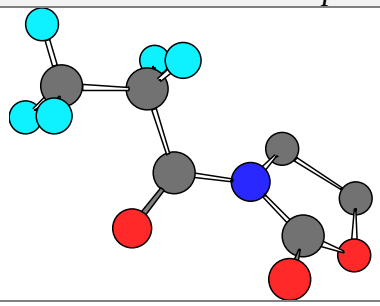


2. Mécanisme d'action

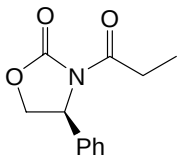
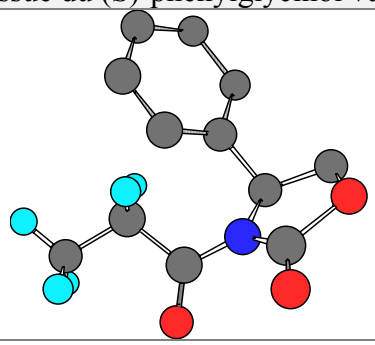
Passons maintenant aux choses sérieuses! Pour cela, dans un premier temps, nous allons numéroter les atomes de notre copule.



Nous voyons donc ici, qu'en fonction de l'aminoalcool 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**.

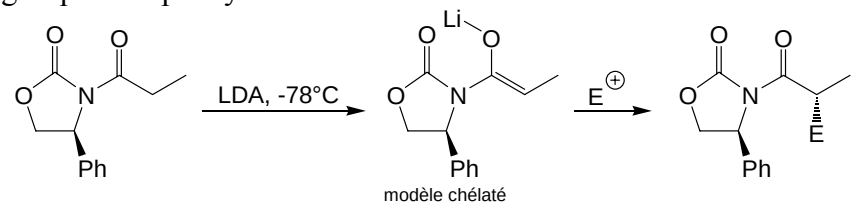
vue en 2D de la copule	*Vue en 3D de la même copule*
	

Regardons maintenant ce qui se passe quand on reprend notre copule issue du (*S*)-phénylglycinol.

copule issue du (S)-phénylglycinol vue en 2D	copule issue du (S)-phénylglycinol vue en 2D
	

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 phényl sur le carbone **4**.

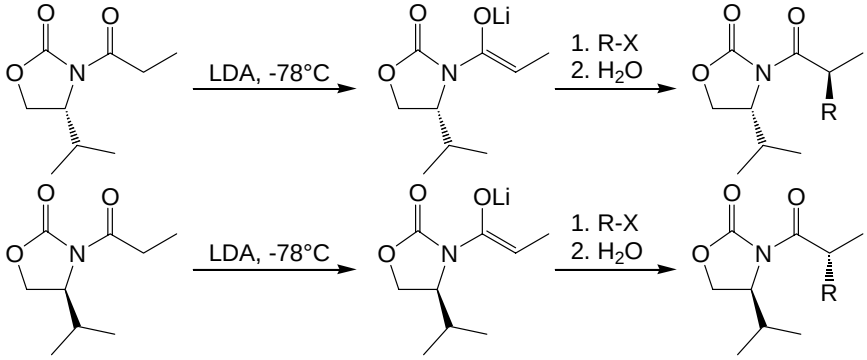


Dans notre exemple, nous avons utilisé le LDA (*L*ithium *D*iisopropyl*A*midure) comme base, nous aurions pu aussi utiliser la base de Hunig ($(iPr)_2NEt$) avec un composé à base de Bore ($(nBu)_2BOTf$). Nous étudierons ce dernier en détail lors de l'aldolisation. Remarquons de plus que le Lithium utilisé avec le LDA a l'avantage de se chélater avec le groupement carbonyle de l'oxazolidinone.

3. Addition d'électrophiles

3.1 Alkylation

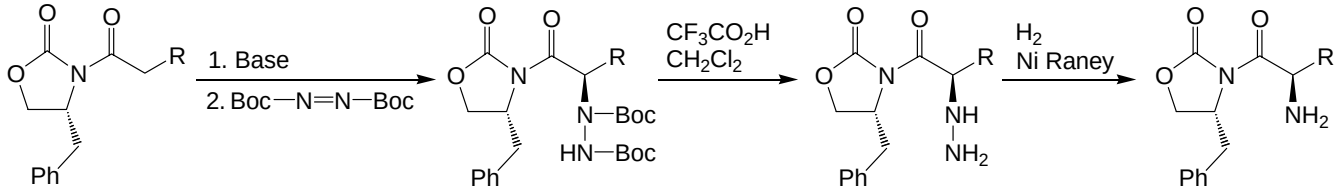
Dans ce cas, l'électrophile que l'on utilise est un dérivé halogéné de type R-X et c'est le groupement -R que l'on introduit. Le composé électrophile peut être : $PhCH_2Br$, $CH_2=C(Me)CH_2I$, $CH_2=CHCH_2Br$, $PhCH_2OCH_2Br$, EtO_2CH_2Br, EtI, MeI, ...



Référence Bibliographique : D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Marthe, *J. Am. Chem. Soc*, **1982**, *104*, 1737-1739.

3.2 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 :

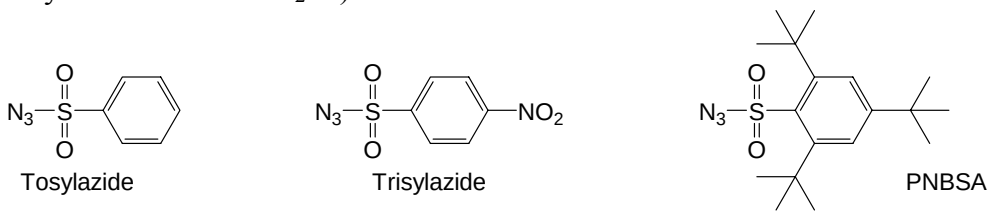
1. Pour une fois notre oxazolidinone de départ contient un groupement -R qui n'est pas un méthyle. Ce groupement peut être : $-CH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2Ph$, -Ph, $-CHMe_2$, $-CMe_3$, ...
2. Le groupement -Boc est celui que l'on utilise pour protéger la fonction azote, et a pour formule Me_3C-O-CO-.

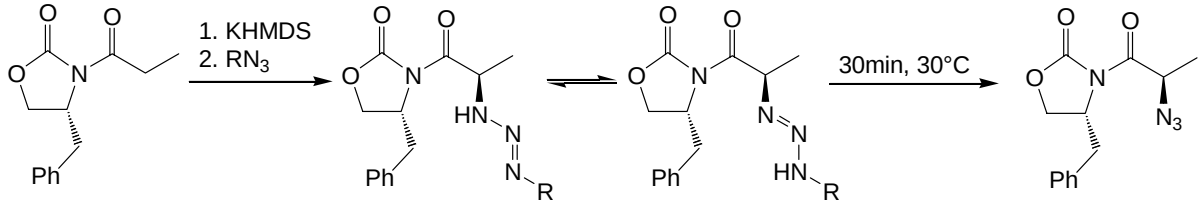
Référence Bibliographique : D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395-6397.

3.3 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°C et conduit au groupement azide. (Bn : représente le groupement Benzyle c'est-à-dire $-CH_2Ph$).

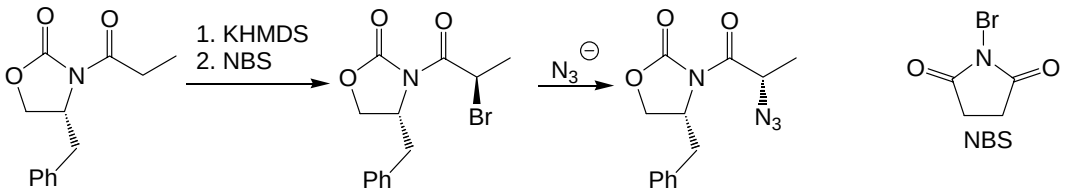




Référence Bibliographique : D. A. Evans, T. C. Britton, *J. Am. Chem. Soc*, **1987**, *109*, 6881-6883.

3.4 Bromation

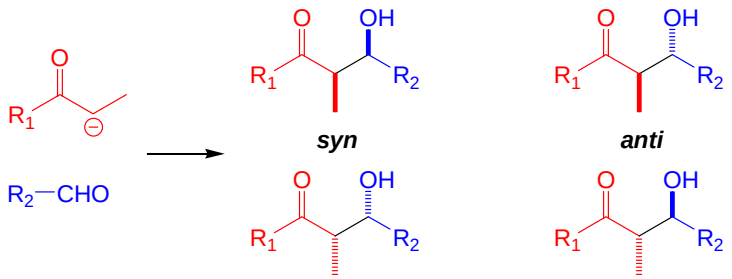
La réaction de bromation permet d'introduire un brome sur notre substrat. Le problème étant que, là encore, le brome n'est pas vraiment un électrophile, il va donc falloir trouver une entité capable de générer un Br^+. L'affaire est d'autant plus intéressante que le brome est un bon groupe partant, on 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).



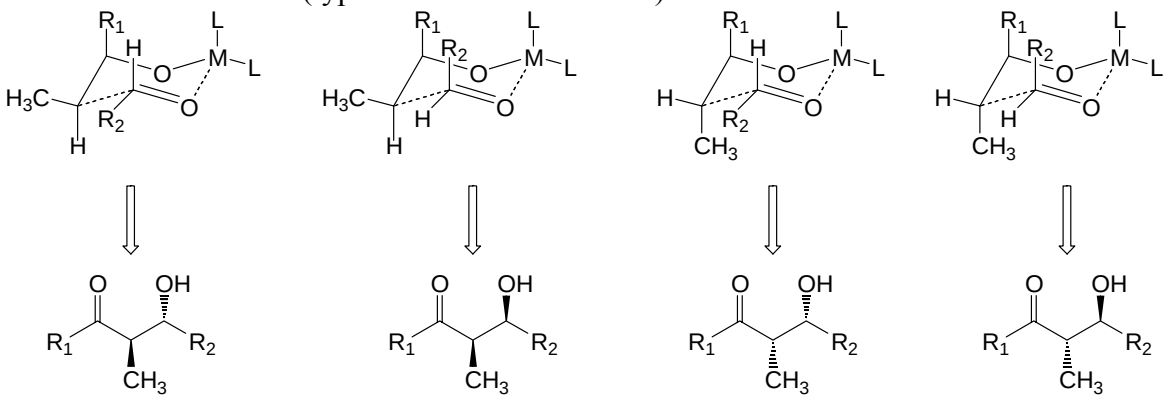
Référence Bibliographique : D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *11*, 1123-1126.

4. Condensation aldolique

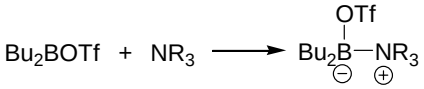
Lors de la condensation aldolique, on peut obtenir 4 produits, 4 diastéréoisomères.



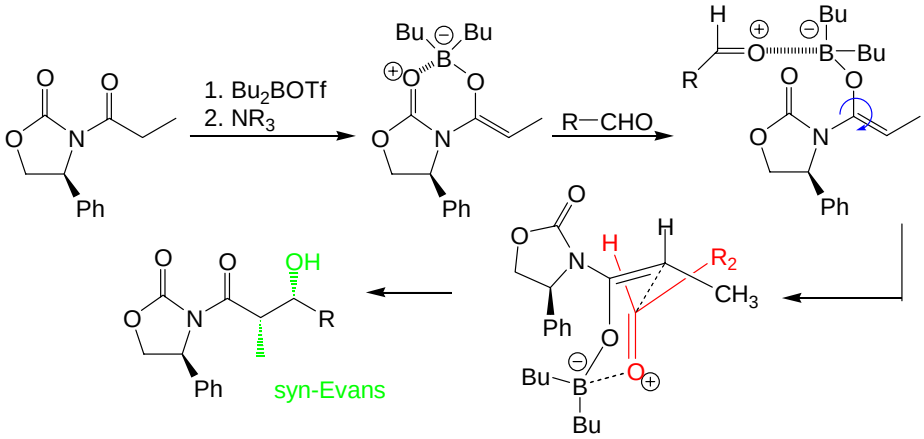
- Modèle de Zimmermann-Traxler : Le contrôle de la diastéréosélectivité se fait à l'aide d'un modèle de Zimmermann Traxler. Chacun des 4 diastéréoisomères précédent est issu d'un état de transition chaise (type Zimmermann-Traxler).



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.

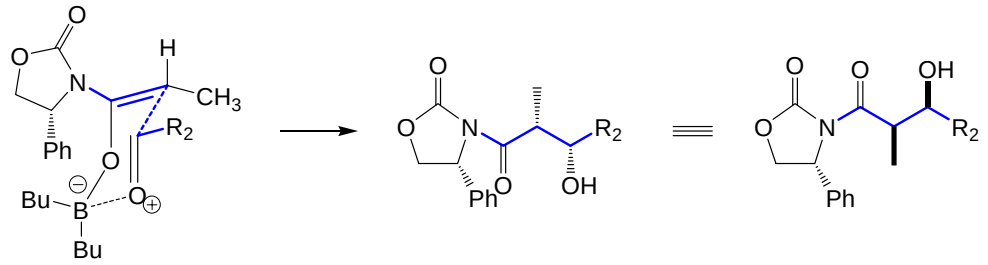


L'intérêt d'une telle base c'est qu'avec ***1 équivalent*** de Bu_2BOTf le Bore se chélate avec les deux groupements carbonyles de l'oxazolidinone, mais dès que l'on approche l'aldéhyde, le chélate se rompt (notamment à cause des interactions 1,3 diaxiales) et il se forme un chélate entre l'aldéhyde 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.

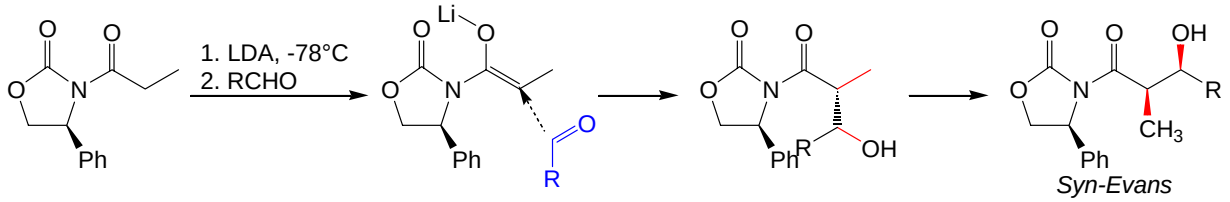


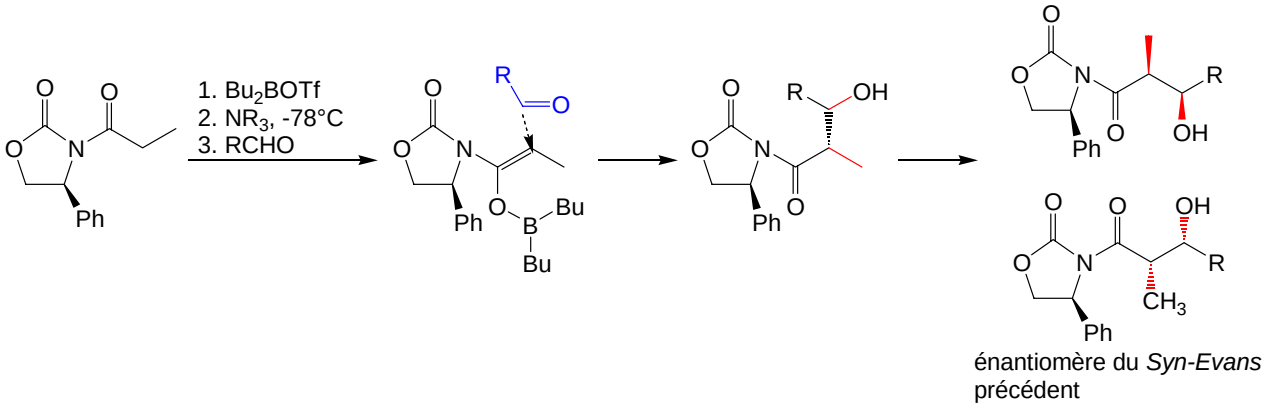
Remarque : sur ce schéma on voit bien que dans la représentation chaise on a pris garde de mettre l'aldéhyde vers l'arrière, ce qui est normal puisque sur la face avant on a le groupement phényl de la copule.

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.

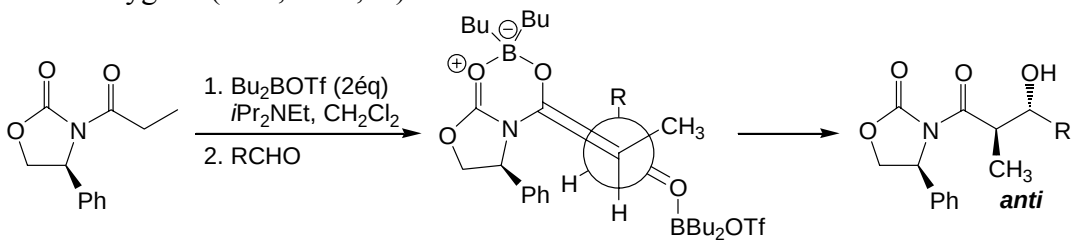


Conclusion : On note qu'avec **1 équivalent** de Bu_2BOTf on doit passer par le modèle de Zimmermann-Traxler, en éloignant les deux groupements carbonyles de la molécule. Alors qu'en utilisant le LDA il suffit juste de choisir l'approche de l'électrophile selon la face la moins encombrée. Dans le deux 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 Bu_2BOTf 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 gène stérique, gène 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 Bu_2BOTf on aura alors :

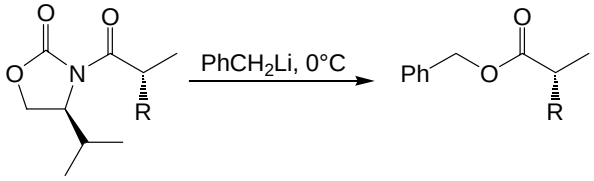
Acide de Lewis	Equivalent	Produit majoritaire
Et_2AlCl		Produit *anti* car l'aluminium a le même comportement que le Bore.
$SnCl_4$	0.5eq	Formation du composé *anti*, car l'étain peut se chélater à deux groupements carbonyles, ce qui revient à mettre deux équivalents de Bore.
$SnCl_4$	2eq	Le produit majoritaire est le *syn* énantiomère de celui que l'on obtient si on ne met qu'un équivalent de BuB_2OTf.

5. 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 α de la cétone.

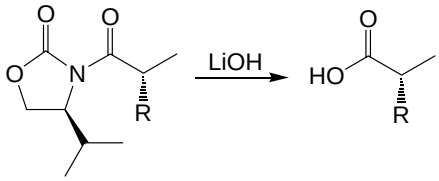
5.1 Méthode permettant de former un ester

D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Marthe, *J. Am. Chem. Soc*, **1982**, *104*, 1737-1739.



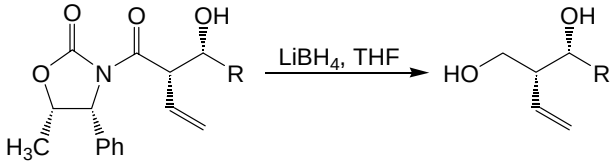
5.2 La méthode utilisant la lithine (LiOH) permet d'obtenir l'acide carboxylique

D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *11*, 1123-1126.



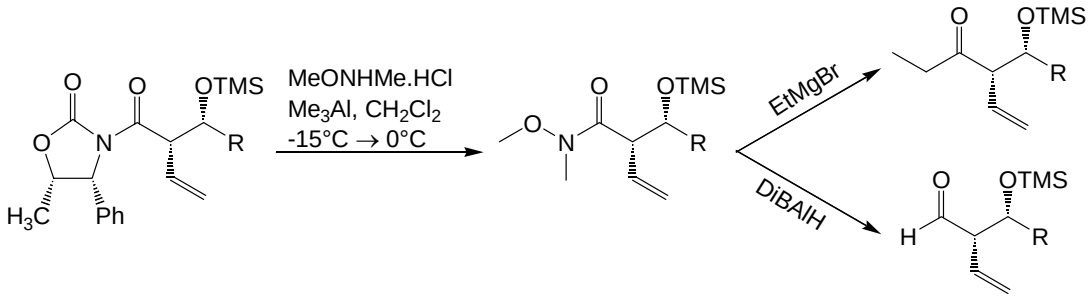
5.3 Déprotection en alcool

Une autre méthode permet de séparer la molécule en la réduisant directement en alcool primaire, pour cela on utilise $LiBH_4$ ou $LiAlH_4$: D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartoli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *41*, 4957-4960.



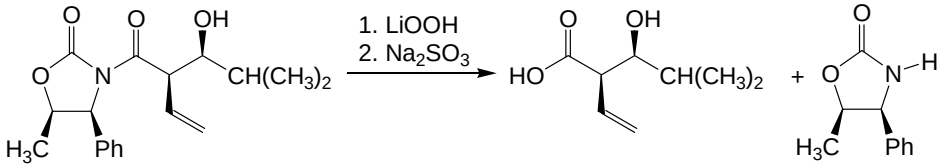
5.4 Formation d'un amide de Weinreb

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 DiBAlH 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.



5.5 Problèmes liés à la déprotection

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 LiO_2H, préparé à partir de LiOH et H_2O_2. D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *49*, 6141-6144.



Chimie radicalaire

1. 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).

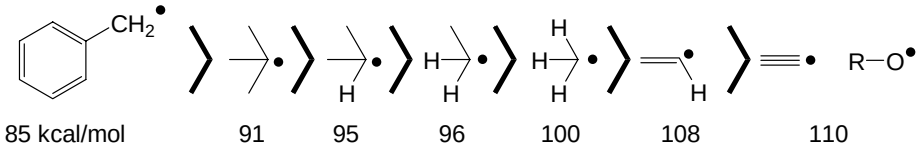
1.1 Coupure homolytique

STOP A ne pas confondre avec les carbènes, les carbocations, et les carbanions qui, bien que très réactifs, sont issus de coupures hétérolytiques.

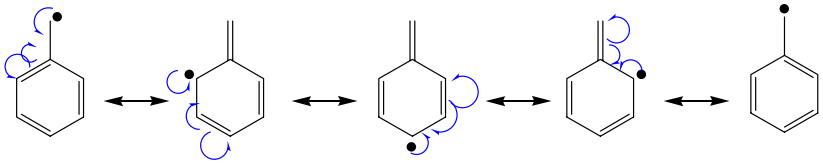
Un radical peut aussi être formé à partir d'un cation, par gain d'un électron, ou à partir d'un anion par perte d'un électron.

1.2 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 étudier la force de la liaison C-H, rompue pour donner naissance au radical).

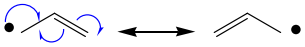


Conclusion : Il est plus facile de former un radical benzyle qu'un radical tertiobutyle, etc… La stabilité du radical benzyle est due à sa résonance. Par résonance le radical va se retrouver délocalisé sur le cycle.



1.3 Les radicaux allyliques

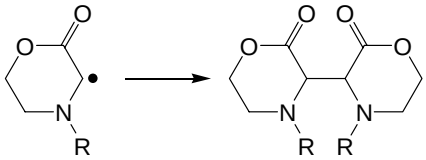
Ces radicaux peuvent être stabilisés par résonance.



STOP En chimie radicalaire, les flèches pour les mécanismes réactionnels sont des demi flèches impliquant la migration d'un seul électron.

1.4 Radicaux capto-datifs

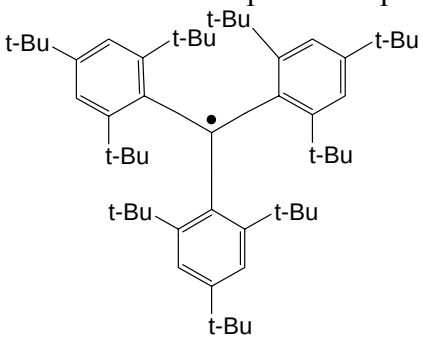
Un radical capto-datif est un radical qui en α possède un groupement électrodonneur, et en α' un groupement électroattracteur. Ce type de radicaux a la propriété de donner des réactions de couplage.



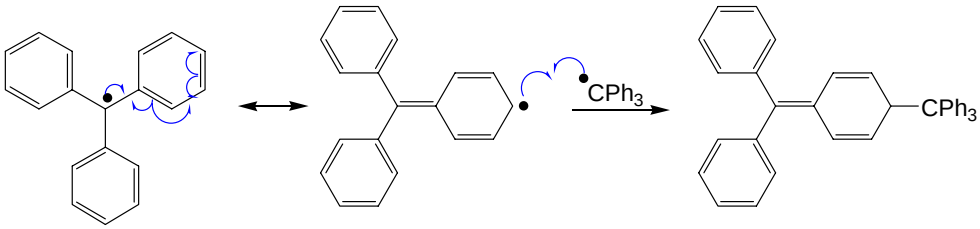
Certaines fois, les effets électroattracteur et donneur sont tels que le radical peut être stabilisé, ce qui permet de le conserver, mais c'est un phénomène très rare.

1.5 Radicaux persistants

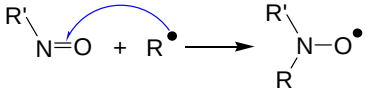
Ce sont des radicaux stable qui ne se dimérisent pas. Exemple de radical persistant :



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.



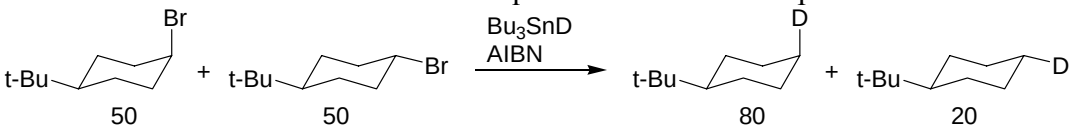
1.6 Stabilisation par formation de radicaux nitrosyles

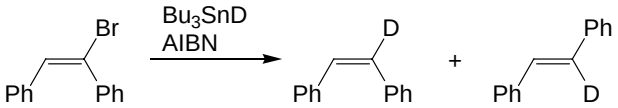


Le radical ainsi obtenu est persistant ce qui va permettre une étude RPE (méthode comparable à la RMN, sauf qu'au lieu de faire l'étude de noyaux, on étudie les électrons)

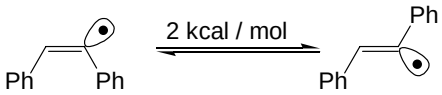
- Stéréochimie : Les radicaux n'ont pas la mémoire de la stéréochimie du produit de départ.

Exemple : Proportions différentes à cause de l'effet anomérique qui favorise la position axiale. L'effet anomérique fait intervenir des notions orbitalaires 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.



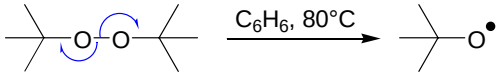
2. Réactions de chaînes

Ces réactions se déroulent en trois étapes

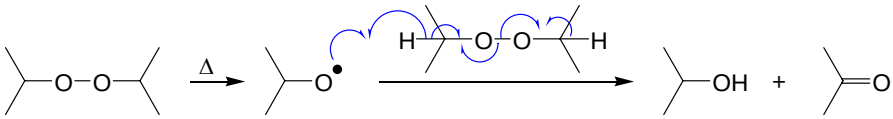
1. **Initiation** : Formation des radicaux à partir d'une espèce qui n'en possède pas, mais qui peut en générer facilement, par rupture de liaison par chauffage.
2. **Propagation** : C'est une étape rapide (plus la réaction est exothermique, plus c'est rapide). Le radical formé au cours de l'initiation 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).



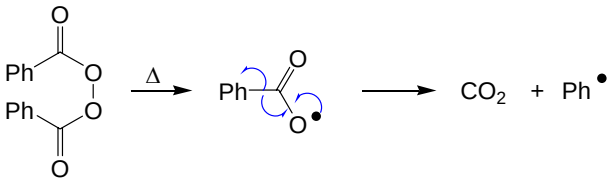
Certains peroxydes possèdent des hydrogènes en α de la fonction peroxyde, il ne faut pas les utiliser, car lorsqu'on les chauffe, ils explosent. La réaction qui se produit est une réaction en chaîne, très violente. Par contre, les produits formés sont inoffensifs.



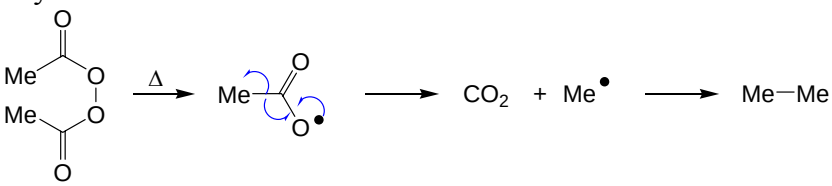
Pour éviter le problème lié aux peroxydes α hydrogénés, il existe plusieurs autres peroxydes que l'on peut choisir.

- Eau oxygénée : (attention ici, on ne tient pas compte de la stœchiométrie)

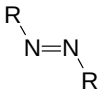
- Benzoyle peroxyde :



- Peroxyde d'acétyle :



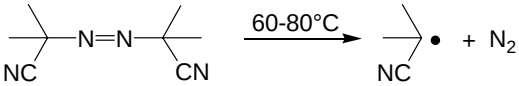
Les composés diazos sont aussi de bons initiateurs de radicaux. On remarque même que les diazos de stéréochimie Z se décomposent plus facilement, et ce à cause de l'encombrement.



(E)

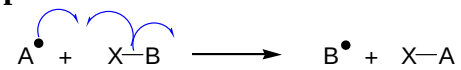
(Z)

Le plus connu de ces composés est l'azobisisobutyronitrile (AIBN)



Pour initier les radicaux, on peut aussi choisir la voie photochimique (réaction rédox).

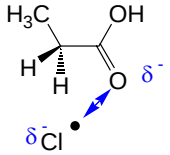
3. Transfert d'atomes ou de groupes d'atomes



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).

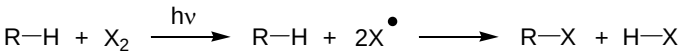
3.1 Transfert d'hydrogène

Formation du radical le plus stable en α du groupe CO_2H.

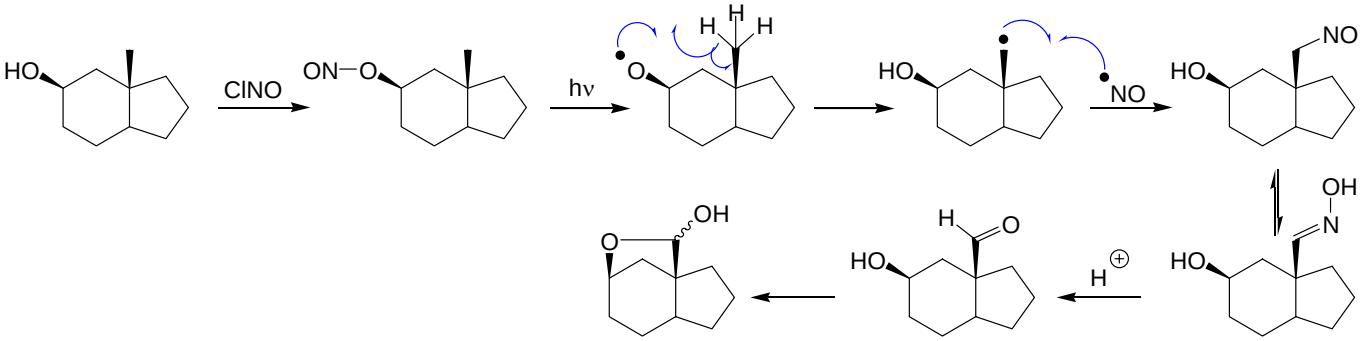


Attention dans ce cas, le radical formé est en β de CO_2H, car lors de l'approche de Cl en α de CO_2H, il y a répulsion de charges électrostatiques entre Cl et O.

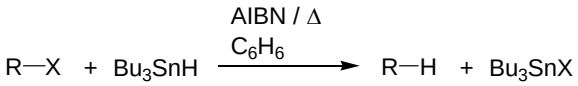
3.2 Halogénation



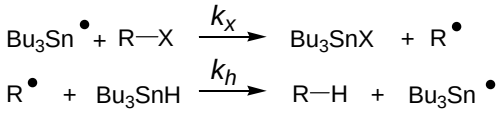
3.3 Réduction de Barton



3.4 Réduction par Bu_3SnH

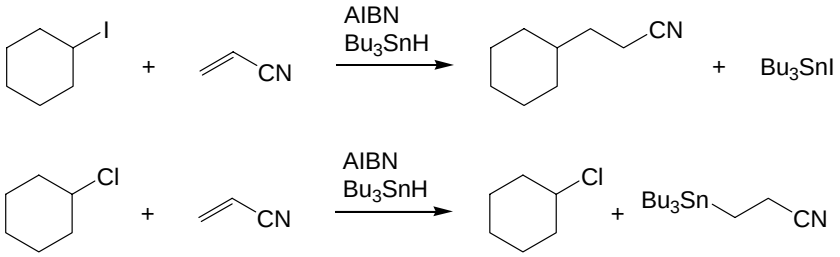


La liaison Sn-X est très solide.
Etude de l'étape de propagation :

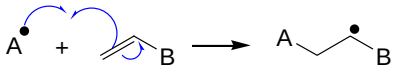


k_X dépend de la nature de X :
X = I $k_x = 10^9\ s^{-1}.\ M^{-1}$
X = Br, SePh $k_x = 10^8\text{-}10^6\ s^{-1}.\ M^{-1}$
X = Cl, NO_2, SPh $k_x < 10^5\ s^{-1}.\ M^{-1}$
$k_h = 2.10^6\ s^{-1}.M^{-1}$

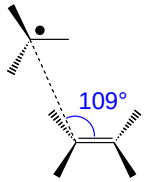
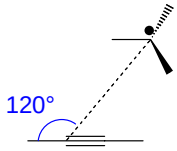
Conclusion : Pour ce type de réaction il est préférable de partir d'un dérivé iodé car sinon on risque de ne pas avoir la formation du produit désiré.



4.1 Réactions d'additions

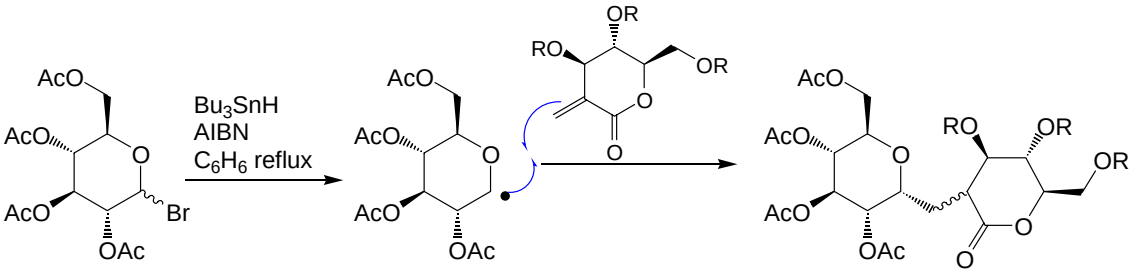


4.1 Etude de l'état de transition

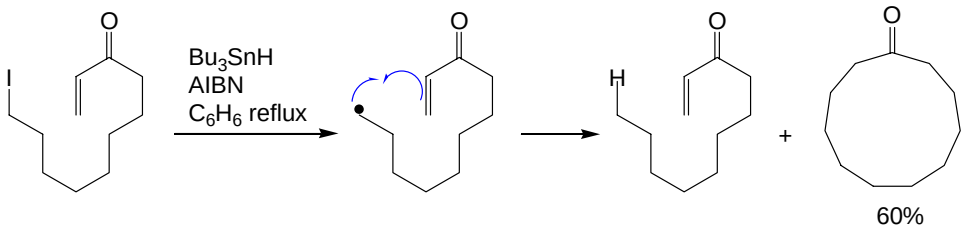
Approche d'un radical sur une double liaison (système trigonal)	Approche d'un radical sur une triple liaison (système digonal)
	

4.2 Réactions avec les glucides

L'anomère α est majoritaire.



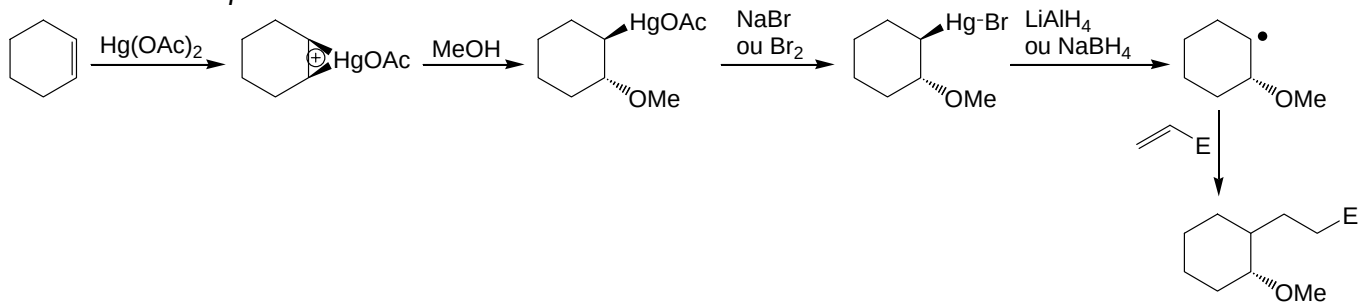
4.3 Réaction intramoléculaire



Les hautes dilutions permettent d'avoir des réactions intramoléculaires. Les très hautes dilutions, permettent aussi de former des macrocycles.

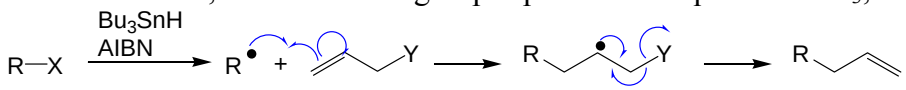
5. Autres réactifs permettant d'obtenir un radical

5.1 Réactif au mercure

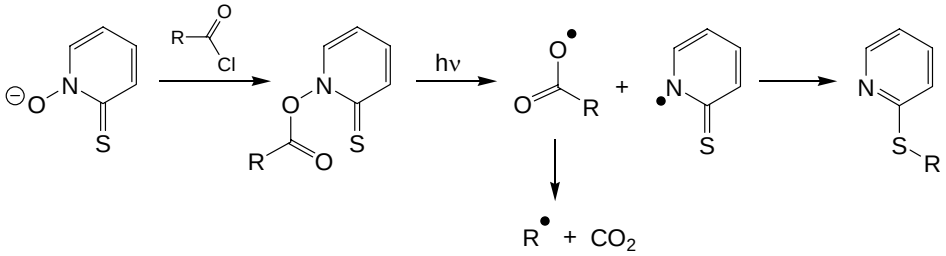


5.2 Les fragmentations

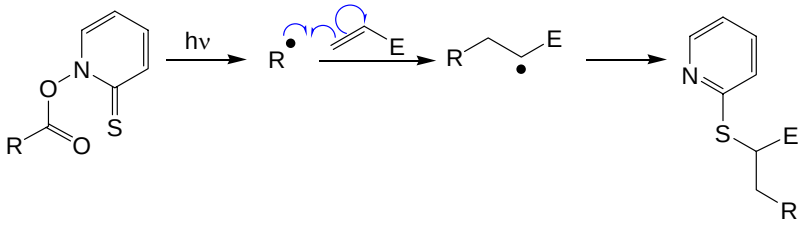
Pour ce genre de réactions, il faut de bons groupes partants tels que Y = SnR_3, SiR_3, X, SePh, SPh.



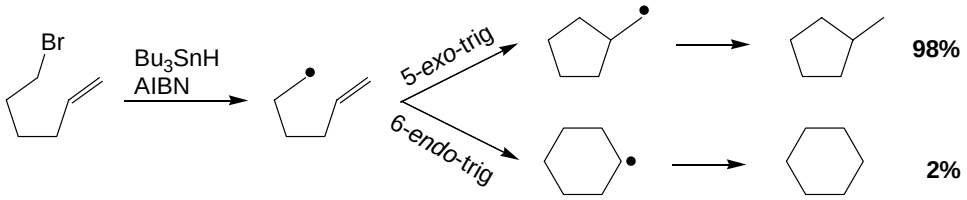
5.3 Thiohydroxamate (méthode de Barton)



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.

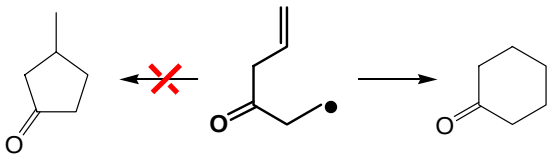


6. Formation de cycles

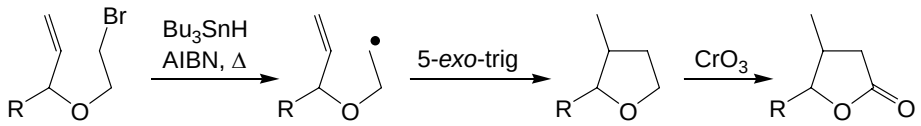


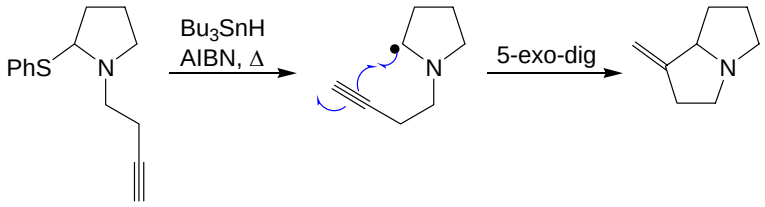
La cyclisation de type 5-*exo*-trig est favorisée par rapport à celle de type 6-*endo*-trig, et ce d'après les règles de Baldwin.

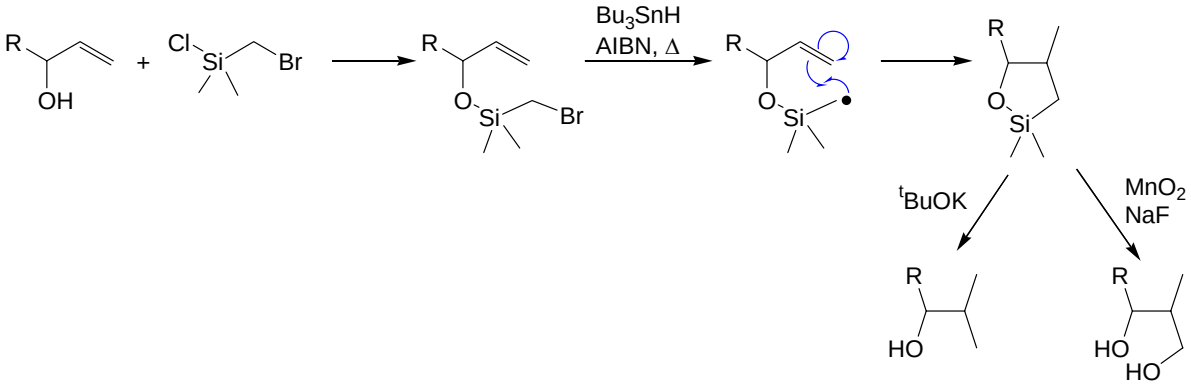
Il existe cependant quelques exceptions, en effet l'angle d'attaque d'un radical sur un système trigonal doit être de 109°.



Exemples :



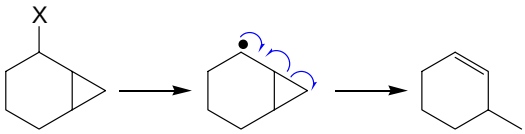




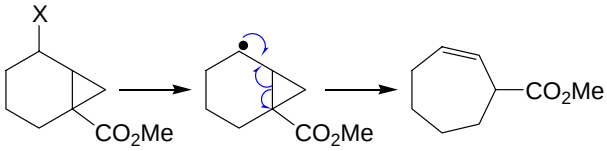
6.1 Radicaux en α d'un cycle

Si on génère un radical en α 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 α d'un cyclobutane.

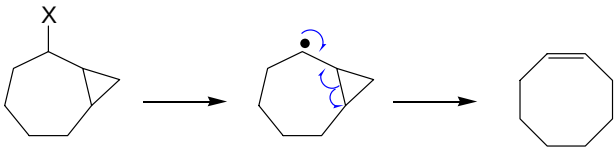
Exemples :



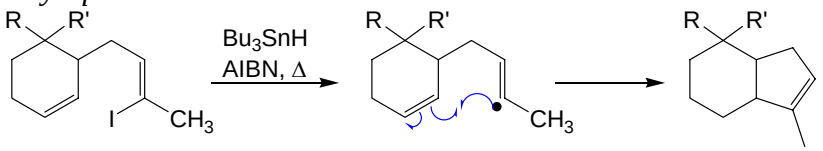
Ici on forme le radical le plus stabilisé c'est-à-dire en α de la fonction ester.



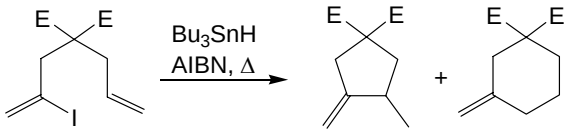
Recouvrement maximum entre les orbitales σ et SOMO (***S***emi-***O***ccupated ***M***olecular ***O***rbital). Il y a rupture de la liaison endocyclique ce qui assure un meilleur recouvrement.



6.2 Radicaux vinyliques

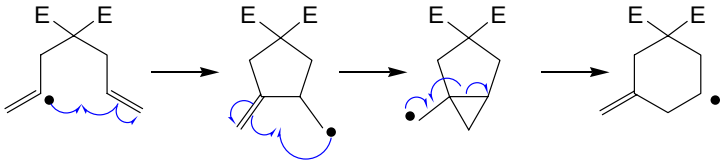


Mécanisme de cyclisation des radicaux vinyliques en fonction de la concentration en Bu_3SnH. On constate donc une très grande importance de la concentration.

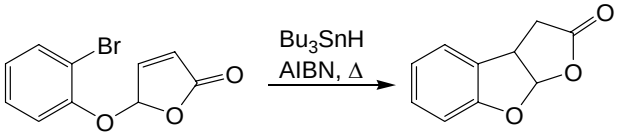


[Bu_3SnH]		
1.7 M	100	0
0.02 M	75	25

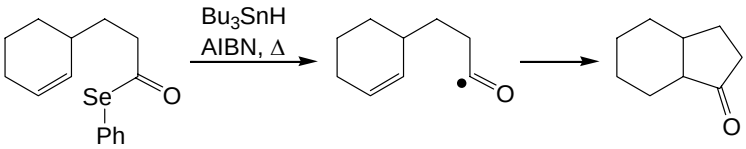
En faisant une étude mécanistique, on constate que le composé cyclique à 6 chaînons n'est pas issu d'une réaction 6-*endo*-trig.



Radicaux aryles : Ici l'intermédiaire radicalaire est stabilisé par la présence de la fonction lactone.

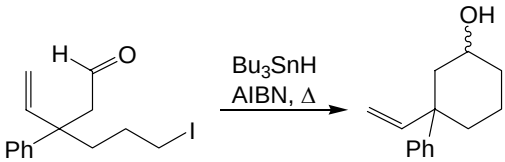


6.3 Radicaux acyles



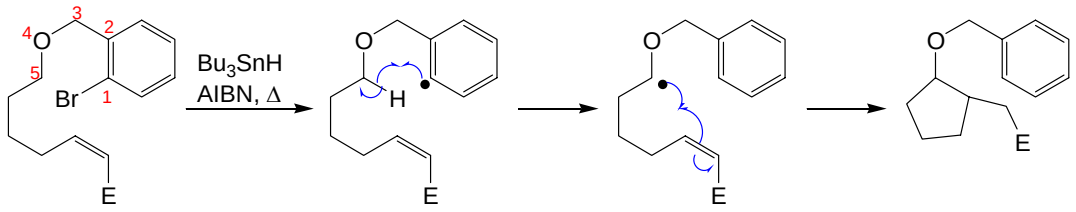
6.3.a Les carbonyles accepteurs

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.



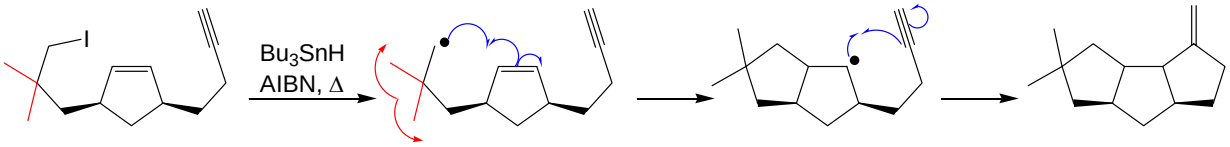
6.3.b Délocalisation des radicaux

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.

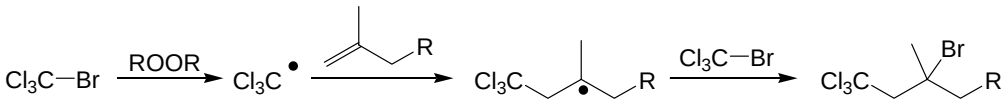


6.3.c Réaction radicalaire en tandem

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 Thrope-Ingold permet donc de favoriser la cyclisation.



6.3.d Transfert d'atomes

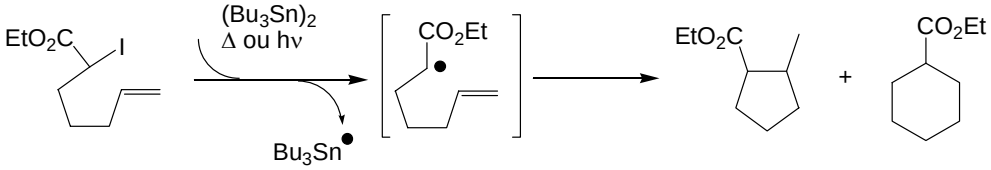


7. Utilisation de $Bu_3SnSnBu_3$

Là aussi le produit formé dépend de la quantité de $Bu_3SnSnBu_3$ introduit :

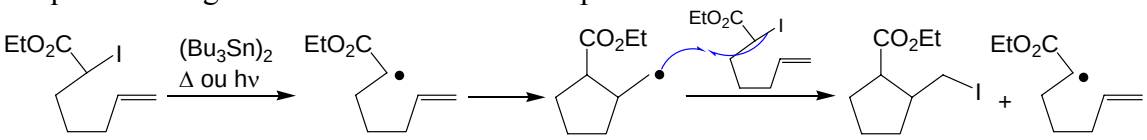
7.1 1 équivalent de $Bu_3SnSnBu_3$

Dans ce cas, on a suffisamment de radicaux $Bu_3Sn^{\bullet}$ pour créer des radicaux à partir du iodé. Le radical ainsi généré n'aura plus qu'à se cycliser.



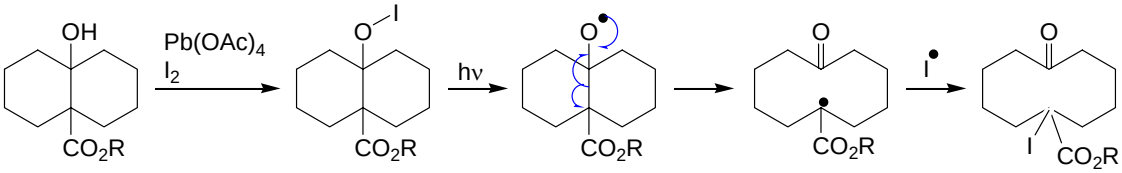
7.2 0.1 équivalent de $Bu_3SnSnBu_3$

Dans ce cas, on ne génère que peu de radicaux $Bu_3Sn^{\bullet}$. Donc après la cyclisation c'est le radical du substrat qui va venir générer un nouveau radical à partir du iodé.



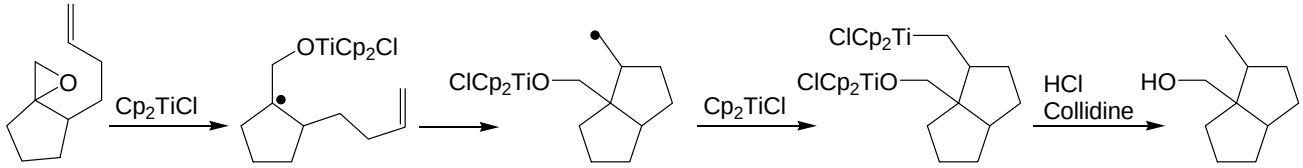
8. Formation de radicaux par d'autres méthodes

8.1 Utilisation de l'acétate de Plomb



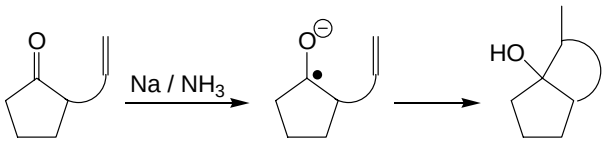
8.2 Utilisation des complexes du titane III

Il y a ouverture de l'époxyde pour former le radical le plus substitué.



8.3 Utilisation des métaux

- Métaux dissout :

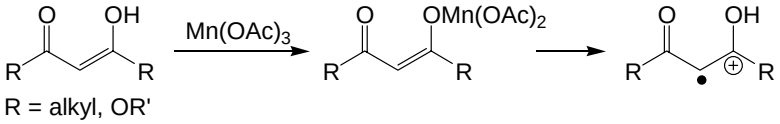


La même réaction peut être faite par irradiation avec de la triéthylamine (Et_3N, hν).

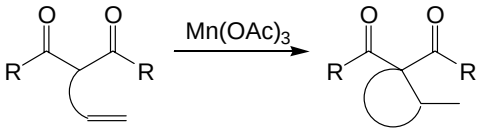
- Iodure de samarium

Exemples :

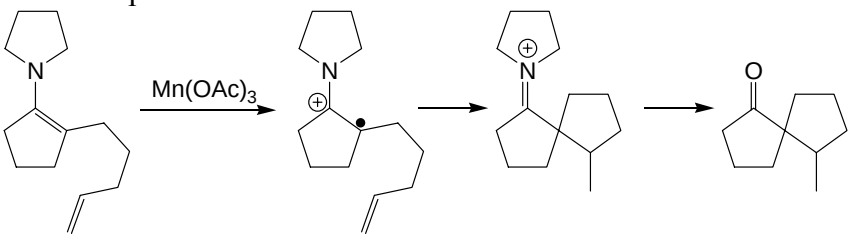
- Méthode de type oxydante :
  - Utilisation de l'acétate de manganèse sur les dicétones :



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 :

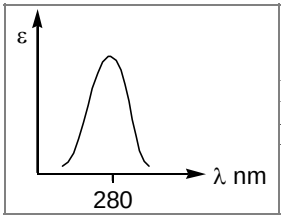
- pas de déchet
- peu coûteux
- permet de mettre en évidence certains intermédiaires
- donne accès à des réactions que l'on ne peut pas faire avec la chimie normale

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.

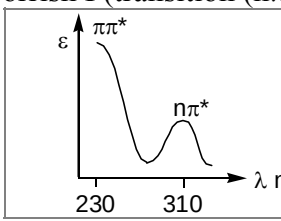


La molécule **A** absorbe à 280nm on pourra faire une réaction photochimique.

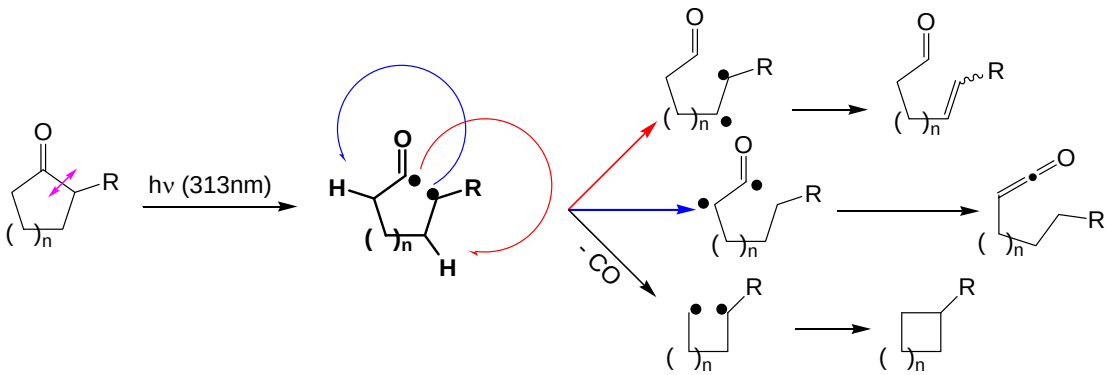
Nous n'aborderons pas ici la théorie avec notamment les problèmes de fluorescence, phosphorescence, l'étude du diagramme de Jablonski, le rendement quantique, les sensibilisateurs. Tous ces points sont développés dans le Carey et Sundberg au chapitre 13.

1. Réaction de Norrish I

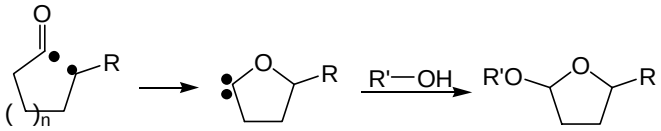
Réaction de Norrish I (transition $(n\pi^*)^1$) : Spectre d'absorption UV d'une fonction cétone :



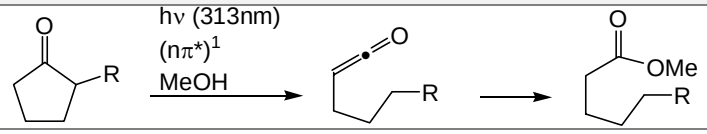
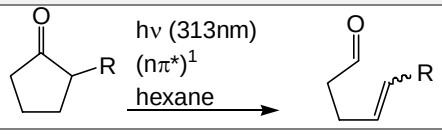
Le déplacement des bandes dépend des groupements R et R'. Pour la réaction de type Norrish I on excite dons l'état singulet $(n\pi^*)^1$.



Si n = 0

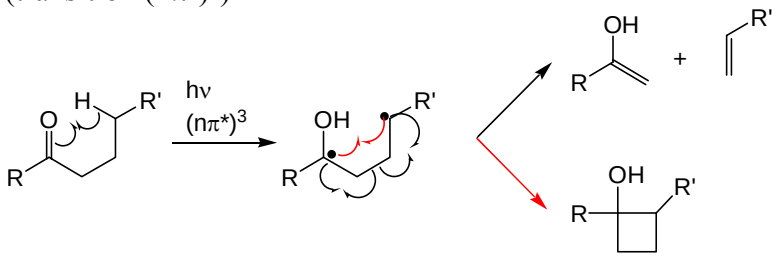


On a vu que le choix du solvant était important, en effet lorsque la même réaction est faite dans le méthanol ou dans l'hexane, le résultat est différent.

Méthanol	Hexane
	

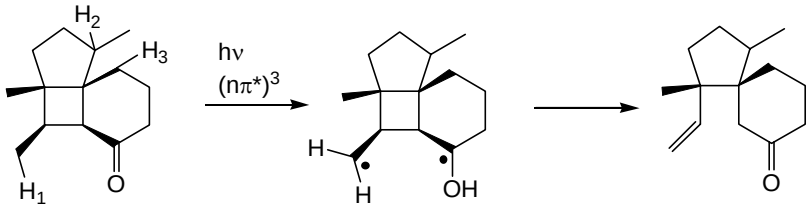
2. Réaction de Norrish II

Réaction de Norrish II (transition $(n\pi^*)^3$)



Pour avoir une réaction de Norrish II, il faut absolument que le H en position γ se trouve dans le même plan que la fonction carbonyle.

Exemple d'application :

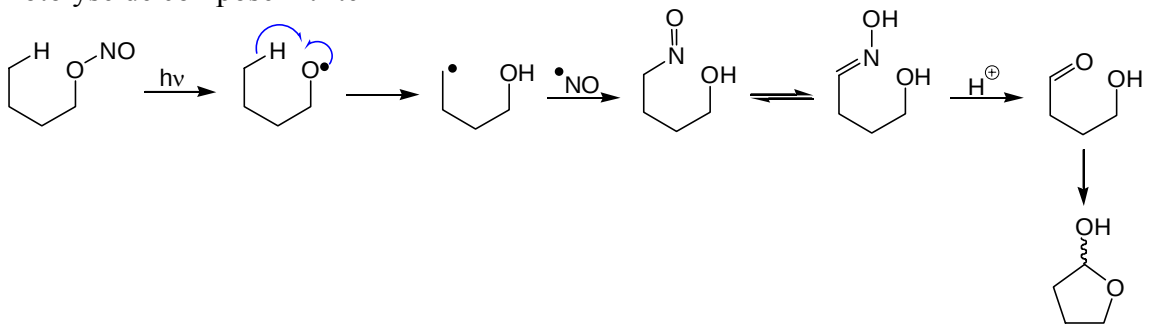


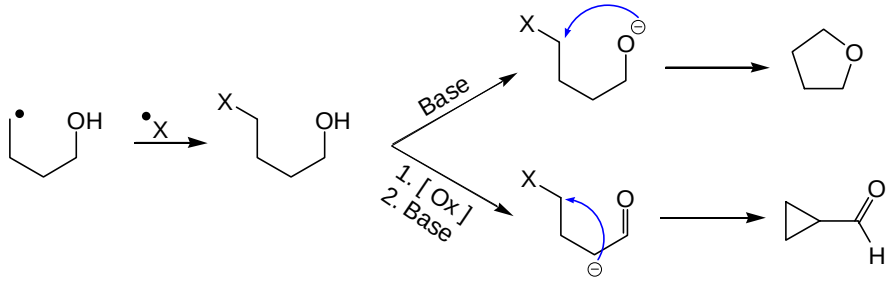
Deux choses importantes dans cette réaction :

- D'abord, dans la seconde étape on remarque un radical en α d'un cyclobutane. Il y a donc ouverture du cyclobutane et formation d'une double liaison. (voir réactions radicalaires)
- En γ 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 γ soit dans le plan du carbonyle. Seul H_1 est dans le plan.

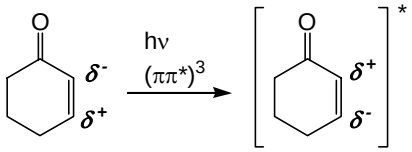
3. Arrachement d'hydrogène 1,5

Photolyse de composé nitrite

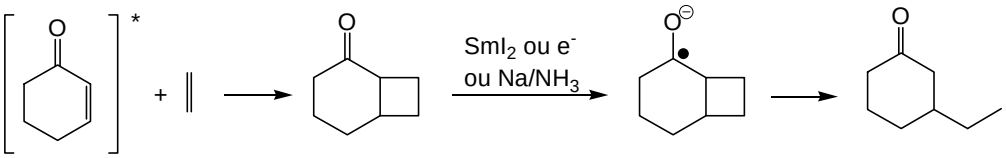




4. Réactions d'énones en photochimie



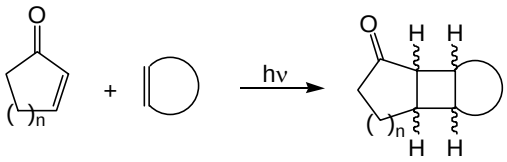
Dans l'état $(\pi\pi^*)^3$ on fait un renversement des charges ce qui peut être intéressant pour les réactions de Diels - Alder.

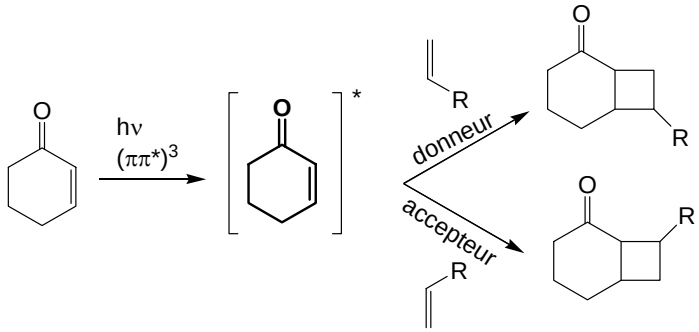


4.1 Cycloaddition intermoléculaire

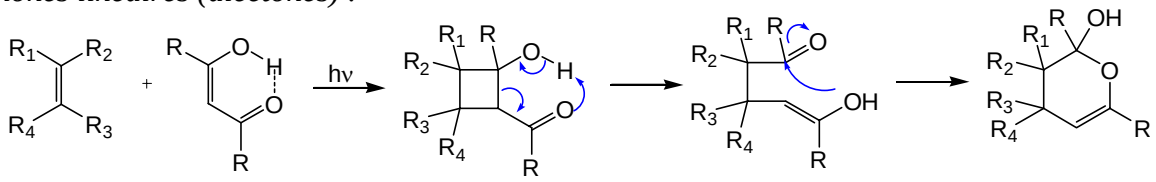
Polarisation de la double liaison en fonction de la nature du groupement R :

donneur	accepteur
δ^+ R δ^-	δ^- R δ^+

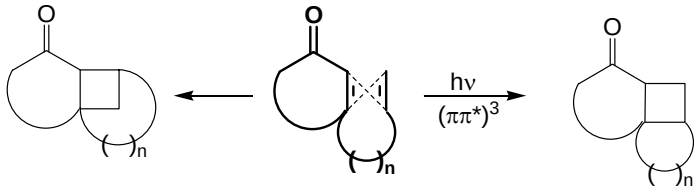


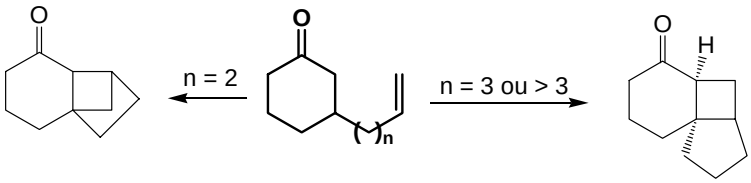


Enones linéaires (dicétones) :



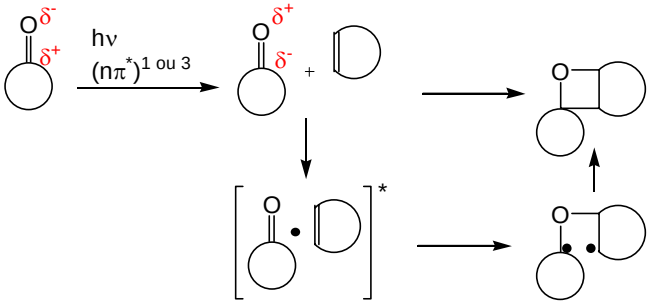
4.2 Cycloadditions intramoléculaires





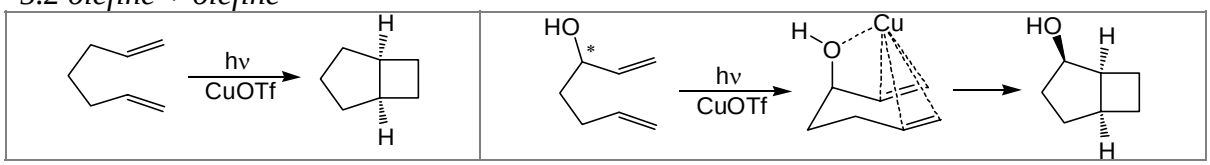
5. Cycloadditions

5.1cétone + oléfine



$(n\pi^*)^1$: bonne sélectivité et stéréosélectivité mais mauvaise régiosélectivité
$(n\pi^*)^3$: mauvaise stéréosélectivité mais bonne régiosélectivité

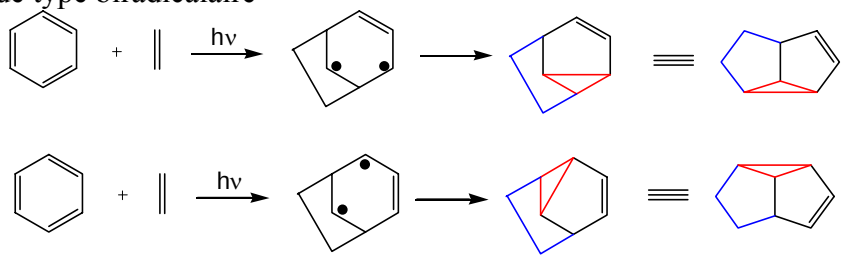
5.2 oléfine + oléfine



Jonction de cycle trans par rapport à la fonction hydroxyle. C'est une réaction qui marche bien pour faire des bicycles 5-4 par contre elle ne marche pas pour les autres bicycles.

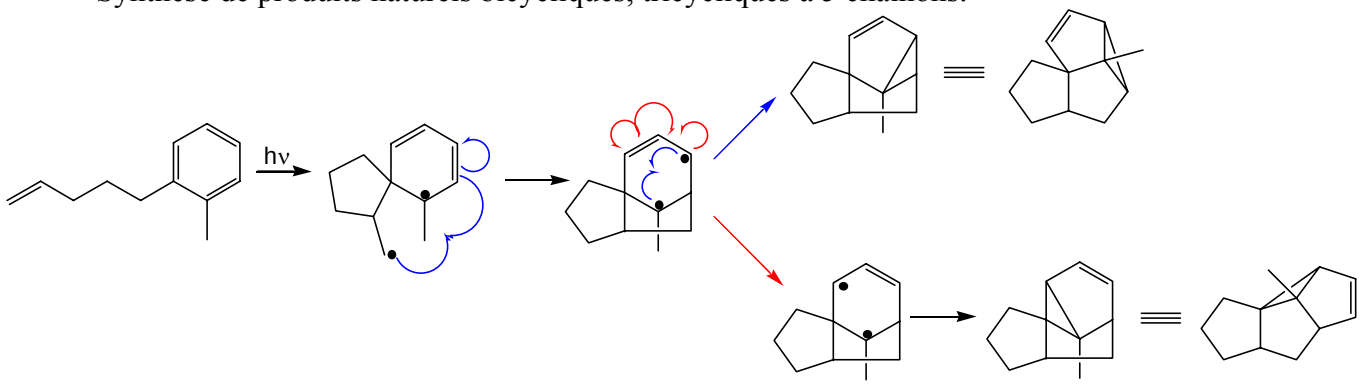
5.3 Cycloaddition de type méta (à 254nm)

Mécanisme de type biradicalaire



5.4 Réaction de Wender

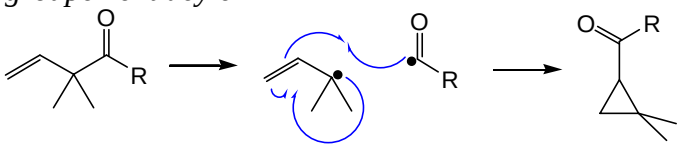
Synthèse de produits naturels bicycliques, tricycliques à 5 chaînons.

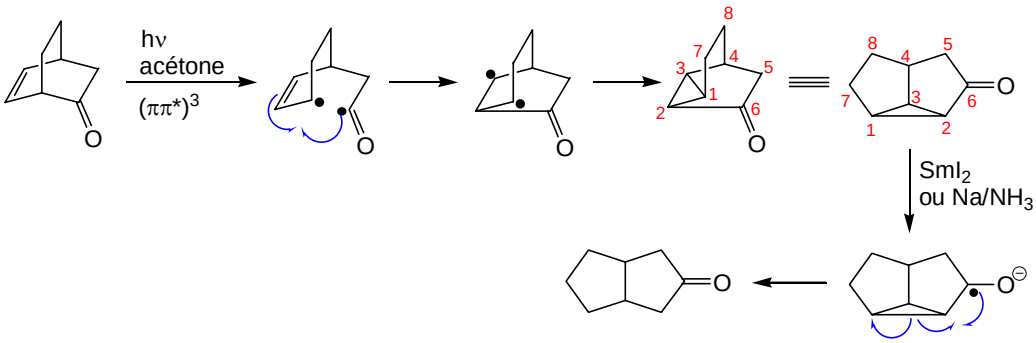


6. Réarrangement oxo-di-π-méthane

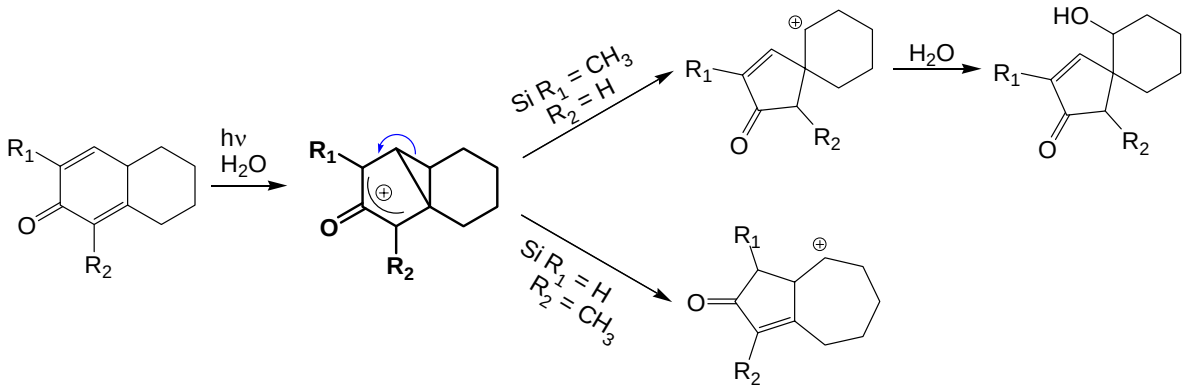
Cétones β,γ-insaturées réactions qui se passe dans l'état $(\pi\pi^*)^3$. La réaction se fait en général dans l'acétone.

- *Migration 1,2 d'un groupement acyle*



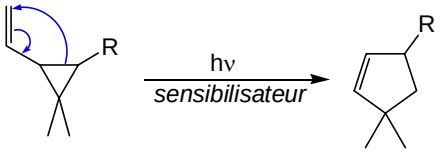


7. Réarrangement de diénones

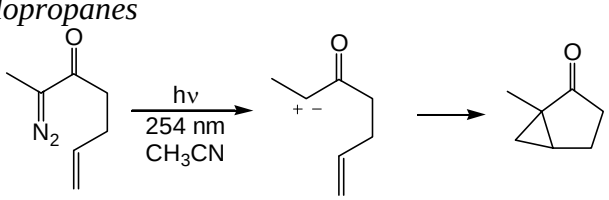


8. Cas de cyclopropanes

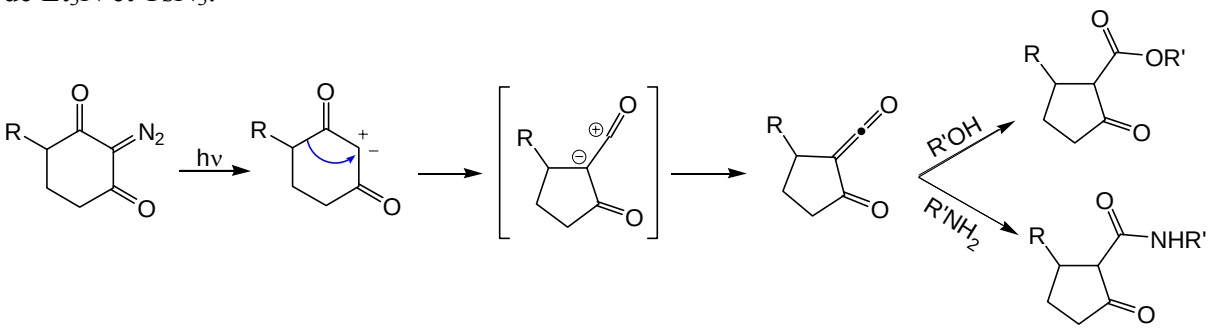
8.1 Cyclopropane vinylique

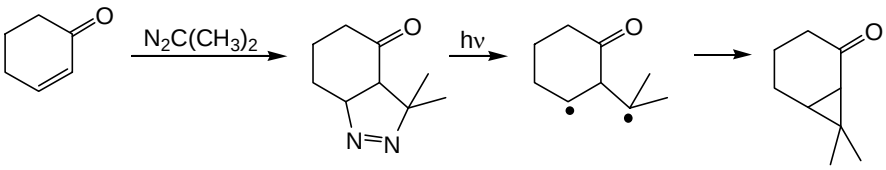


8.2 Formation de cyclopropanes



Pour décomposer les diazo, on utilise des sels de cuivre. La formation de diazodicétones se fait à partir de Et_3N et TsN_3.

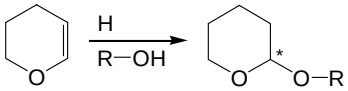
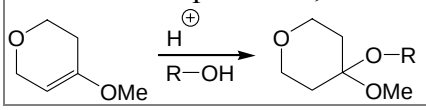
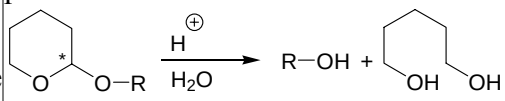




Protection des fonctions alcools, amines et carbonyles

1. Protection des alcools

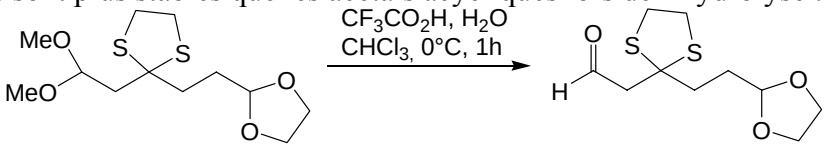
1.1 Protection en fonction acétal

Protection	Déprotection
Pour cela on peut utiliser le DHP (***D***i***H***ydro***P***yranne) :  Cette méthode présente l'inconvénient d'introduire un centre asymétrique. On aura donc deux diastéréoisomères ou des énantiomères, selon la nature du groupe R. Pour éviter ce problème, on utilise un dihydropyranne modifié. 	Déprotection en milieu acide, et en présence d'eau. 

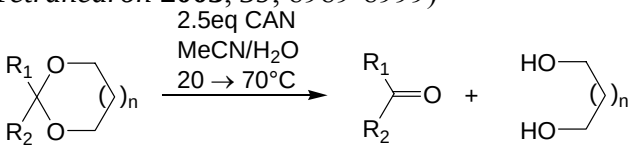
La protection résiste : aux bases, donneurs de H^-, oxydants non acide, $[H_2]$ catalytique, radicaux, réactifs nucléophiles, RMgX

La protection ne résiste pas : H^+

Les acétals cycliques sont plus stables que les acétals acycliques lors de l'hydrolyse :



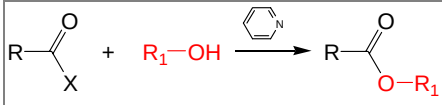
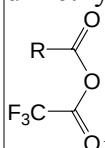
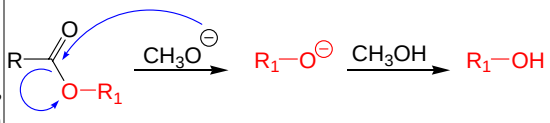
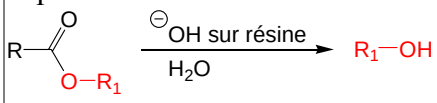
Exemple de déprotection : (*Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989-8999)

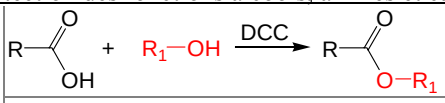
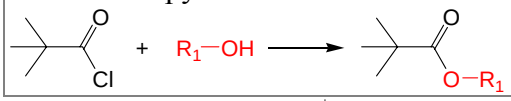


R_2 = Alkyl ou H

1.2 Protection en fonction ester

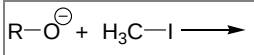
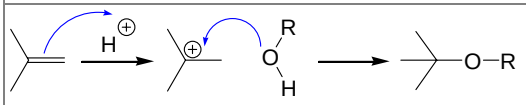
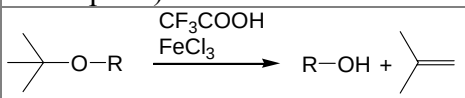
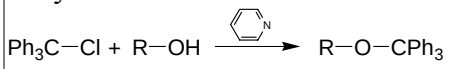
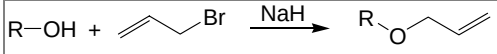
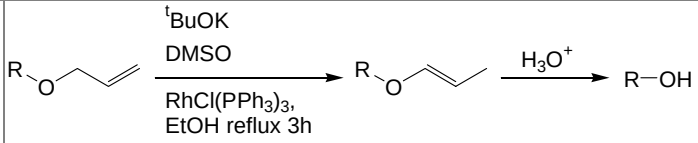
La protection peut se faire à partir d'un acide carboxylique, mais dans ce cas la réaction est équilibrée, il faudra donc éliminer l'eau formée au cours de la réaction. Sinon, on peut utiliser un chlorure d'acide ou un anhydride.

Protection	Déprotection
 ***X*** 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).  plus réactif que l'anhydride, grâce au groupe trifluoro.	Transestérification : NaOMe / MeOH  Saponification : 

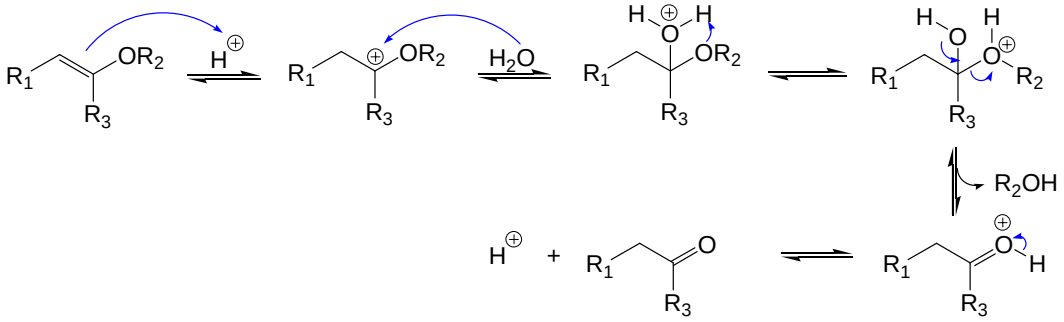
	
Chlorure de pyvaloïle 	Saponification

La protection résiste : H^+ sans H_2O, radicaux, oxydants, $[H_2]$ catalytique
La protection ne résiste pas : RMgX, H^-, OH^-, RO^-

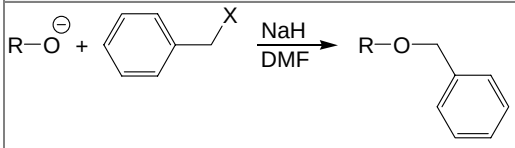
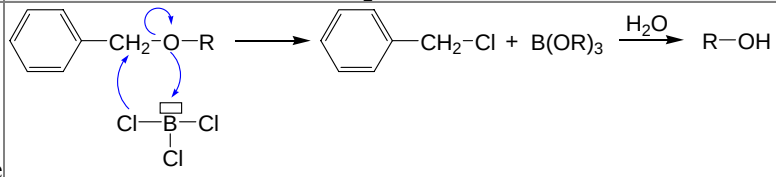
1.3 Protection en fonction éther oxyde

Protection	Déprotection
	HI : Température ambiante HBr : En chauffant ou BCl_3 (inconvénient c'est un électrophile)
	 *La protection ne résiste pas :* H^+, anhydride acétique + $FeCl_3$, BBr_3
Trityle `TrCl'  Méthode sélective des alcools primaires par rapport aux alcools secondaires. Mécanisme de type S_N1	CH_3COOH chaud *La protection ne résiste pas :* H^+, H^+ / H_2O, $[H_2]$ catalytique
	 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.

Mécanisme de déprotection des éthers vinyliques en milieu acide :



1.4 Protection en fonction éther benzylique

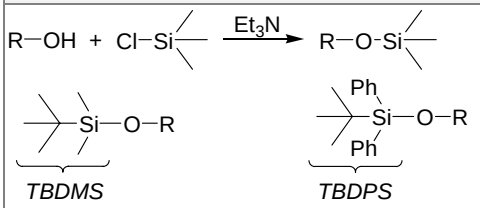
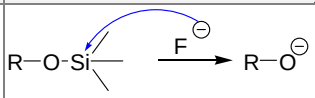
Protection	Déprotection
 Pour cette réaction, on note une grande importance pour le choix du solvant, ici le DMF	

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 ($FeCl_3$, $SnCl_4$)

1.5 Protection en éther silylé

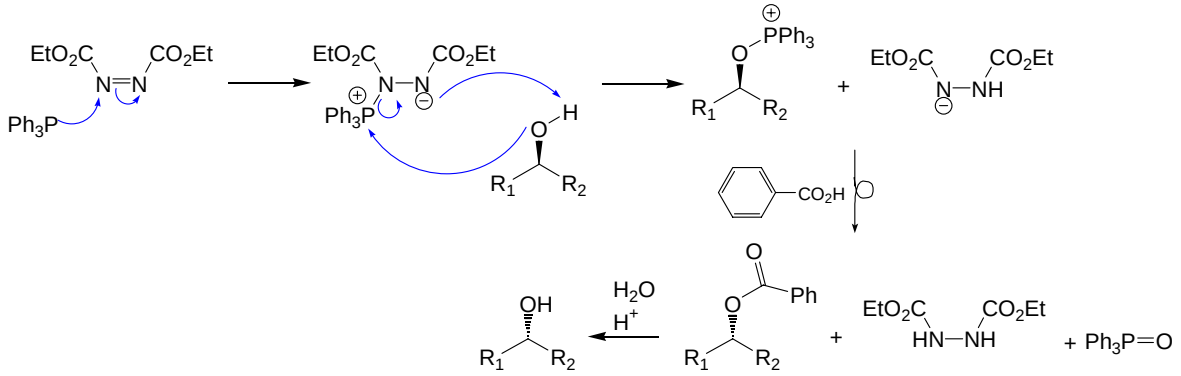
L'avantage de cette méthode réside dans la protection sélective des alcools (I, II, III) en fonction de l'encombrement sur le silicium. Ainsi un groupe TMS protègera plus facilement un alcool primaire (dégagé) qu'un tertiaire (très encombré). De même, pour deux éthers silylés identiques, il est plus facile de déprotéger celui qui est le moins encombré.

Protection	Déprotection
 Permettent de faire une bonne sélectivité des alcools non encombrés	

La protection résiste : bases, H^-, oxydants, RMgX, [H_2] catalytique
La protection ne résiste pas: H^+, F^- ($Bu_4N^+F^-$)

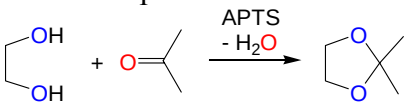
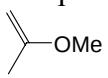
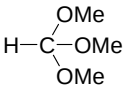
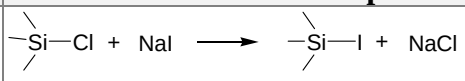
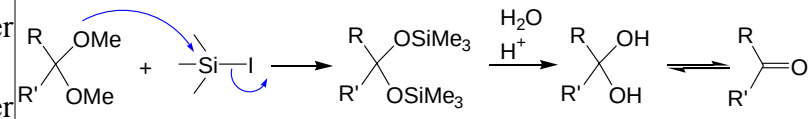
1.6 Protection par la méthode de Mitsunobu

Le problème de cette méthode, c'est qu'on forme un ester et donc il ne résiste pas à H^+, H_2O; RMgX ; H^- ; OH^- ; RO^- . De plus lors de cette formation de l'ester, il y à inversion de configuration.



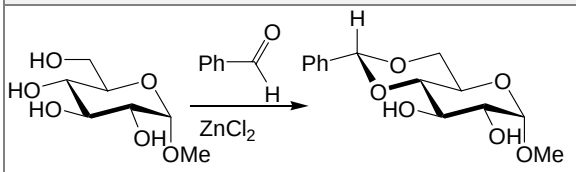
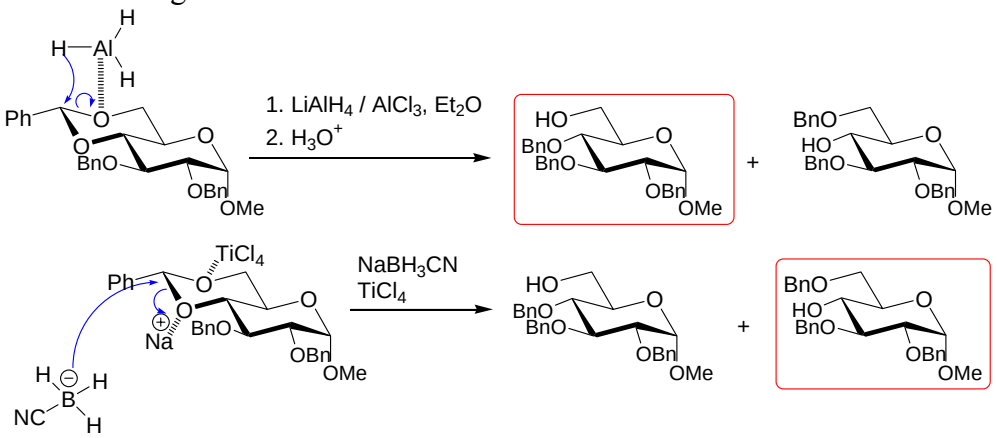
2. Protection des diols et des carbonyles

2.1 Protection en fonction acétal

Protection	Déprotection
Protection pour les alcools vicinaux :  A la place de l'acétone on peut utiliser :  qui permet aussi de former l'acétal. On peut aussi utiliser : 	 Me_3SiI est très réactif et permet de déprotéger **presque** tous les éthers 

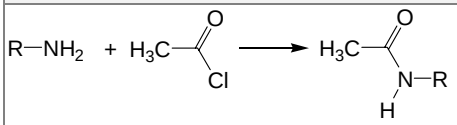
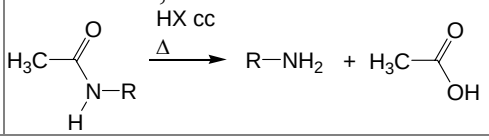
La protection résiste : bases, nucléophiles
La protection ne résiste pas: H^+

2.2 En série sucre

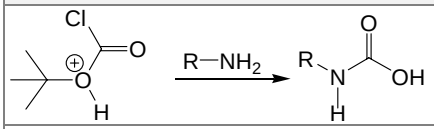
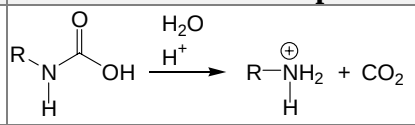
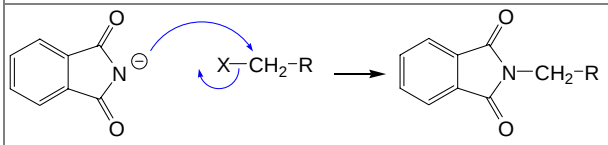
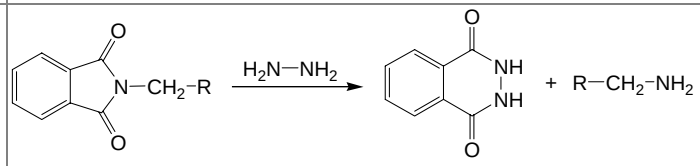
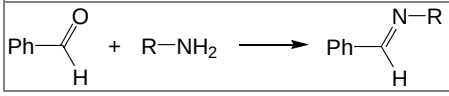
Protection
 on peut aussi utiliser $PhCH(OMe)_2$ / $ZnCl_2$ Avantage : On bloque les deux géométries en conformation chaise
Déprotection
2 types d'ouverture et donc deux types de produit que l'on peut obtenir, tout dépend du groupe hydroxyle que l'on veut récupérer non protégé. Le produit encadré est le produit majoritairement obtenu suivant le type de déprotection envisagé. 

3. Protection des amines

- Protection en fonction amide

Protection	Déprotection
	KOH chaud, HX concentré chaud 

La protection résiste : $NaBH_4$, oxydant, acide et base modérés
La protection ne résiste pas: $LiAlH_4$

Protection	Déprotection
	
	 Grâce à cette méthode, on peut avoir une fonction amine protégée, mais en plus, on augmente d'un carbone la chaîne carbonée.
	*La protection résiste :* OH^- *La protection ne résiste pas:* H^+

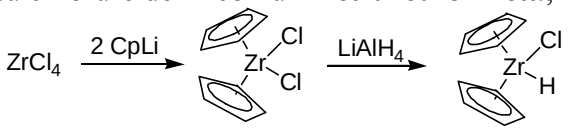
Chimie organométallique

Composés du Zirconium

1. Hydrozirconation

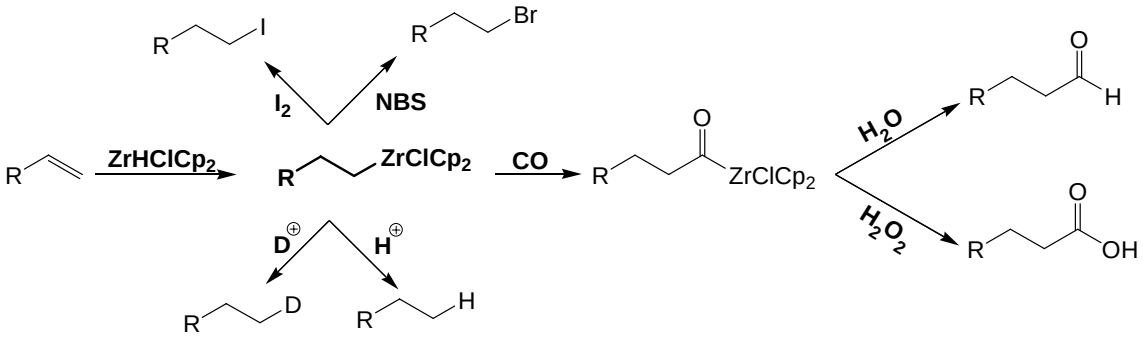
1.1 Réactif de Schwartz

Préparation du réactif à partir du chlorure de zirconium *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 3875:



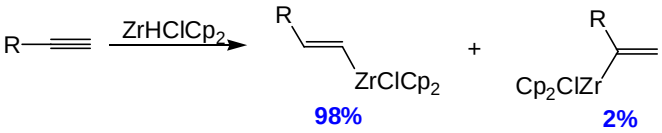
Utilisation du réactif de Schwartz sur les composés présentant une insaturation éthylénique ou acétylénique.

1.1.a Alcènes

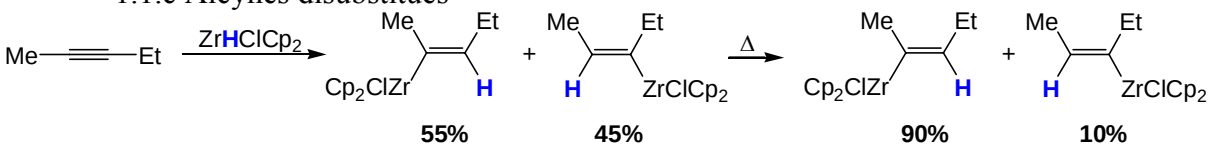


1.1.b Alcynes vrais

Le zirconium s'additionne sur l'insaturation du côté le moins encombré.

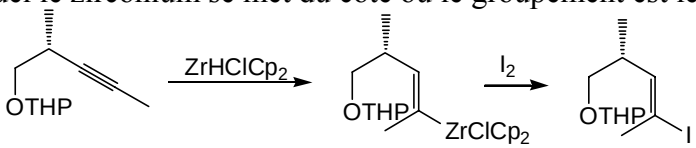


1.1.c Alcynes disubstitués

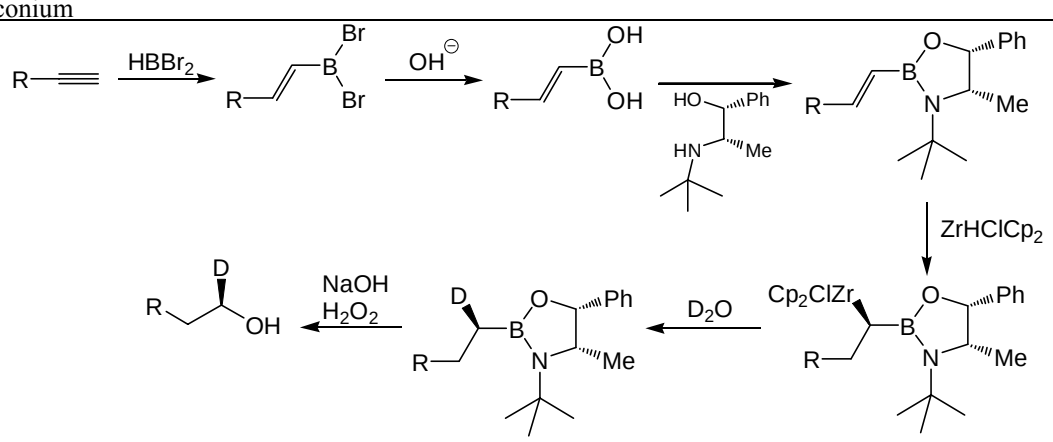


1.1.d Applications

- Exemple dans lequel le zirconium se met du côté ou le groupement est le moins volumineux :

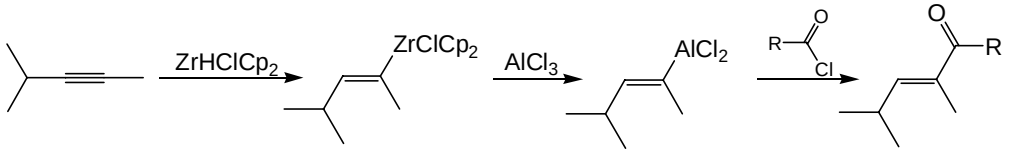


- Exemple dans lequel le zirconium nous permet de créer un centre asymétrique, grâce à l'introduction d'une éphédrine chirale sur le Bore. La copule chirale présente sur le Bore encombre la face arrière, donc le zirconium s'additionne sur la double liaison par la face avant. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 6247.

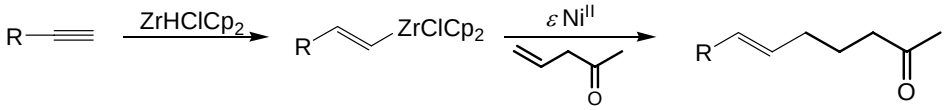


1.2 Echange Zirconium - Métal

- Zirconium - Aluminium :

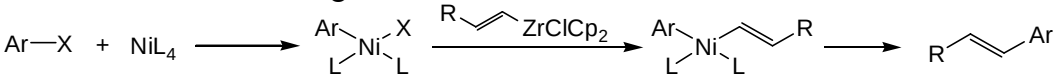


- Zirconium - Nickel :

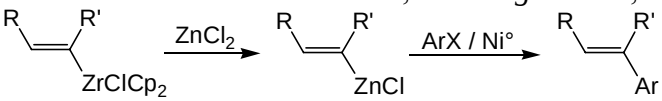


ArX est un très mauvais électrophile, néanmoins complexé au nickel il peut s'avérer être un très bon électrophile.

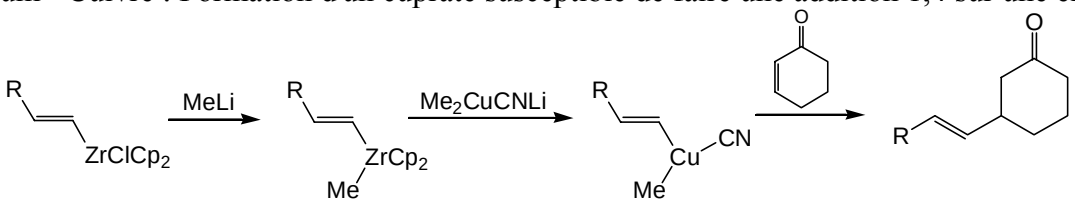
ATTENTION : Cette réaction ne marche pas bien si en α du zirconium on a un groupement R. Il faudra donc avoir recourt à la réaction de Negishi.



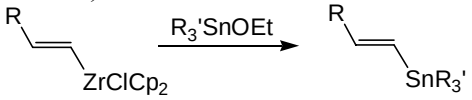
- Zirconium - Zinc : Réaction de Negishi : Grâce à l'échange Zr/Zn, on peut introduire un groupement Aryle sur une oléfine disubstituée en 1,2. *J. Org. Chem.*, **1995**, 3277



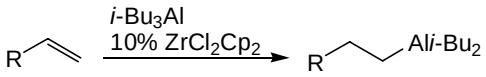
- Zirconium - Cuivre : Formation d'un cuprate susceptible de faire une addition 1,4 sur une énone.



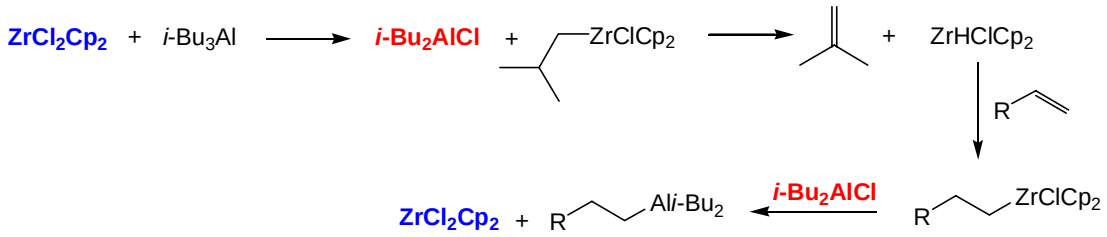
- Zirconium - Etain : La réaction ne marche pas si on utilise R_3SnCl. Le moteur de la réaction est la force de la liaison Zr-O (132 kcal/mol) Zr-O > Zr-Cl > Zr-N > Zr-C.



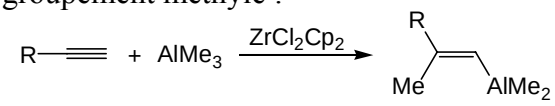
- Zirconium - Aluminium :



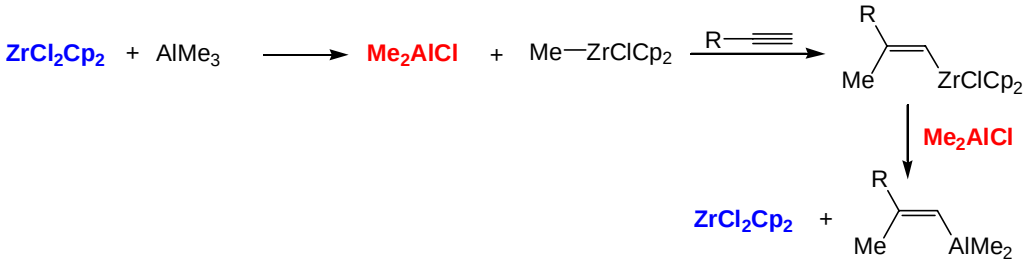
Mécanisme :



Autre méthode, mais limité au groupement méthyle :

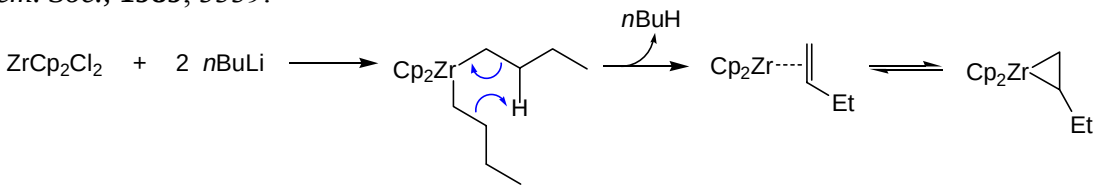


Mécanisme :

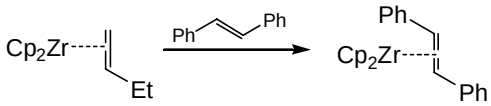


2. Formation de Métallacycles

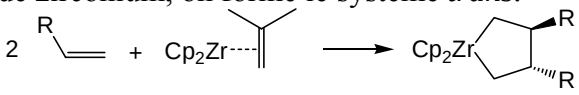
J. Am. Chem. Soc., **1989**, 3339.



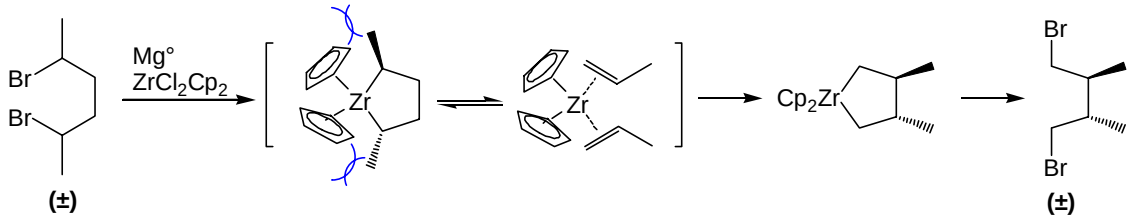
Echange de ligand possible :

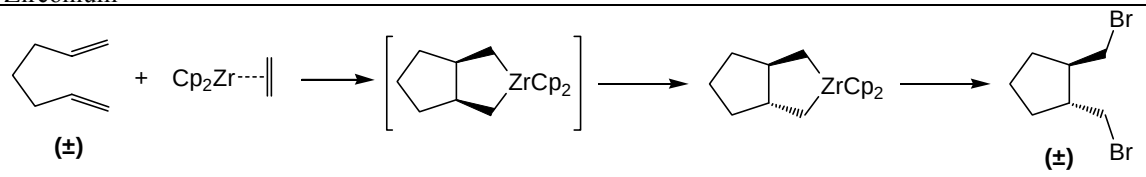


Dans les métallacycles à base de zirconium, on forme le système *trans*.

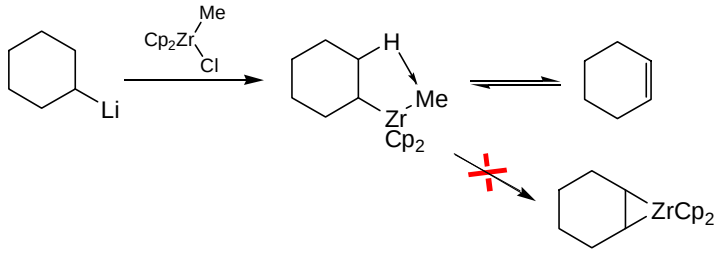


Applications :

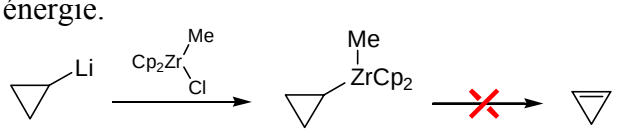




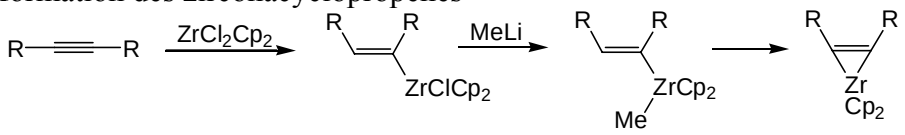
3. Méthyle zirconaalcanes

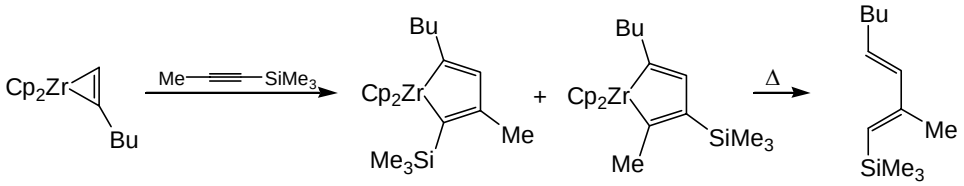


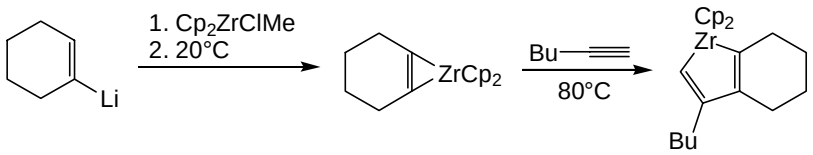
En revanche avec le lithien issu du cyclopropane, on ne peut pas former le cyclopropène. Car sa formation coûte trop cher en énergie.



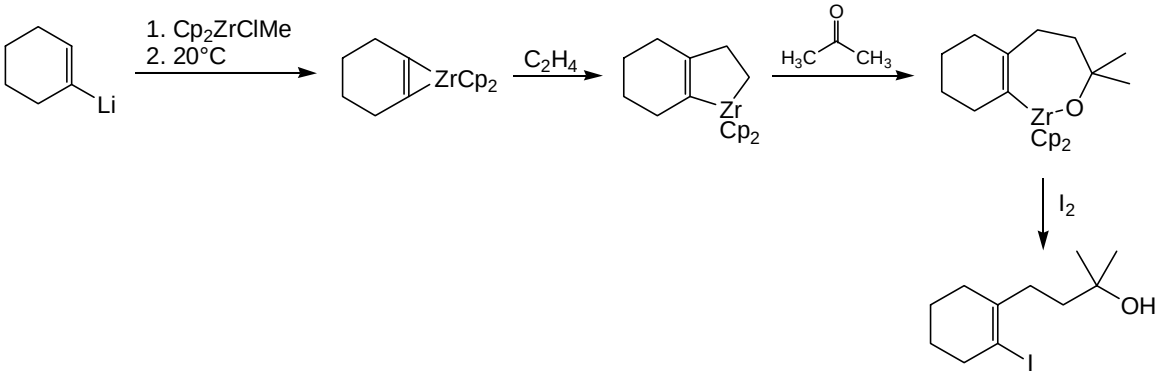
- Alcynes : formation des zirconacyclopropènes

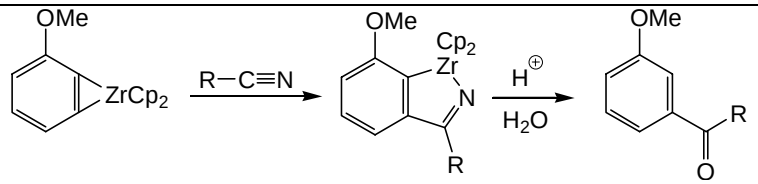


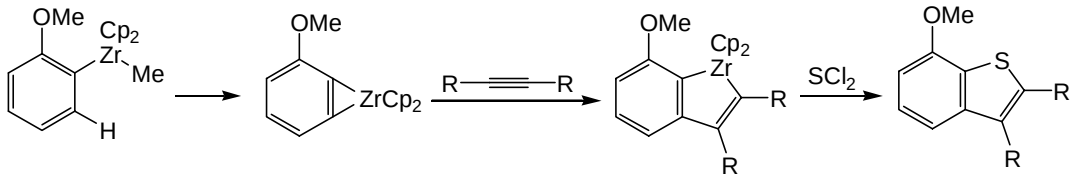




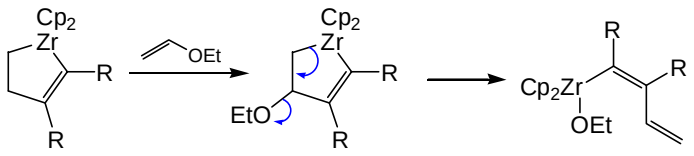
Applications :

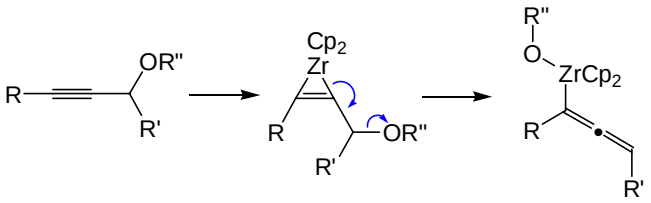






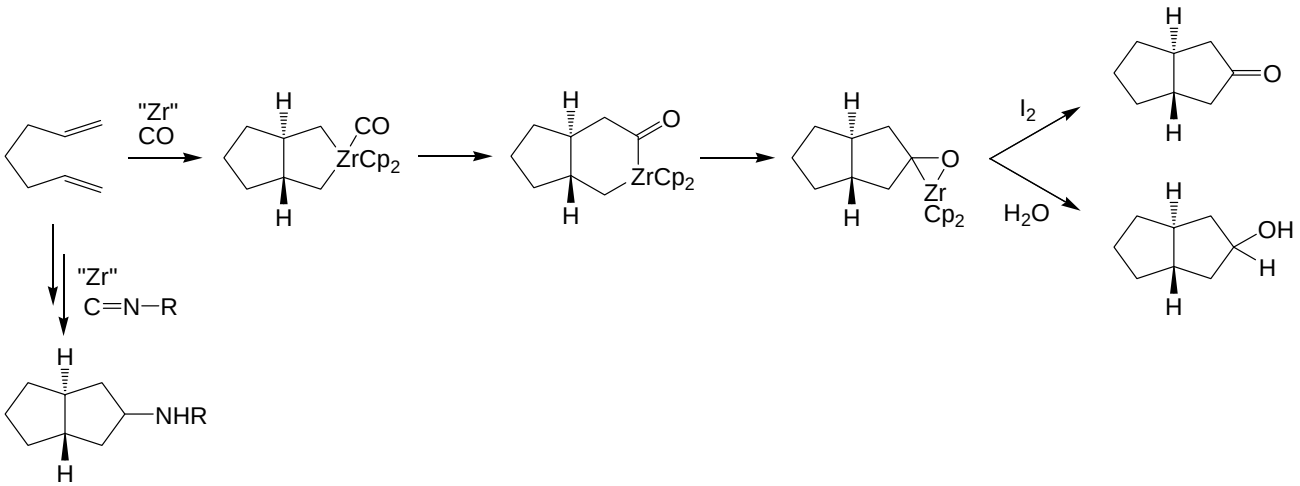
Certaines fonctions sont incompatibles avec la présence du zirconium. C'est le cas de la fonction éther, il y a alors élimination du groupement -OR, et formation d'une double liaison. Ce type de réaction peut permettre de former des allènes.





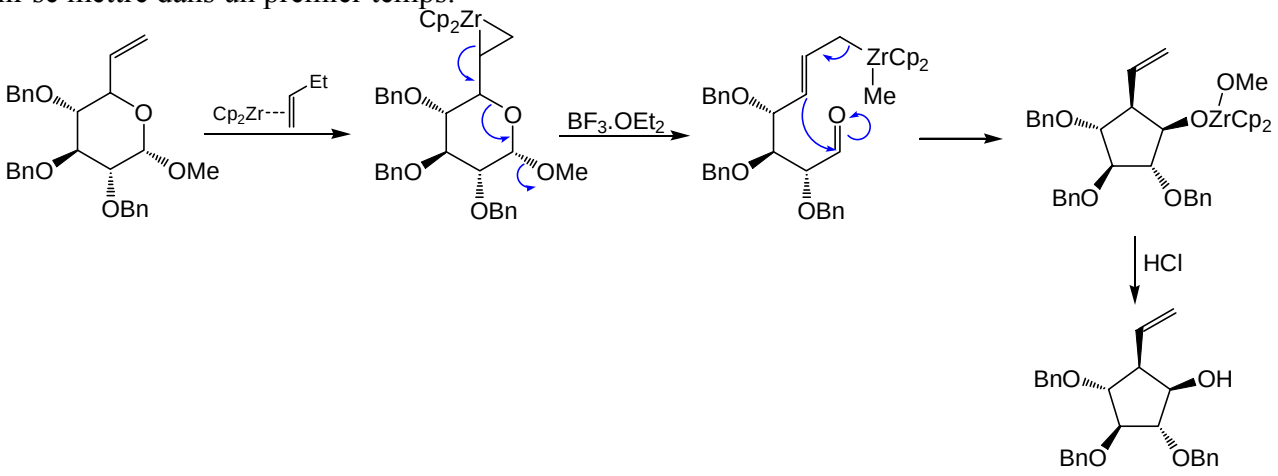
4. Jonction de Cycles

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).

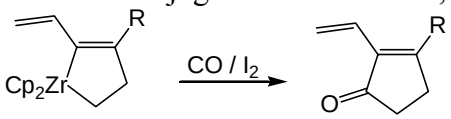


5. Réduction de cycle

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



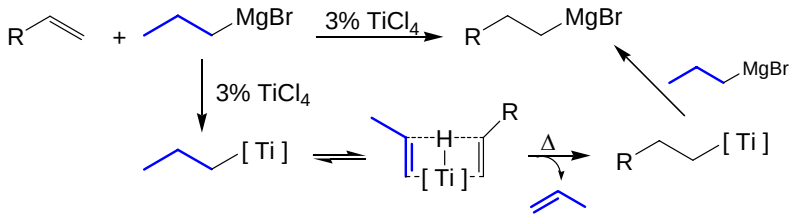
Composés du Titane

1. Hydrotitanation

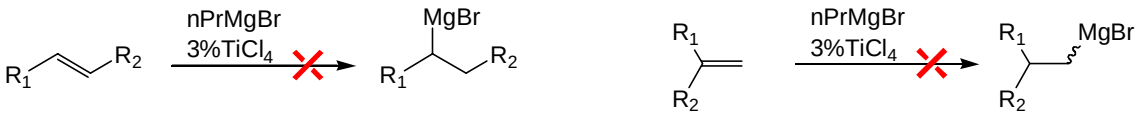
Qu'est qu'une hydrotitanation ? C'est une réaction qui permet, sur un composé insaturé, d'introduire un hydrogène et un métal (dans notre cas c'est du titane). Le but est simple : Le composé ainsi obtenu a une toute nouvelle réactivité et il est donc possible d'entrevoir une nouvelle fonctionnalisation.

1.1 Réaction de Finkbeiner - Cooper

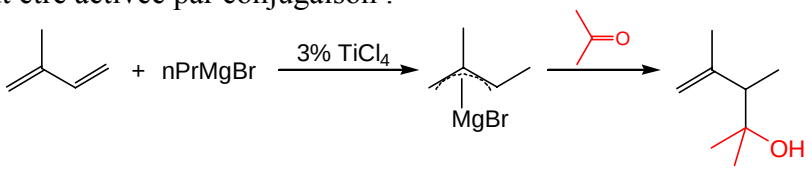
Elle permet de former un magnésium à partir d'un autre magnésien et d'une double liaison (les méthodes classiques auraient nécessité d'introduire un halogène, puis d'en faire un magnésien).

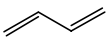
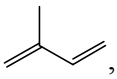
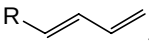


Cette réaction n'a lieu que si la double liaison est dégagée, elle n'a pas lieu dans le cas des alcènes disubstitués.

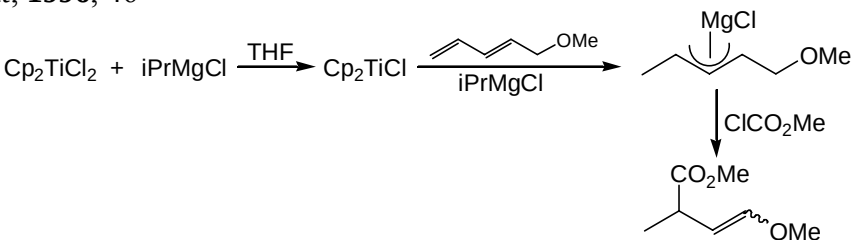


La double liaison peut être activée par conjugaison :



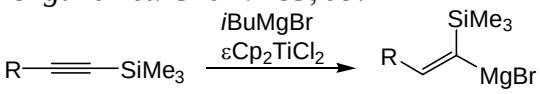
La réaction marche bien avec  et  , en revanche elle marche mal avec  .

Application : *Synlett*, **1996**, 46



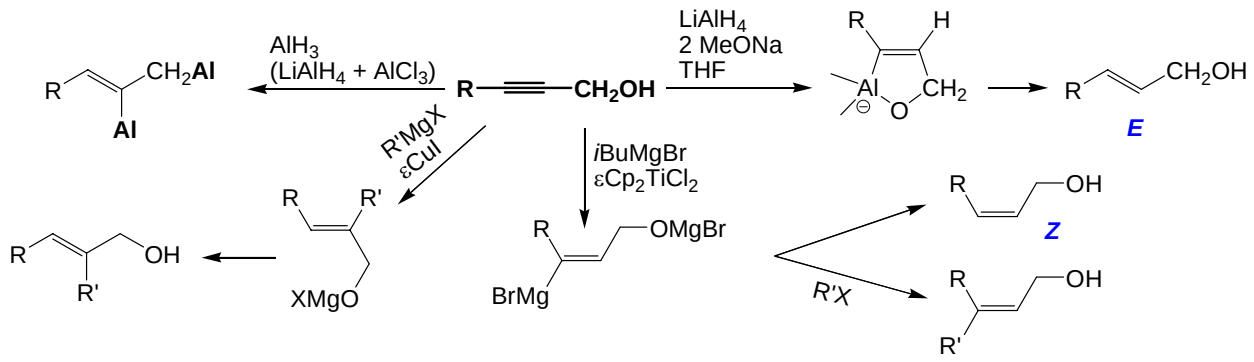
1.2 Réaction de syn-magnésiation

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.



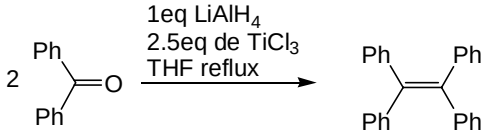
1.3 Hydromagnésiation des alcools propargyliques

L'hydrotitanation devient un outil fondamental pour la préparation des alcools allyliques *E* ou *Z* à partir d'alcools propargyliques.



2. Réaction de Mac Murry

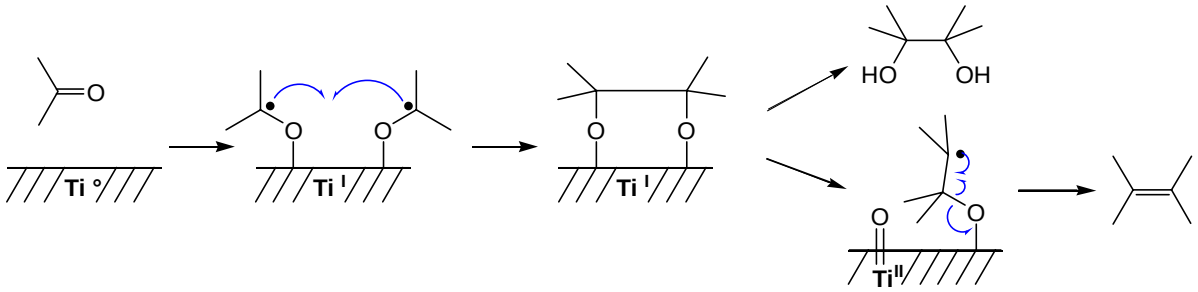
Cette réaction est en fait un couplage réducteur entre deux dérivés carbonylés (aldéhyde ou cétone) pour donner une oléfine. Cette réaction est possible en version intramoléculaire, mais aussi en version intermoléculaire.



2.1 Mécanisme

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. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 2234 et *Synthesis* **1989**, 883.

$$5\ TiCl_3 + 3\ LiAlH_4 \longrightarrow 5\ Ti° + 3\ Al° + 12\ HCl + 3\ LiCl$$



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

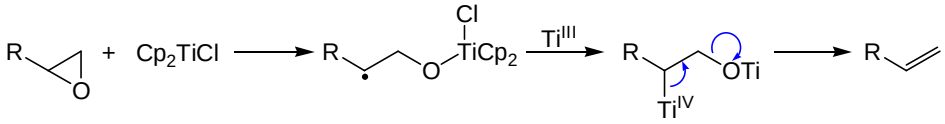
Applications :

2.2 Emploi du titane lors de la désoxygénation des époxydes

Pour cela on forme d'abord un complexe de titane au degré d'oxydation +III.

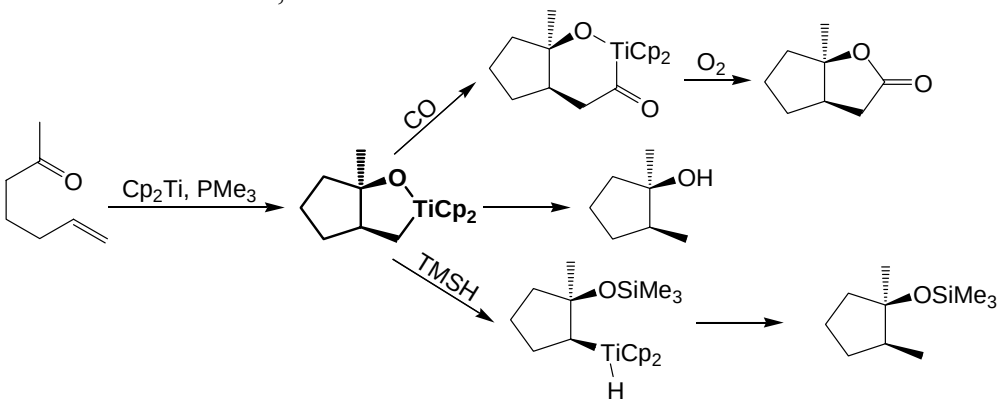
$$2\ Cp_2TiCl_2 + Zn \xrightarrow{THF} 2\ Cp_2TiCl + ZnCl_2$$

Les complexes du titane III donnent des réactions radicalaires



3. Métallacycles avec le titane

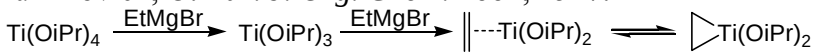
Contrairement au zirconium, la forme favorisée est la forme *cis* :



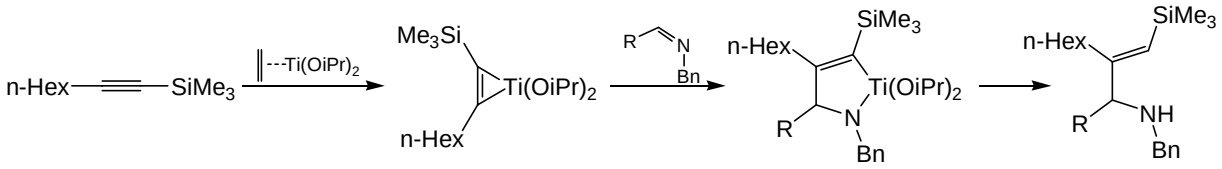
Le schéma précédent montre comment il est possible de former le métallacycle. Pour cela on utilise un complexe de titane que l'on a stabilisé par addition d'une phosphine, ici PMe_3. Une fois le métallacycle formé il y a plusieurs évolutions possibles (formation d'une lactone par insertion de monoxyde de carbone, etc…).

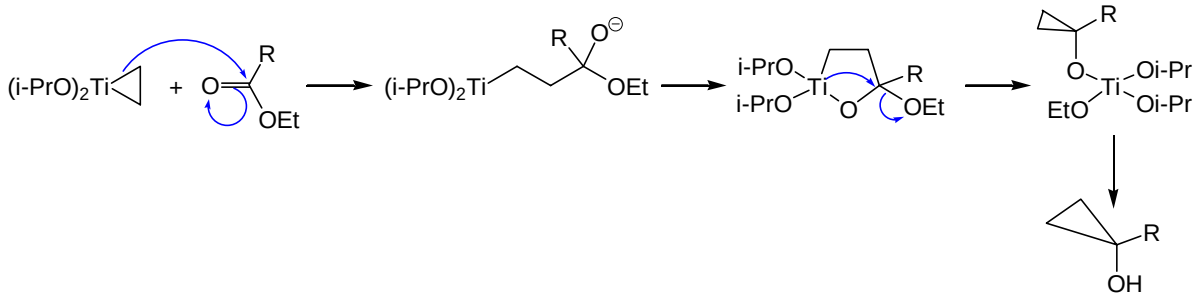
4. Réaction de Kulinkovich

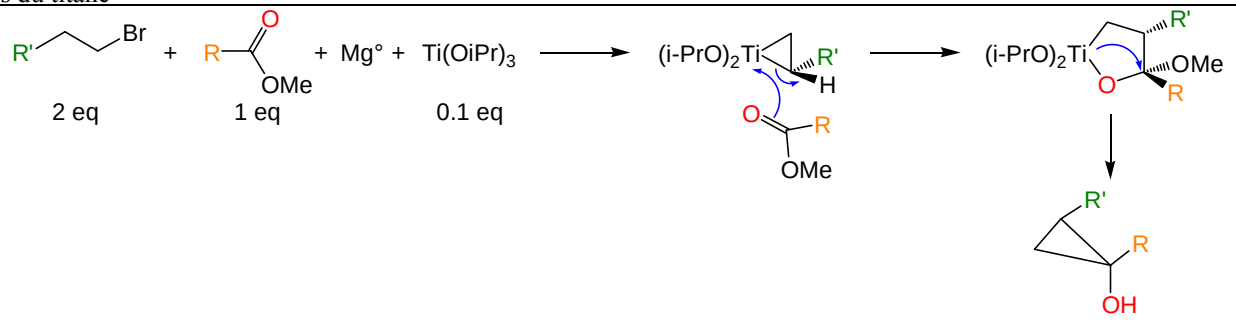
Lors de cette réaction, il est nécessaire d'avoir recourt au système $Ti(OiPr)_4$ + 2EtMgBr ce qui va permettre de former *in situ* $Ti(OiPr)_2$ qui sera stabilisé par coordination à l'éthylène (issu de EtMgBr). *Synlett* **1991**, 234 et Kulinkovich, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4517.



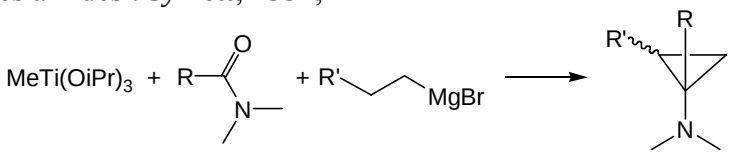
Applications :







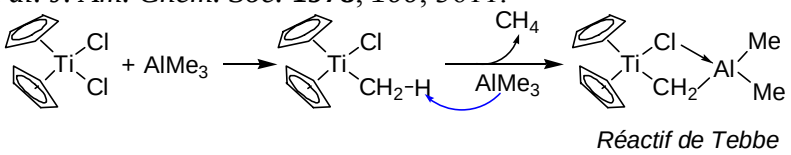
Réaction possible avec les amides : *Synlett*, **1997**, 111



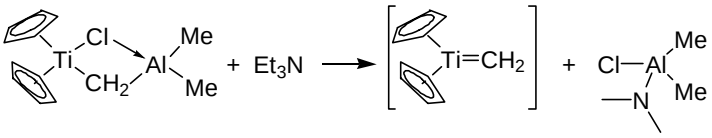
5. Réactif de Tebbe

5.1 Agent méthylénant (préparation)

Tebbe, F. N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.



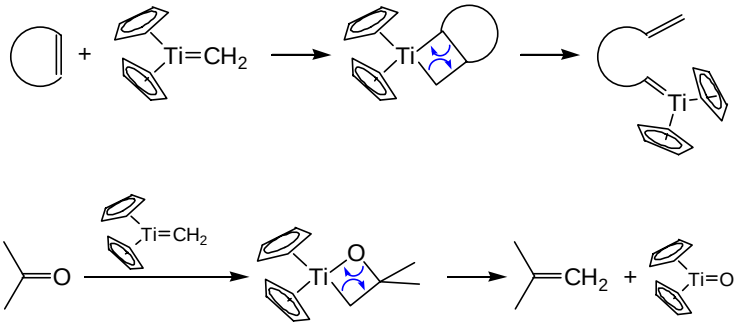
Réactif de Tebbe



Du point de vu 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.

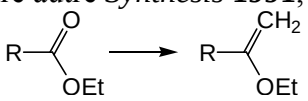
5.2 Mécanisme d'action

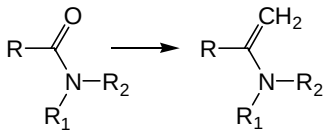
Ce réactif peut servir d'agent méthylénant pour les carbonyles au sens large du terme, mais aussi de catalyseur de métathèse des oléfines.

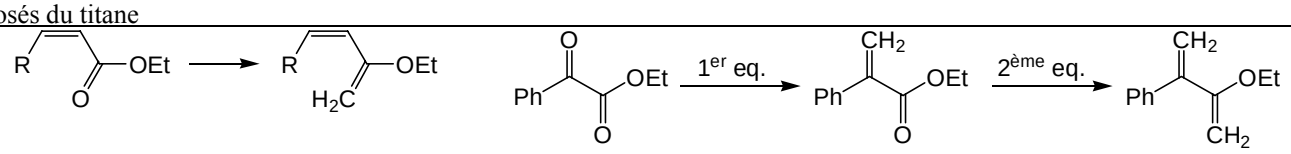


5.3 Applications

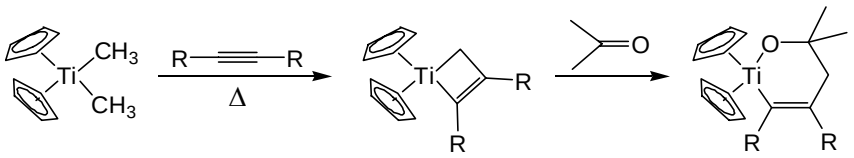
Voir entre autre *Synthesis* **1991**, 165.



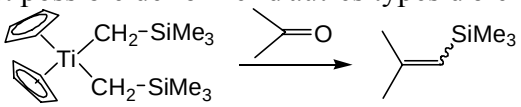




Dans l'exemple suivant, on forme dans un premier temps un métallacyclobutène qui va ensuite réagir de façon classique avec un carbonyle ce qui permet de former des oléfines trisubstituées. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 2393 et 3619.

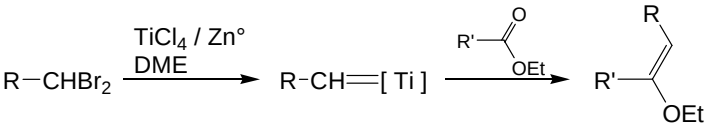


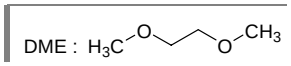
Un autre exemple montre qu'il est possible de former d'autres types d'oléfines trisubstituées.



5.4 Réaction de Pétasis

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):



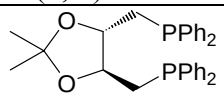
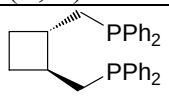
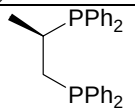
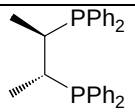
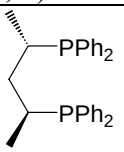
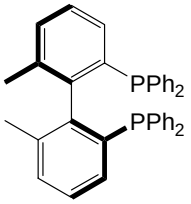
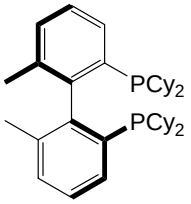
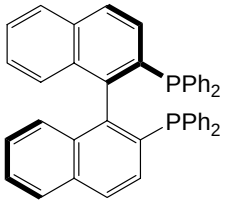
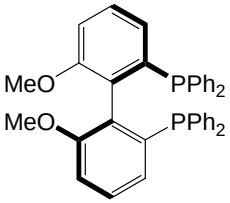
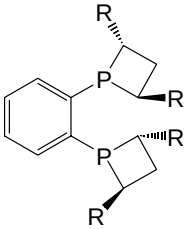
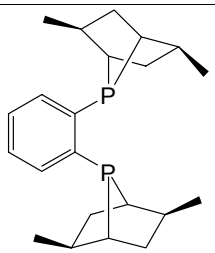
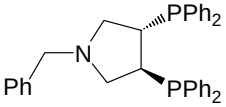
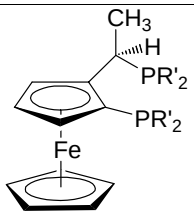
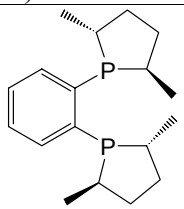
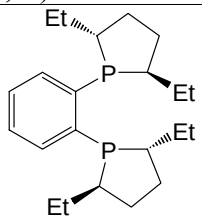
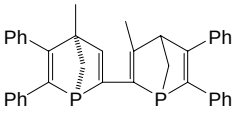
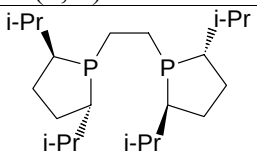
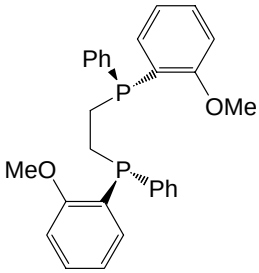
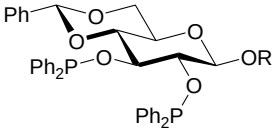
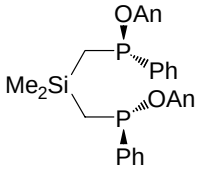


Chimie Organométallique - Ligands

1. Liste de ligands pour la catalyse asymétrique

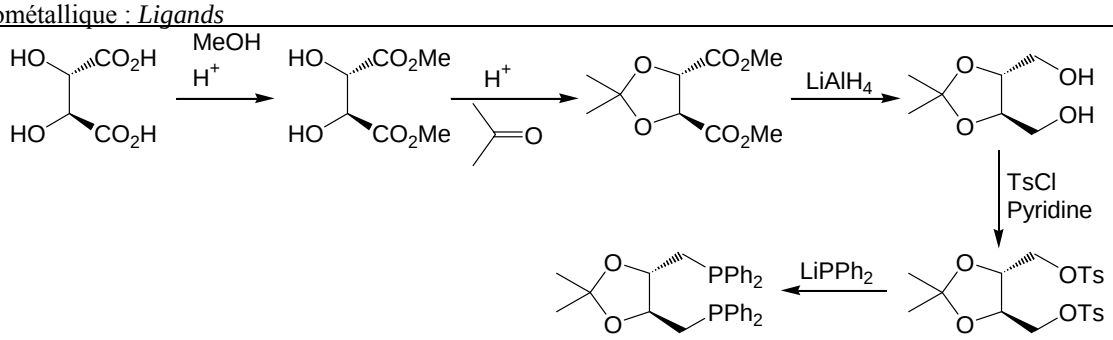
Les ligands sont des molécules organiques qui vont venir se fixer à un métal pour lui donner une propriété bien particulière. Ici nous allons nous intéresser plus particulièrement aux ligands pour la catalyse asymétrique. C'est à dire des ligands qui, une fois fixés au métal, vont permettre de faire des réactions énantiosélectives.

1.1 Liste des ligands les plus communs

(*S*, *S*)-DIOP	(*R*, *R*)-CBD	(*R*)-PROPHOS	(*S*, *S*)-CHIRAPHOS	(*S*, *S*)-BDPP
				
(*S*)-BIPHEMP	(*S*)-BICHEP	(*R*)-BINAP	(*R*)-MeO-BIPHEP	CnRPHOS
				
PennPHOS	(*S*, *S*)-DEGPHOS	JOSIPHOS	(*R*, *R*)-Me-DUPHOS	(*R*, *R*)-Et-DUPHOS
				
BIPNOR	(*S*, *S*)-*i*Pr-BPE	(*R*, *R*)-DIPAMP	GLUCOPHOS	(*S*, *S*)-DIPAMP-Si
				

1.2 Méthode de préparation du (-)-DIOP

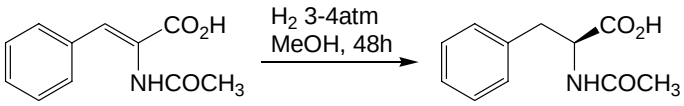
L'exemple suivant explique la préparation d'un ligand, le (-)-DIOP. Cette synthèse utilise le (*R*, *R*)-acide tartrique qui n'est autre que l'énantiomère naturel. C'est donc un produit de départ peu cher. (Kagan, H. B.; Dang, J. P. *Chem. Commun.* **1971**, 481)



2. 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'autres 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 coordiner 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.



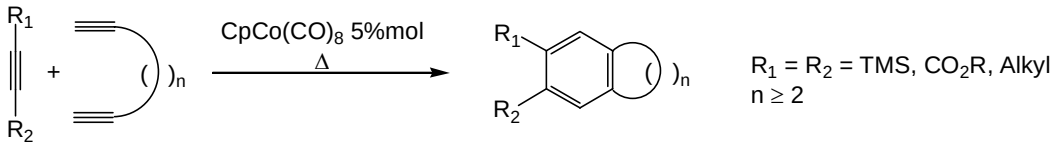
ligand	ee %	publication
DIOP	82	Kagan, H. B.; Dang, J. P. *Chem. Commun.* **1971**, 481
DIPAMP	96	Knowles, W.S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946
JOSIPHOS	96	Mathey, F; Spagnol, M.; *Brevet CA-125:195986, Chem. Eur. J.* **1997**, 1365
NORPHOS	97	Burk, M. J.; Feaster, J. E., Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125
BIPNOR	97	
DUPHOS	99	Togni, A.; Spindler, F. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062
DEGPHOS	99.7	Brunner, H. *Topics in stereochemistry E. L. Eliel N. Y.* **1988**, *18*, 129
BINAP	100	Noyori, R., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *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 à crée un véritable tollé au sein de la communauté scientifique française.

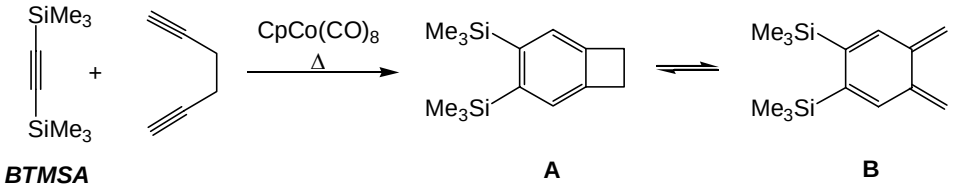
Chimie Organométallique - Cobalt

1. Réaction de Vollhardt

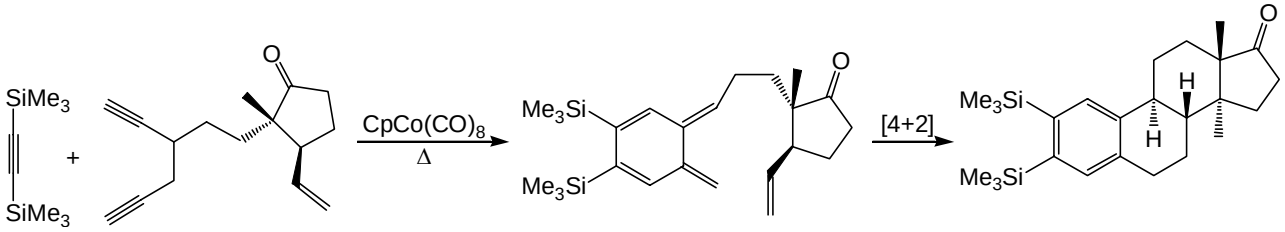
En 1974, Vollhardt développe une réaction de cyclisation assistée par un métal de transition, le cobalt(I). Cette réaction permet de former un composé aromatique à partir de triples liaisons.



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 :

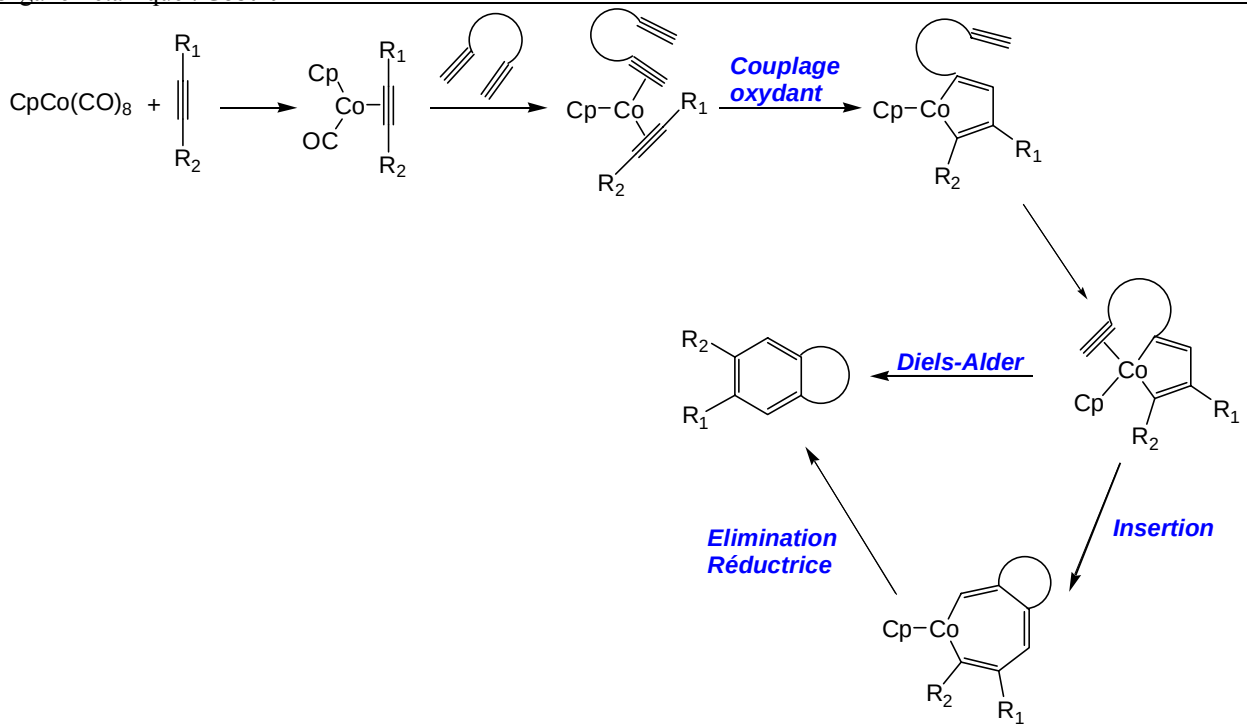


Lors de la formation du composé **A** on observe aussi la formation du diène **B**. Les deux formes **A** et **B** sont en équilibre (de l'ordre de 10kcal/mol suffisent pour passez d'une forme à l'autre). La forme **B** est certainement la plus intéressante puisqu'elle va pouvoir réagir avec un diène 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 :

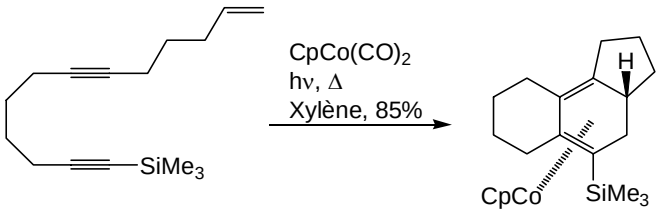


1.1 Mécanisme de la cyclisation

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.

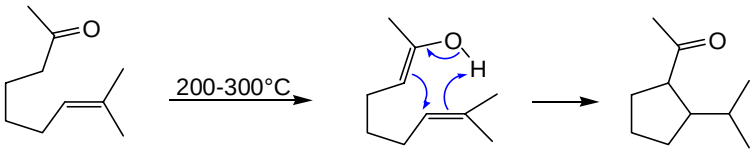


De cette réaction de Vollhardt découle directement la réaction de [2+2+2] cobaltocatalysée :

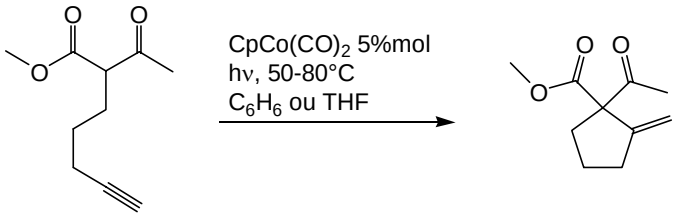


1.2 Réaction de Conia-ène catalysée par le cobalt

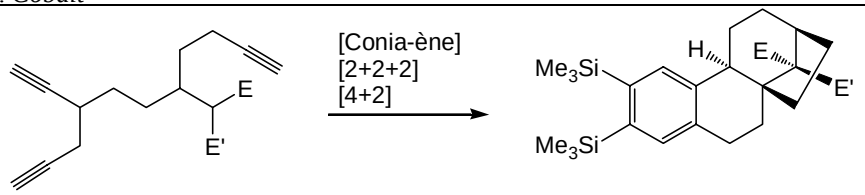
La réaction classique de Conia-ène est une ène réaction (voir le chapitre sur les réactions de Diels-Alder), elle se produit entre un partenaire ène et un partenaire ènophile (*Synthesis* **1975**, 1-19).



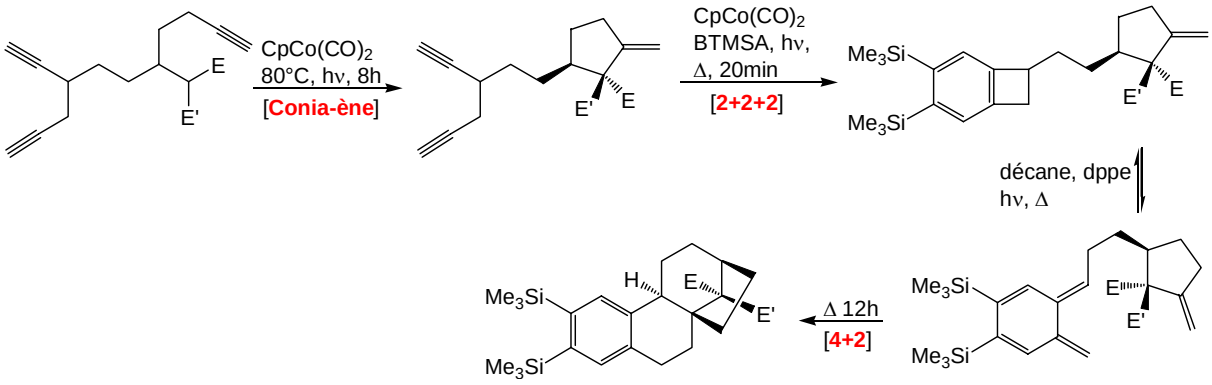
Cette cyclisation peut être aussi appliquée aux cétoesters. Cependant, dans ce cas, les hautes températures utilisées pour la cyclisation conduisent inévitablement à une décarboxylation. Le cobalt est alors utilisé afin de réduire la température nécessaire pour la cyclisation :



Concrètement voici un exemple d'utilisation de cette réaction pour la synthèse des squelettes Phyllocladanes et Kaurane.

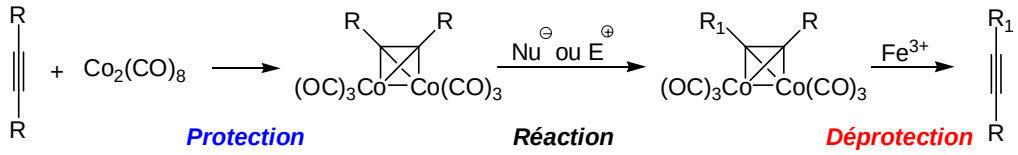


Toute la beauté de cette réaction est de faire d'un seul coup trois réactions. D'abord une Conia-ène cobaltocatalysée, puis une [2+2+2] toujours assistée par le cobalt, puis enfin une Diels-Alder classique c'est-à-dire une [4+2].



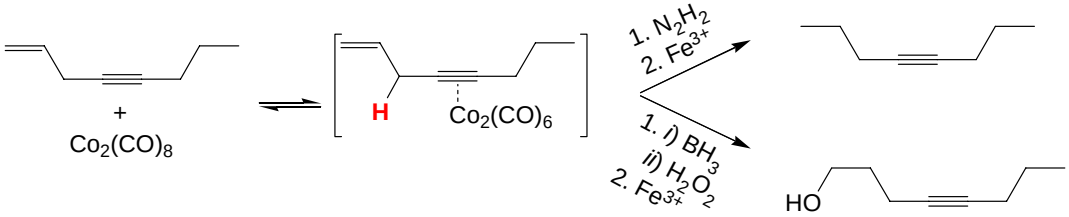
2. Réaction de Nicholas

La réaction de Nicholas utilise un complexe de cobalt(II) $Co_2(CO)_8$ 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 Fe(III).



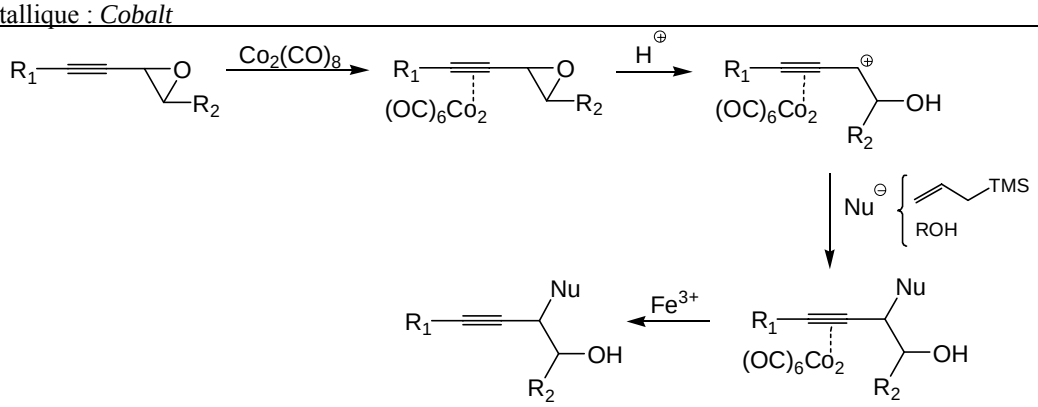
R_1 est issu de l'action d'un électrophile ou un nucléophile sur R.

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.



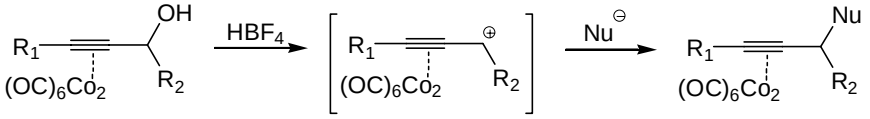
Le pKa du proton en rouge n'est plus le même que le pKa avant complexation de la triple liaison avec le cobalt.

Le complexe ainsi formé est un complexe stable, isolable et qui permet de stabiliser les charges positives en α de la "triple liaison" on peut donc y introduire un nucléophile.

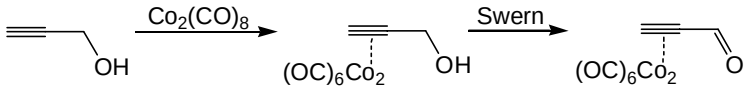


L'ouverture de l'époxyde par H^+ est régiosélective à cause de la stabilisation de la charge positive en α du complexe de cobalt.

Autre méthode pour générer une charge positive en α :

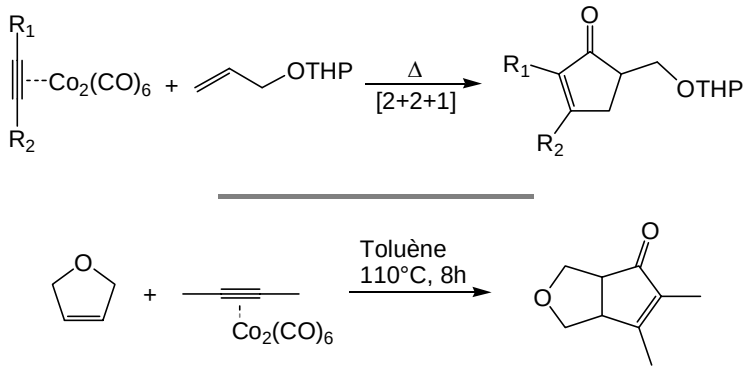


Cette méthode de protection des triples liaisons par utilisation de complexes dinucléaire du cobalt est intéressante pour former des aldéhydes propargyliques qui de façon générale sont obtenus par oxydation au réactif de Collins avec des rendements qui n'excèdent pas 25%. A l'aide de cobalt et par une 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.



3.Réaction de Pauson – Khand

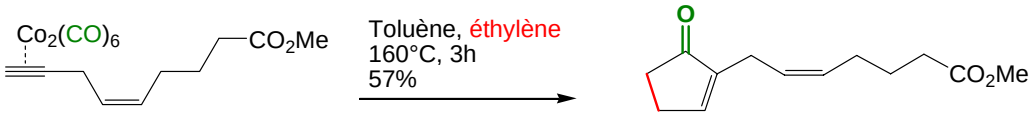
Cette réaction est en fait une [2+2+1], c'est-à-dire que l'on va faire une réaction entre deux partenaires insaturés "2+2" et un troisième partenaire, le monoxyde de carbone (CO) qui provient tout simplement du complexe de cobalt.



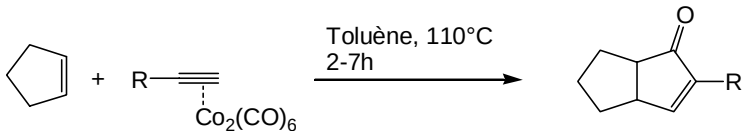
Cette réaction est compatible avec tout type d'alcyne à l'exception des alcynes comportant un groupement électroattracteur en α de la triple liaison. Cependant, la réaction est limitée par la nature de l'encombrement sur la double liaison.

Exemples de [2+2+1] :

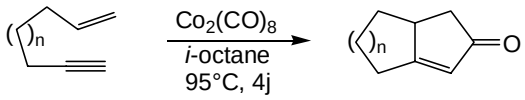
- Alcènes acycliques (version intermoléculaire)



- Version intermoléculaire



- Version intramoléculaire



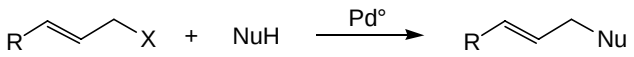
Chimie Organométallique - Palladium

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.

1. Complexes π-allyles du palladium

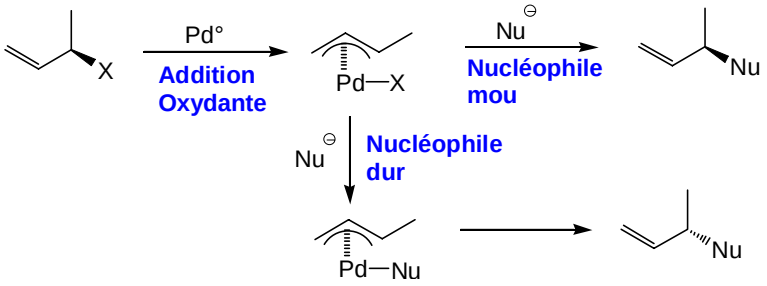
Lorsque l'on a une molécule qui possède une fonction allylique avec en position 3 un groupe partant, alors à l'aide d'un complexe de palladium on peut former un complexe π-allyle du palladium sur lequel on pourra aisément additionner un nucléophile. Cette réaction est la substitution allylique de Tsuji-Trost. (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.



X	Nu	Pd°
OAc, OCO_2R $OP(O)(OR)_2$ Cl, NO_2, SO_2R, NR_2, CN, NR_3^+	N_3^-, AcO^-, EtO^- EtO_2CO^-, $NaBH_4$, RS^-, RO^-, R_2P^- RNH_2	$Pd(PPh_3)_4$ $Pd(OAc)_2 + PPh_3$ $Pd_2(dba)_3.CHCl_3 + PPh_3$

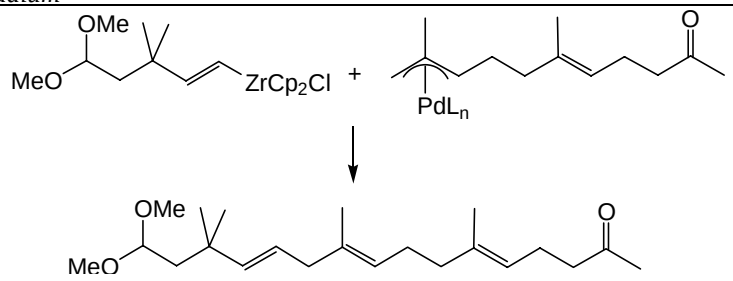
Mécanisme :



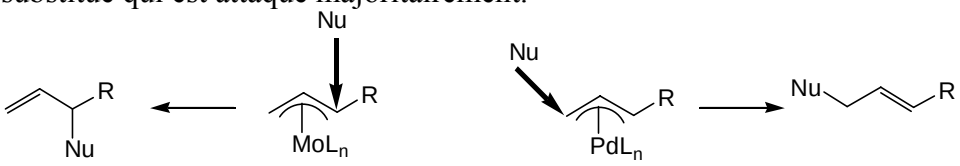
La première étape du mécanisme est une addition oxydante du métal sur le substrat. Le palladium se fixe en anti du groupe partant. Ensuite, l'évolution de la réaction dépend de la nature du nucléophile :

- 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 *β*–cétoesters, 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 π-allyle et un nucléophile organométallique non usuel.



Régiosélectivité : La régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur le complexe π-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 π-allyle du molybdène, c'est le carbone le plus substitué qui est attaqué majoritairement.

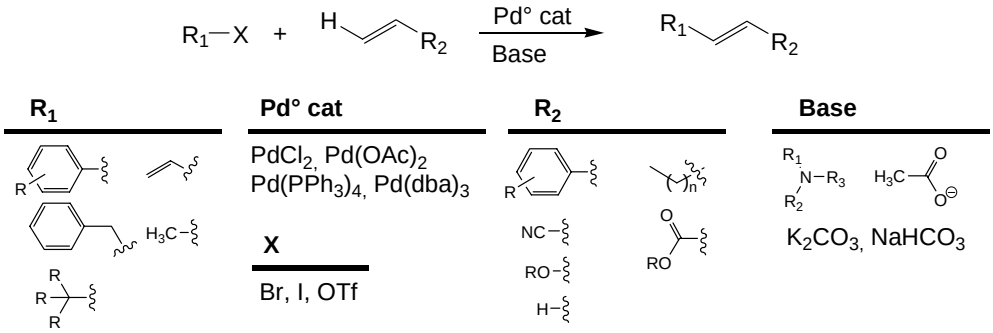


2. Couplages Palladocatalysés

2.1 Couplage de Heck

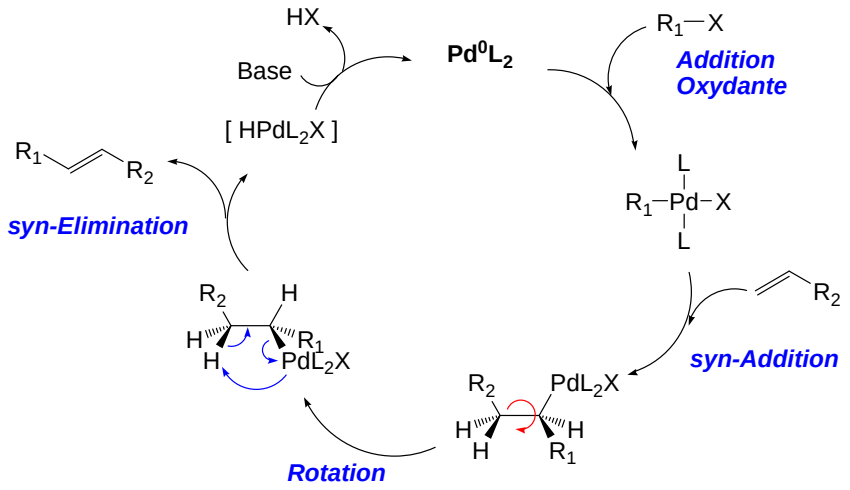
Voir Heck, R. F. Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic London, 1985.

- *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.



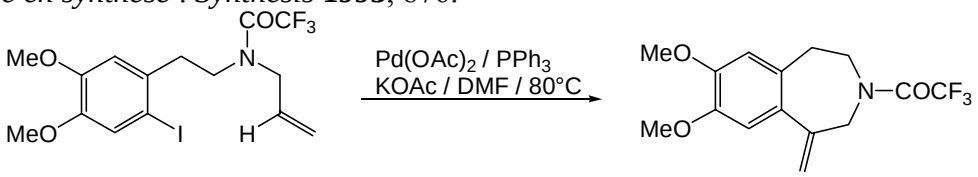
Il est préférable qu'il n'y ait pas de H en β de R_1 pour éviter toute réaction de β-élimination.
A quelques exceptions près dues notamment aux composés de départ, on forme l'alcène le plus stable c'est-à-dire celui de stéréochimie *E*.
A cause des différentes restrictions liées à la nature de R_1, X, 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 β du palladium. Ce qui va donc conduire à une β-élimination ou *syn*-élimination. Ceci explique aussi pourquoi il ne faut pas d'hydrogène en β sur R_1, car sinon avant la *syn*-addition de l'alcène on aura une β-élimination.

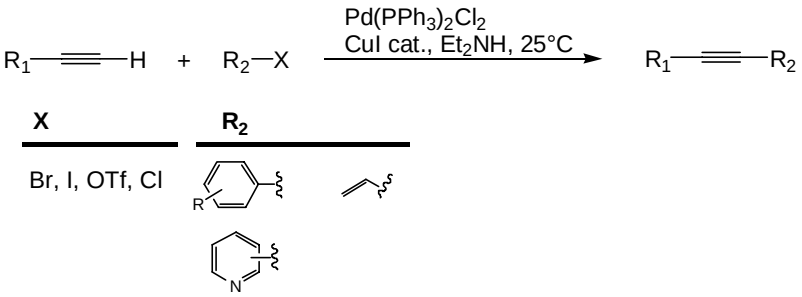
- *Exemple en synthèse* : *Synthesis* **1993**, 876.



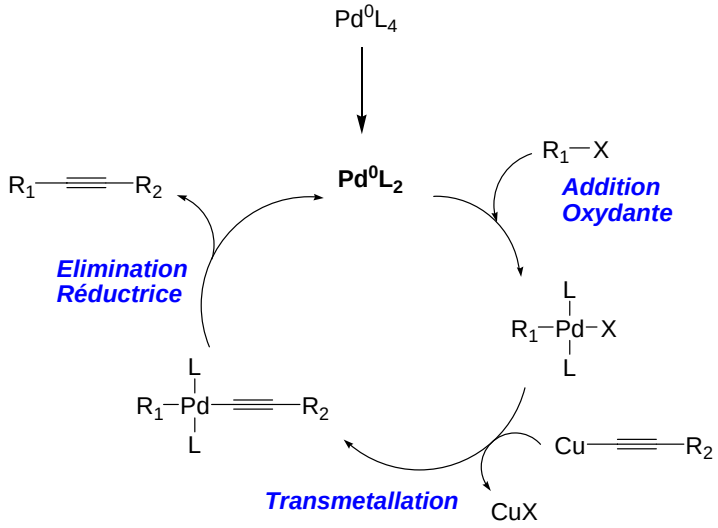
La triphénylphosphine est additionnée au milieu de façon à stabiliser l'espèce catalytique en solution. Cependant, d'autres phosphines peuvent aussi être utilisées.

2.2 Couplage de Sonogashira

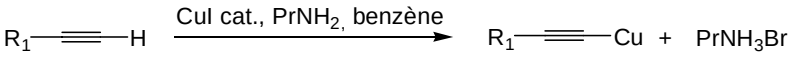
- *Principe général* : Sonogashira *et al. Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.



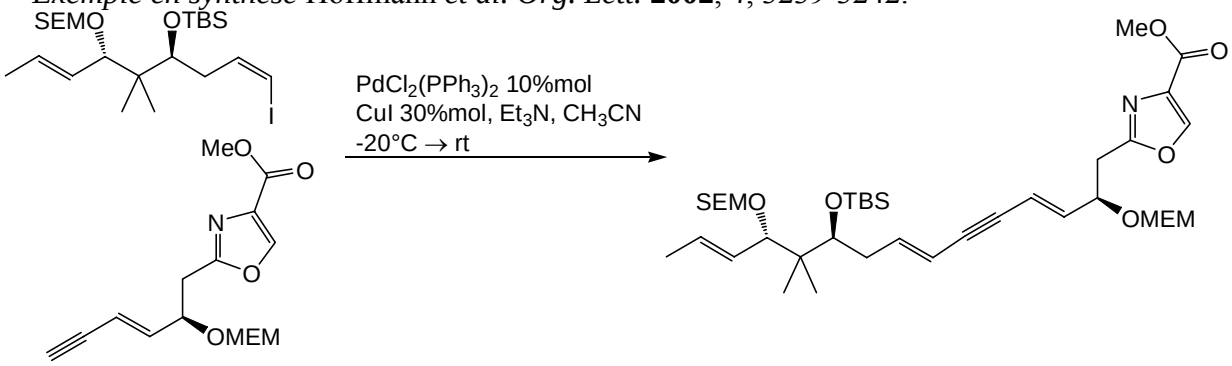
- *Cycle catalytique*



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.



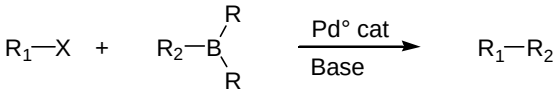
- *Exemple en synthèse* Hoffmann *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 3239-3242.

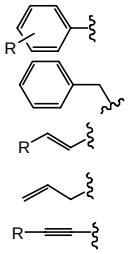
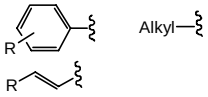
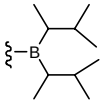


2.3 Couplage de Suzuki

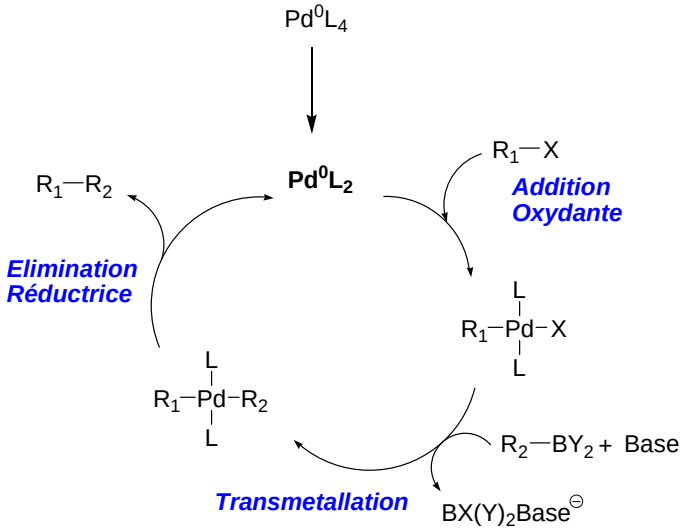
Pour une revue sur le sujet voir : Suzuki *Pure Appli. Chem.* **1991**, *63*, 419-422.

- *Principe général*

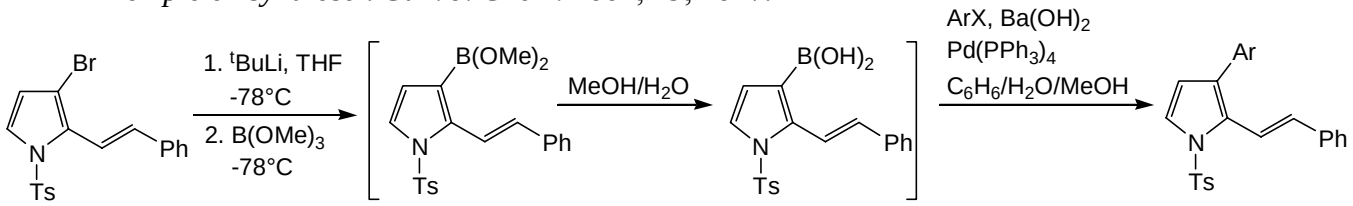


R_1	X	R_2	Pd°	BR_2
	Br, I, OTf		$Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$	$B(OR)_2$, $B(OH)_2$ 9-BBN 
			Base	
			Na_2CO_3, EtONa, Et_3N, K_3PO_4, TlOH	

- *Cycle catalytique*

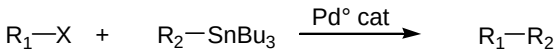


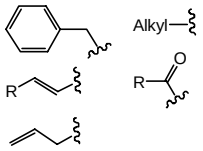
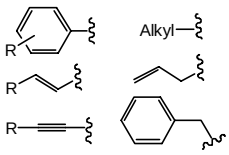
- *Exemple en synthèse* : *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1827.



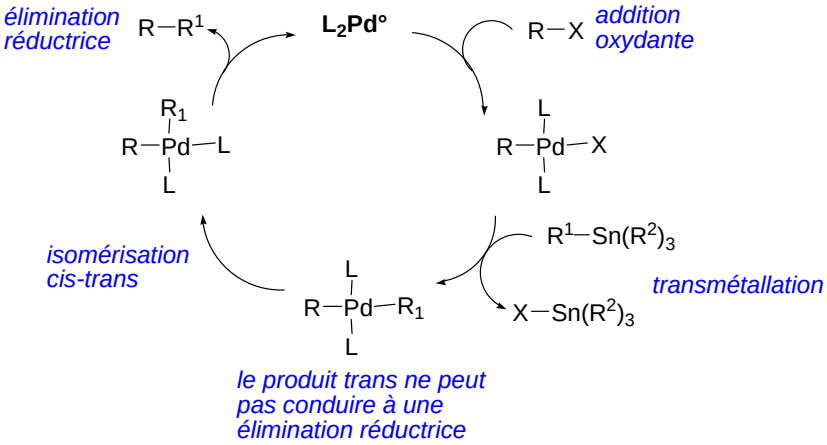
2.4 Couplage de Stille

- *Principe général* : Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

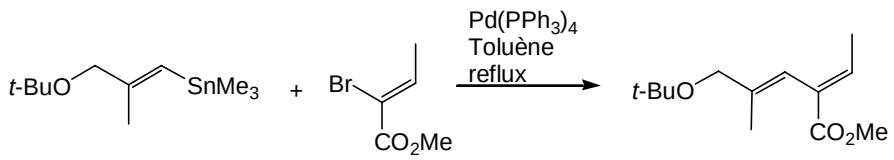


R_1	X	R_2	Pd°
	Br, I, OTf $OCOCH_3$		$Pd(PPh_3)_4$, $Pd(CH_2Ph)Cl(PPh_3)_2$

- *Cycle catalytique*



- *Exemple en synthèse J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2068.



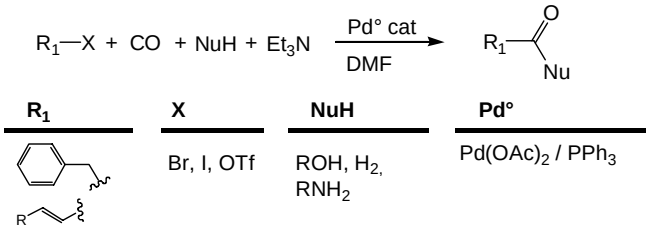
La conclusion de tous ces couplages, c'est qu'ils sont tous calqués sur le même modèle. Concernant le cycle catalytique, celui-ci démarre toujours par une addition oxydante du dérivé halogéné, et se termine toujours par une élimination réductrice pour libérer le produit attendu et régénérer le catalyseur.

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 tout ces couplages, de façon générale, il est à noter que le couplage marche mieux lorsque X = I > OTf > Br >> Cl

3. Réactions Palladocalysées

3.1 Insertion de CO

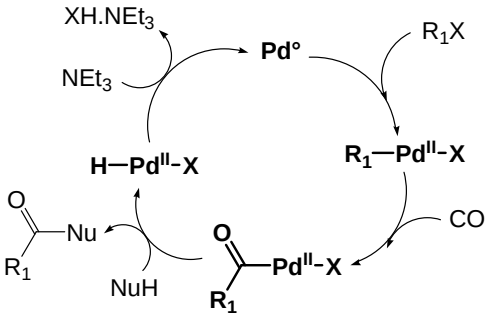
L'insertion de monoxyde de carbone, permet des réactions de carbonylation d'halogénures catalysés par le palladium.



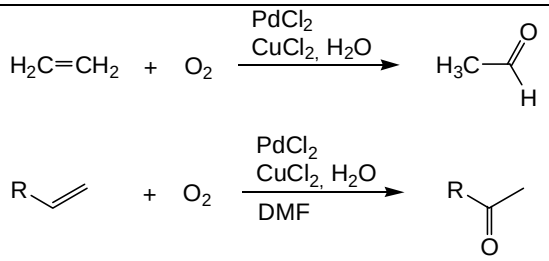
Le produit obtenu dépend de la nature du nucléophile. En effet, lorsque l'on utilise un alcool comme nucléophile, on forme un ester. Si on utilise une amine, alors il se forme un amide. Enfin, par utilisation d'hydrogène on forme un aldéhyde.

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 :

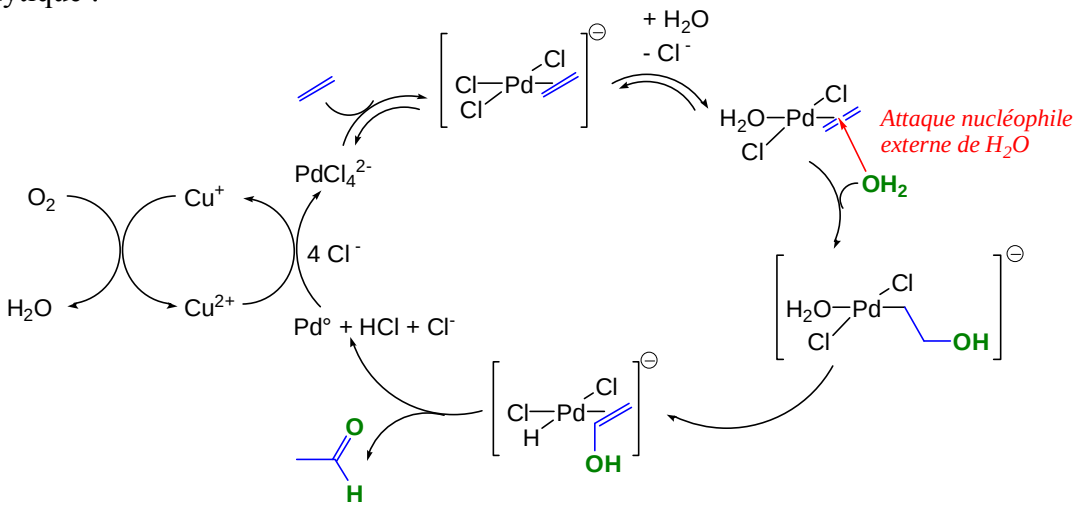


3.2 Oxydation de Wacker

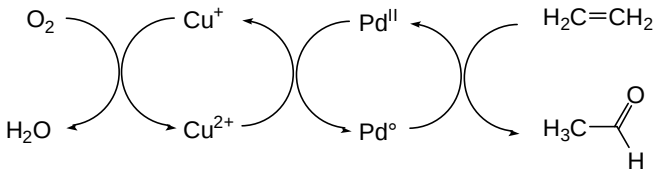


Pour la formation des cétones méthylées l'addition de DMF dans le milieu facilite la réaction. Par ailleurs, dans certaines conditions, l'addition de ^{t}BuOOH à la place du dioxygène peut s'avérer plus efficace.

Cycle catalytique :

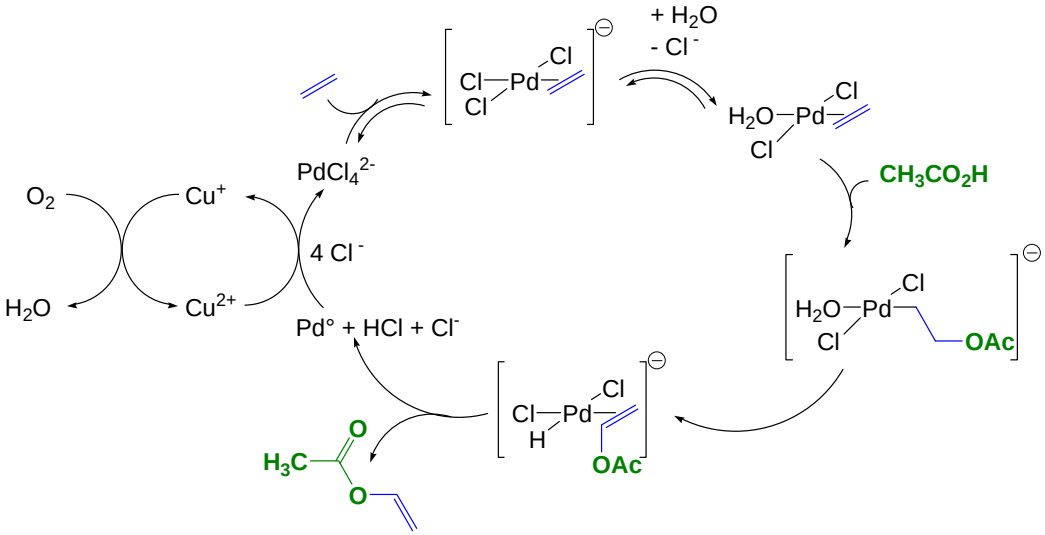


Résumé du cycle catalytique :

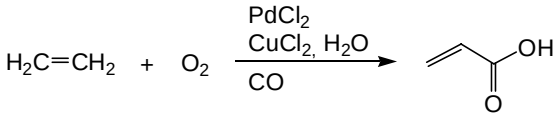


Quelques variations :

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 :

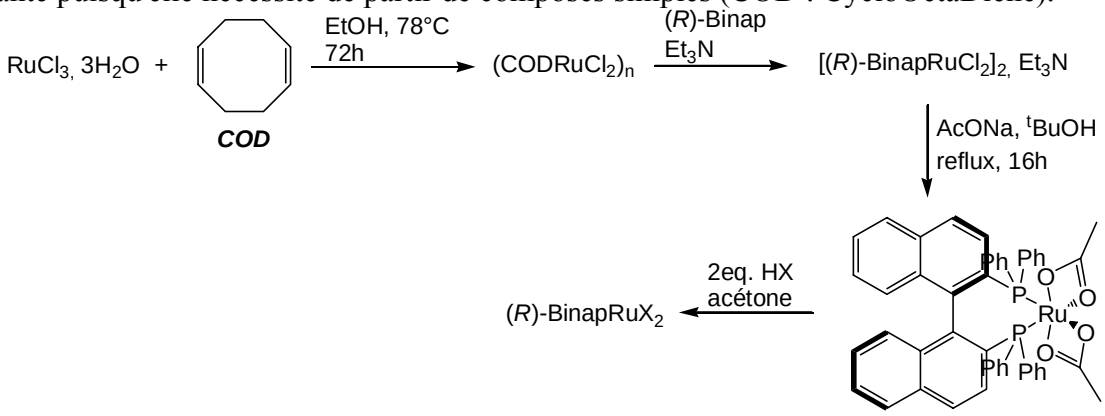


Chimie Organométallique - Ruthénium

1. Hydrogénation

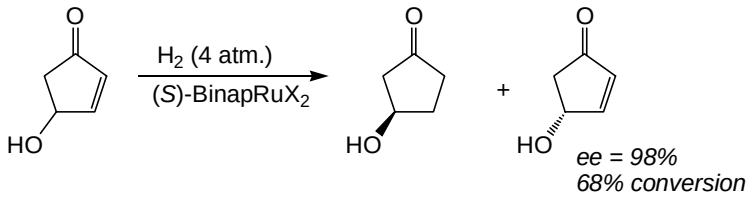
1.1 Préparation des complexes de ruthénium

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).



1.2 Résolution cinétique

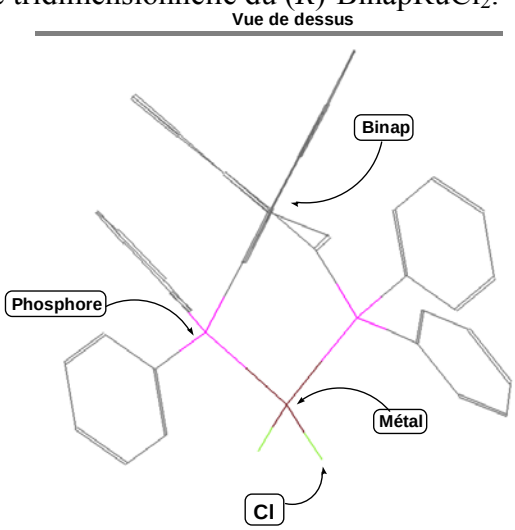
Le but de cette résolution est de faire une hydrogénation asymétrique de l'alcool allylique racémique en présence d'hydrogène sous pression mais surtout d'un catalyseur chiral d'hydrogénation, le (*S*)-BinapRuX$_2$. L'alcool de configuration *S* va être hydrogéné alors que l'alcool de configuration R ne le sera pas, il sera donc possible de séparer les deux énantiomères (Noyori *et al. J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 708).



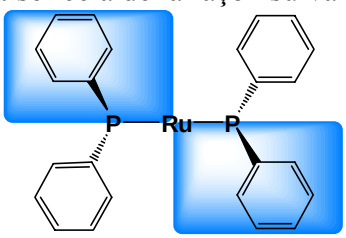
1.3 Prédiction du sens de l'induction asymétrique : Méthode des quadrants

Une fois la théorie bien comprise, cette méthode des quadrants peut aussi être appliqué à de nombreux types d'hydrogénation asymétrique, comme par exemple pour les diols-1,3.

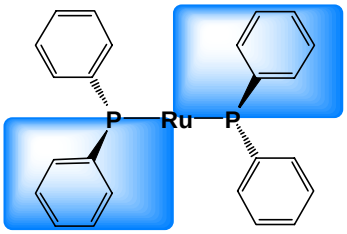
Etudions tout d'abord la structure tridimensionnelle du (*R*)-BinapRuCl$_2$.



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 phényl porté par les phosphores. En effet, sur chaque phosphine, il y a un phényl en avant du plan alors que l'autre est en arrière du plan. On peut donc facilement schématiser cela de la façon suivante :



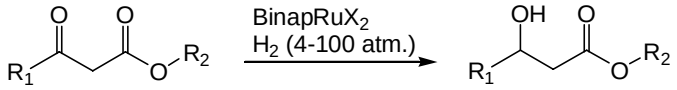
(*R*)-BinapRuX$_2$



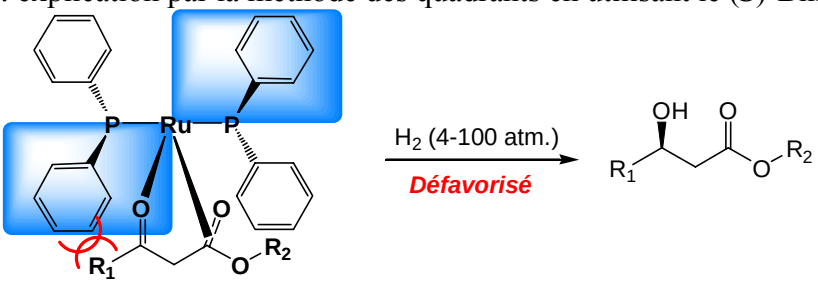
(*S*)-BinapRuX$_2$

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.

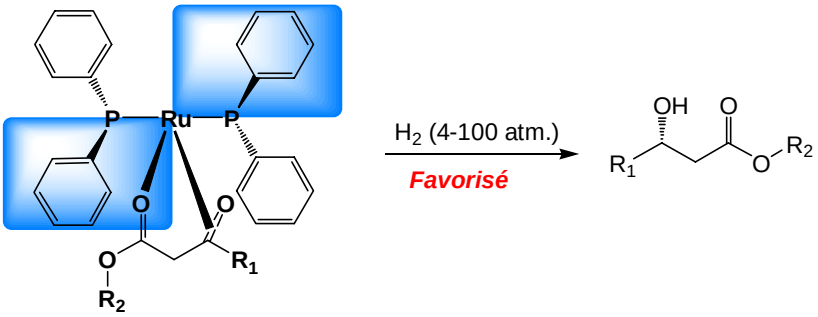
- *Exemple de réduction :*



Version asymétrique : explication par la méthode des quadrants en utilisant le (*S*)-Binap

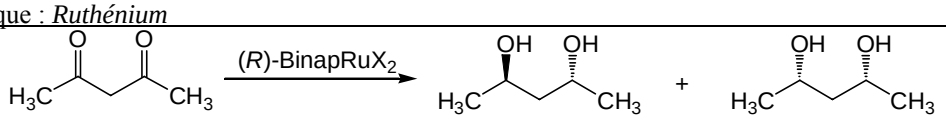


Cette première approche du cétoester sur le ruthénium conduit à une forte gène stérique entre les groupes phényl et R_1. Cette approche n'est donc pas favorisée



Cette deuxième approche est complètement différente puisqu'ici on a un groupe OR_2 en face du groupe phényle. Cet oxygène induit une plus grande liberté conformationnelle et donc déplace d'un carbone la gène introduite par le groupe R_2. Cette approche est donc favorisée par rapport à la précédente.

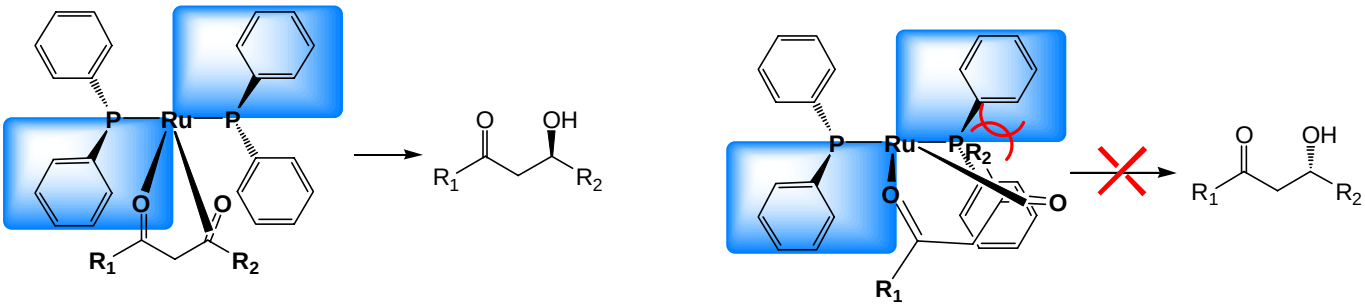
- Cas des diols-1,3 : Cette réduction implique une très bonne sélectivité et surtout permet d'obtenir des diols avec de très bons excès énantiomériques.



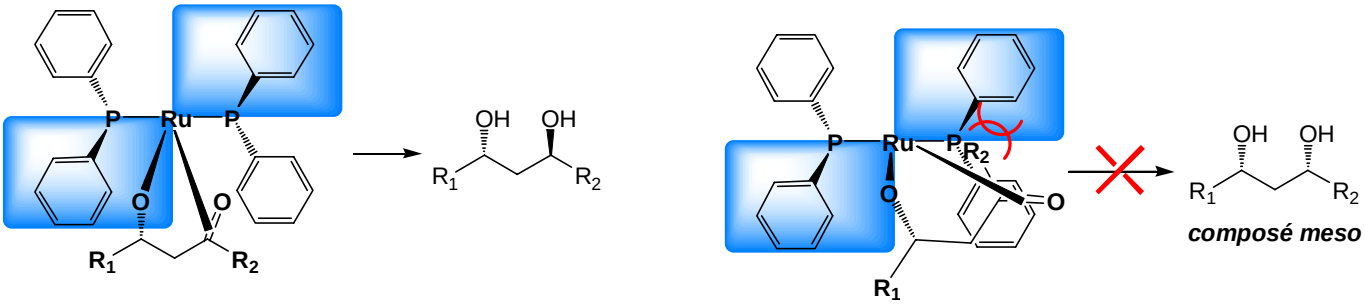
99 : ***1***
ee = 100%

- Explication par la méthode des quadrants : Cette réduction s'opère en deux étapes, car il y a deux fonctions carbonyles à réduire.

- Première réduction :



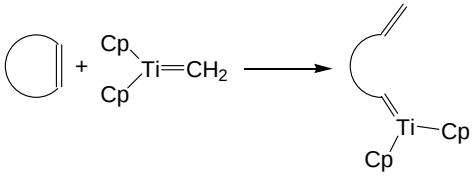
- Seconde réduction :



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.

2. Métathèse

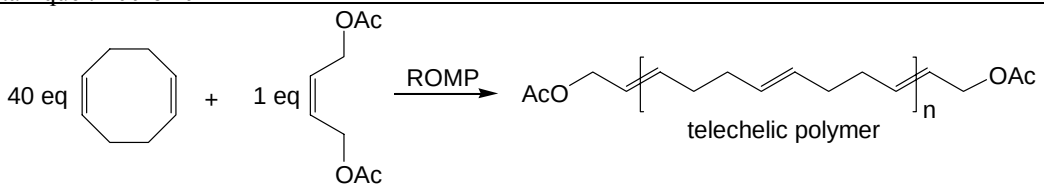
La métathèse des oléfines existe depuis le milieu des années 50. A l'époque les catalyseurs utilisés étaient des sels de Molybdène, Tungstène, ou de Titane (variante à la réaction de Tebbe) :



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.

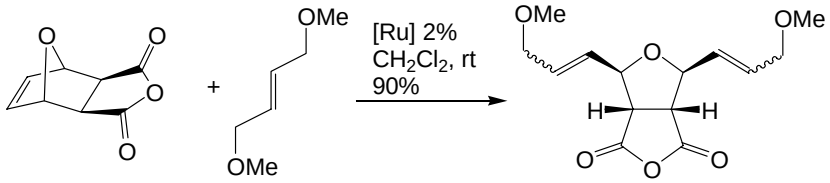
2.1 Quatre types de réactions de métathèse

- ROMP : **R**ing-**O**pening **M**etathesis **P**olymerization



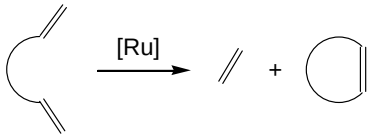
Grubbs, R.H. *et al. Macromolecules* **1997**, *30*, 718-721.

- ROM : **R**ing-**O**pening **M**etathesis

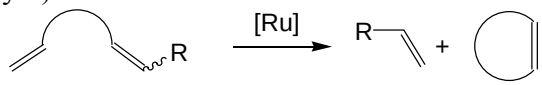


M.F. Blechert *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 441.

- RCM : **R**ing **C**losing **M**etathesis. Fermeture d'un système dioléfinique en intramoléculaire.

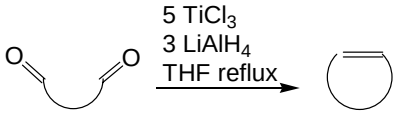


Il est aussi possible de faire de la métathèse à partir de systèmes où l'une des oléfines n'est pas terminale (R est en général une chaîne alkyle).

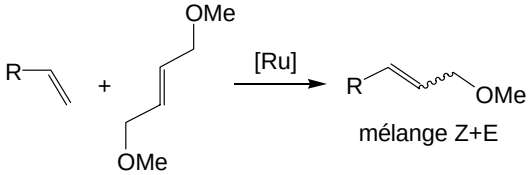


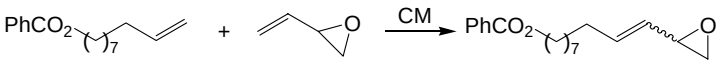
Notons que dans ce cas la métathèse est plus facile à partir d'un système Z (*cis*) qu'à partir d'un système E (*trans*).

Comparaison entre la réaction de Mac Murry et la RCM : la RCM est plus efficace, plus sûre, plus économique.



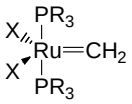
- CM : **C**ross **M**etathesis.





J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 3783-3784

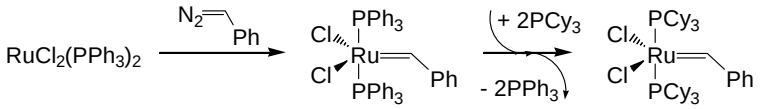
2.2 Catalyseurs de 1ère génération



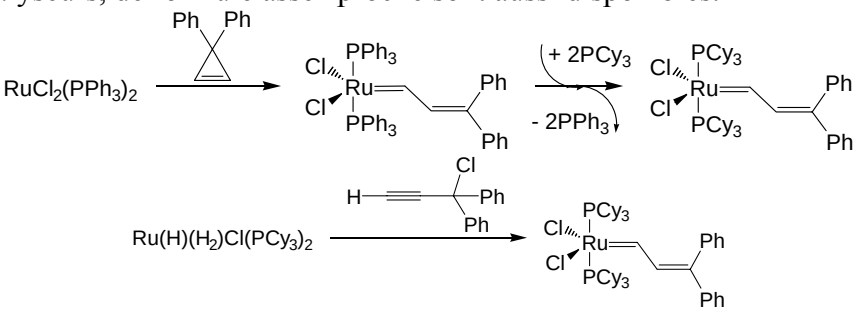
C'est l'entité propagatrice que l'on essaie de générer grâce aux différents catalyseurs. On note une grande importance des groupes X qui ici représentent un halogène. L'activité catalytique est augmentée pour X = Cl > Br > I. D'autre part, les phosphines PR_3 stabilisent l'état de transition : les meilleurs résultats ont été observés pour $PR_3 = PCy_3 > P^iPr_3 > PPh_3$.

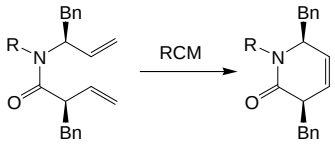
Pour avoir le catalyseur le plus actif il faut : des phosphines "larges" et les plus donneuses d'électrons. A l'opposé l'halogène doit être le plus petit et le plus accepteur possible. Dans le mécanisme, l'oléfine se met en *trans* d'un chlore, cette position *trans* affecte la force de la liaison ruthénium-oléfine. 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.

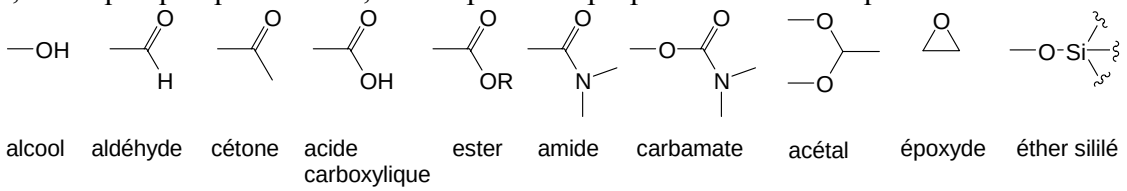


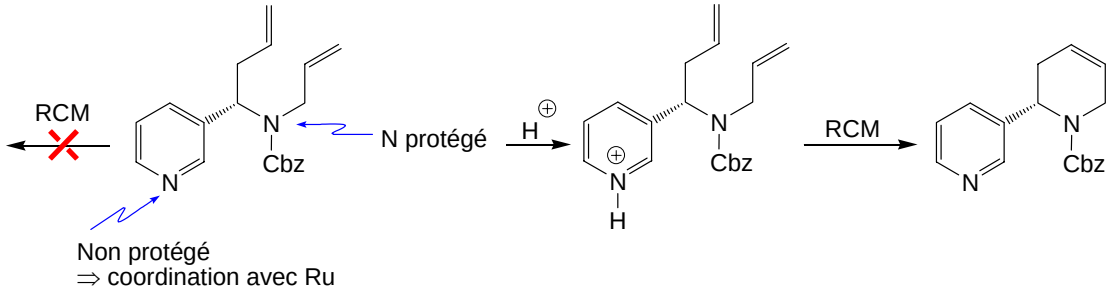


Avec le catalyseur de Grubbs (=CH-Ph) la réaction marche à 50%, en revanche avec l'autre catalyseur (=CH-CH=CPh$_2$) on n'obtient pas le produit de RCM à cause de l'encombrement en α de l'oléfine et du catalyseur, lui même trop encombré. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *37*, 6711-6714

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):



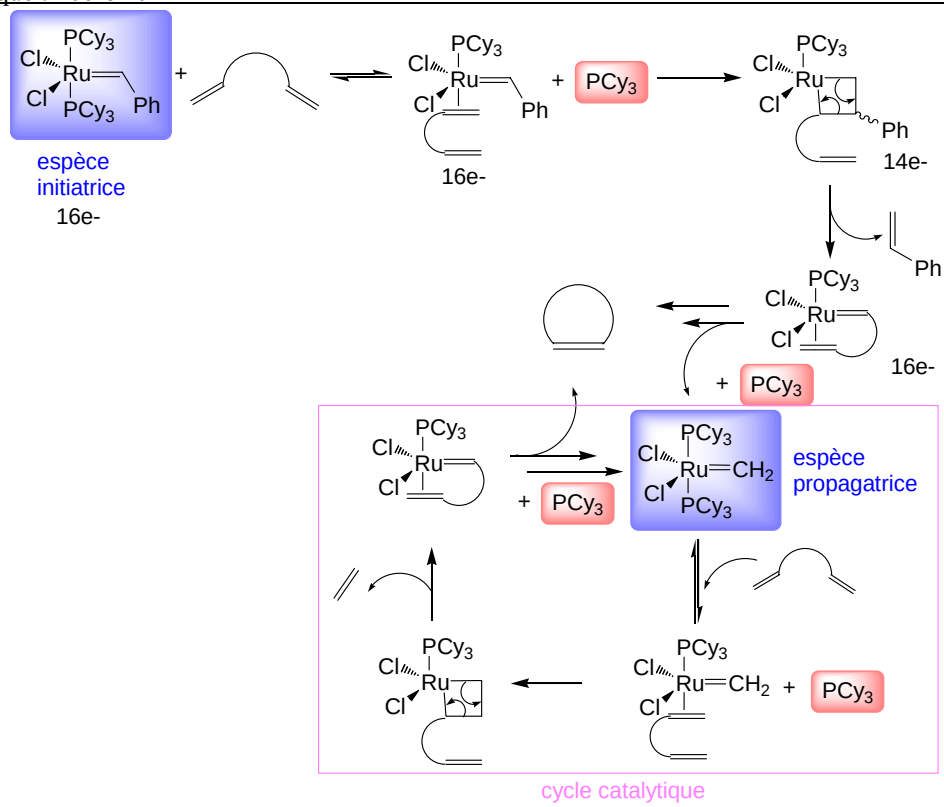


Les auteurs invoquent un problème lié à la possible coordination entre le ruthénium et l'atome d'azote Lebreton, J. ; Felpin, F.-X. *Synlett* **2000**, *11*, 1646-1648.

2.3 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$_3$ reste fixé au ruthénium tout au long du processus catalytique.



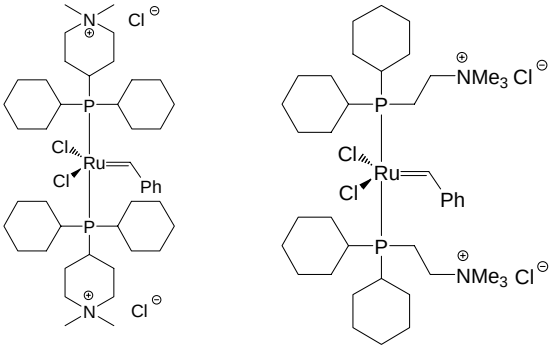
La vitesse de la réaction de métathèse par les sels de ruthénium est plus lente que celle par les sels de molybdène ou de tungstène.

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 1ère étape du mécanisme et du cycle catalytique. En effet, le chlorure cuivreux se complexe avec la phosphine PR_3, 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.

2.4 Autre catalyseur de 1ère 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) :



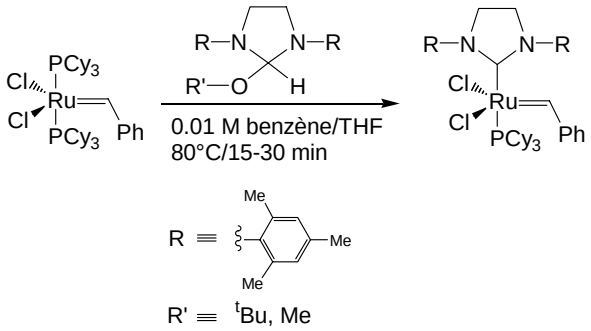
L'exemple de réaction suivante permet de faire la différence entre une oléfine disubstituée *cis* et une *trans*. Dans le cas de l'oléfine *cis* la réaction est nettement plus rapide et le rendement est meilleur.

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.

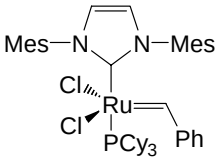
2.5 Catalyseurs de 2nd génération : Catalyseurs NHC, N-heterocyclic carbene

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_3.
Les complexes de seconde génération peuvent être des cycles imidazoles saturés ou bien instaurés.



Complexe moins réactif, que le Grubbs de 1ère 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 ^1H et ^{13}P. On n'observe pas de décomposition du catalyseur de 2nd génération. En revanche, concernant le catalyseur de 1ère génération, il se décompose au bout d'une heure.

Ce type de complexes a réactivité comparable à celle observée dans le cas du molybdène.

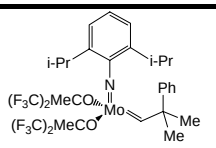
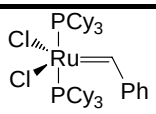
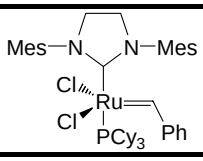
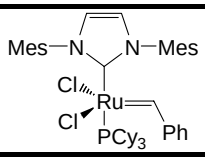
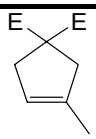
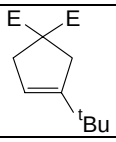
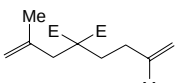
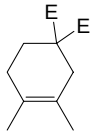
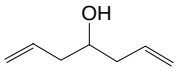
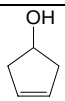
- *Imidazoles saturés / insaturés :*

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_3.

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_3, 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_2Cl_2 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*

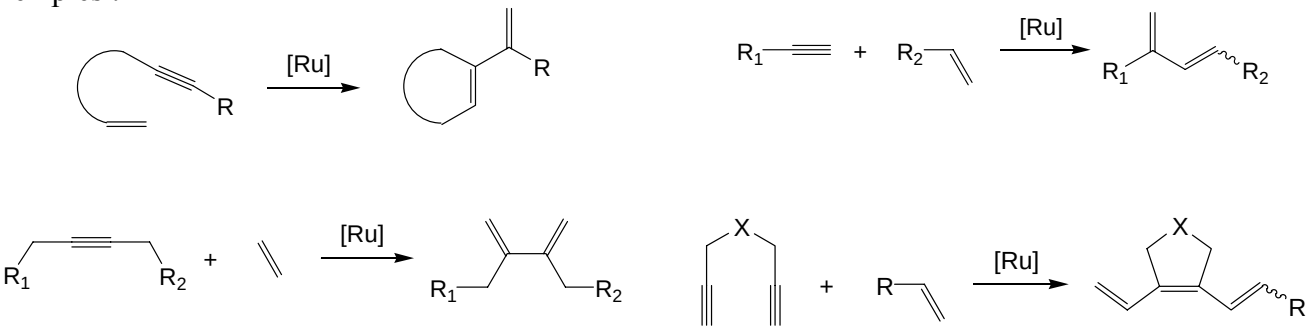
Conditions de l'expérience : 5% en mol de catalyseur, 45°C - E = CO_2Et

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.

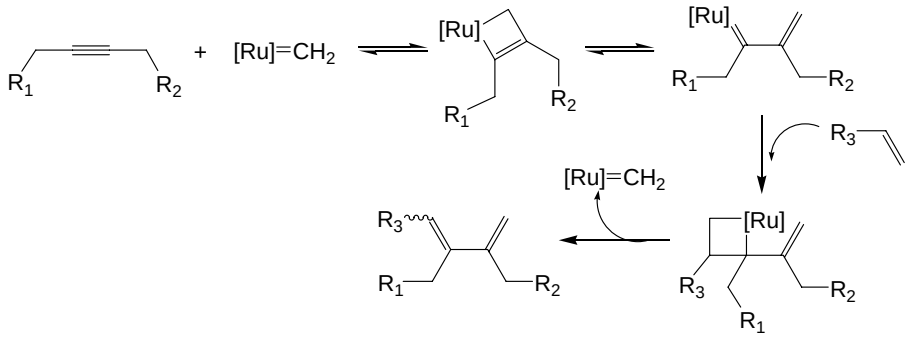
2.6 Métathèse d'ènyne

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 :

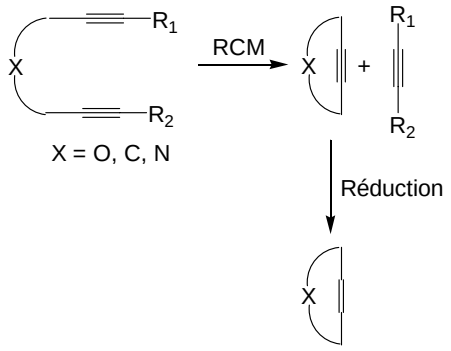


Mécanisme :



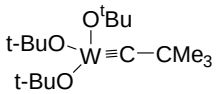
2.7 RCM à partir de deux triples liaisons (diynes)

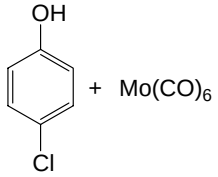
Fürstner, A; Rumbo, A, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608-2611. Fürstner et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799-11805.

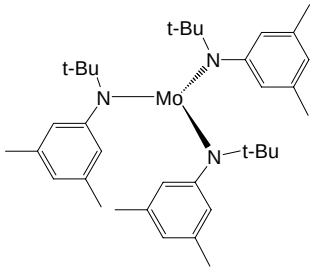


Avantage : Dans ce cas, parfait contrôle de la stéréochimie pour l'oléfine selon que l'on fait une réduction catalytique (isomère Z) ou chimique (isomère E).

Il existe trois types de catalyseurs pour la métathèse de diynes :





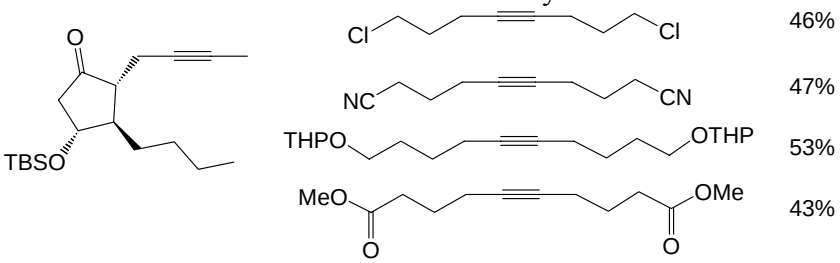


Si O^{t}Bu = 2,6-diisopropylphenyl réagit rapidement avec l'acétone, le benzaldéhyde, le paraformaldéhyde, l'éthylformate, le DMF et l'acétonitrile pour faire une réaction de type Wittig.

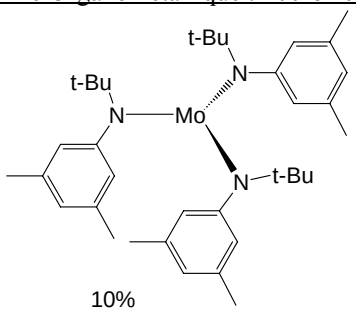
Forme un complexe de structure inconnue, formé *in situ*.

Activé in situ en présence de CH_2Cl_2. La réaction se fait dans le toluène à 80°C

Il est possible de faire de la "cross metathesis" avec des alcynes :



Catalyseur



10%
CH_2Cl_2 dans le toluène

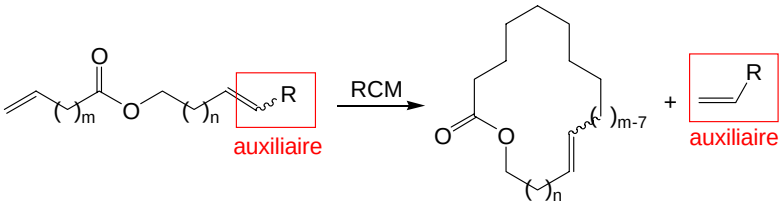
Groupes fonctionnels connus pour être compatible avec la métathèse de diynes :

$Mo[N^tBu(Ar)]_3$ / CH_2Cl_2	$(^tBuO)_3WCCMe_3$
Cétone, R-Cl, -CN, alcène, ester, amide tertiaire, éther, éther silylé, pyridine, acétal, thioéther, -NO_2, "enoate", aldéhyde, sulfone, sulfonamide, glycoside.	Ester, "enoate", cétone, amide, uréthane, éther, alcène, sulfone, éther silylé, sulfonamide, acétal, furane.

2.8 Formation de macrocycles par RCM : Stéréochimie de l'insaturation

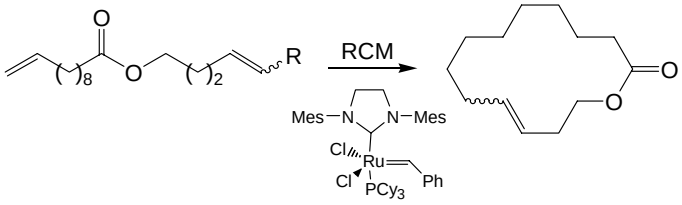
Utilisation des catalyseurs de seconde génération. Sélectivité Z/E difficile à définir par RCM car la sélectivité change en fonction de la taille du cycle, et de la position de l'insaturation. Néanmoins une fonction chimique au voisinage du site de la RCM peut affecter les proportions Z/E.

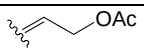
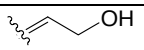
Le but de récents travaux (Lee, C.H.; Grubbs, R.H., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145-2147) est de mettre un auxiliaire au voisinage de l'insaturation de façon à contrôler la sélectivité Z/E.



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.



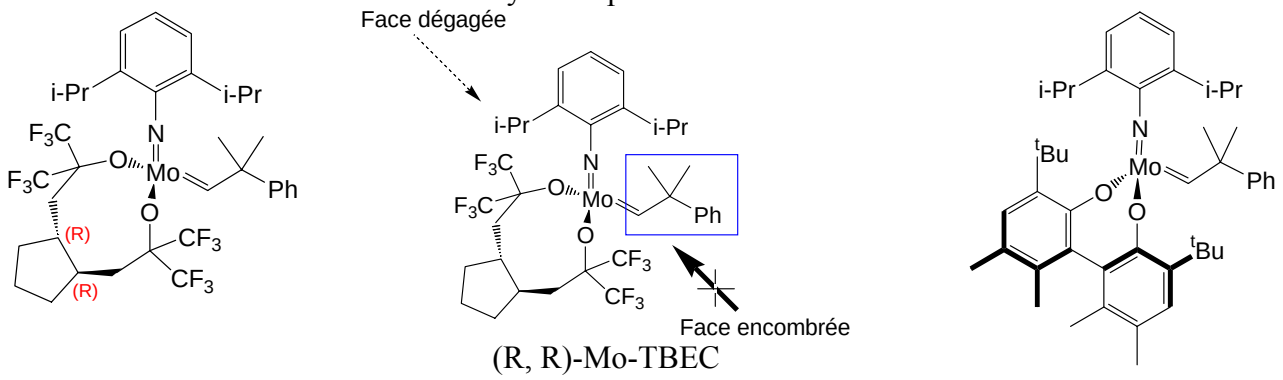
R = H	1% en mol de catalyseur NHC	40 min	quantitatif	**E**/Z = **11.5**/1
R = H	5% en mol de catalyseur de 1ère génération	5 h	97%	**E**/Z = **4.5**/1
R = Et	0.5% en mol de NHC	6.5 h	77%	**E**/Z = **9.7**/1
R = nPent	0.5% en mol de NHC	40 min	quantitatif	**E**/Z = **10.8**/1
R = 	2.0% en mol de NHC	3 h	80%	**E**/Z = **9.7**/1
R = 	2.0% en mol de NHC	6 h	23%[a]	**E**/Z = **2.2**/1

[a] 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.

2.9 Métathèse en version asymétrique (ARCM : Asymmetric Ring Closing Metathesis)

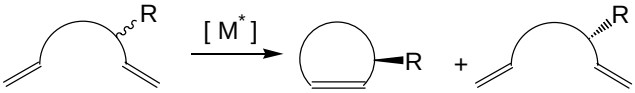
Avec des carbènes à base de Molybdène présentant une chiralité



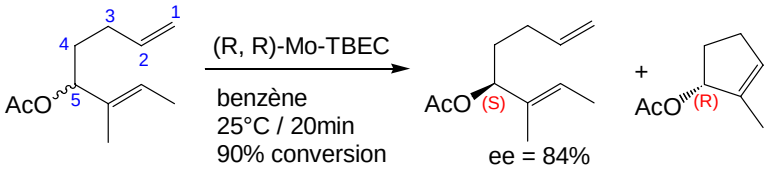
(R, R)-Mo-TBEC

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)

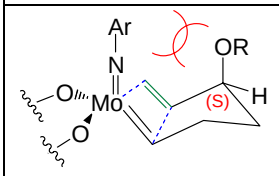
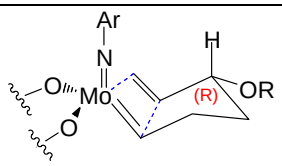
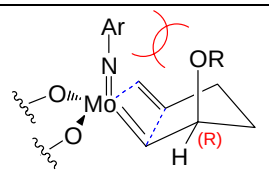
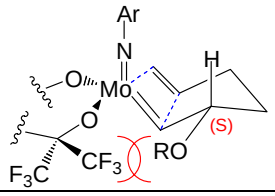
Schéma général :



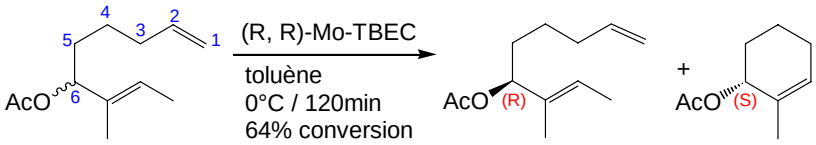
Exemple : Fujimura, O; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2499-2500. Fujimura, O; Grubbs, R.H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 824-832.



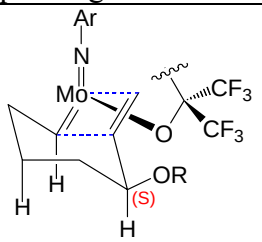
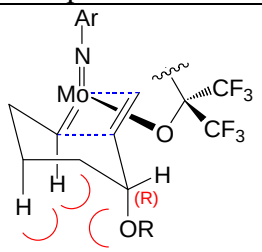
Explication de la réactivité par les modèles :

Pour l'isomère S, on a une gène stérique entre le groupe -OAc et le noyau aromatique du molybdène. Donc pas de réaction.	Pour l'isomère R pas de gène stérique, donc réaction de métathèse.	Si le substituant est dans une autre position, par exemple en position 3, on observe aussi une gène stérique (46 % de conversion, ee=22%). Pour l'isomère R il y a une gène en pseudo-axiale avec l'aromatique. La gène sur l'isomère R est moins importante que la gène sur l'isomère S.
 Comme on l'a vu la face avant est trop encombrée donc la seconde oléfine (en vert) vient par la face arrière.		 

Formation des cycles à 6 chaînons :



Explication par l'étude des modèles :

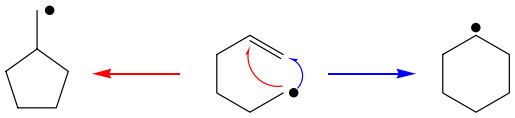
Le substituant en position 6 est en position *pseudo* équatorial donc pas de gène.	Le substituant en position 6 est en position *pseudo* axial donc gène stérique.
	

Etude mécanistique

Règles de Baldwin

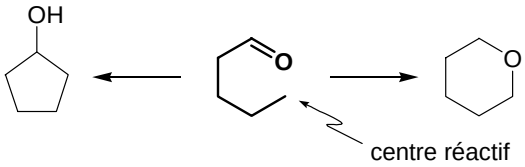
1. Nomenclature

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.



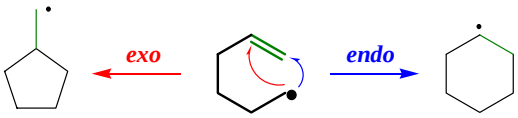
Ici, on prend l'exemple d'une réaction radicalaire, mais il est à noter que les règles restent identiques pour des processus anioniques, par exemple.

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.



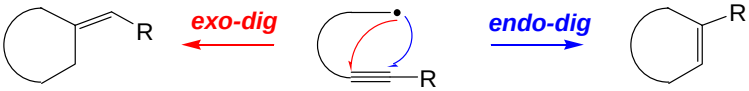
Les règles de Baldwin s'appliquent à la formation de cycles de 3 à 7 chaînons.

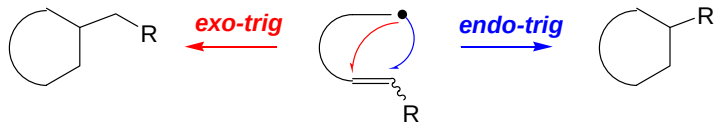
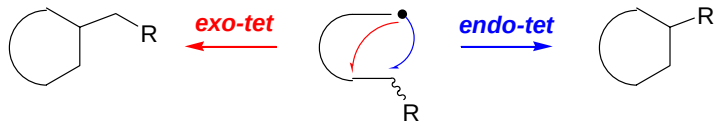
On note deux types de processus, le processus ***exo*** et le processus ***endo***. Ces deux types de processus dépendent du type d'attaque, mais surtout de la position dans laquelle va se retrouver l'insaturation après l'attaque. En effet, si après cyclisation l'insaturation (ou plus exactement l'ex-insaturation) 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 2ème 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 2ème ligne**.

Les cyclisations s'adressent à trois types de systèmes : (pour simplifier on prend l'exemple d'un radical qui attaque un système carboné)

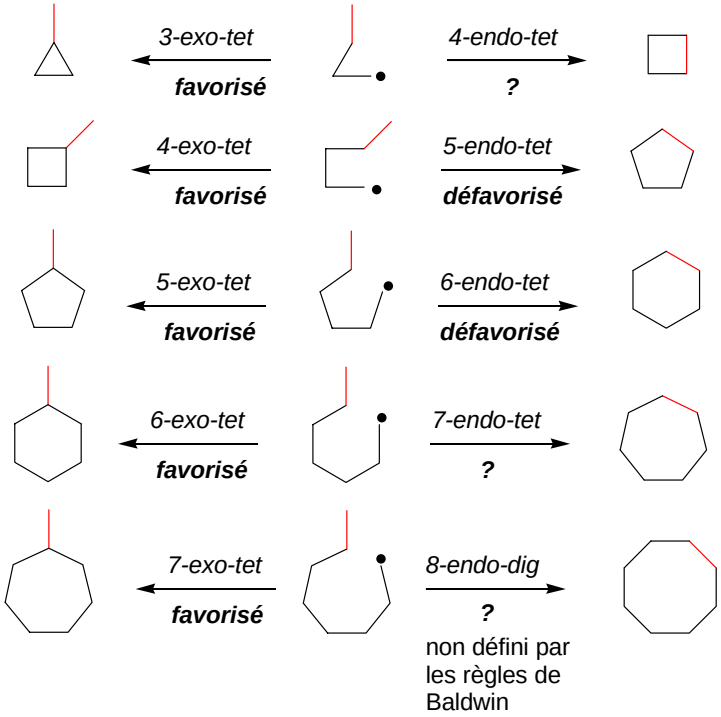
	Ici, notre radical vient attaquer une triple liaison, c'est-à-dire un carbone hybridé *sp*. On parle alors de système *digonal*. Là encore les deux types d'approche sont possibles, endo ou exo. On a donc une réaction de type *endo*-dig ou *exo*-dig.

	Ici, notre radical vient attaquer une double liaison c'est-à-dire un carbone hybridé sp^2. On parle alors de système *trigonal*. Là encore les deux types d'approche sont possibles, endo ou exo. On a donc une réaction de type *endo*-trig ou *exo*-trig.
	Ici, notre radical, un carbone hybridé sp^3. On parle alors de système *tétragonal*. Là encore les deux types d'approche sont possibles, endo ou exo. On a donc une réaction de type *endo*-tet ou *exo*-tet.

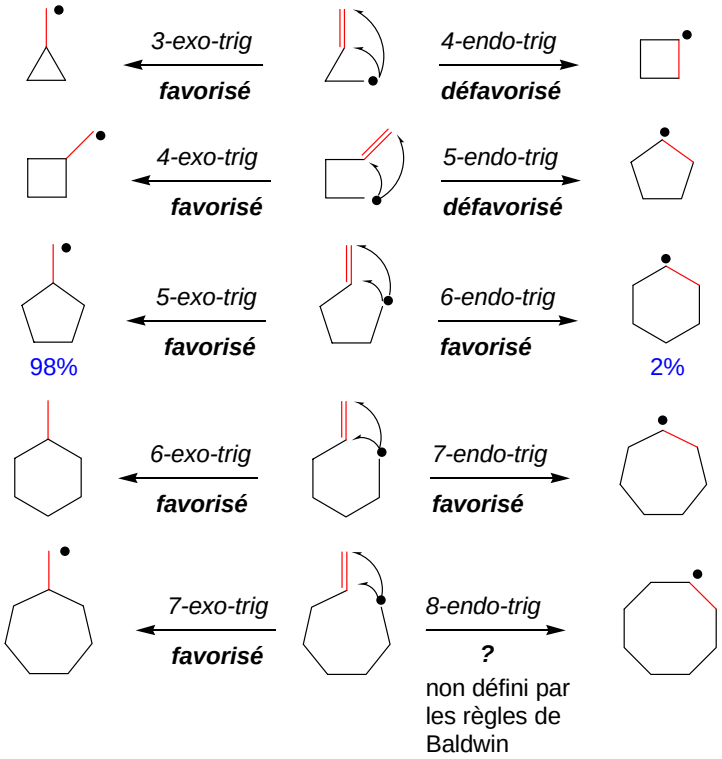
Enfin, pour en finir avec la théorie, lorsqu'on parle des règles de Baldwin, on parle de processus X-*exo*-trig (par exemple, mais toutes autre combinaison est possible). X représente le nombre d'atomes qui constitue le cycle que l'on veut former. Pour chaque processus, il existe deux possibilités, soit 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).

2. Cyclisation

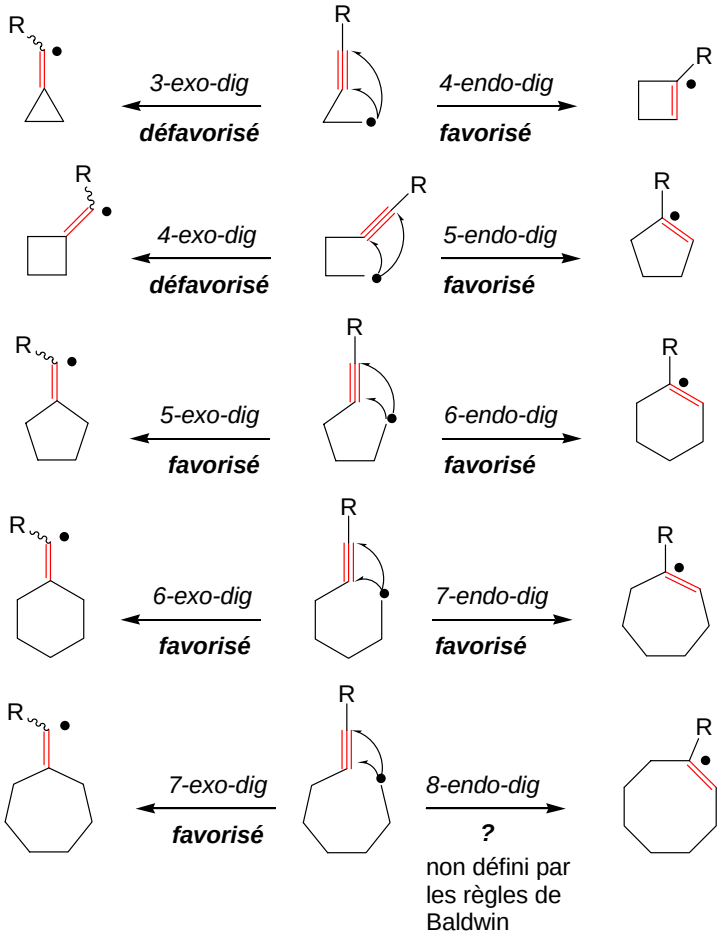
2.1 Règles sur les systèmes tétragonaux



2.2 Règles sur les systèmes trigonaux



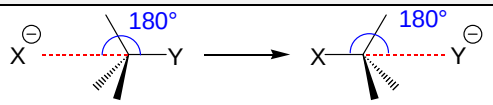
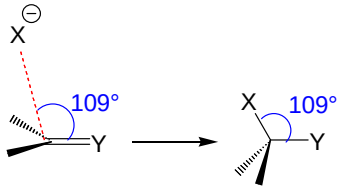
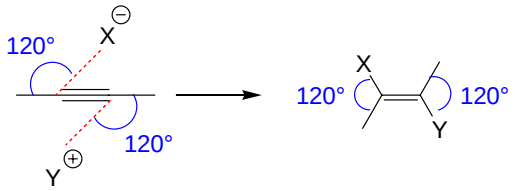
2.3 Règles sur les systèmes digonaux



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*.

2.4 Angle d'approche

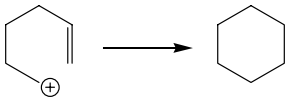
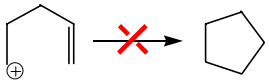
Au cours de la cyclisation, l'atome réactif vient former une liaison selon un certain angle d'attaque. Cet angle dépend du type de cyclisation que l'on veut faire, ainsi l'angle d'une cyclisation X-*exo*-tet est différent de celui d'une X-*exo*-trig et d'une X-*exo*-dig

Système tétragonal	
	Ici on a un angle de 180° entre l'espèce entrante (X) et l'espèce partante (Y). On peut assimiler cette réaction à une S_N2 intramoléculaire qui donnerait un cycle.
Système trigonal	
	Ici X arrive sur la double liaison, d'un carbonyle ou une insaturation carbonée selon un angle d'approche de 109°. On retrouve cet angle de 109°. Sur le composé tétraédrique formé.
Système digonal	
	Dans ce cas on a un angle d'approche de 120°, 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.

2.5 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.

6-*endo*-trig	5-*endo*-trig
	

Bibliographie

1. Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734-736.
2. Baldwin; Thomas; Kruse; Silberman *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.
3. 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
A B → A—B	La flèche part de l'anion A, riche en électrons, pour aller vers le cation B, pauvre en électrons.
H → H	Le proton est pauvre en électrons alors que la double liaison contient des électrons.
X → H X	Après l'addition de H^+ sur la double liaison on a formé un carbocation avide en électrons apte à recevoir ceux de X^-.
O H → O H	Cette fois le doublet de l'oxygène va permettre de combler le déficit électronique de H^+.
B A → A—B	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
A B → A—B	Dans ce cas, A et B sont deux radicaux qui vont mettre en commun leur électron célibataire de façon à former une liaison σ qui contient deux électrons.
A → A	Dans ce cas, on forme une liaison s à deux électrons par rupture d'une liaison π, 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** (ε) : La constante diélectrique indique la capacité d'un solvant à séparer les charges.
- **Le moment dipolaire** (μ) : Le moment dipolaire dépend de la distance qui sépare deux charges.

Les solvants aprotiques sont donc séparés en deux catégories, les solvants aprotiques apolaires (ε et μ sont faibles) et aprotique polaire (ε et μ sont élevés).

1. 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.

2. 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.

STOP Les solvants aprotiques polaires sont des solvants appropriés pour des réactions devant libérer un nucléophile anionique.

3. Solvants protiques

Ces solvants sont capables de former des liaisons hydrogène ou de protoner les anions. Ils sont très ionisants.

STOP 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.

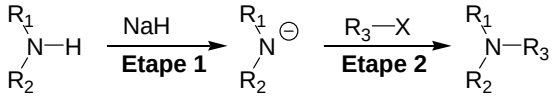
Solvants aprotiques			Solvants protiques		
Solvants aprotiques apolaires			**Solvants**	**ε**	**μ**
Solvants	**ε**	**μ**	Acide acétique	6.15	1.68
n-hexane	1.88	0.00	Pentan-3-ol	13.0	1.65
Cyclohexane	2.02	0.00	Cyclohexanol	15.0	1.86
1,4-dioxane	2.21	-	Propan-2-ol	19.9	1.65
CCl_4	2.24	0.00	Ethanol	24.5	1.74
Benzène	2.28	0.00	Diéthylèneglycol	31.7	2.31
$Cl_2C{=}CCl_2$	2.30	0.00	Méthanol	32.7	1.71
Toluène	2.38	0.43	$HO\text{-}(CH_2)_2\text{-}OH$	37.7	2.28
CS_2	2.64	0.00	Eau	78.4	1.80
$Cl_2C{=}CHCl$	3.42	0.81			
Et_2O	4.34	1.30			
$CHCl_3$	4.81	1.15			
PhBr	5.40	1.55			
PhCl	5.62	1.54			
CH_3CO_2Et	6.02	1.88			
DME	7.20	1.71			
THF	7.58	1.75			
CH_2Cl_2	8.93	1.55			
Cl_2CHMe	10.00	1.98			
$ClCH_2CH_2Cl$	10.36	1.86			
Solvants aprotiques polaires					
Solvants	**ε**	**μ**			
Pyridine	12.4	2.37			
Butan-2-one	18.5	5.22			
Acétone	20.7	2.86			
Ac_2O	20.7	2.82			
$(Me_2N)_2CO$	23.5	3.48			
PhCN	25.2	4.05			
CH_3CH_2CN	27.2	3.57			
HMPA	29.6	5.55			
$PhNO_2$	34.8	4.02			
$MeNO_2$	35.9	3.57			
DMF	37.0	3.87			
MeCN	37.5	3.45			
Sulfolane	43.3	4.80			
DMSO	46.7	3.90			
$HCONH_2$	111	3.36			
HCONHMe	182.4	3.87			
$CH_3CONHMe$	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 **non polaire** 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 **polaire**.
$A{-}B^{\oplus} \longrightarrow A + B^{\oplus}$	Légèrement favorisée dans les solvants **polaires**.
$A + B^{\oplus} \longrightarrow A{-}B^{\oplus}$	Légèrement favorisée dans les solvants **non polaires**.

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.

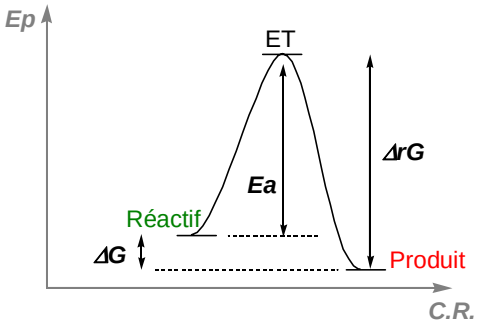


Solvant protique	L'utilisation d'un solvant protique va détruire la base NaH (voir le pKa de NaH et des alcools).
Solvant aprotique apolaire	Un solvant polaire ne permettra pas la séparation des charges or cette séparation est nécessaire dans l'étape 1.
Solvant aprotique polaire	C'est le solvant de choix (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

1. 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° → 109°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.

1.1 Quelques rappels de thermodynamique

ΔG permet de connaître *K*, c'est-à-dire la constante caractéristique des équilibres. *Ea* permet de connaître *k* qui est liée à la vitesse de la réaction (plus *Ea* est grand et plus *k* est petit, plus *Ea* est petit et plus *k* est grand).

$$A + B \rightleftharpoons C \qquad K = \frac{[C]}{[A] \,.\, [B]}$$

Lorsque *K* est très grand (10^2 ou 10^3) la réaction est totalement déplacé dans le sens de la formation du produit C.

$$\Delta_r G° = \Delta_r H° - T\Delta_r S° \qquad \Delta_r G° = - RT \ln K$$

$\Delta_r G°$ représente l'énergie libre, $\Delta_r H°$ représente l'enthalpie, et $T\Delta_r S°$ représente l'entropie.
Lorsque $\Delta_r H° < 0$ la réaction est exothermique, et lorsque $\Delta_r H° > 0$ la réaction est endothermique.

1.2 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.

$$A + B \rightleftharpoons \text{Etat de transition (ET)} \longrightarrow C \qquad K^{\neq} = \frac{[ET]}{[A] \,.\, [B]} \qquad \mathcal{V} = \frac{k.T}{h} [ET]$$

D'après cela, et sans plus de détail, la vitesse de la réaction peut s'écrire de la façon suivante:

$$\mathcal{V} = \frac{k.T}{h} [A][B] \, e^{-\frac{\Delta G^{\neq}}{RT}}$$

1.3 Comment une réaction peut elle avoir lieu ?

1.3.a 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 ΔG 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 $T\Delta S° > \Delta H°$ d'où $\Delta G°$ devient encore plus négatif.
2. Une réaction de type A + B → 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 à 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**.

1.3.b Aspect cinétique

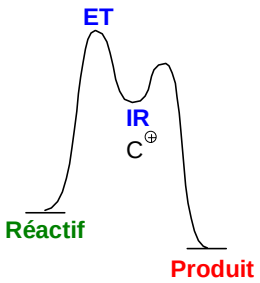
Ce n'est pas parce qu'une réaction est thermodynamiquement favorisée, c'est-à-dire que $\Delta G°$ est négatif, que la réaction va avoir lieu immédiatement. $\Delta G°$ est une condition nécessaire mais pas suffisante. Pour cela bien souvent il est nécessaire d'abaisser *Ea*, c'est-à-dire l'énergie d'activation 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.

2. 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.

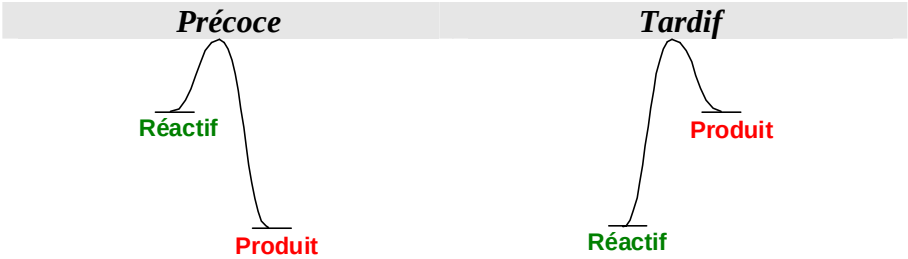
Ainsi le postulat marche bien pour les réactions de type S_N1.



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.

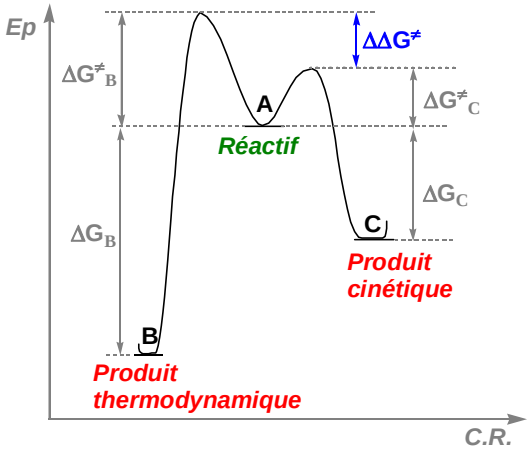


Cas exothermique ($\Delta H < 0$) Cas endothermique ($\Delta H > 0$)

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.

3. 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 → B et A → 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 → 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 molécules, dans laquelle un atome à été remplacé par son isotope). On regarde alors sur laquelle des deux molécules la réaction va le plus vite.

STOP 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.

1. 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 $\frac{k_H}{k_D} >> 1$. En règle générale, le rapport peut varier entre 2 et 7.

STOP La liaison C-H se rompt plus facilement que la liaison C-D.

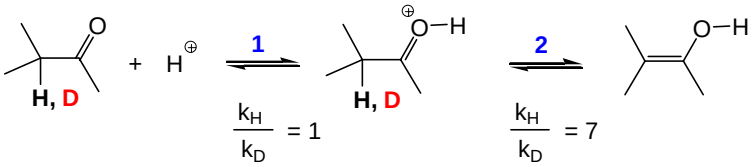
1.1 Origine de l'effet

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.

STOP 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.

1.2 Application



STOP 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…

2. Effets isotopiques secondaires

Les effets isotopiques secondaires sont de deux sortes, on note l'effets α et l'effet β, tous deux dépendent de la position du substituant isotopique par rapport au site de la réaction.

1.1 Effet isotopique α

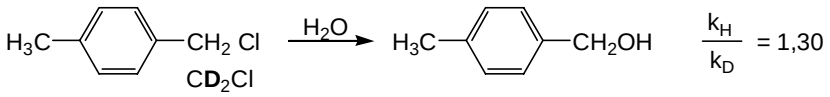
Il se manifeste lors de la substitution en α du centre actif. Cet effet caractérise le changement d'hybridation.

$$\frac{k_H}{k_D} < 1 \qquad sp^2 \rightarrow sp^3$$

$$\frac{k_H}{k_D} > 1 \qquad sp^3 \rightarrow sp^2$$

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 α. Cette réaction permet, par exemple, de connaître le type de substitution (S_N1 ou S_N2) pour une réaction.

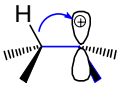


Dans cette réaction, le centre réactif change d'hybridation et passe d'un carbone hybridé sp^2 à un carbone hybridé sp^3. On a donc une réaction de type S_N1.

1.2 Effet isotopique β

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 142
Arndt-Eistert, Réaction de 112
aza Claisen, Réarrangement d' 224
Aza Cope, Réarrangement d' 225

B

Baeyer Villiger, Oxydation de 97
Baldwin, Règles de 303
Barton, Méthode de 242
Barton, Réduction de 162, 240
Barton-Motherwell, Réduction de 112
Baylis-Hillman, Réaction de 93
Beckmann, Transposition de 93
Berkofler, Réaction de 169
Birch, Réduction de 64
Brook, Réarrangement de 175
Bunte, Sels de 154

C

Cadiot – Chodkiewicz, Réaction de 54
Cahn-Ingold-Prelog, Règles de 17
Cannizzaro, Réaction de 99
Carroll, Réarrangement de 226
Chugaev, Réaction de 162
Claisen, Condensation de 117
Claisen, Réarrangement de 83, 223
Collins, Oxydations 80
Conia, Réaction de 276
Cope, Réarrangement de 225
Corey, Oxazaborolidines de 182
Corey, Oxydation de 157
Corey-Fuchs, Réaction de 142
Corey-Winter, Réaction de 151
Crabtree, Catalyseur de 207
Cram, Modèle de 90
Curtius, Réarrangement de 130

D

Dakin-West, Réaction de 135
Darzens, Réaction de 97
Dess-Martin, Oxydation de 85, 193
Dieckmann, Condensation de 118
Diels-Alder, Réaction de 209

E

Edman, Dégradation de 136
Eschenmoser, Sel de 100
Evans, Méthodologie d' 229

F

Favorsky, Transposition de 102
Felkin-Ahn, Modèle de 90
Finkbeiner - Cooper, Réaction de 267
Fisher, Représentation de 18
Friedel et Crafts, Alkylation de 59
Furukawa, Préparation de 49

G

Gabriel, Synthèse de 128, 135
Grignard, Réactif de 74
Grubbs, Catalyseur de 51

H

Hammond, Postulat de 314
Haworth, Représentation de 119
Heck, Couplage de 282
Hell-Volhardt-Zelinski, Réaction de 115
Hoffmann, Réarrangement de 130
Hofmann, Elimination de 126
Holleman, Règle de 60
Horner-Wadsworth-Emmons, Réaction de 150
Hückel, Règle de 57
Hudvlick, Réaction de 167
Hunig, Base de 230

I

Ireland, Variante de 227

J

Johnson, Méthode de 223
Jones, Oxydation 80
Julia, Oléfination de 163

K

Karash, Effet 49
Kékulé, Notation de 57
Kilieni-Fisher, Réaction de 122
Knoevelagel, Réaction de 116
Kolbe, Réaction de 64
Kornblum, Réaction de 157
Krapchau, Décarboxylation de 112
Kulinkovich, Réaction de 269

L

Lawesson, Réactif de 163
Lemieux – Von Rudloff, Oxydation de 198
Lindlar, Catalyseur de 54

M

Mac Murry, Réaction de 268
Mannich, Base de 100
Mannich, Réaction de 100
Markovnikov, Règle de 49, 54, 55
Meer-Wein, Transposition de 44
Michael, Addition de 99
Mildland, Réduction de 182
Mimoun, Réactif de 115
Mitsunobu, Protection de 255

Mitsunobu, Réaction de 142
Mukaiyama, Condensation-redox de 141
Mukaiyama, Réaction de 170

N

Nef, Réaction de 170
Newman, Projection de 21
Nicholas, Réaction de 277
Norrish I, Réaction de 247
Norrish II, Réaction de 248

O

Oppenauer, Oxydation de 195
Oxy Cope, Réarrangement d' 225

P

Pauson - Khand, Réaction de 278
Payne, Réarrangement de 196
Pétasis, Réaction de 271
Peterson, Elimination de 171
Pfitzner-Moffat, Oxydation de 156
Pummerer, Réarrangement de 157

R

Ramberg - Backlund, Réaction de 159
Réformatski, Réaction de 92
Reimer-Teiman, Réaction de 64
Ritter, Méthode de 129
Robinson, Annélation de 99
Rosemund, Méthode de 111
Ruff, Dégradation de 121

S

Sandmeyer, Réaction de 127
Schiff, Base de 91
Schlenk, Equilibre de 74
Schlosser, Base de 147
Schlosser, Méthode de 146
Schmidt, Réarrangement de 130
Schotten - Baumann, Réaction de 126
Schwartz, Réactif de 261
Seyfert-Gilbert, Réactif de 148
Shapiro, Réaction de 95
Sharpless, Epoxydation de 84
Sonogashira, Couplage de 283
Stille, Couplage de 187, 285
Still-Gennari, Variante de 150
Stobbe, Réaction de 117
Strecker, Réaction de 92, 135
Suzuki, Couplage de 184, 284
Swern, Oxydation de 156

T

Tamao, Réaction de 175
Tebbe, Réactif de 270
Thorpe-Ingold, Effet 245
Transestérification, réaction de 108
Tsuji-Trost, Substitution allylique de 281

U

umpolung, Réaction de 158

V

Vilsmeier Haack, Réaction de 83
Vilsmeier, Réaction de 141
Vollhardt, Réaction de 275

W

Wacker, Oxydation de 286
Wacker, Procédé 199
Wadsworth-Emmons, Cyclopropanation de 150
Walden, Inversion de 67
Weinreb, Amide de 109
Wender, Réaction de 251
Wheland, Complexe de 59
Whol, Dégradation de 121
Wilkinson, Catalyseur de 206
Williamson, Synthèse de 83
Wittig, Oléfination de 93
Wittig, Réaction de 144
Wolf Kishner, Réaction de 92
Wolff, Réarrangement de 112
Würtz, Synthèse de 74

Z

Zaitsev, Règle de 126
Zimmermann-Traxler, Modèle de 232