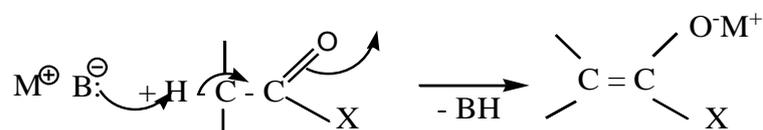


Chapitre I. CHIMIE DES ENOLATES DES METAUX ALCALINS

I.1. Préparation des énolates

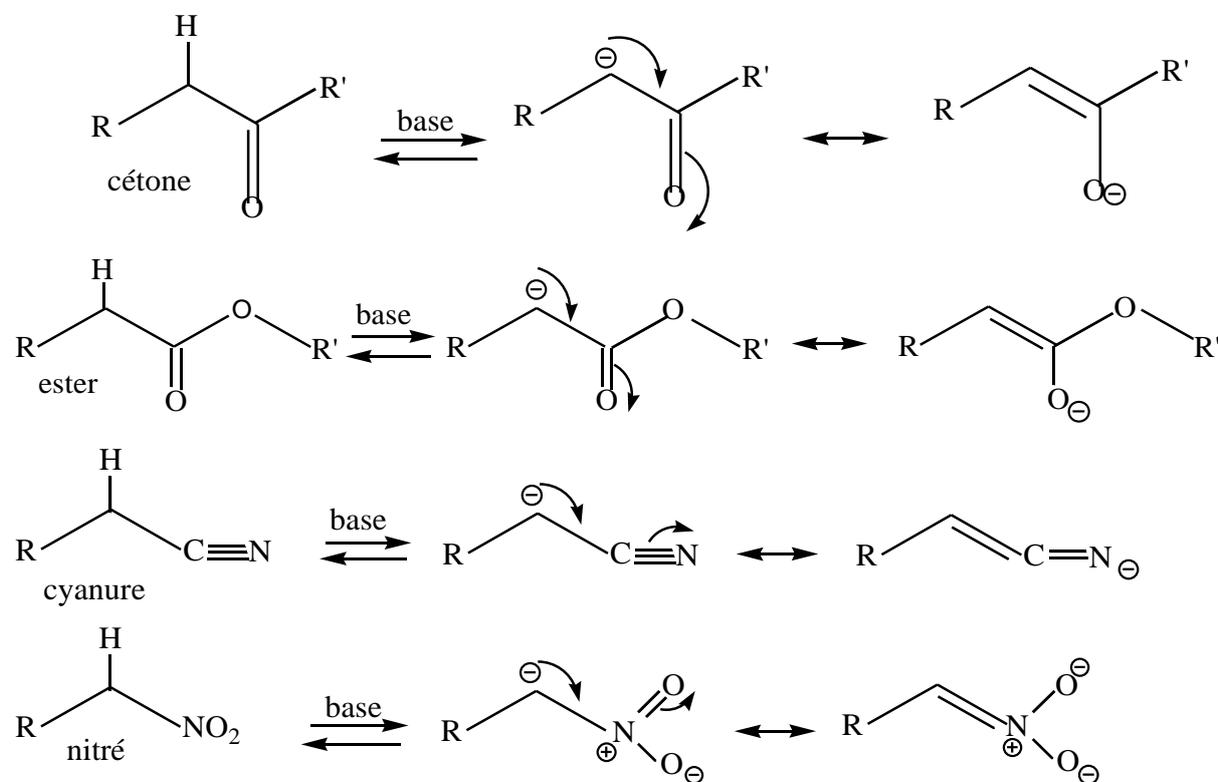
Les esters, les amides, les halogénures, les imines des acides carboxyliques réagissent sur leur atome de C_{sp^2} en tant qu'électrophiles. Mais lorsqu'ils portent, sur le C en α , par rapport à leur liaison $C=O$ ou $C=N$, un atome d'H, ils peuvent également devenir **un nucléophile**. Cela est dû au fait que sur ce centre, les H sont acides : ils peuvent donc être arrachés par une base. C'est ainsi que se forment les bases conjuguées de ces substrats qui sont nommées **énolates**.

Les **énolates** sont des exemples classiques des anions **ambidents** avec 2 centres réactionnelles: **C** et **O** ou **N**, liés en un seul système conjugué :

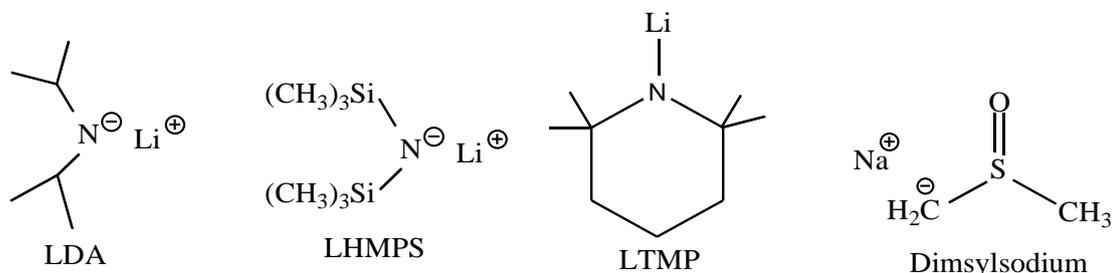


Les aldéhydes, les cétones peuvent aussi donner des énolates.

Exemples :



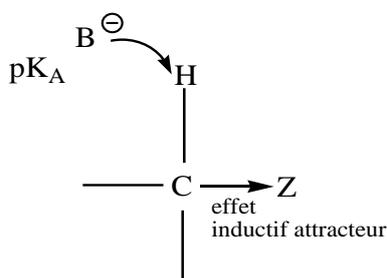
Les différentes bases que l'on peut utiliser sont : des amidures ($pK_A = 30-35$) peu encombrés : KNH_2 , NaNH_2 ; encombrés (non nucléophiles) : LDA, LHMPS, LTMP ; des hydrures : NaH , KH ; un dérivé du DMSO : le dimsylysodium ; des alcoolates ($pK_A = 15-20$) : tertiobutanoate, méthanoate.



(LDA - Litium diisopropylamide, LHMPS - litium hexaméthylsililamide, LTMP - litium tétraméthylpipéridine)

I.1.1. Déplacement de l'équilibre

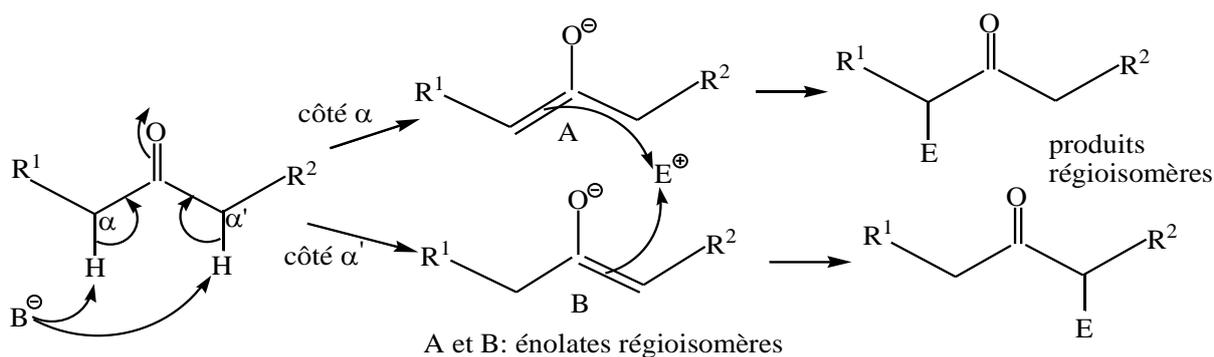
La nature de la base utilisée et la forme du composé énolisable influencent l'équilibre d'énolisation. L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée aura besoin d'être puissante.



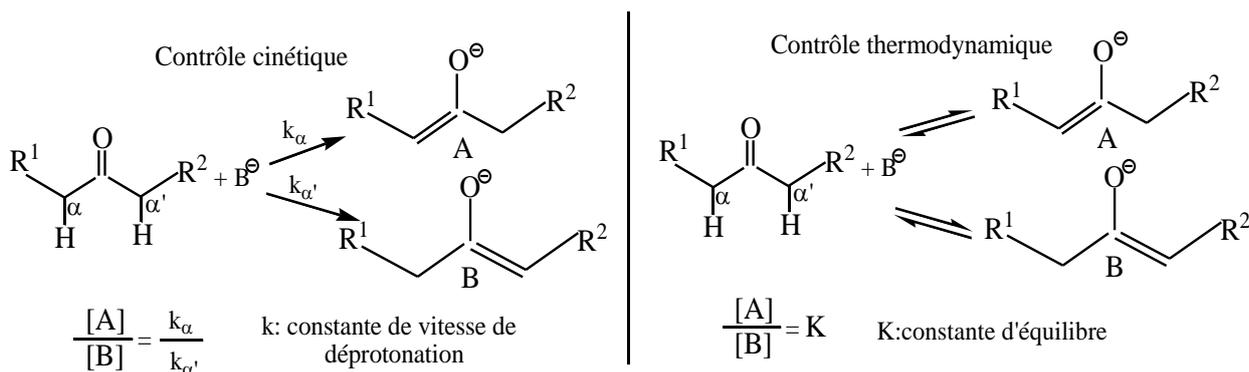
Fonction (Z)	Nitro	Cétone	Ester	Cyanure	Phényl	Hydrogène	Alkyle
	$-\text{NO}_2$	$-\text{CO}$	$-\text{COO}$	$-\text{CN}$	$-\text{Ph}$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
pK_a	10	14	16	20	22	25	

I.1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

Lorsque deux hydrogènes peuvent servir à former un énolate, la forme privilégiée dépendra des conditions opératoires. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique avec l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes qui ne soient pas des nucléophiles (LDA et LiHMDS par exemple, mais pas BuLi). A température plus élevée, le produit cinétique isomérise pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.



Lorsque la composition des produits obtenus dépend des vitesses relatives des deux réactions concurrentes de déprotonation (α) et (α'), la proportion des énolates A et B est gouvernée par des facteurs cinétiques. Par contre, lorsque les énolates A et B peuvent subir une interconversion rapide, un équilibre s'établit et la proportion des produits reflète la stabilité de ceux-ci. La réaction est dite « sous contrôle thermodynamique ».



I.1.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique

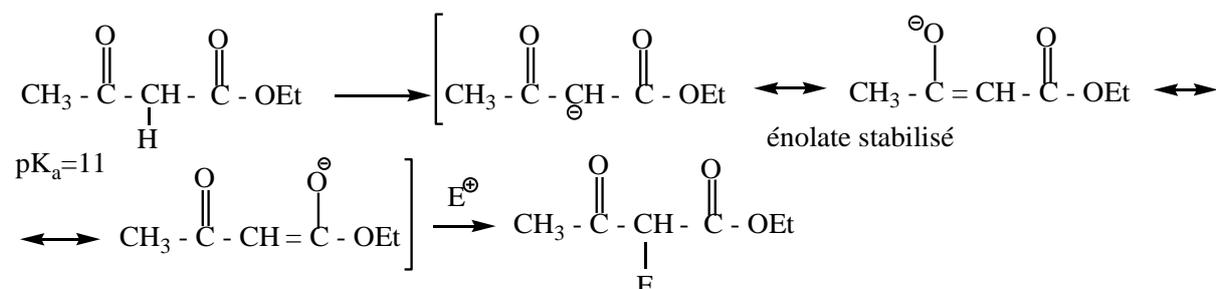
A. Cas général

Dans des **conditions thermodynamiques**, on forme l'énolate le plus stable (ΔG le plus faible). C'est généralement *l'énolate le plus encombré*. On utilise alors une base faible (ex: hydruure, alcoolate), sous chauffage et pendant un temps de réaction long. Les conditions expérimentales qui vont permettre les équilibres céto/énolate sont :

- Une température de réaction élevée ;
- Une durée de réaction longue ;
- L'utilisation d'un excès de cétone (qui sert de source de protons dans les équilibres).

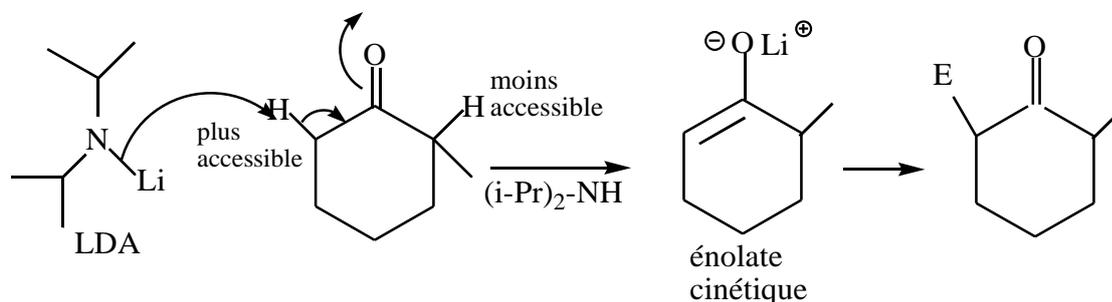
B. Cas où les protons énoles ont des pKa différents

Si les protons situés de chaque côté du carbonyle ont une acidité différente, l'énolisation impliquera le proton le plus acide. C'est le cas des β-cétoesters, pour lesquels la régiosélectivité de formation de l'anion est totalement dirigée par l'énolate le plus conjugué.



I.1.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique

Dans des **conditions cinétiques**, on forme l'énolate le plus facile à former (E_a la plus faible). C'est généralement *l'énolate le moins encombré*. On utilise alors une base très forte et encombrée comme diisopropylamide de lithium (LDA, $\text{pK}_a=35$), à faible température (-70°) et pendant un temps de réaction court. La base arrache les H les plus acides et moins encombrés.

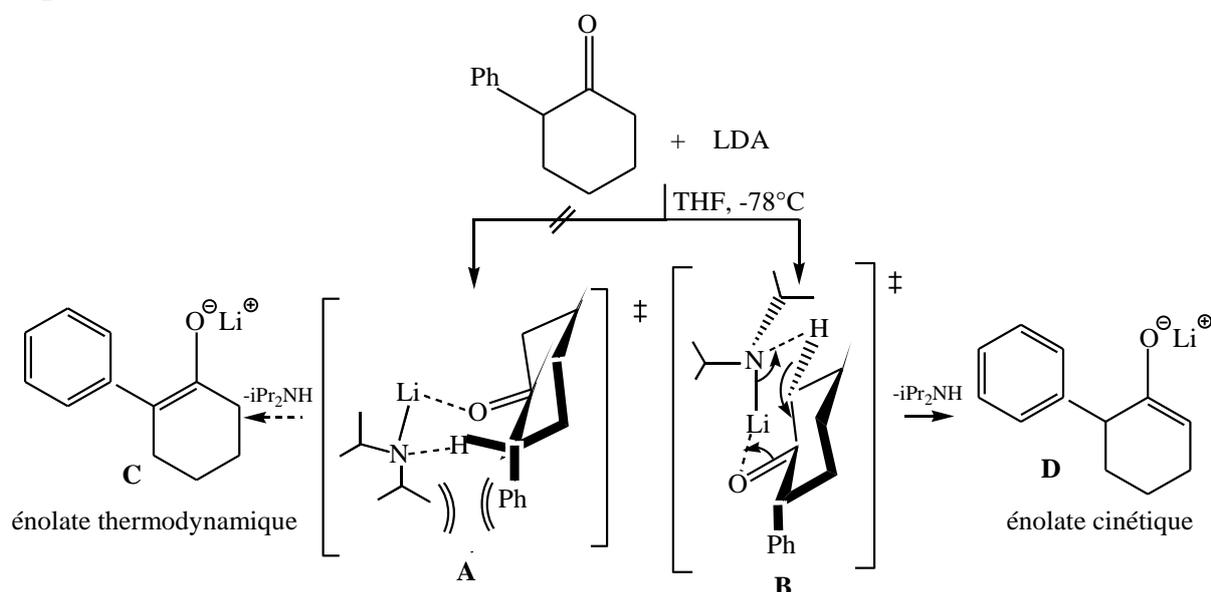


- **Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium**

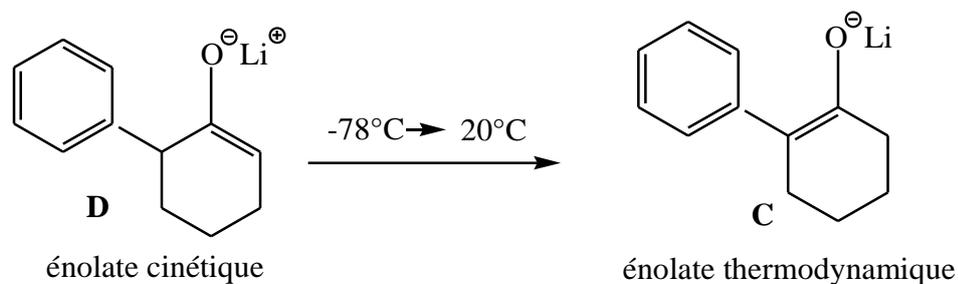
Le contrôle cinétique a lieu dans les cas où des sels de lithium des bases fortement encombrées sont utilisés pour obtenir l'énolate.

La déprotonation en utilisant un très léger excès du diisopropylamide de lithium (LDA) se déroule *via* l'état de transition le plus stable. L'état de transition est représenté par un cycle à six chaînons et donc de préférence sous forme de chaise. Pour que cet état de transition soit aussi stable que possible, il ne doit pas subir aucune gêne stérique. En particulier, il ne doit contenir aucun substituant sur la structure à six chaînons dirigé parallèlement au groupe isopropyle orienté pseudo-axialement sur l'atome d'azote de LDA. Un tel substituant subirait une répulsion diaxiale-1,3 de la part de ce groupe isopropyle. Par exemple, 2-phénylcyclohexanone peut être déprotonnée régiosélectivement à l'aide de LDA. Il

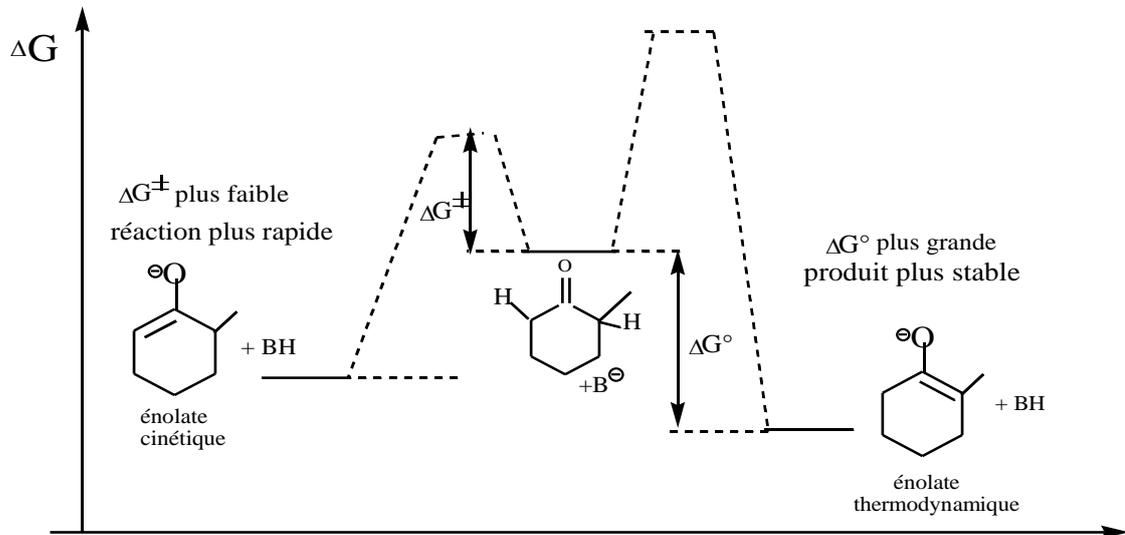
faut effectuer la réaction à -78°C dans le THF. La déprotonation se produit par contrôle cinétique. La formation d'énolate se fait donc sélectivement *via* **B** et donne sous forme de l'énolate **D** ce que l'on appelle **énolate cinétique** de la cétone de départ.



La double liaison $\text{C}=\text{C}$ de **D** n'est pas conjuguée avec le cycle phényle. C'est pourquoi, il est moins stable que l'énolate **C** régioisomère qui lui bénéficie d'une telle conjugaison. Si l'on travaille avec un léger défaut de LDA, l'énolate **D** s'isomérise par chauffage quantitativement en formant l'énolate **C** :

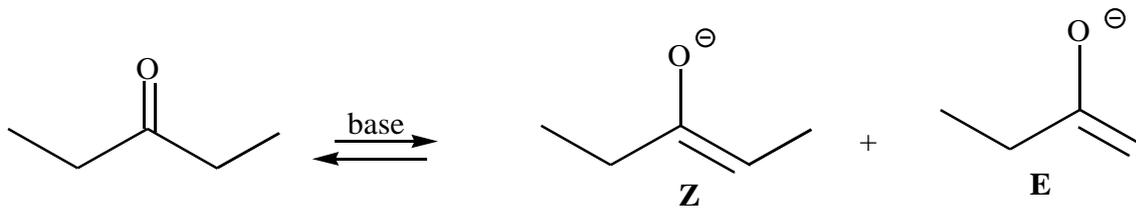


I.1.3. Bilan énergétique de l'énolisation

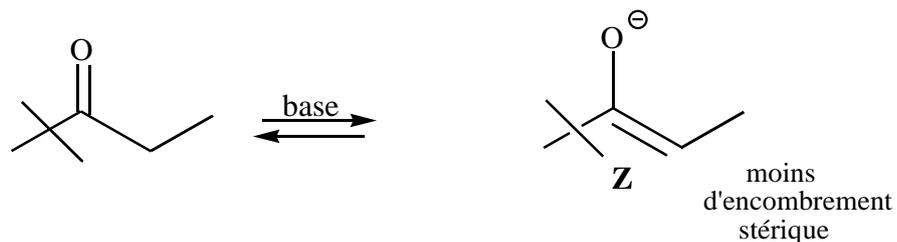


I.1.4. Stéréosélectivité de formation des énolates

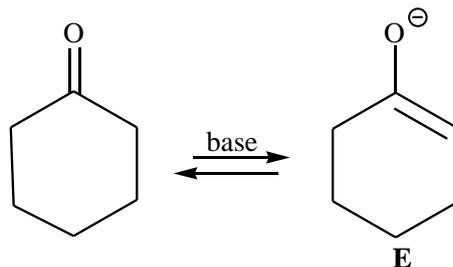
Les cétones aliphatiques non encombrées forment plus d'énolate *E* que d'énolate *Z* :



Lorsqu'un des deux groupements présente un fort encombrement (ex : tertibutyle), on forme presque toujours la forme *Z*.



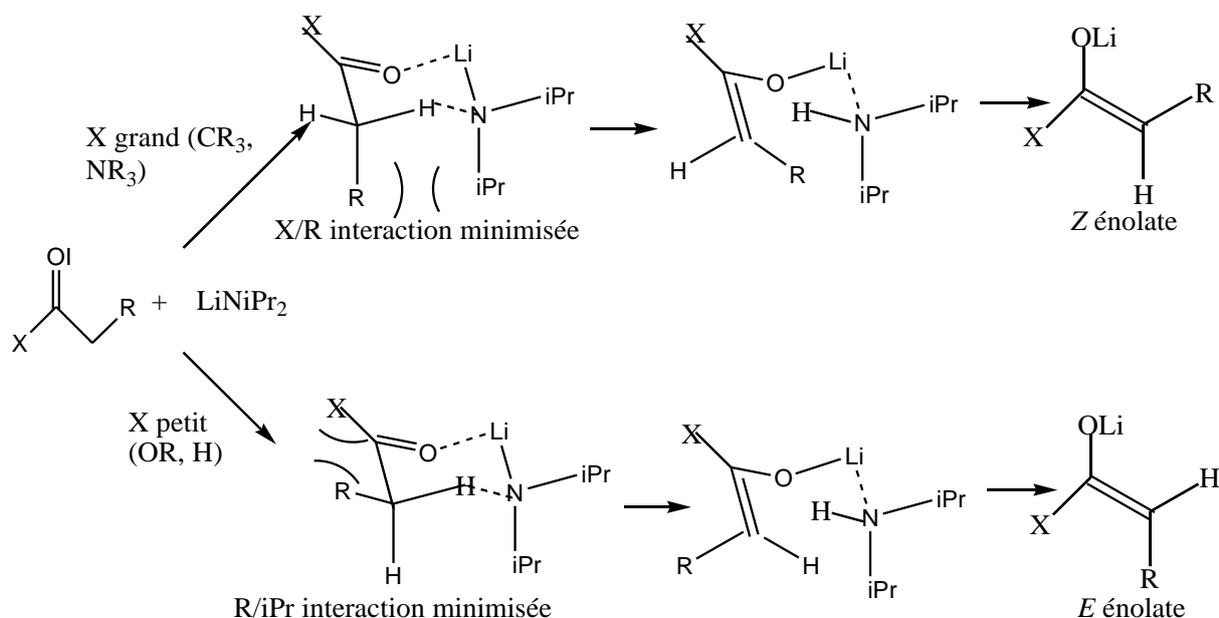
Dans un cycle, on ne peut former que la configuration *E*.



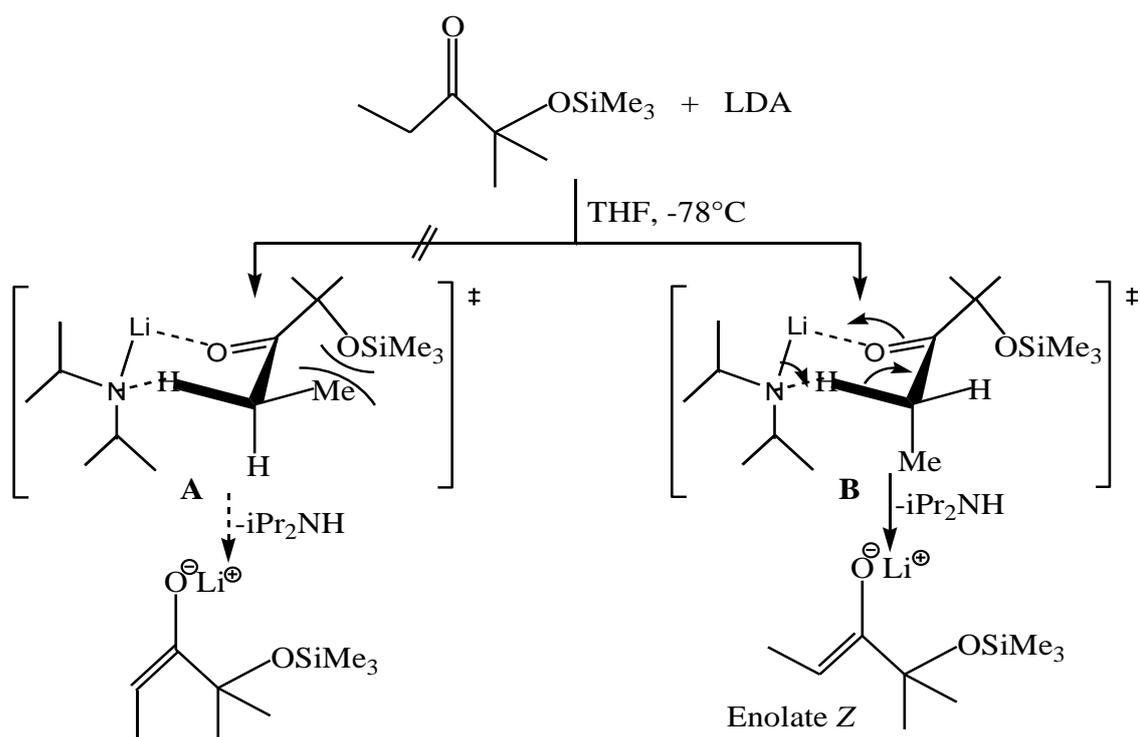
- **Contrôle stérique lors de la formation d'énolate de lithium**

Le fait que le LDA réagit avec les composés carbonylés, avec les esters d'acides et les amides *via* des états de transition à six chaînons de forme chaise pour donner des énolates, a des conséquences stéréochimiques s'il se forme une double liaison C=C stéréogénique.

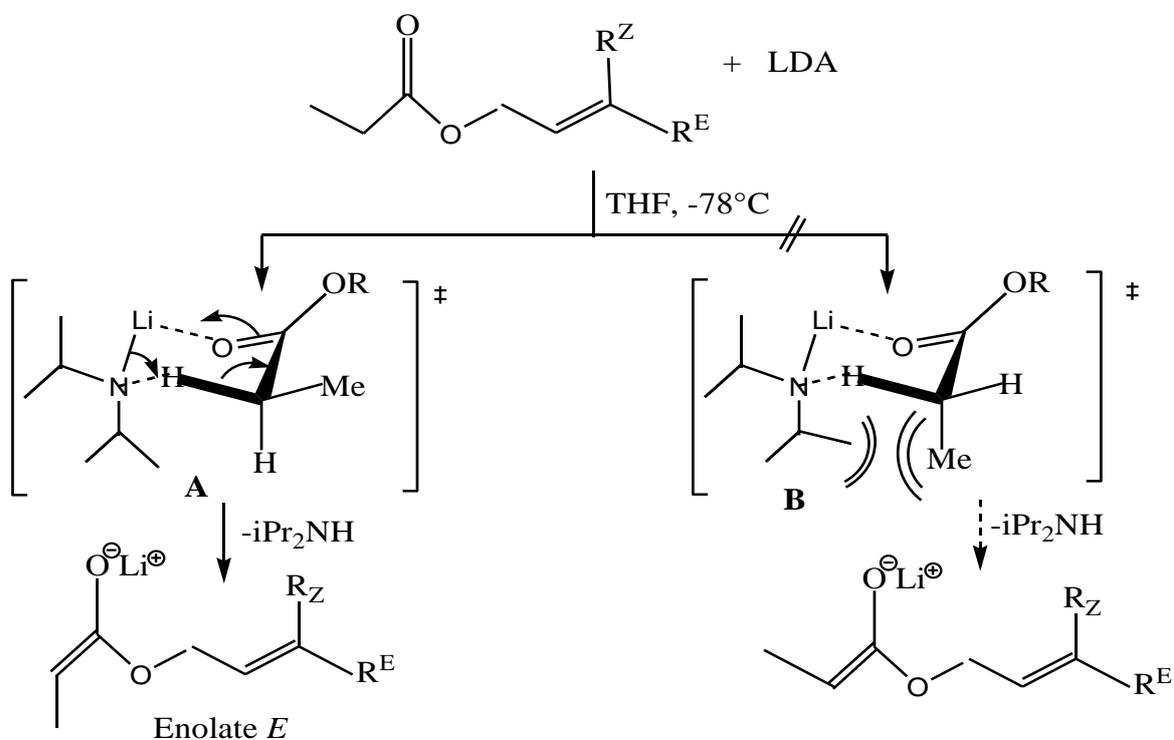
La stéréosélectivité de la déprotonation avec la LDA dépend essentiellement de la structure des carbonyles. La réaction passe par un état de transition chaise. Pour les carbonyles portant un petit substituant X (esters, aldéhydes), l'interaction dominante est l'interaction entre le groupe R et le groupe *iPr* de la LDA. Cette interaction est minimisée, conduisant à l'énolate *E*. Si le groupe X est stériquement encombré, l'interaction entre le groupe X et le groupe R devient dominante, et l'énolate *Z* est obtenu.



Une cétone éthylique portant un substituant fortement encombrant produit sélectivement l'énolate *Z*. L'état de transition **A** est si fortement déstabilisé par l'interaction 1,2 que la déprotonation s'effectue exclusivement *via* l'état de transition **B** :



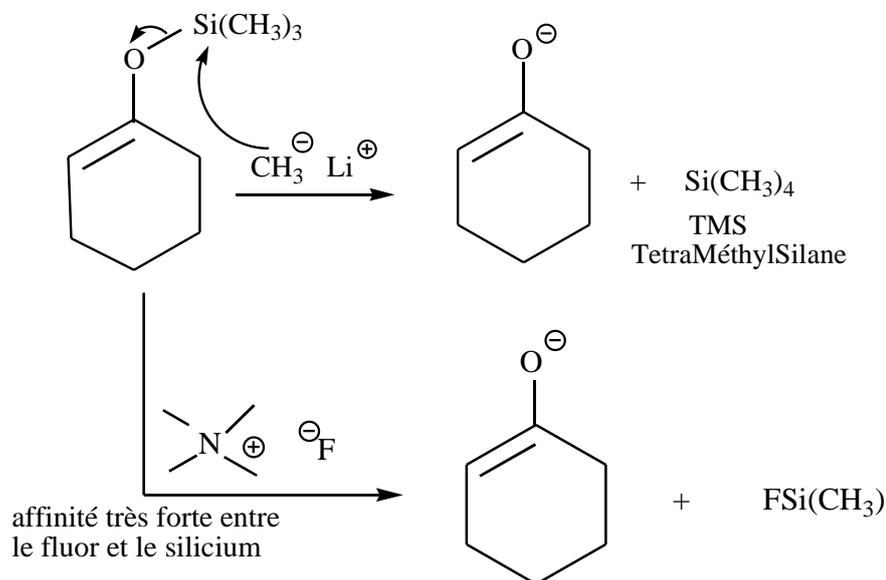
Les esters d'acides aliphatiques non encombrés produisent sélectivement à -78°C des énolates *E* quand un amidure de lithium les déprotonne *via* un état de transition ressemblant à l'état de transition **A**:



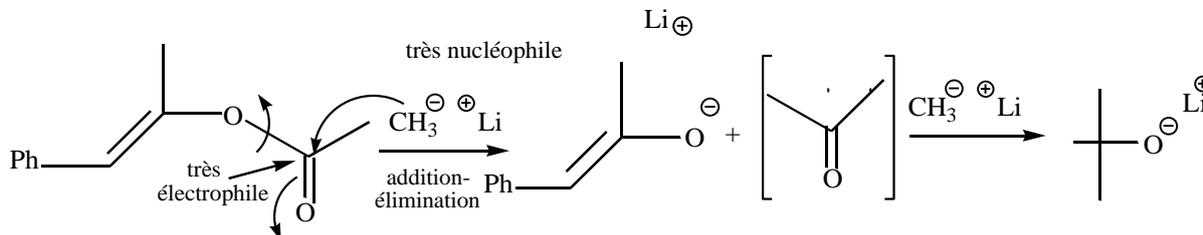
La déprotonation de l'ester s'effectue de façon privilégiée *via* l'état de transition **A** sans contrainte. L'état de transition **B** alternatif est déstabilisé par une interaction diaxiale-1,3.

I.1.5. Autres méthodes de production des énolates

I.1.5.1. Clivage d'éthers d'énols silylés

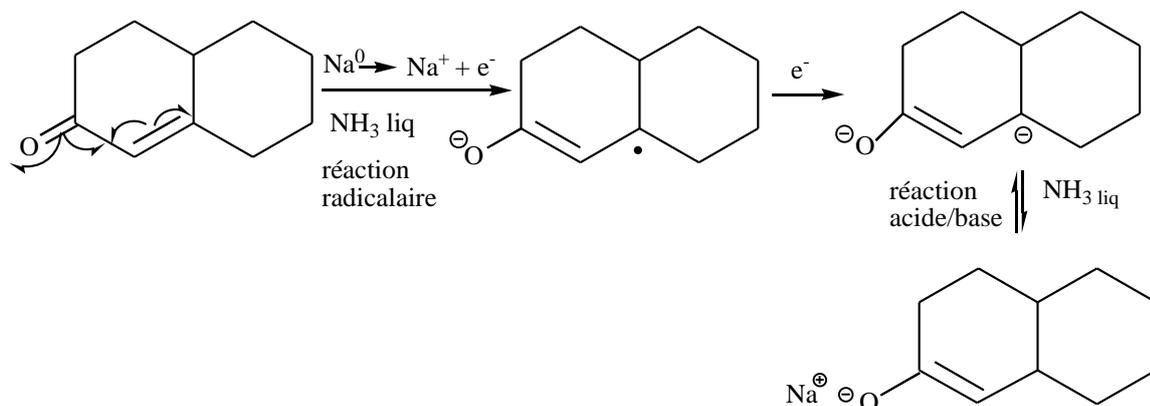


I.1.5.2. Clivage d'acétate d'énol



I.1.5.3. Réduction des énones

La réduction de Birch des cétones α,β -insaturés est une voie conduisant aux énolates :



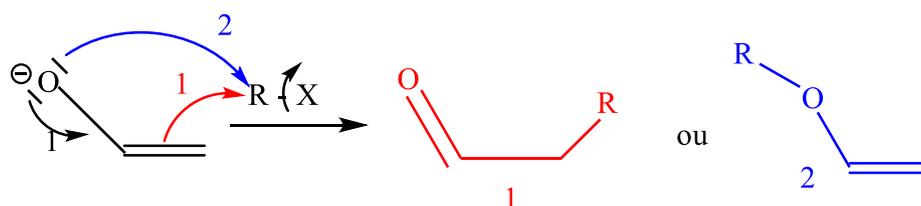
I.2. Réactions des énolates

Les énolates sont largement utilisés en synthèse organique pour créer une nouvelle liaison **C-C** dans les **alkylations**, **acylations** et dans les diverses réactions de **condensation**. La direction de ces réactions dépend d'une combinaison d'un certain nombre de facteurs:

- de la nature de l'agent électrophile
- de la nature du groupe partant
- de la structure de l'énolate
- de la nature du contre-ion
- de la nature du solvant.

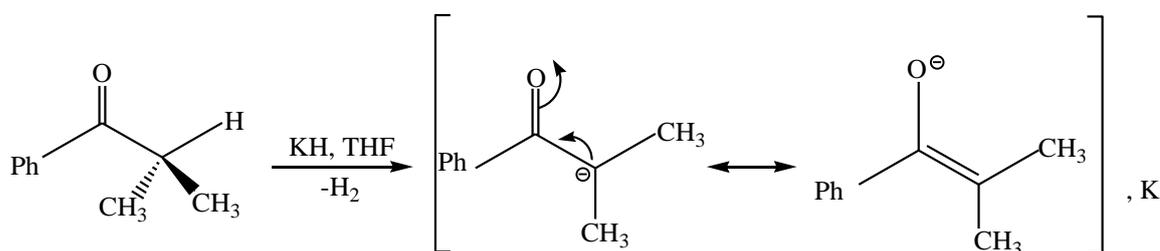
I.2.1. Alkylation des énolates.

L'alkylation des énolates est une réaction de type **SN2** sur un atome de C_{sp^3} saturé avec une particularité qu'il existe 2 centres sur le nucléophile, reliés à un seul système conjugué:



La direction de **C-** ou **O-** **alkylation** dépend principalement de la nature du groupe partant et du radical R-X.

L'énolate est un composé *ambident* puisqu'il possède deux sites différents de réactivité.



La différence de réactivité peut être expliquée par la **théorie HSAB** dans la plupart des cas. Le site *dur* de l'énolate est l'atome d'oxygène (plus électronégatif, plus chargé et moins polarisable), le site mou l'atome de carbone. Si l'énolate est libre – donc mal solvato – dans un solvant polaire aprotique par exemple, en présence de cation *mou* comme l'ion potassium. Le site réactionnel est alors l'atome de

- Dans un **solvant aprotique apolaire**, plus le cation est petit, plus il reste lié à l'énolate : *C-alkylation* avec Li^+ et *O-alkylation* avec K^+

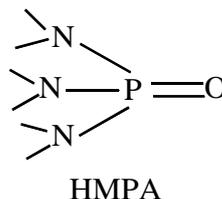
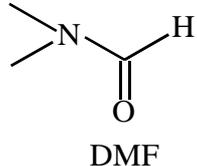
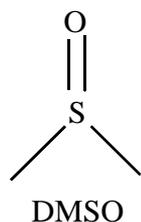
Ainsi de manière générale, pour favoriser une *O-alkylation*, on emploiera un solvant aprotique dipolaire sur un électrophile portant un bon groupe partant (sulfonates), et pour favoriser une *C-alkylation*, on utilisera un solvant aprotique apolaire sur un électrophile portant un mauvais groupe partant (halogéné).

I.2.1.3. Influence du solvant sur la vitesse d'alkylation des énolates

En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation variera.

- **Solvant aprotique dipolaire**

Ce type de solvant solvate fortement les cations et peu les anions. De plus il dissocie fortement les ions. L'alcoolate se trouve alors fortement dissocié de son cation et peu solvato, il est **très réactif**. Principaux solvants polaires aprotiques : acétone, butanone, DMSO, DMF, acétonitrile, acétate d'éthyle, triéthylamine, pyridine



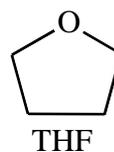
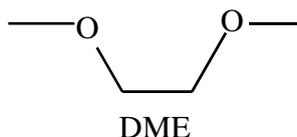
DMSO = diméthylsulfoxyde ; DMF = diméthylformamide ; HMPA = hexaméthylphosphoro-amide

- **Solvant protique polaire**

Ce type de solvant solvate fortement les anions et les cations par des liaisons hydrogènes et dissocie fortement les ions. L'alcoolate est fortement solvato, il est **peu réactif**.

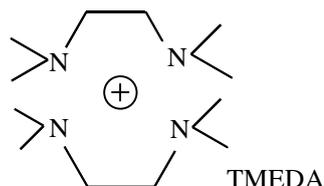
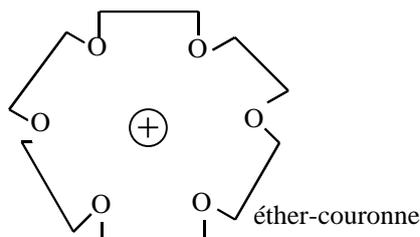
- **Solvant aprotique apolaire**

Ce type de solvant ne dissocie pas les paires d'ions. L'alcoolate est peu dissocié de son cation, il est **peu réactif**. Principaux solvants aprotiques apolaires : pentane, cyclopentane, hexane, cyclohexane, benzène, toluène, éther diéthylique, DME, THF.



DME = diméthoxyéthane ; THF = tétrahydrofurane

On peut cependant obtenir une réactivité comparable à un solvant dipolaire, en ajoutant une molécule capable de piéger le cation.



L'efficacité du piégeur de cation sur la vitesse en fonction de sa taille sera par contre inverse à l'effet d'un solvant dipolaire :

- Dans un *solvant dipolaire*, plus le cation est petit, plus l'alcoolate est réactif car il est plus facilement dissocié

- Dans un *solvant apolaire avec un piégeur de cation*, plus le cation est gros, plus l'alcoolate est réactif.

Résumé : Influence du solvant sur alkylation

Type de solvant	Effet du solvant	Réaction majoritaire
Aprotique dipolaire	Solvate et dissocie le cation	énolate dur : O alkylation
Protique polaire	Solvate l'anion	énolate mou : C alkylation
Aprotique apolaire	Ne dissocie pas les ions	énolate mou : C alkylation

NB : Principe HSAB (rappel)

Le **principe HSAB**, aussi connu sous le nom théorie **HSAB** ou **concept acide-base de Pearson**, est très utilisé en chimie pour expliquer la stabilité des composés, les vitesses des réactions, etc. HSAB est l'acronyme de *Hard and Soft Acids and Bases* (acides et bases **durs** et **mous**) ; dans le cadre de la théorie HSAB, les termes « acide et base » sont à entendre dans le sens d'acide de Lewis et de base de Lewis.

- **Acides de Lewis** (A □)

Il s'agit des molécules (des ions) déficitaires en électrons, possédant des orbitales atomiques (moléculaires) d'énergie faible vides : ce sont des accepteurs des paires électroniques. La force des acides de Lewis dépend de la base qu'on leur oppose.

- **Bases de Lewis (:B)**

Ce sont de molécules (des ions) possédant des paires électroniques non liantes. Ce sont tous les anions, amines, alcools, thiols, phosphines, sulfures, esters et tous les types de composés insaturés.

R.G.Pearson a classé les nucléophiles et électrophiles en acides et bases *durs* ou *mous*.

- **Un acide est dur** s'il est fortement électropositif, peu polarisable et difficile à réduire.
- **Un acide est mou** s'il est faiblement électropositif, très polarisable et facile à réduire.
- **Une base dure** s'elle est fortement électronégative, peu polarisable et difficile à oxyder.
- **Une base molle** s'elle est faiblement électronégative, très polarisable et facile à oxyder.

		Dur	Mou
Acide	Taille	petite	grande
	Charge	importante	faible
	Electronégativité	forte	faible
	Polarisabilité	faible	élevée
	Orbitales vacantes : - énergie	haute	basse
	- volume	petit	diffus
Base	Charge	importante	faible
	Electronégativité	forte	faible
	Polarisabilité	faible	élevée
	Orbitales vacantes : - énergie	basse	haute
	- volume	faible	important

Le cœur de cette théorie est que les acides **mous** réagissent plus vite et forment des liaisons plus fortes avec les bases **molles**, alors que les acides **durs** réagissent plus vite et forment des liaisons plus fortes avec les bases **dures**, lorsque les autres facteurs sont égaux. Un acide dur réagit *préférentiellement* avec une base dure ; de même pour un acide mou avec une base molle.

D'une façon générale, les interactions des acides et bases les plus stables sont dur-dure (de caractère ionique) et mou-molle (de caractère covalent).

Bases (nucléophiles)

durs	intermédiaires	molles
H ₂ O, OH ⁻ , F ⁻ , Cl ⁻ , NH ₃ , CH ₃ COO ⁻ , CO ₃ ²⁻ , PO ₄ ³⁻ , SO ₄ ²⁻ , ClO ₄ ⁻ , NO ₃ ⁻ , RO ⁻ , RNH ₂ , R ₂ O	C ₅ H ₅ N (pyridine), C ₆ H ₅ NH ₂ (aniline), N ₂ , Br ⁻ , N ₃ ⁻ , SO ₃ ²⁻ , NO ₂ ⁻	H ⁻ , R ⁻ , R ₃ P, SCN ⁻ , CN ⁻ , RNC, I ⁻ , R ₂ S, RSH, S ₂ O ₃ ²⁻ , C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆ , CO, SO ₄ ²⁻

Acides (électrophiles)

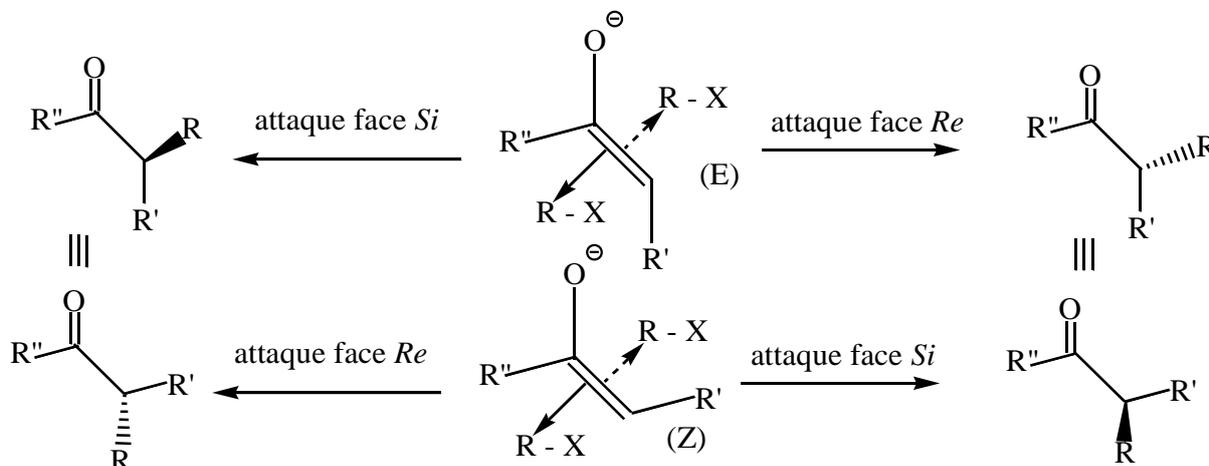
durs	intermédiaires	mous
H ⁺ , Li ⁺ , K ⁺ , Na ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Mn ²⁺ , Al ³⁺ , Co ³⁺ , Ti ⁴⁺ , Cr ³⁺ , Fe ³⁺ , Cr ⁶⁺ , BF ₃ , B(OR) ₃ , AlCl ₃ , SO ₃ , RCO ⁺ , HX	Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Pb ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Sn ²⁺ , Sb ²⁺ , Bi ³⁺ , Pb ²⁺ , BMe ₃ , SO ₂ , NO ⁺ , R ₃ C ⁺ , C ₆ H ₅ ⁺	CH ₃ Hg ⁺ , Hg ⁺ , Cu ⁺ , Pt ²⁺ , Pd ²⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , Hg ²⁺ , Hg ₂ ²⁺ , Cd ²⁺ , BH ₃ , RS ⁺ , I ⁺ , Br ⁺ , RO ⁺ , I ₂ , Br ₂

- **Cas des réactions intramoléculaires**

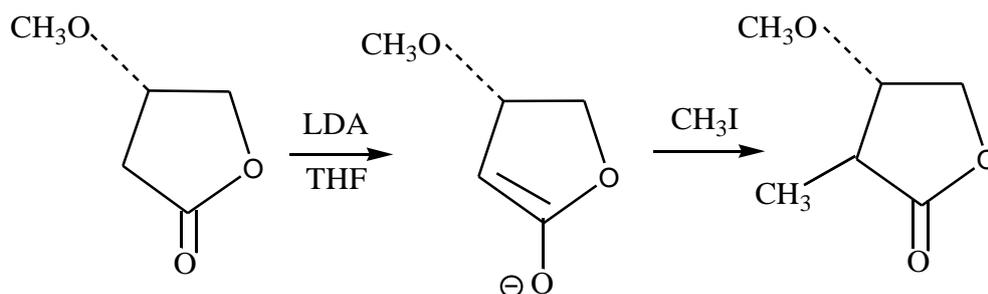
Pour que la réaction ait lieu, les orbitales considérées doivent être parallèles entre elles. Ainsi lorsqu'une réaction intramoléculaire a lieu, on fait presque toujours *une C-alkylation* pour un cycle à 6 (bon recouvrement orbitalaire), et une *O-alkylation* pour un cycle à 5 (mauvais recouvrement).

I.2.1.4. Stéréosélectivité d'alkylation des énolates

L'énolate possède deux faces énantiotopiques, pour une même géométrie de l'énolate, on obtient deux énantiomères (attaque face *Re* ou *Si*). L'attaque des agents alkylants achiraux se produit donc avec la même constante cinétique. C'est le mélange racémique R/S (50% / 50%) qui est obtenu.



L'asymétrie d'un des carbones de départ impose une asymétrie au carbone alkylé. C'est une **induction asymétrique**. Les deux faces ne sont alors plus équivalentes. On peut former deux diastéréoisomères différents, on dit qu'elles sont **diastéréotopiques**. L'induction asymétrique est une formation de l'un des énantiomères ou diastéréoisomères possibles au cours d'une réaction sous influence d'un facteur chiral. Par exemple,



- **Induction asymétrique et produits formés**

	Induction asymétrique	Produits formés
Like	(lk) le carbone S impose une attaque par la face <i>si</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>ré</i>	(l) les produits sont deux diastéréoisomères (<i>R,S</i> ; <i>S,R</i>)
Unlike	(ul) le carbone S impose une attaque par la face <i>ré</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>si</i>	(u) les produits sont deux énantiomères (<i>R,R</i> ; <i>S,S</i>)

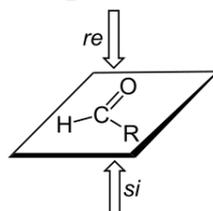
Rappel : Prochiralité

En chimie, les molécules *prochirales* sont des molécules achirales qui peuvent être converties en molécules chirales dans une seule étape.

Deux groupements identiques (énantiotopes ou diastéréotopes) attachés à un atome hybridé sp^3 sont distingués par les désignations *pro-R* et *pro-S*. Si le groupement *pro-R* est, par substitution, promu à une priorité plus élevée selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog, un nouveau centre chiral résultera avec chiralité *R*, et vice versa.

Les faces prochirales d'un atome trigonal planaire hybride sp^2 peuvent donner un centre chiral par réaction d'addition sur l'une ou l'autre des faces. Un alcène peut ainsi générer deux centres chiraux par addition. Chaque face de l'atome est désignée

re ou *si*, selon que les trois atomes ou groupements attachés, vu depuis cette face, sont disposés en ordre de priorité Cahn-Ingold-Prelog décroissant dans le sens de la montre (*re*) ou dans le sens contraire (*si*), mais la désignation de la chiralité résultante (*R* ou *S*) dépendra de la priorité accordée au groupement ajouté.



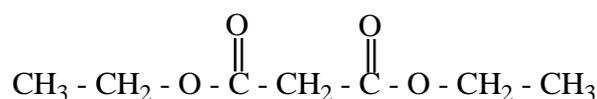
I.2.2. Alkylation des malonates : synthèse malonique.

Cette réaction permet de préparer des acides mono-, di- et α , β -aminocarboxyliques des structures données.

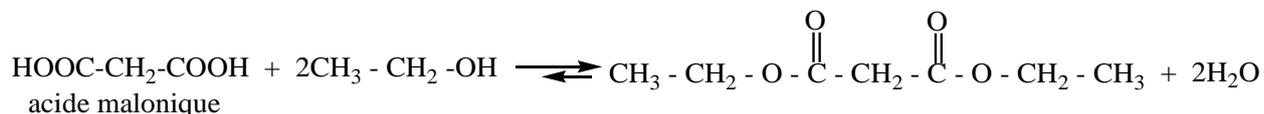
- **Malonate de diéthyle (ester malonique)**

Lorsqu'un composé possède deux groupements attracteurs, la réaction fonctionne encore mieux. On dit que le composé est *bis-activé*. De même si l'énolate est stabilisé par résonance, la réaction se fait aussi plus facilement. De la même manière, plus la base utilisée est puissante, plus l'équilibre est déplacé vers la formation de l'ion-énolate (marche mieux avec un amidure). Ces ions peuvent se condenser ou attaquer les halogénures d'alkyle.

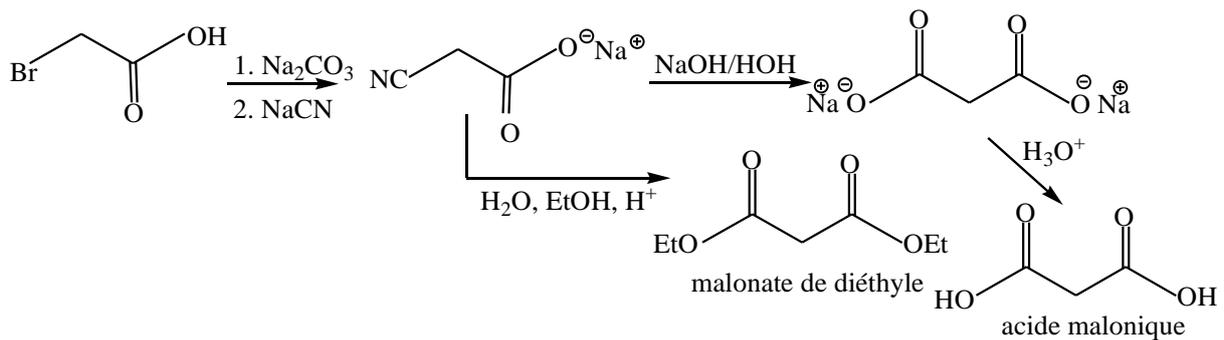
Le malonate de diéthyle est un diester : il s'agit de deux fonctions esters reliées par un groupe méthyle :



Le malonate de diéthyle peut s'obtenir par une double estérification de l'acide malonique par l'éthanol:

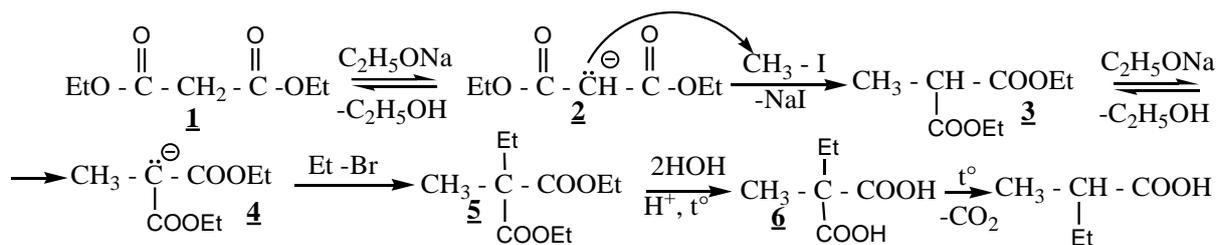


L'acide malonique est préparé industriellement à partir de l'acide bromoacétique. Le carboxylate de celui-ci réagit avec l'ion cyanure *via* une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ pour conduire au cyanoacétate. L'hydrolyse basique de la fonction nitrile produit l'acide malonique après acidification du milieu. Le cyanoacétate de sodium traité par l'éthanol aqueux en présence d'un catalyseur acide génère le malonate de diéthyle.



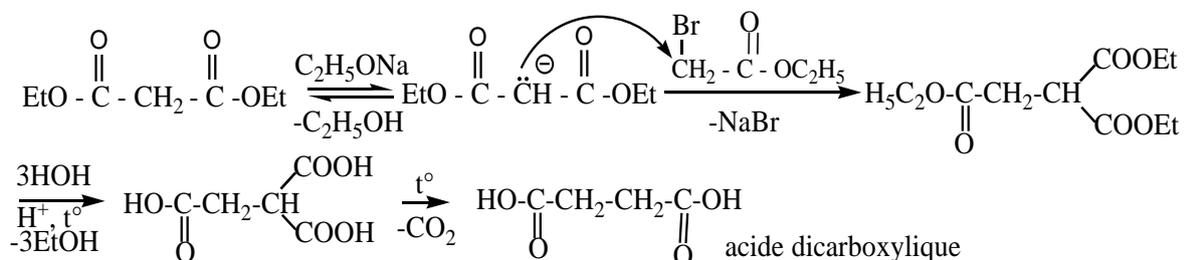
Du fait des effets -I, -M des deux groupes esters (groupements accepteurs forts) les atomes d'H sur le C central sont relativement acides ($pK_A=13$, en comparaison à l'acidité des H sur un groupe alkyle, de l'ordre de 40-50). C'est pourquoi il se transforme facilement en ion-énolate qui est capable d'attaquer les halogénures d'alkyle.

2.2.2.1. Obtention des acides monocarboxyliques

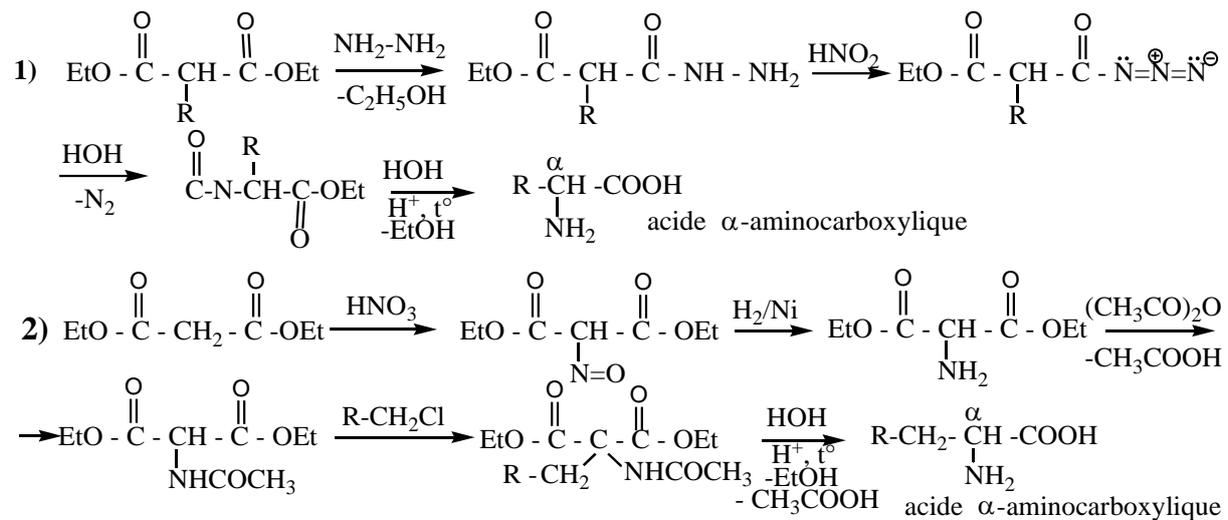


La première réaction débute par l'arrachement du proton porté par le -CH₂ du malonate d'éthyle (1). Le carbanion formé (2) opère ensuite une S_N2 sur le dérivé halogéné (3). On transforme ensuite le diester (5) en diacide (6) par une saponification suivie d'une acidification. Le chauffage de ce diacide conduit à une décarboxylation classique.

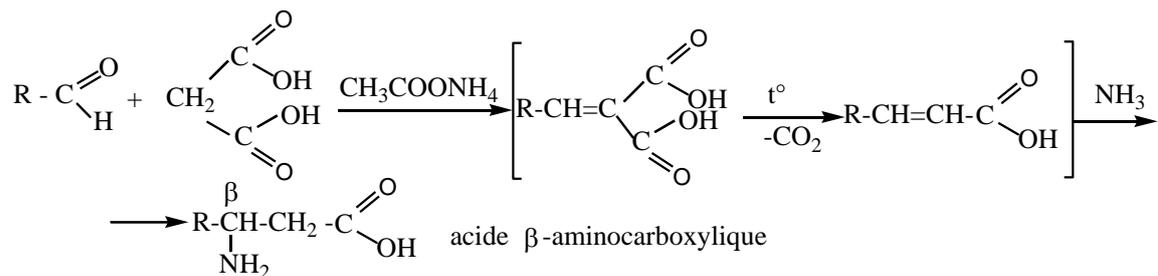
2.2.2.2. Obtention des acides dicarboxyliques



2.2.2.3. Obtention des acides α-aminocarboxyliques



2.2.2.4. Obtention des acides β -aminocarboxyliques. Réaction de Rodionov (1926)

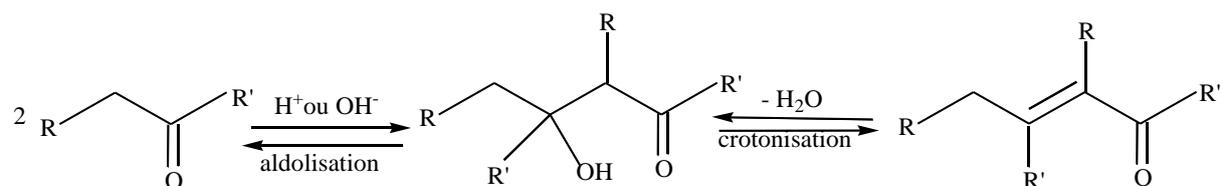


3. Hydroxylation d'énolates de composés carbonylés. Condensation aldolique. Synthèse de β -hydroxycétones

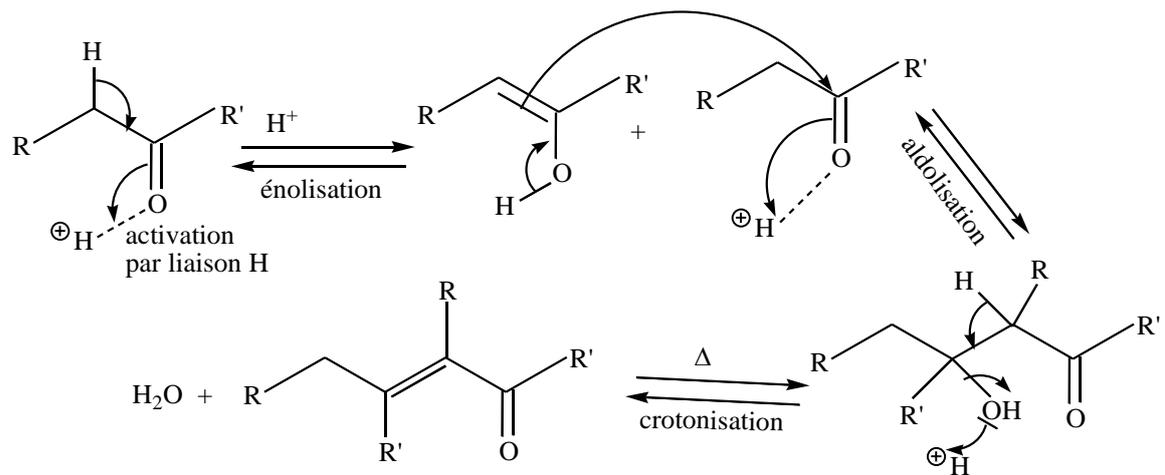
L'addition de composés carbonylés, d'acides, d'esters et d'amides carboxyliques avec l'atome situé en α du groupe C=O sur une double liaison d'aldéhyde et de cétones est appelée addition aldolique qui aboutit à des composés β -hydroxycarbonylés.

C'est une réaction d'**autocondensation**, c'est-à-dire que deux mêmes molécules réagissent entre elles et donnent des composés carbonylés α,β -insaturés.

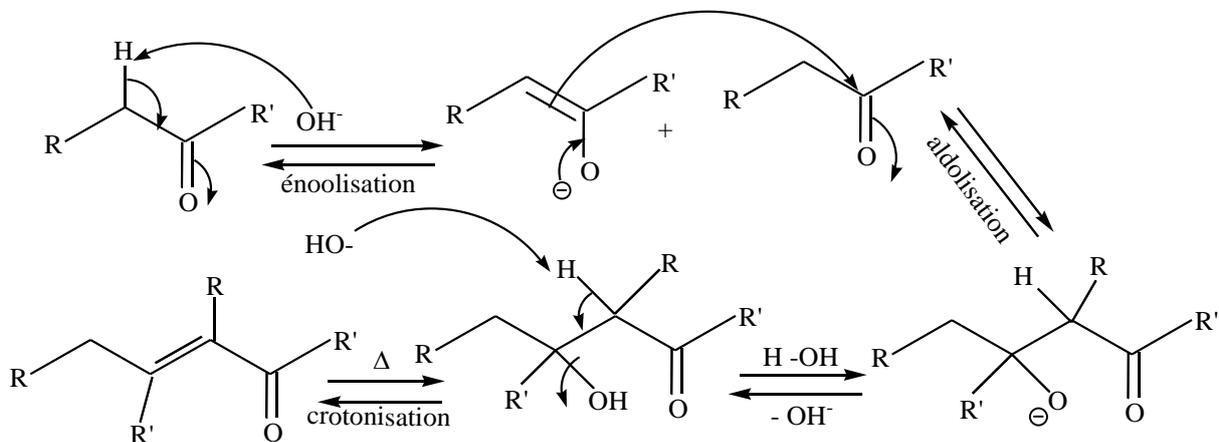
A. Mécanisme général



- En milieu acide



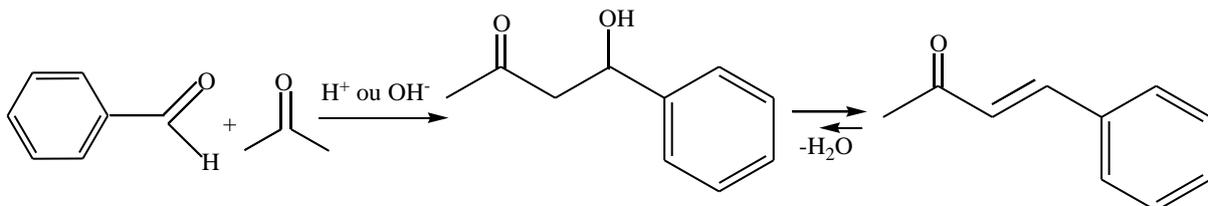
• **En milieu basique**



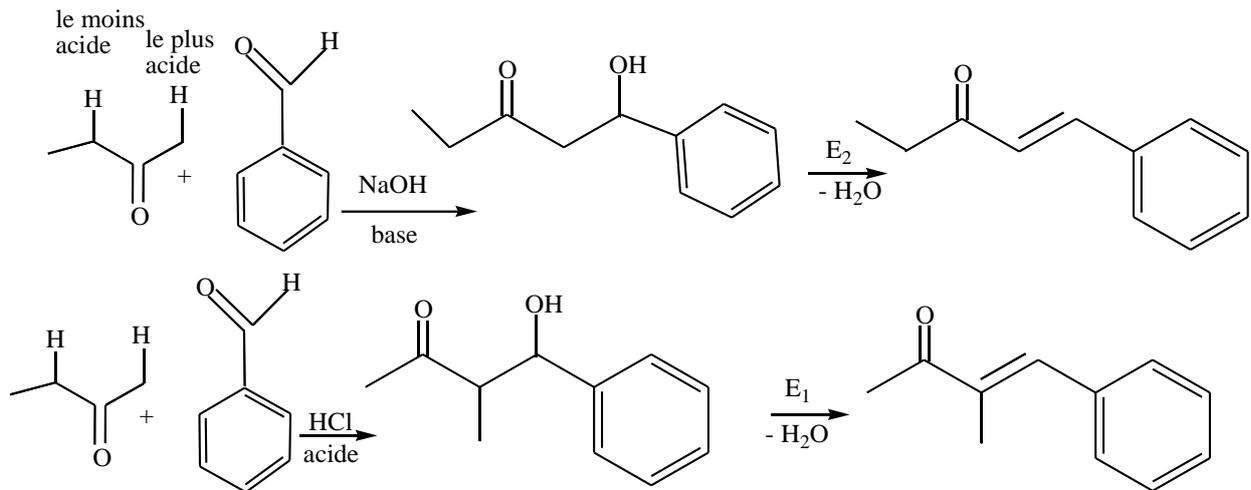
Une base faible favorisera une autocondensation.

3.1. Condensations aldoliques mixtes

Les condensations mixtes font réagir entre eux un aldéhyde et une cétone. Dans ce type de mélange, les condensations majoritaires sont d'ailleurs les condensations mixtes plutôt que les autocondensations. De plus, ils résultent presque toujours d'une attaque de la cétone vers l'aldéhyde (plus électrophile). Pour augmenter cette sélectivité, on utilise un aldéhyde non énolisable ; le plus souvent c'est un aldéhyde aromatique. On l'appelle la réaction de **Claisen- Schmidt**.

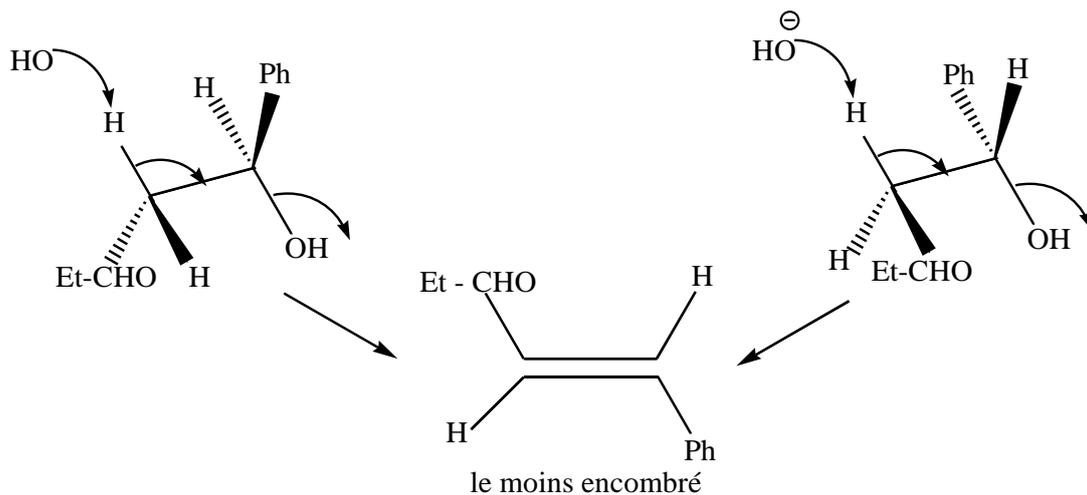


• **Influence du pH.** La régiosélectivité dépend du pH.



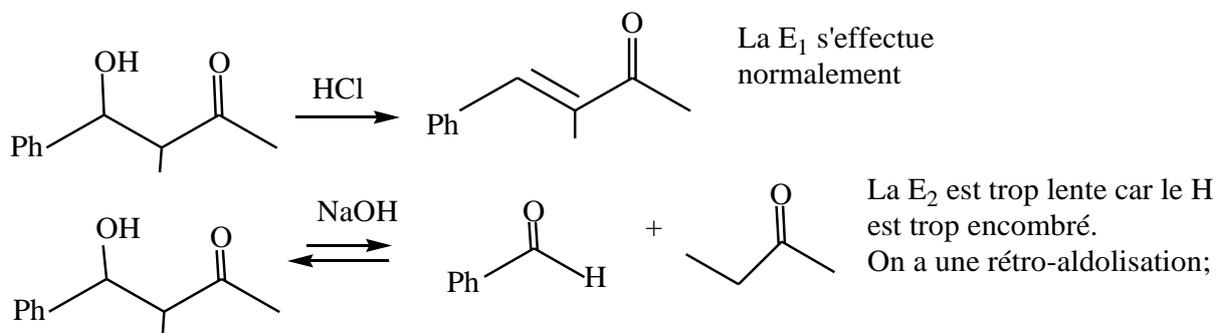
3.2. Stéréosélectivité de la crotonisation

Quel que soit la configuration des carbones, on cherche à diminuer l'encombrement des groupements.



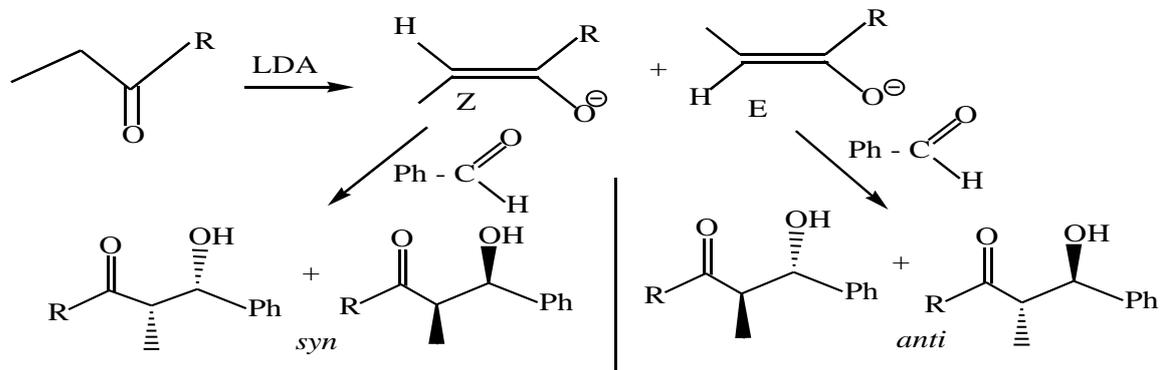
3.3. Rétro-aldolisation

On observe parfois une **rétro-aldolisation** lorsque la déshydratation n'est pas assez rapide.



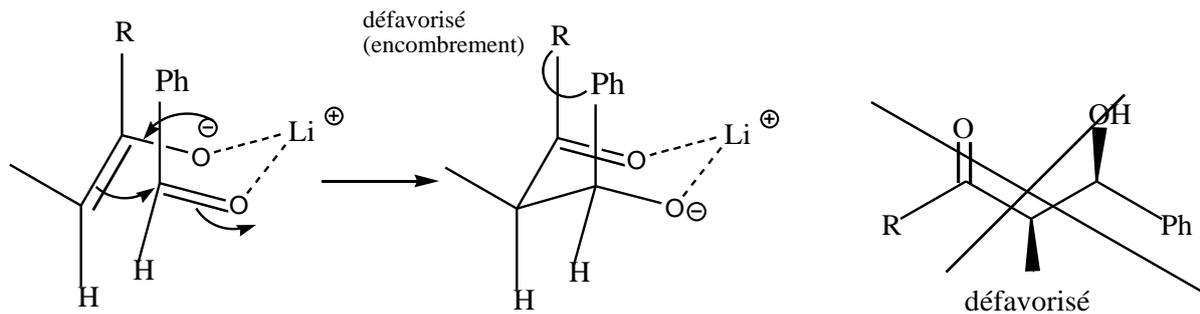
3.4. Contrôle régiochimique et stéréochimique. États de transition de Zimmermann-Haxler

On prépare séparément l'énolate de lithium de cétone, qui peut avoir une stéréochimie Z ou E, qui influencera la stéréochimie du produit final.

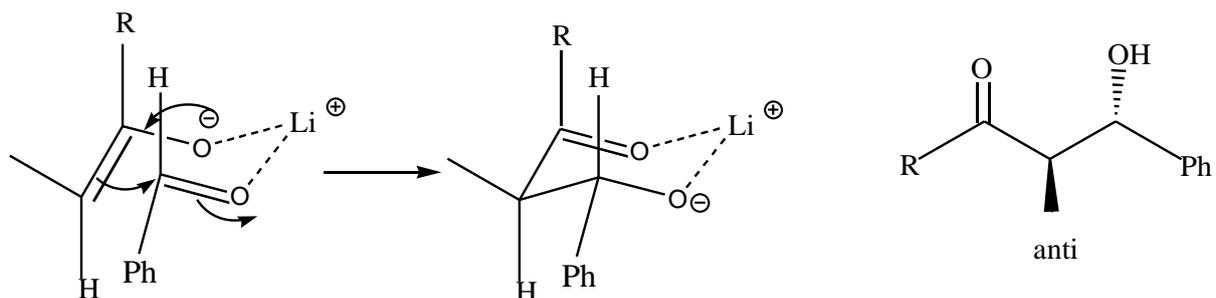


Les énolates de lithium de cétone s'additionnent sur les aldéhydes *via* les états de transition de Zimmerman-Traxler.

- **Cas de l'alcène E : favorise *anti* par une attaque (lk)**

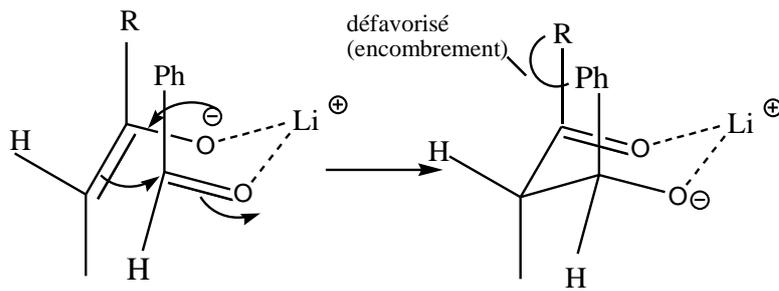


Attaque (ul): *si* → *ré* et *ré* → *si*

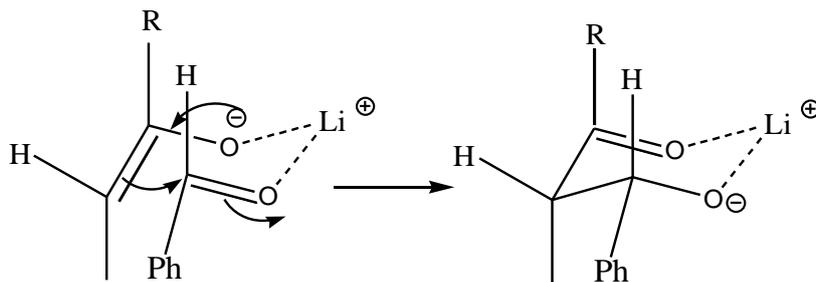
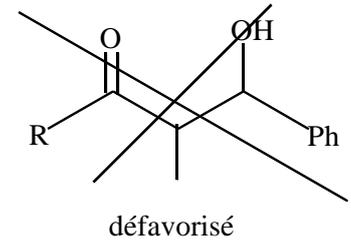


Attaque (lk): *si* → *si* et *ré* → *ré*

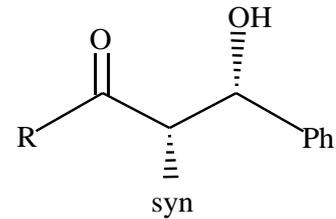
- **Cas de l'alcène Z : favorise *syn* par une attaque (ul)**



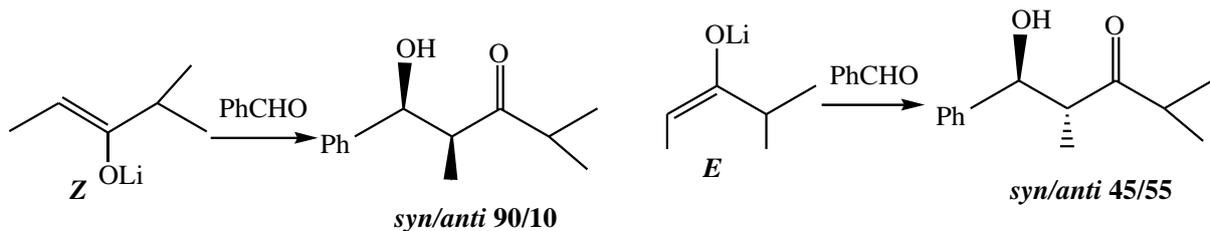
Attaque (lk): *si* → *si* *ré* → *ré*



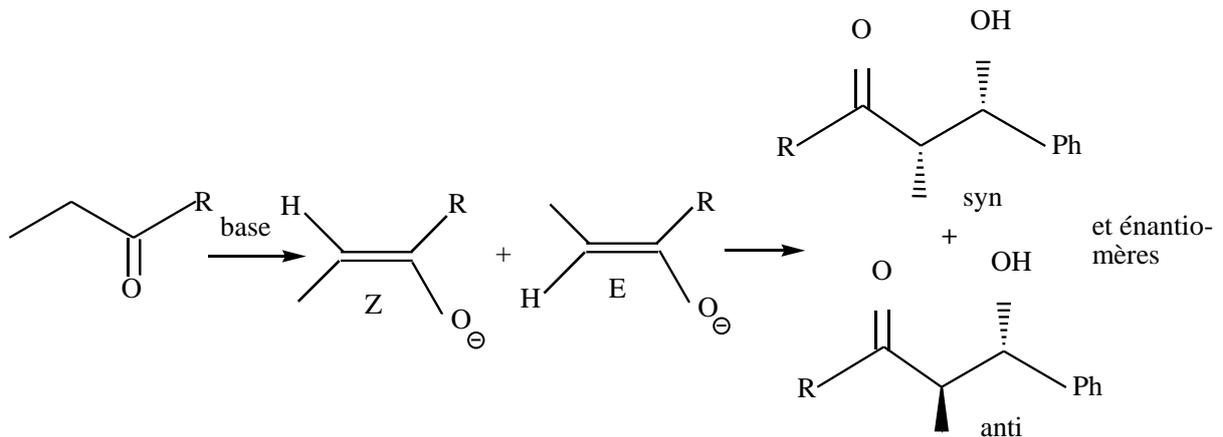
Attaque (ul): *ré* → *si* et *si* → *ré*



1. Les énolates (*Z*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation *syn* (énolates thermodynamiques).
2. Les énolates (*E*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation *anti* (énolates cinétiques).
3. La diastéréosélection à partir des énolates (*Z*) est plus grande qu'à partir d'énolates (*E*).



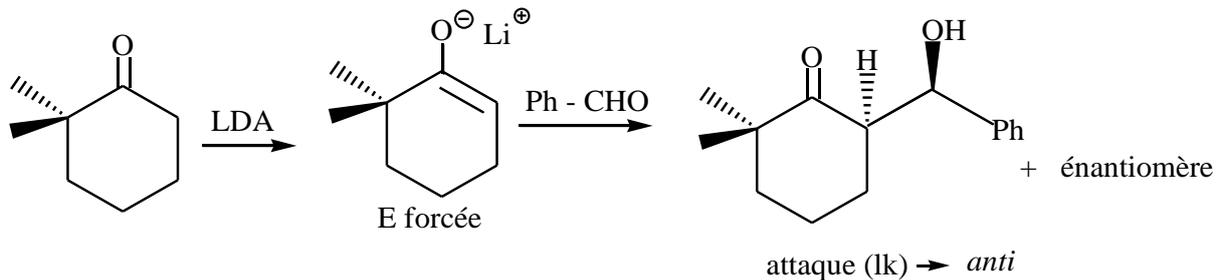
4. La stéréosélectivité *E/Z* dépendra de l'encombrement des groupements portés. Cette stéréosélectivité diminue lorsque les groupements sont peu encombrés. On obtient souvent des mélanges infâmes.



Groupements	E%	Anti %	Z%	Syn %
Et	70	36	30	64
i-Pr	40	18	60	82
t-Bu	2	2	98	98

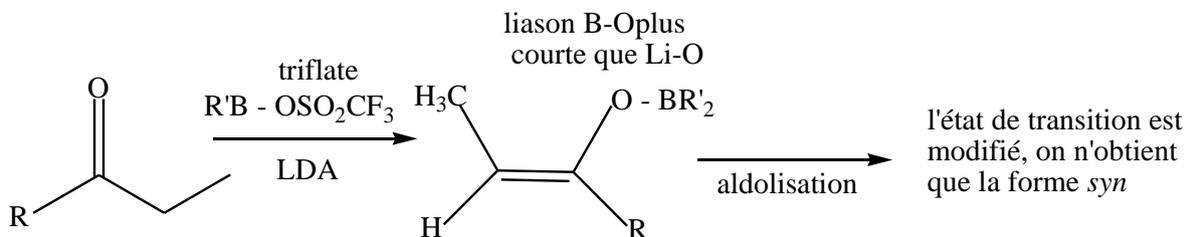
- Cétone cyclique**

Avec une cétone cyclique, la configuration est imposée.



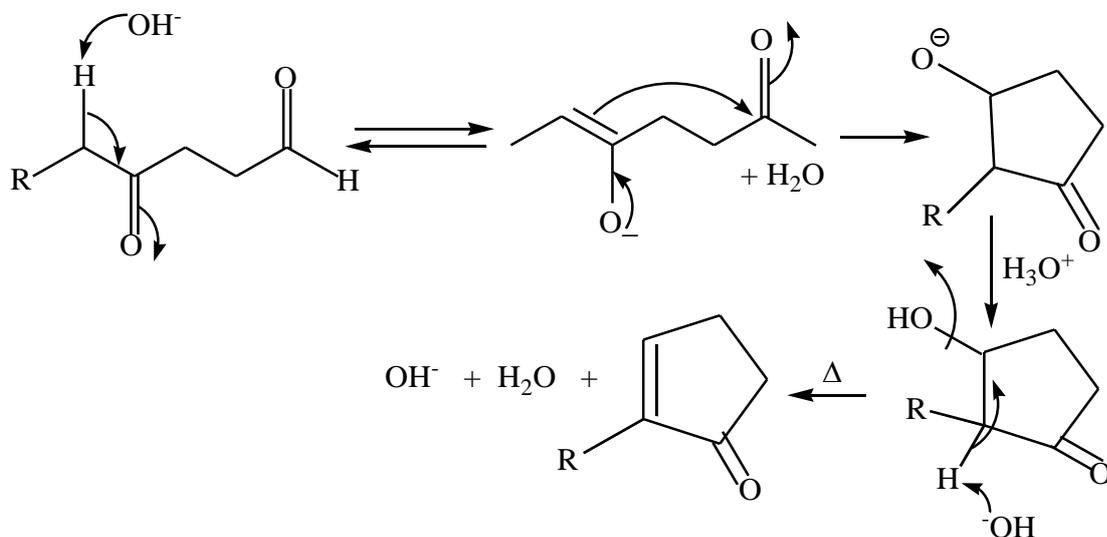
- Modification de la stéréosélectivité**

Pour modifier la stéréosélectivité, on peut jouer sur la stéréochimie de l'énolate (Z/E) mais aussi sur l'état de transition de l'aldolisation.



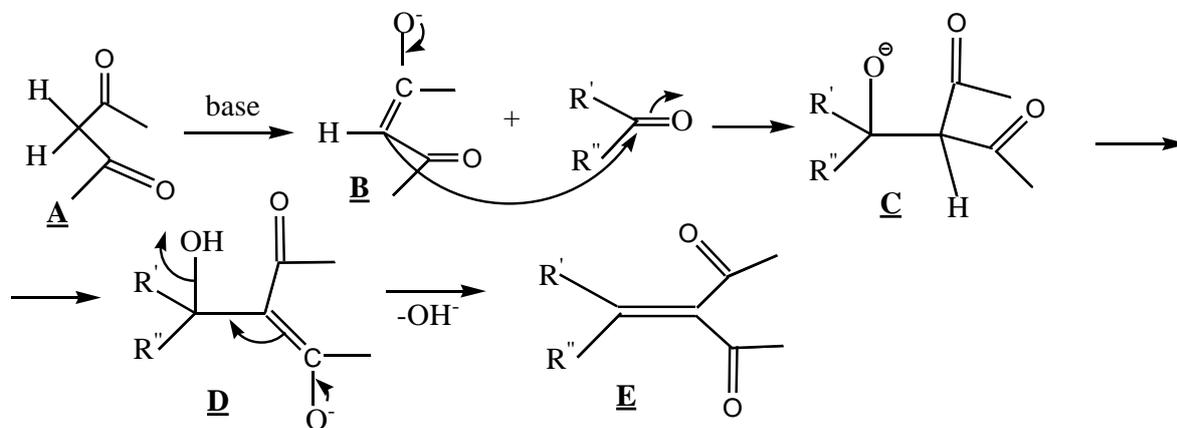
3.5. Condensation aldolique intramoléculaire

On peut former des cycles à 5 ou 6 carbones.



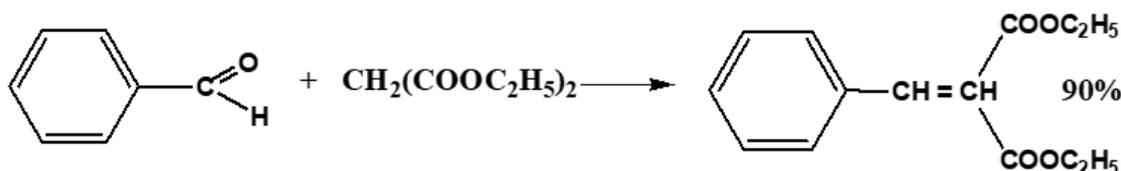
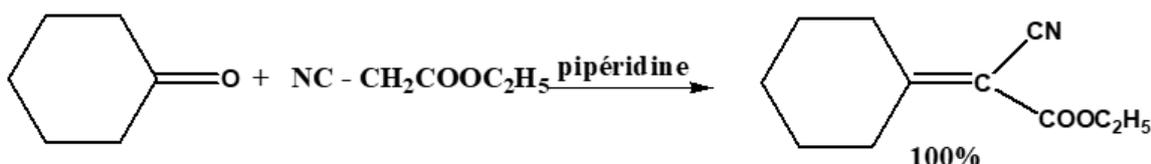
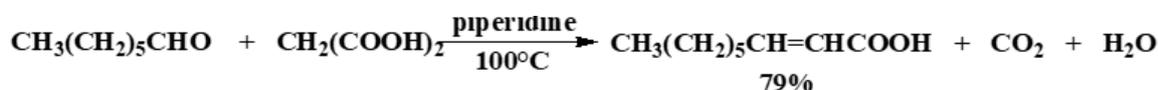
4. Réaction de Knoevenagel.

C'est une condensation d'un composé à méthylène actif ou de nitrométhane avec un composé carbonylé pour former une oléfine disubstituée par des électroattracteurs géminés ou un groupe nitro. Les réactions de Knoevenagel se font en milieu faiblement basique, en présence de pipéridine.



Le composé **A** à méthylène actif se transforme en milieu faiblement basique en énolate **B** qui s'additionne d'abord sur la double liaison d'un composé carbonylé. Le produit **C**, alcoolate qui contient un H acide, est protonné sur l'O et ensuite déprotonné sur l'atome de C en β . Il se forme de nouveau un énolate **D**, substitué par un OH qui subit une élimination. La réaction aboutit au produit de condensation **E**.

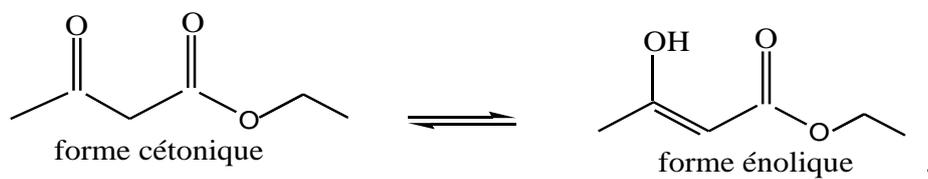
La réaction de Knoevenagel est largement utilisée comme une méthode universelle pour synthétiser les **acides, esters et nitriles α,β -insaturés**. Elle se fait en milieu faiblement basique, en présence de **pipéridine**.



5. Acétoacétate d'éthyle

L'**acétoacétate d'éthyle** est l'ester éthylique de l'acide acétylacétique. C'est un β -cétoacide, composé à méthylène actif qui intervient dans le métabolisme des lipides. Il est obtenu par la **condensation de Claisen (1887)**.

L'acétoacétate d'éthyle est sujet à la tautomérie **cétone-énolique**. Ludovic Knorr en 1911 a établi que à la température ambiante, l'acétoacétate d'éthyle présente un mélange de tautomères, consistant en environ 93 % de forme cétonique et 7 % de forme énolique et celle dernière a été identifiée:



forme cétonique

$n_D^{20}=1,4225$

$T_{\text{éb}}=40^\circ\text{C}$ (1/2mm)

l'acétoacétate d'éthyle

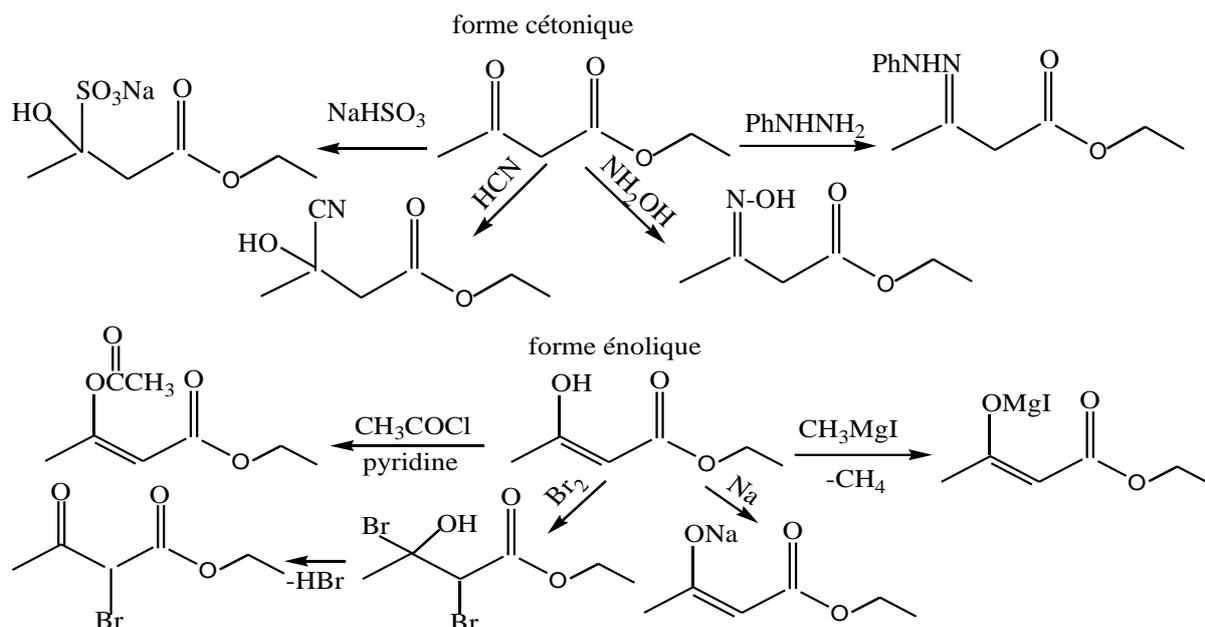
$n_D^{20}=1,4232$

forme énolique

$n_D^{20}=1,4480$

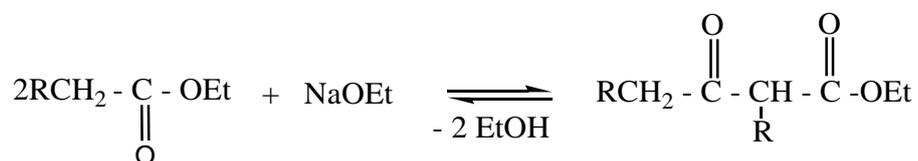
$T_{\text{éb}}=33^\circ\text{C}$ (1/2mm)

Donc, l'acétoacétate d'éthyle manifeste la dualité chimique, il est à la fois une cétone et un énol :

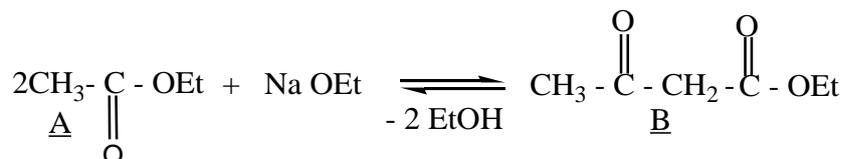


5.1. Condensation de Claisen. Acylation des énolates d'ester

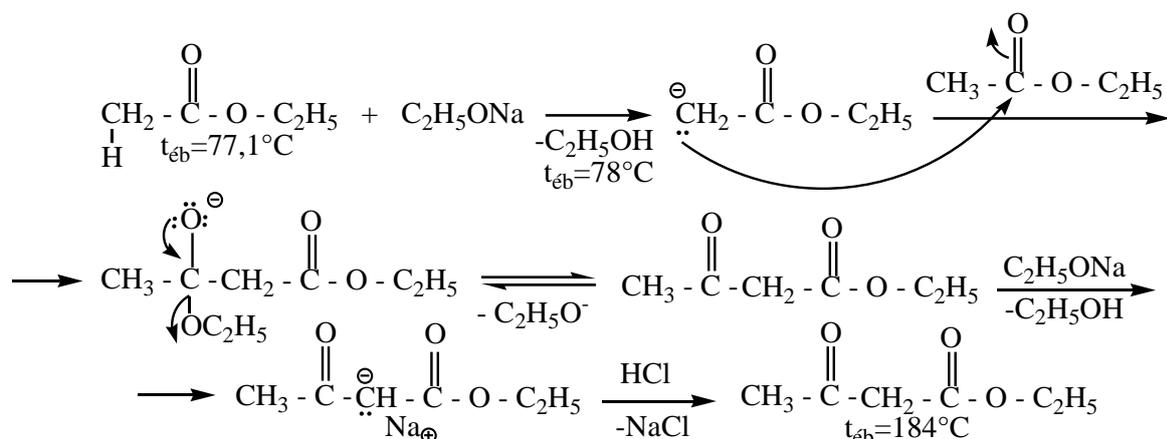
Au cours de traitement des esters, ayant l'atome d'H en position α , par une base forte (C_2H_5ONa) se produit une condensation appelée condensation de Claisen. Le produit de cette condensation est β -cétoester, composé ayant deux groupements accepteurs liés au même carbone.



L'acétate d'éthyle (A) donne l'acétoacétate d'éthyle (B):

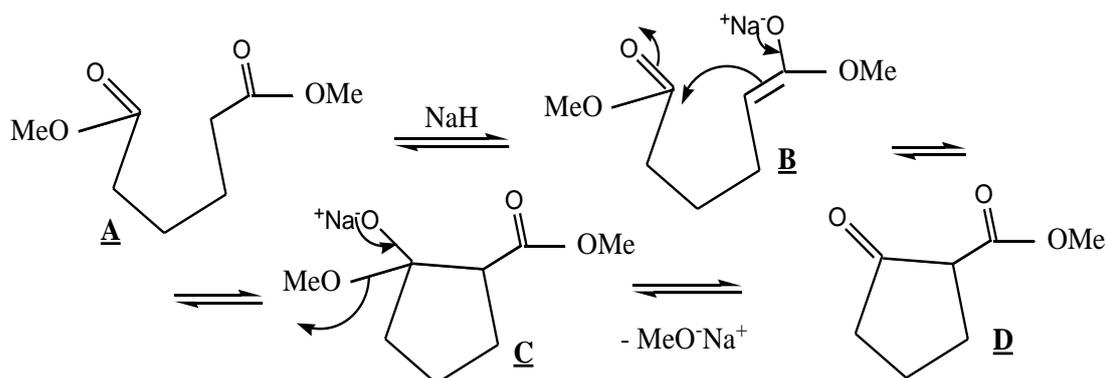


Mécanisme :



5.2. Condensation de Claisen intermoléculaire (cyclisation de Dieckmann)

Elle porte le nom de **cyclisation de Dieckmann** et représente une réaction de fermeture de cycle qui conduit à l'ester carboxylique de la cyclopentanone (**D**):

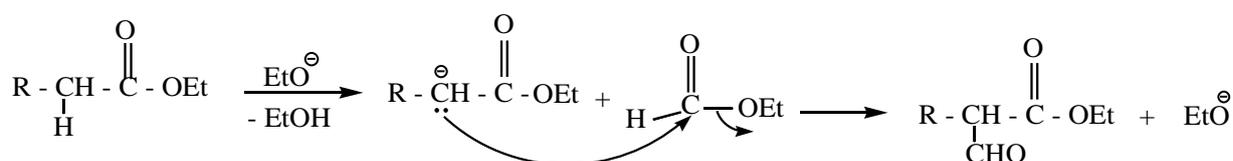


5.3. Condensation de Claisen croisée.

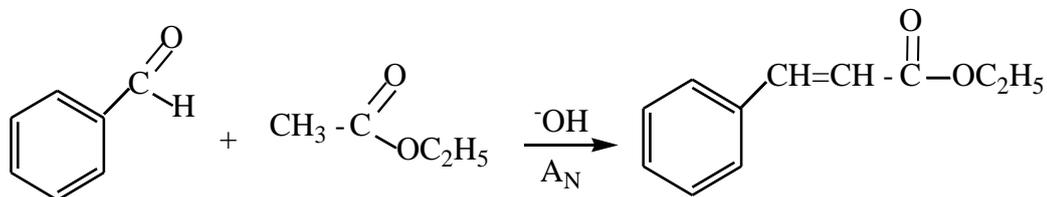
Les acylations des énolates d'un ester avec d'autres esters sont nommées condensations de Claisen croisées. Pour que les condensations de Claisen croisées ne donnent qu'un seul produit, les esters participants doivent différer de façon appropriée : l'un des esters doit être prédestiné à la formation d'un énolate, l'autre à la formation de l'intermédiaire tétraédrique :



Mécanisme :



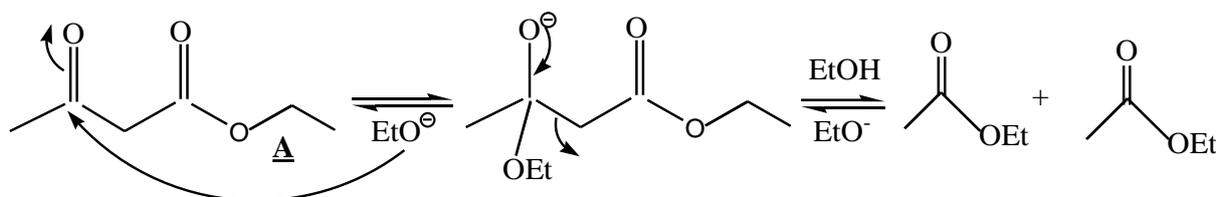
Un autre exemple de la réaction de Claisen croisée est l'obtention des cinnamates par condensation des aldéhydes aromatiques avec les esters carboxyliques en présence de Na.



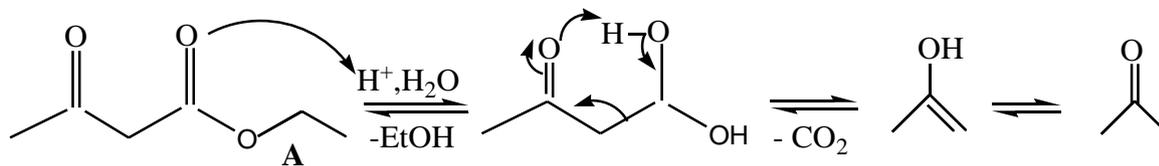
5.4. Réaction retro-Claisen. Coupure des β -cétoesters.

5.4.1. Coupure en 2 esters

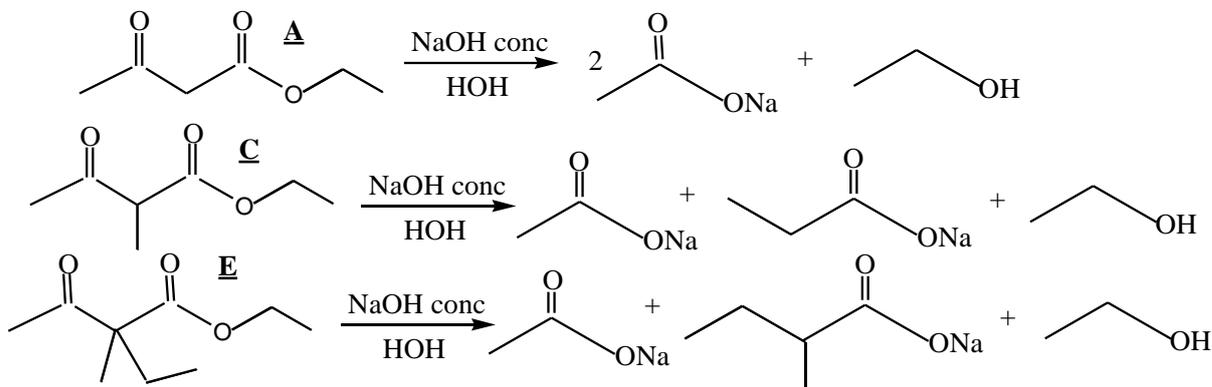
Car tous les stades de la condensation de Claisen sont réversibles, les β -cétoesters peuvent être se couper sous l'action d'un alcoolate :



5.4.2. Coupure en cétone par décarboxylation



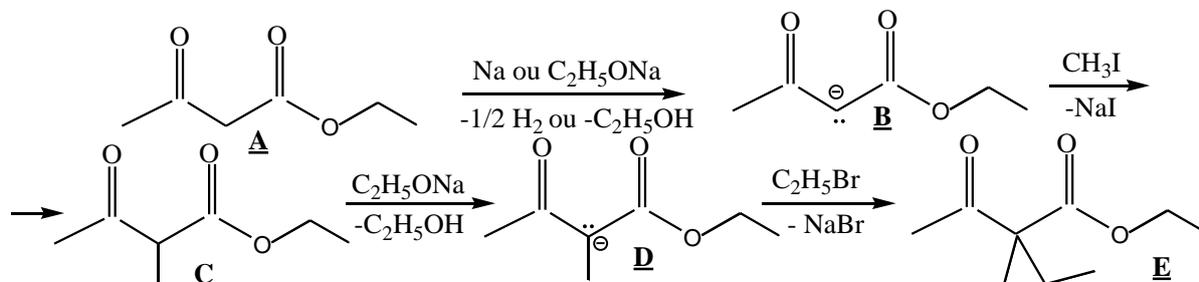
5.4.3. Coupure de l'acétoacétate d'éthyle par des alcalis



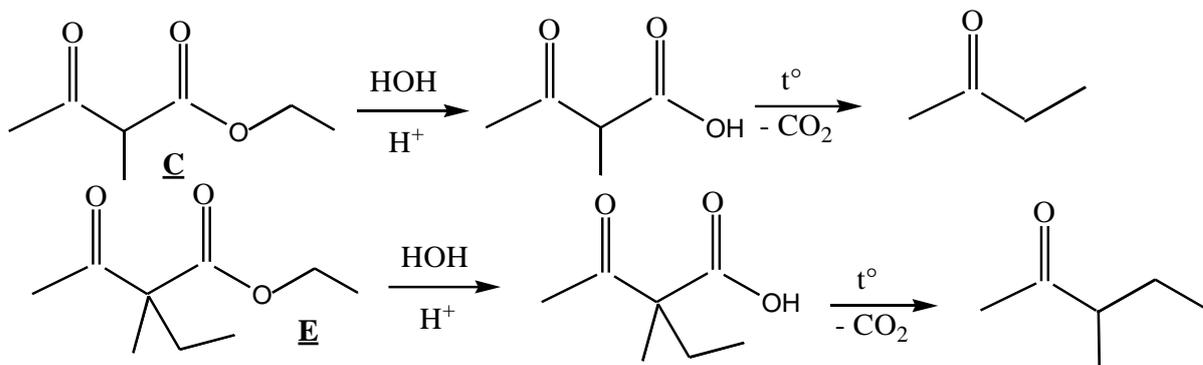
5.5. Alkylation de l'acétoacétate d'éthyle : synthèse acétylacétique

L'acétoacétate d'éthyle (**A**) est un CH-acide. Il est donc possible de le protonner pour former l'énolate de sodium **B** (nucléophile fort). La monoalkylation de **B** par un halogénure d'alkyle (CH_3I) donne le produit **C** qui réagit avec une base

en formant l'énolate D, qui est le plus contraint au niveau stérique. La première halogénéation d'A se fait donc plus rapidement que la seconde de D. Cependant, cette différence de réactivité n'est pas assez grande pour qu'il y ait 100% de monoalkylation et pas de dialkylation. Le produit C est tout de même le produit largement majoritaire.



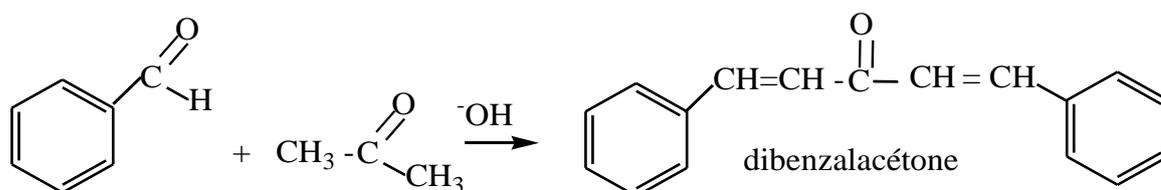
Les produits alkylés C et E, après l'hydrolyse et chauffage, se transforment en cétones.

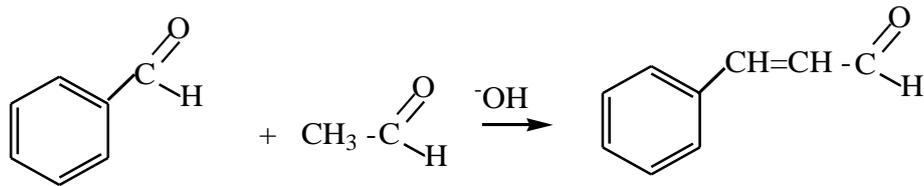


Cette synthèse acétylacétique permet d'obtenir les cétones de structure donnée, en utilisant les halogénures correspondants.

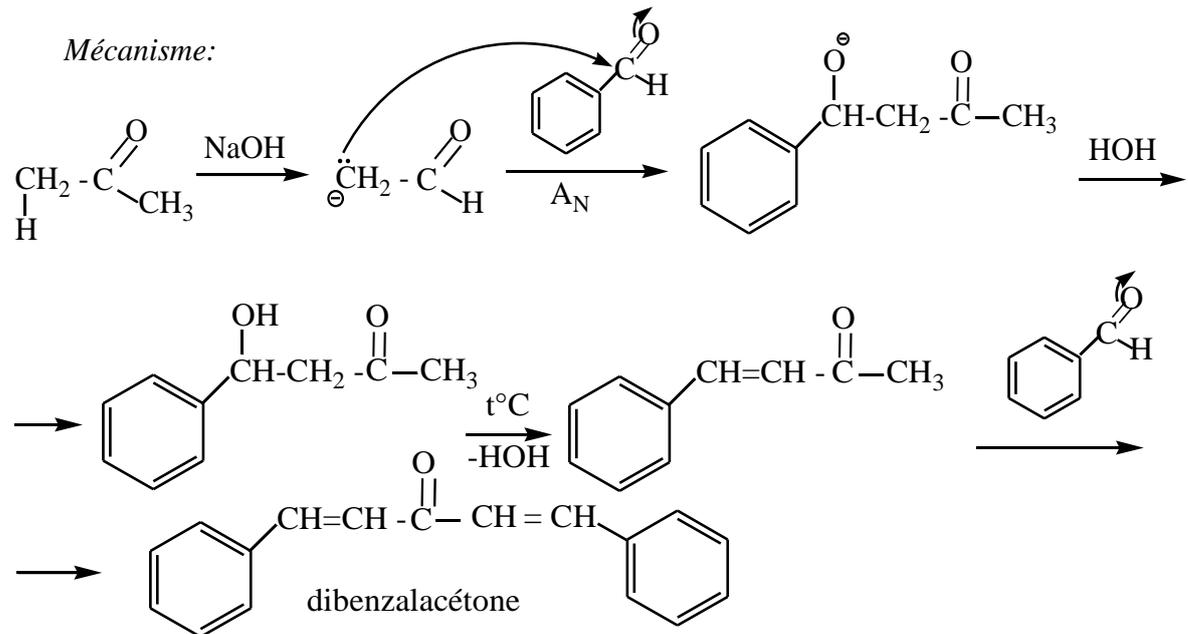
6. Condensation de Claisen-Schmidt

C'est la préparation des dérivés carbonylés α,β -insaturés en milieu alcalin par condensation des aldéhydes aromatiques avec des dérivés carbonylés aliphatiques ou aliphatiques-aromatiques.



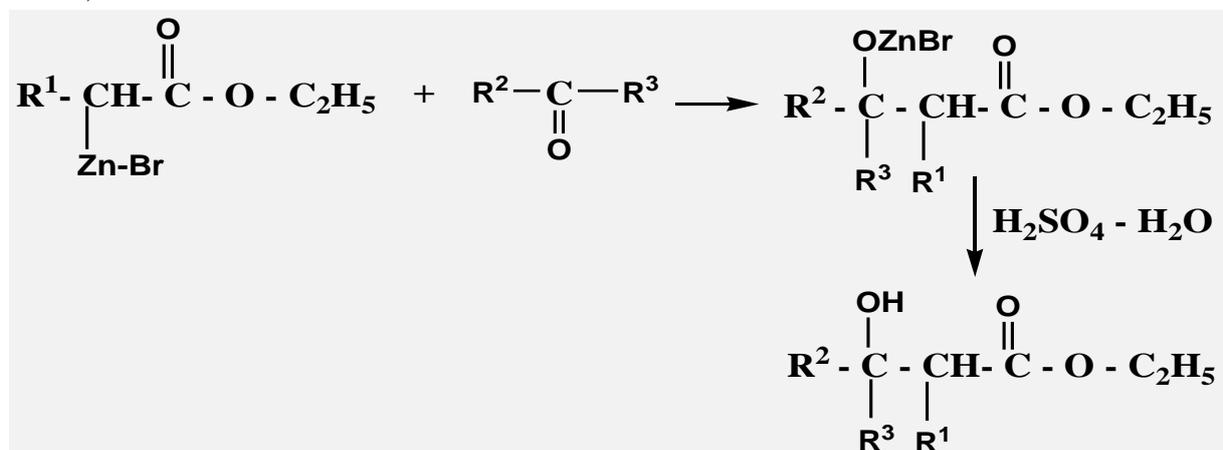


7. Réaction de Schmidt

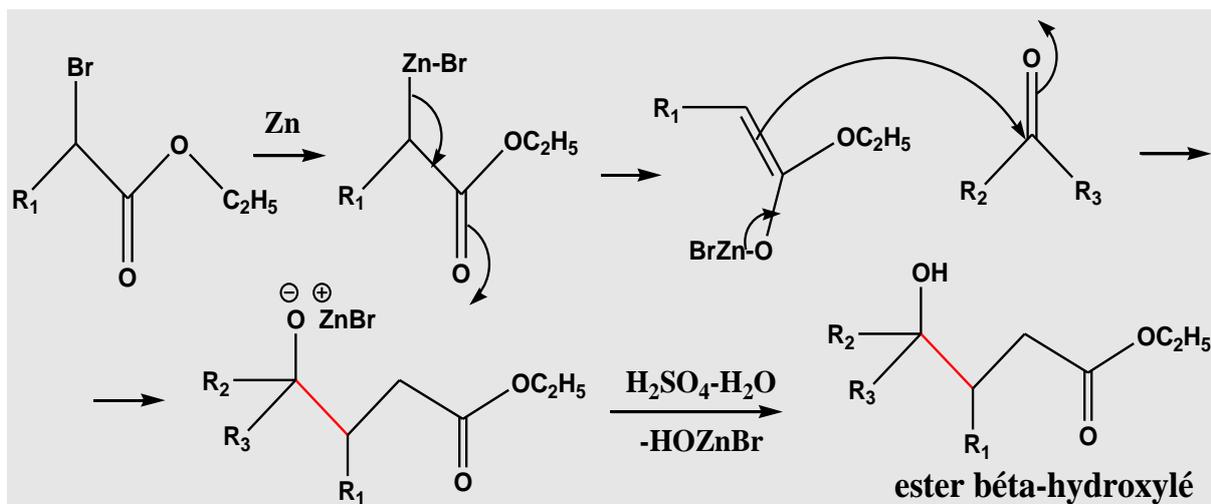


8. Réaction de Reformatsky

Un ester béta-hydroxylé peut être synthétiser, en utilisant les dérivés de zinc, comme dérivés organométalliques d'esters, lesquels s'additionnent au C=O d'aldéhydes et de cétones. Cette réaction a été découverte par Reformatsky (savant russe) en 1887.

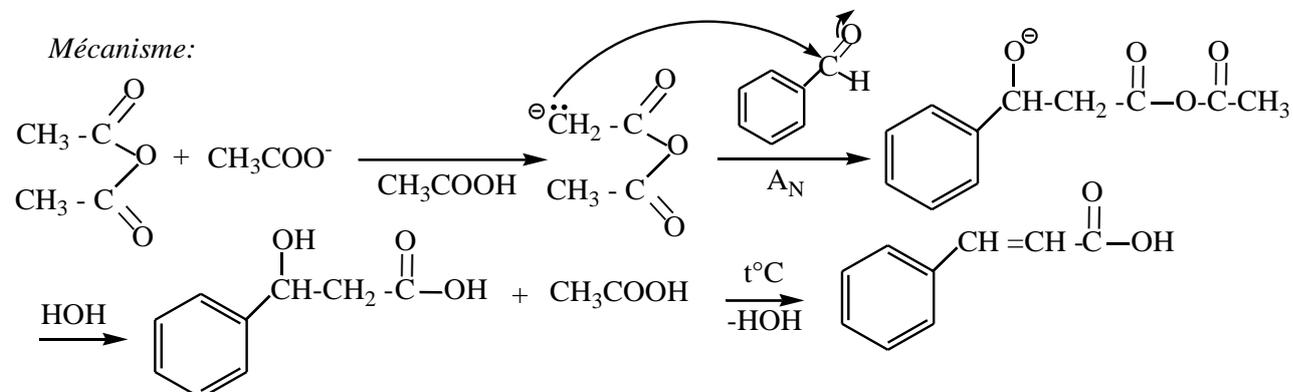
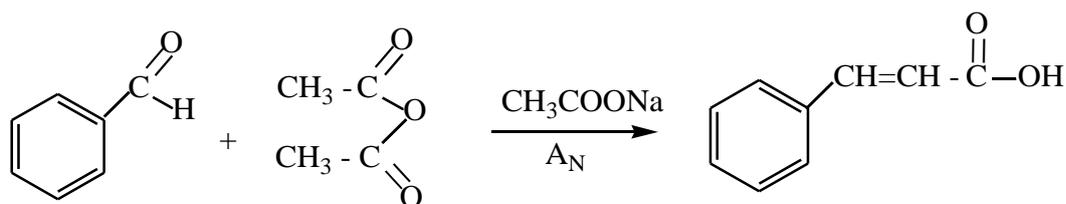


Mécanisme :



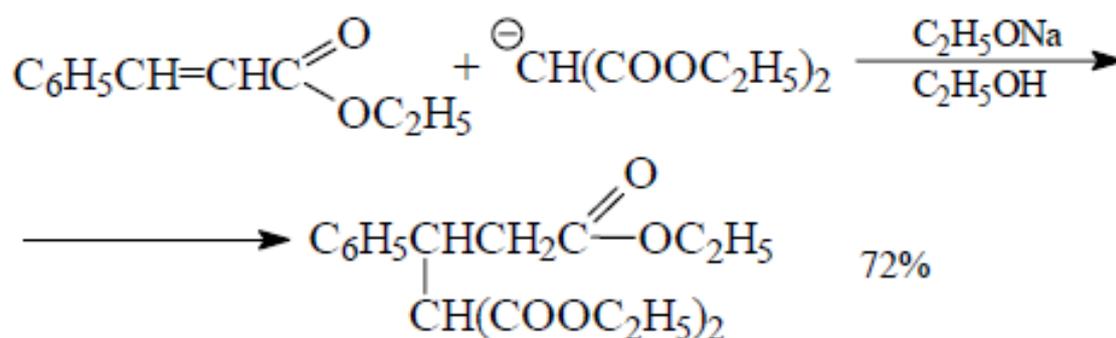
8. Condensation de Perkin

Obtention de l'acide cinnamique par condensation des aldéhydes aromatiques avec les anhydrides d'acides carboxyliques en présence de base.

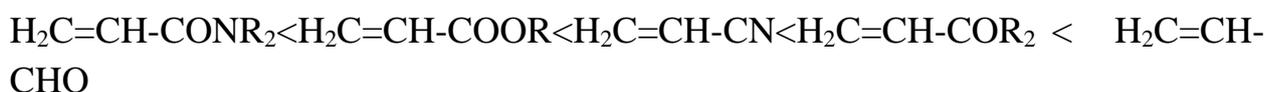


9. Addition de Michael (1887)

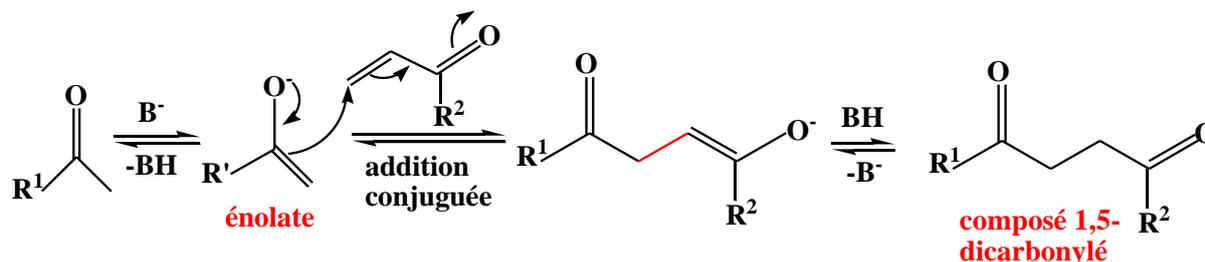
L'addition conjuguée d'ions énolates est l'une des réactions les plus importantes des composés carbonylés α,β -insaturés. C'est Michael qui pour la première fois a observé l'addition des malonate-ions à l'ester d'acide cinnamique en 1887. Par conséquent, ce type d'addition nucléophile est appelée **réaction de Michael**.



C'est une AN des ions énolates en **1,4** sur les aldéhydes ou cétone α,β -éthyléniques catalysée par un acide ou une base pour conduire à des composés **1,5-dicarbonylés**. La réactivité des accepteurs de Michael croit en général selon la séquence suivante :

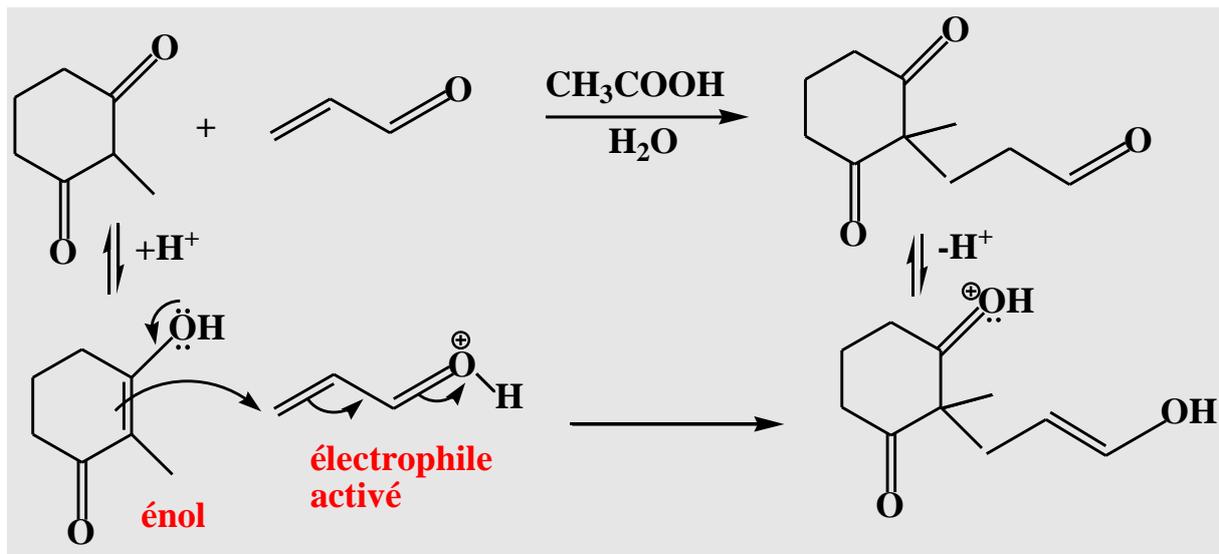


Mécanisme en milieu basique :



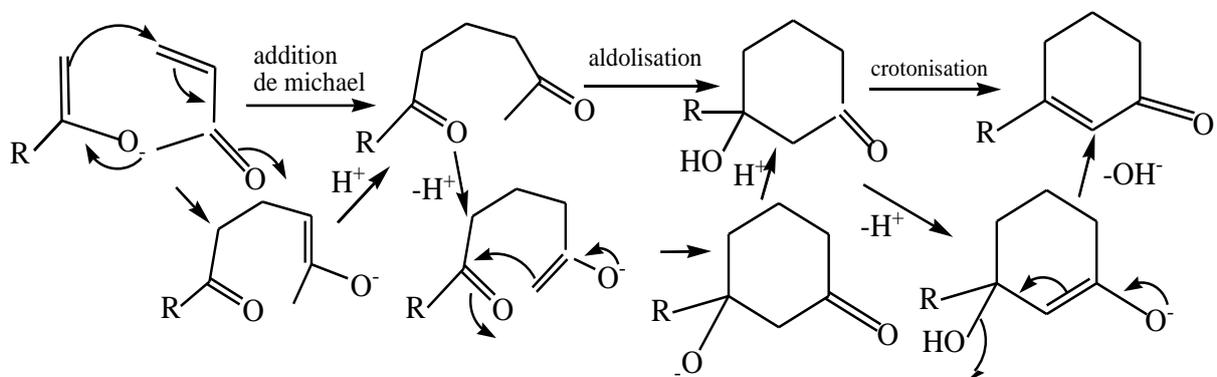
Mécanisme en milieu acide :

Dans ce cas, le partenaire nucléophile est l'énol. Il s'additionne sur le composé carbonyle α,β -éthylénique activé par protonation.

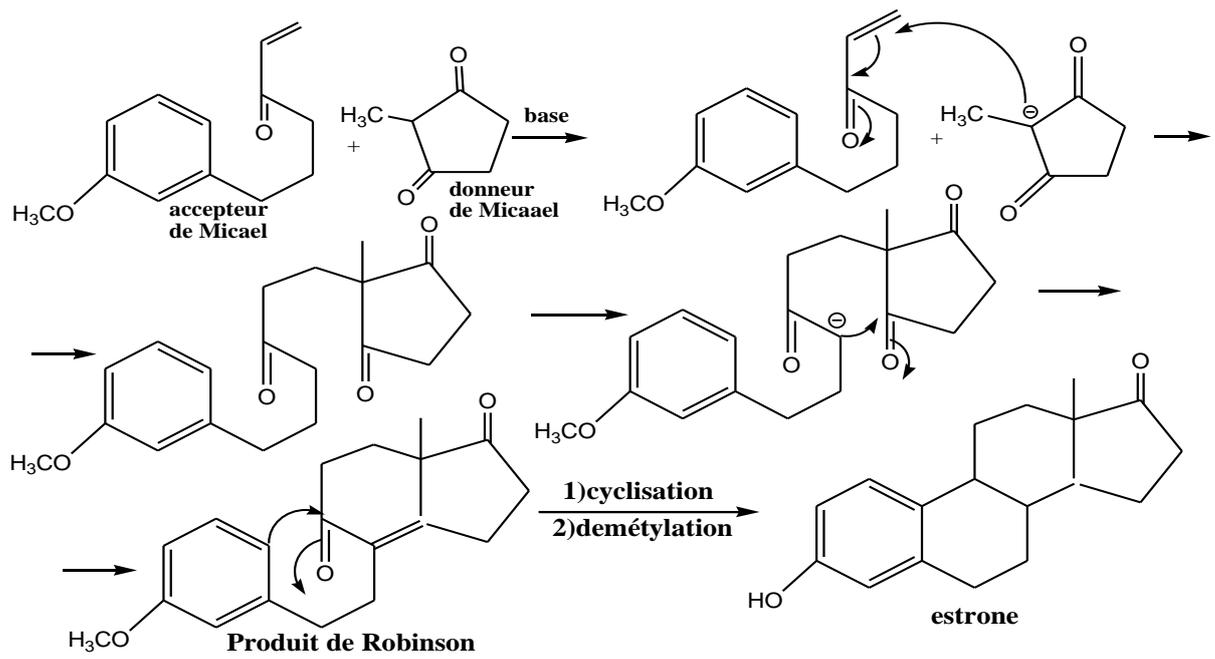


10. Annélation de Robinson

Lorsque le dérivé carbonyle α,β -éthylénique possède des atomes d'H en α du C=O, le produit d'addition de Michael peut être engagé dans une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Après crotonisation, un composé cyclique est isolé. L'ensemble de cette transformation, appelée **annélation de Robinson**. Elle se déroule en trois étapes clé : 1) addition de Michael, 2) aldolisation, 3) crotonisation.



L'étape clé de la synthèse de l'estrone, une hormone sexuelle féminine est une excellente illustration de l'utilisation pratique de l'annélation de Robinson:

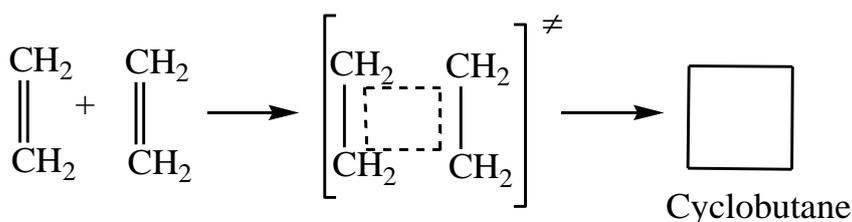


Chapitre II. Réactions péricycliques

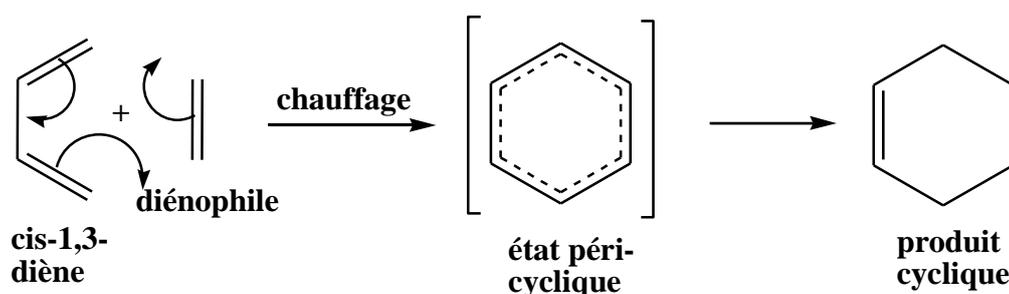
Une réaction **péricyclique** se définit comme une réaction concertée (rupture et formation simultanées de liaisons) au cours de laquelle à l'état de transition un cycle est formé. Les réactions péricycliques recouvrent les réactions **électrocycliques**, **sigmatropiques (migration d'une liaison σ allylique)** et les **cycloadditions**. Ces réactions s'activent par voie thermique ou photochimique. Le processus de **[m+n]cycloaddition** d'un système de **m π -e⁻** à un système de **n π -e⁻** avec formation d'un nouveau cycle.

II.1. Réactions de cycloaddition

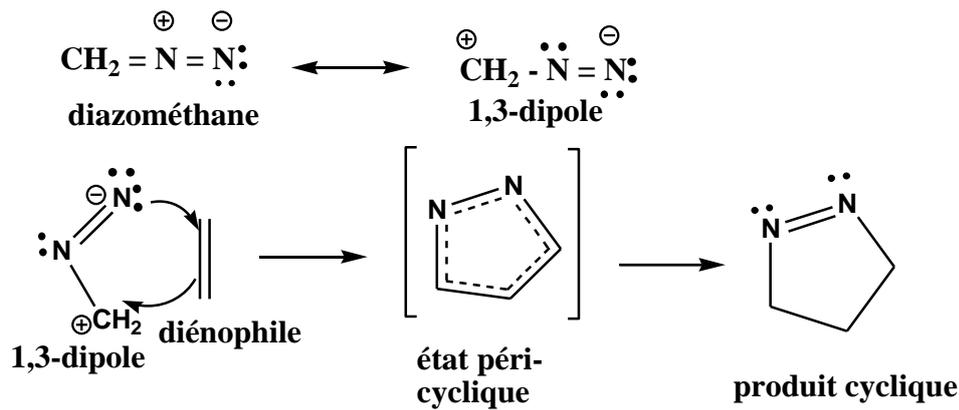
- **[2+2]Cycloaddition**



- **[4+2]Cycloaddition : réaction de Diels-Alder:**

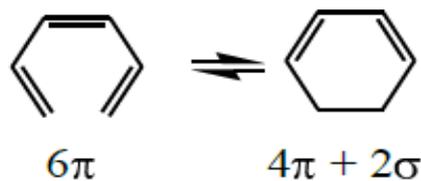


- Comme un troisième exemple, on peut citer la réaction de **l'addition 1,3-dipolaire** dans laquelle une molécule de la structure électronique d'un 1,3-dipole réagit avec un fragment éthylénique d'une autre molécule pour donner un hétérocycle à 5 atomes :

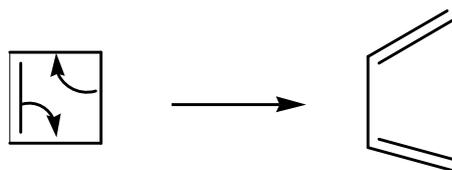


II.2. Réactions électrocycliques

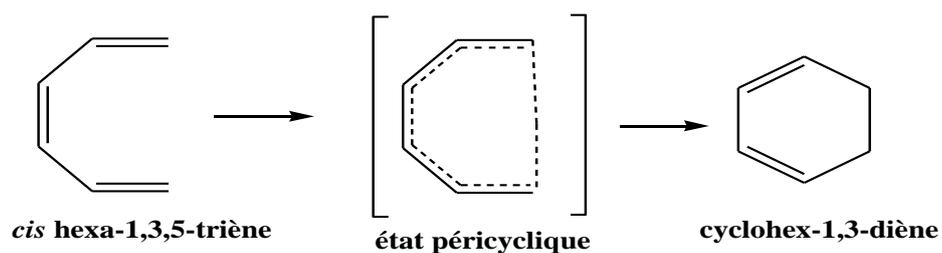
Au cours d'une réaction électrocyclique, un système cyclique se forme à partir d'un polyène conjugué, dans lequel le nombre d' $e^- \pi$ diminue de 2 et une nouvelle liaison σ apparaît entre les atomes terminaux :



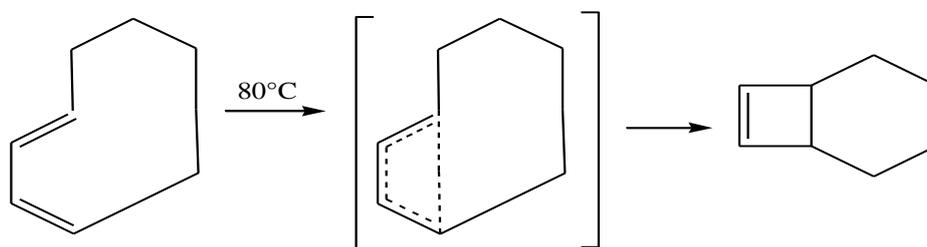
Le processus inverse - l'ouverture d'un cycle avec une rupture de liaison σ et la formation d'un système conjugué est aussi classé dans la réaction électrocyclique:



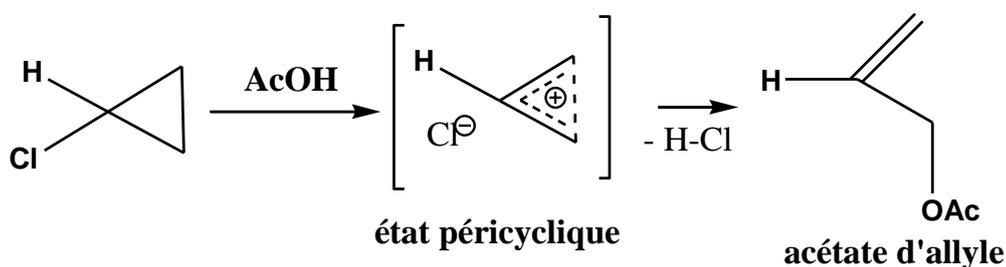
1. Transformation du fragment hexatriénique dans les molécules organiques en fragment cyclohexadiénique



2. Transition facile des cycles tendus de 1,3-*cis,trans*-diènes vers des composés bicycliques contenant un fragment de cyclobutène.

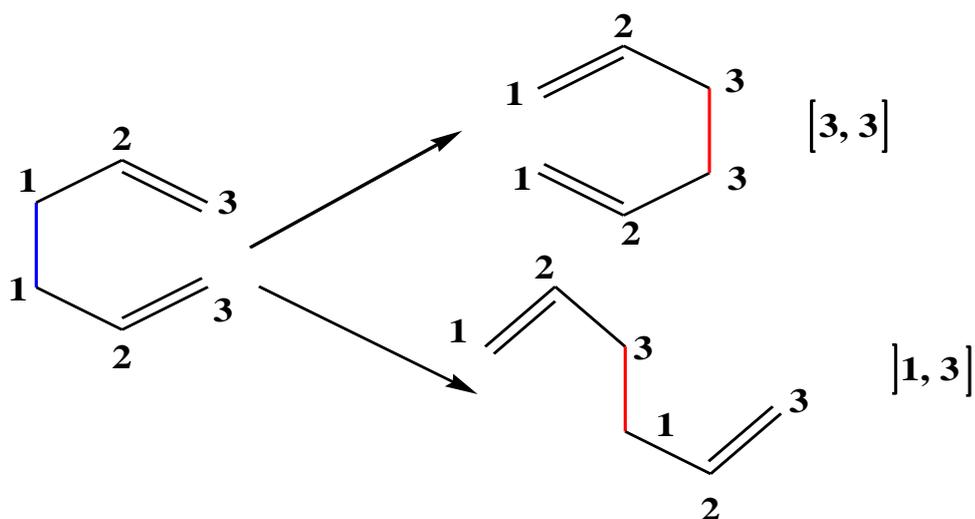


3. Ouverture du cycle à 3 atomes au cours du solvolysé du chlorocyclopropane:



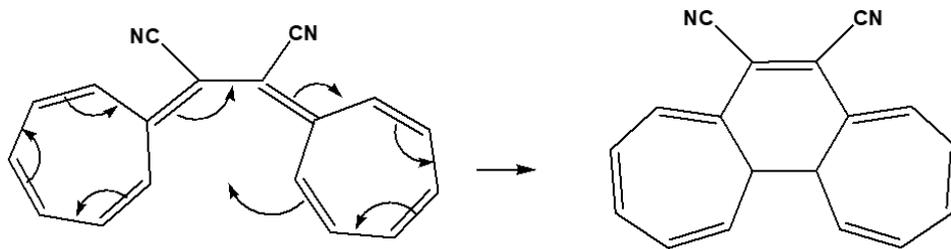
II.3. Réactions sigmatropiques

Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions qui entraînent la migration d'une liaison σ vers une nouvelle position dans un système conjugué. Le système est numéroté à partir des atomes auxquels la liaison en migration est attachée:

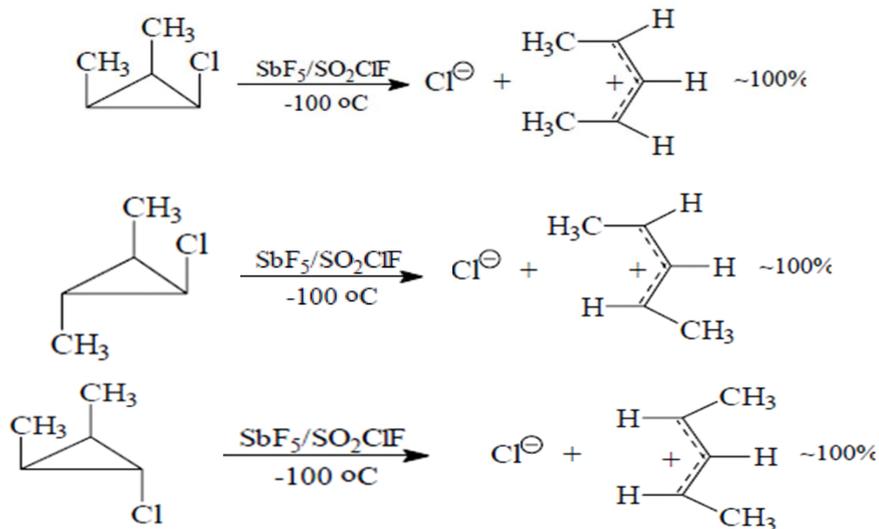


II.4. Caractéristiques des réactions péricycliques

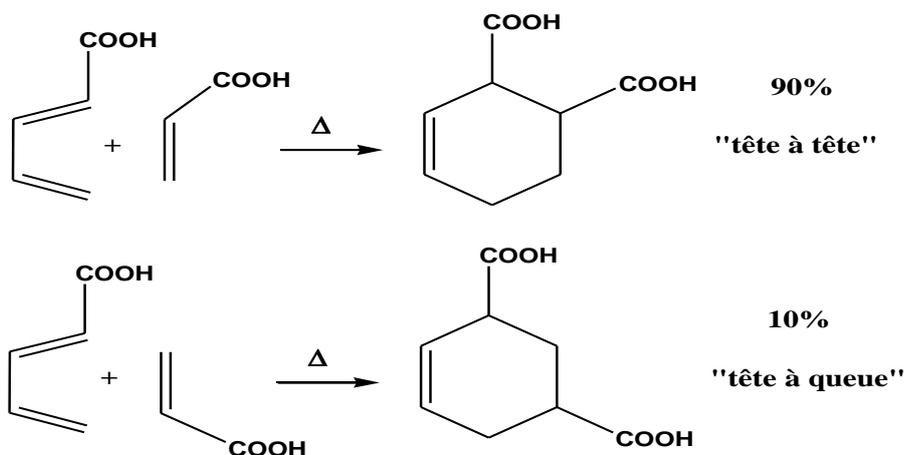
1. Les réactions péricycliques sont **concertées**, tous les déplacements électroniques se font de façon coordonnée en boucle fermée:



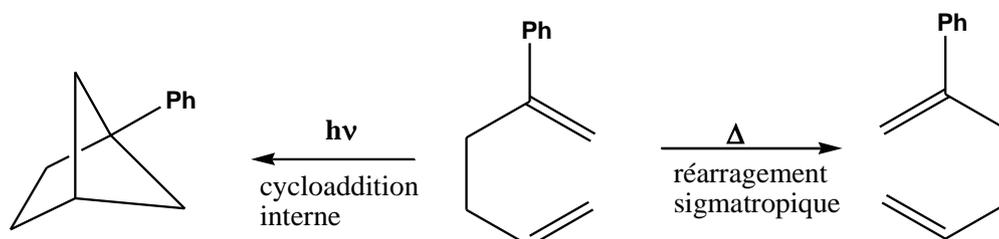
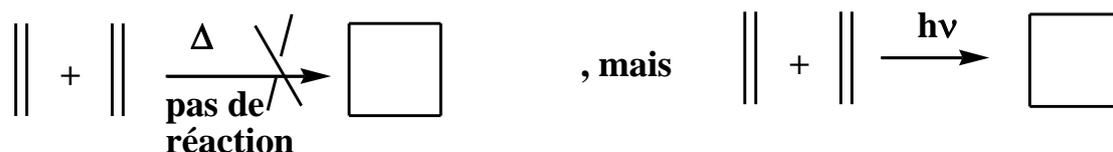
2. Les réactions péricycliques sont toujours **stéréosélectives**, et plus souvent elles sont stéréospécifiques (c-à-d à 100% stéréosélectives):



3. Les réactions péricycliques sont souvent **régiosélectives**, c'est-à-dire une certaine orientation spatiale des réactifs est préservée pendant la réaction et dans le produit final:



4. Les réactions péricycliques sont initiées thermiquement (Δ) ou **photochimiquement** ($h\nu$), mais les résultats peuvent être différents en termes de **possibilité** et en termes de la **stéréochimie**.



II.5. Théorie générale des réactions péricycliques

Les réactions péricycliques étaient déjà connues au XIX^e siècle. Cependant, leur théorie n'est apparue qu'en 1965, lorsque **Woodward** et **Hoffman** ont publié l'idée principale de l'interprétation de toutes les réactions coordonnées - le principe du maintien de **la symétrie orbitalaire**. Selon ce principe, la réaction se déroule facilement lorsqu'il existe une **correspondance** entre la symétrie des orbitales de **réactifs** et **produits**; s'il n'y a pas de correspondance, la réaction est difficile.

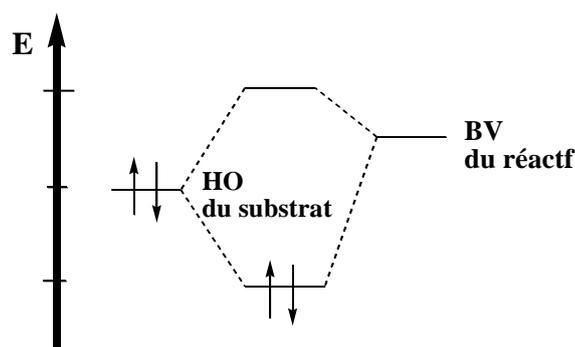
Ce sont des **polyènes conjugués** qui entrent dans les réactions cycloaddition et électrocycliques; par conséquent, pour leur analyse théorique, il est d'abord nécessaire de représenter leurs **π -orbitales** et de les positionner correctement par leur énergie.

Dans l'analyse des réactions péricycliques, 3 méthodes sont principalement utilisées: **la méthode des orbitales frontières** (limites), **la méthode des diagrammes de corrélation** et **la théorie de l'état de transition aromatique**. Les trois méthodes se complètent, montrant différentes facettes du même phénomène. Dans ce cours, nous porterons une attention particulière à la **méthode des orbitales frontières** (limites).

II.5.1. Méthode des orbitales frontières

II.5.1.1. Théorie des cycloadditions

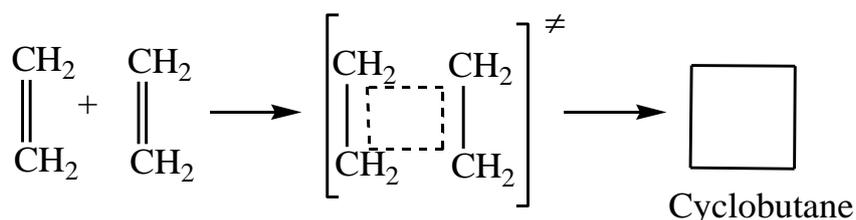
Cette méthode est généralement utilisée pour expliquer le déroulement des **réactions de cycloaddition**. Selon **Fukui (prix Nobel de Chimie, 1981)**, les seules interactions à considérer lors de l'approche du réactif et du substrat sont celles entre les OM frontières **HO (HOMO)** du substrat et **BV (LUMO)** du réactif et inversement :



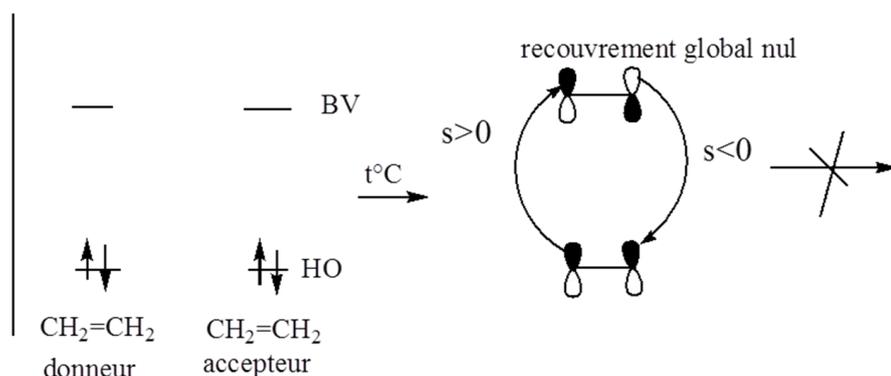
Le recouvrement entre 2 OM n'est évidemment possible que si elles ont des symétries compatibles. Dans ce cas, on dit que les réactions sont **permises par la symétrie**. Si les OM ont une symétrie ne pouvant pas se chevaucher, la réaction est **interdite par symétrie**.

- **Exemple: l'interaction entre deux molécules d'éthylène:**

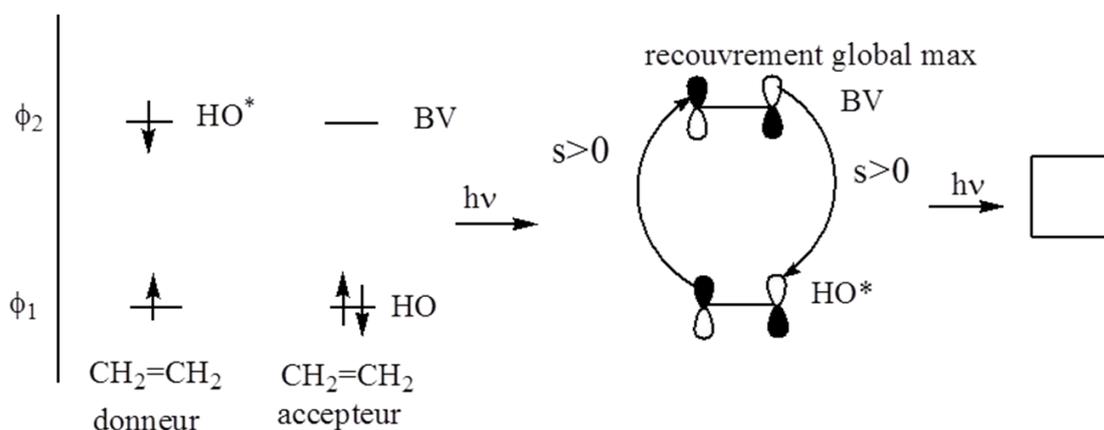
La réaction de cycloaddition la plus simple est la dimérisation de 2 molécules d'éthylène pour former le cyclobutane :



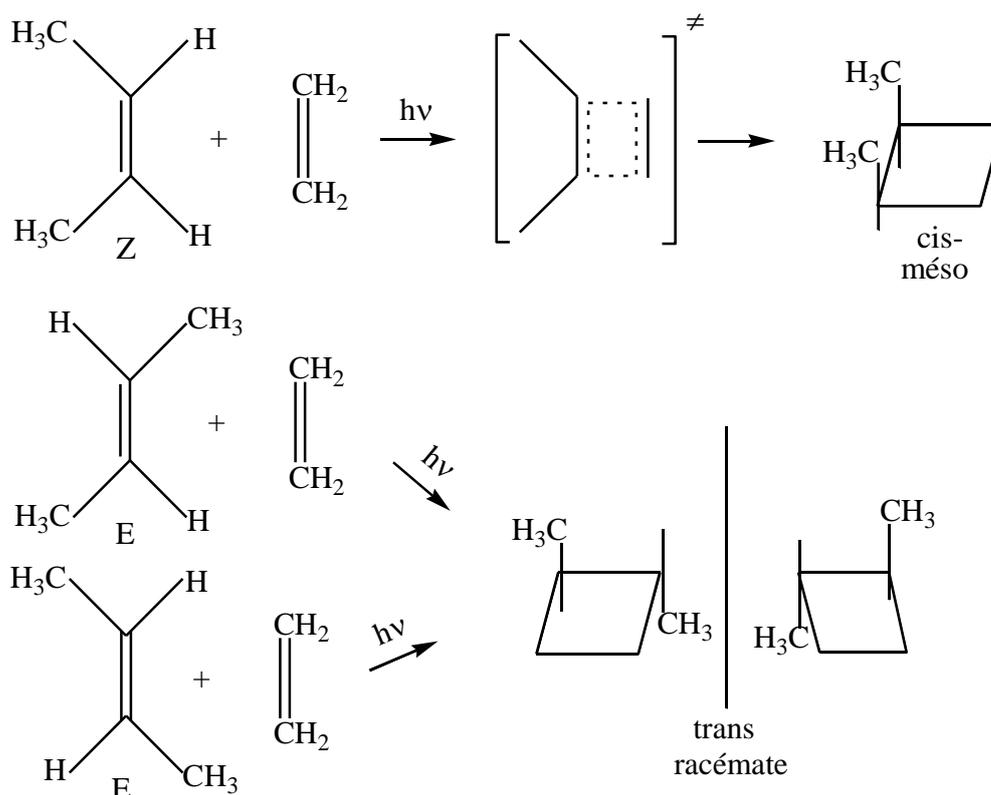
A l'état fondamental, l'orbitale HO est symétrique par rapport au plan m_2 , et l'orbitale BV est antisymétrique. Si on essaye d'effectuer une dimérisation thermique, la liaison des orbitales ne se produira pas, donc la dimérisation thermique d'éthylène est interdite par symétrie:



En revanche cette réaction de cyclisation devient possible si on excite par la voie photochimique un e^- de l'orbitale ϕ_1 vers l'orbitale ϕ_2 (on a alors 2 interactions stabilisantes à $2 e^-$) :



La [2+2]cycloaddition est stéréospécifique et s'effectue avec conservation de configuration.



Résumant les résultats de nombreuses réactions d'addition, **Woodward et Hoffmann** ont conclu: les réactions de cycloaddition impliquant $4n e^- \pi$ sont

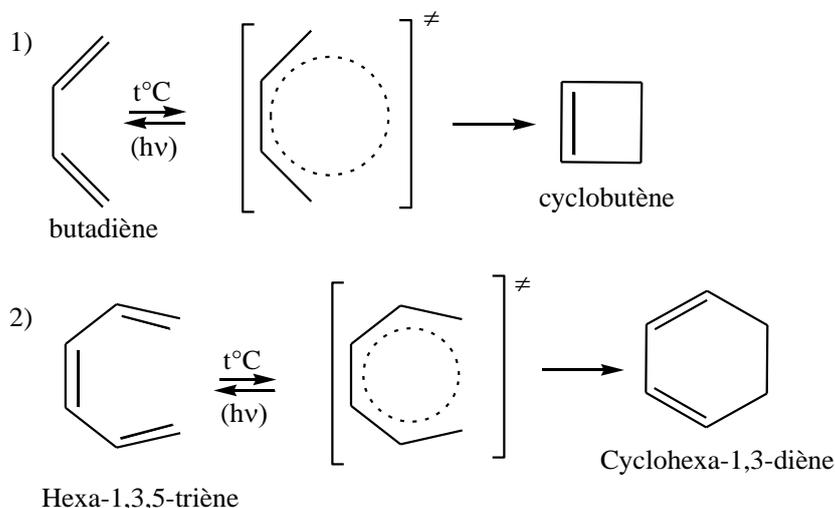
déclenchées par **irradiation UV**; si le nombre des **électrons π** est **$(4n + 2)$** , il faut utiliser une initiation **thermique**.

II.5.1.2. Théorie des réactions électrocycliques

Les règles de Woodward-Hoffmann stipulent que la symétrie de l'HOMO du polyène contrôle le sens de la **cyclisation**, car les électrons de cette orbitale sont "externes". Pour former une liaison lors d'une cyclisation, il faut que chaque lobe des atomes de **C terminaux** de l'HOMO doit se tourner pour se recouvrir. Le recouvrement entre ces 2 OM est possible si elles ont des symétries compatibles - l'approche de substrat et réactif doit être entre les **OM frontières HO (HOMO)** du substrat et **BV (LUMO)** du réactif (**Fukui**, prix Nobel de Chimie, 1981). Si elles se tournent dans le même sens pour se recouvrir, le processus est **controtatoire**. Si dans le sens opposé - **disrotatoire**.

Comme les réactions de cycloaddition, les réactions électrocycliques peuvent être effectuées soit par **chauffage**, soit par **irradiation** avec de la lumière UV.

Au cours d'une réaction électrocyclique, un système cyclique se forme dans lequel le nombre d' $e^- \pi$ diminue de 2 et une nouvelle liaison σ apparaît.



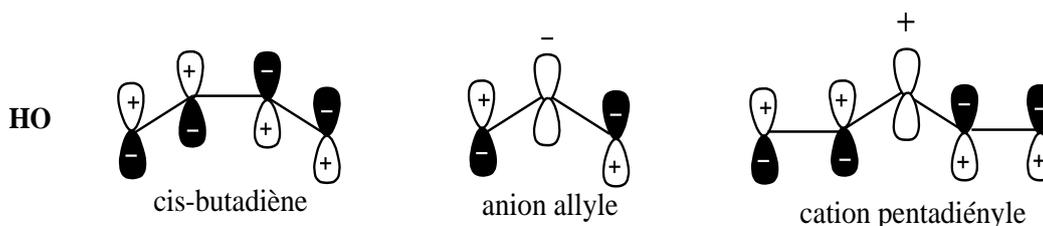
Les réactions électrocycliques sont toujours **stéréospécifiques** : un seul produit se forme, et réversible.

➤ Méthode des orbitales frontières (OF)

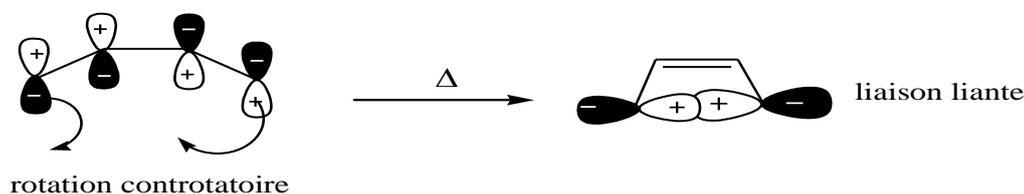
Les règles de **Woodward-Hoffmann** ont été formulées pour expliquer la *stéréospécificité* de réactions électrocycliques qui produisent soit par application de chaleur (réactions thermiques) ou de l'application de la lumière (photochimiques réactions).

L'ouverture ou la fermeture électrocycliques (thermique ou photochimique) d'un cycle dépend du nombre des π -électrons dans le polyène. Les polyènes sont divisés en deux types: 1) les polyènes à $4n$ π -électrons et 2) les polyènes à $(4n + 2)$ π -électrons.

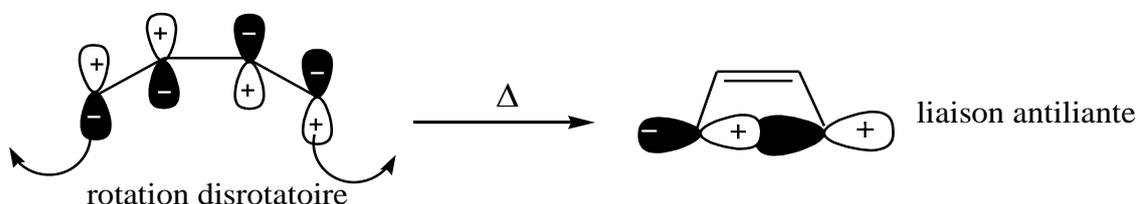
- Exemple des polyènes à $4n$ π -électrons:



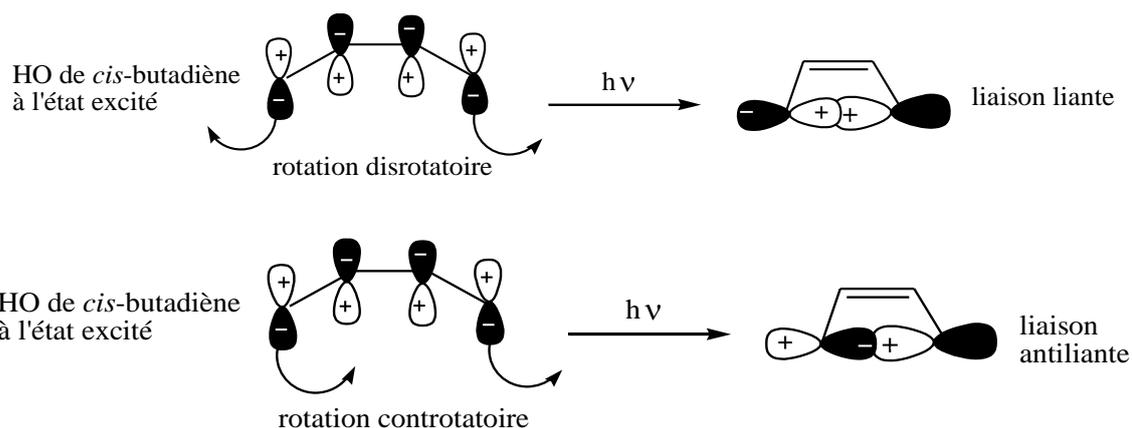
Les OF des polyènes aux $4n$ π -électrons sont en phases opposées. Par conséquent, pour qu'une interaction liante se produise, les lobes qui formeront un nouveau liaison σ doivent avoir les mêmes signes, donc, les extrémités de l'orbitale HO doivent tourner dans le même sens. Par exemple, la rotation **controtatoire** des lobes terminaux de l'HOMO du *cis*-butadiène est résolu par symétrie:



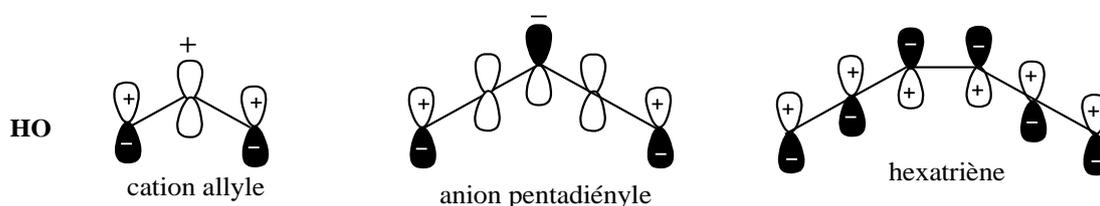
Si la rotation des parties terminales se produit dans des sens opposés (rotation **disrotatoire**), alors elles ont des phases opposées (liaison antiliante) - ce processus est **interdit par symétrie**.



Pour une réaction photochimique, on suppose qu'un e^- passe de la HO à la BV, laquelle devient la HO du polyène à l'état excité. Donc:

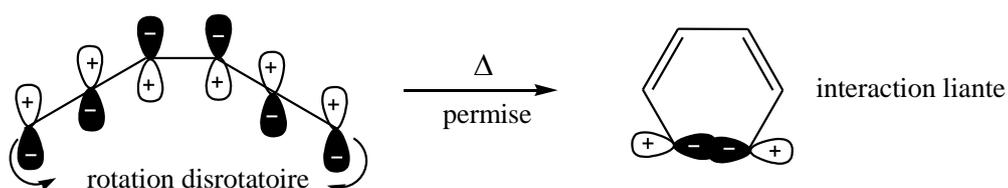


• Exemple des polyènes à $(4n + 2)$ π -électrons:

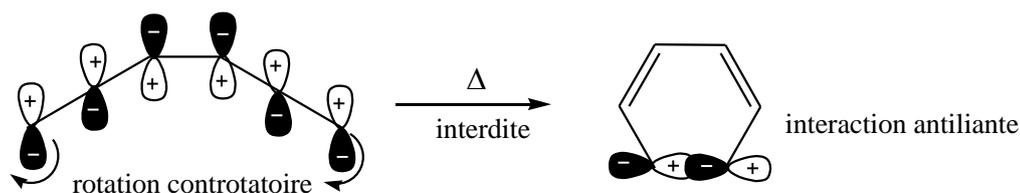


Les parties terminales des orbitales HO de tels systèmes coïncident en phase. La théorie prédit que pour de tels systèmes, la cyclisation thermique **disrotatoire** est autorisée.

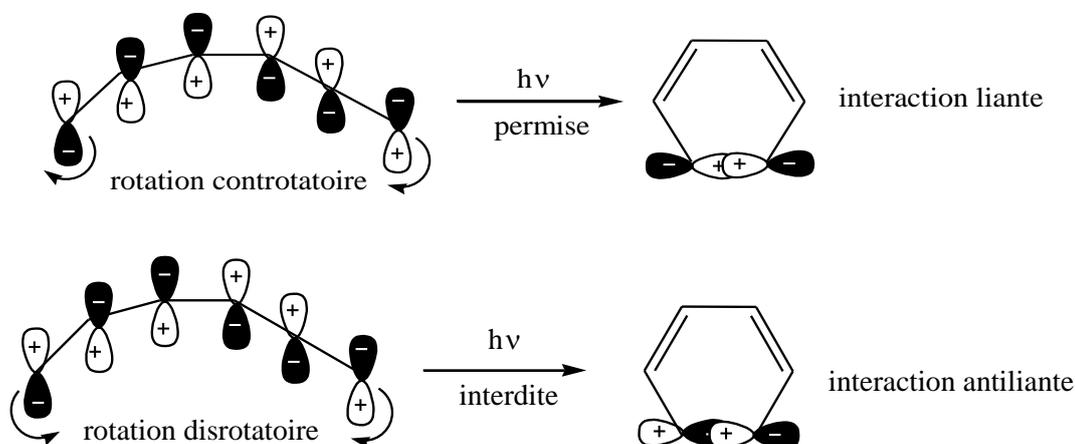
Pour que les parties frontières de la HO d'hexatriène puissent donner la cyclisation thermique, elles doivent s'approcher les unes des autres par rotation disrotatoire:



La rotation controtatoire conduit à l'interaction antiliante:

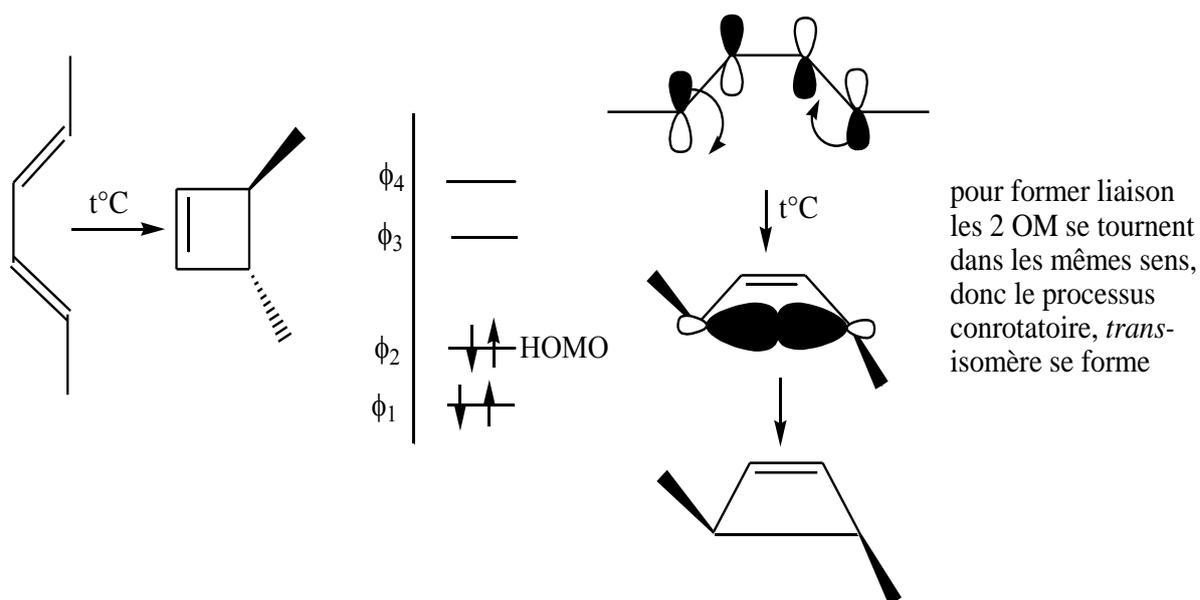


Pour l'hexatriène à l'état excité ($h\nu$), la rotation controtatoire des lobes terminaux conduit à liaison liante, et la rotation **disrotatoire** conduit à une interaction antiliante, c'est-à-dire sera interdit **par symétrie**.

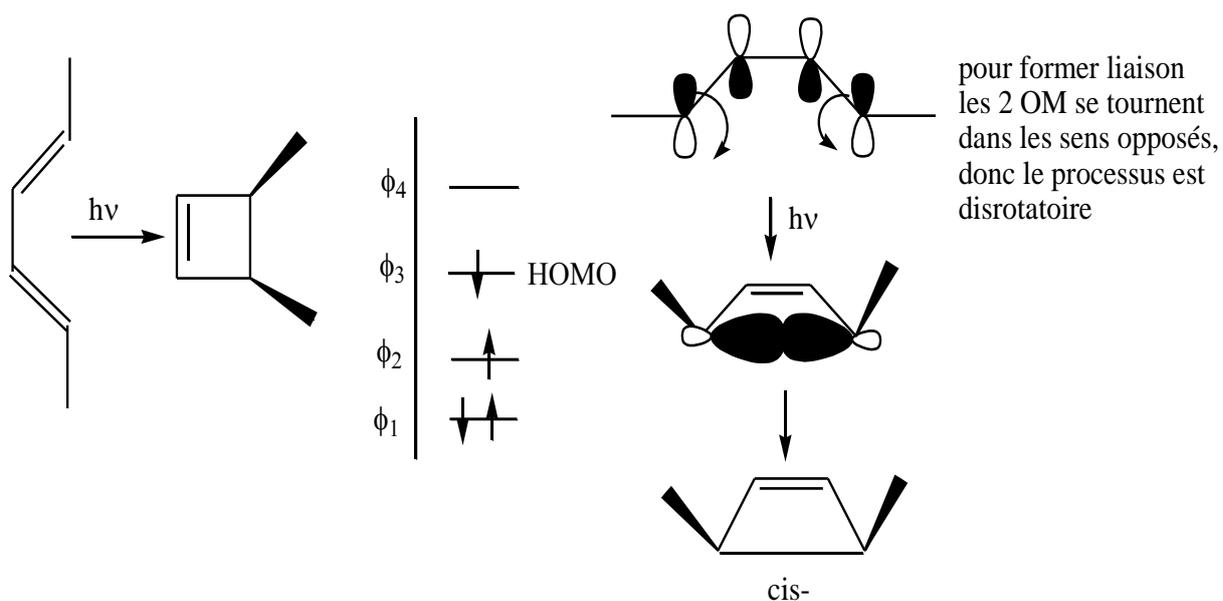


Les règles de **Woodward-Hoffmann** expliquent également la **stéréospécificité** des réactions électrocycliques:

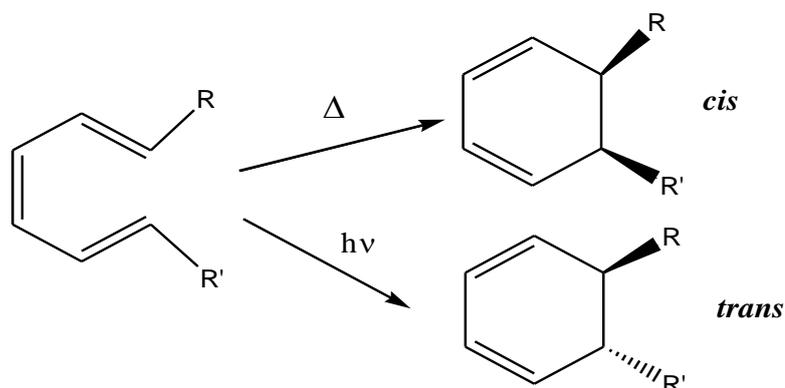
❖ Dans un système à chaîne ouverte contenant $4n e^-$



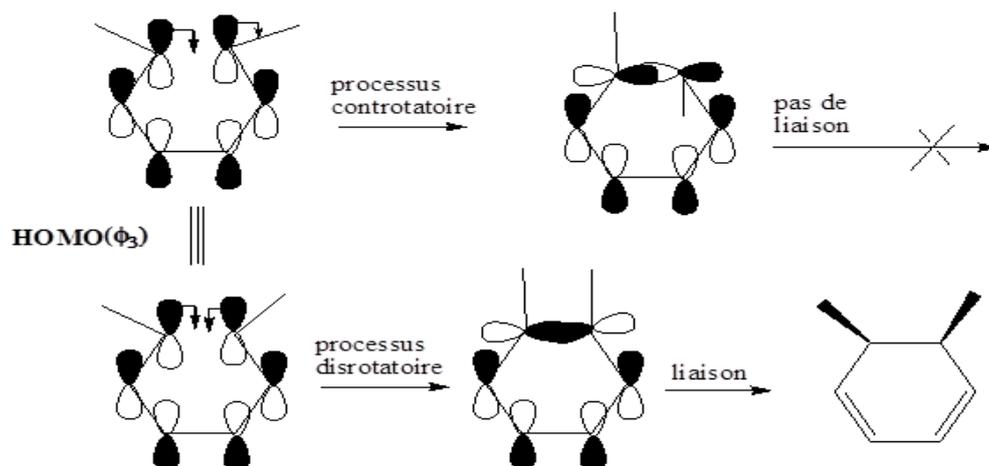
Dans le cas d'une réaction photochimique l'OM ϕ_3 devient la HO et le mécanisme de réaction doit être *disrotatoire* :



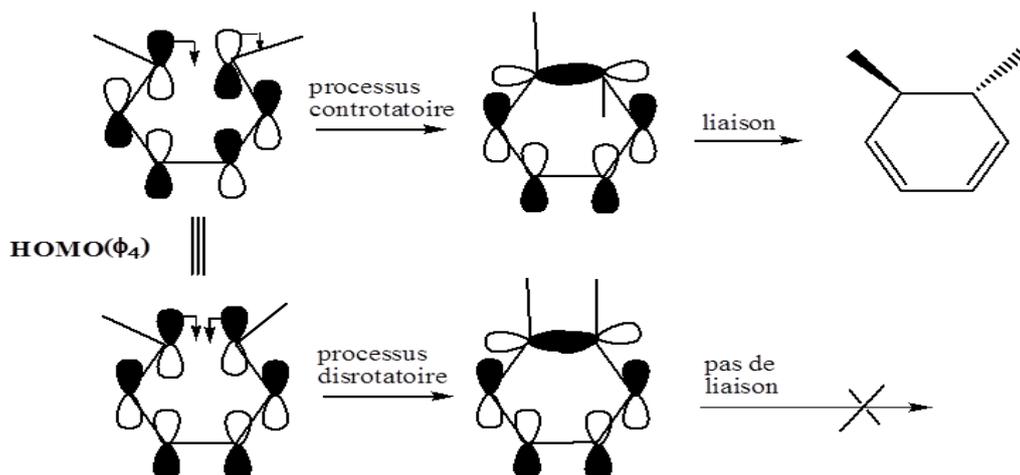
En revanche, dans les systèmes ouverts contenant $4n+2 e^-$, la méthode des **OF** montre que la cyclisation **thermique** des triènes conduit à l'isomère **cis**, tandis que par la voie **photochimique** on obtient l'isomère **trans** :



Lors la rotation **disrotatoire**, on observe le recouvrement des lobes de même signe, ce qui emmène à la création d'une liaison et à la formation du cyclohexadiène **cis**:



Pendant la cyclisation photochimique, la rotation **controtatoire** des OM emmène à leur recouvrement qui donne naissance à un isomère *trans* :



Ainsi, la différence dans les résultats stéréochimiques des réactions électrocycliques dépend de faces des OM des carbones terminaux. Si les faces sont identiques, le processus est *disrotatoire*, si elles sont opposées, le mécanisme est *controtatoire*.

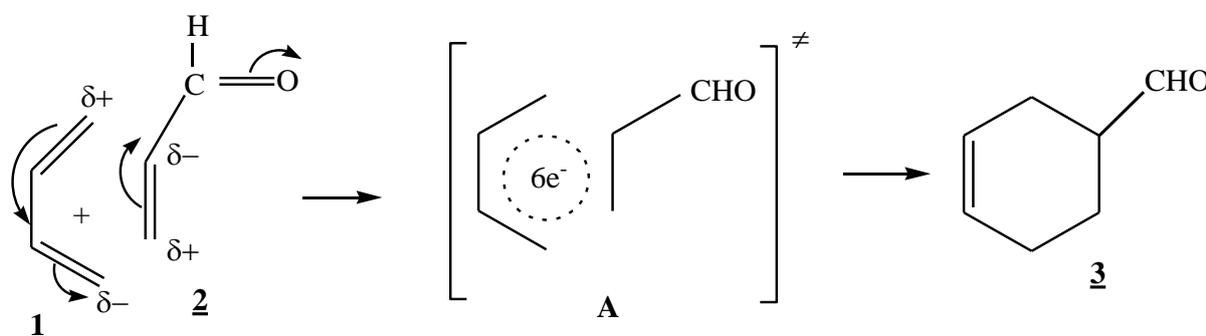
En résumant tout ce qui précède, on peut conclure que la symétrie des orbitales HO qui définissent les différents résultats stéréochimiques de ces réactions. La différence dans les résultats d'actions thermique ou photochimique se résume de façon suivante:

nombre des $p e^-$	conditions de la réaction	processus nécessaire pour former la liaison
$4n$	thermique	controtatoire
$4n$	photochimique	disrotatoire
$4n + 2$	thermique	controtatoire
$4n + 2$	photochimique	disrotatoire

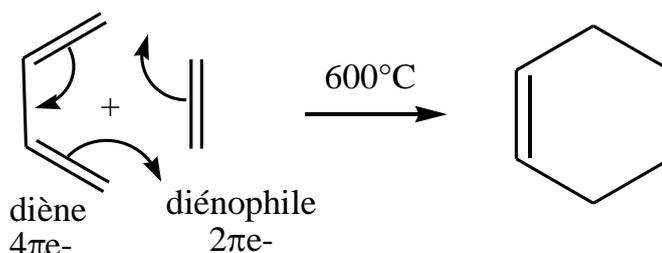
II.6. Réaction de Diels-Alder

L'une des réactions classiques pour l'obtention des composés cyclohexaniques est celle de **Diels-Alder** (**prix Nobel de Chimie, 1950**). C'est une cycloaddition entre un diène conjugué et un alcène substitué (**diénophile**), pour former un cyclohexène substitué.

La réaction de Diels-Alder est une $[4+2]$ cycloaddition. Elle se produit selon le mécanisme présentant le transfert cyclique des électrons. Lors de l'addition du buta-1,3-diène (**1**) à l'acroléine (**2**) sous l'effet de la double liaison polarisée de l'aldéhyde, l'équilibre électronique du diène se rompt et sa molécule se polarise. A l'issue de l'interaction de ces molécules polaires, un état super organisé intermédiaire (A) se forme avec un champ unique de $6 e^-$.

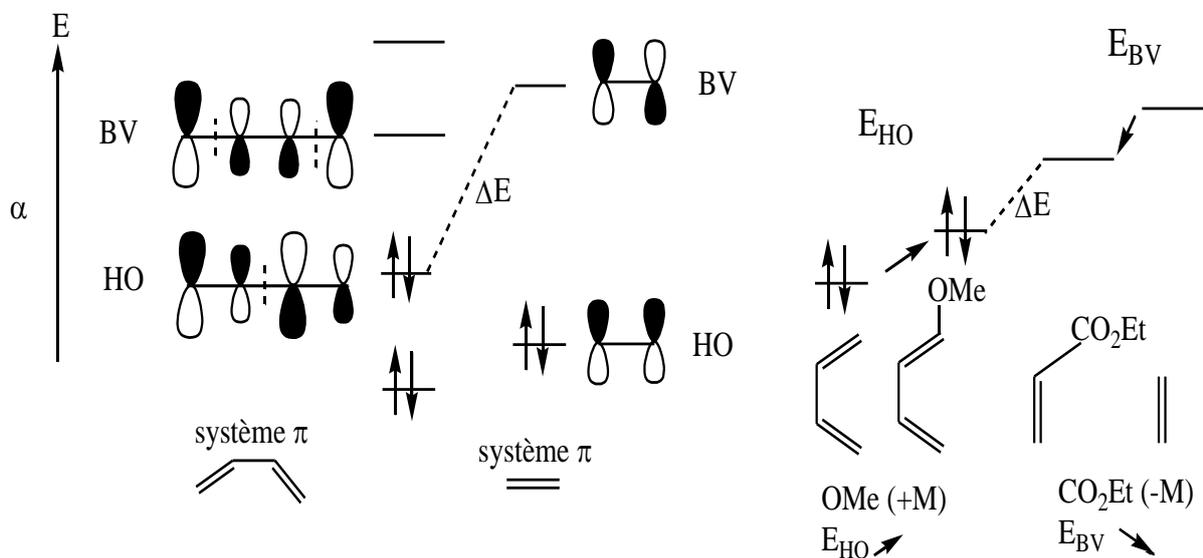


La facilité de la réaction de Diels-Alder dépend fortement de la nature des substituants du diène et du diénophile. La réaction prototype ci-dessous, entre l'éthylène et le buta-1,3-diène se fait difficilement et donne un rendement en cyclohexène assez faible.

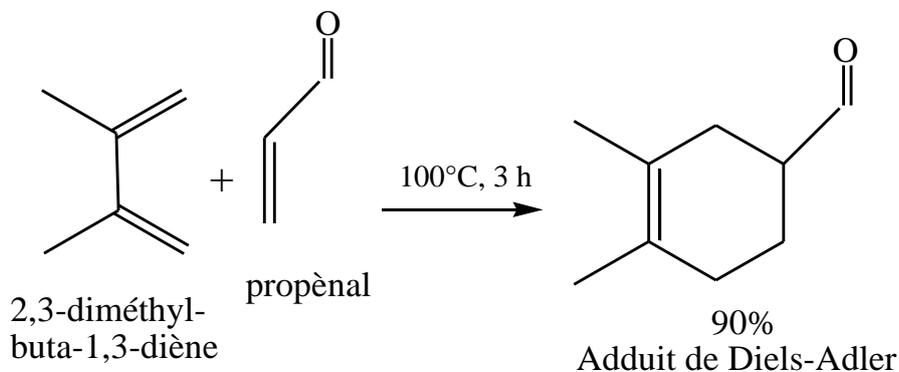


• *Le contrôle orbitalaire*

Aucune espèce chargée, que ce soit au niveau des réactifs, état de transition ou produit, n'est mise en jeu dans cette réaction, qui est sous **contrôle orbitalaire**. L'interaction entre l'orbitale molécule **HO** (haute occupée) du **1,3-diène** (donneur des e^-) et **BV** (basse vacante) du **diénophile** (accepteur des e^-) est prépondérante car les niveaux énergétiques sont plus proches. Les substituants électrodonneurs (+M, +I) sur le diène augmentent sa richesse électronique et donc l'énergie de sa HO, alors que les substituants électroaccepteurs (-M, -I) sur l'alcène abaissent l'énergie de sa BV. La différence ΔE ($E_{HO(\text{diène})} - E_{BV(\text{diénophile})}$) diminue, la réaction requiert moins d'énergie et est plus facile à réaliser.

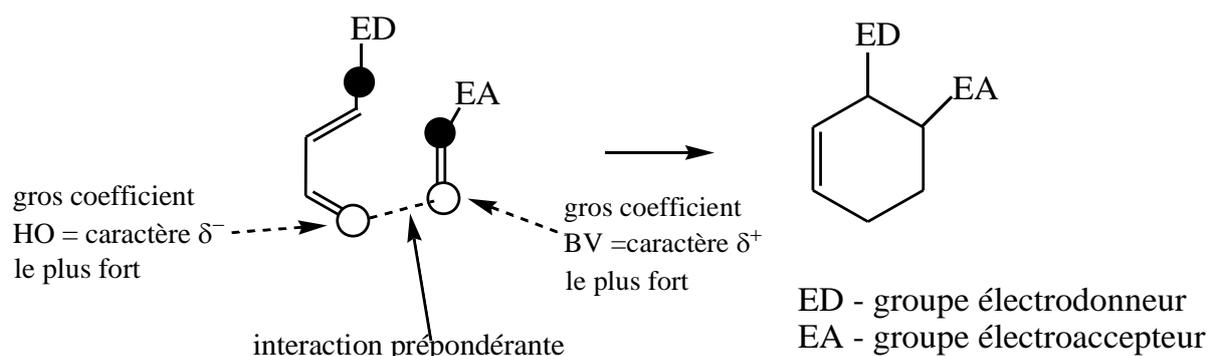


Ci-dessous, la réaction entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène (2 CH_3 - donneurs d' e^-) et le propène (CHO attracteur d' e^-) se fait avec un bon rendement.



• *La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder*

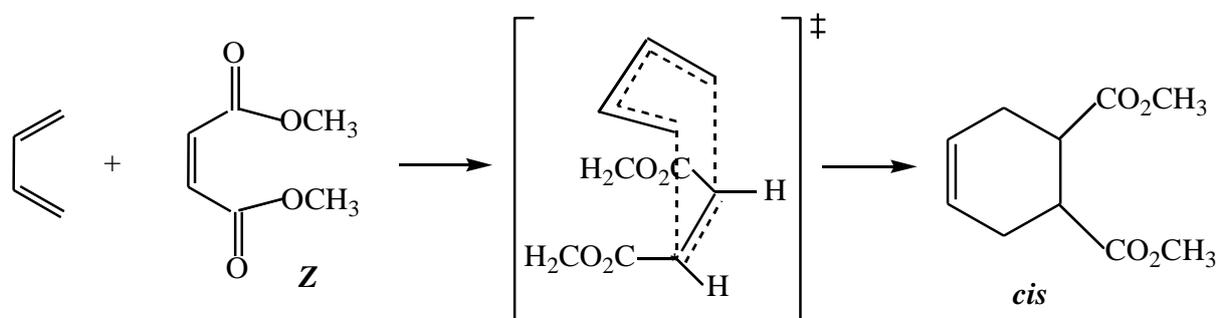
Lorsque les réactifs ne sont pas symétriques, deux cycloadduits *régioisomères* peuvent se former. Les orbitales moléculaires sont alors dissymétriques et la régiosélectivité sera contrôlée par l'interaction prépondérante entre les atomes réactifs ayant les plus gros coefficients, sur les orbitales moléculaires impliquées dans la réaction.



• *La stéréochimie de la réaction de Diels-Adler*

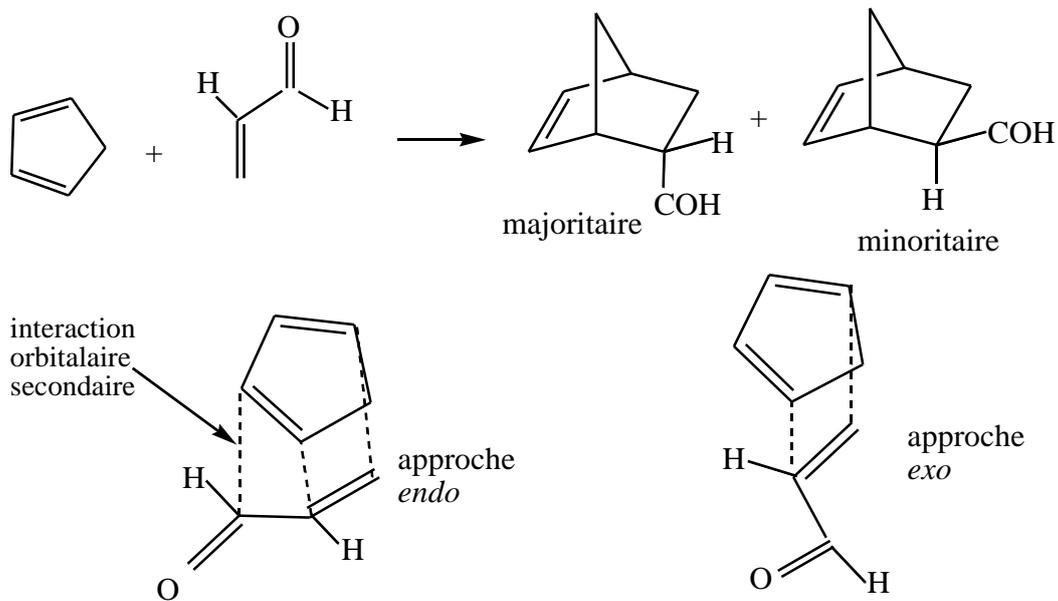
✓ *Stéréospécificité*

L'approche des deux réactifs se faisant dans des plans parallèles et l'état de transition étant cyclique, la stéréochimie des réactifs est conservée dans le cycloadduit. La réaction de Diels-Adler est stéréospécifique.



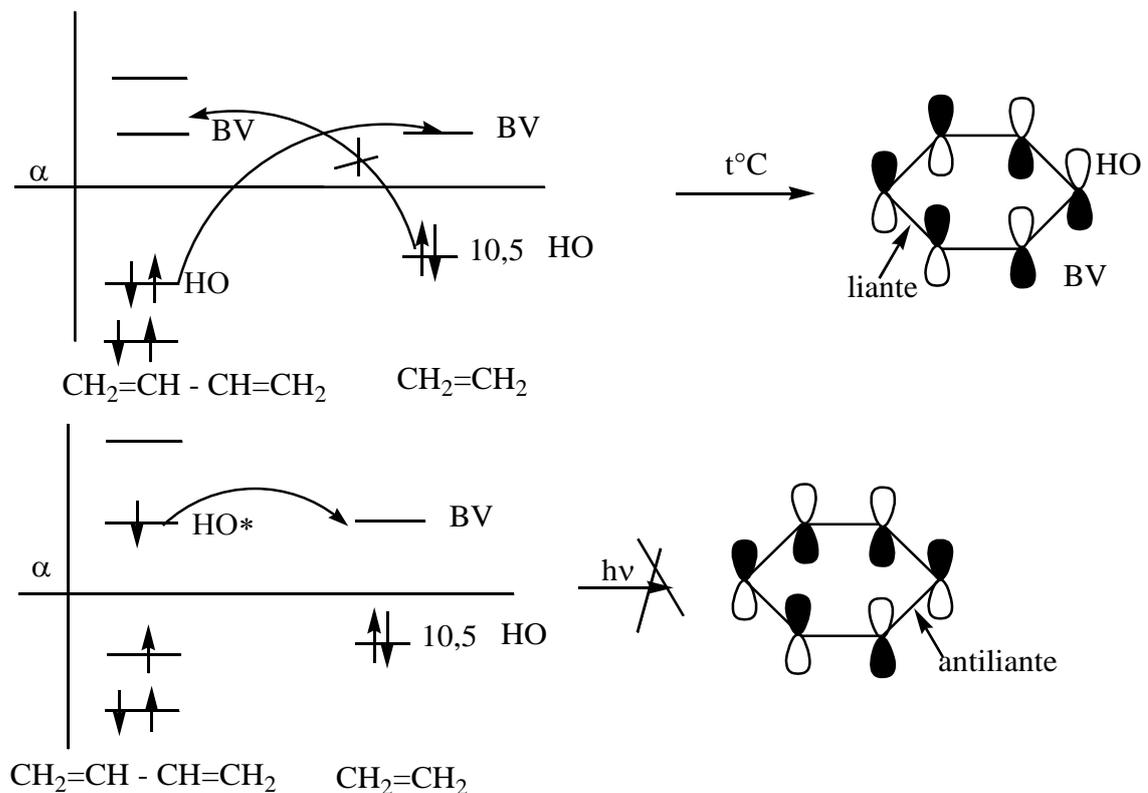
✓ *Règle endo*

Lorsque le diène se trouve du même côté que le substituant le plus encombrant de diénophile, l'approche est appelée *endo*. Sinon, elle est alors dite *exo*. L'approche *endo* est souvent prépondérante du fait d'interactions orbitales secondaires, non liantes, stabilisantes, entre le diène et les groupes tels que C=O ou C≡N par exemple sur le diénophile. La réaction de Diels-Adler est donc diastéréosélective.



- Pourquoi la réaction de Diels-Adler *s'active-t-elle par voie thermique et non par voie photochimique?*

Du point de vue de la théorie des OM, elle est autorisée par symétrie si la réaction est thermique et impossible si elle photochimique.



Ainsi, la réaction de Diels-Adler entre un diène-1,3 électro-enrichi et un alcène électro-appauvri (diénophile) conduit à la formation d'un cyclohexène. Sous contrôle orbitalaire, cette transformation met en jeu les orbitales HO du diène et BV du diénophile. Elle est **régiosélective, stéréospécifique et diastéréosélective**.

Chapitre III. REARRANGEMENTS

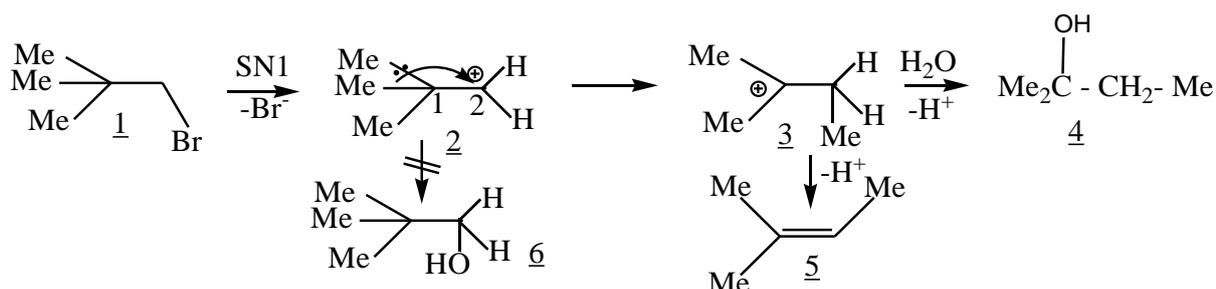
Le terme réarrangement désigne deux types différents de réactions en chimie organique. Un réarrangement peut être soit le déplacement en une étape d'un atome d'hydrogène ou d'une plus grosse portion de molécule à l'intérieur d'une espèce ; soit être une réaction en plusieurs étapes au cours de laquelle se produit également ce genre de migration.

La distance de déplacement est indiquée au moyen d'un code chiffré. Une fois le réarrangement effectué, la liaison *sigma* déplacée vient se situer entre les deux atomes auxquels ont été attribués les chiffres de position *n* et *m* : [n,m] Les chiffres « n » et « m » sont issus d'une conception dans laquelle ces réarrangements sont considérés comme des processus *sigmatropiques* (une liaison *sigma* se déplace). Dans de nombreux réarrangements, le groupe migrant a pour but l'atome voisin de celui sur lequel il était lié primitivement. Ces réarrangements sont nommés réarrangement [1,2].

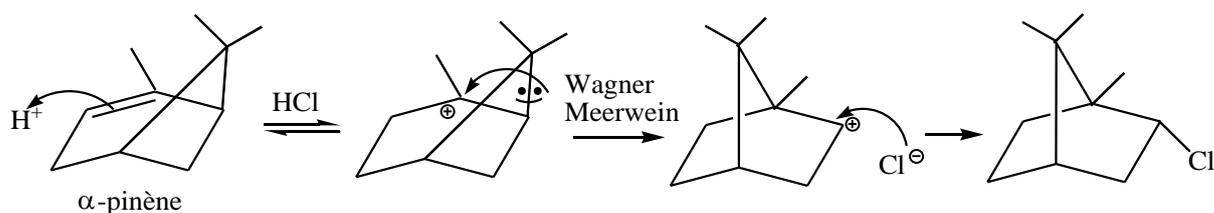
III.1. Réarrangements [1,2]

III.1.1. Réarrangement impliquant un carbocation (Wagner-Meerwein)

Les réarrangements [1,2] d'atomes d'hydrogène ou de groupes hydrocarbonés dans les carbocations qui ne portent pas d'hétérosubstituant ni sur le centre C-1 insaturé, ni sur le centre C-2 saturé, s'appellent réarrangement de *Wagner-Meerwein*. Un des exemples est la transposition *néopentilique* : l'hydrolyse de 1-brome-2,2-diméthylpropane (néopentylpropane) (1) se passe *via* SN1 et à la place de 2,2-diméthylpropan-1-ol (néopentanol) attendu (6) le 2-méthylbuta-2-ol (4) se forme, c'est-à-dire il y a lieu une transposition (passage de carbocation primaire (2) à secondaire (3)). La grande stabilité du carbocation (3) par rapport de celle de 2 favorise la migration d'un méthyle avec ses électrons vers CH₂. La formation parallèle d'un alcène 5, qui ne se forme qu'à partir du cation 3, confirme ce mécanisme.

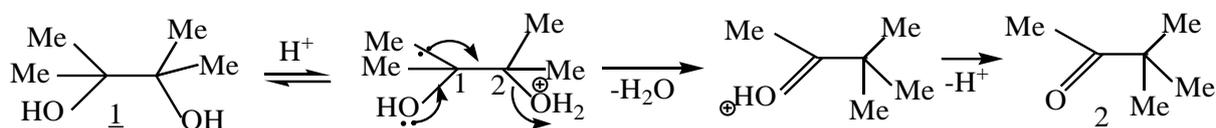


Dans l'exemple suivant le passage de carbocation tertiaire à secondaire est compensé par la baisse de tension de cycle (4 à 5) :



III.1.2. Réarrangement pinacolique.

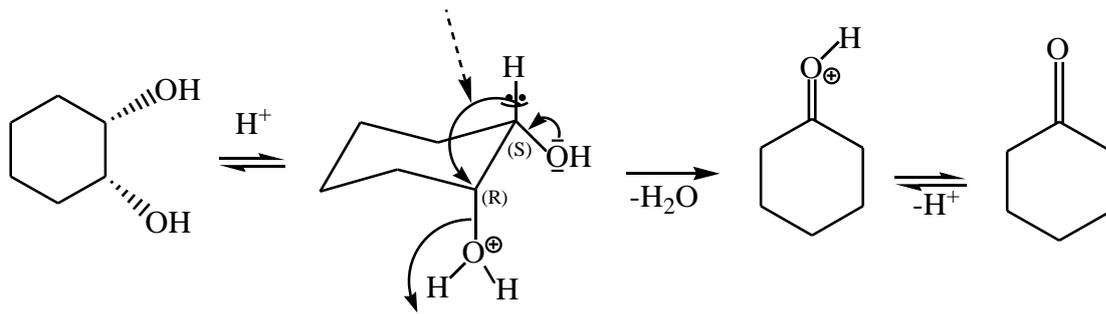
Les 1,2-diols se transforment en cétones en milieu acide par migration d'un radical, par exemple, transformation de la pinacol 1 en pinacolone 2. Il s'agit en fait d'une dismutation (réaction RedOx intramoléculaire : un carbone est oxydé et son voisin réduit) :



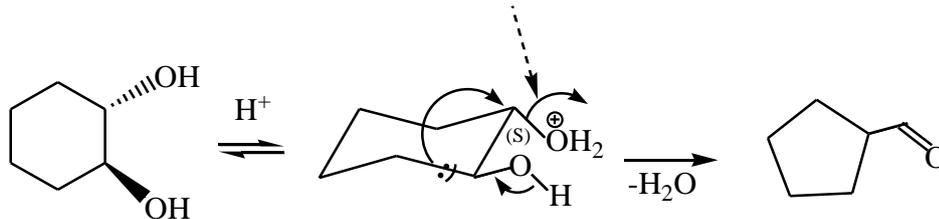
Lorsqu'elle se produit *via* le carbocation, il y a deux moments qui contrôlent la réaction : la formation du carbocation le plus stable et la capacité migratoire des groupements de migration : $\text{Ph} > \text{Me}_3\text{C} > \text{MeCH}_2 > \text{Me}$.

Lorsque la réaction est concertée, elle devient stéréospécifique, le groupe migrant se place en *anti* par rapport au groupe partant (H_2O).

H migrant et OH₂ partant sont en *trans* diaxial



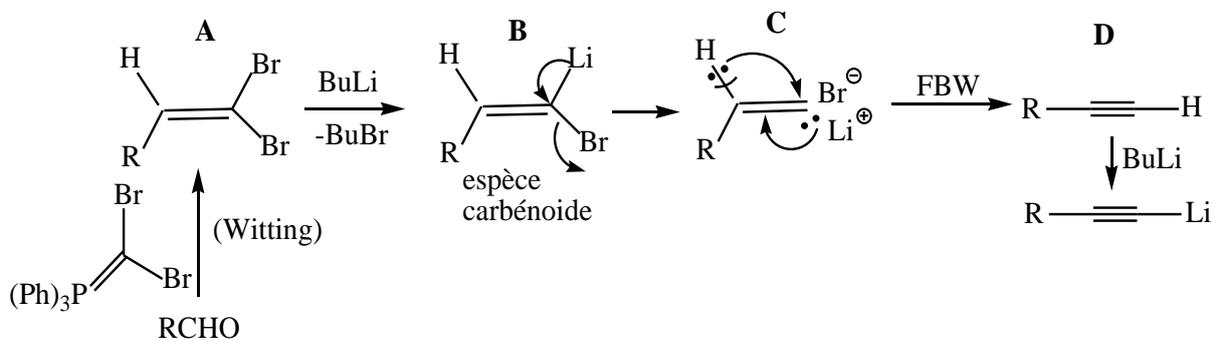
branche de cycle et OH₂ partant sont antipériplanaires



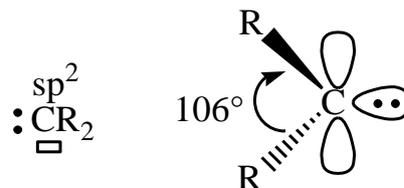
III.1.3. Réarrangement [1,2] impliquant un carbène

III.1.3.1. Réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW)

Il s'observe lorsqu'un dibromoalcène géminé **A** est traité par BuLi à basse température. Il se forme un vinylcarbène **C** qui se transforme par migration d'un atome d'H en alcyne **D**. Le dernier réagit immédiatement avec le deuxième équivalent de n-BuLi pour former l'acétylure de lithium:

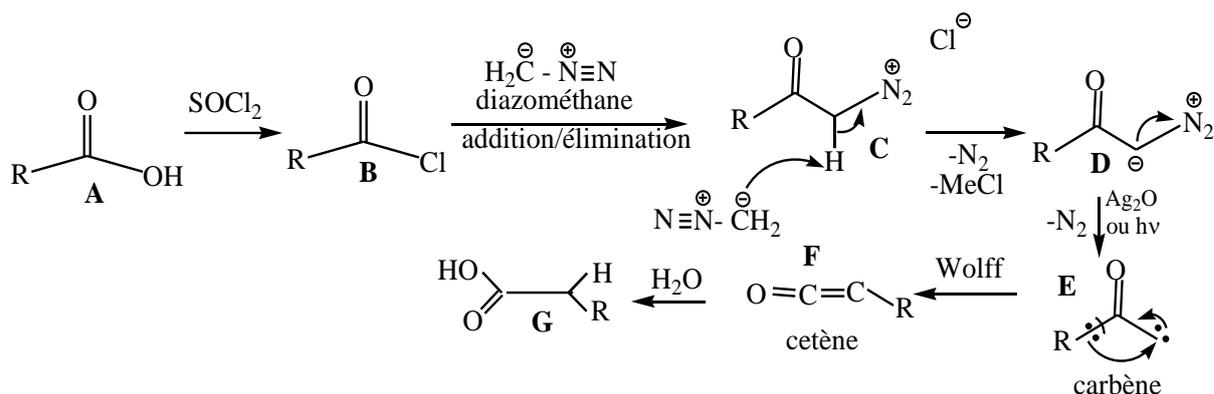


NB : Le carbène est une particule neutre, très réactive dont le C est divalent.

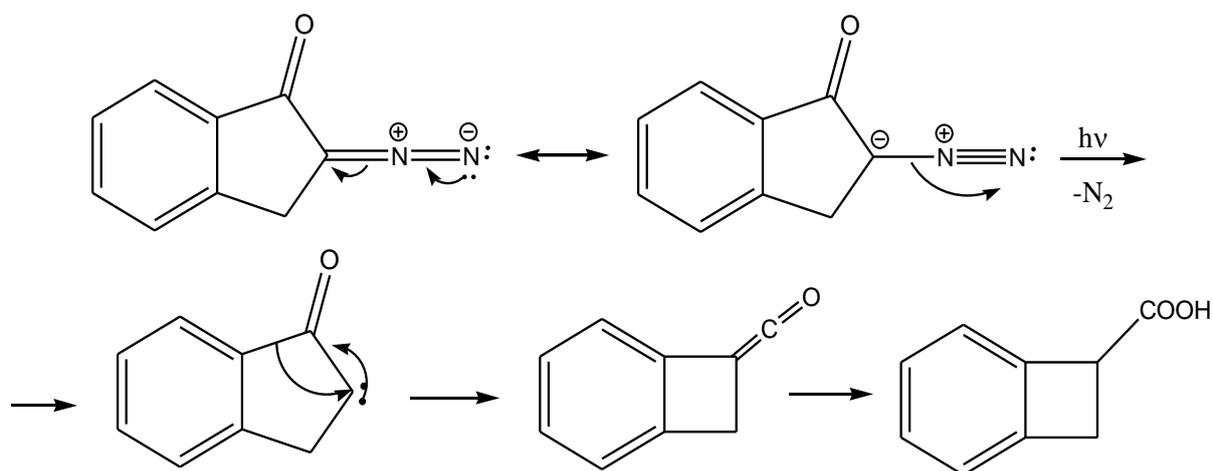


III.1.3.2. Réarrangement de Wolff

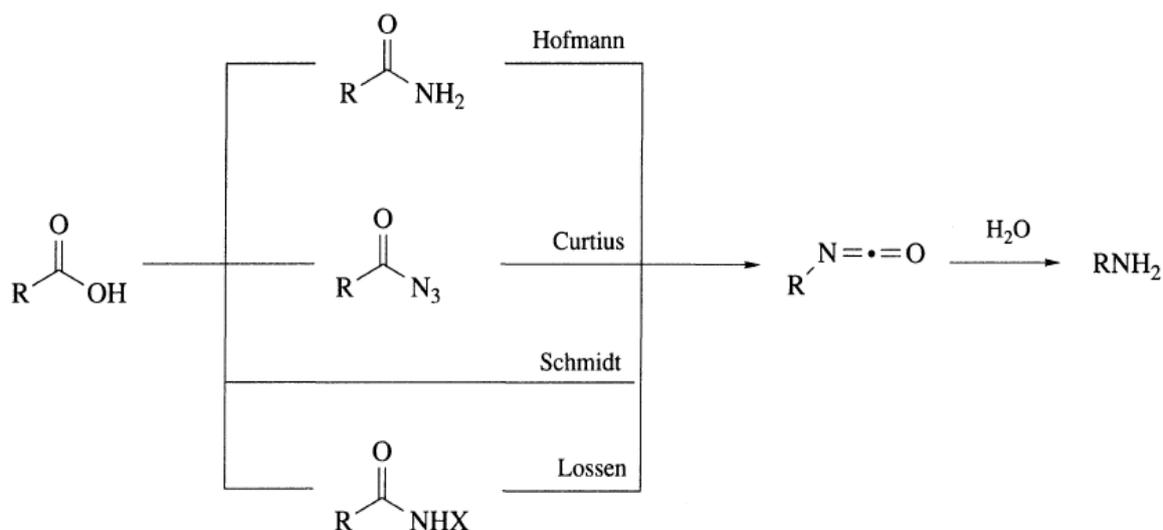
Le réarrangement de Wolff est une réaction de réarrangement d'une α -diazocétone en cétène. Cette réaction a été décrite la première fois par Ludwig Wolff en 1912. Ils sont réalisés par une catalyse métallique ou par photochimie. Les α -diazocétones se transforment d'abord en céto-carbène avec une perte de N_2 en présence des sels d'argent I ou par exposition à la lumière. Suit alors un déplacement [1,2] du groupe alkyle R provenant du substituant acyle $R-C(=O)$.



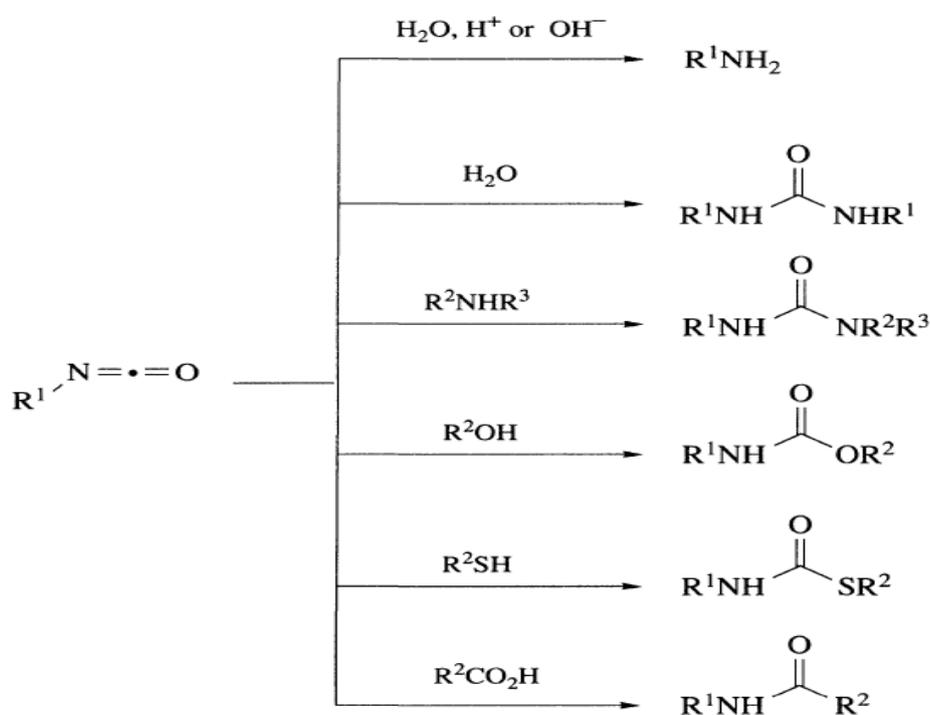
Les α -diazocétones cycliques donnent des réactions de contraction de cycle. Le réarrangement de Wolff est induit **photochimiquement** :



III.1.4. Réarrangement [1,2] impliquant un azote électrophile

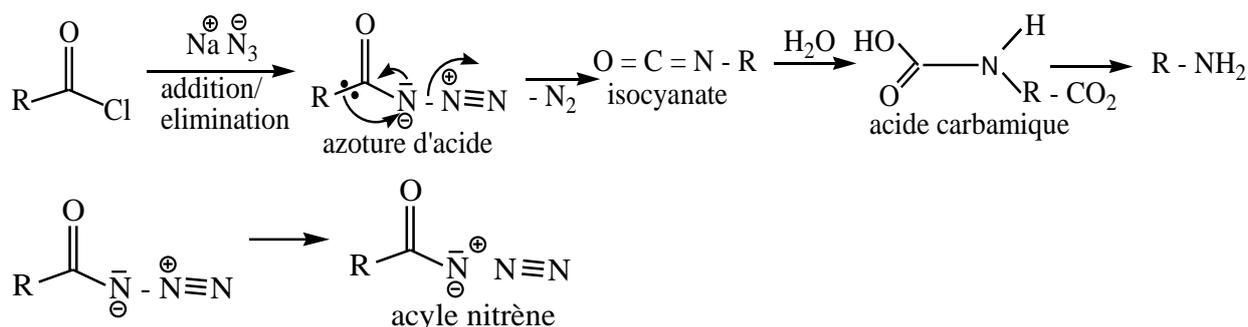


Les **isocyanates** ($R-N=C=O$) réagissent facilement avec tous les types de composés contenant des fonctions **-OH**, **-NH** ou **-SH**, en donnant des amines, des urées, des uréthanes, des thiouréthanes, des amides, etc. L'isolement des isocyanates peuvent être possibles dans certaines conditions de réaction, en particulier dans la réaction de Curtius lorsque le réarrangement est effectué dans des solvants aprotiques, mais habituellement la conversion solvolytique des isocyanates se produit pour donner des amines.

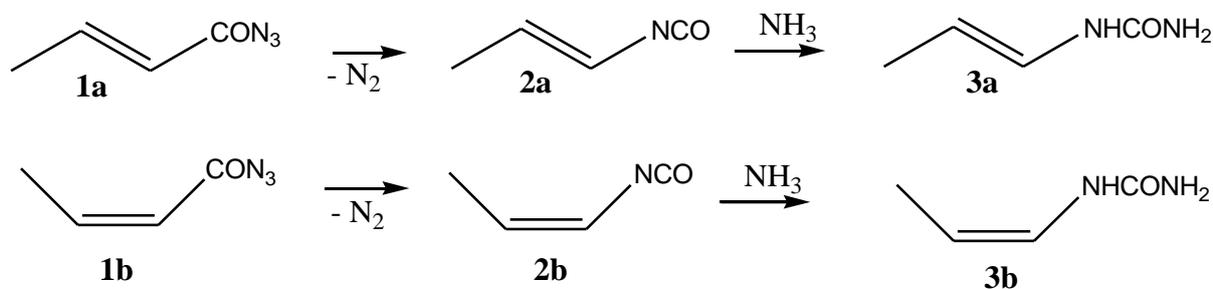


III.1.4.1. Réarrangement de Curtius

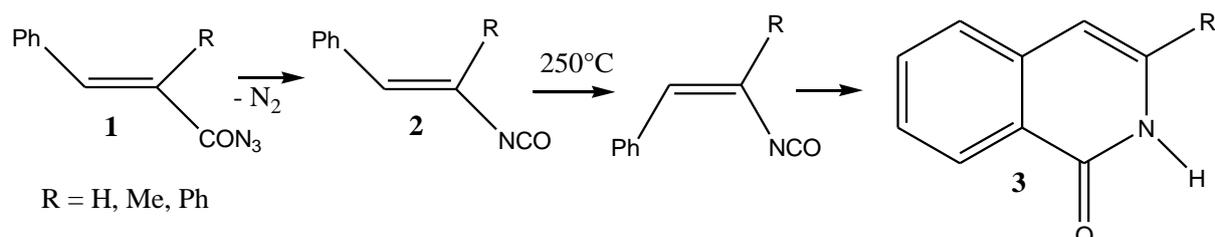
Le **réarrangement de Curtius** (ou **réaction de Curtius** ou **dégradation de Curtius**) est une réaction chimique dans laquelle un azoture d'acyle se réarrange en isocyanate. La réaction tient le nom du chimiste allemand Theodor Curtius qui l'a décrite en 1890. C'est une thermolyse de la double liaison N=N interne des acylazides, au cours de laquelle N₂ est libéré et simultanément se produit une migration [1,2] du substituant sur le carbone carboxylique. Le produit de réarrangement est un isocyanate. Si la réaction est effectuée dans un solvant inerte, cet isocyanate peut être isolé. Lors d'addition de H₂O, il se forme un acide carbamique instable qu'il se décarboxyle spontanément et donne une amine.



Une rétention parfaite des configurations géométriques a été observée dans le réarrangement de Curtius des azotures *cis* et *trans*-crotonylés (1), qui donnent respectivement des *cis*- et *trans*-propénylisocyanates (2), caractérisés comme leurs dérivés d'urée (3).

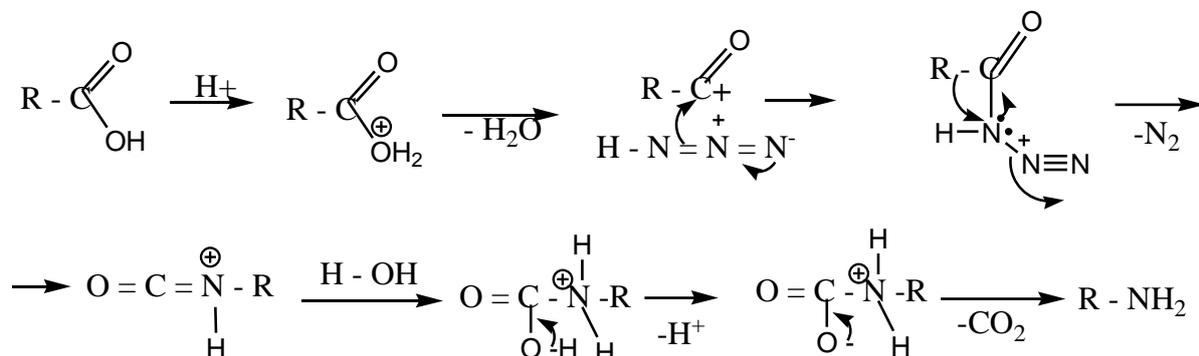


Le réarrangement de Curtius de certains azotures de *trans*-cinnamoyl (1), donnent des isocyanates *trans*-β-styryliques (2), qui sont efficacement isomérisés dans un solvant inerte à 250 ° C pour produire des dérivés de la **isoquinolone** (3).



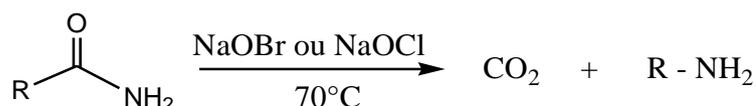
III.1.4.2. Réarrangement de Schmidt (1924)

La réaction est similaire à la transposition de Curtius, sauf que dans cette réaction l'azoture est **protoné**, donc les intermédiaires sont différents.

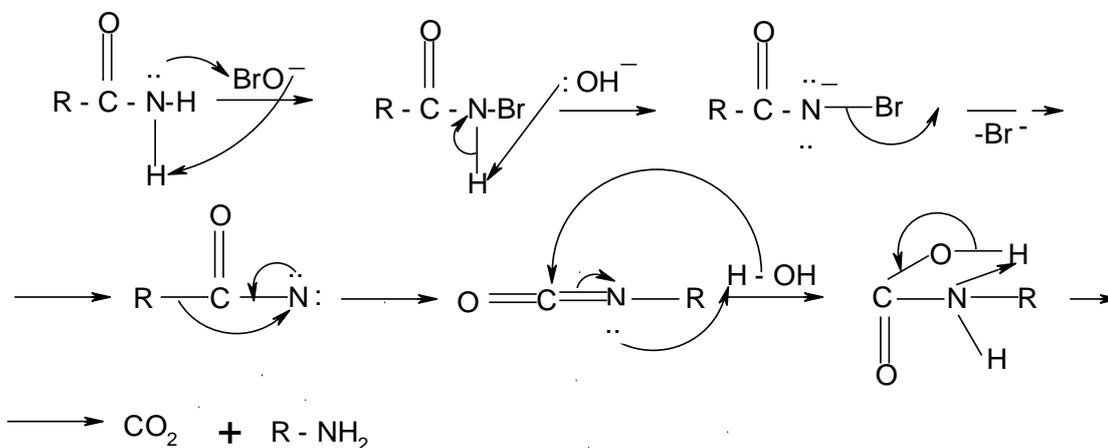


III.1.4.3. Destruction des amides (réaction d'Hofmann, 1881).

On obtient des amines avec un atome de carbone moins que dans les amides initiaux.



Mécanisme :

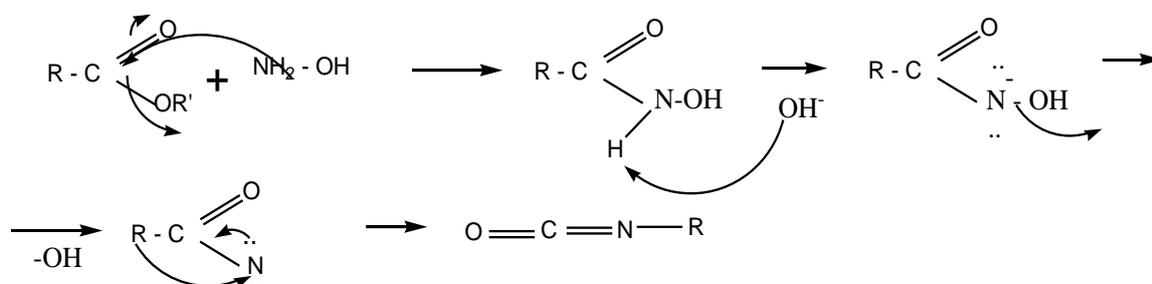


La première étape est une bromation de l'amide (**1**) pendant laquelle un amide N-bromé (**2**) se forme ; à la deuxième étape **2** perd un proton sous l'action d'une base. La troisième étape renferme deux stades : le produit intermédiaire (**3**) étant acide, rejette l'ion bromure en formant un nitrène (**4**) et suit une migration synchrone du groupe R en donnant isocyanate (**5**) qui en milieu aqueux se décompose en amine (**6**).

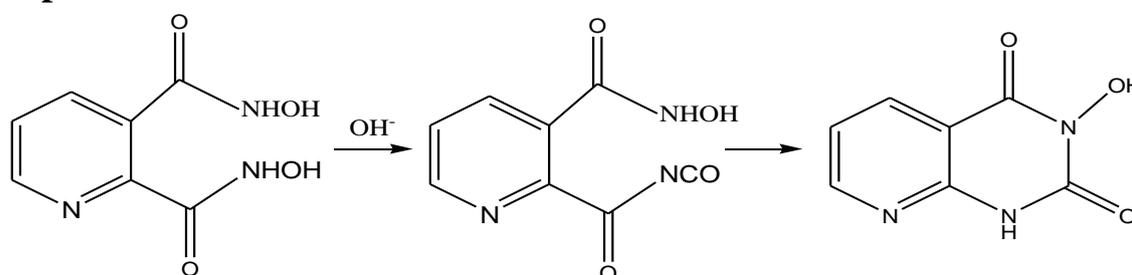
III.1.4.4. Réaction de Lossen (1871)

Le mécanisme de cette réaction est semblable de celle de Curtius et la destruction de Hoffmann.

L'acide hydroxamique ($R-CO-NHOH$) et ses dérivés sous action de base se transforment en isocyanate. En présence de l'eau les isocyanates s'hydrolysent en amines.

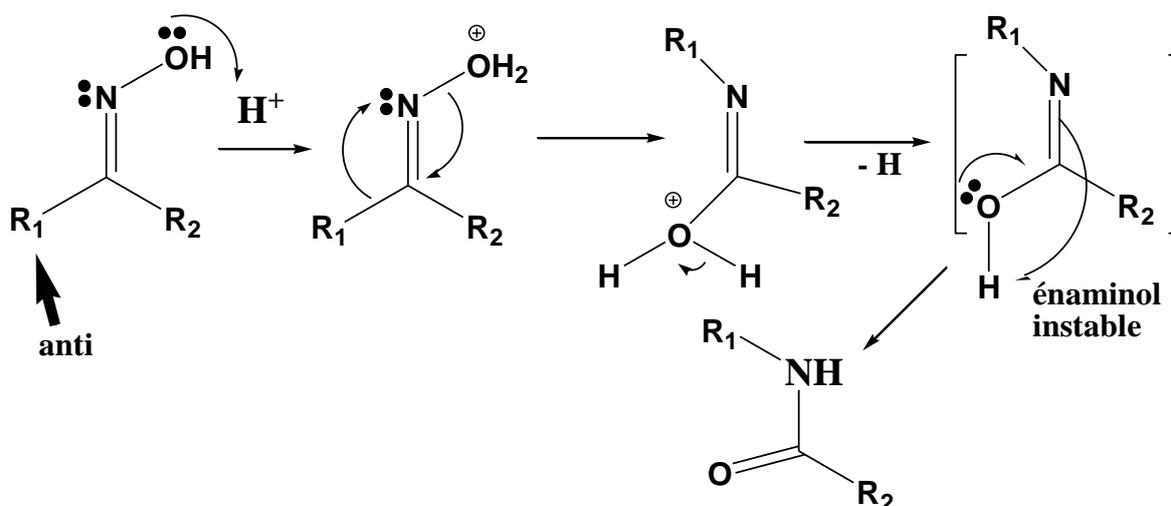


Exemple :



III.1.4.5. Réarrangement de Beckman

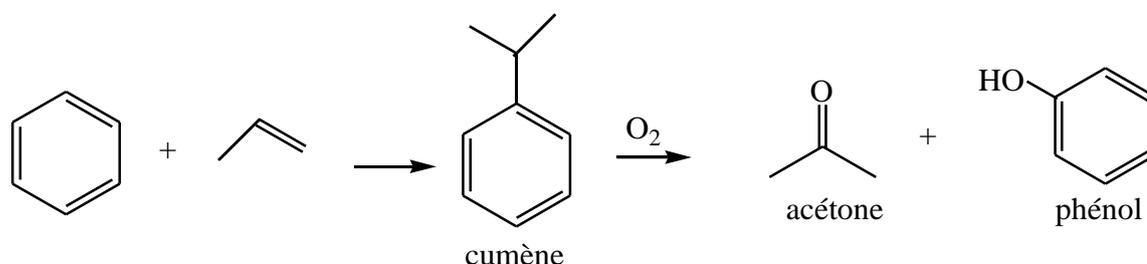
C'est une réaction catalysée par un acide (de Lewis ou Bronstéd) à chaud qui permet de transformer une oxime en amide en impliquant la migration d'un alkyle en position anti par rapport à OH de la fonction oxime sur un atome d'azote déficitaire en électron c'est-à-dire électrophile. C'est un processus concerté :



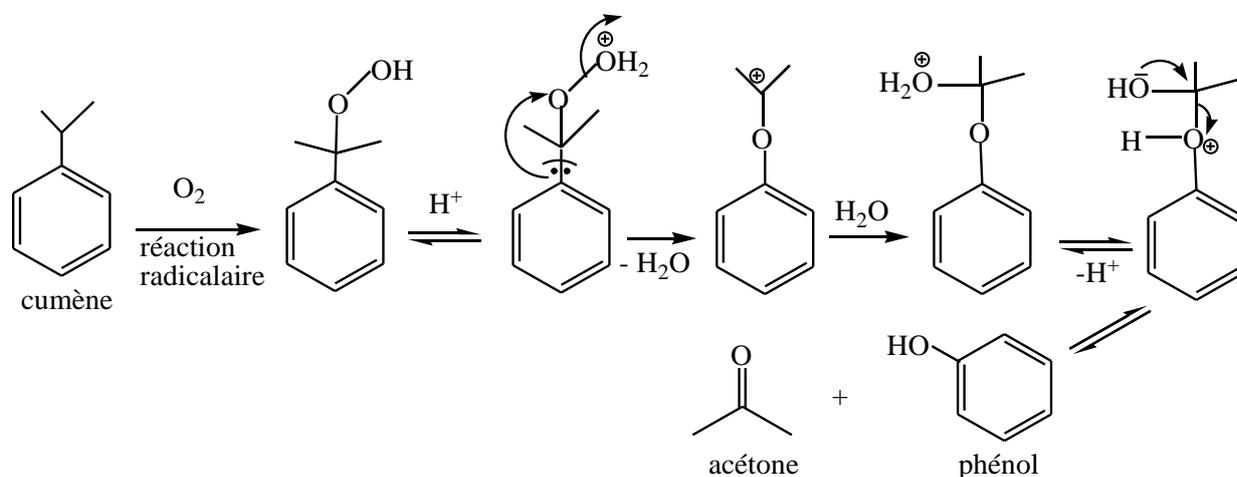
III.1.5. Réarrangement [1,2] impliquant un oxygène électrophile

III.1.5.1. Réarrangement d'hydroperoxydes

Le **procédé au cumène**, ou **procédé au cumène-phénol**, ou encore **procédé Hock**, est un procédé industriel de production de phénol C_6H_5OH et d'acétone CH_3COCH_3 à partir du benzène C_6H_6 et du propylène $CH_3-CH=CH_2$. Il a été découvert en 1944 par Heinrich Hock et peut-être de façon indépendante dès 1942 par R. Ūdris et P. Sergejev en URSS. Son nom provient du cumène de formule $C_6H_5CH(CH_3)_2$, produit intermédiaire de cette synthèse. Ce procédé convertit deux composés relativement bon marché, le benzène et le propylène, en deux produits industriels majeurs, le phénol et l'acétone. Il utilise l'oxygène O_2 de l'air et de petites quantités d'un amorceur radicalaire. L'essentiel de la production mondiale d'acétone et de phénol repose de nos jours sur cette méthode ; près de 7 millions de tonnes de phénol étaient produits en 2003 par ce procédé.

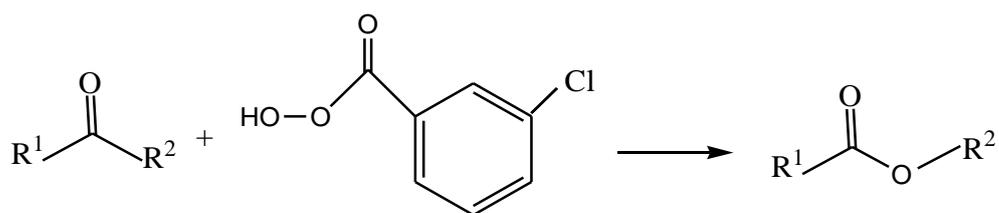


Mécanisme :

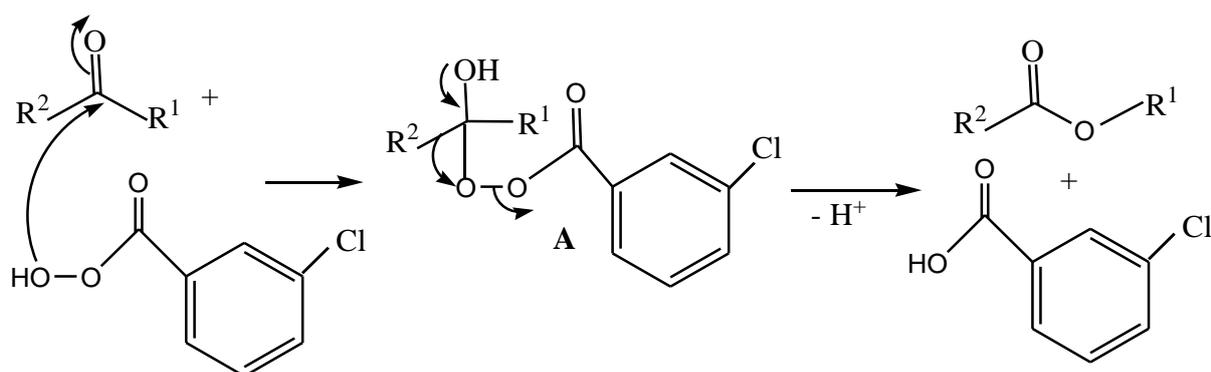


III.1.5.2. Réarrangement de Baeyer-Villiger

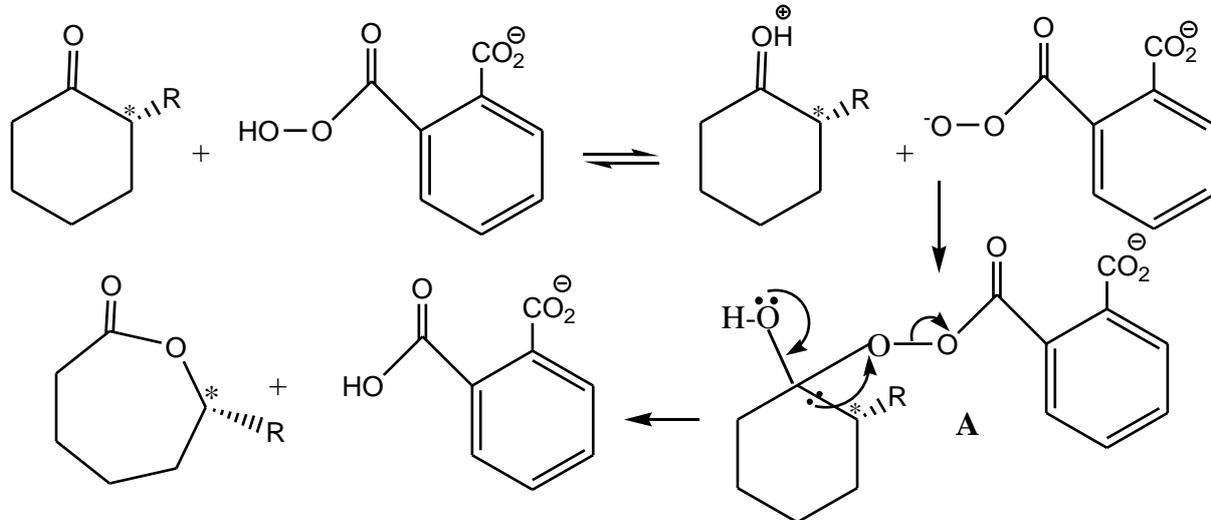
Lors du réarrangement de Baeyer-Villiger (oxydation de Baeyer-Villiger), les cétones traitées par peracide se transforment en esters par l'insertion d'un atome d'oxygène à côté du groupe $C=O$.



Cette oxydation commence par l'addition du peracide catalysée par des protons sur la double liaison C=O de la cétone. A l'équilibre il se forme ainsi l' α -hydroperoxoester **A**. Sa liaison O-O est labile et elle se rompt. La rupture s'accompagne d'un déplacement [1,2]. C'est l'un des deux substituants sur l'ancien carbone carbonyle qui migre. La tendance à la migration est comme dans les réarrangements de Wagner-Meerwein, $H > -R_{tert} > \text{cyclohexyle} > -R_{sec} > \text{aryle} > -R_{prim}$.

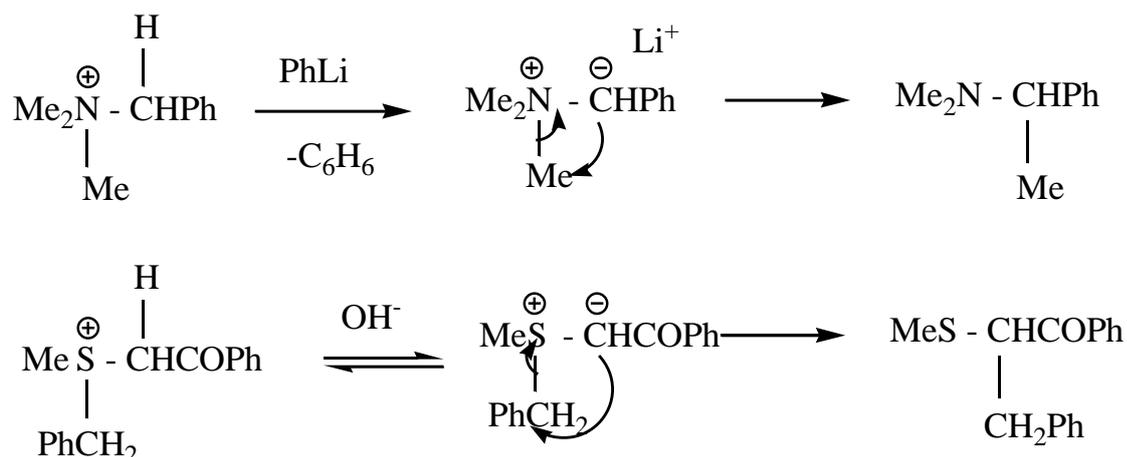


Les cétones cycliques conduisent par ce réarrangement à des lactones. Si le carbone migrant est chiral, son orientation est maintenue:

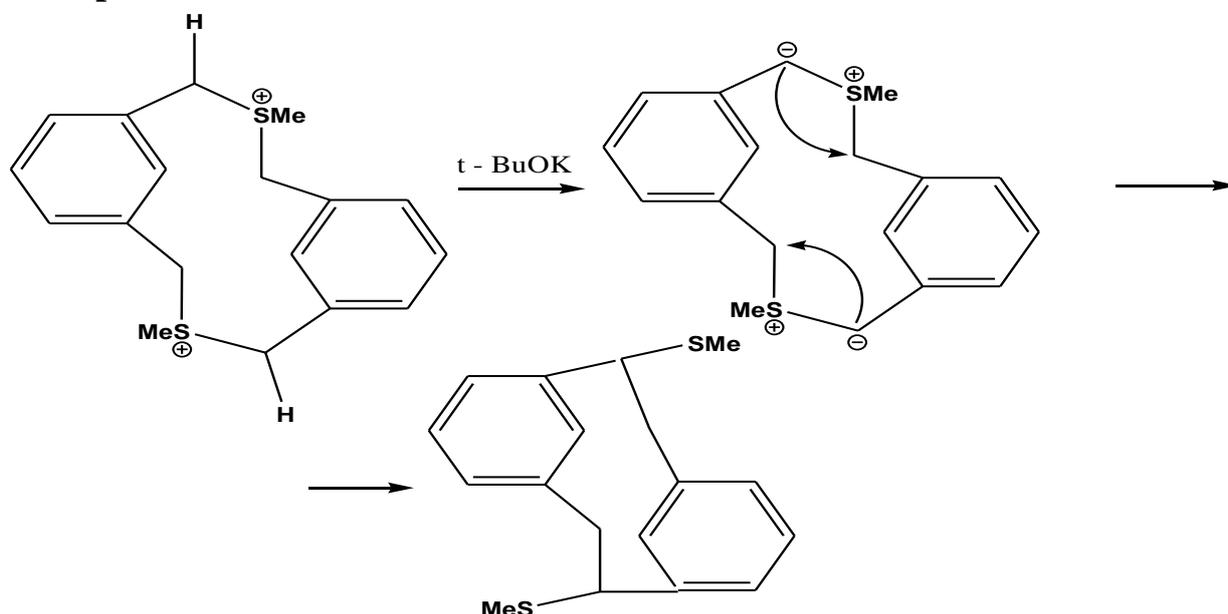


III.1.6. Réarrangement Stevens.

Les déplacements simples [1,2] des groupements alkyles d'un atome de C à l'autre atome de C ayant un caractère anionique, ne sont pas pratiquement connus. Mais, il existe des exemples quand ce type de déplacement se fait à partir d'autre atome, par exemple de l'atome de N ou S vers l'atome de C anionique. Un des exemples est le réarrangement de Stevens :

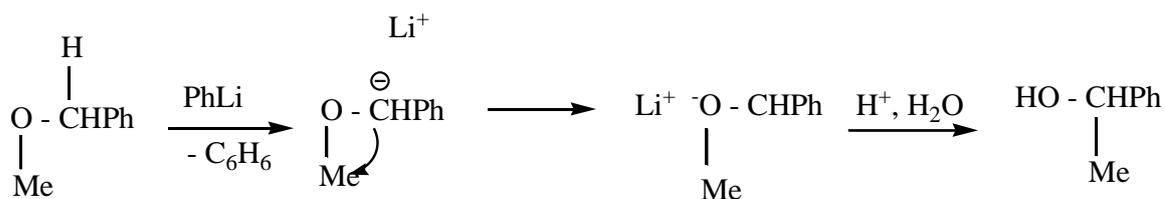


Exemple :



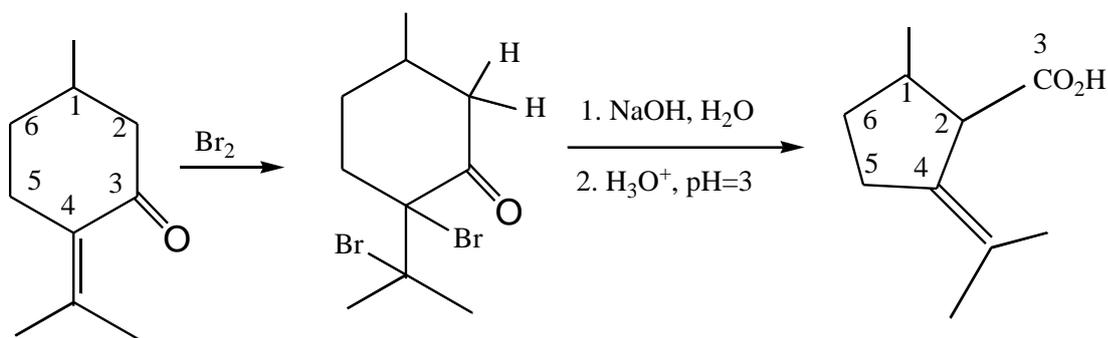
III.1.7. Réarrangement de Wittig.

Les éthers allylique et benzénique peuvent aussi subir des réarrangements analogues de Wittig (ne pas confondre avec la synthèse des alcènes) :

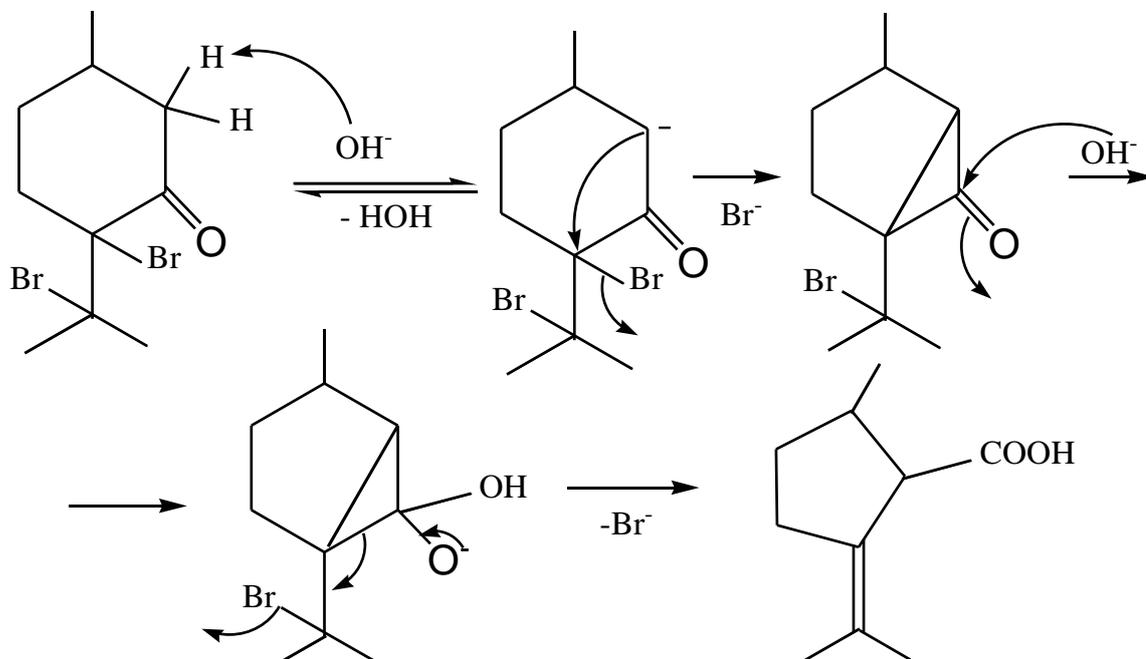


III.1.8. Réarrangement [1,3] de Favorskii.

C'est un réarrangement initié par une base avec la participation des carbanion qui s'effectue par la voie de 1,3-élimination, *via* des intermédiaires cyclopropaniques :



Mécanisme:

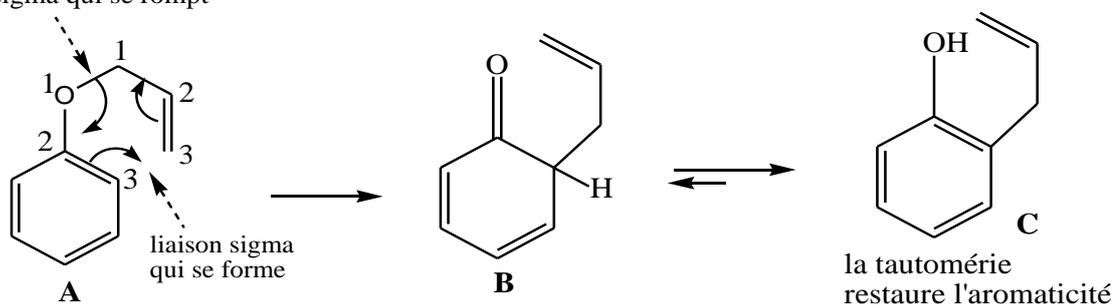


3. Réarrangements sigmatropiques [3,3]

3.1. Réarrangement de Claisen

Le **réarrangement de Claisen** (à ne pas confondre avec la condensation du même nom) est une réaction chimique formant une liaison C - C, découverte par Rainer Ludwig Claisen. Lorsqu'on chauffe un éther de vinyle et d'allyle une transposition sigmatropique-[3,3] a lieu et donne un composé carbonylé γ,δ -insaturé. Les chiffres indiquent le nombre d'atomes dans les fragments en réarrangement. On le détermine en numérotant les atomes de chaque côté de la liaison sigma qui va se rompre, jusqu'à l'atome où elle va se reformer.

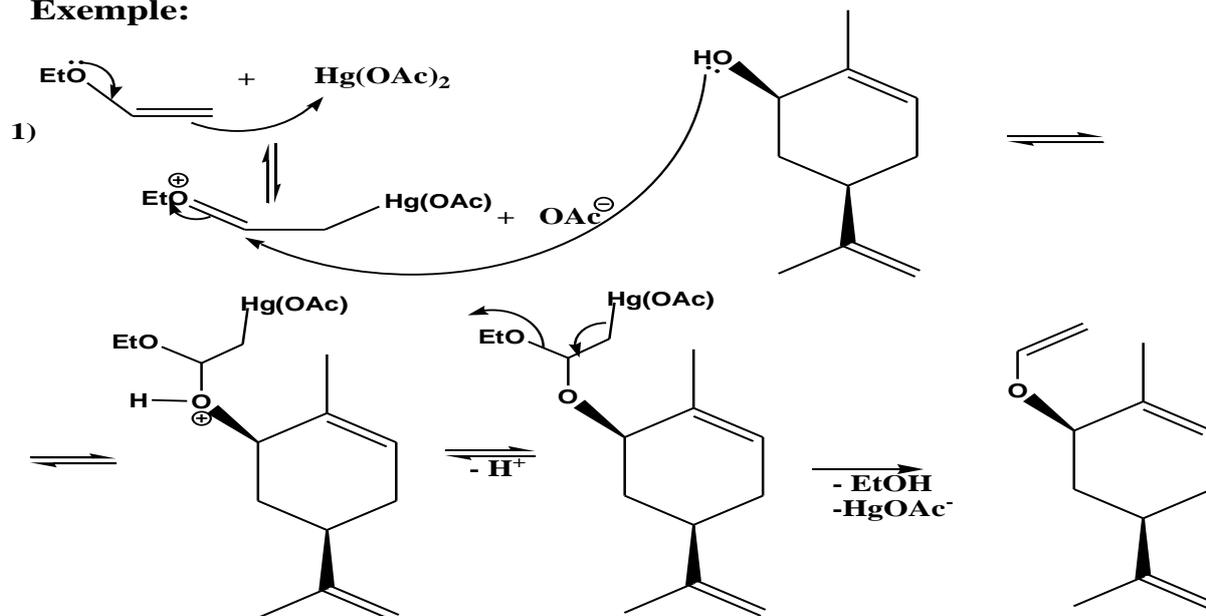
liaison sigma qui se rompt



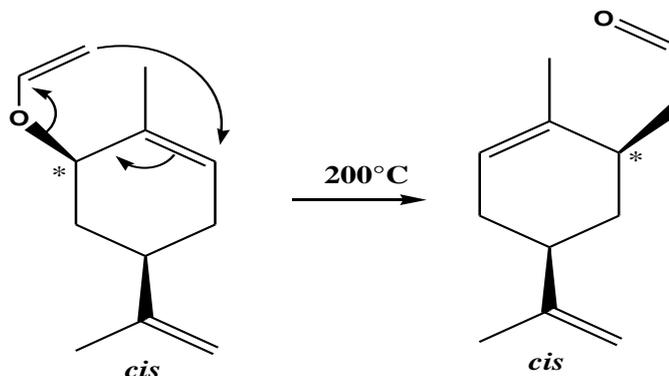
Cette réaction est une procédure synthétique efficace. En effet, elle peut être réalisée de manière chimio-, régio-, diastéréo-, ou énantiosélective. L'intérêt synthétique de cette méthode a d'ailleurs suscité l'élaboration de nombreuses versions différentes.

Un éther allylvinylique se prépare à partir d'un alcool allylique et d'éther éthylvinylique en présence d'une quantité catalytique de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.

Exemple:

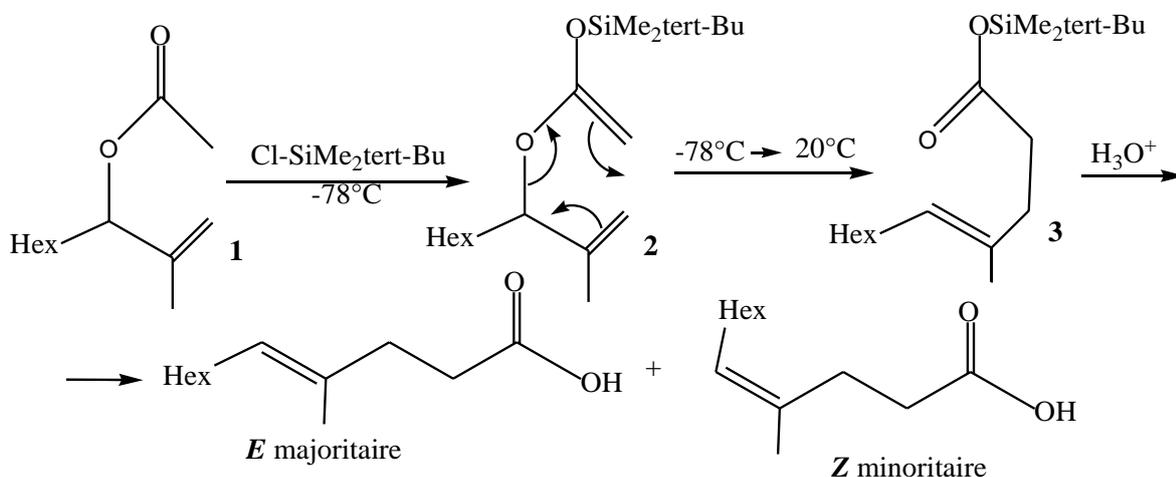


L'**éther** obtenu est converti par chauffage en **aldéhyde** *via* un réarrangement de Claisen. L'éther et aldéhyde sont des cyclohexènes substitués *cis*. La liaison *sigma* qui a migré se trouve de la même côté de la molécule. Donc, l'information stéréochimique de l'O perdu, est intégralement transmise sur le nouveau centre stérique alkylé. Ceci est appelé un **transfert de chiralité 1,3**.

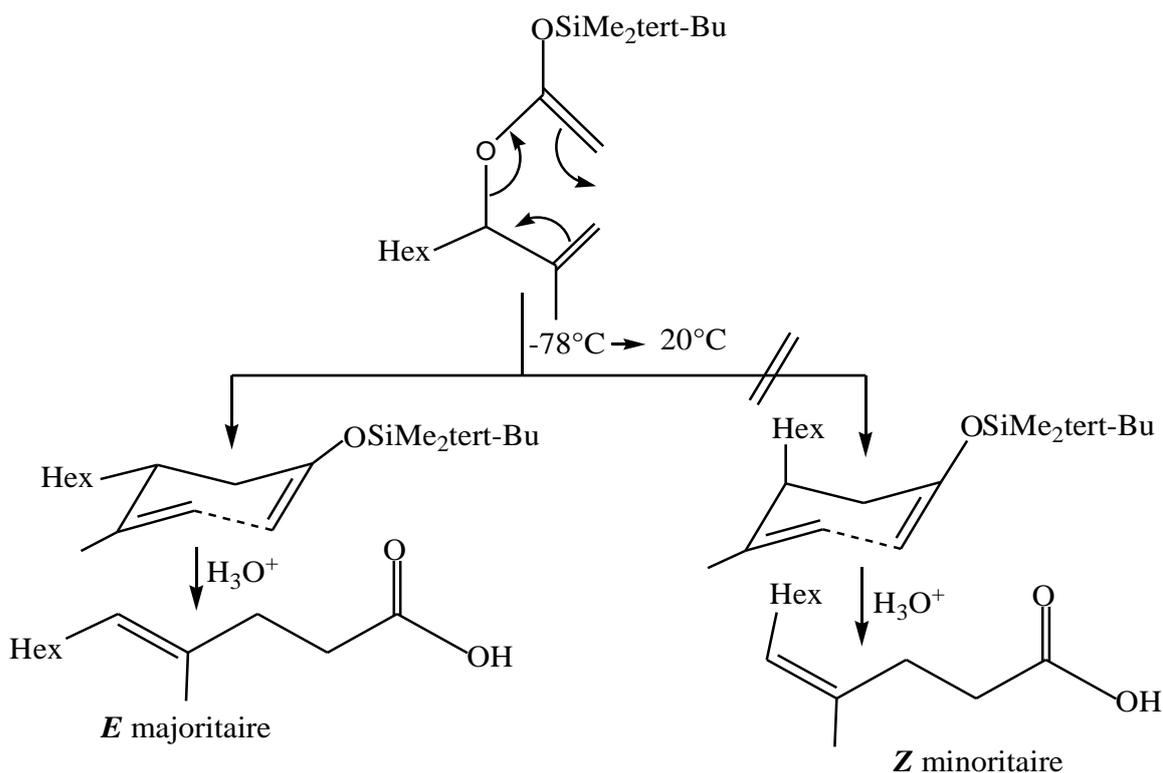


3.2. Réarrangement de Claisen-Ireland

A partir des esters allyliques, il se forme des acétals d'O-allyle-O-silylcétènes. Ces derniers subissent le réarrangement [3,3] lors de la remontée à la température ambiante. C'est une variante de Claisen.

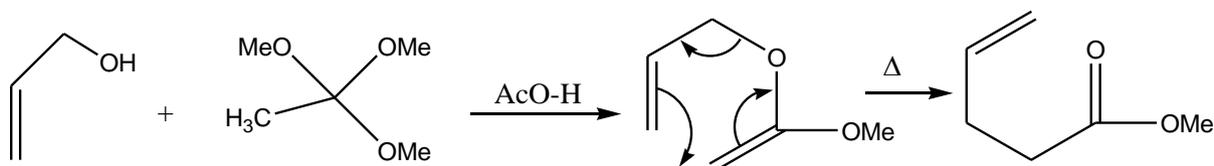


L'état de transition est à 6 chaînons, le stéréoisomère *E* se forme de la conformation moins stériquement gênée – le radical Hex est en position équatoriale :

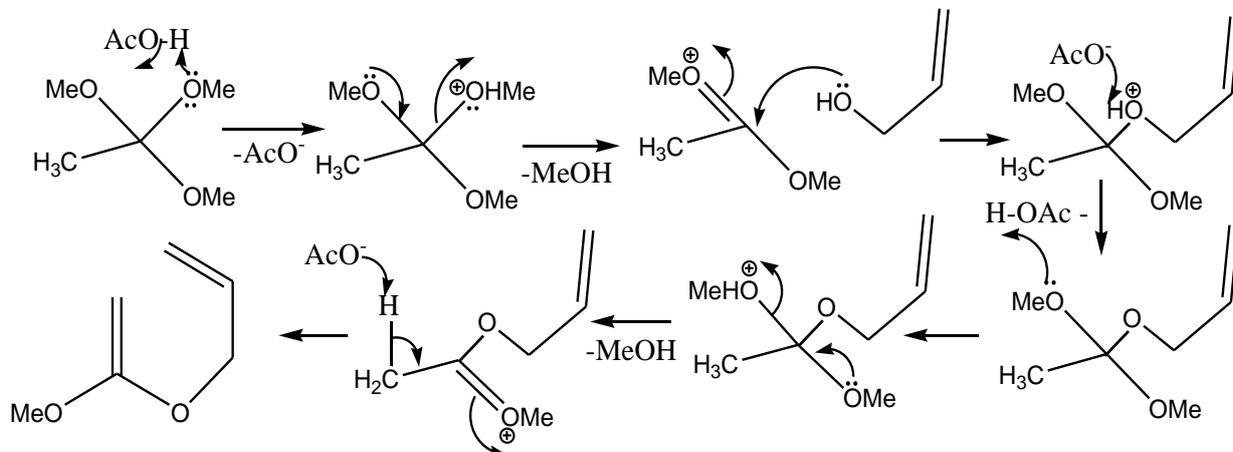


3.3. Réarrangement de Claisen-Johnson

Ce réarrangement consiste à former un ester γ,δ -insaturé à partir d'un alcool allylique avec le orthoacétate de triméthyle (triéthyle)

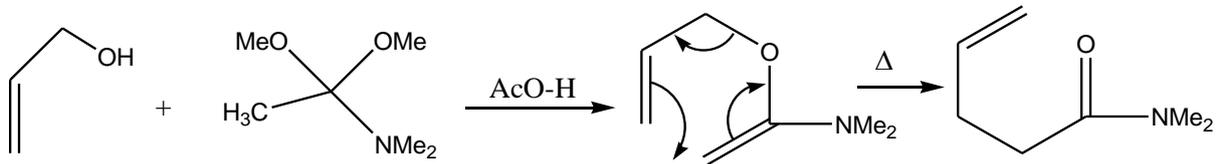


Mécanisme:

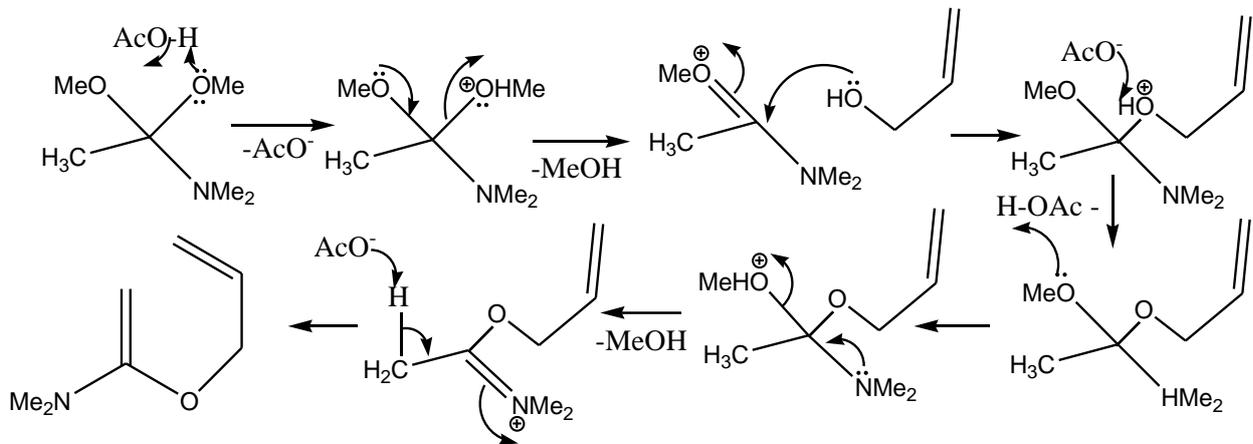


3.4. Réarrangement de Claisen-Eschenmoser

Ce réarrangement consiste à transformer un d'un alcool allylique en amide γ,δ -insaturé.

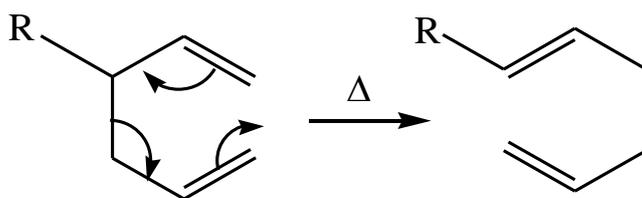


Mécanisme:

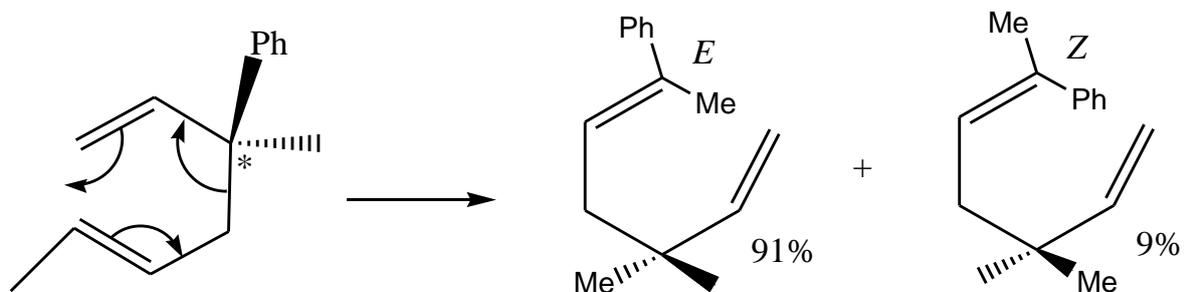


3.5. Réarrangement de Cope

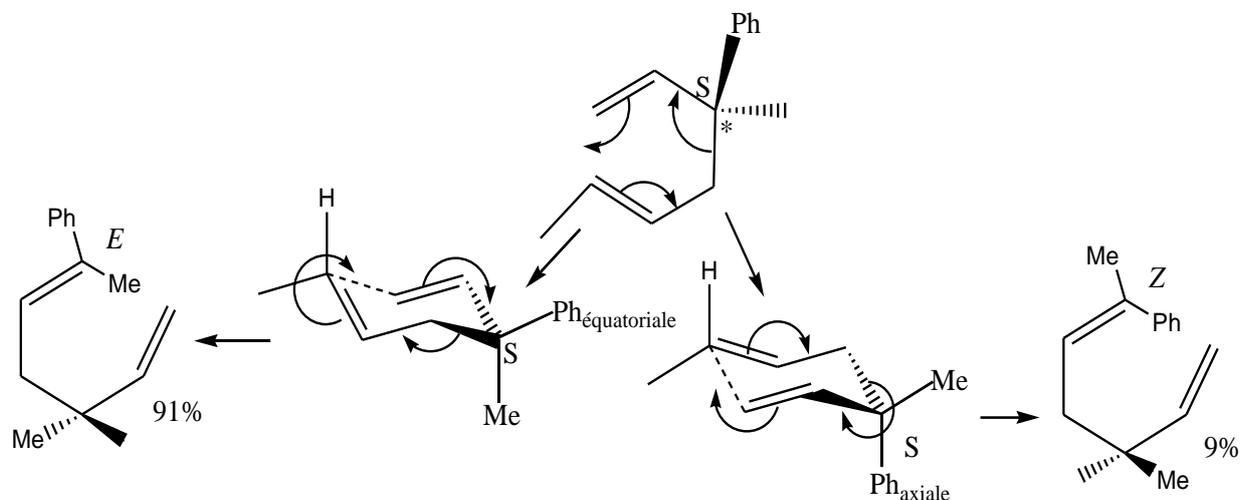
Le réarrangement de Cope est une transposition sigmatropique-[3,3] des diènes-1,5 analogue au réarrangement de Claisen.



Exemple :



La conformation ou le substituant volumineux (Ph) est placé en position équatoriale (moins stériquement gêné) fournit le stéréoisomère *E* :



Une variante utile du réarrangement de Cope est l'oxy-Cope, qui se fait environ 10^{15} fois plus vite que le Cope, si l'alcool est déprotoné. La tautomérisation en faveur de la double liaison C=O déplace ensuite l'équilibre.

