

SOMMAIRE

Chapitre I. CHIMIE DES ENOLATES DES METAUX ALCALINS

1. Formation des énolates

1.1. Déplacement de l'équilibre

1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

1.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique

1.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique

1.2.3. Bilan énergétique de l'énolisation

1.2.4. Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium

1.3. Stéréosélectivité de formation des énolates

1.4. Autres méthodes de production des énolates

1.4.1. Clivage d'éthers d'énols silylés

1.4.2. Clivage d'acétate d'énol

1.4.3. Réduction des énones

2. Réactions des énolates

2.1. Alkylation des énolates

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

2.1.2. C et O alkylation

2.1.3. Alkylation des malonates : synthèse malonique

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

2.2. Condensations impliquant les énols et énolates

2.2.1. Condensation aldolique. Synthèse de β -hydroxycétones

2.2.2. Acylation des énolates d'ester

2.2.3. Autres réactions des énolates

2.2.3.1. Condensation de Claisen-Schmidt

2.2.3.2. Réaction de Knoevenagel

2.2.3.3. Réaction de Reformatsky

2.2.3.4. Condensation de Perkin

2.2.4. Réactivité des doubles liaisons C=C conjuguées avec un carbonyle

2.2.4.1. Addition de Michael

2.2.4.2. Annellation de Robinson. Applications à la synthèse de stéroïdes.

Chapitre II. REACTIONS PERICYCLIQUES

1. Caractéristiques des réactions péricycliques

2. Théorie générale des réactions péricycliques

3. Méthode des orbitales frontières
4. Réaction électrocyclique
5. Réactions de cycloaddition

- 5.1. [2+2]Cycloaddition

- 5.2. Réaction de Diels-Alder

Chapitre III. REARRANGEMENTS

1. Réarrangements [1,2]

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

- 1.2. Réarrangement pinacolique

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

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

- 1.3.2. Réarrangement de Wolff

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

- 1.4.1. Réarrangement de Curtius

- 1.4.2. Réarrangement de Schmidt

- 1.4.3. Destruction des amides (Réaction de Hofmann)

- 1.4.4. Réaction de Lossen

- 1.4.5. Réarrangement de Beckman

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

- 1.5.1. Réarrangement d'hydroperoxydes

- 1.5.2. Réarrangement de Baeyer-Villiger

- 1.6. Réarrangements [1,2] vers un C anionique

- 1.6.1. Réarrangement Stevens

- 1.6.2. Réarrangement de Wittig

2. Réarrangement [1,3] de Favorskii

3. Réarrangements sigmatropiques

- 3.1. Réarrangement [3,3] de Claisen

- 3.2. Réarrangement de Claisen-Ireland

- 3.3. Réarrangement de Claisen-Johnson

- 3.4. Réarrangement de Claisen-Eschenmoser

- 3.5. Réarrangement de Cope

- 3.5. Réarrangement de Carrol

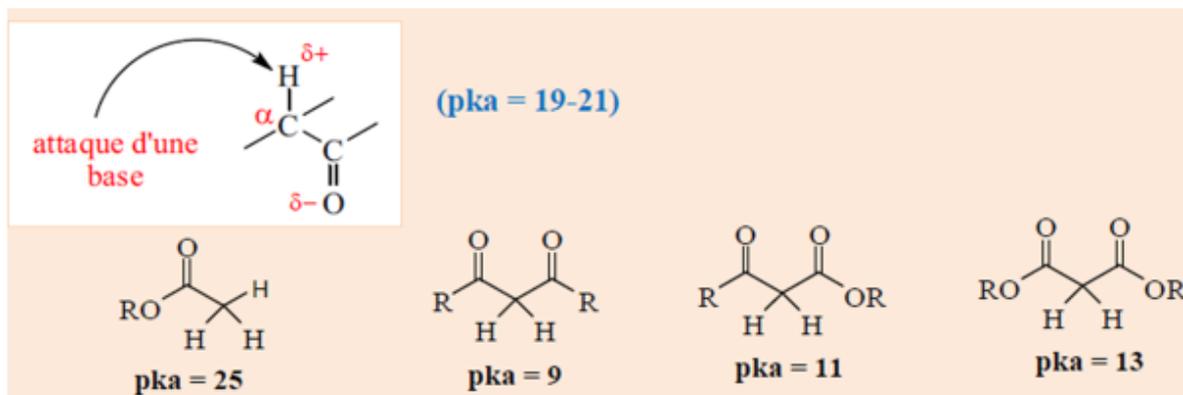
Chapitre II. REACTIONS D'OLEFINATION

1. Réaction de Wittig

2. Ylures de soufre

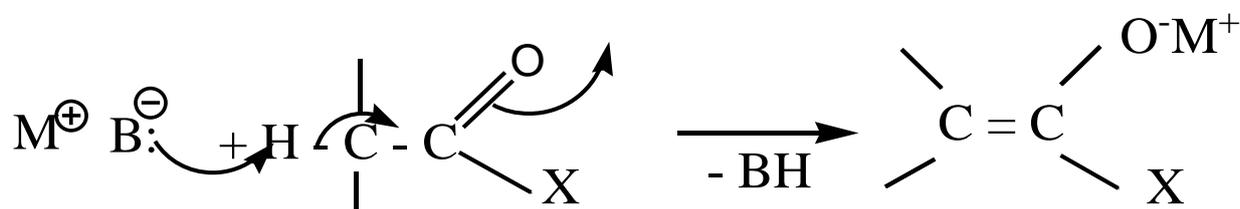
Chapitre I. CHIMIE DES ENOLATES DES METAUX ALCALINS

Caractère acide en α d'un carbonyle



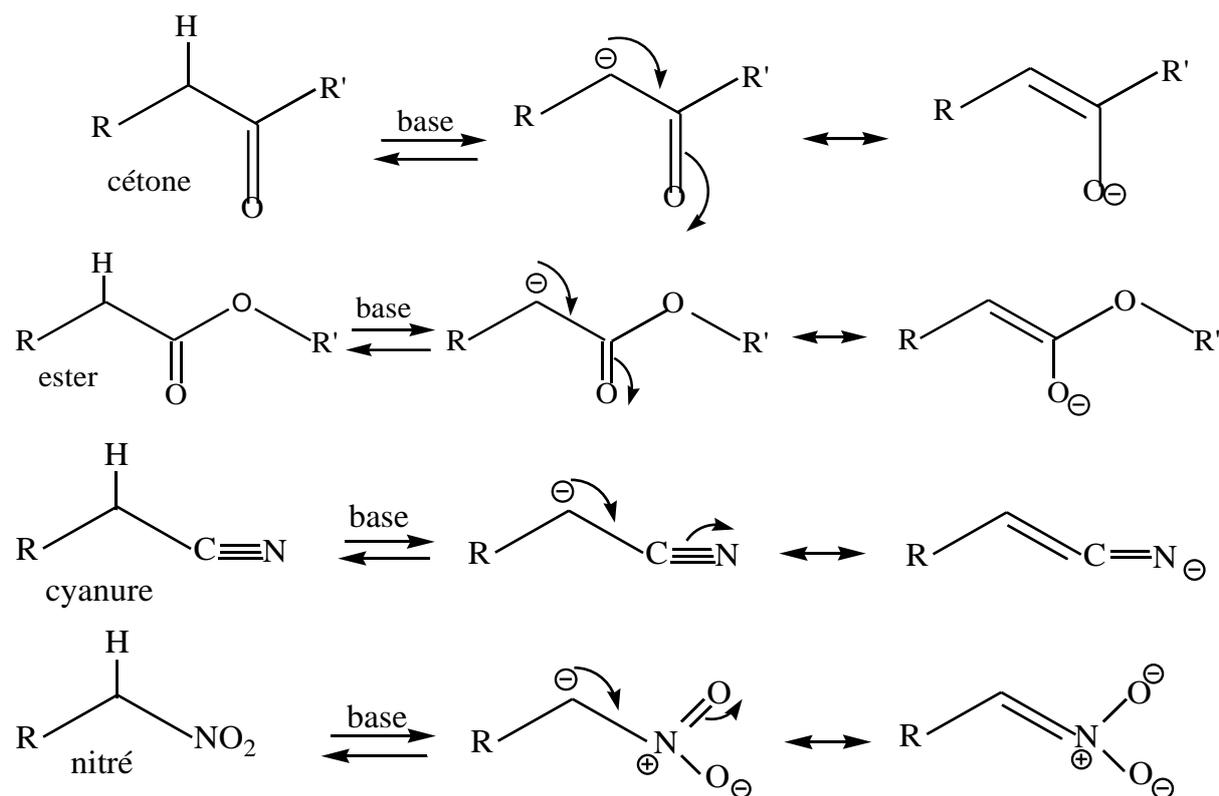
1. Formation des énolates

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**.

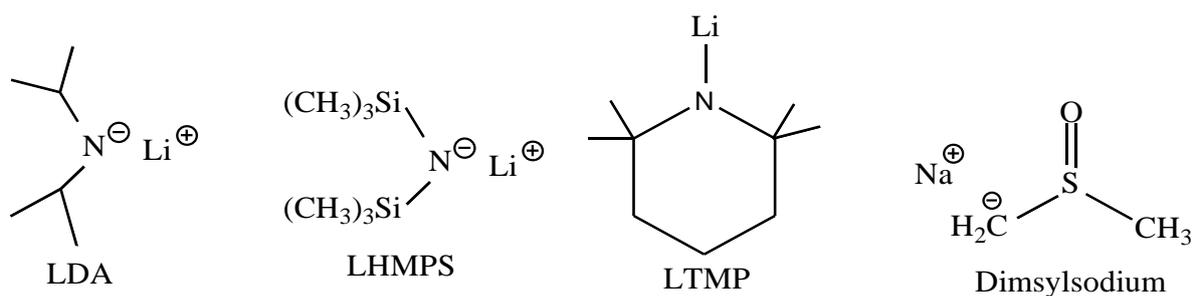


Les aldéhydes, les cétones peuvent aussi donner des énolates.

Exemples :



Les différentes bases que l'on peut utiliser sont : des amidures (pKA = 30-35) peu encombrés : KNH₂, NaNH₂; encombrés (non nucléophiles) : LDA, LHMPS, LTMP ; des hydrures : NaH, KH ; un dérivé du DMSO : le dimsilsodium ; des alcoolates (pKA = 15-20) : tertiobutanoate, méthanoate.

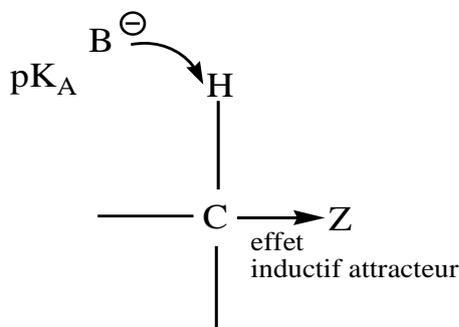


(LDA - Litium diisopropylamide, LHMPS - litium hexaméthylsilasane, LTMP - litium tétraméthylpipéridine)

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

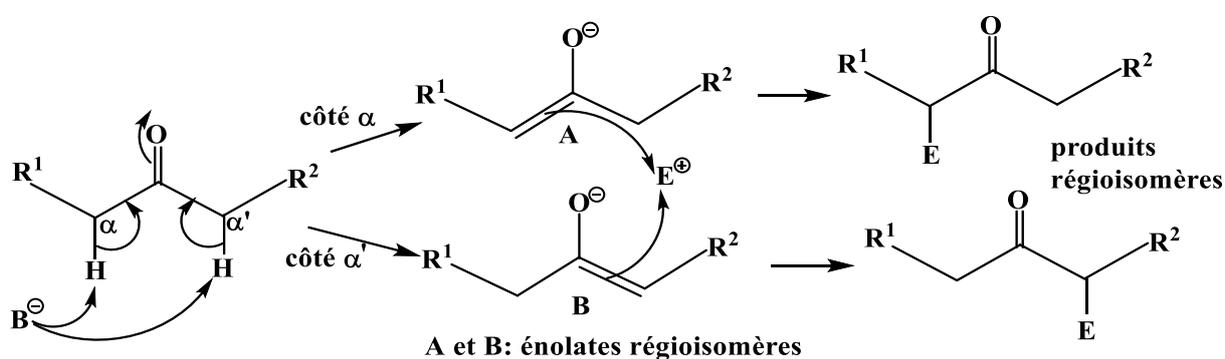
fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée a besoin d'être puissante.



Fonction (Z)	Nitro	Cétone	Ester	Cyanure	Phényle	Hydrogène	Alkyle
	-NO ₂	-CO	-COO	-CN	-Ph	-H	-CH ₃
pKa	10	14	16	20	22	25	

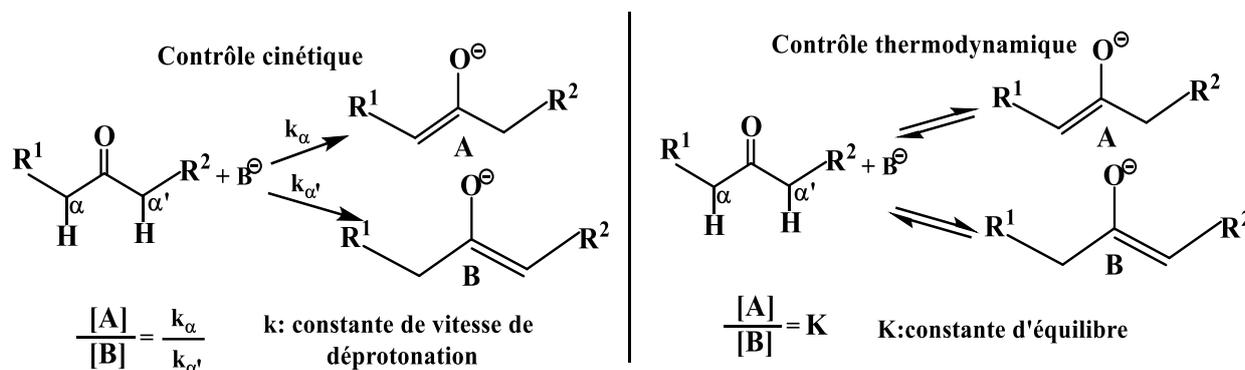
1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

Lorsqu'un composé possède 2 H en 2 positions α et α' , on obtient l'énolate privilégié, dont la formation dépend des conditions opératoires. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique, 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** ».



1.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique

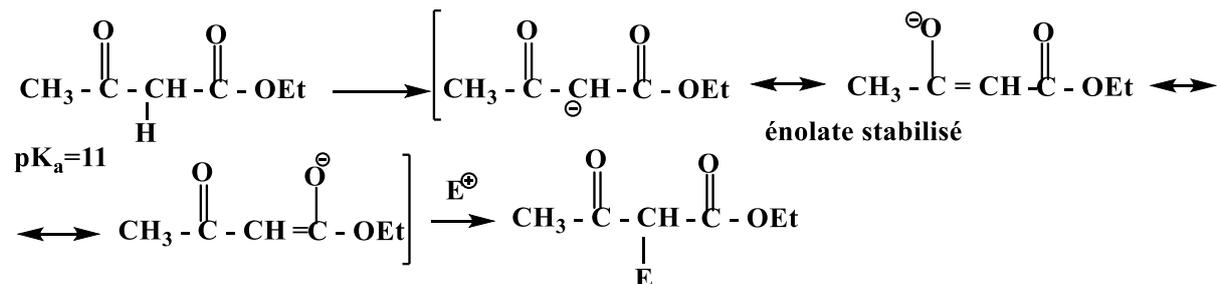
A. Cas général

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).

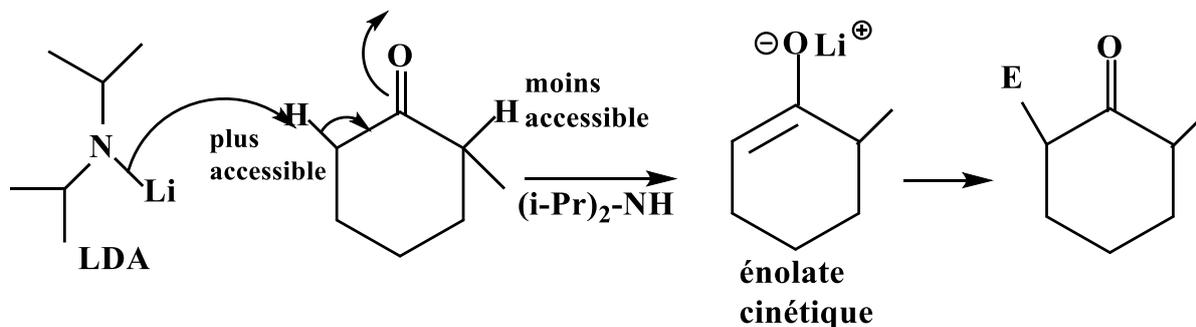
B. Cas où les protons énolisables ont des pKa différents

Si les protons situés de chaque côté du C=O 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.

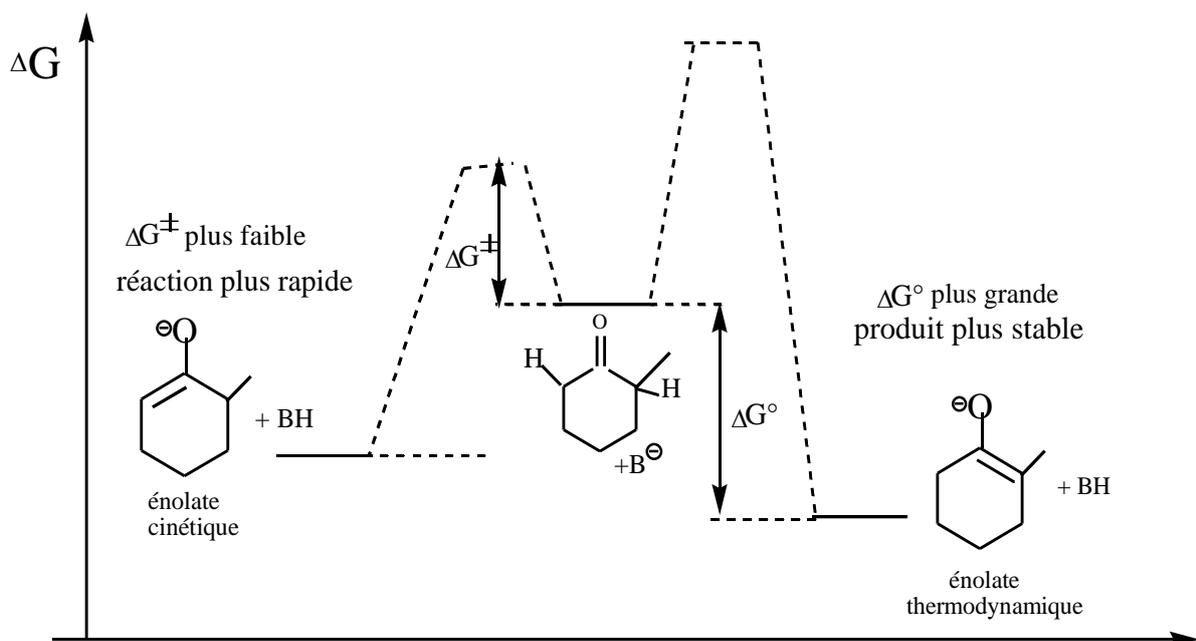


1.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique

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 diisopropylamidure de lithium (LDA, 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.

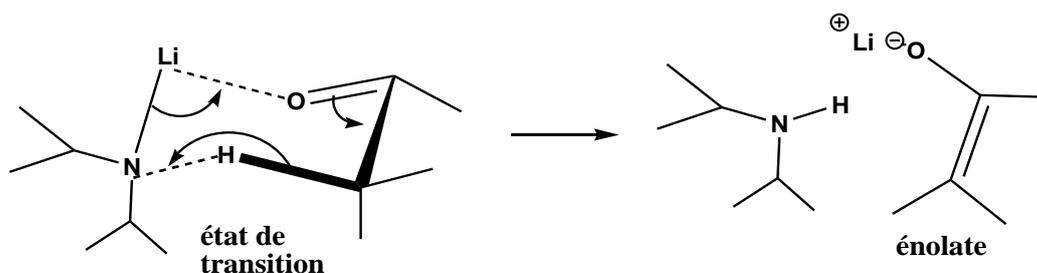


1.2.3. Bilan énergétique de l'énolisation

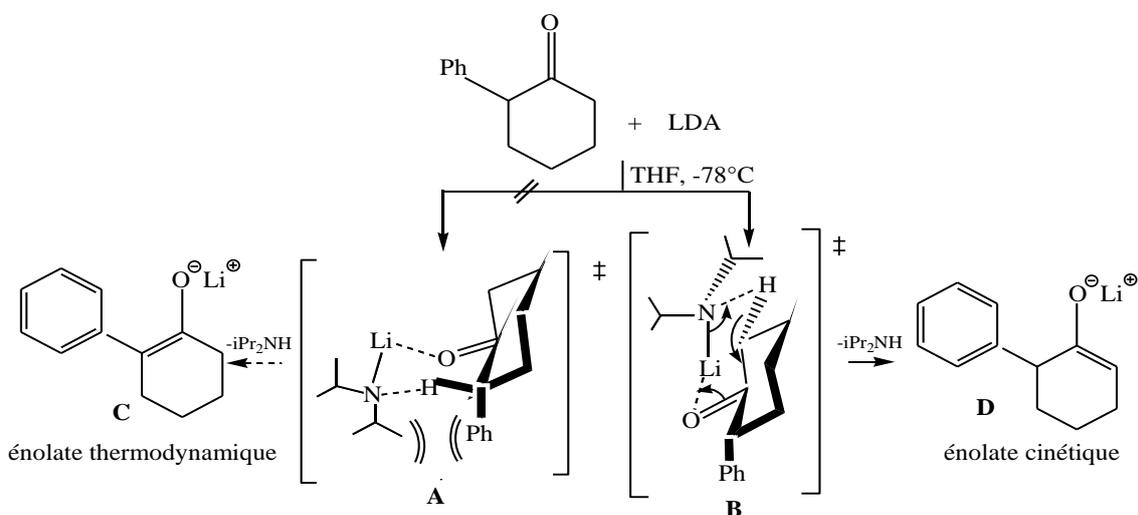


1.2.4. Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium

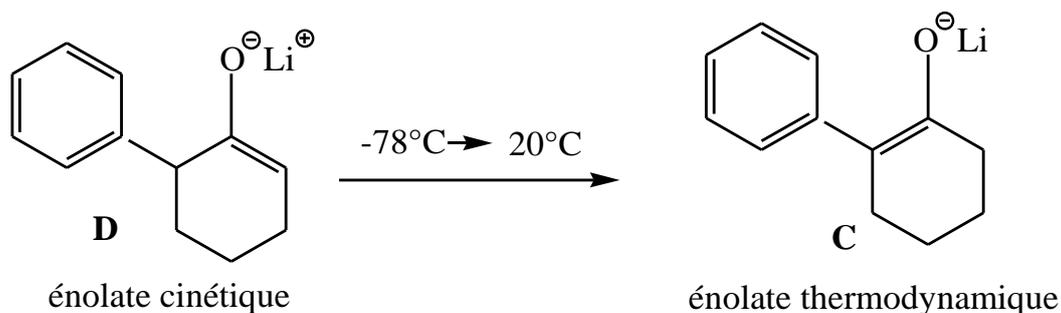
La déprotonation en utilisant un léger excès du diisopropylamidure de lithium (LDA) se déroule *via* l'état de transition (ET) le plus stable. L'ET est représenté par un cycle à six chaînons et donc de préférence sous forme de chaise.



Pour que cet ET 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 déprotonée 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** pour former l'énolate **D** ce que l'on appelle **énolate cinétique** de la cétone de départ.

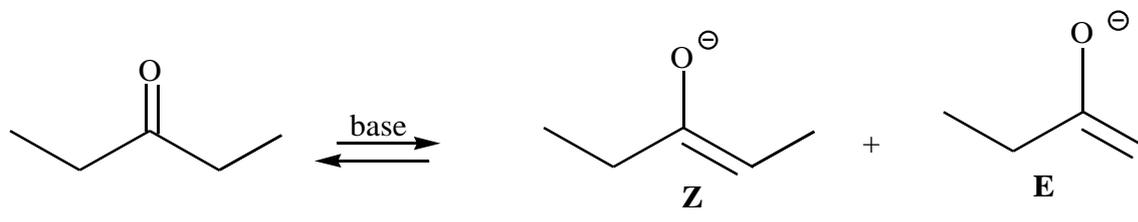


La double liaison C=C de **D** n'est pas conjuguée avec le cycle phényle. C'est pourquoi, il est moins stable que l'énolate **C** régioisomère qui lui bénéficie d'une telle conjugaison. Si l'on travaille avec un léger défaut de LDA, l'énolate **D** s'isomérise par chauffage quantitativement en formant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

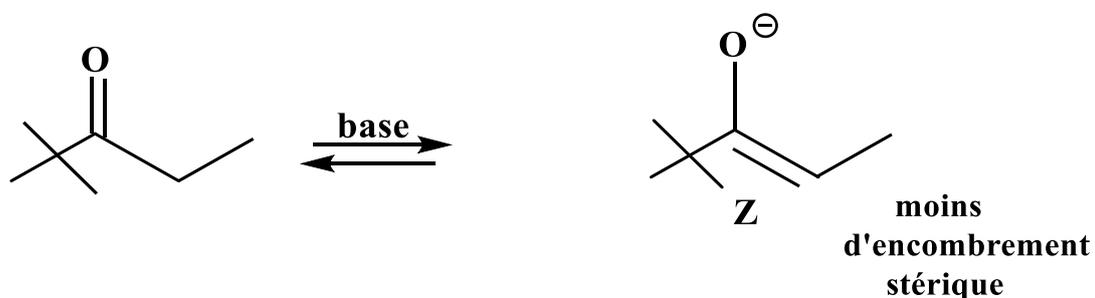


1.3. Stéréosélectivité de formation des énolates

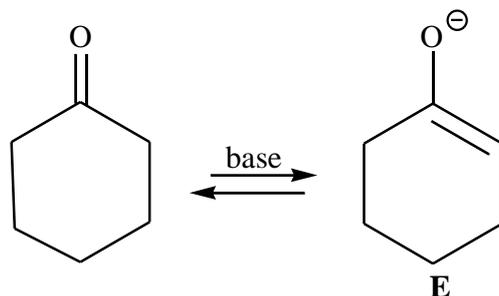
- Les cétones aliphatiques non encombrées forment plus d'énolate **E** que d'énolate **Z** :



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

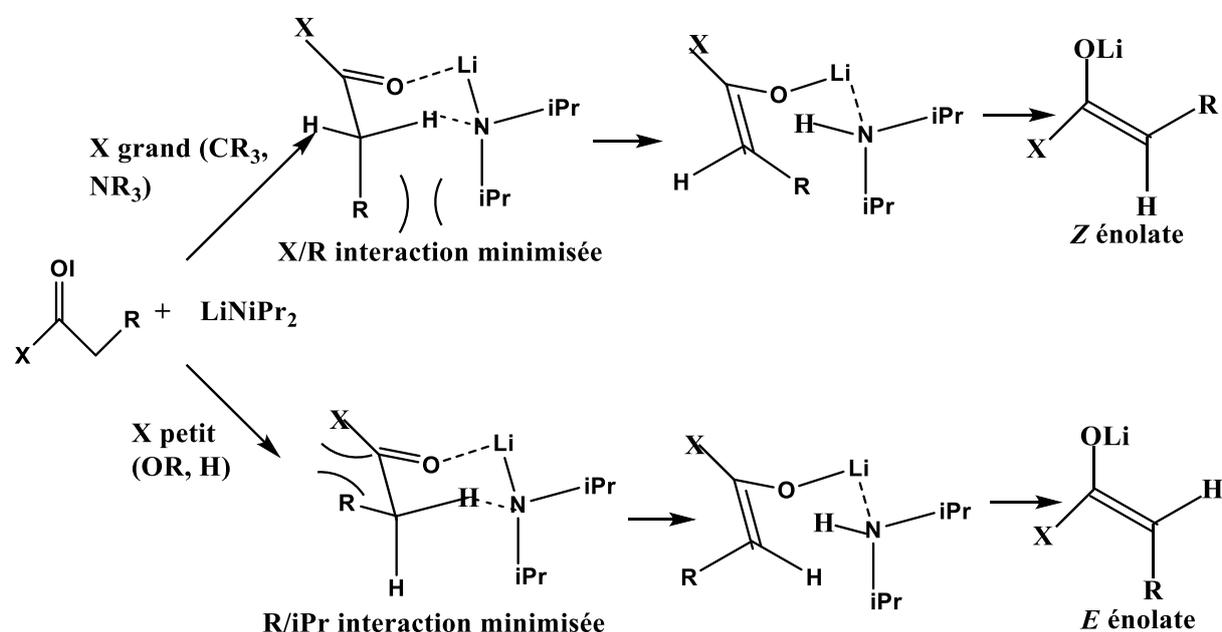


- Dans un cycle, on ne peut former que la configuration *E*.

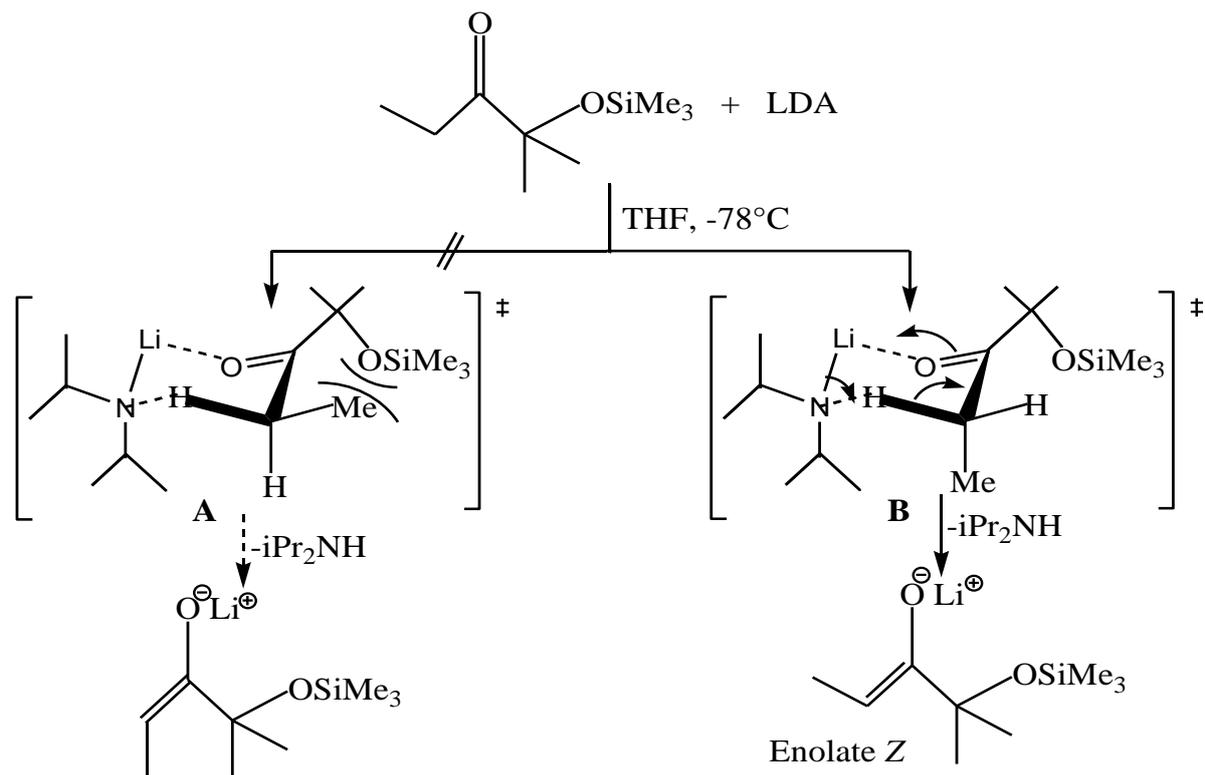


- **Contrôle stérique lors de la formation d'énolate de lithium**

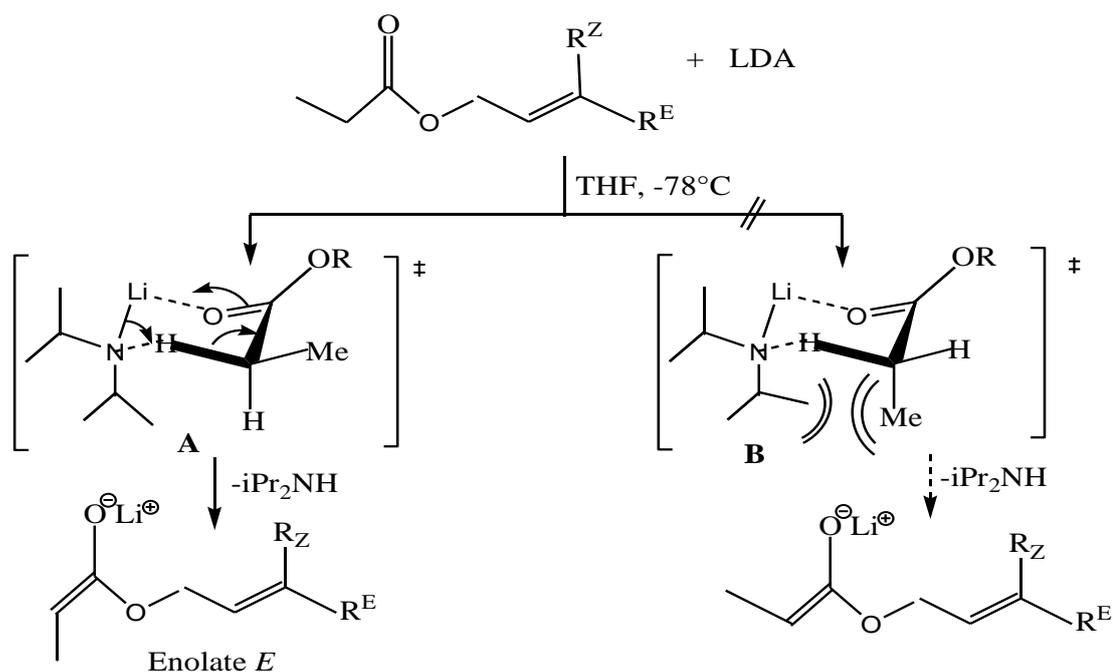
La stéréosélectivité de la déprotonation en α par la LDA dépend essentiellement de la structure des composés carbonylés. La réaction passe par un ET chaise. Pour les carbonyles portant un petit substituant X (esters, aldéhydes), l'interaction dominante est l'interaction entre le groupe R et le groupe *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** :

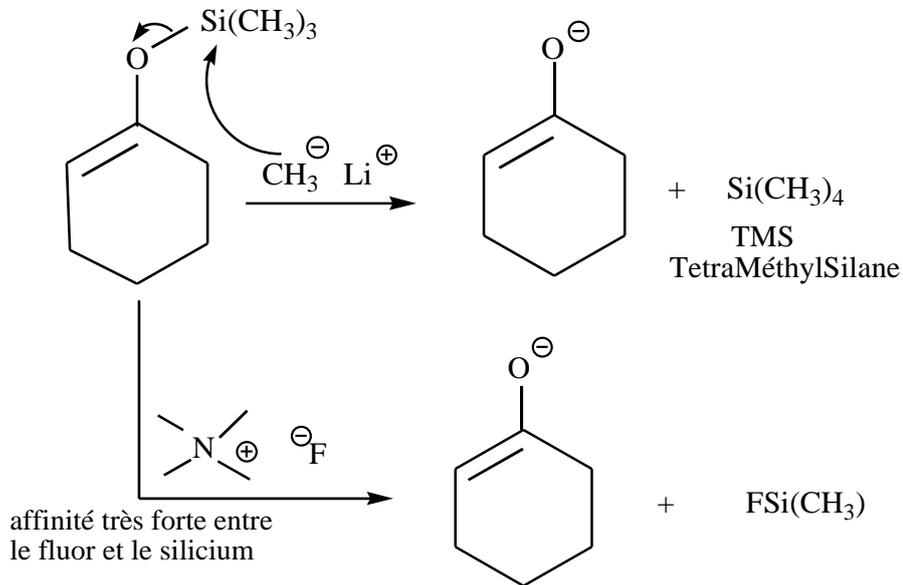


Les esters d'acides aliphatiques non encombrés produisent sélectivement à -78°C des énolates *E* quand un amidure de lithium les déprotonne *via* un ET ressemblant à l'état de transition **A**: La déprotonation de l'ester s'effectue de façon privilégiée *via* l'ET **A** sans contrainte. L'état de transition **B** alternatif est déstabilisé par une interaction diaxiale-1,3.

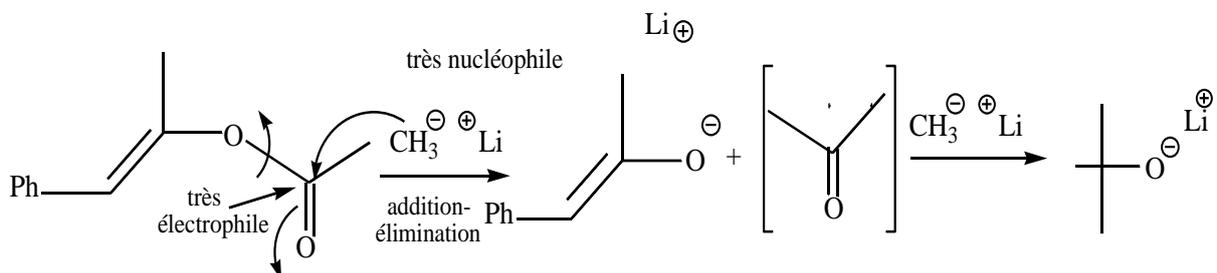


1.4. Autres méthodes de production des énolates

1.4.1. Clivage d'éthers d'énols silylés

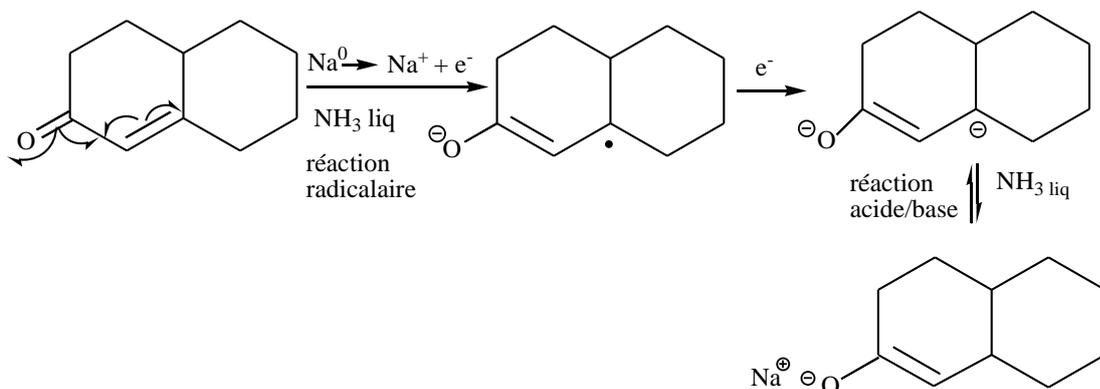


1.4.2. Clivage d'acétate d'énol



1.4.3. Réduction des énones

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



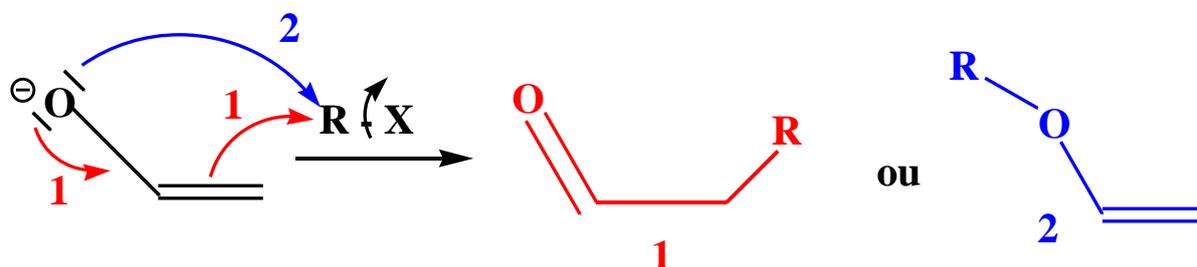
2. Réactions des énolates

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.

2.1 Alkylation des énolates

L'alkylation des énolates est une réaction de type S_N2 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:



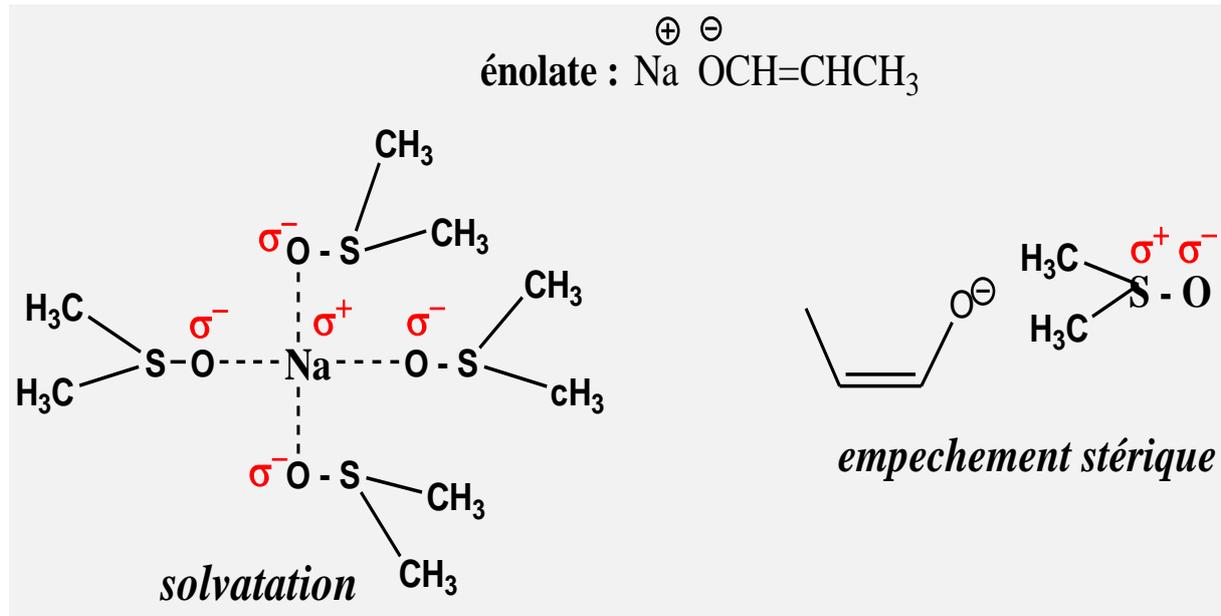
La direction de C- ou O- alkylation dépend principalement du solvant, de la nature du groupe partant et du radical R-X et.

2.1.1. Influence du solvant

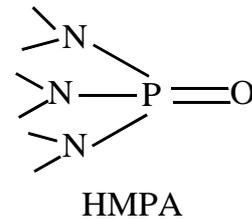
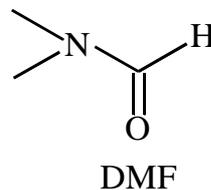
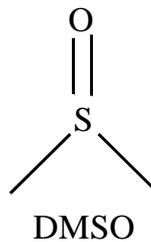
En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation des énolates variera.

2.1.1.1. 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 solvaté, il est **très réactif**.



Principaux solvants polaires aprotiques : acétone, butanone, DMSO, DMF, acétonitrile, acétate d'éthyle, triéthylamine, pyridine.



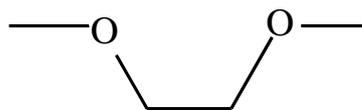
DMSO = diméthylsulfoxyde ; DMF = diméthylformamide ; HMPA = hexaméthylphosphoroamide

2.1.1.2. Solvant protique polaire

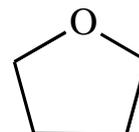
Ce type de solvant solvate fortement les anions et les cations par des liaisons hydrogènes et dissocie fortement les ions. L'alcoolate est fortement solvato, il est **peu réactif**.

2.1.1.3. 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.



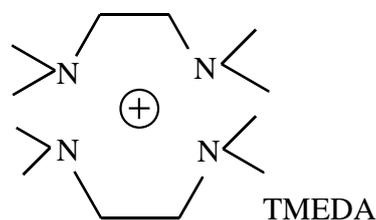
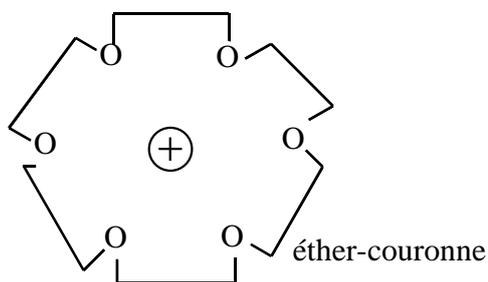
DME



THF

DME = diméthoxyéthane ; THF = tetrahydrofurane

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

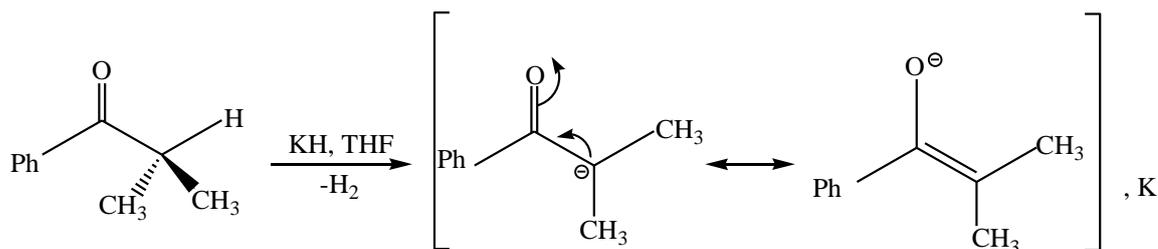


L'efficacité du piégeur de cation sur la vitesse en fonction de sa taille sera par contre inverse à l'effet d'un solvant dipolaire :

- 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.

2.1.2. C et O alkylation

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



- **Influence du contre-ion**

Dans la formation des énolates, les ions des métaux peuvent être liés soit au C ou à l'O, les acides Lewis **durs** s'associent avec l'O, tandis que les acides **mous** – avec le C.

Selon le solvant utilisé, le contre-ion aura une influence différente :

- Dans un *solvant aprotique dipolaire*, **plus le cation est petit, plus il est solvaté et l'énolate est libre** : *O-alkylation* avec Li^+ et *C-alkylation* avec K^+

- 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).

- **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).

***Rappel* : Principe HSAB**

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

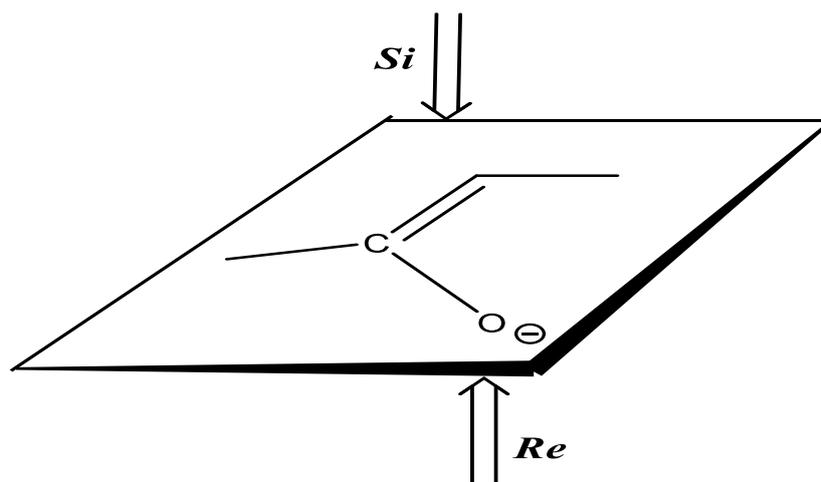
Le cœur de cette théorie est que les acides **mous** réagissent plus vite et forment des liaisons plus fortes avec les bases **molles**, alors que les acides **durs** réagissent plus vite et forment des liaisons plus fortes avec les bases **durs**, lorsque les autres facteurs sont égaux. Un acide dur 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)		
dures	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 , SO ₃ , AlMe 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

➤ Stéréosélectivité d'alkylation des énolates

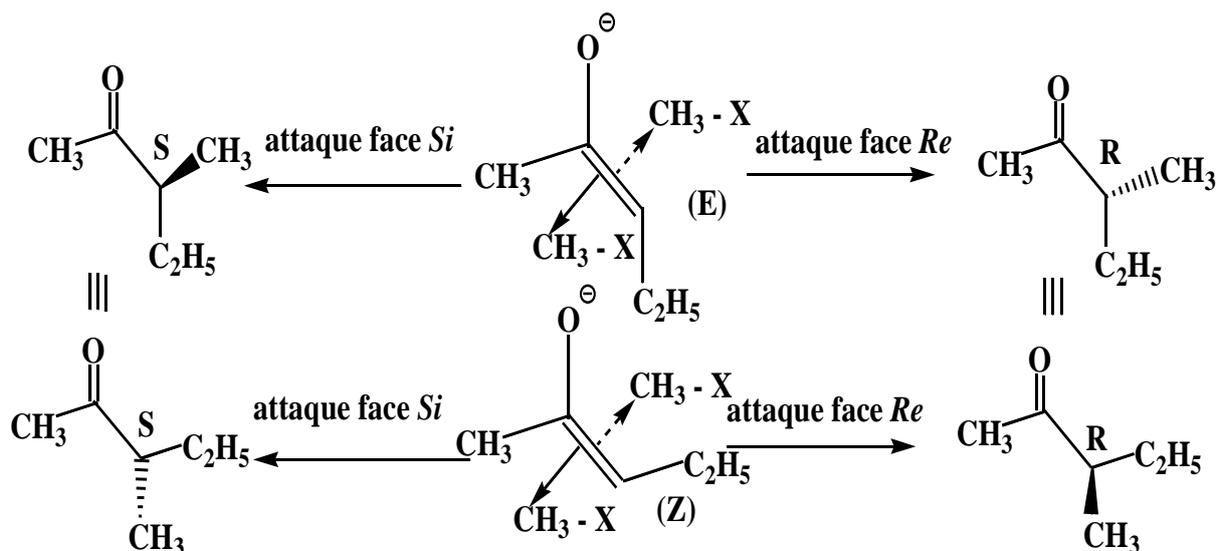
L'énolate possède deux faces énantiotopiques (face *Re* ou *Si*) susceptibles d'être attaquées par des agents alkylants pour une même géométrie de l'énolate :



Face Re - les 3 groupements attachés, vu depuis cette face, sont disposés en ordre de priorité CIP décroissant dans le sens des aiguilles de la montre.

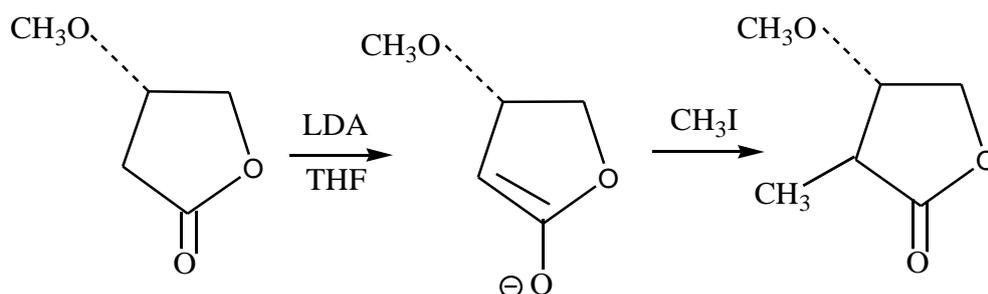
Face Si - les 3 groupes sont disposés dans le sens contraire de la montre

L'attaque des agents alkylants achiraux sur ces faces (attaque face *Re* ou *Si*) se produit avec la même constante cinétique. Donc, on obtient deux énantiomères qui est le mélange racémique R/S (50% / 50%).



- Induction asymétrique et produits formés**

L'asymétrie d'un des C de départ impose une asymétrie au C 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,



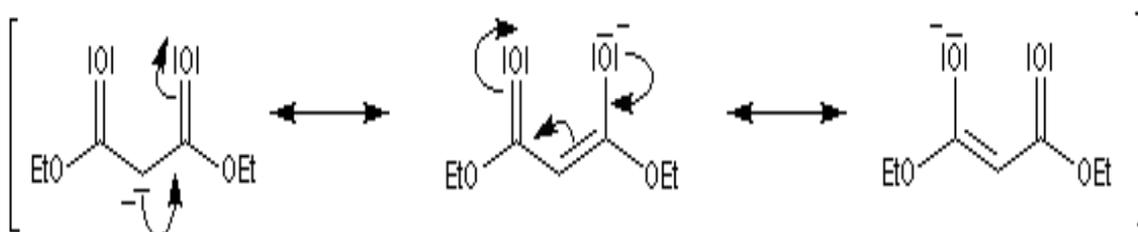
	Induction asymétrique	Produits formés
Like	(lk) le carbone S impose une attaque par la face <i>si</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>ré</i>	(l) les produits sont 2 énantiomères (R,S ; S,R)
Unlike	(ul) le carbone S impose une attaque par la face <i>ré</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>si</i>	(u) les produits sont 2 énantiomères (R,R ; S,S)

2.1.3. Alkylation des malonates : synthèse malonique

Cette réaction permet de préparer des acides **mono-, di- α -, et β -amino-carboxyliques** des structures données à partir de diéthanoate de l'acide malonique (malonate de diéthyle).

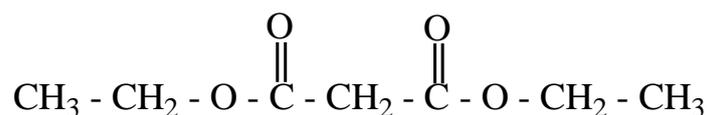
- **Malonate de diéthyle (ester malonique)**

Lorsqu'un composé possède deux groupements attracteurs, la réaction fonctionne encore mieux. On dit que le composé est *bis-activé*.

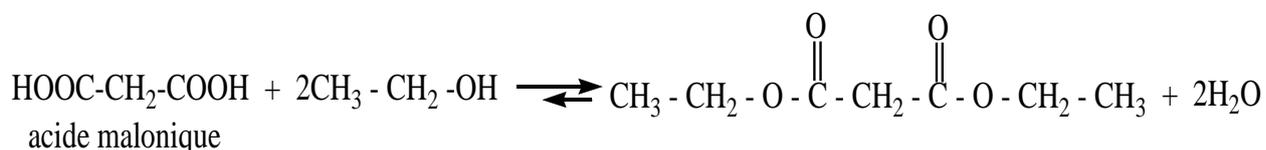


De même si l'énolate est stabilisé par résonance, la réaction se fait aussi plus facilement. De la même manière, plus la base utilisée est puissante, plus l'équilibre est déplacé vers la formation de l'ion-énolate (marche mieux avec un amidure). Ces ions peuvent se condenser ou attaquer les halogénures d'alkyle.

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

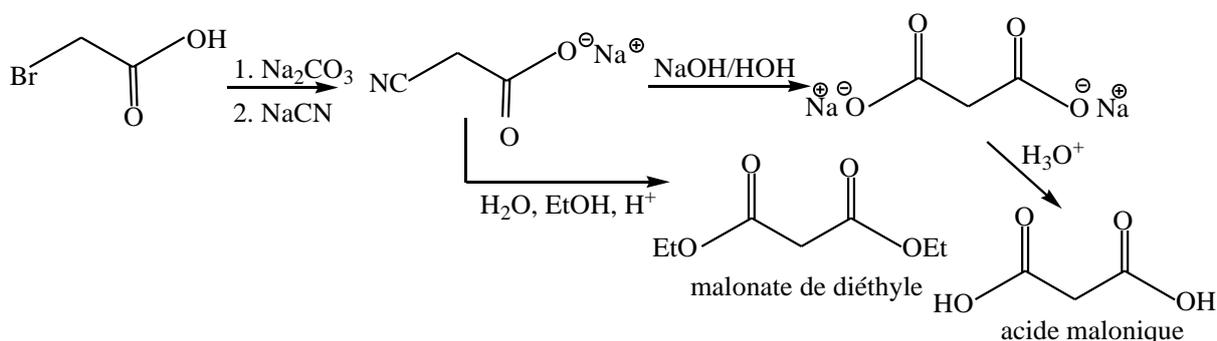


Le malonate de diéthyle peut s'obtenir par une double estérification de l'acide malonique par l'éthanol :



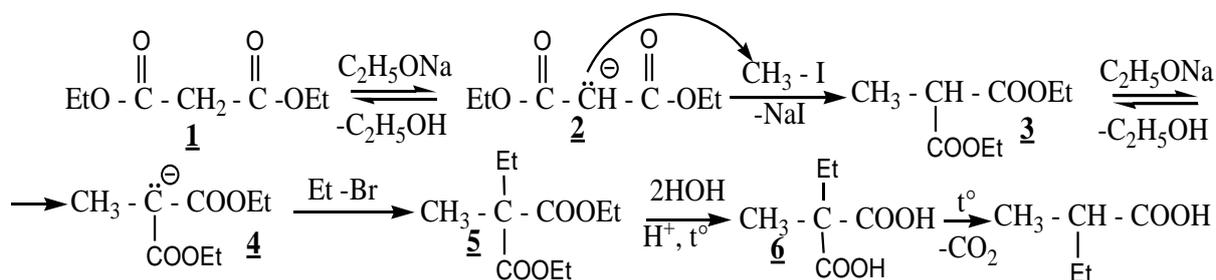
L'acide malonique est préparé industriellement à partir de l'acide bromoacétique. Le carboxylate de celui-ci réagit avec l'ion cyanure *via* une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ pour conduire au cyanoacétate. L'hydrolyse basique de la fonction nitrile produit l'acide malonique après acidification du milieu. Le cyanoacétate

de sodium traité par l'éthanol aqueux en présence d'un catalyseur acide génère le malonate de diéthyle.



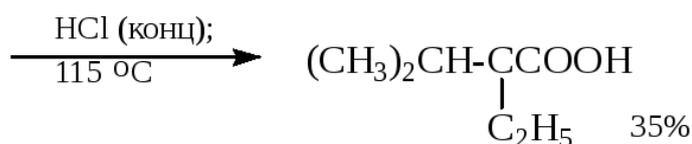
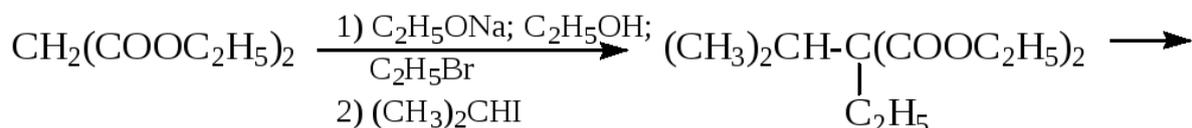
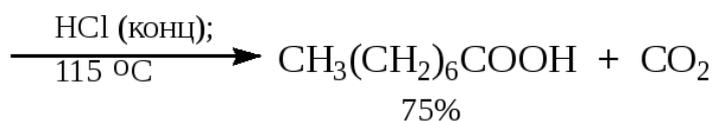
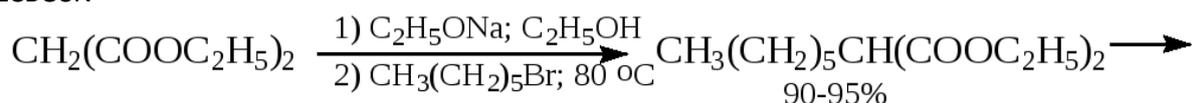
Du fait des effets -I, -M des deux groupes esters (groupements accepteurs forts) les atomes d'H sur le C central sont relativement acides ($pK_A=13$, en comparaison à l'acidité des H sur un groupe alkyle, de l'ordre de 40-50). C'est pourquoi il se transforme facilement en ion-énolate qui est capable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

2.1.3.1. Obtention des acides monocarboxyliques

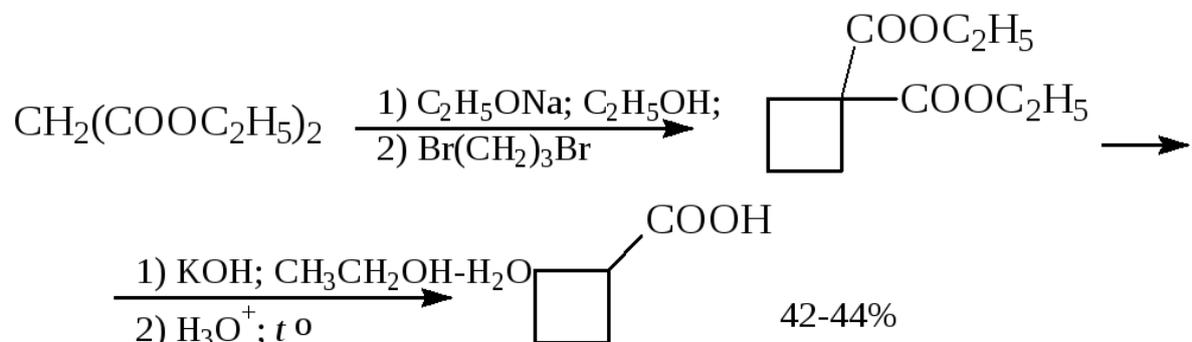


La première réaction débute par l'arrachement du proton porté par le $-\text{CH}_2$ du malonate d'éthyle (1). Le carbanion formé (2) opère ensuite une $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le dérivé halogéné (3). On transforme ensuite le diester (5) en diacide (6) par une saponification suivie d'une acidification. Le chauffage de ce diacide conduit à une décarboxylation classique.

Exemples :

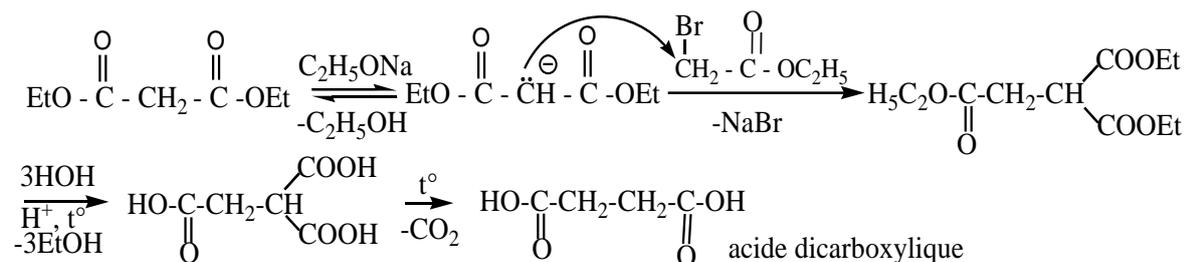


Une modification moderne de cette synthèse classique effectuée par chauffage dans une solution DMSOaq/NaCl en présence d'une mole de dihalogénures comme agents alkylants ouvre la voie à la production de composés cycliques. Ces réactions sont particulièrement importantes pour la préparation d'acides cyclobutane et cyclopropanecarboxyliques :

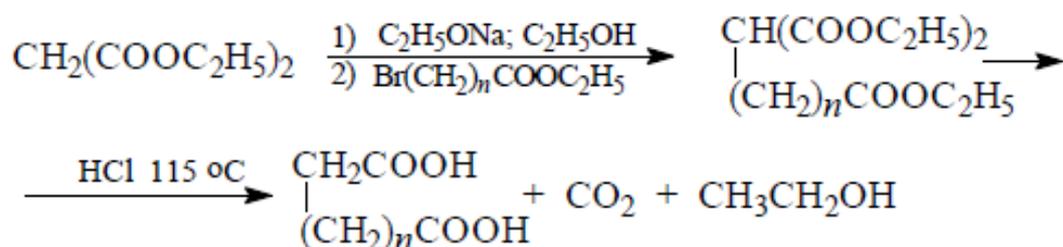


2.1.3.2. Obtention des acides dicarboxyliques

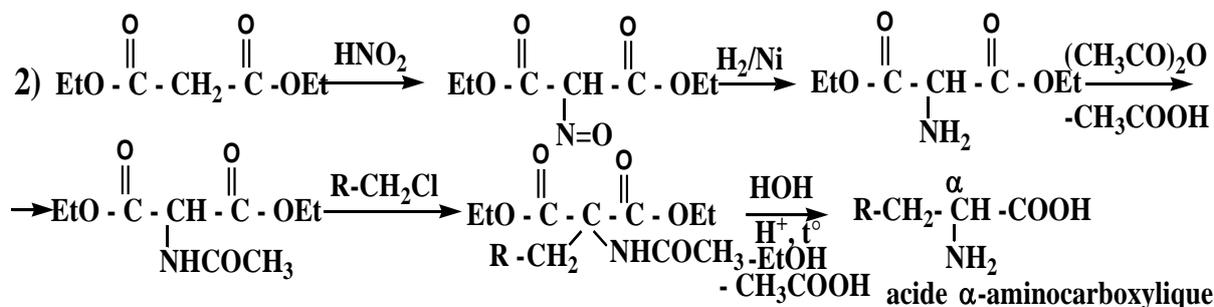
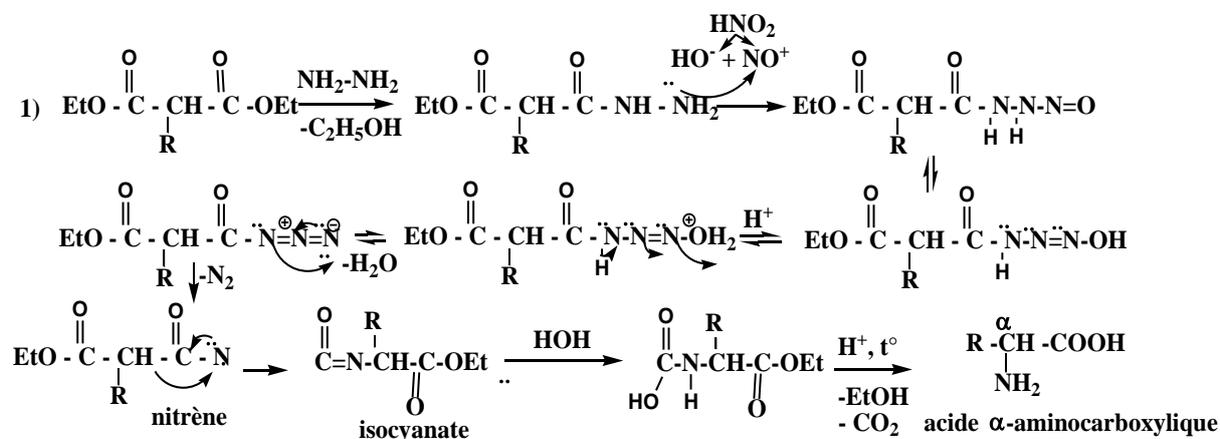
L'alkylation de l'anion de l'ester malonique avec les esters d'acide α -haloacétique conduit à l'acide succinique après hydrolyse acide.



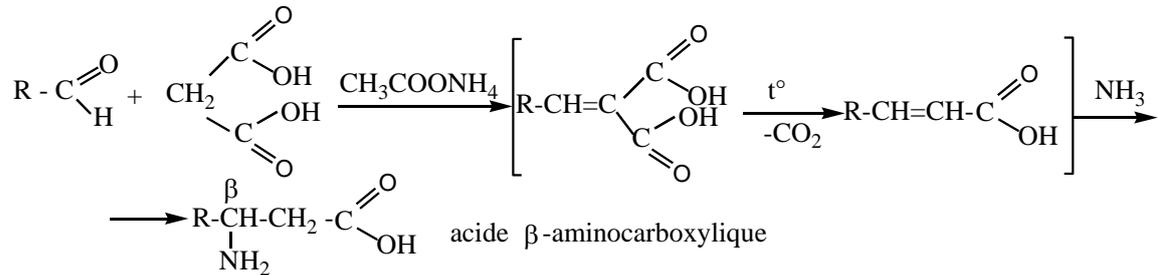
D'autres acides dicarboxyliques sont également obtenus à partir d'ester malonique et d'esters des acides ω-halocarboxyliques respectivement:



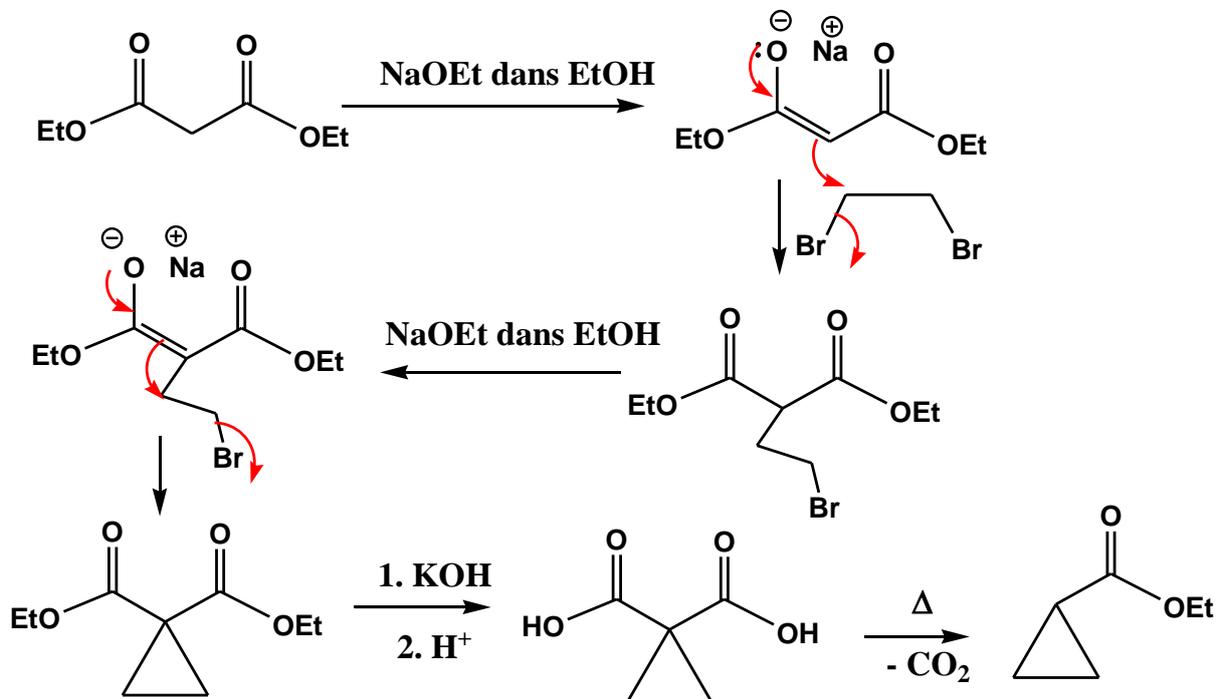
2.2.3. Obtention des acides α-aminocarboxyliques



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



2.1.3.4. C'est par cette synthèse malonique que Perkin synthétisa le premier composé comportant un **cycle cyclopropanique**.



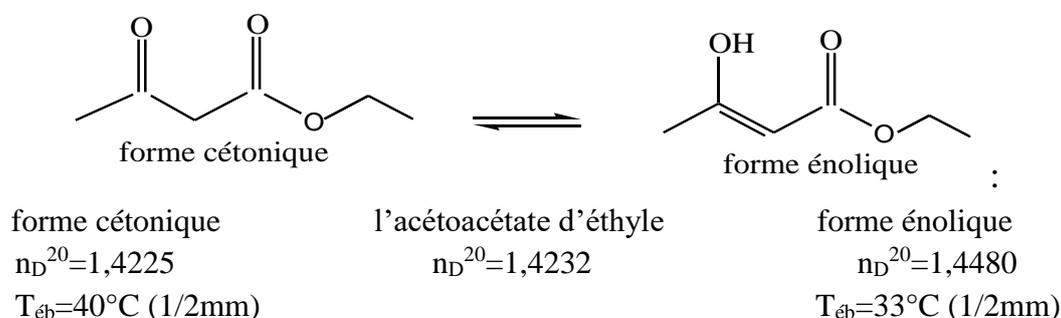
2.1.4. Alkylation de l'acétoacétate d'éthyle : synthèse acétylacétique

Cette réaction permet d'obtenir les **cétones** de structure donnée à partir de l'**acétoacétate d'éthyle**, en utilisant les **halogénures** correspondants.

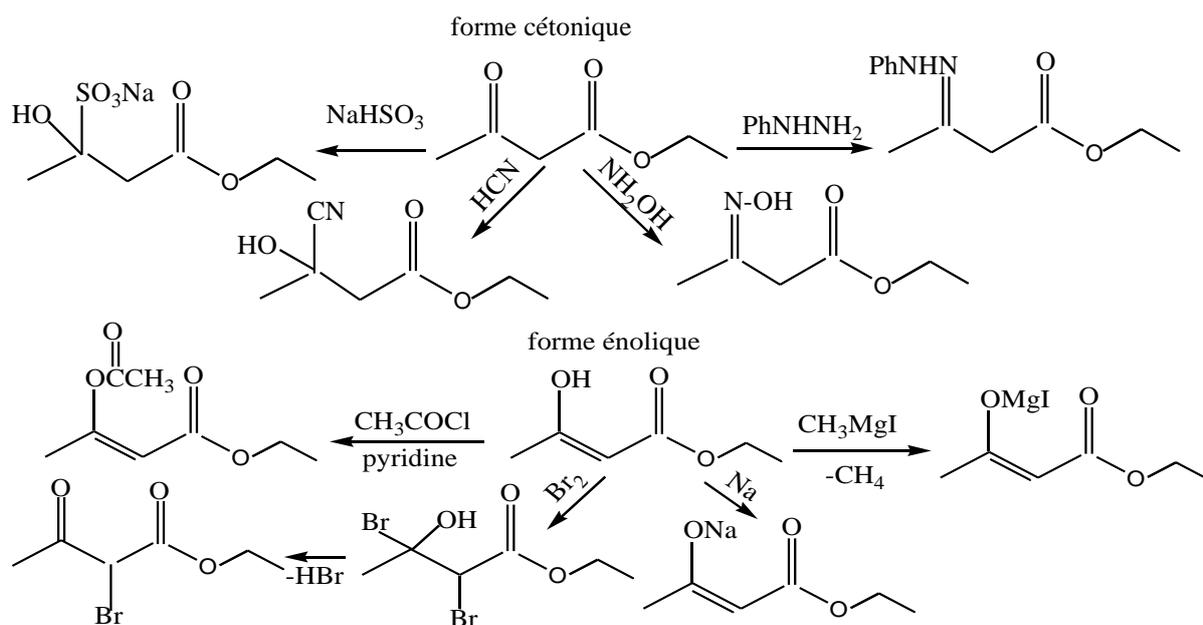
- **Acétoacétate d'éthyle**

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:



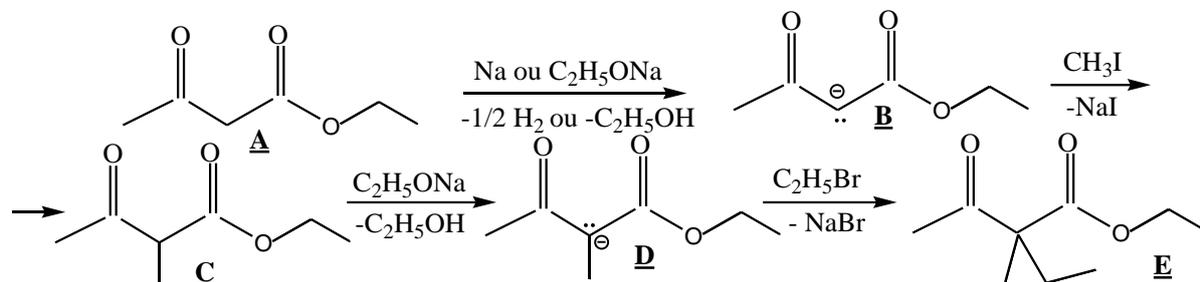
Donc, l'acétoacétate d'éthyle manifeste la dualité chimique, il est à la fois une cétone et un énol :



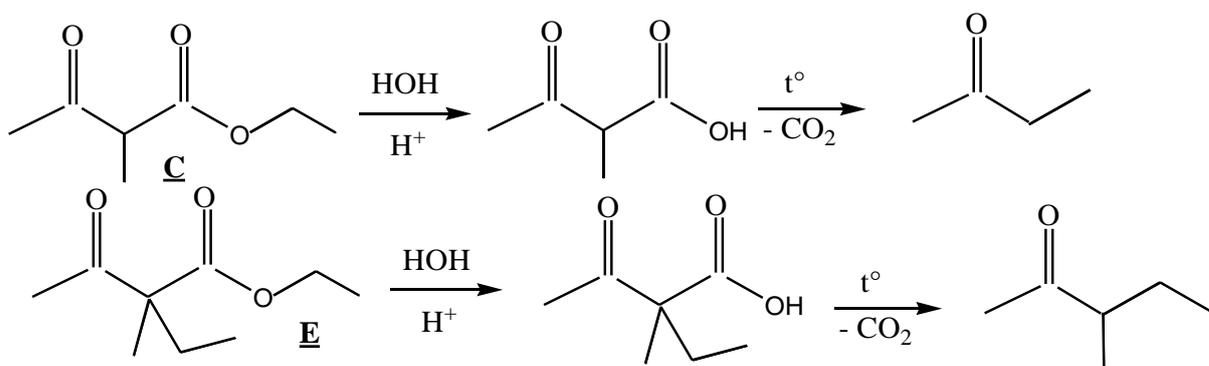
• Synthèse acétylacétique

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 de **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.

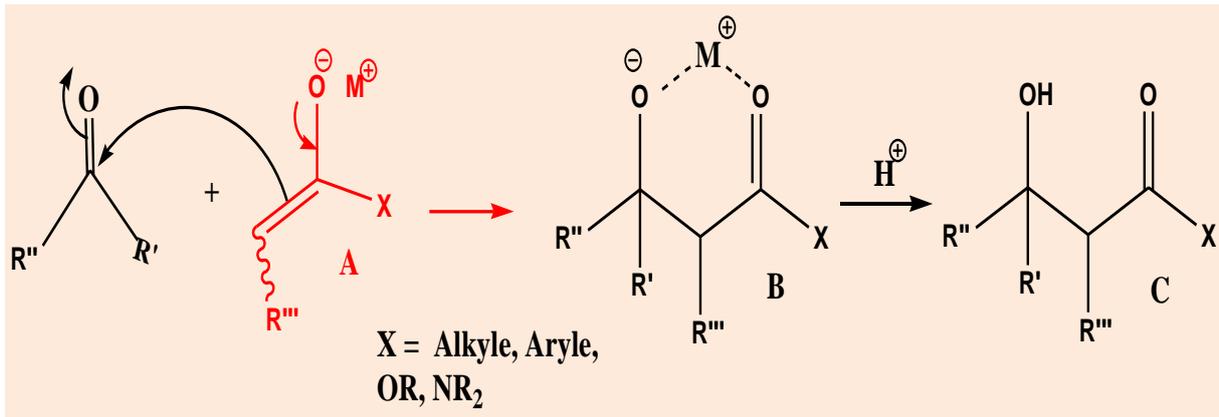
2.2. Condensations impliquant les énols et énolates

2.2.1. Condensation aldolique. Synthèse de β -hydroxycétones

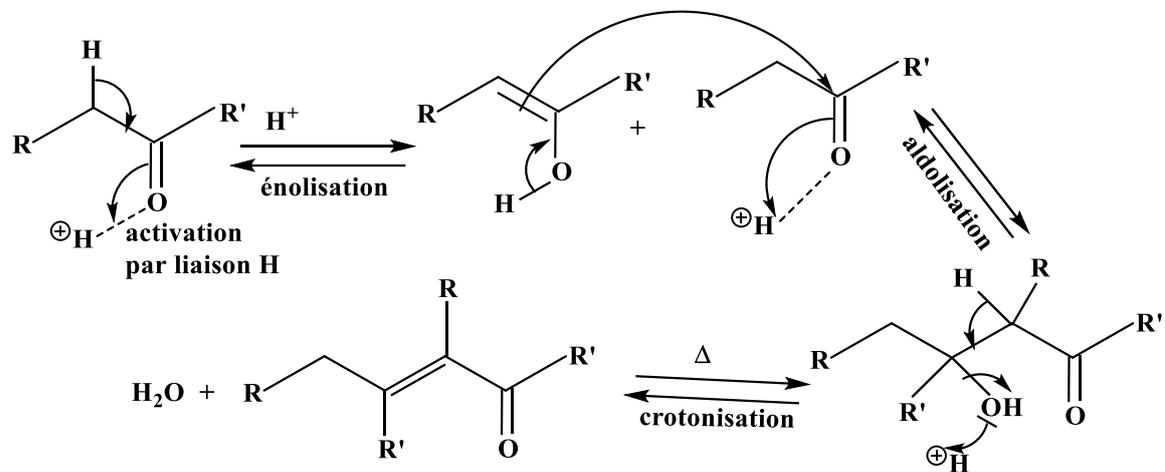
L'addition de composés carbonylés, d'acides, d'esters et d'amides carboxyliques avec l'atome situé en α du groupe C=O sur une double liaison d'aldéhyde et de cétones est appelée addition aldolique qui aboutit à des composés **β -hydroxycarbonylés**.

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**.

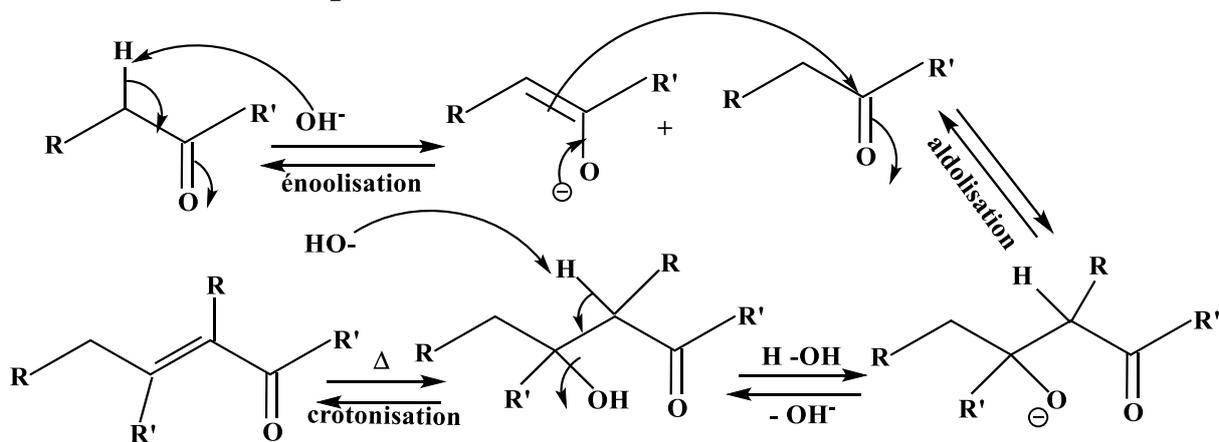
Mécanisme général



• **En milieu acide**



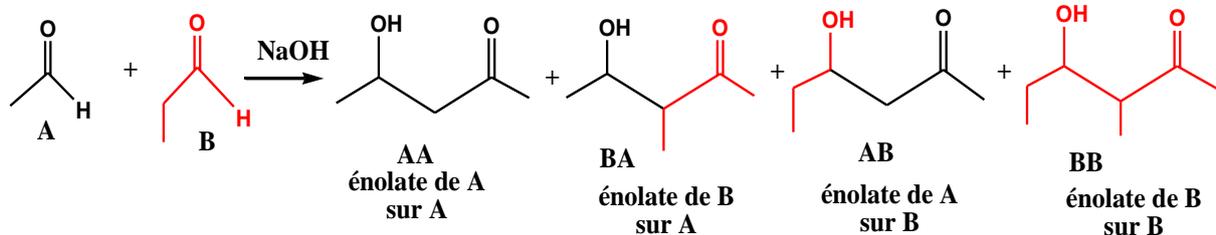
• **En milieu basique**



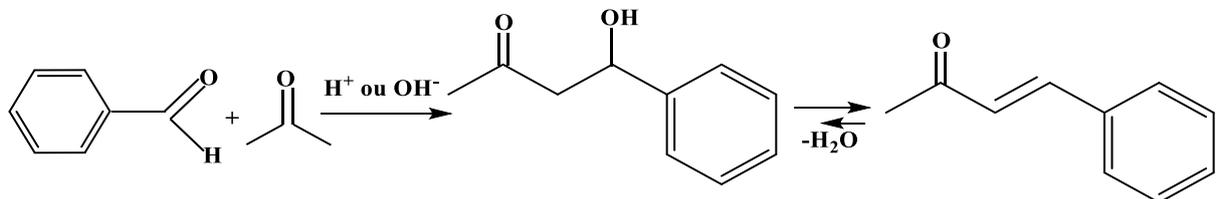
Une base faible favorisera une autocondensation.

2.2.1.1. Condensations aldoliques mixtes

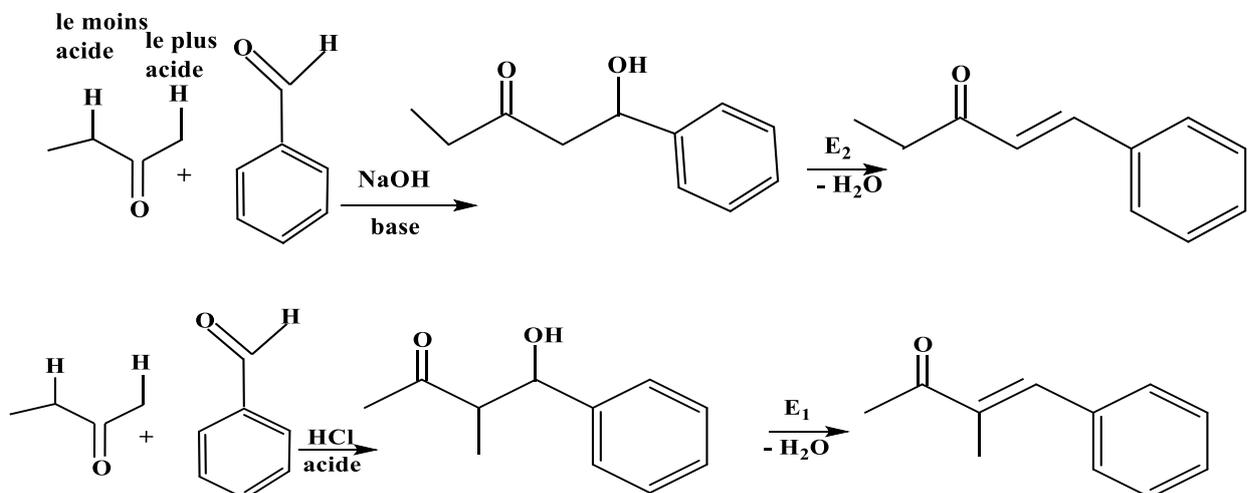
Lorsque l'aldolisation est réalisée en présence de deux dérivés carbonylés énolisables différents, un problème de sélectivité est rencontré



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. Cette réaction s'appelle la réaction de **Claisen- Schmidt**.

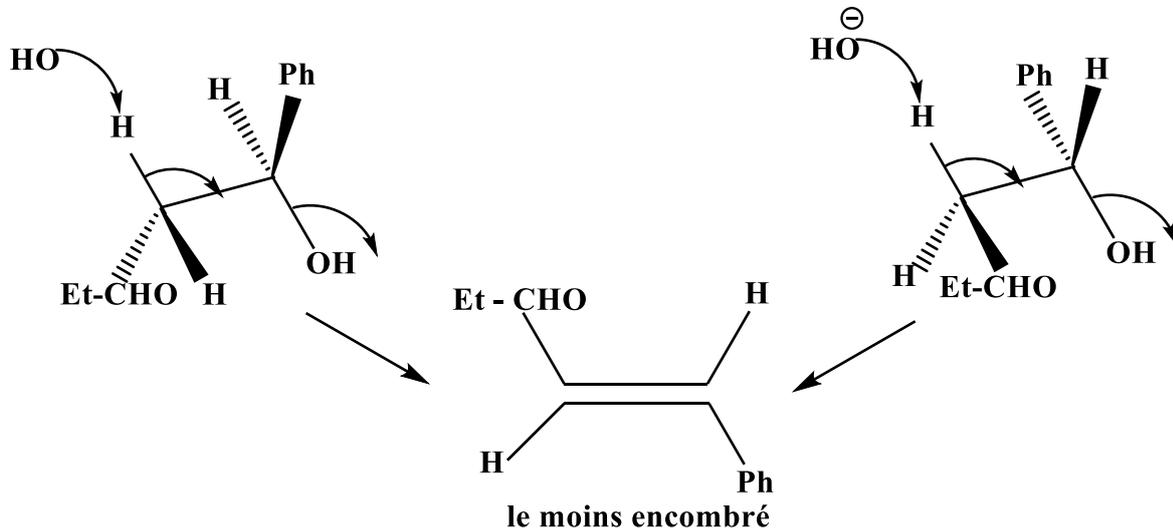


- **Influence du pH.** La régiosélectivité dépend du pH.



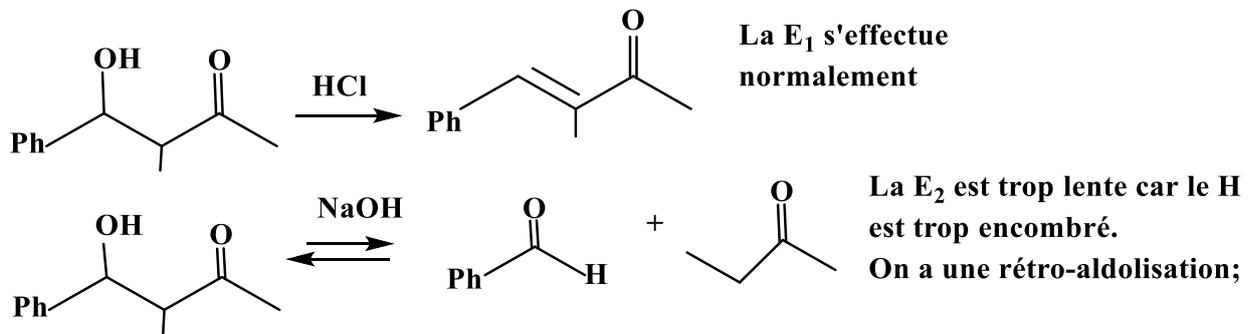
2.2.1.2. Stéréosélectivité de la crotonisation

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



2.2.1.4. Rétro-aldolisation

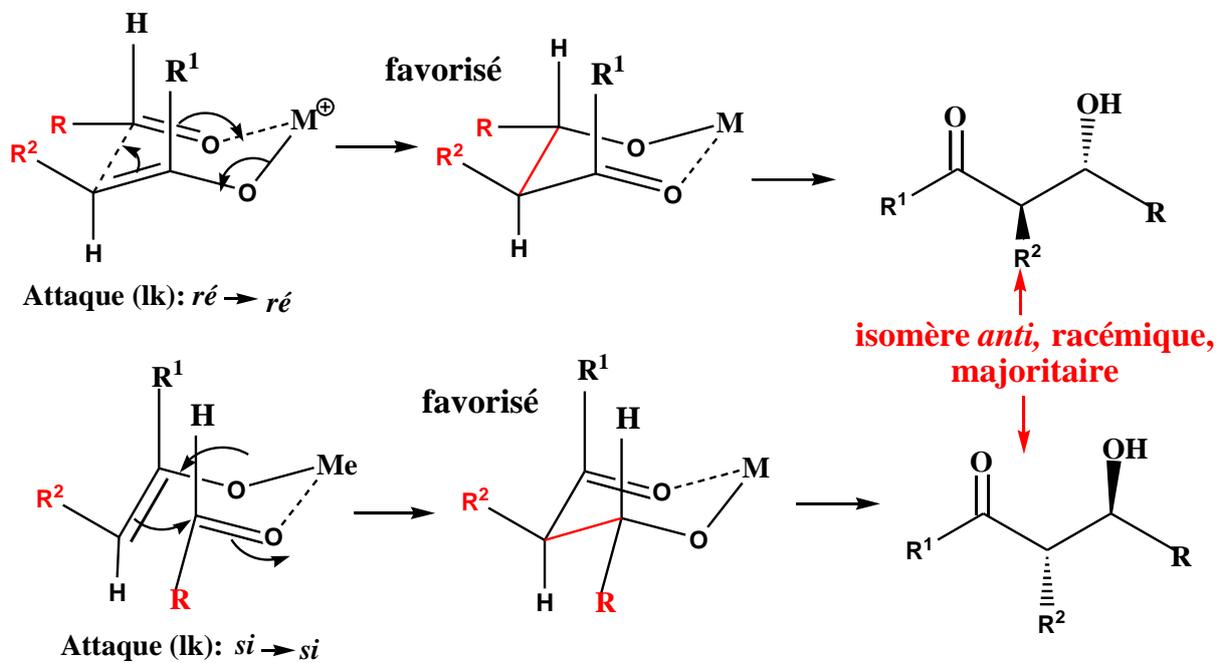
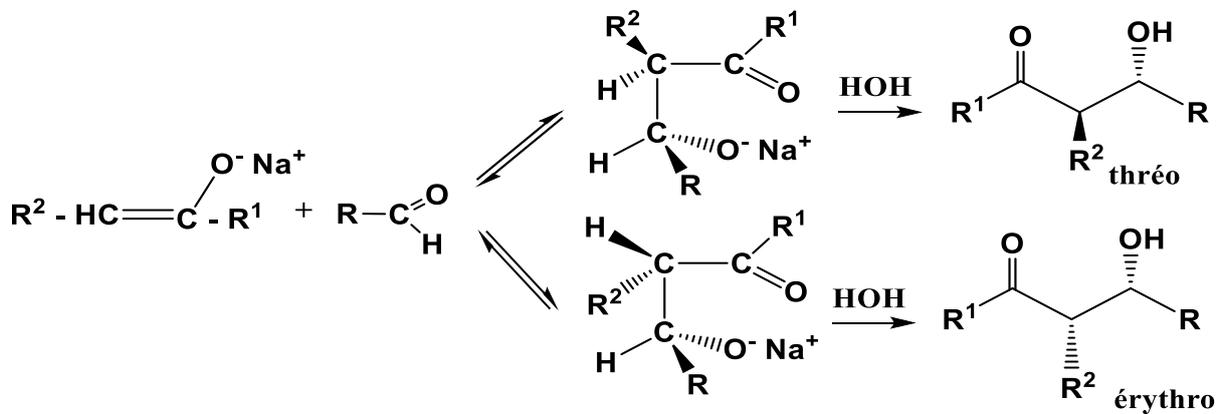
On observe parfois une **rétro-aldolisation** lorsque la déshydratation n'est pas assez rapide.

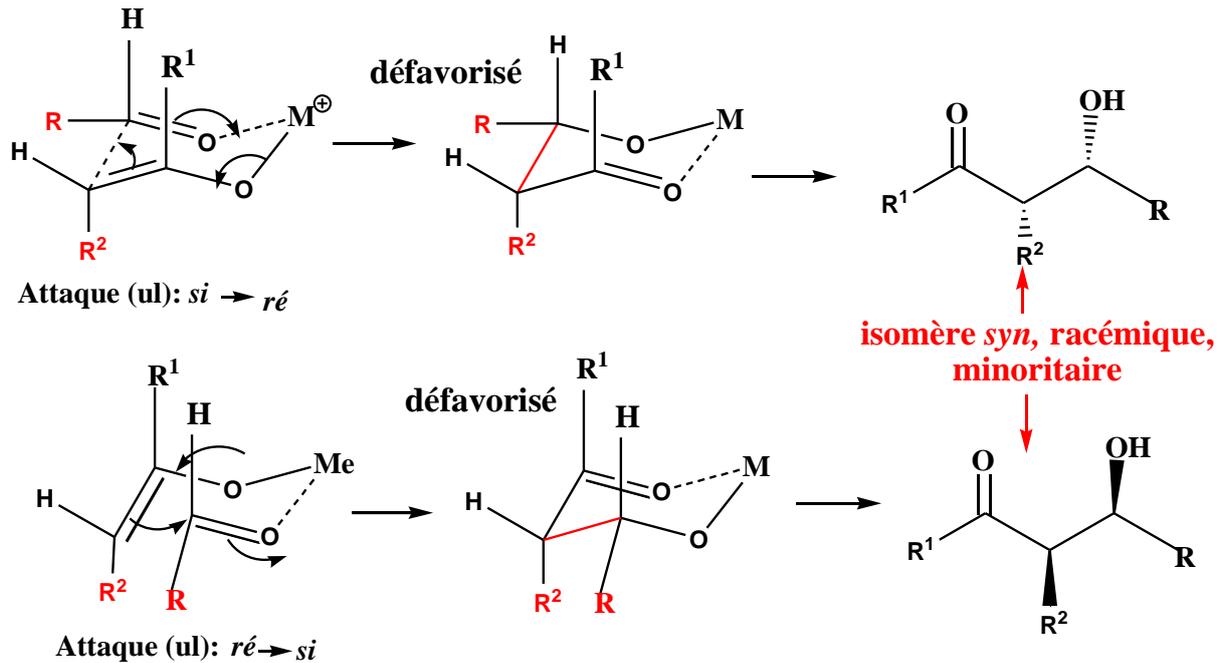


2.2.1.5. Contrôle régiochimique et stéréochimique d'aldolisation.

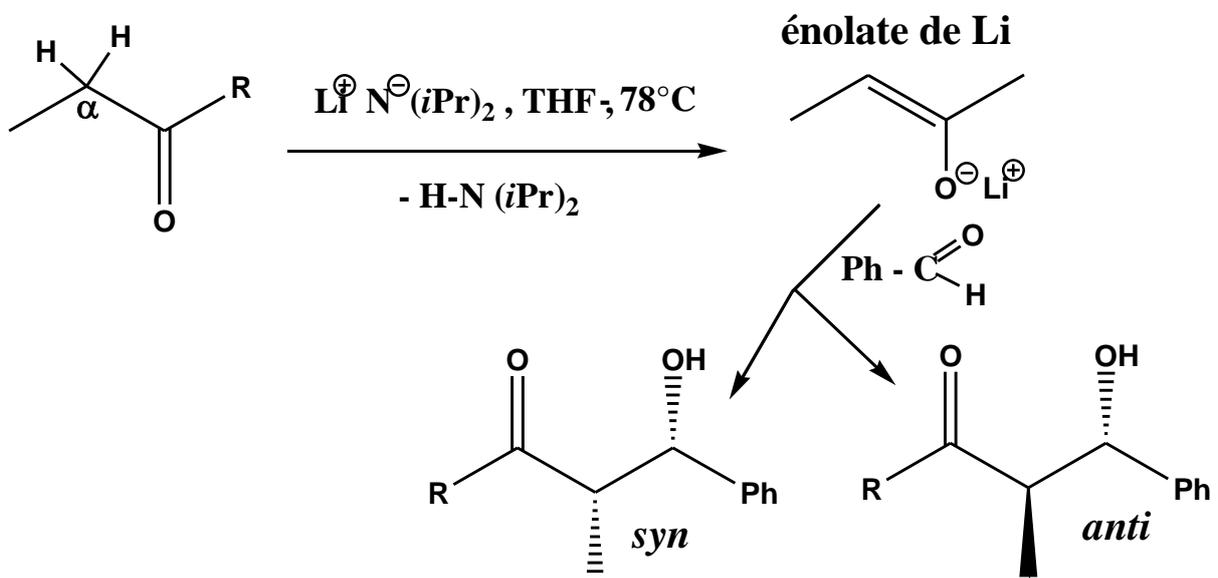
La condensation aldolique peut conduire à la fois aux stéréoisomères *thréo-* (*anti-*) et *érythro-* (*syn-*) de l'aldol. Dans des conditions classiques (NaOH aq), la

condensation aldolique réversible est soumise à un contrôle thermodynamique, où l'isomère *thréo*-, le plus stable prédomine.



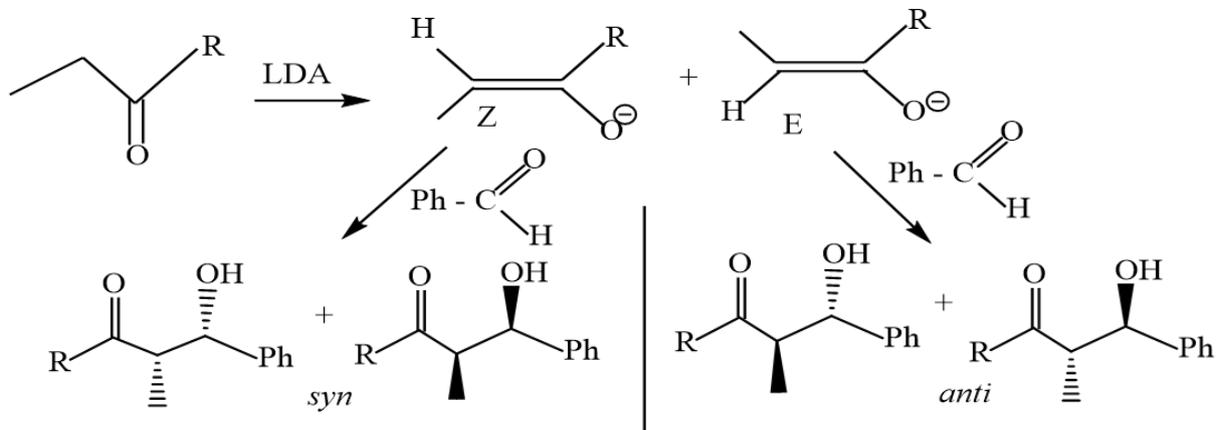


2.2.1.6. Diastéréosélectivité de l'addition aldolique de l'énolate de lithium



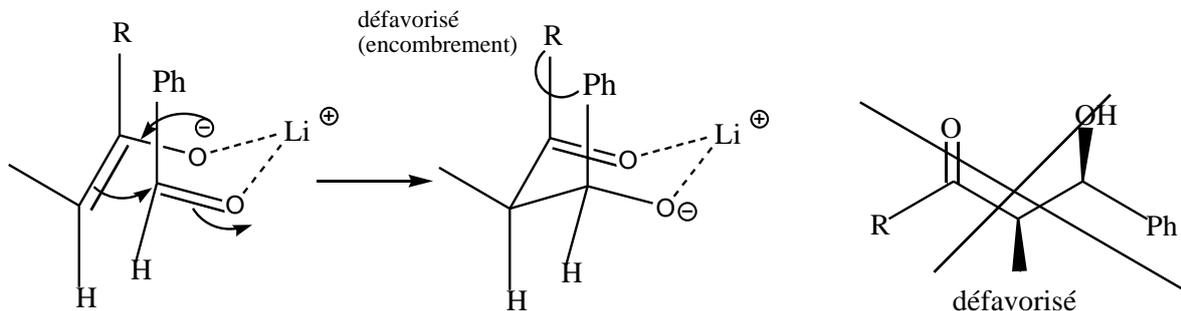
Sous un contrôle cinétique strict, la configuration d'aldol est déterminée par la configuration d'énolate. Le *Z*-énolate donne l'isomère *syn*, tandis que le *E*-énolate donne l'isomère *anti*, lorsqu'il est attaché au groupe C=O. Le contrôle cinétique est effectué avec la participation d'énolates de Li. On prépare

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

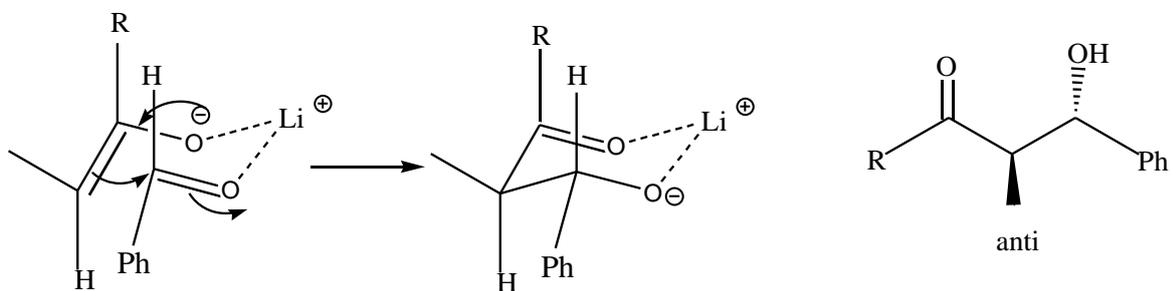


Les énolates de lithium de cétone s'additionnent sur les aldéhydes *via* les états de transition (ET) de **Zimmermann-Traxler**.

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

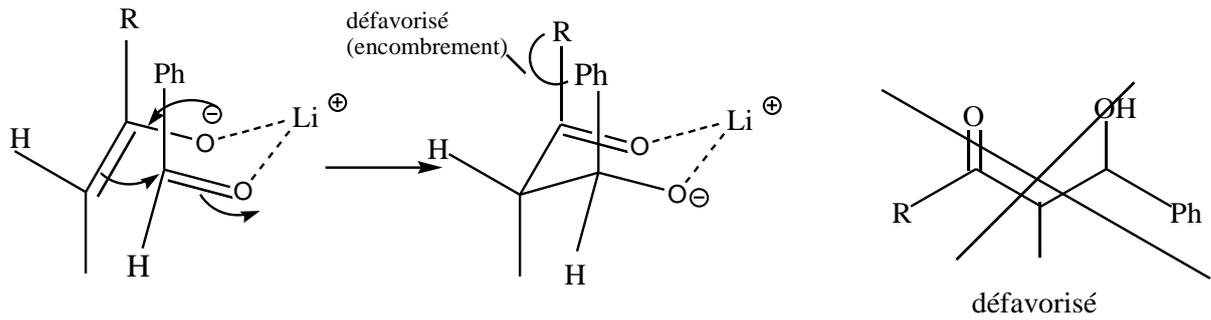


Attaque (ul): *si* → *ré* et *ré* → *si*

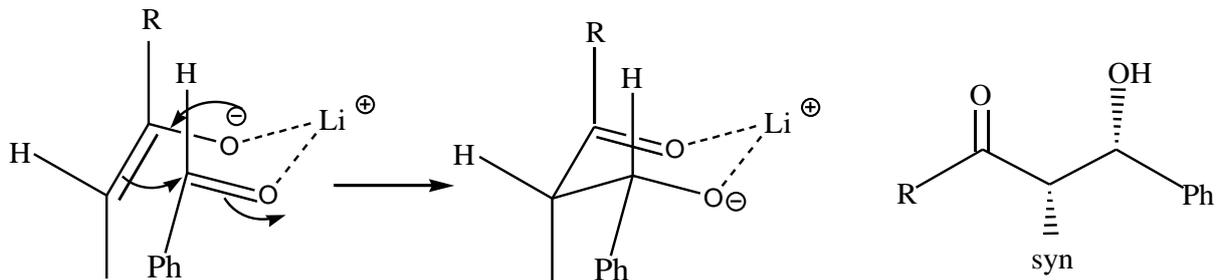


Attaque (lk): *si* → *si* et *ré* → *ré*

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

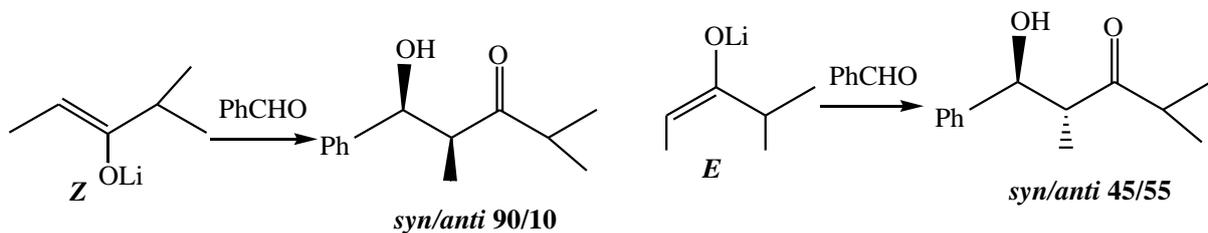


Attaque (lk): *si* → *si* *ré* → *ré*

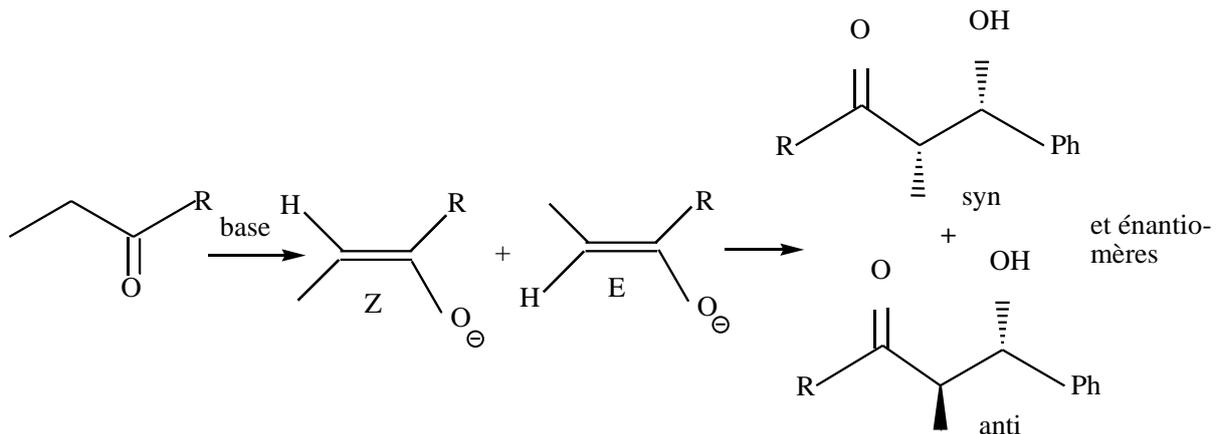


Attaque (ul): *ré* → *si* et *si* → *ré*

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**).



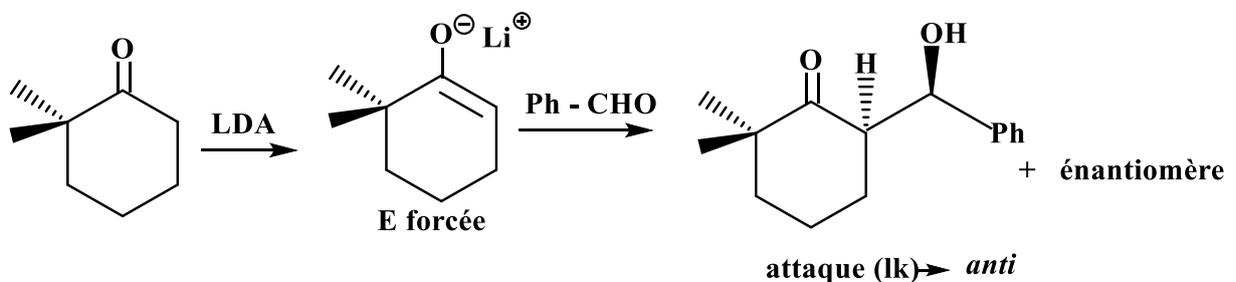
4. La stéréosélectivité **E/Z** dépendra de l'encombrement des groupements portés. Cette stéréosélectivité diminue lorsque les groupements sont peu encombrés. On obtient souvent des mélanges infâmes.



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

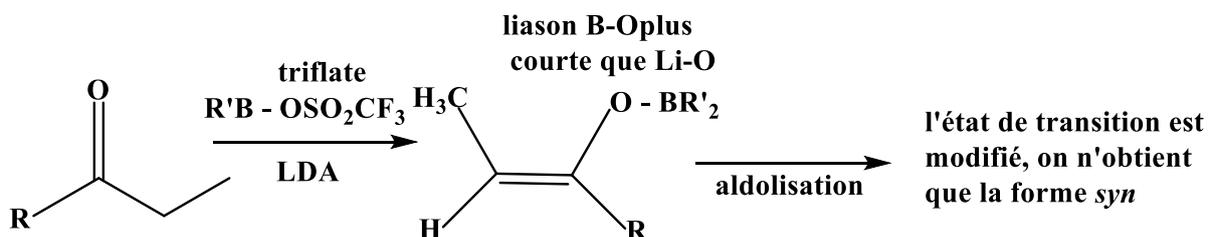
- **Cétone cyclique**

Avec une cétone cyclique, la configuration est imposée.



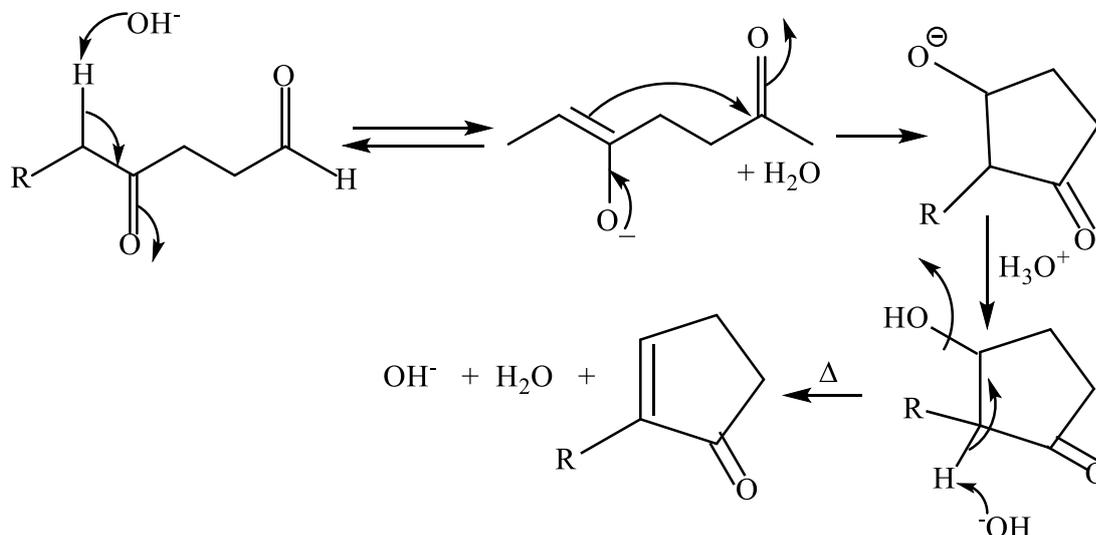
- **Modification de la stéréosélectivité**

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.



2.2.1.7. Condensation aldolique intramoléculaire

On peut former des cycles à 5 ou 6 carbones.



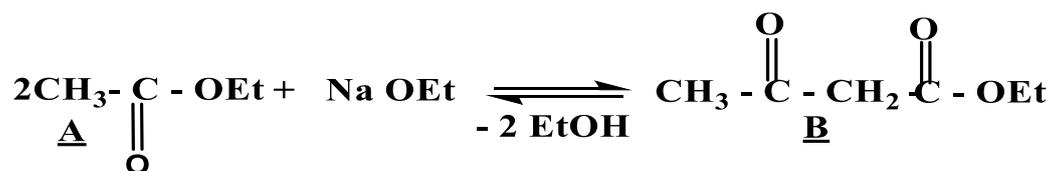
2.2.1. Acylation des énolates d'ester

2.2.1.1. Condensation de Claisen

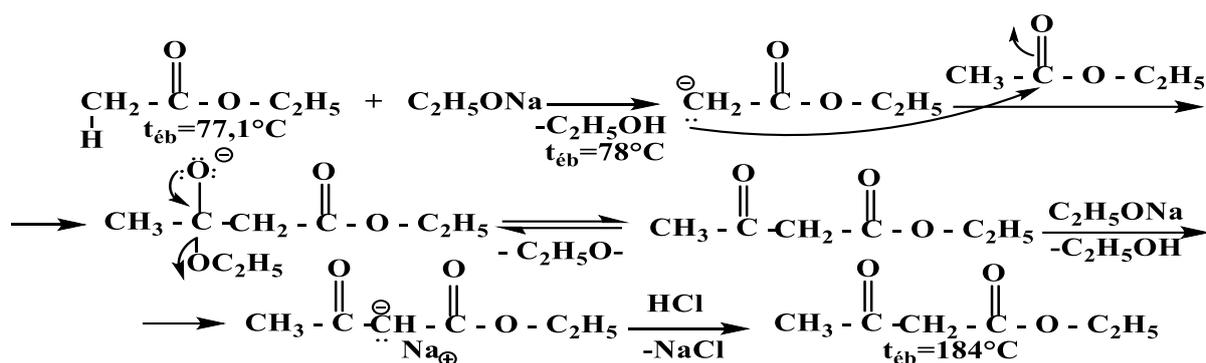
Les énolates d'ester sont des analogues proches des énolates d'aldéhyde et de cétone, composé ayant deux groupements accepteurs liés au même carbone. Donc, ils s'additionnent sur le C=O de l'ester pour former **β -cétoester**, composé ayant deux groupements accepteurs liés au même carbone. C'est une **condensation de Claisen**:



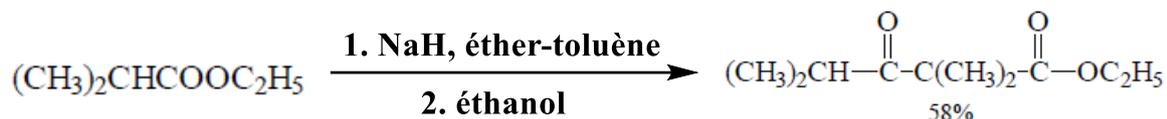
L'acétate d'éthyle (**A**) donne l'acétoacétate d'éthyle (**B**):



Mécanisme :

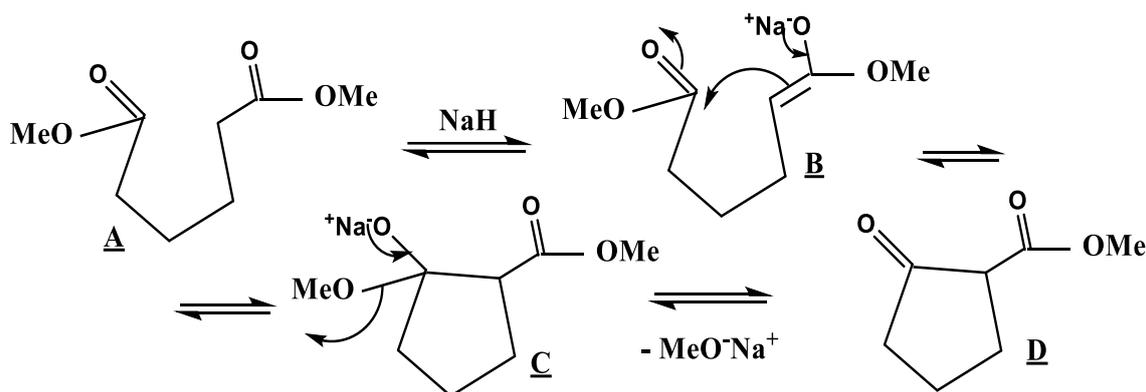


Les esters de type $\text{R}_2\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$ ne donne pas la condensation de Claisen avec $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$, utilisé comme base. Cependant, cette réaction se produit en présence d'une base plus forte comme NaH .



2.2.1.2. 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**):



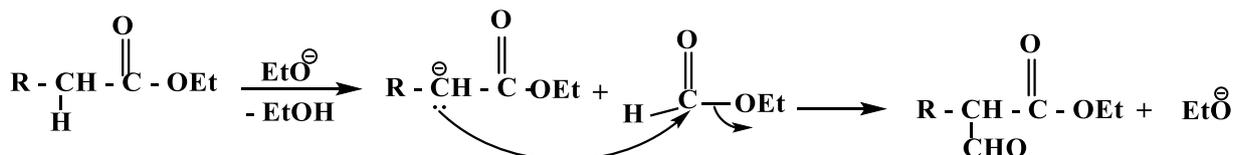
2.2.1.3. Condensation de Claisen croisée.

Les acylations des énolates d'un ester avec d'autres esters sont nommées condensations de Claisen croisées. Pour que les condensations de Claisen

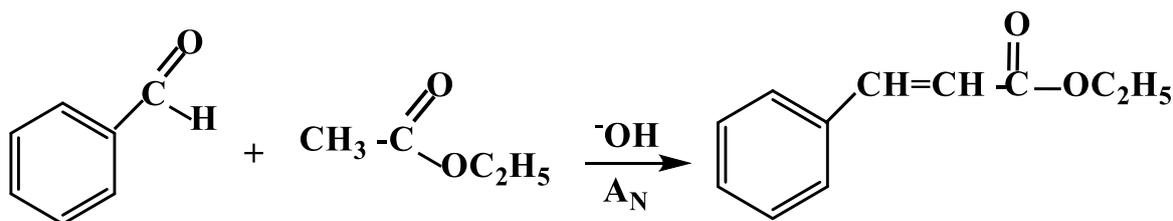
croisées ne donnent qu'un seul produit, les esters participants doivent différer de façon appropriée : l'un des esters doit être prédestiné à la formation d'un énolate, l'autre à la formation de l'intermédiaire tétraédrique :



Mécanisme :



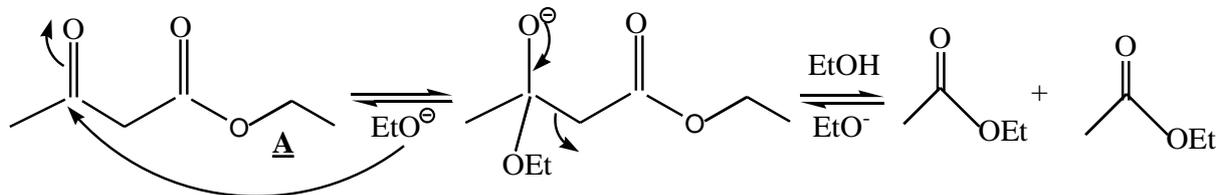
Un autre exemple de la réaction de Claisen croisée est l'obtention des **cinnamates** par condensation des aldéhydes aromatiques avec les esters carboxyliques en présence de Na.



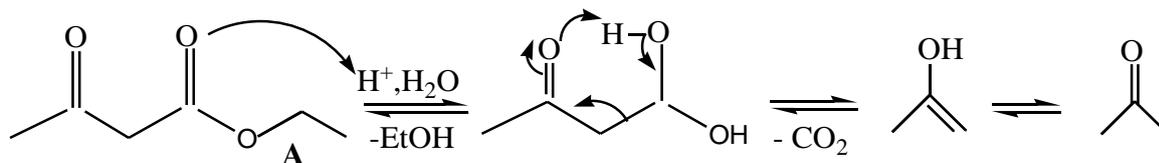
2.2.1.3. Réaction retro-Claisen. Coupure des β -cétoesters.

➤ Coupure en 2 esters

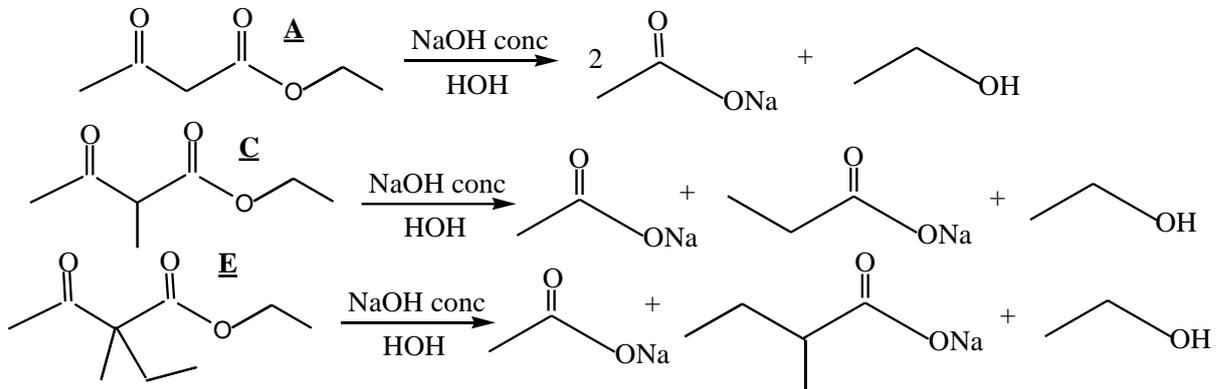
Car tous les stades de la condensation de Claisen sont réversibles, les β -cétoesters peuvent être se couper sous l'action d'un alcoolate :



➤ Coupure en cétone par décarboxylation



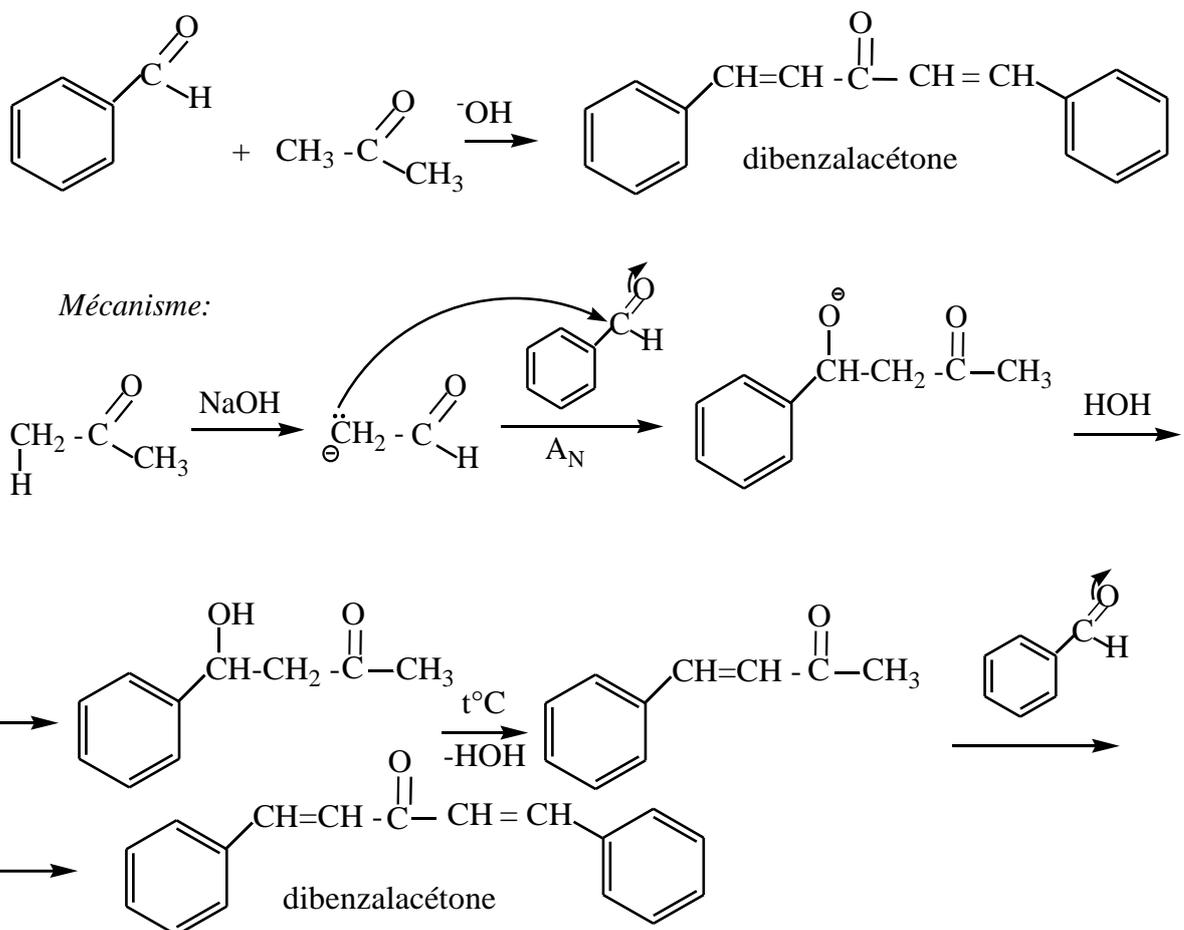
2.2.1.4. Coupure de l'acétoacétate d'éthyle par des alcalis



2.2.3. Autres réactions des énolates

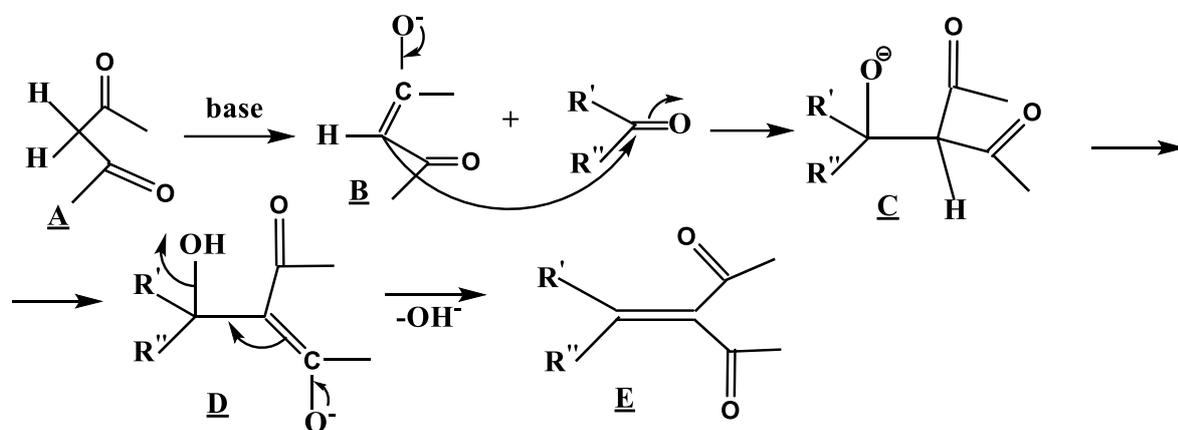
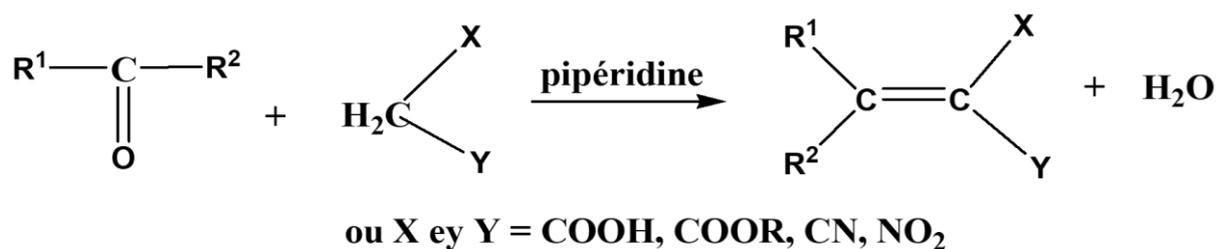
2.2.3.1. Condensation de Claisen-Schmidt

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*.



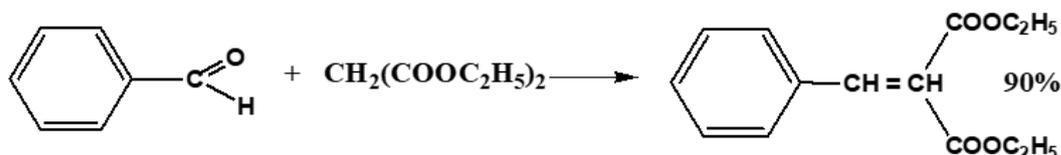
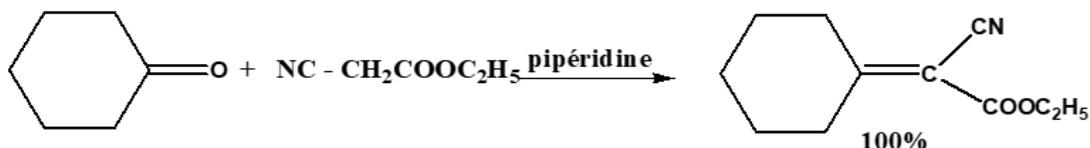
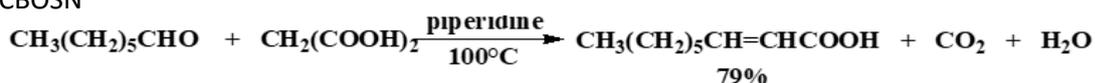
2.2.3.2. Réaction de Knoevenagel.

C'est une condensation d'un *composé à méthylène actif* ou de nitrométhane avec un *composé carbonyle* 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.



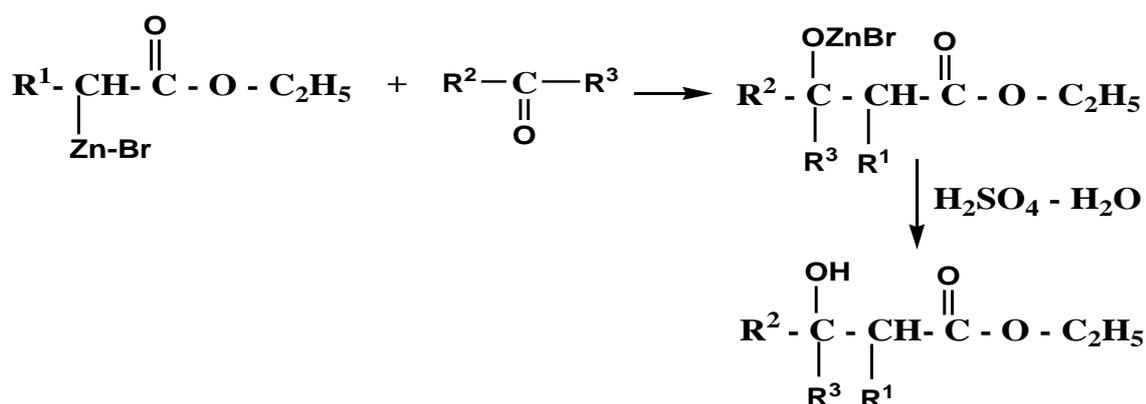
Le composé **A** à méthylène actif se transforme en milieu faiblement basique en énolate **B** qui s'additionne d'abord sur la double liaison d'un composé carbonyle. Le produit **C**, alcoolate qui contient un H acide, est protonné sur l'O et ensuite déprotonné sur l'atome de C en β. Il se forme de nouveau 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**.

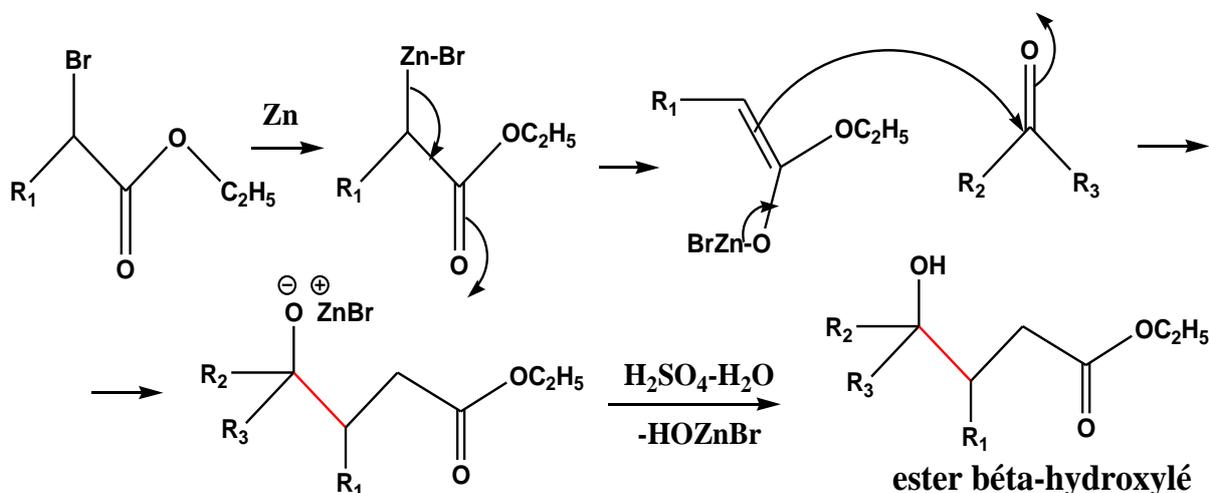


2.2.3.3. Réaction de Reformatsky

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.

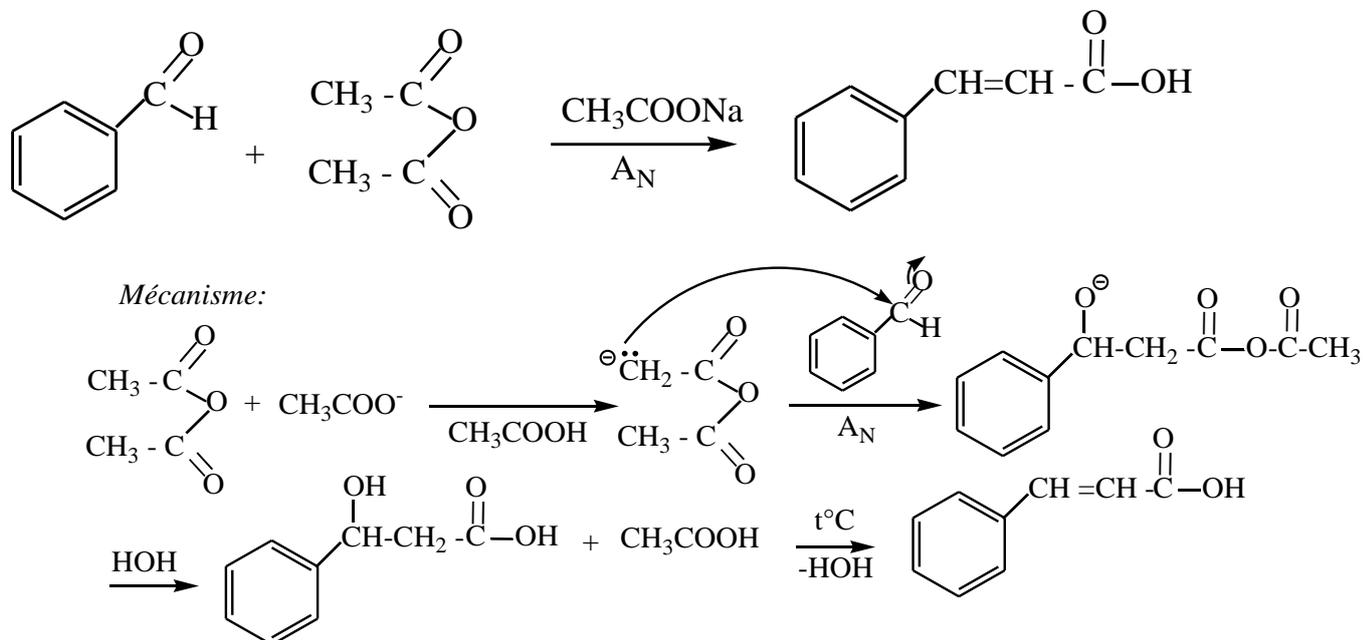


Mécanisme :



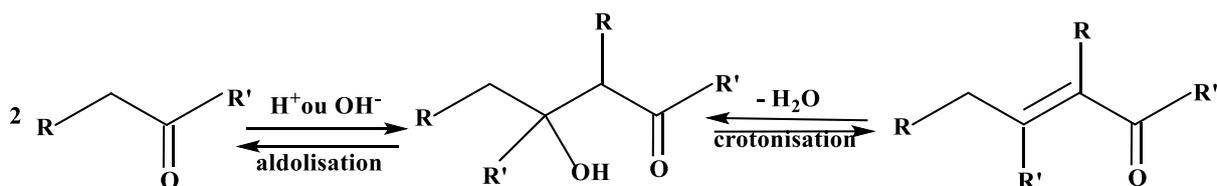
2.2.3.4. Condensation de Perkin

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



2.2.4. Réactivité des doubles liaisons C=C conjuguées avec un carbonyle

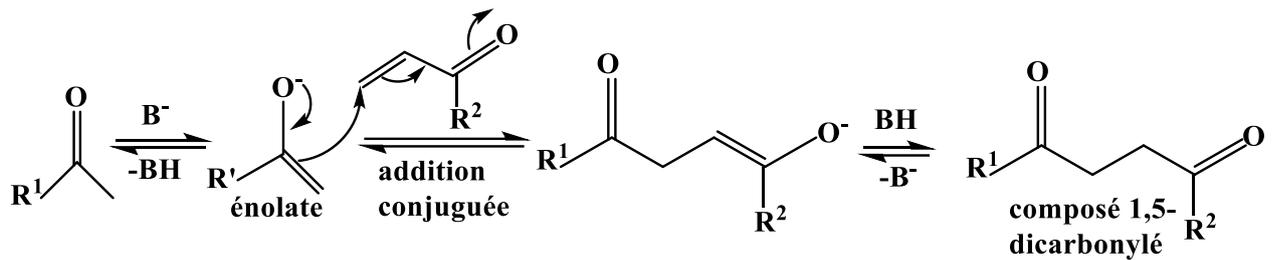
Les aldéhydes et cétones α,β -insaturés se forment au cours de la condensation aldolique :



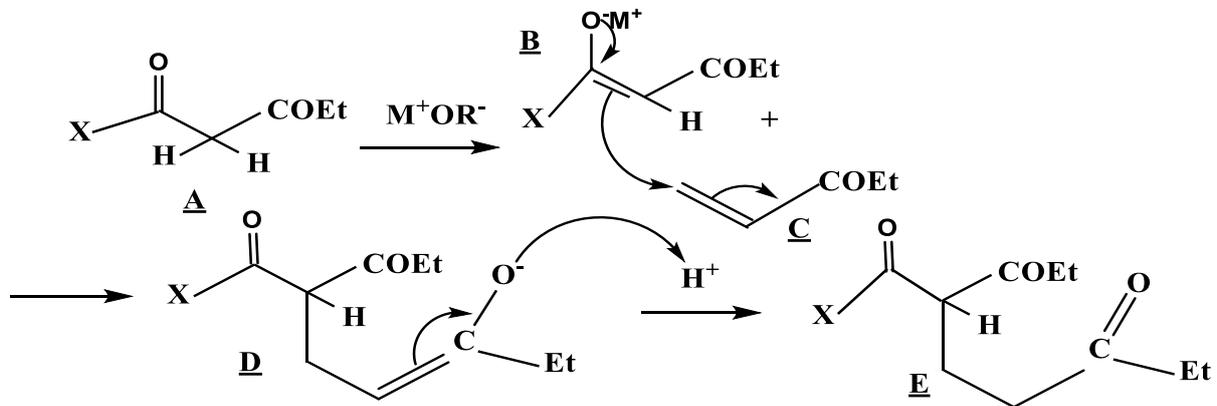
2.2.4.1. Addition de Michael.

Comme les autres nucléophiles, les ions énolates peuvent s'additionner en 1,4 sur les aldéhydes ou cétone α,β -éthyléniques pour conduire à des composés 1,5-dicarbonylés. Cette réaction (A_N) appelée « réaction de Michael » peut être catalysée par un acide ou une base.

• **En milieu basique**

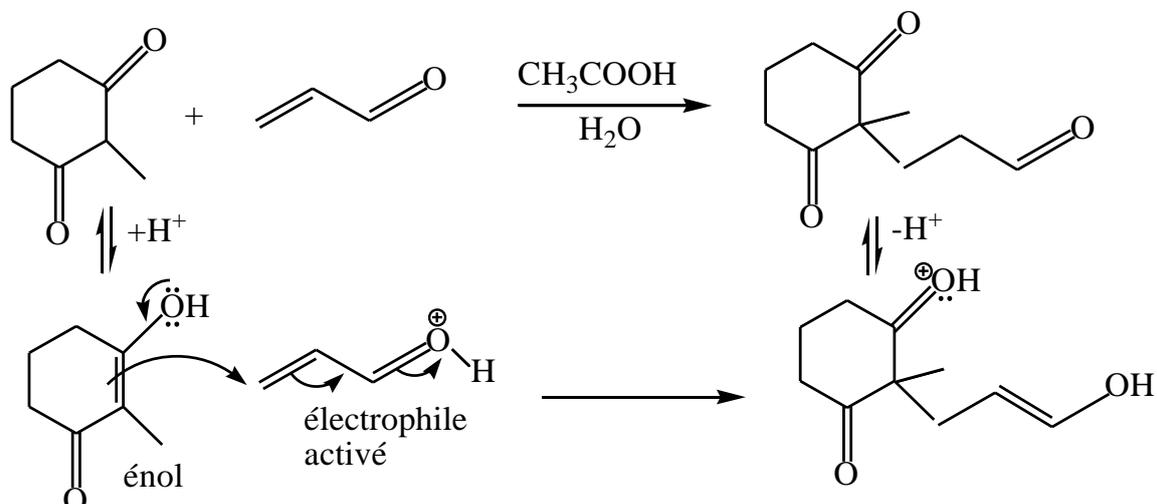


L'addition conjuguée est d'autant plus facile à réaliser que l'énolate utilisé est stable. Les ions énolates issus de la déprotonation de composés β -dicarbonylés ou de β -cétoesters par exemple, sont d'excellents substrats pour l'addition de Michael.



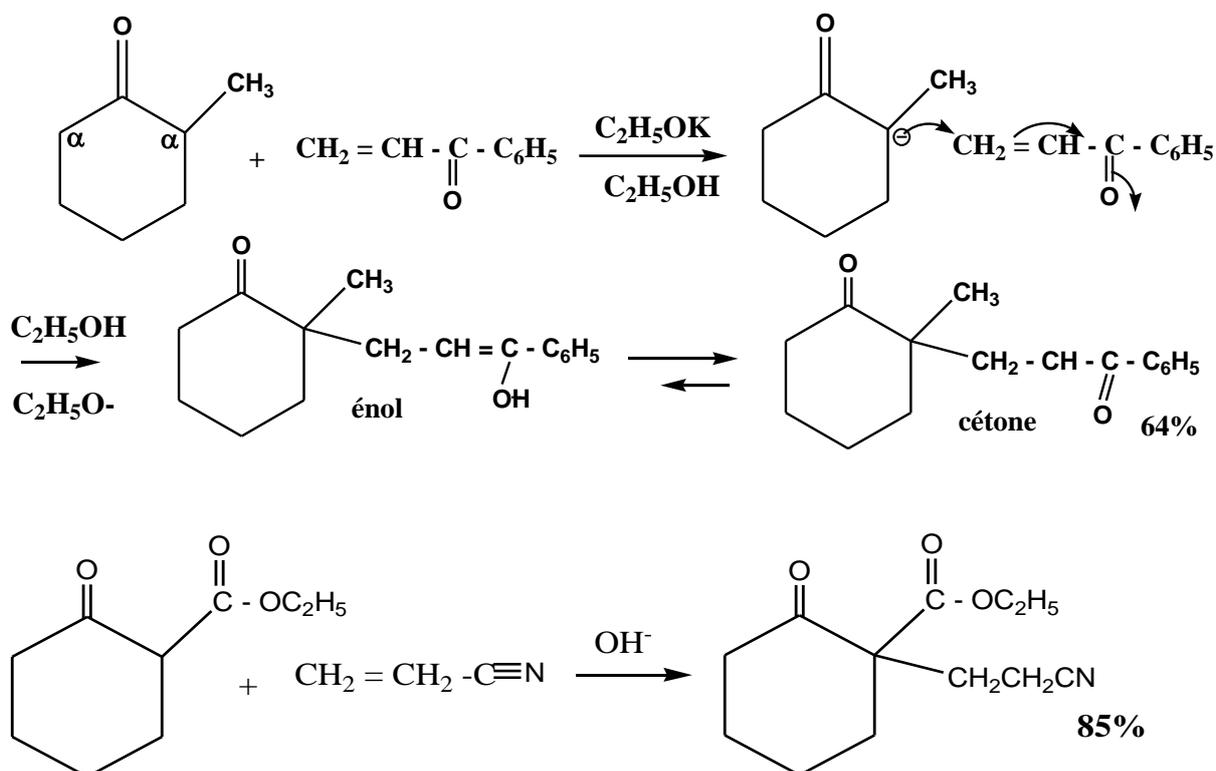
• **En milieu acide**

L'addition de Michael peut également être réalisée en milieu acide. Dans ce cas, le partenaire nucléophile est l'énol. Il s'additionne sur le composé carbonylé α,β -éthylénique activé par protonation.



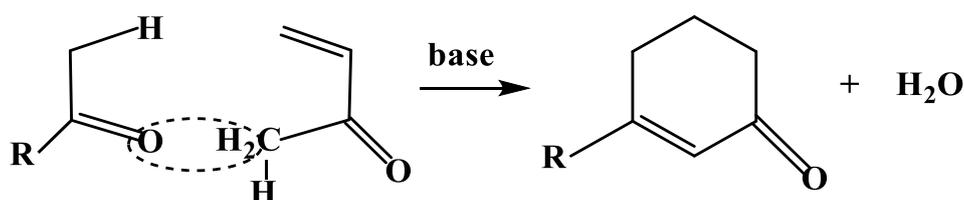
La réactivité des accepteurs de Michael croit en général selon la séquence suivante : $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CONR}_2 < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COOR} < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CN} < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COR}_2 < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CHO}$

Exemples :

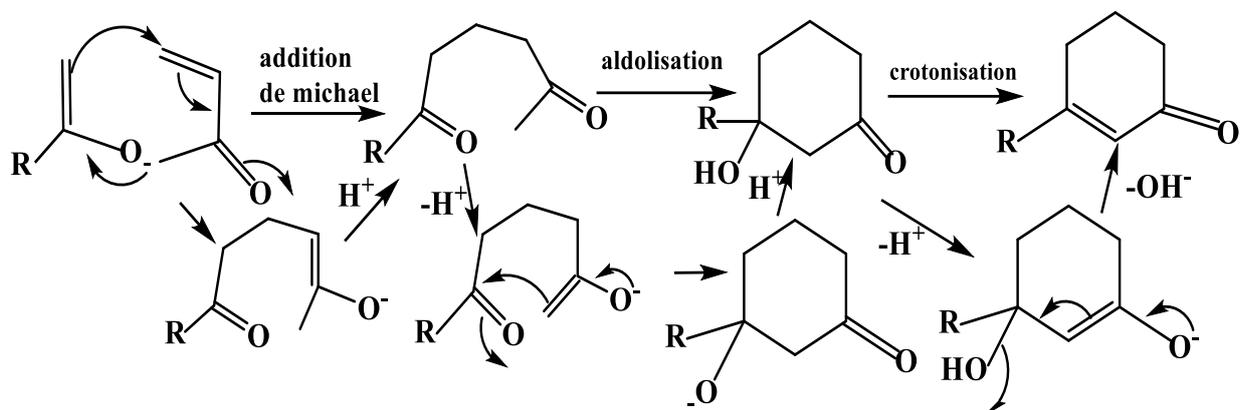


2.2.4.2. Anellation de Robinson. Applications à la synthèse de stéroïdes.

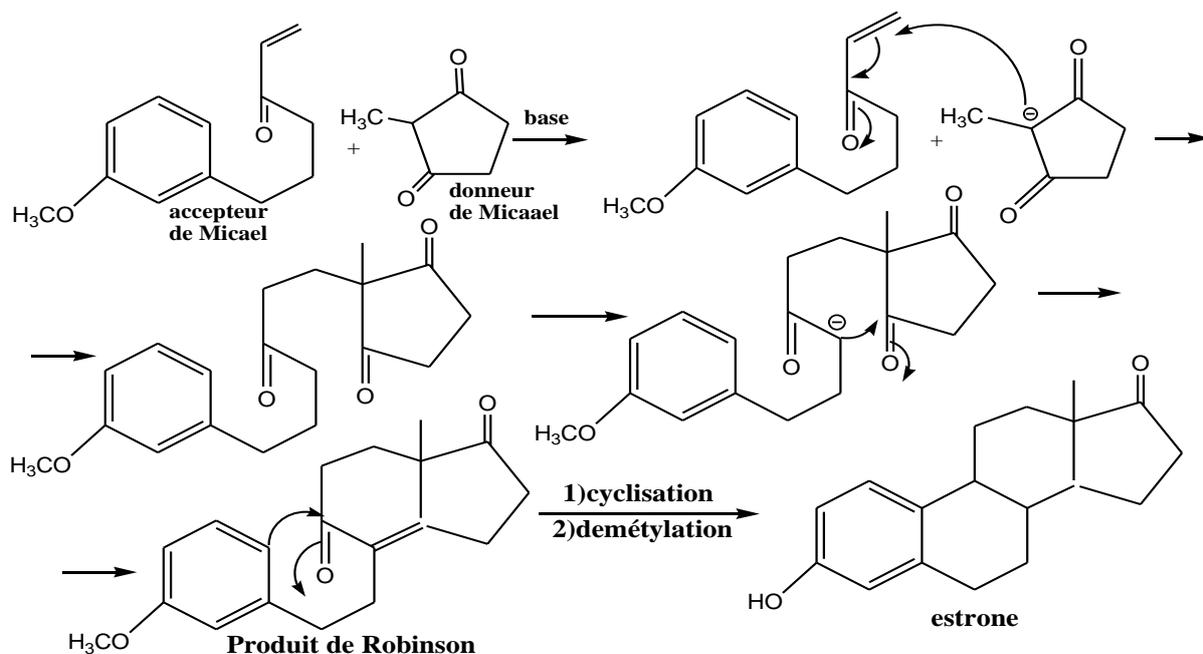
Lorsque le dérivé carbonyle α,β -éthylénique possède des atomes d'hydrogène en α du groupe carbonyle, le produit d'addition de Michael peut être engagé dans une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Après crotonisation, un composé cyclique est isolé. L'ensemble de cette transformation, appelée **annélation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



Mécanisme :

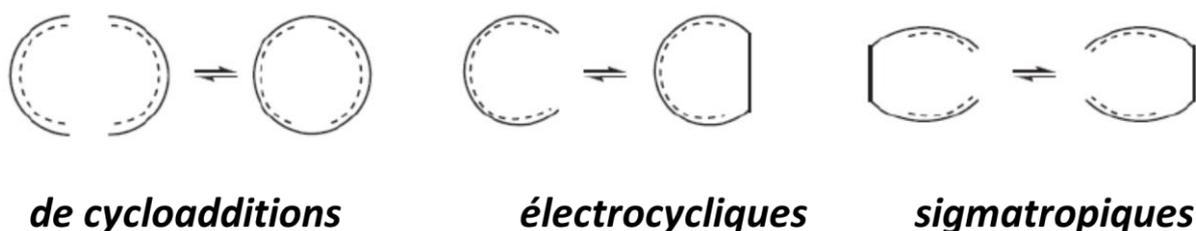


L'étape clé de la synthèse de l'estrone, une hormone sexuelle féminine est une excellente illustration de l'utilisation pratique de l'annélation de Robinson:



Chapitre II. Réactions péricycliques

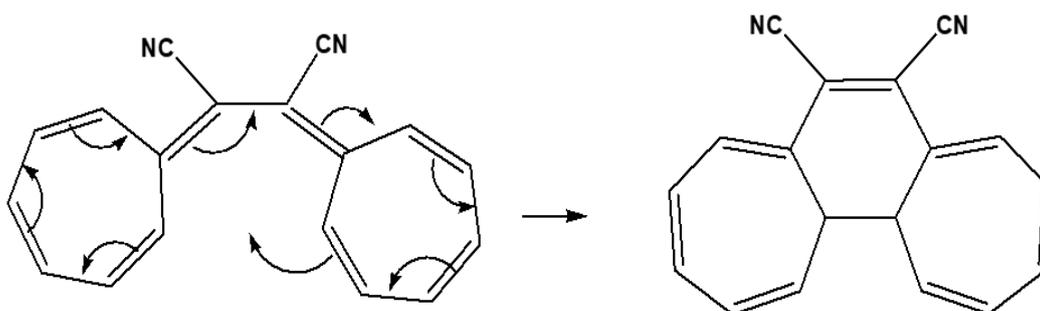
Une réaction **péricyclique** se définit comme une réaction concertée (rupture et formation simultanées de liaisons) au cours de laquelle à l'état de transition un cycle est formé. Les réactions péricycliques recouvrent les réactions *électrocycliques*, *sigmatropiques* (*migration d'une liaison σ allylique*) et les *cycloadditions*.



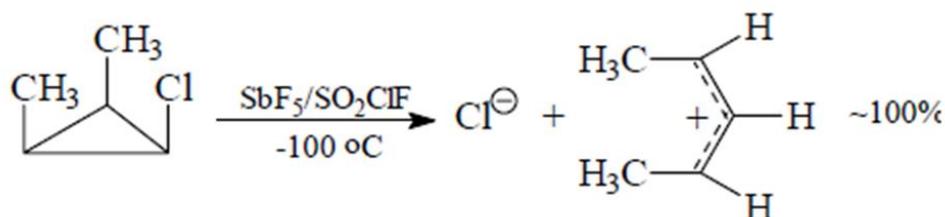
Ces réactions s'activent par voie *thermique* ou *photochimique*.

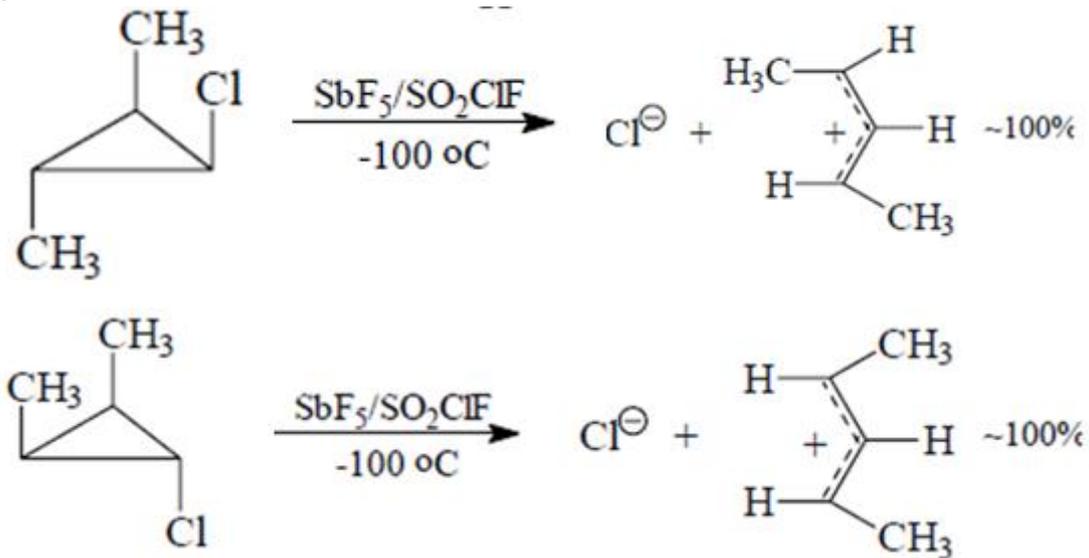
1. Caractéristiques des réactions péricycliques

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

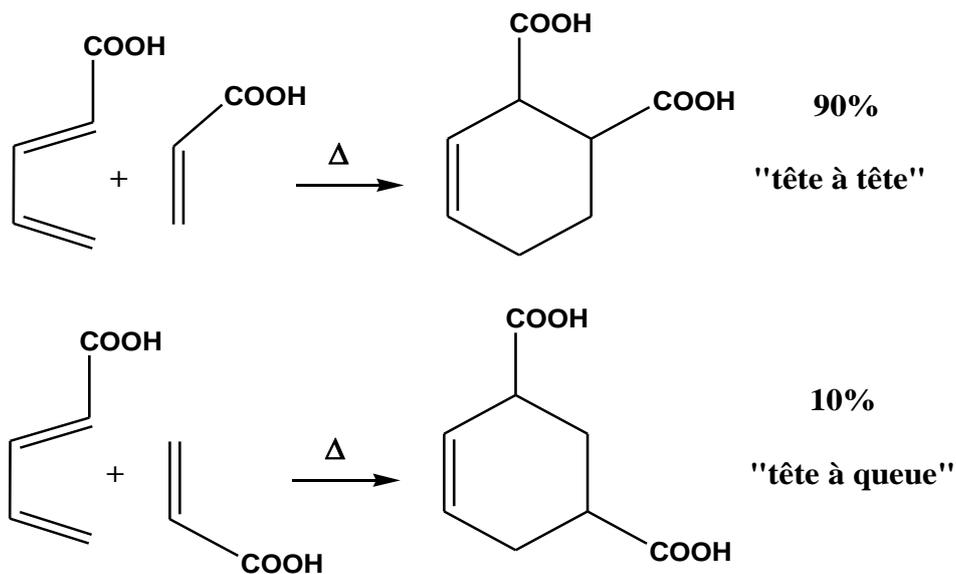


2. Les réactions péricycliques sont toujours stéréosélectives, et plus souvent elles sont stéréospécifiques (c-à-d à 100% stéréosélectives):

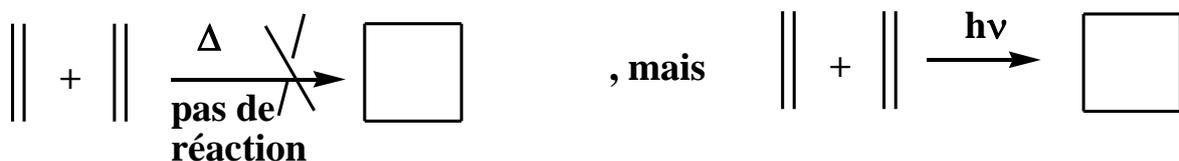


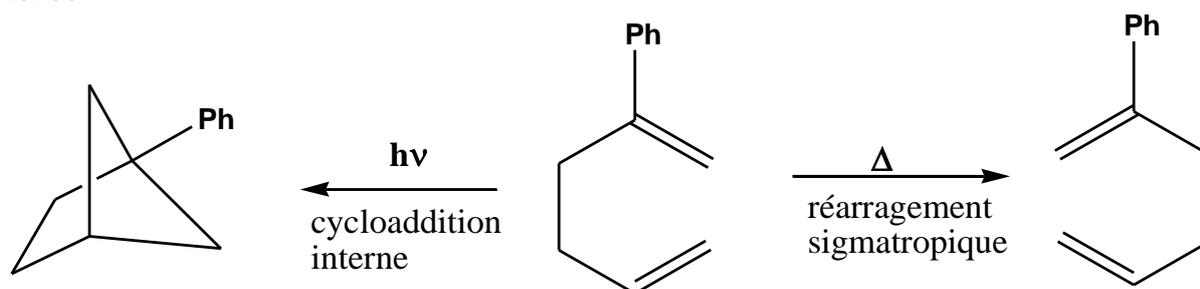


3. Les réactions péricycliques sont souvent **régiosélectives**, c'est-à-dire une certaine orientation spatiale des réactifs est préservée pendant la réaction et dans le produit final:



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**.





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 orbitale**. 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.

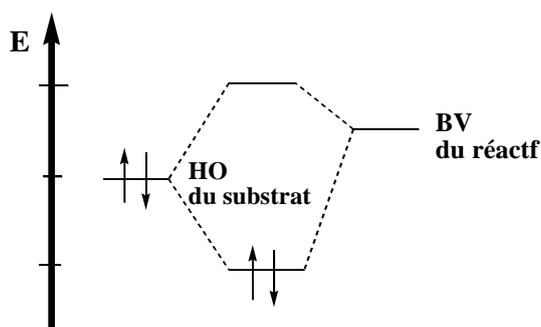
2. Théorie générale des réactions péricycliques

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.

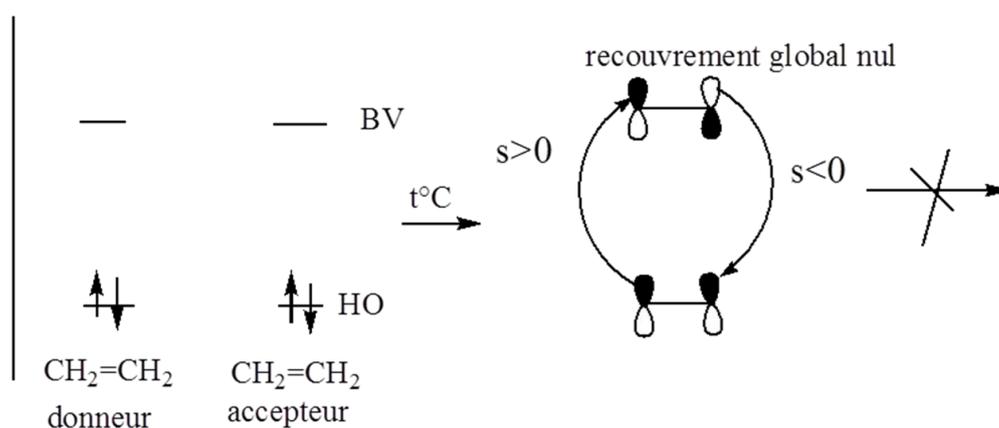
Dans l'analyse des réactions péricycliques, 3 méthodes sont principalement utilisées: *la méthode des orbitales frontières (limites)*, *la méthode des diagrammes de corrélation* et *la théorie de l'état de transition aromatique*. Les trois méthodes se complètent, montrant différentes facettes du même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

3. Méthode des orbitales frontières

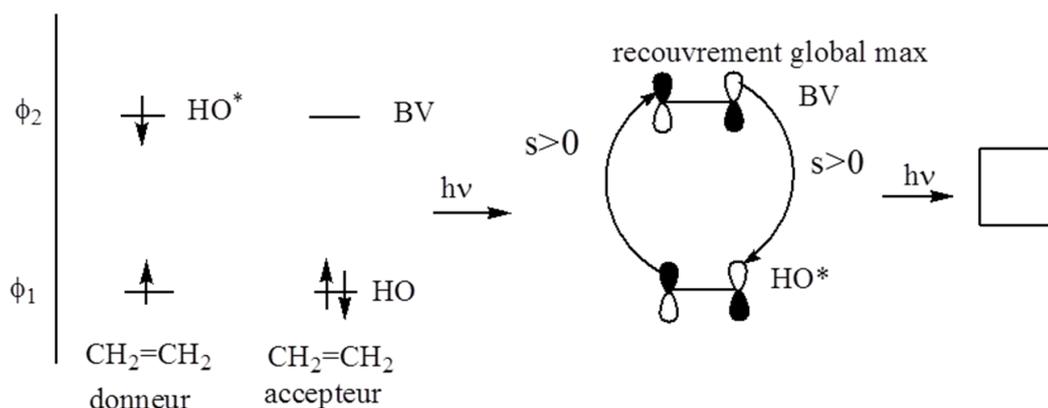
Cette méthode est généralement utilisée pour expliquer le déroulement des **réactions de cycloaddition**. L'interaction entre le réactif et le substrat se produit entre les OM frontières HO (HOMO) du substrat et les **BV** (LUMO) du réactif et inversement:



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**. 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:

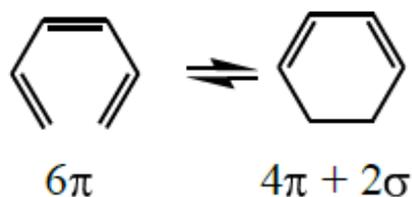


En revanche cette réaction de cyclisation devient possible si on excite par la voie photochimique un e^- de l'orbitale ϕ_1 vers l'orbitale ϕ_2 (on a alors 2 interactions stabilisantes à $2 e^-$).

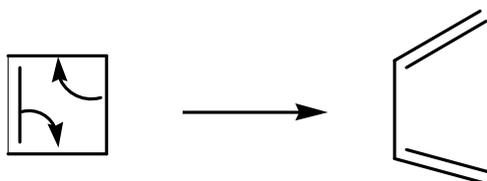


4. Réaction électrocyclique

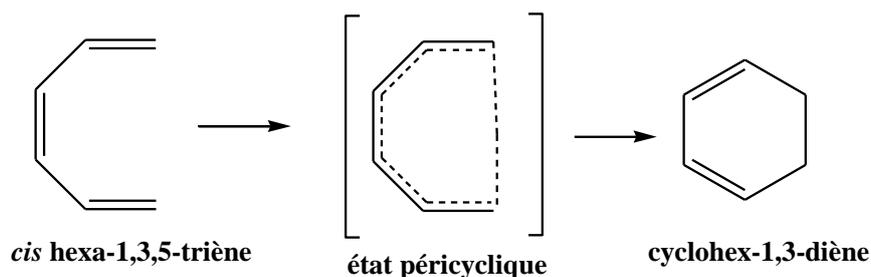
Au cours d'une réaction électrocyclique, un système cyclique se forme dans lequel le nombre d' $e^- \pi$ diminue de 2 et une nouvelle liaison σ apparaît :



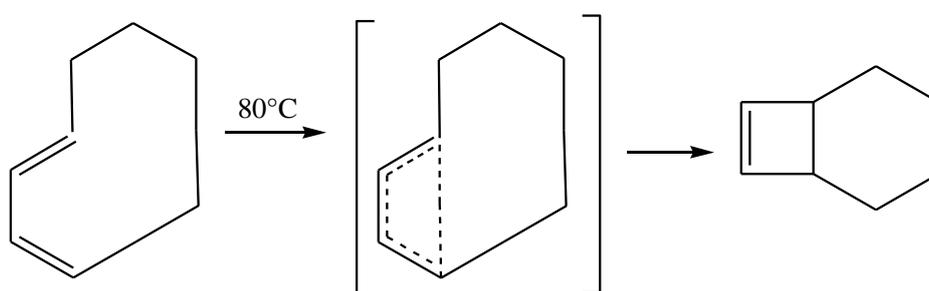
Le processus inverse - l'ouverture d'un cycle avec une rupture de liaison σ et la formation d'un système conjugué est aussi classé dans la réaction électrocyclique:



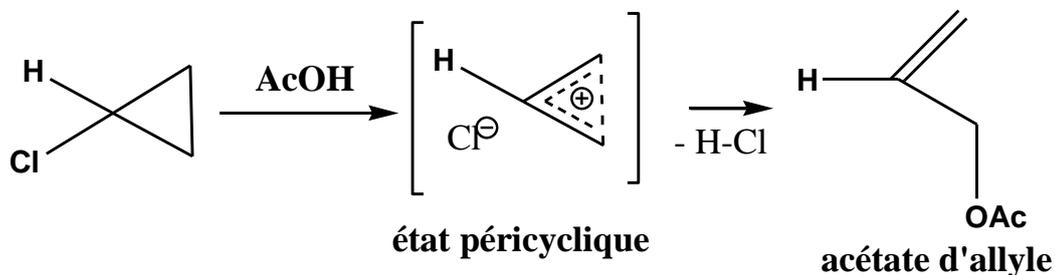
1. Transformation du fragment hexatriénique dans les molécules organiques en fragment cyclohexadiénique



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:



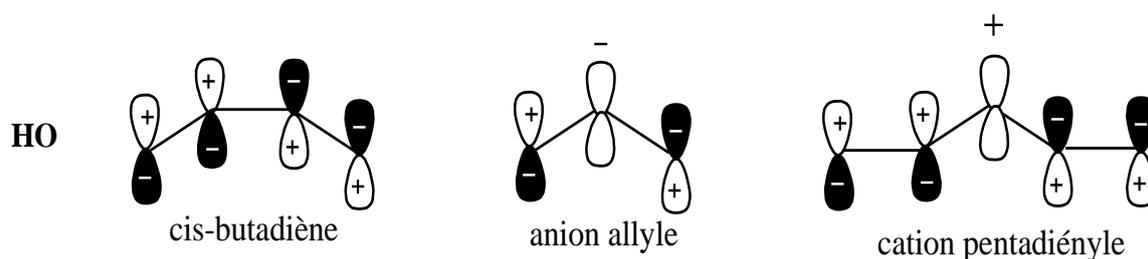
4.1. Caractéristiques des réactions électrocycliques

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 2 réactifs A et B doit être entre les **OM frontières HO (HOMO)** d'A et **BV (LUMO)** de B (**Fukui**, prix Nobel de Chimie, 1981).

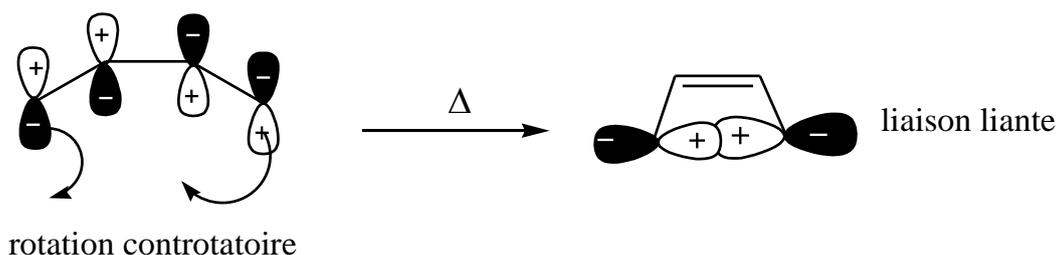
Comme les réactions de cycloaddition, les réactions électrocycliques peuvent être effectuées soit par **chauffage**, soit par **irradiation** avec de la lumière UV.

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**.

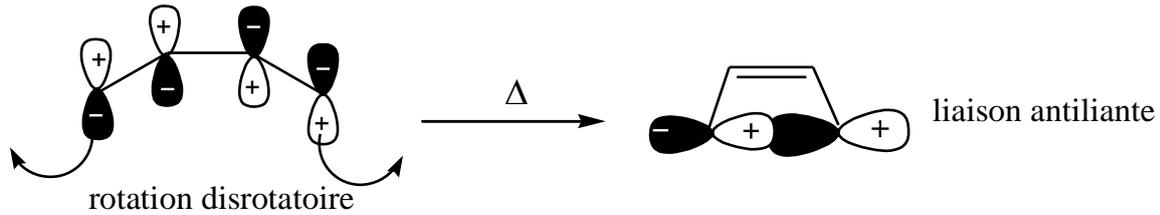
• **Exemple des polyènes à $4n$ π -électrons:**



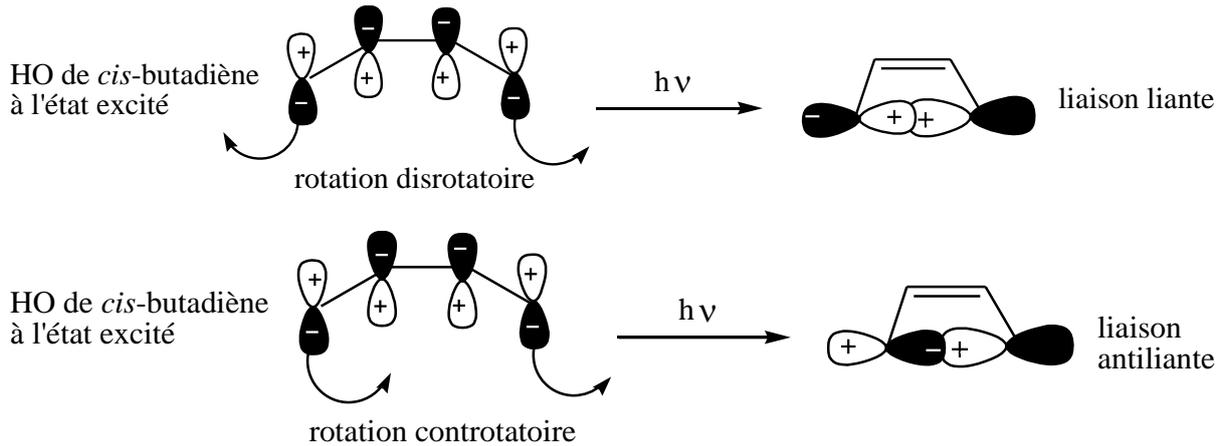
Les **OF** des polyènes aux $4n$ π -électrons sont en phases opposées. Par conséquent, pour qu'une interaction liante se produise, les lobes qui formeront un nouveau liaison σ doivent avoir les mêmes signes, donc, les extrémités de l'HOMO doivent tourner dans le même sens. Par exemple, la rotation **controtatoire**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



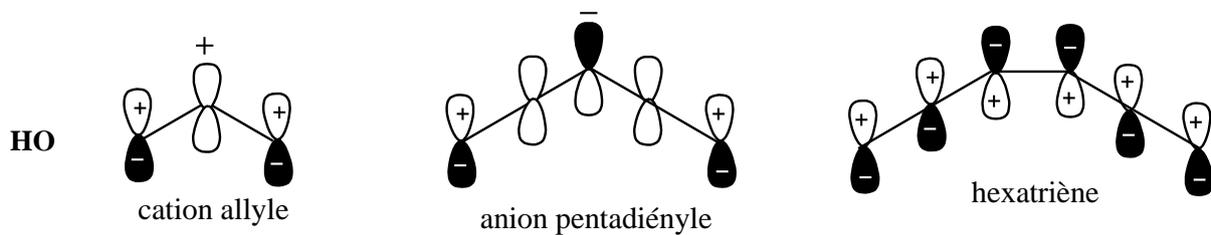
Si la rotation des parties terminales se produit dans des sens opposés (rotation **disrotatoire**), alors elles ont des phases opposées (liaison antiliante) - ce processus est **interdit par symétrie** :



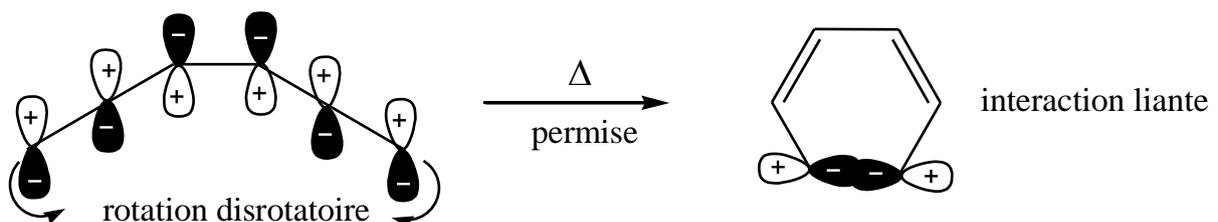
Pour une réaction photochimique, on suppose qu'un e- passe de l'HO à la BV, laquelle devient l'HO du polyène à l'état excité. Donc:



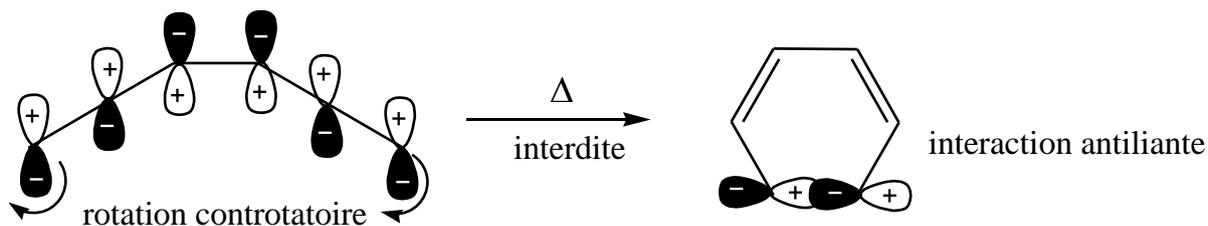
- Exemple des polyènes à $(4n + 2)$ π -électrons:



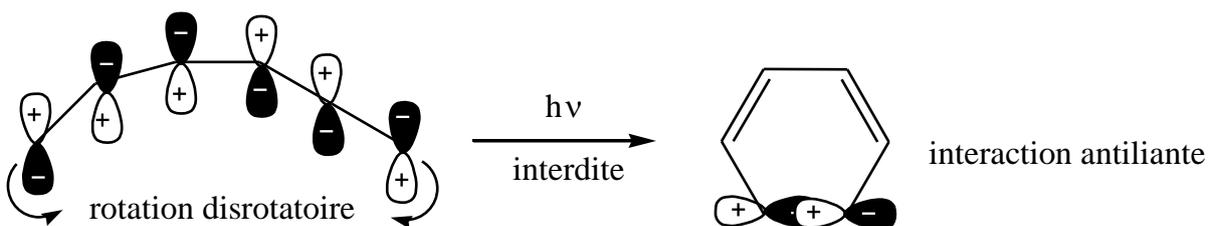
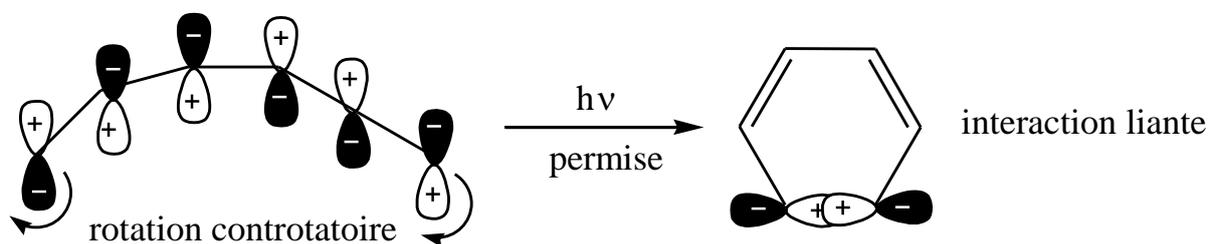
Les parties terminales des orbitales HO de tels systèmes coïncident en phase. La théorie prédit que pour de tels systèmes, la cyclisation thermique **disrotatoire** est autorisée. Pour que les parties frontières de l'HO d'hexatriène puissent donner la cyclisation thermique, elles doivent s'approcher les unes des autres par rotation **disrotatoire**:



La rotation **controtatoire** conduit à l'interaction antiliante:

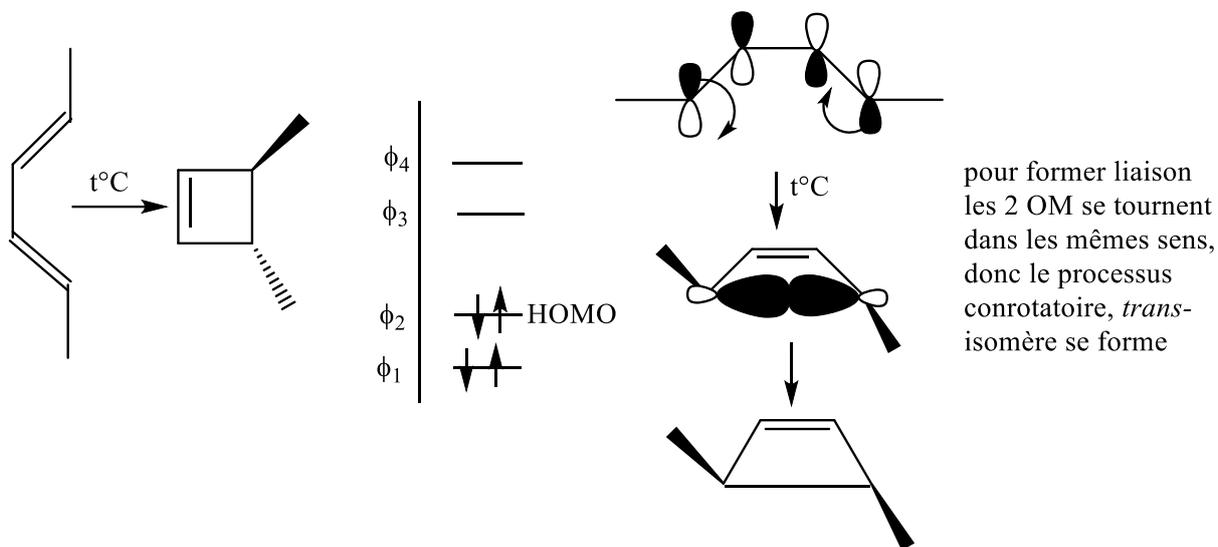


Pour l'hexatriène à l'état excité ($h\nu$), la rotation controtatoire des lobes terminaux conduit à liaison liante, et la rotation **disrotatoire** conduit à une interaction **antiliante**, c'est-à-dire sera interdit **par symétrie**.

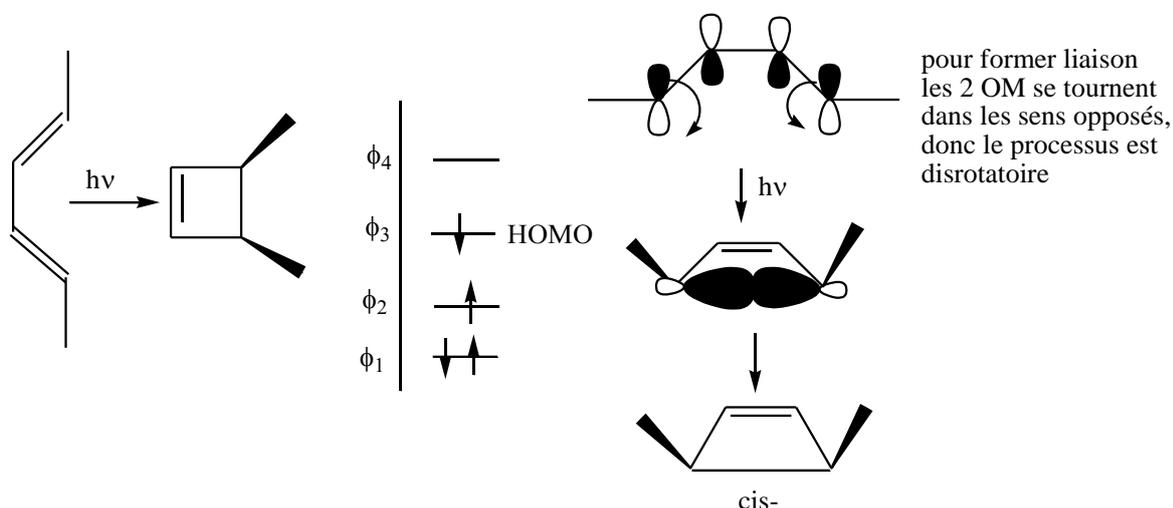


Les règles de **Woodward-Hoffmann** expliquent la stéréospécificité des réactions électrocycliques :

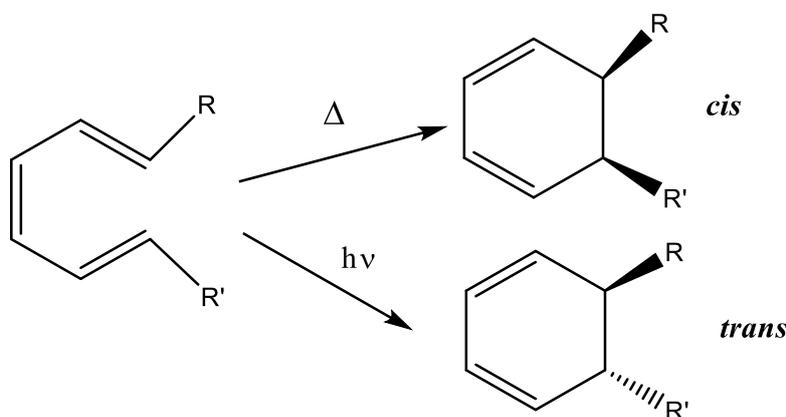
❖ Dans un système à chaîne ouverte contenant **$4n e^-$**



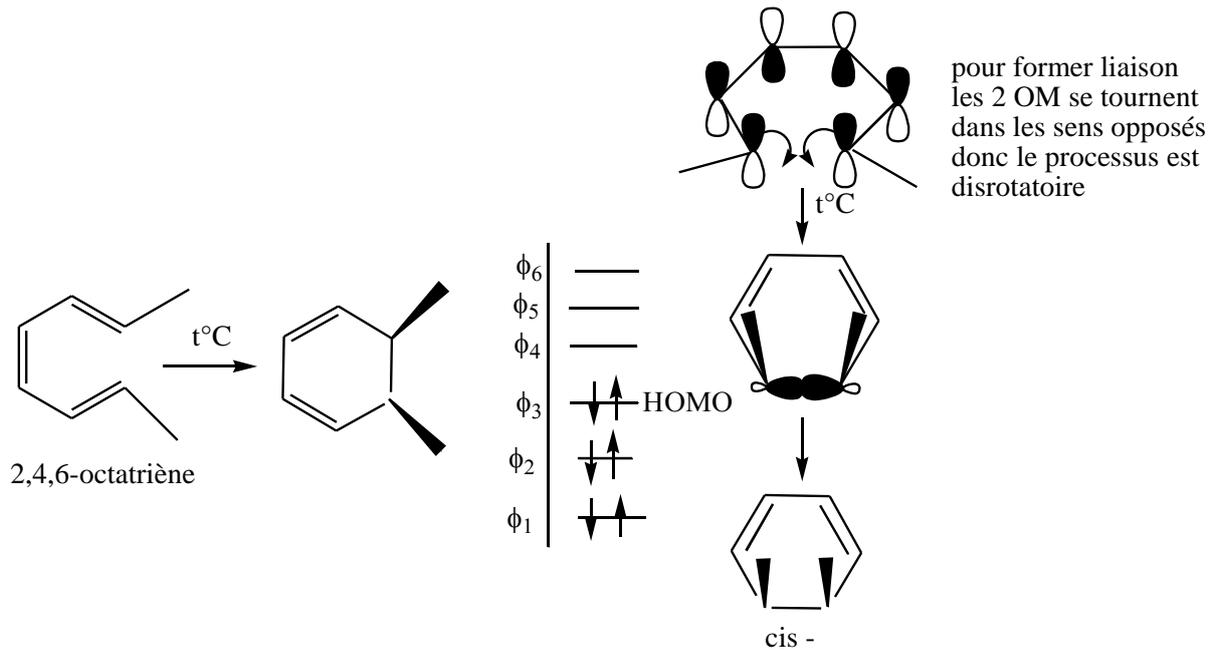
Dans le cas d'une réaction photochimique l'OM ϕ_3 devient la HO et le mécanisme de réaction doit être **disrotatoire** :



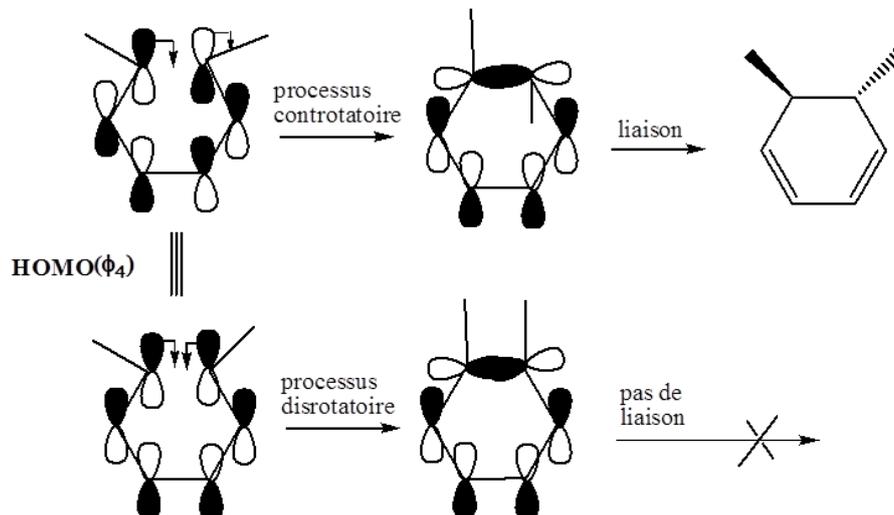
En revanche, dans les systèmes ouverts contenant **$4n+2 e^-$** , la méthode des **OF** montre que la cyclisation **thermique** des triènes à l'isomère **cis**, tandis que par la voie **photochimique** on obtient l'isomère **trans** :



La cyclisation thermique par la rotation **controtatoire** conduit à l'interaction **antiliante**. 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 radiation provoque le transfert d'un e^- sur l'OM suivante : $\Psi_3 \rightarrow \Psi_4$, ainsi Ψ_4 devient l'HOMO. Dans ce cas la rotation **controtatoire** des OM emmène à leur recouvrement qui naissances à un isomère **trans** :

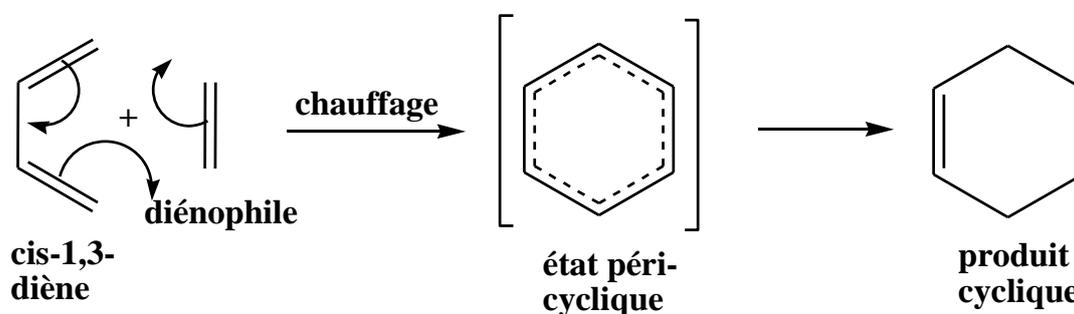


En résumant tout ce qui précède, on peut conclure que la symétrie des orbitales HO qui définissent les différents résultats stéréochimiques de ces réactions. La différence dans les résultats d'actions thermique ou photochimique se résume de façon suivante:

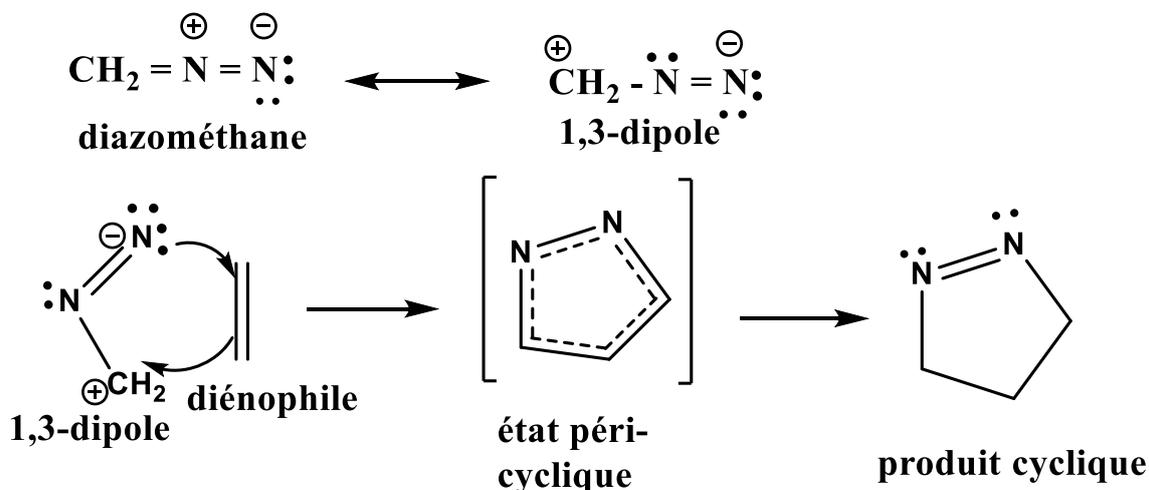
nombre des p	conditions de la	processus nécessaire pour former la
4n	thermique	controtatoire
4n	photochimique	disrotatoire
4n + 2	thermique	controtatoire
4n + 2	photochimique	disrotatoire

5. Réactions de cycloaddition

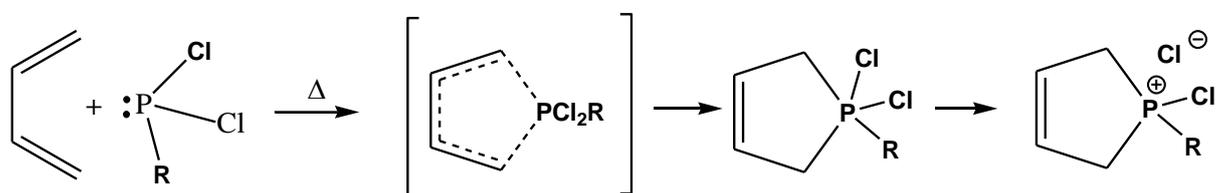
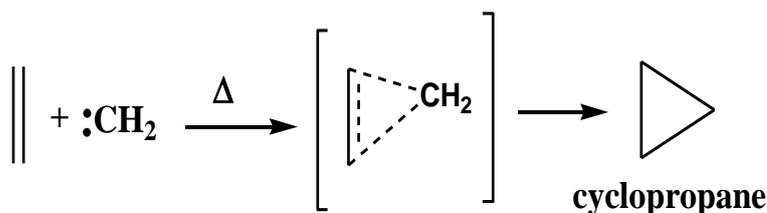
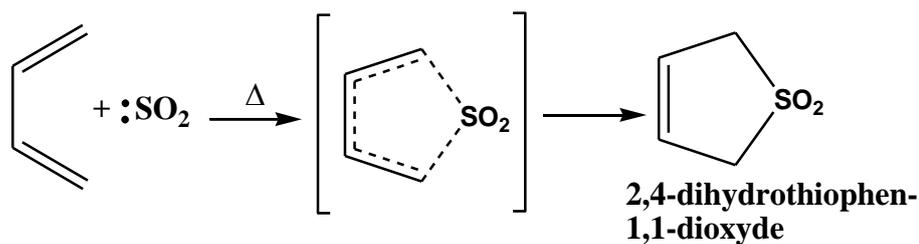
Les réactions [m+n] cycloaddition réunissent deux composantes : l'une avec m π -e⁻, et l'autre avec n π -e⁻.



Comme deuxième 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 éthylnique d'une autre molécule pour donner un hétérocycle à 5 atomes.

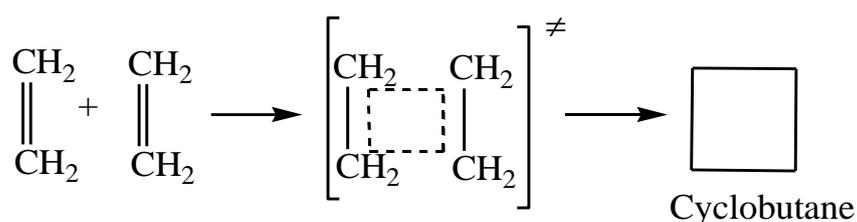


Exemples :



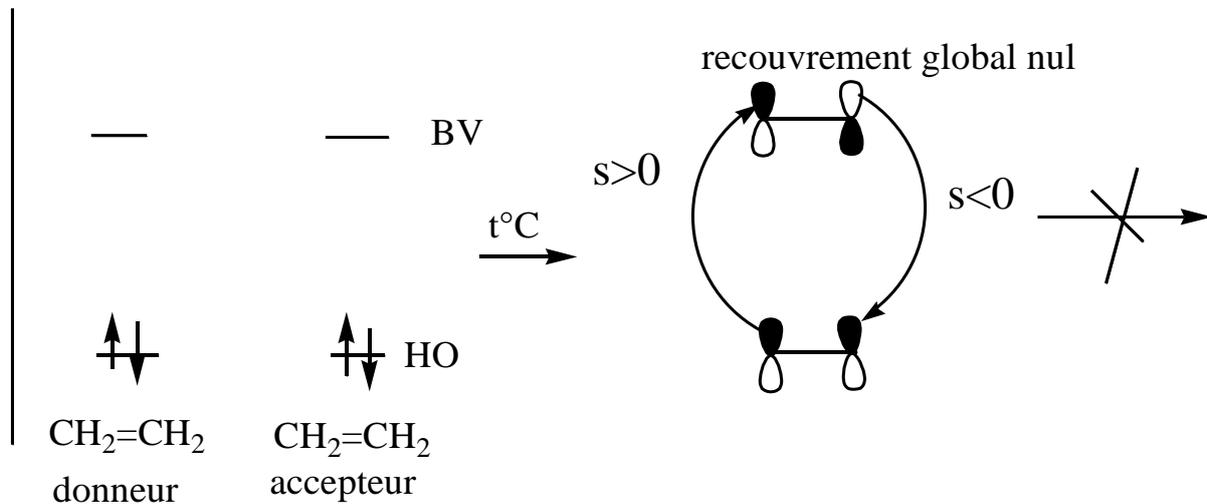
Les réactions **[m+n]** cycloaddition réunissent deux composantes : l'une avec **m π-e⁻**, et l'autre avec **n π-e⁻**.

5.1. [2+2]Cycloaddition

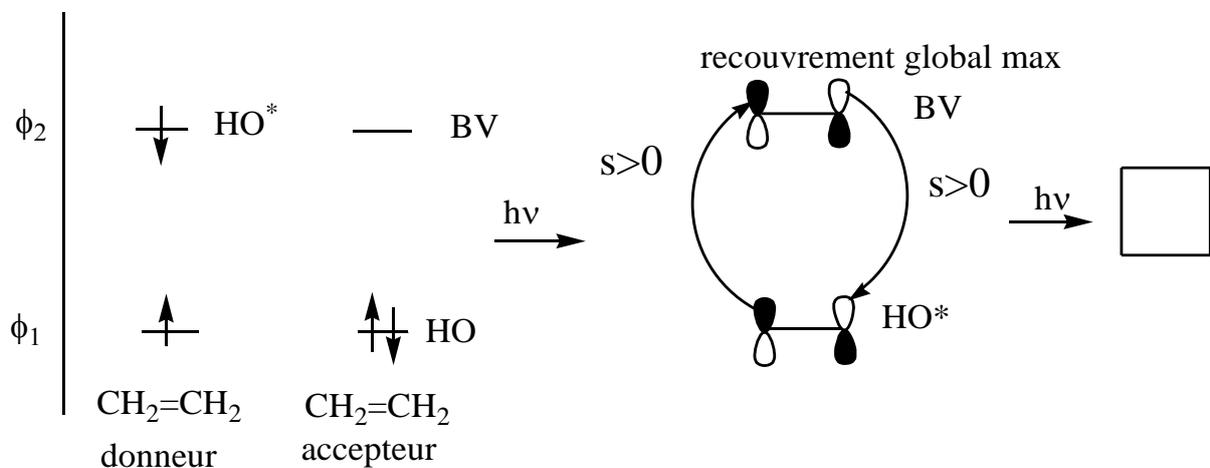


Selon **Fukui (prix Nobel de Chimie, 1981)** les seules interactions à considérer lors de l'approche de 2 réactifs **A** et **B** sont celles entre les OM frontières **HO** (HOMO) d'A et **BV** (LUMO) de B. Le recouvrement entre 2 OM n'est évidemment possible que si elles ont des symétries compatibles.

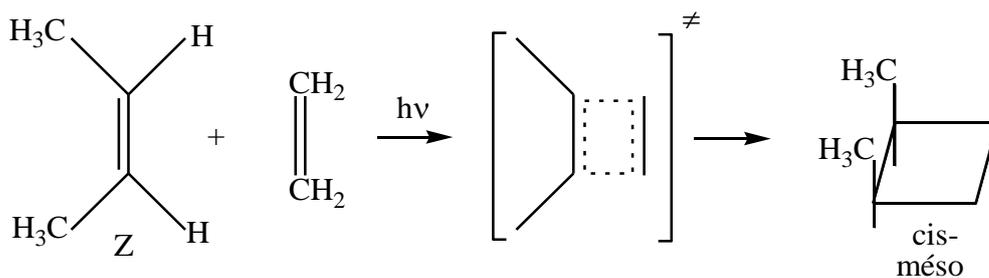
Exemple : la synthèse thermique du cyclobutane à partir de l'éthylène est impossible car le recouvrement est nul entre l'HO et la BV de l'oléfine.

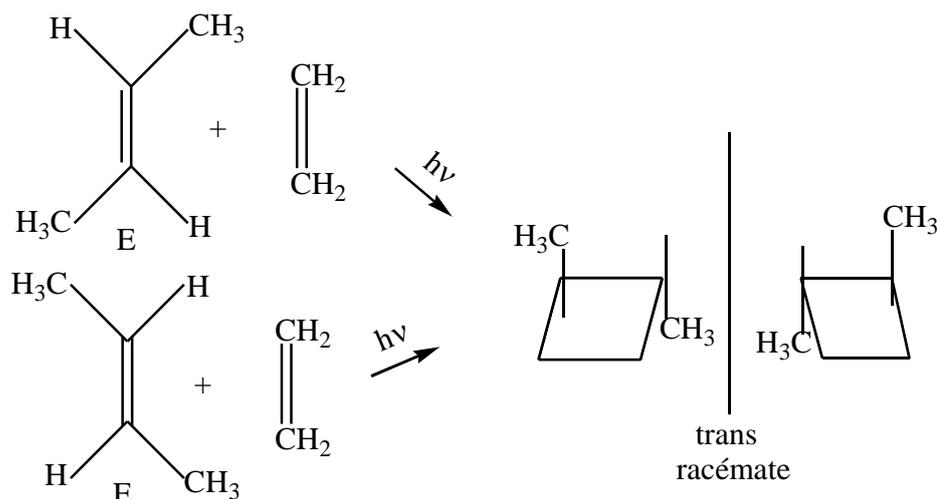


En revanche cette réaction de cyclisation devient possible si on excite par la voie photochimique un e^- de l'orbitale ϕ_1 vers l'orbitale ϕ_2 (on a alors 2 interactions stabilisantes à $2 e^-$).



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

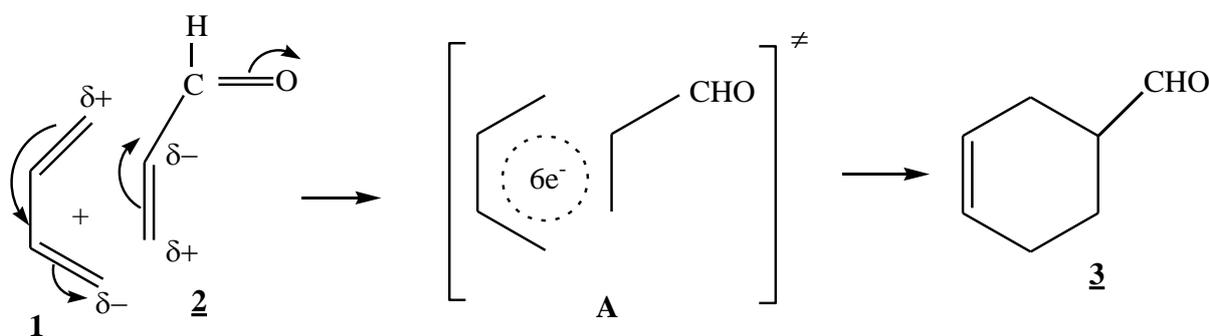




5.2. Réaction de Diels-Alder

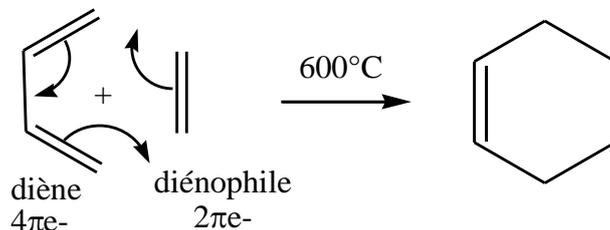
L'une des réactions classiques pour l'obtention des composés cyclohexaniques est celle de **Diels-Alder (prix Nobel de Chimie, 1950)**. C'est une cycloaddition entre un diène conjugué et un alcène substitué (**diénophile**), pour former un cyclohexène substitué.

La réaction de Diels-Adler 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 $6e^-$.



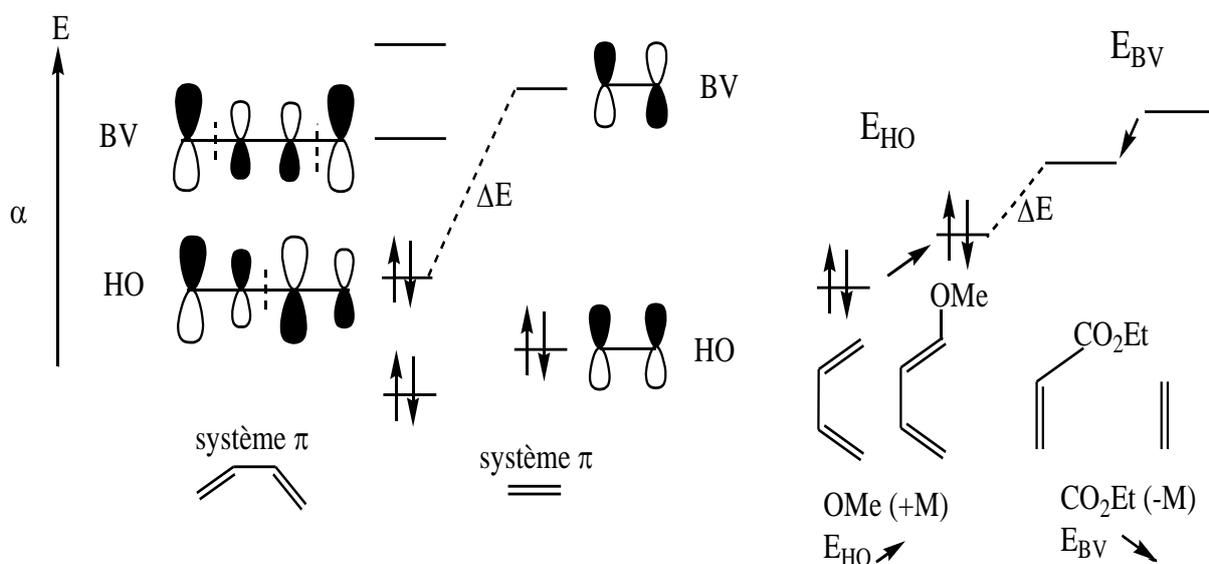
La facilité de la réaction de Diels-Alder dépend fortement de la nature des substituants du diène et du diénophile. La réaction prototype ci-dessous, entre

l'éthylène et le buta-1,3-diène se fait difficilement et donne un rendement en cyclohexène assez faible.

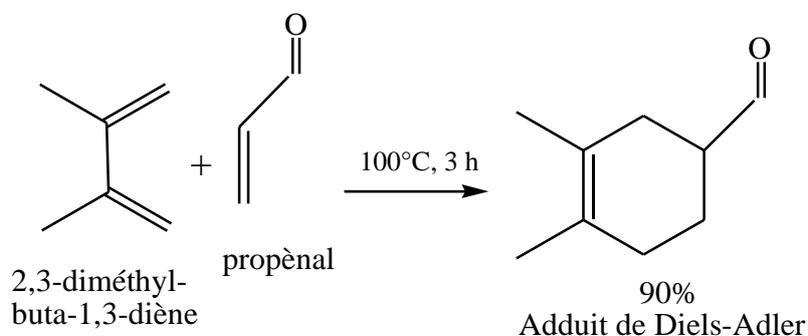


- **Le contrôle orbitalaire**

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 ($E_{\text{HO}(\text{diène})} - E_{\text{BV}(\text{diénophile})}$) diminue, la réaction requiert moins d'énergie et est plus facile à réaliser.

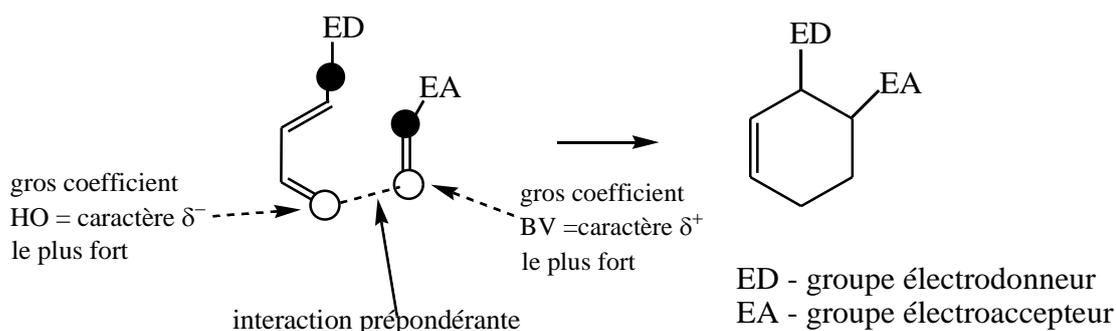


Ci-dessous, la réaction entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène (2 CH₃-donneurs d'e⁻) et le propenal (CHO attracteur d'e⁻) se fait avec un bon rendement.



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

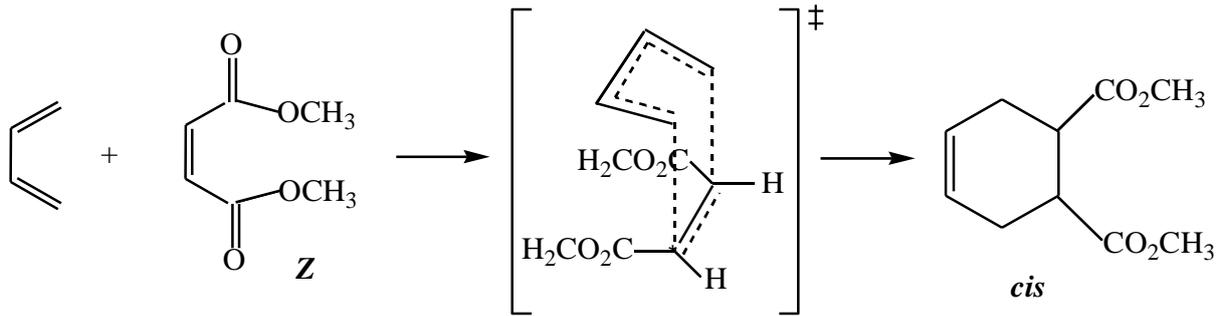
Lorsque les réactifs ne sont pas symétriques, deux cycloadduits *régioisomères* peuvent se former. Les orbitales moléculaires sont alors dissymétriques et la régiosélectivité sera contrôlée par l'interaction prépondérante entre les atomes réactifs ayant les plus gros coefficients, sur les orbitales moléculaires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



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

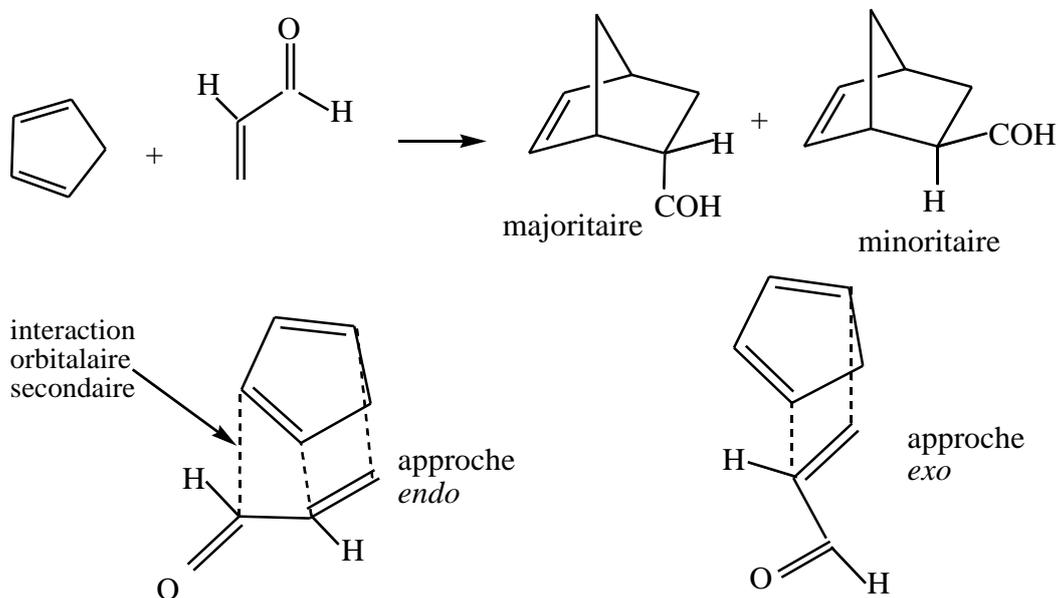
✓ *Stéréospécificité*

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.



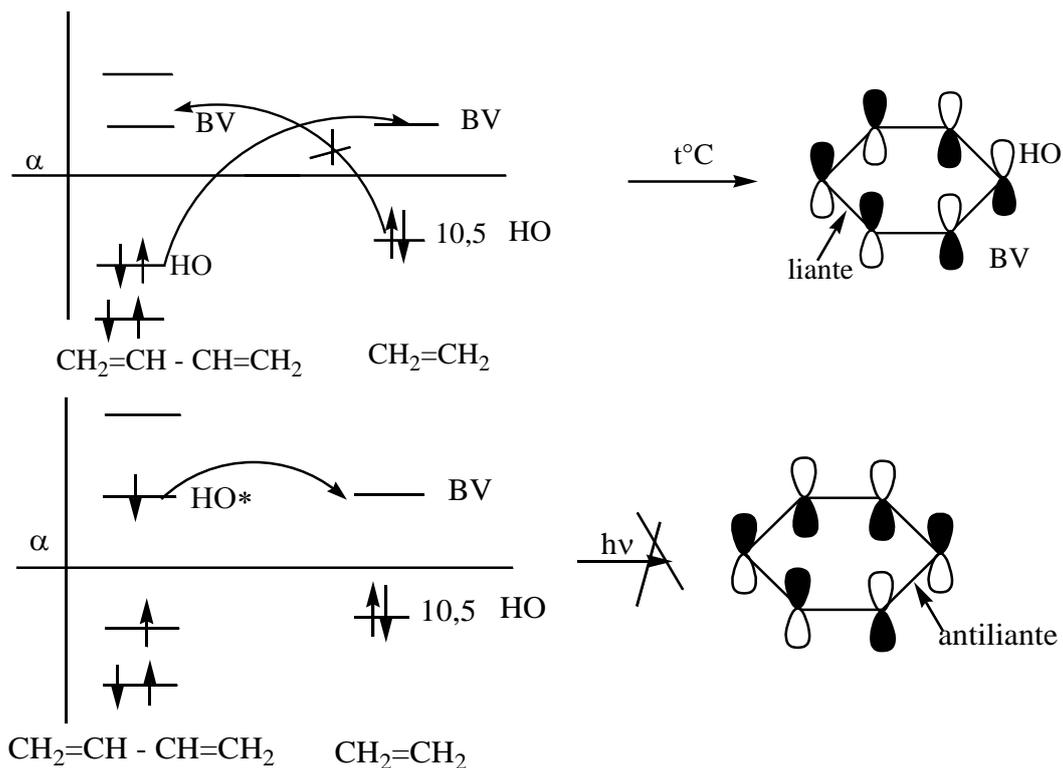
✓ Règle *endo*

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-Alder est donc diastéréosélective.



• Pourquoi la réaction de Diels-Alder 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

Les réactions de réarrangement (ou réactions de transposition) forment une classe de réactions organiques dans lesquelles le squelette carboné d'une molécule subit un réarrangement pour donner un isomère de constitution. La plupart du temps, une réaction de réarrangement permet de déplacer un substituant d'un atome à un autre atome de la même molécule. Donc, 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].

1. Réarrangements [1,2]

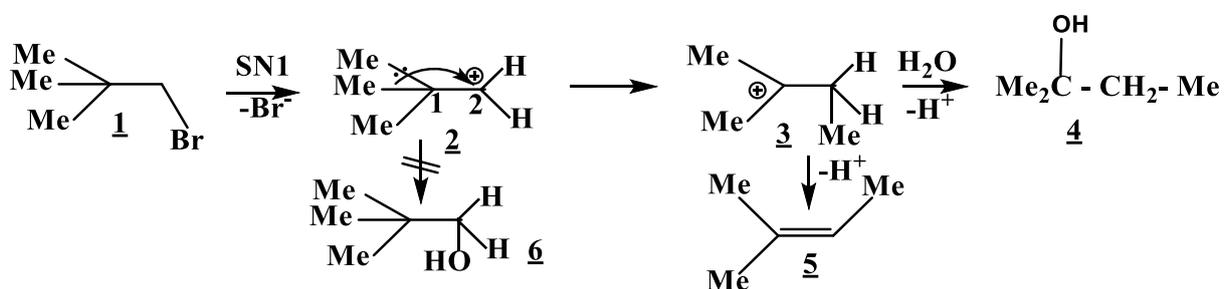
Le substituant **R** se déplace d'un atome de **C** à l'atome de **C** voisin :



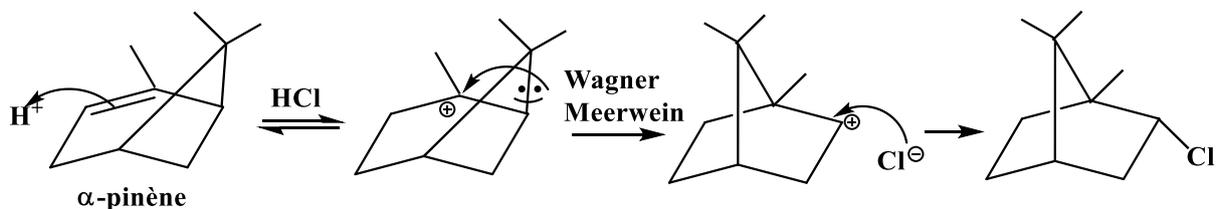
1.1. Réarrangement impliquant un carbocation (Wagner-Meerwein)

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.

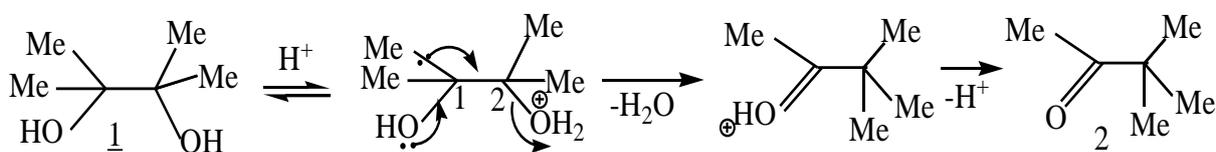


Dans l'exemple suivant le passage de carbocation tertiaire à secondaire est compensé par la baisse de tension de cycle (4 à 5) :



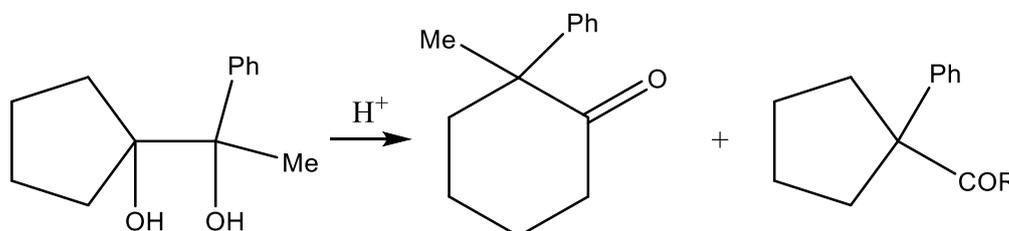
1.2. Réarrangement pinacolique.

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) :



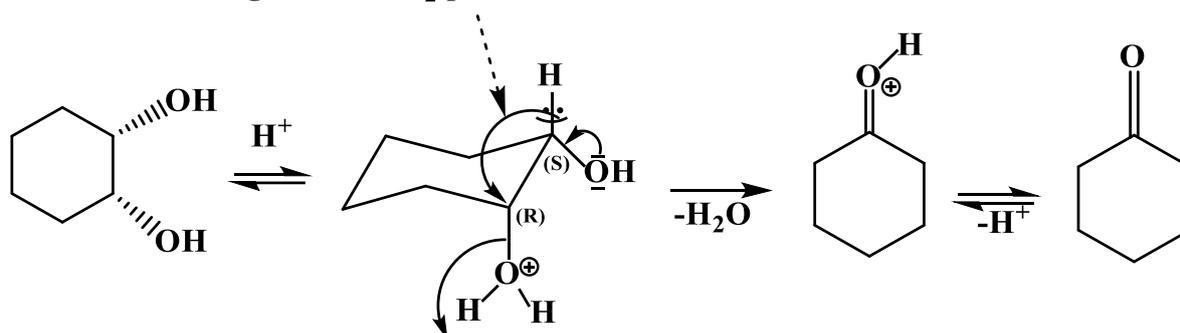
Lorsqu'elle se produit *via* le carbocation, il y a deux moments qui contrôlent la réaction : la formation du carbocation le plus stable et la capacité migratoire des groupements de migration : $\text{Ph} > \text{Me}_3\text{C} > \text{MeCH}_2 > \text{Me}$.

Exemple :

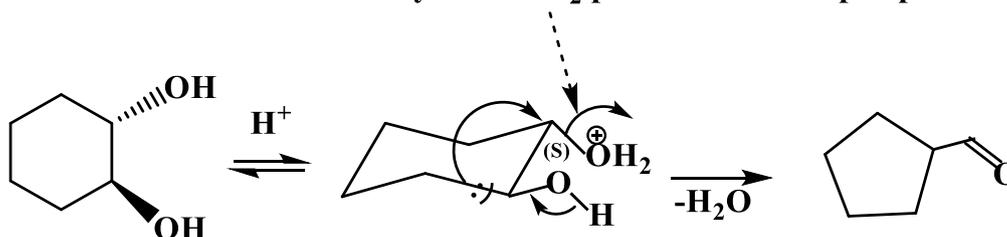


Lorsque la réaction est concertée, elle devient stéréospécifique, le groupe migrant se place en *anti* par rapport au groupe partant (H_2O).

H migrant et OH_2 partant sont en *trans* diaxial



branche de cycle et OH_2 partant sont antipériplanaires

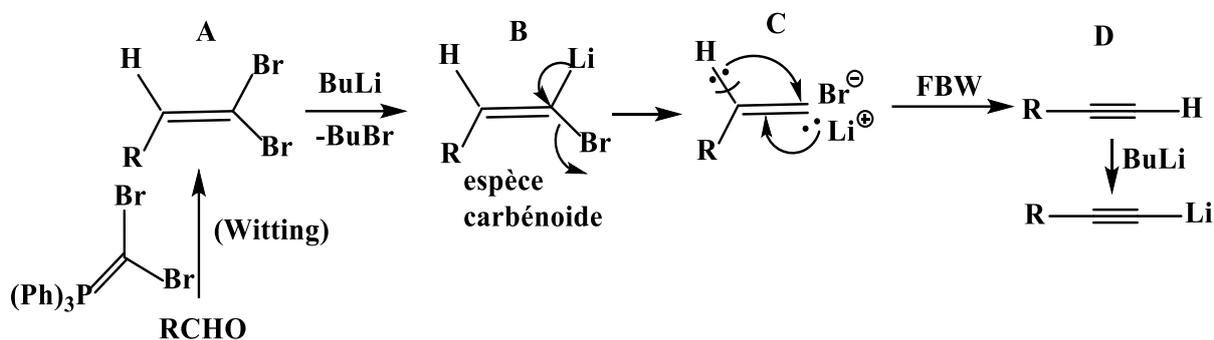


1.3. Réarrangement [1,2] impliquant un carbène

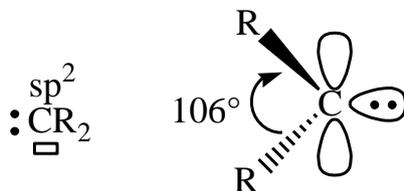
1.3.1. Réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW)

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

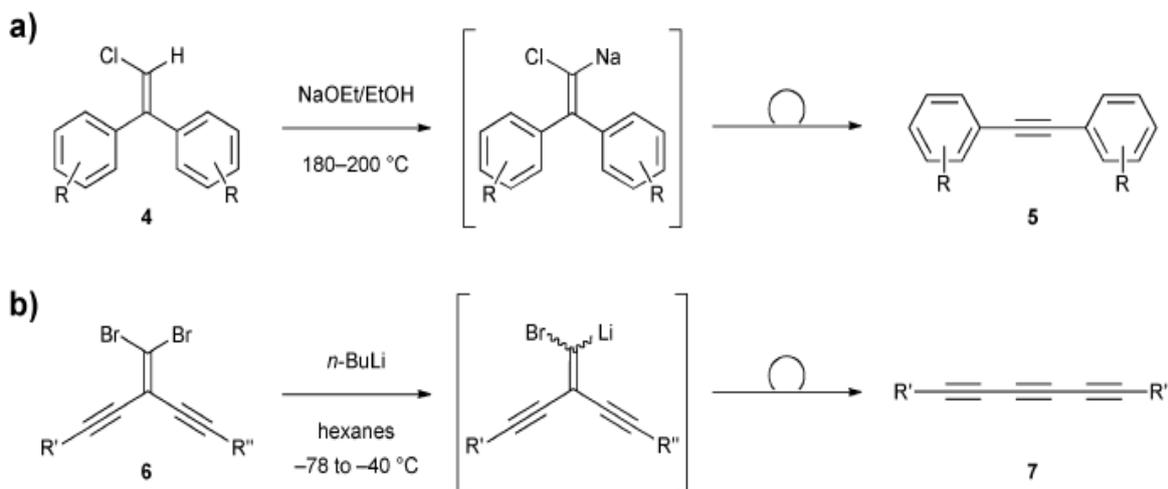
atome d'H en alcyne **D**. Le dernier réagit immédiatement avec le deuxième équivalent de n-BuLi pour former l'acétylure de lithium:



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



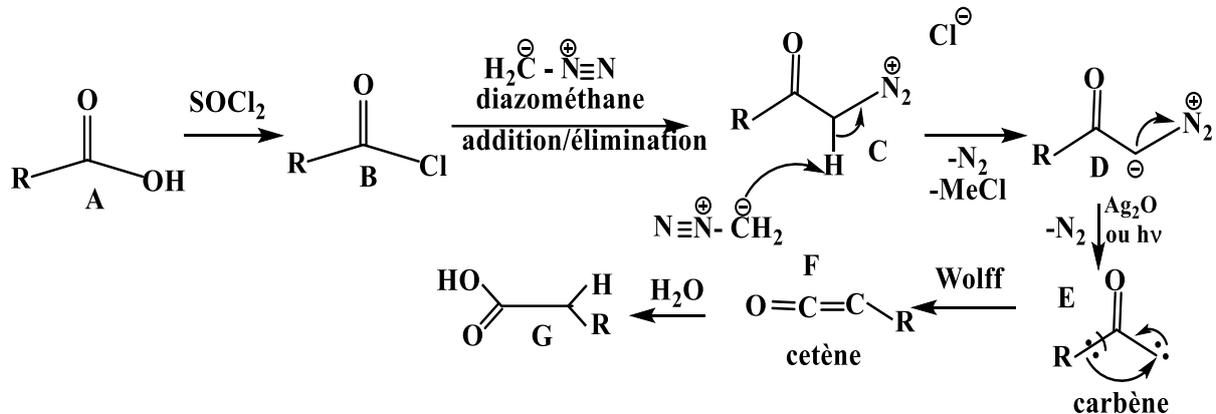
Exemples :



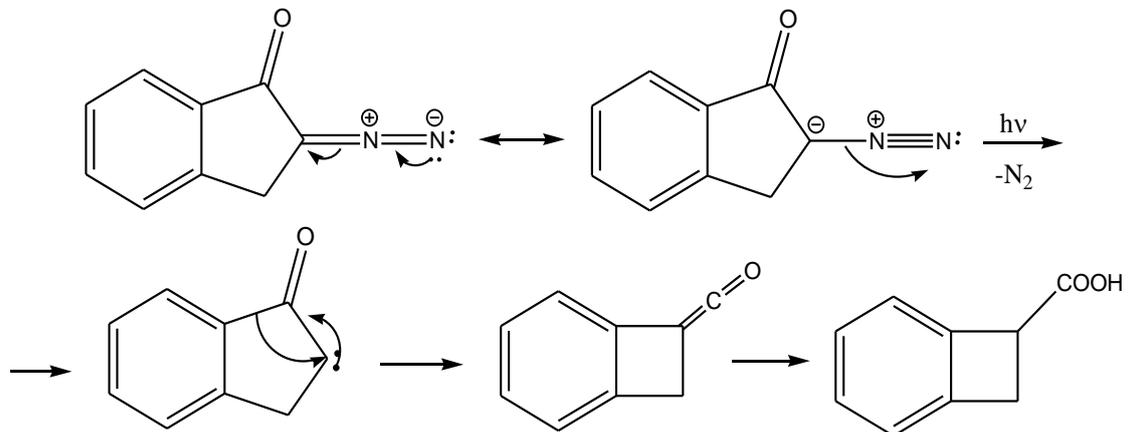
1.3.2. Réarrangement de Wolff

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 **cétocarbène** 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).

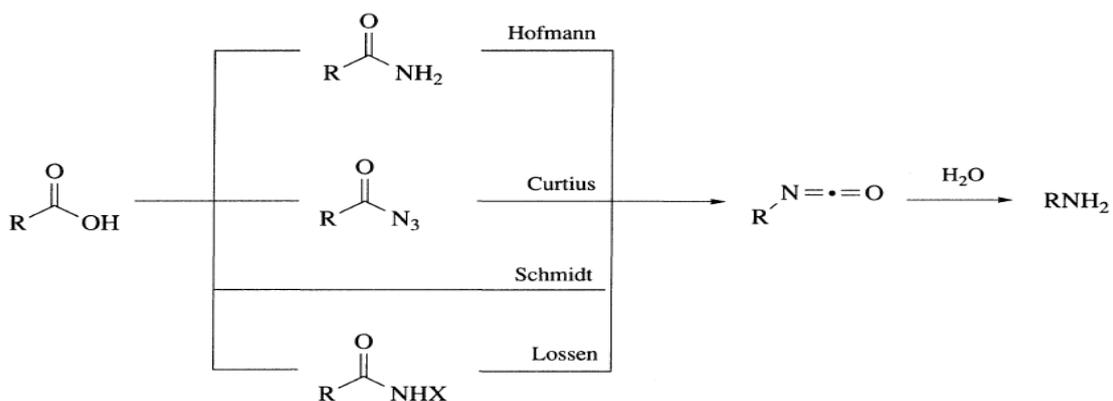


Les α -diazocétone cycliques donnent des réactions de contraction de cycle. Le réarrangement de Wolff est induit **photochimiquement** :

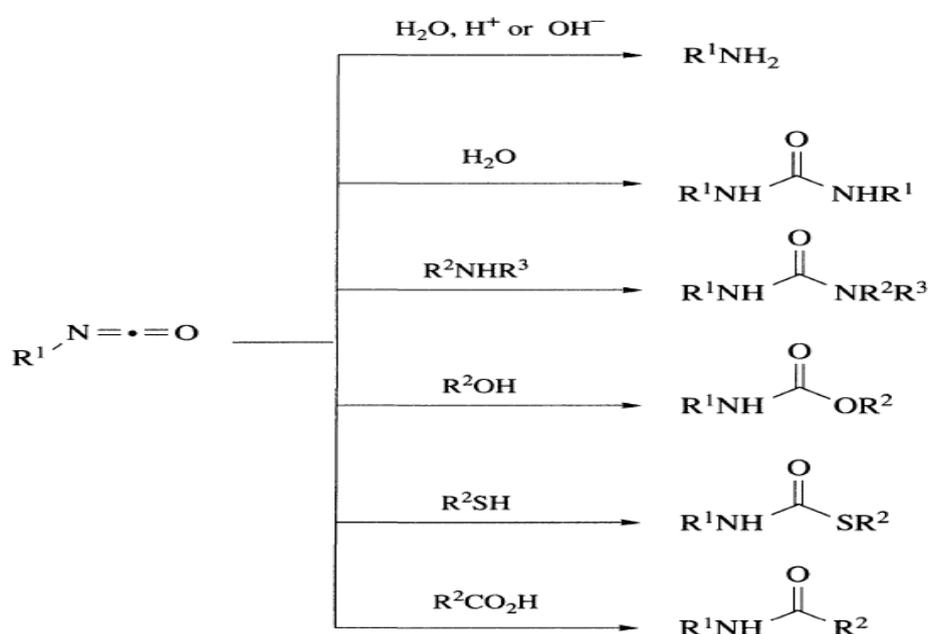


1.4. Réarrangements [1,2] impliquant un azote électrophile

Ce sont de réactions dans lesquelles des acides carboxyliques se transforment aux amines à travers d'isocyanate :



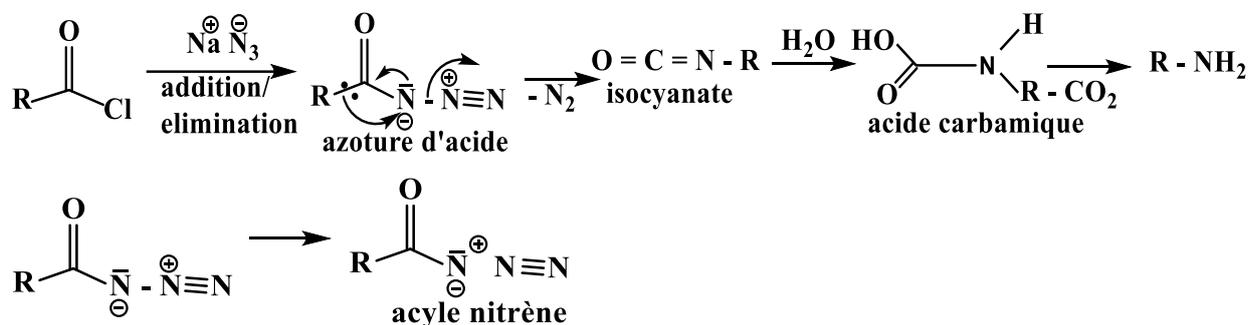
Les **isocyanates** ($R-N=C=O$) réagissent facilement avec tous les types de composés contenant des fonctions $-OH$, $-NH$ ou $-SH$, en donnant des amines, des urées, des uréthanes, des thiouréthanes, des amides, etc. L'isolement des isocyanates peuvent être possibles dans certaines conditions de réaction, 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.



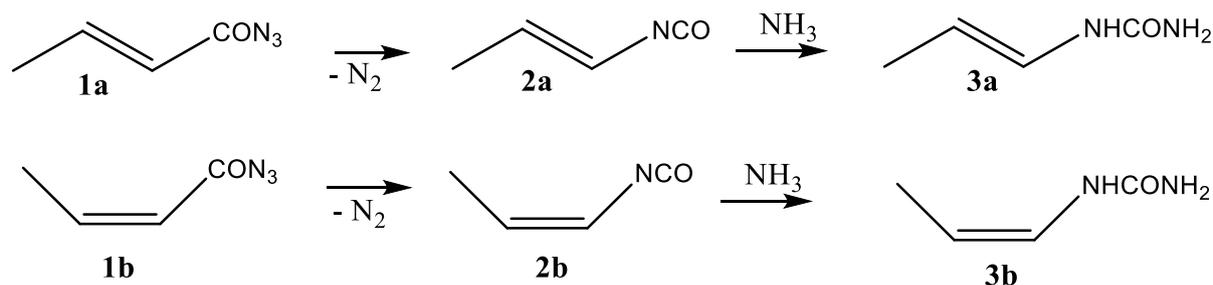
1.4.1. Réarrangement de Curtius

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 N_2 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 H_2O , il se forme

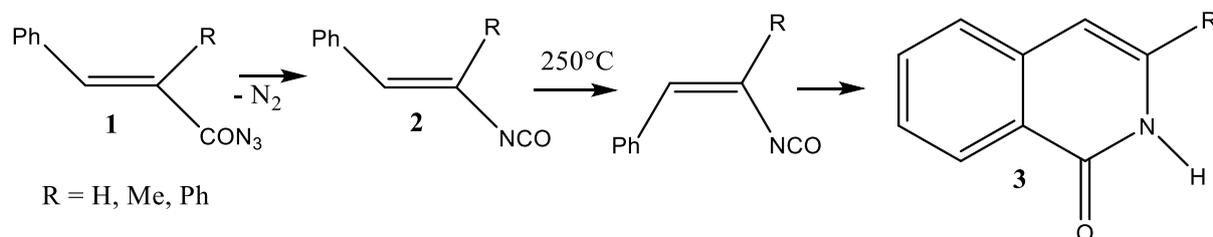
un acide carbamique instable qu'il se décarboxyle spontanément et donne une amine.

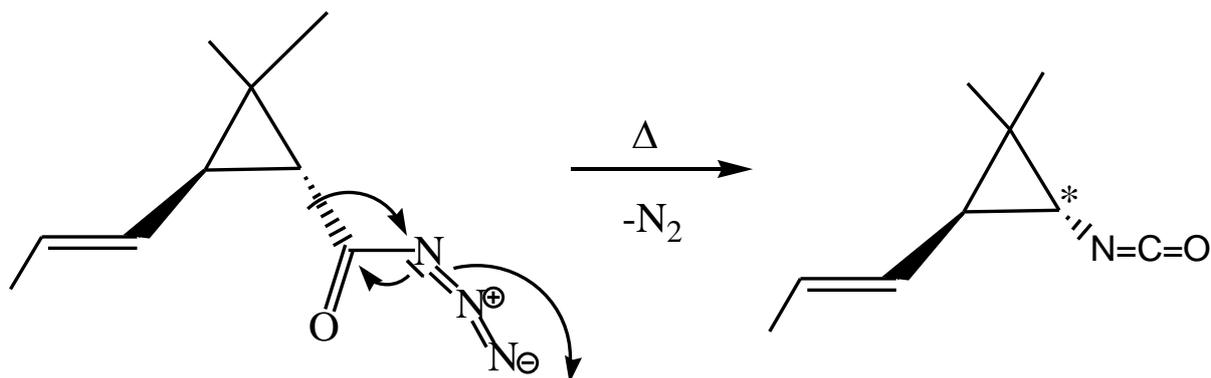


Une rétention parfaite des configurations géométriques a été observée dans le réarrangement de Curtius des azotures *cis* et *trans*-crotonylés (1), qui donnent respectivement des *cis*- et *trans*-propénylisocyanates (2), caractérisés comme leurs dérivés d'urée (3).



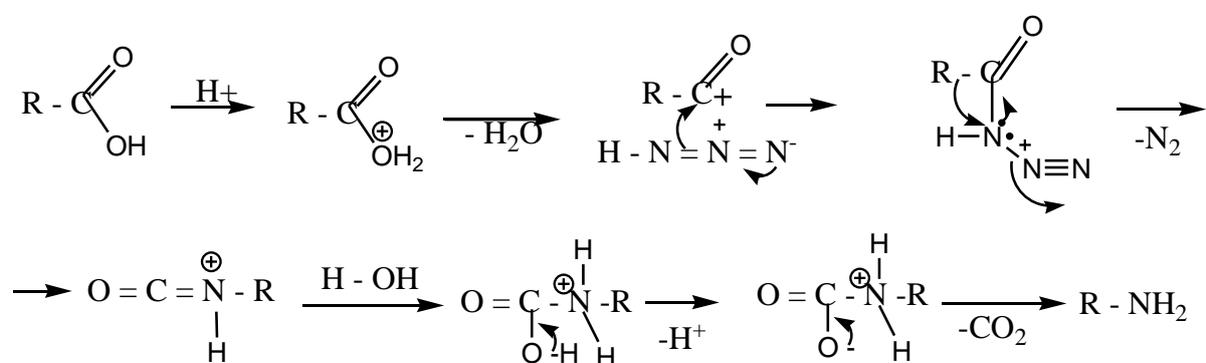
Le réarrangement de Curtius de certains azotures de *trans*-cinnamoyl (1), donnent des isocyanates *trans*- β -styryliques (2), qui sont efficacement isomérisés dans un solvant inerte à 250°C pour produire des dérivés de l'**isoquinolone** (3).



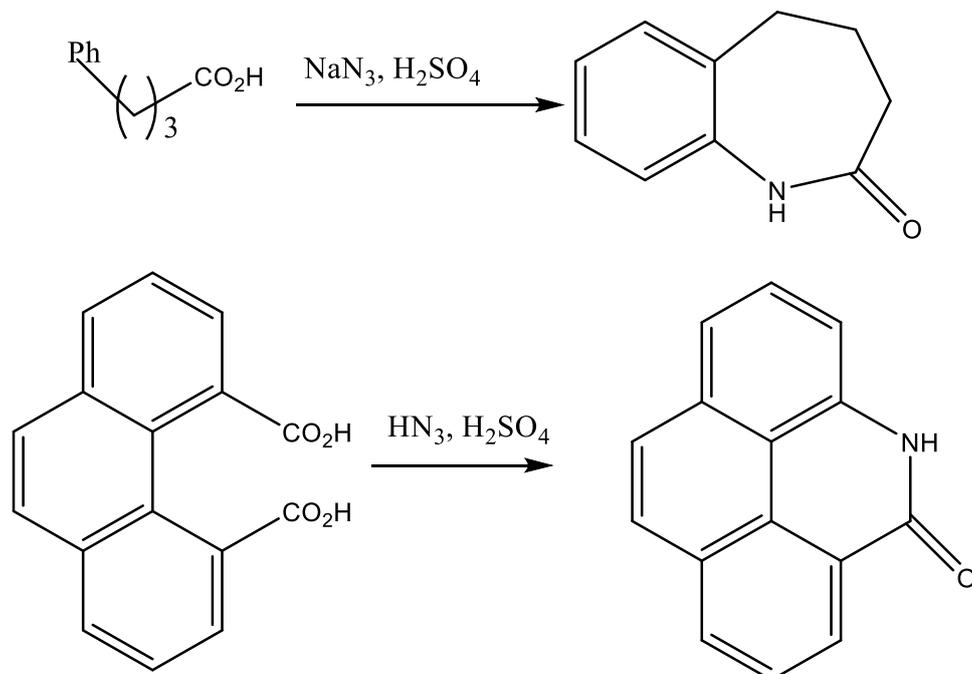


1.4.2. Réarrangement de Schmidt (1924)

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

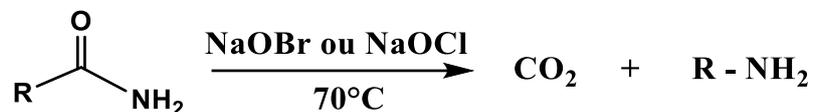


Exemples :

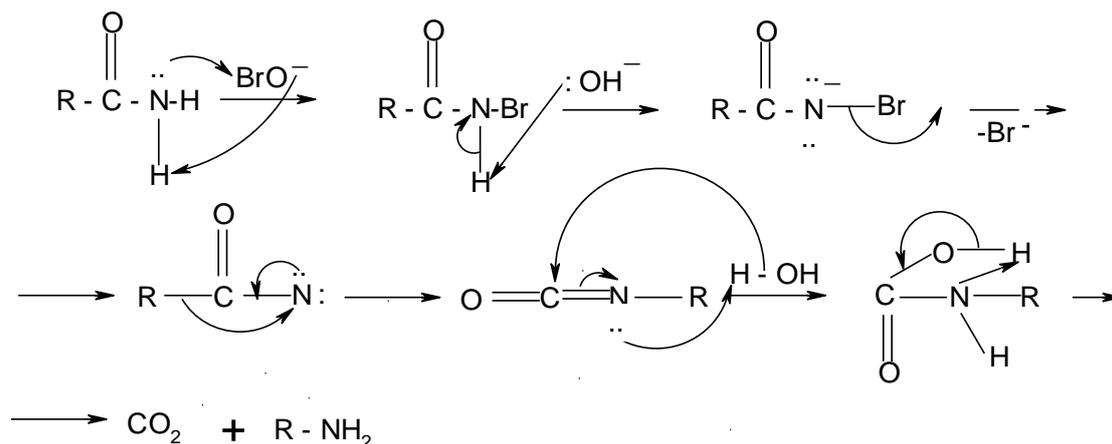


1.4.3. Destruction des amides (réaction d'Hofmann, 1881).

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

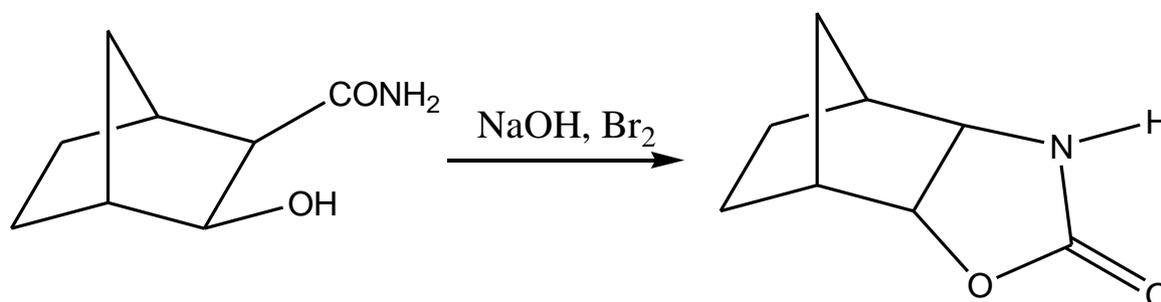


Mécanisme :



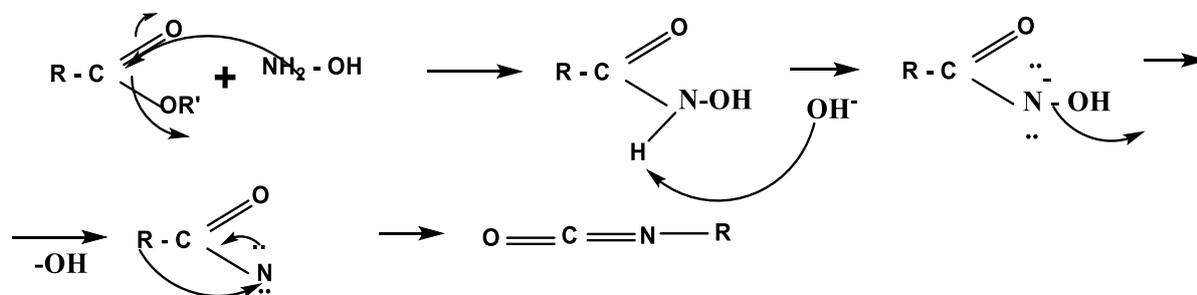
La première étape est une bromation de l'amide (**1**) pendant laquelle un amide N-bromé (**2**) se forme ; à la deuxième étape **2** perd un proton sous l'action d'une base. La troisième étape renferme deux stades : le produit intermédiaire (**3**) étant acide, rejette l'ion bromure en formant un nitrène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

Exemple :

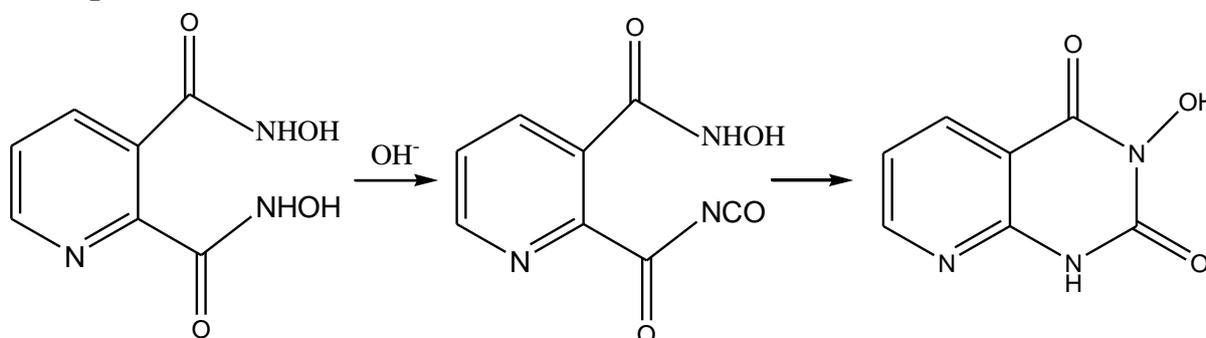


1.4.4. Réaction de Lossen (1871)

La réaction de Lossen est le réarrangement des acides **hydroxamiques**, qui sont préparés à partir d'acides, de chlorures d'acyle et d'esters. Il est généralement effectué dans des conditions alcalines.

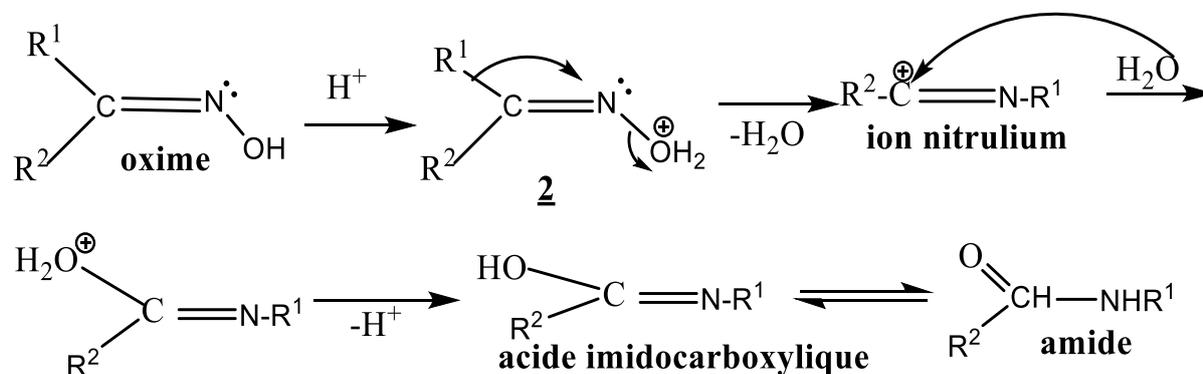


Exemple :

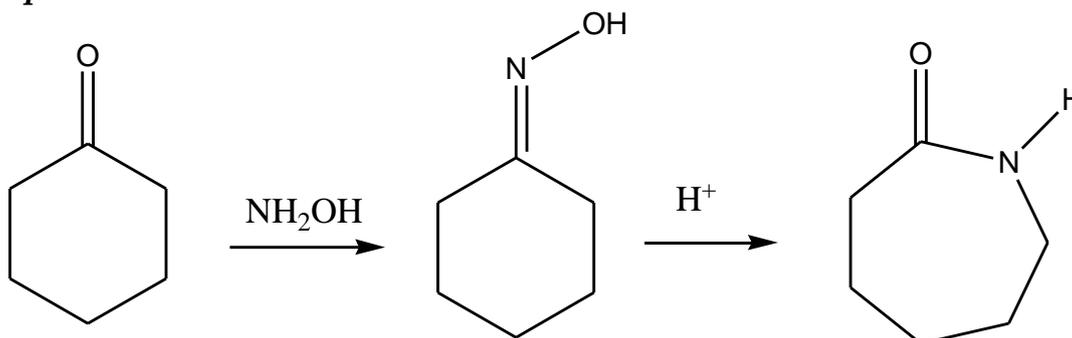


1.4.5. Réarrangement de Beckman

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.



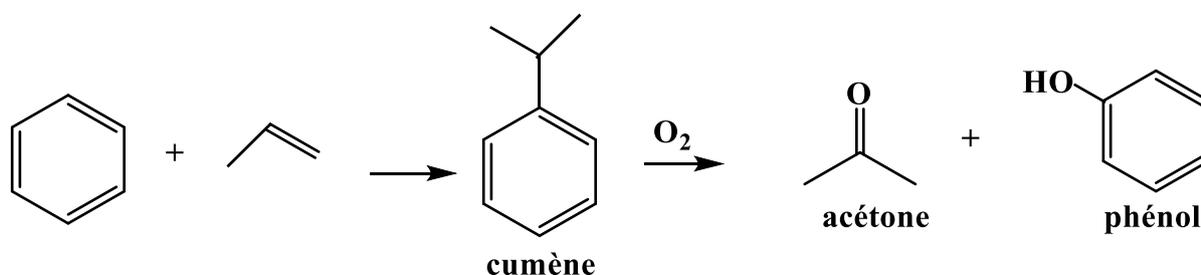
Exemple :



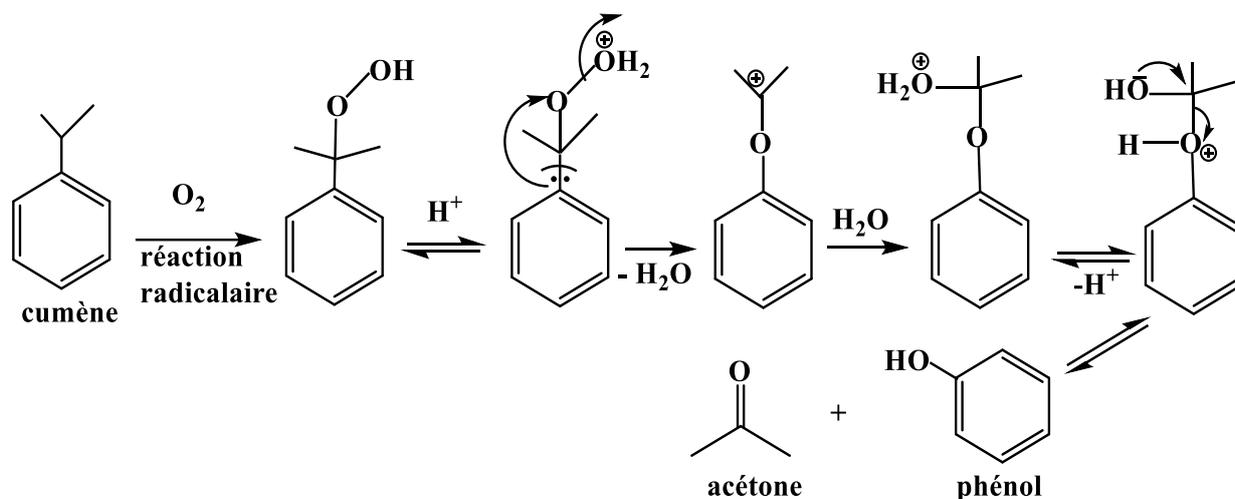
1.5. Réarrangement [1,2] impliquant un oxygène électrophile

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 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ et d'acétone CH_3COCH_3 à partir du benzène C_6H_6 et du propylène $\text{CH}_3\text{-CH=CH}_2$. Il a été découvert en 1944 par Heinrich Hock et peut-être de façon indépendante dès 1942 par R. Ūdris et P. Sergeyev en URSS. Son nom provient du cumène, de formule $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 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.

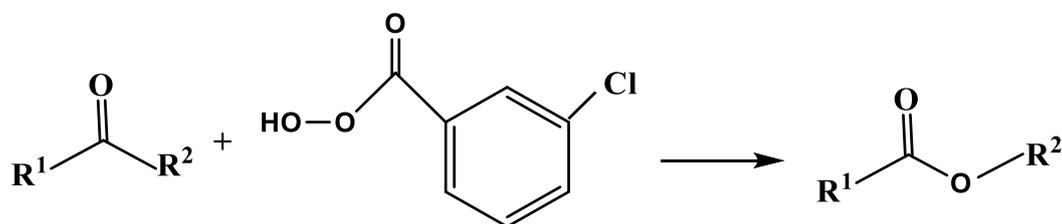


Mécanisme :

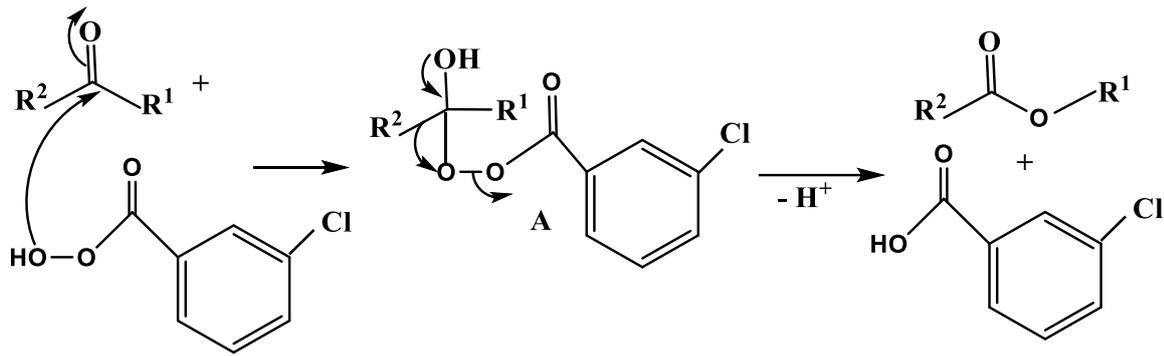


1.5.2. Réarrangement de Baeyer-Villiger

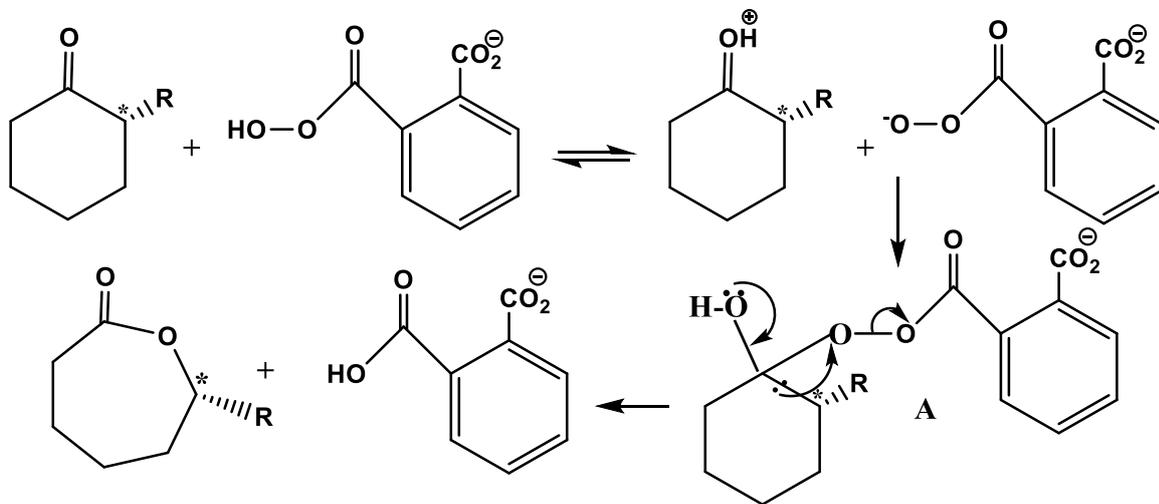
Lors du réarrangement de Baeyer-Villiger (oxydation de Baeyer-Villiger), les **cétones** traitées par peracide se transforment en **esters** par l'insertion d'un atome d'oxygène à côté du groupe $C=O$.



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, $H > -R_{tert} > \text{cyclohexyle} > -R_{sec} > \text{aryle} > -R_{prim}$.



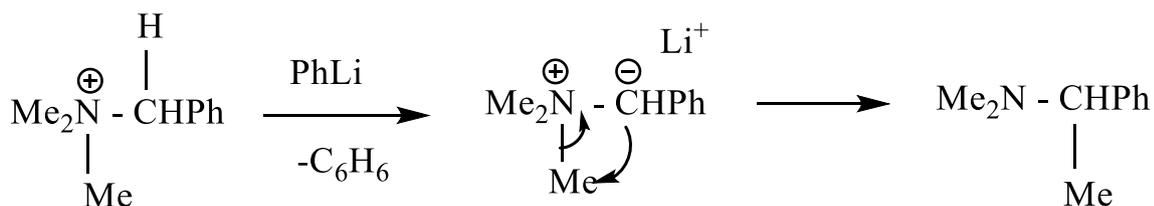
Les cétones cycliques conduisent par ce réarrangement à des lactones. Si le carbone migrant est chiral, son orientation est maintenue:

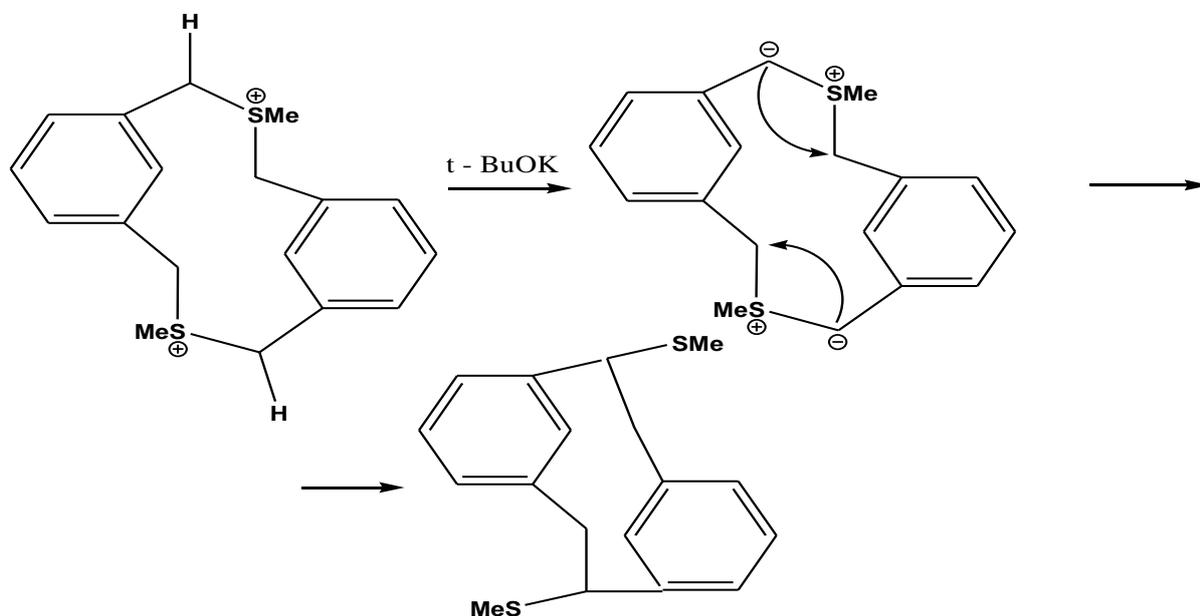
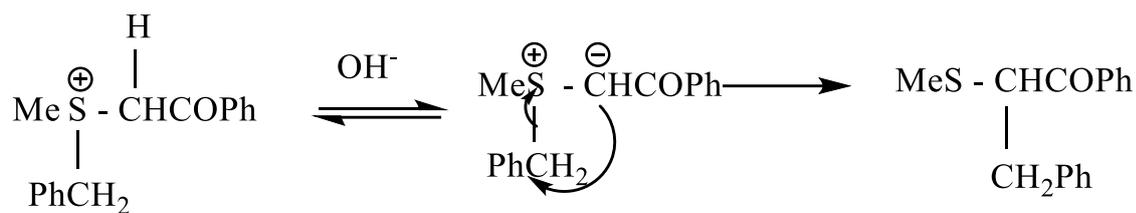


1.6. Réarrangements [1,2] vers un C anionique

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.

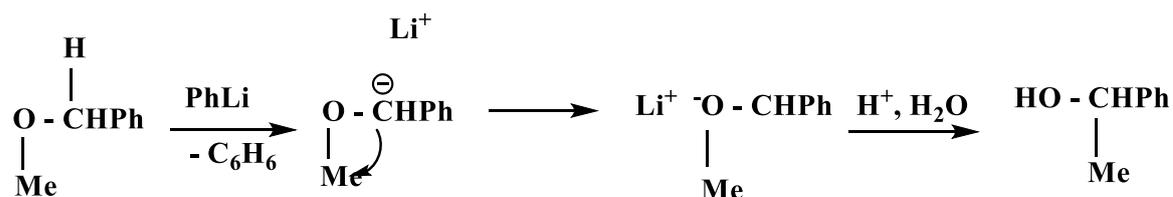
1.6.1. Réarrangement Stevens.



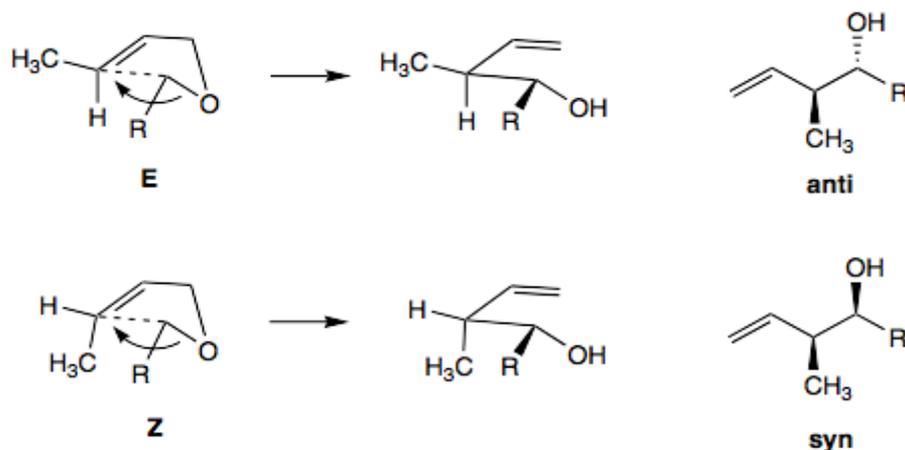


1.6.2. Réarrangement de Wittig.

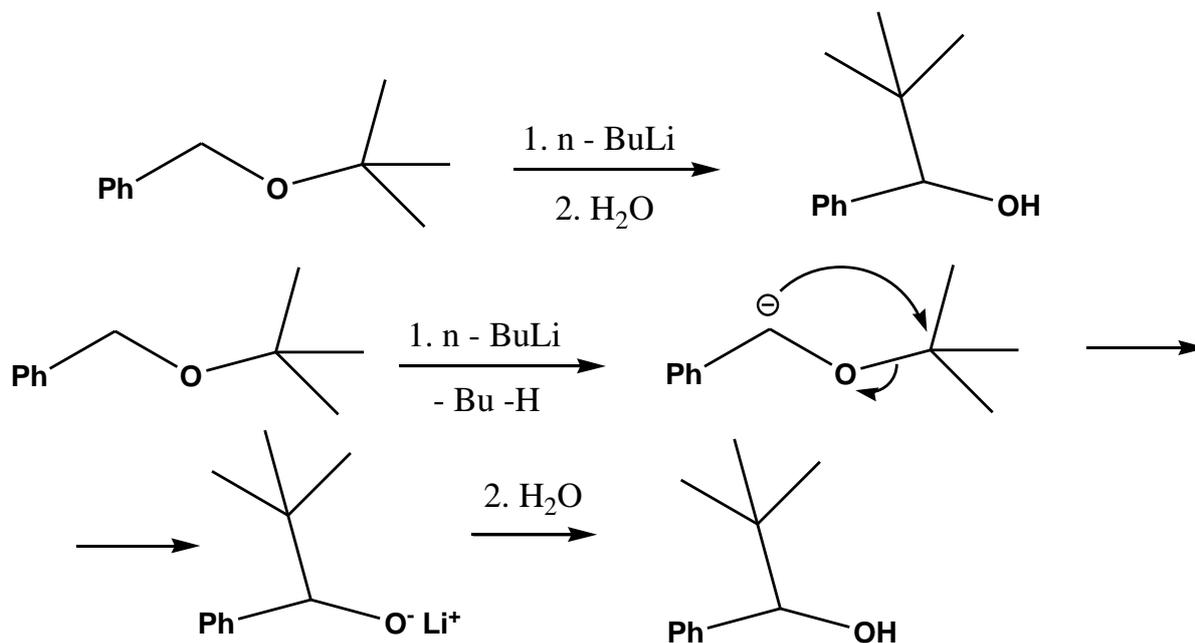
Les éthers allylique et benzénique peuvent aussi subir des réarrangements analogues de Wittig (ne pas confondre avec la synthèse des alcènes) :



Les réarrangements sigmatropiques de ce type peuvent offrir une haute stéréosélectivité. Lors de la formation de la nouvelle liaison double, il y a une forte préférence à former l'alcène *E* ou isomère *trans*. La stéréochimie de la nouvelle liaison C-C est quant à elle difficile à prédire. Elle peut être déduite du cycle à cinq de l'état de transition. Généralement, l'alcène *E* favorisera la formation du produit *anti*, alors que l'alcène *Z* favorisera celle du produit *syn*.



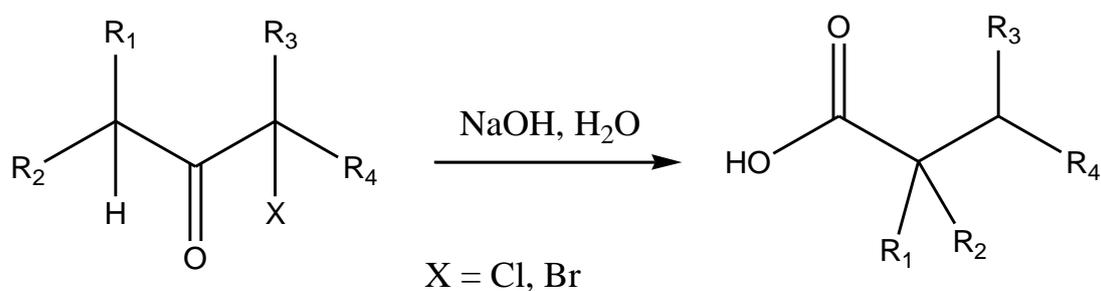
La diastéréosélectivité peut être forte pour l'alcène *Z* en présence d'un groupe alcynyle, alcényle ou aryle stabilisateur d'anion. La diastéréosélectivité en général moindre avec les alcènes *Z*. Les groupes hydrocarbures préféreront en général une orientation *exo* dans l'état de transition de type « enveloppe ». Les groupes stabilisateurs d'anion préféreront eux une orientation *endo* pour l'état de transition.



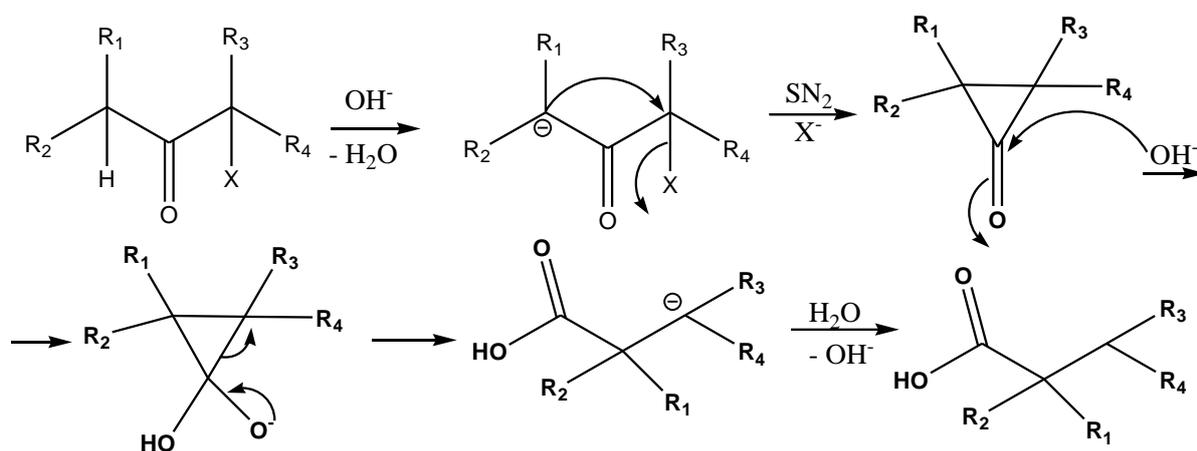
2. Réarrangement [1,3] de Favorskii.

Cette réaction est appelée transposition de Favorskii, en l'honneur du chimiste russe qui l'a découvert au début du 20^{ème} siècle.

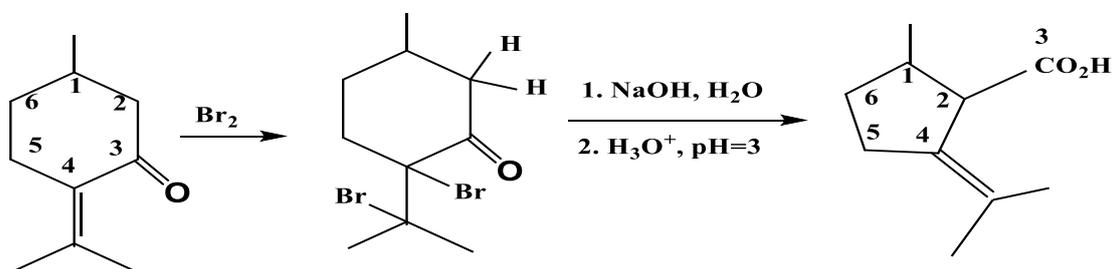
Lorsqu'une **α -halocétone** est traitée avec une **base forte**, un réarrangement du squelette carboné a lieu, pour conduire à la formation de **l'acide carboxylique** correspondant. Si la base est un ion alcanolate, le produit final est un ester:



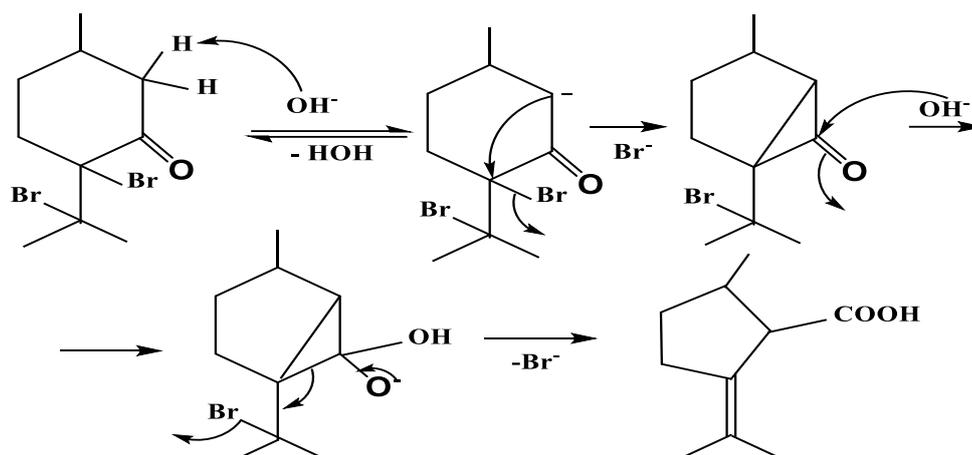
Mécanisme :



Exemple :

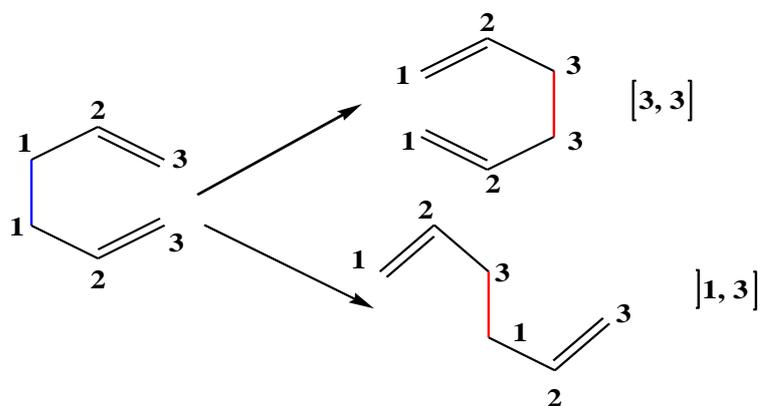


Mécanisme:



3. Réarrangements sigmatropiques

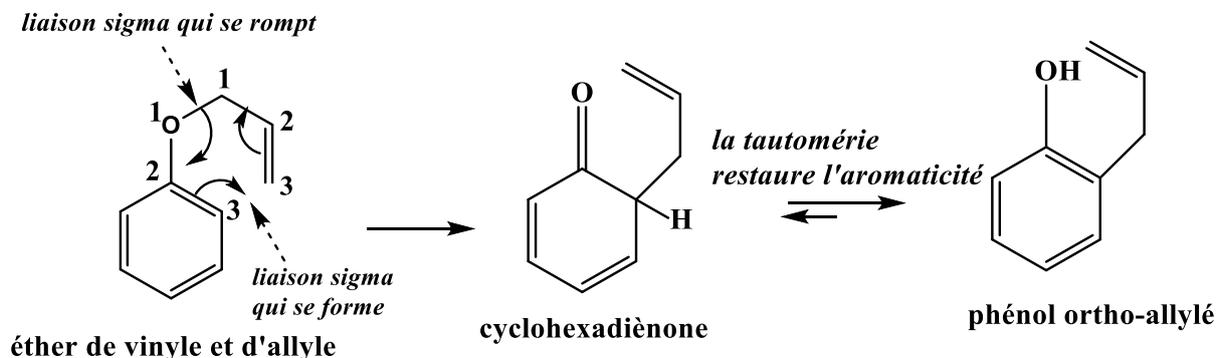
Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions qui entraînent la migration d'une liaison σ vers une nouvelle position dans un système conjugué. Le système est numéroté à partir des atomes auxquels la liaison en migration est attachée:



3.1. Réarrangement [3,3] 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 carbonyle γ,δ -insaturé**. Les chiffres indiquent le nombre d'atomes dans les fragments en réarrangement. On le détermine en numérotant les atomes de

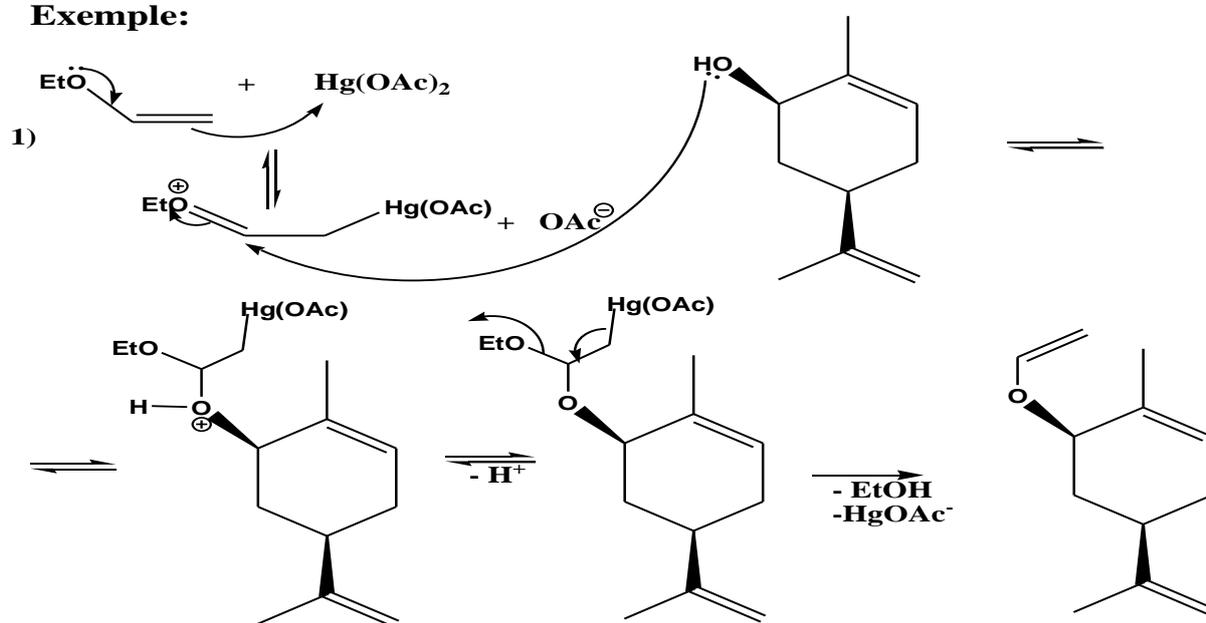
chaque côté de la liaison sigma qui va se rompre, jusqu'à l'atome où elle va se reformer.



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.

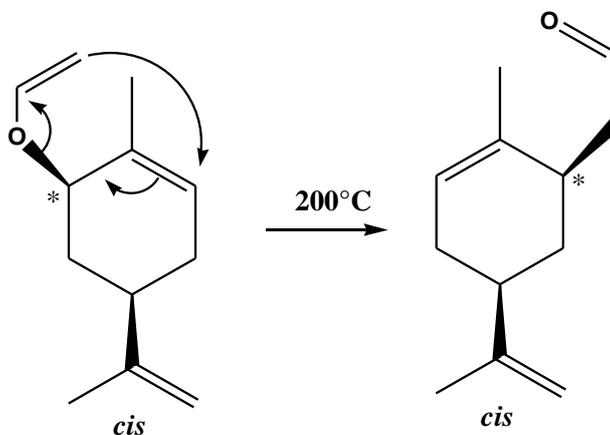
Par exemple, un **éther allylvinylique** se prépare à partir d'un alcool allylique et d'**éther éthylvinylique** en présence d'une quantité catalytique de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.

Exemple:

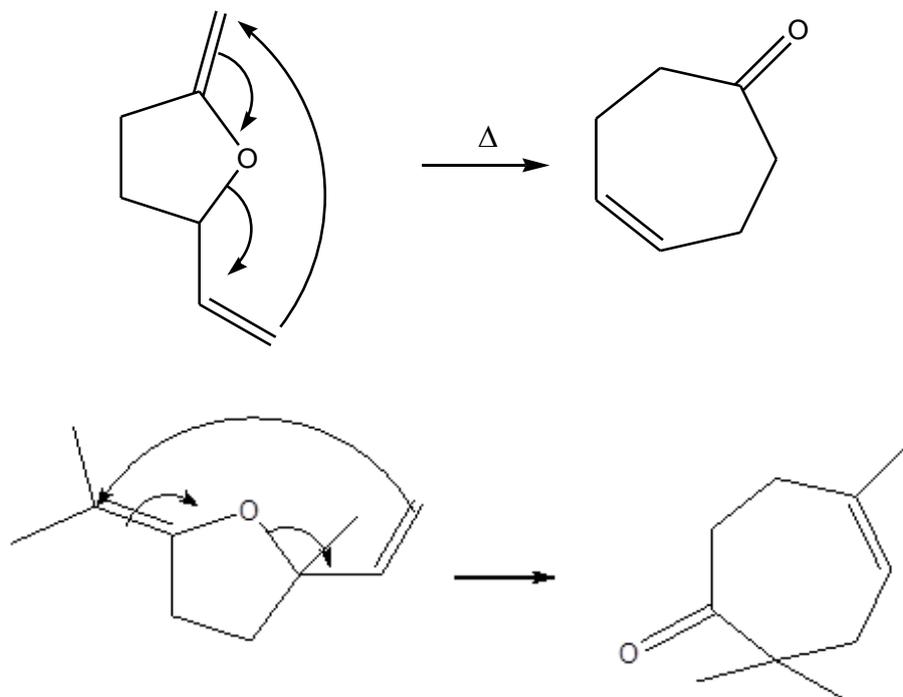


L'**éther** obtenu est converti par chauffage en **aldéhyde** *via* un réarrangement de Claisen. L'éther et aldéhyde sont des cyclohexènes substitués *cis*. La liaison *sigma* qui a migré se trouve du même côté de la molécule. Donc,

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**.

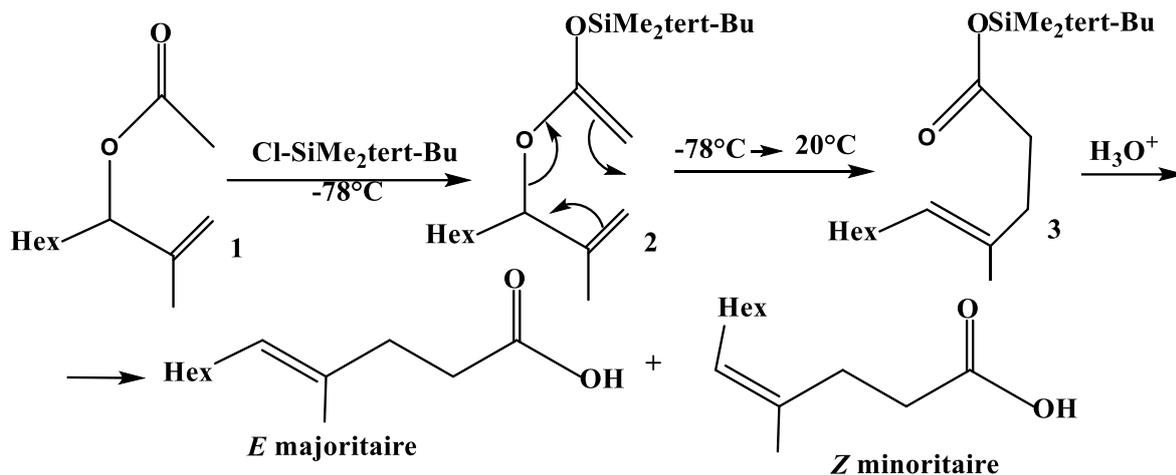


Dans les **éthers d'allyle**, il n'y a pas seulement le groupe aryle, mais aussi le groupe **alcényle** qui peut prendre part à un réarrangement de Claisen:

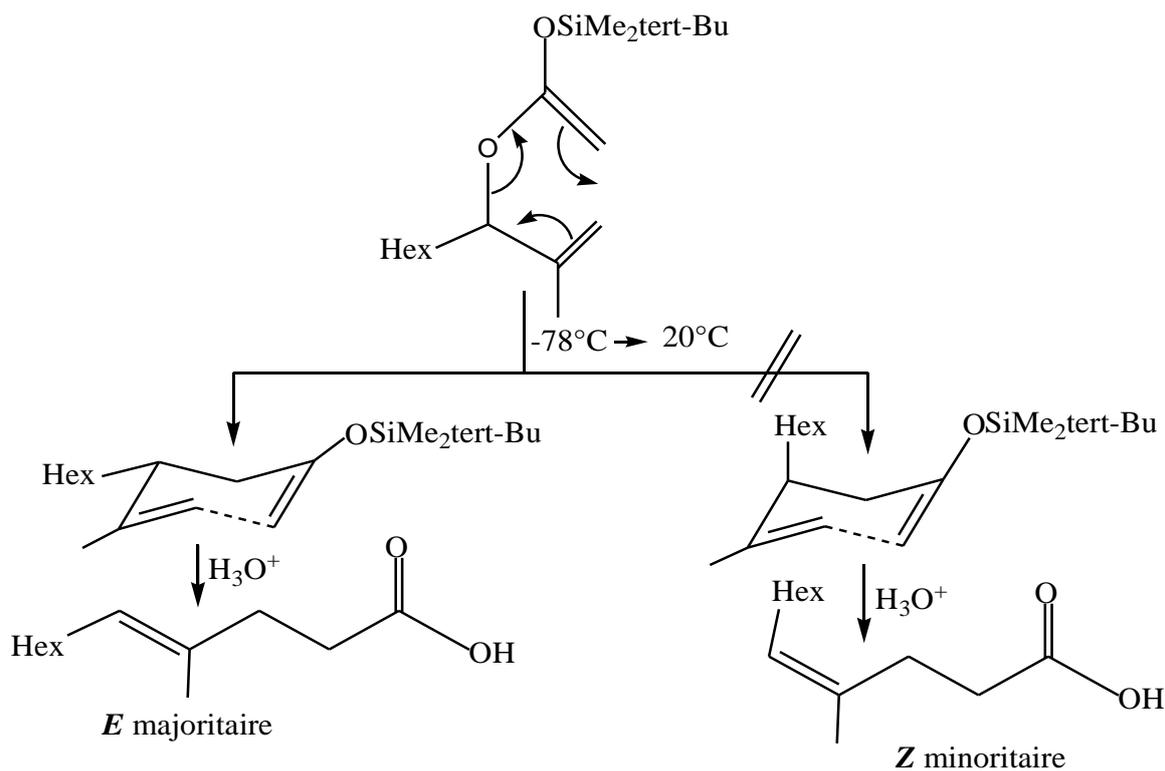


3.2. Réarrangement de Claisen-Ireland

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.

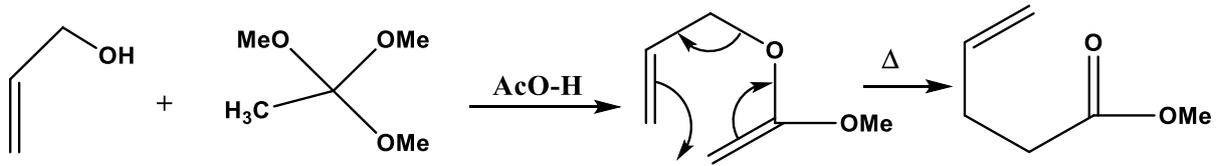


L'état de transition est à 6 chaînons, le stéréoisomère *E* se forme de la conformation moins stériquement gênée – le radical **Hex** est en position équatoriale :

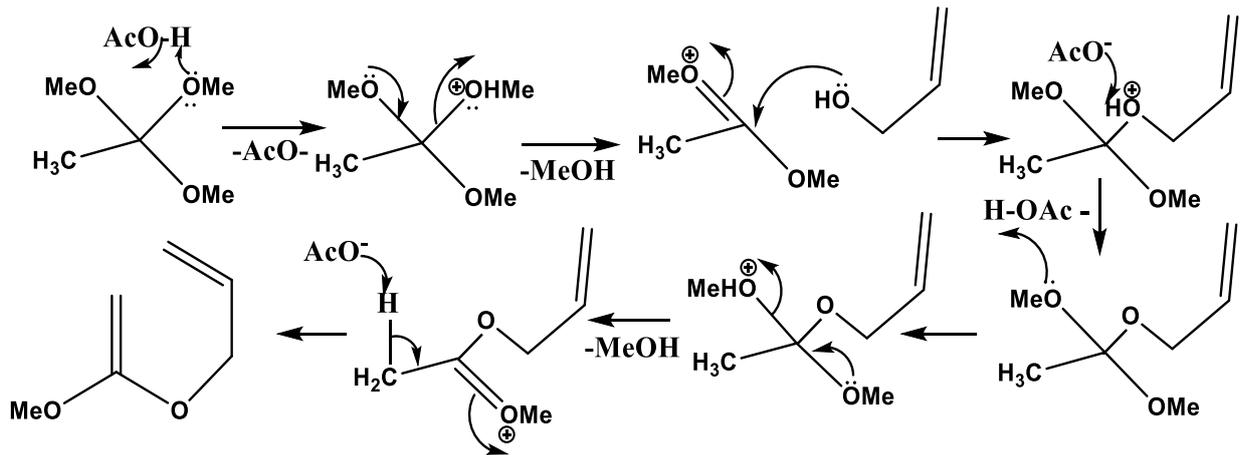


3.3. Réarrangement de Claisen-Johnson

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

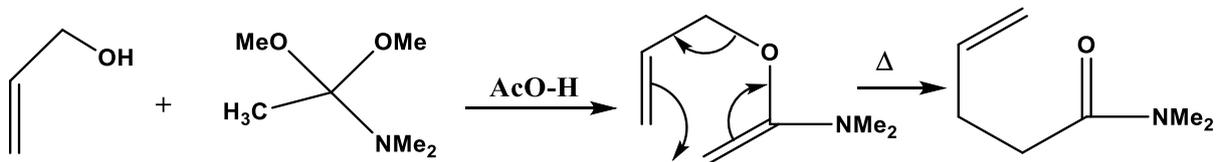


Mécanisme:

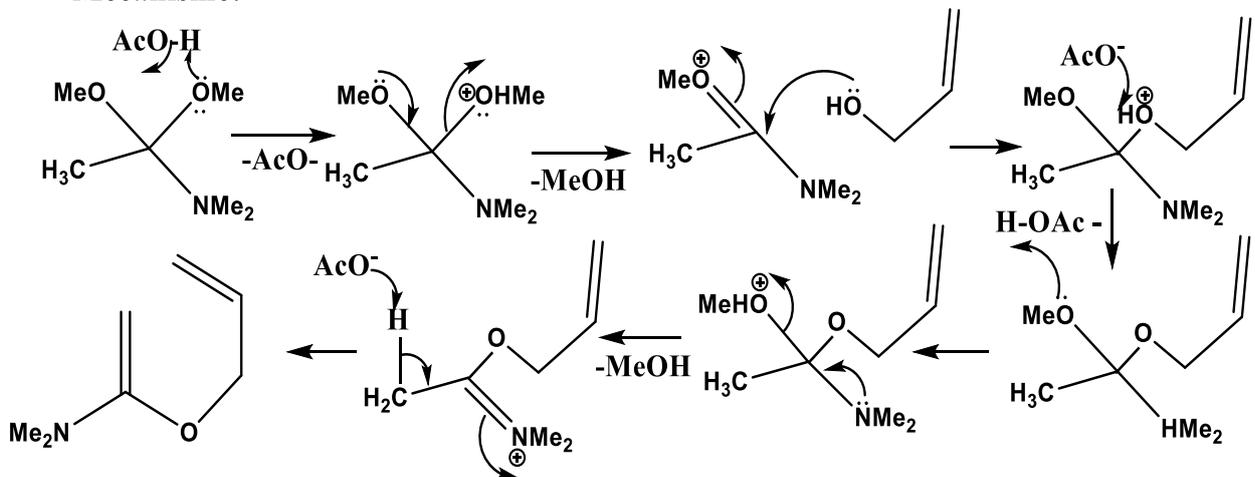


3.4. Réarrangement de Claisen-Eschenmoser

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

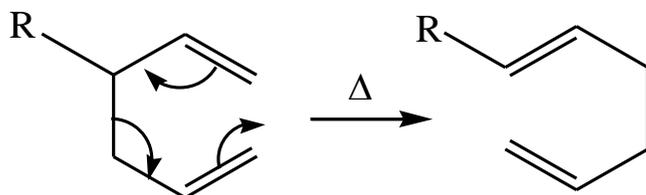


Mécanisme:

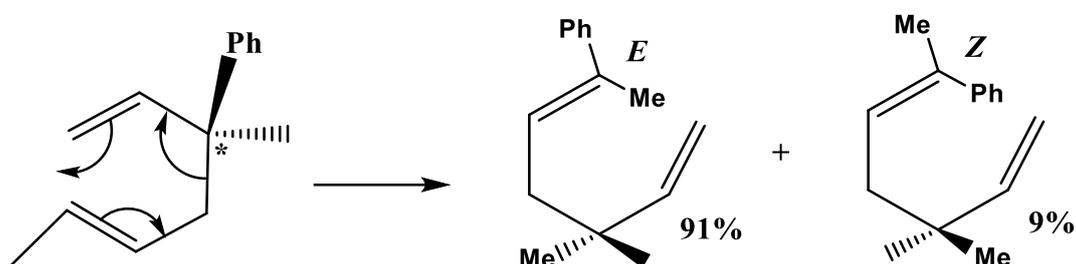


3.5. Réarrangement de Cope

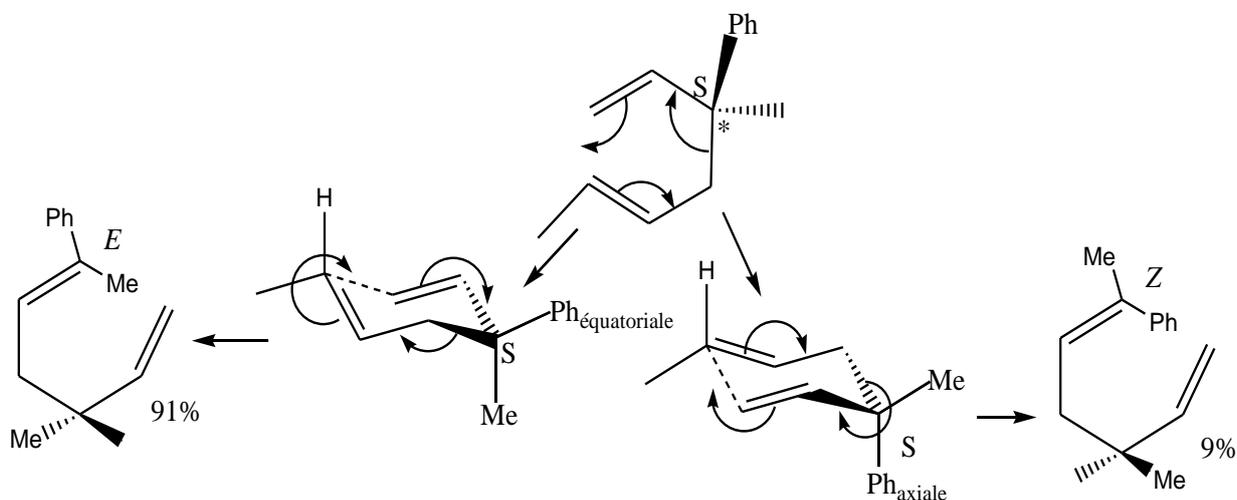
Le réarrangement de Cope est une transposition sigmatropique-[3,3] des diènes-1,5 analogue au réarrangement de Claisen.



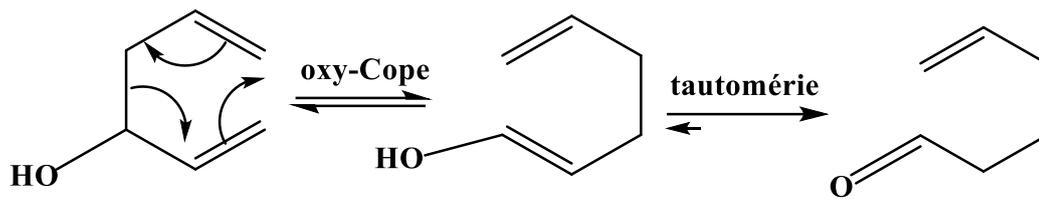
Exemple :



La conformation où 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 déprotonné. La tautomérie en faveur de la double liaison C=O déplace ensuite l'équilibre :

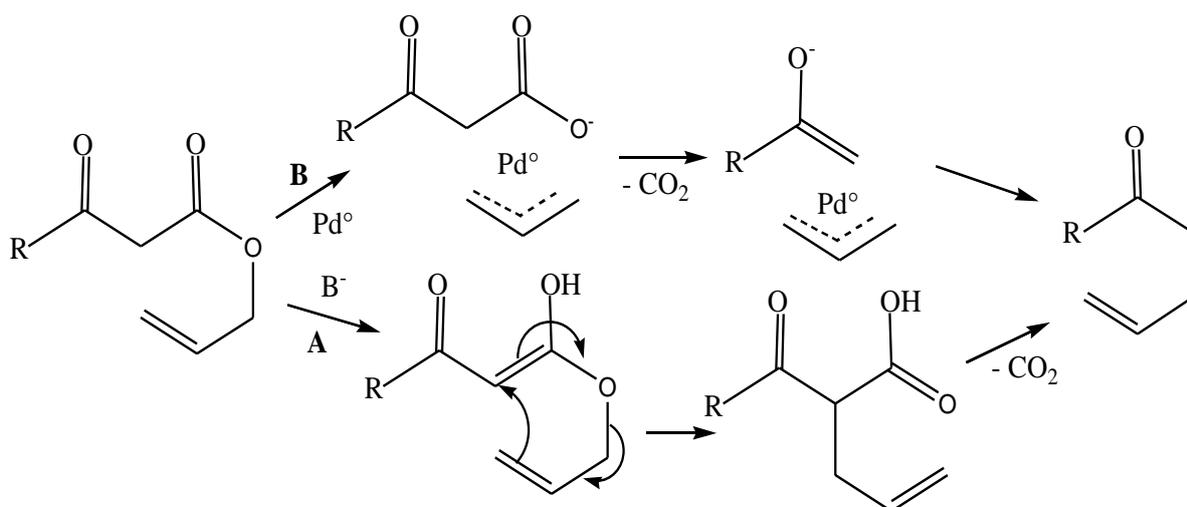


3.5. Réarrangement de Carrol

Le réarrangement de Carroll est une transformation des esters β -cetoallyliques en acides α -allyl- β -cétocarboxyliques. Elle est accompagnée par décarboxylation en et le produit final est une γ,δ -allylcétone. Le réarrangement Carroll est une adaptation du réarrangement de Claisen et une *décarboxylation allylique*.

Mécanisme :

Le réarrangement Carroll (1940), se produit en présence d'une base et sous une haute température (voie **A**) et passe par un intermédiaire énolique qui se réarrange ensuite selon le réarrangement de Claisen. L'étape finale est une décarboxylation. Avec le Pd(0) comme catalyseur, la réaction est beaucoup plus douce (voie **B**) avec un cation allylique intermédiaire et anion d'acide carboxylique du complexe organométallique.

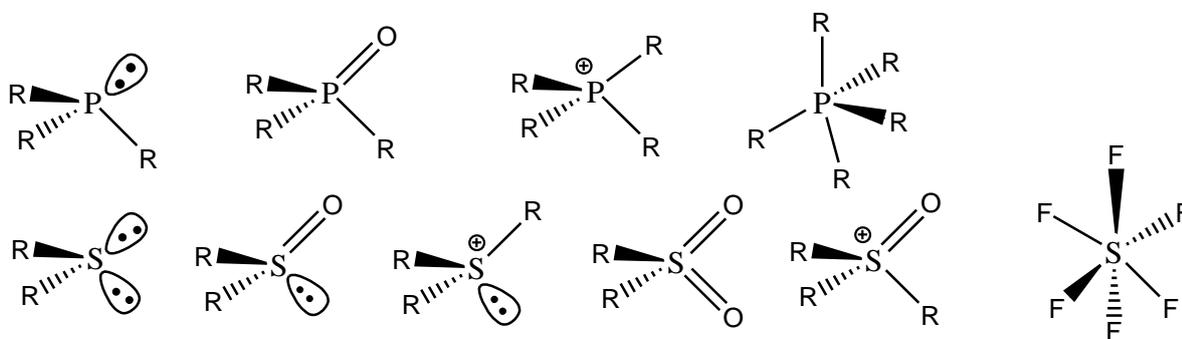


Chapitre IV. REACTIONS D'OLEFINATION

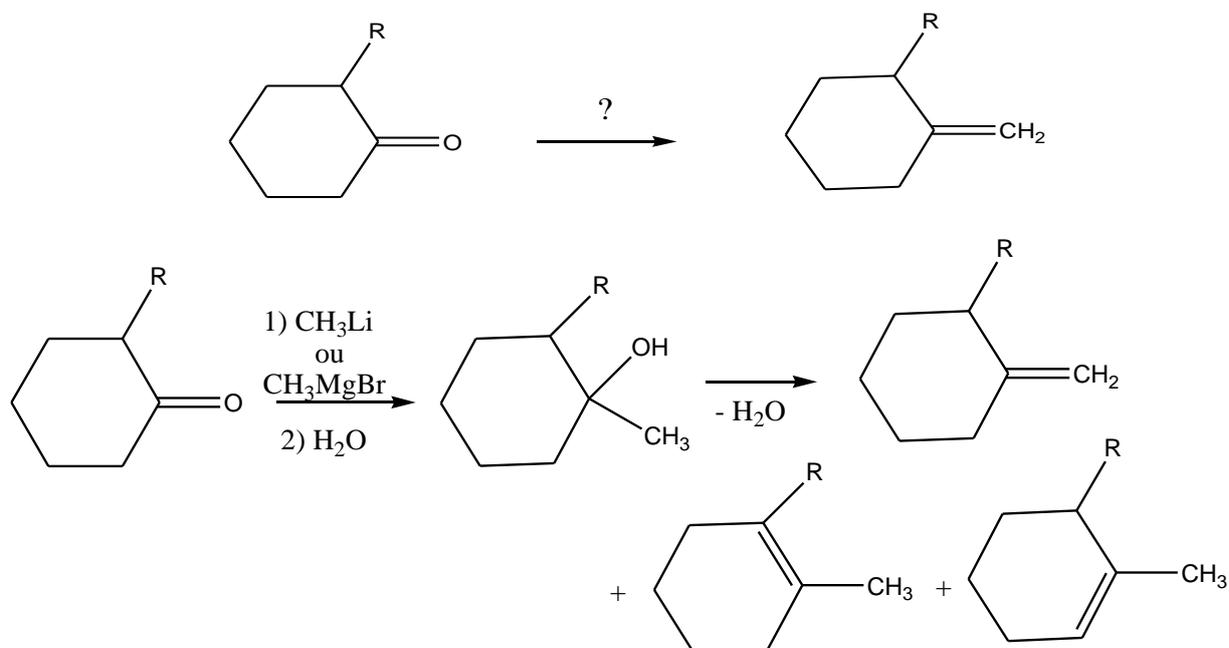
Rappel : PHOSPHORE ET SOUFRE

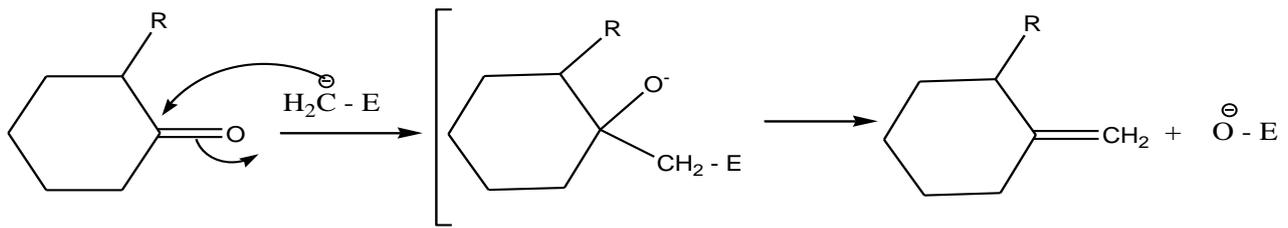
H 2,2						
Li 1,0	Be 1,6	B 2,0	C 2,6	N 3,0	O 3,4	F 4,0
Na 0,9	Mg 1,3	Al 1,6	Si 1,9	P 2,2	S 2,6	Cl 3,2

Structure électronique du P: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$



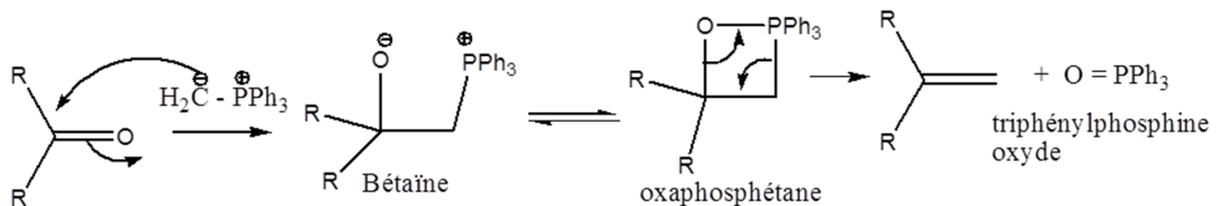
REACTIONS D'OLEFINATION



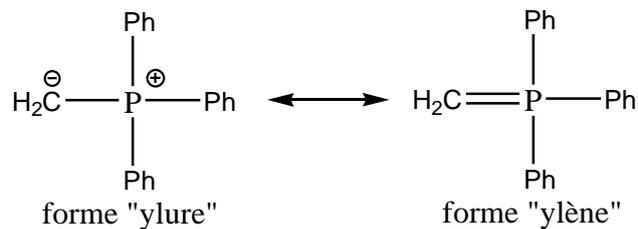


1. REACTION DE WITTIG

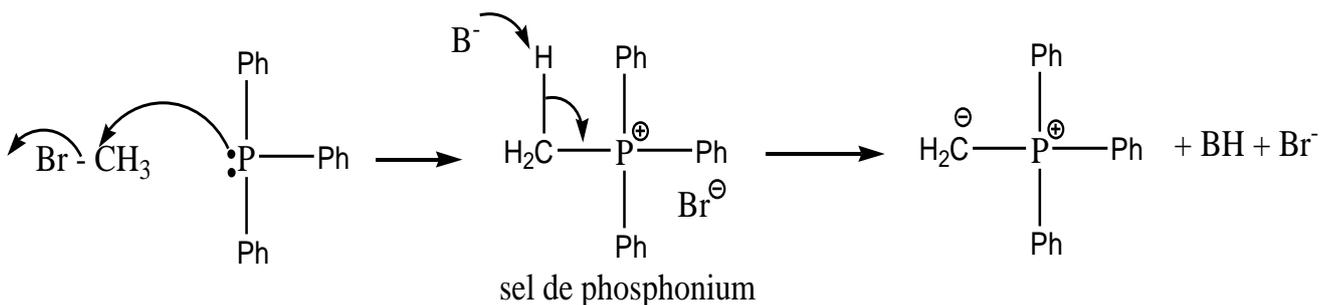
Le mécanisme de la réaction de Wittig est assez classique.



Dans un premier temps on forme un ylure.



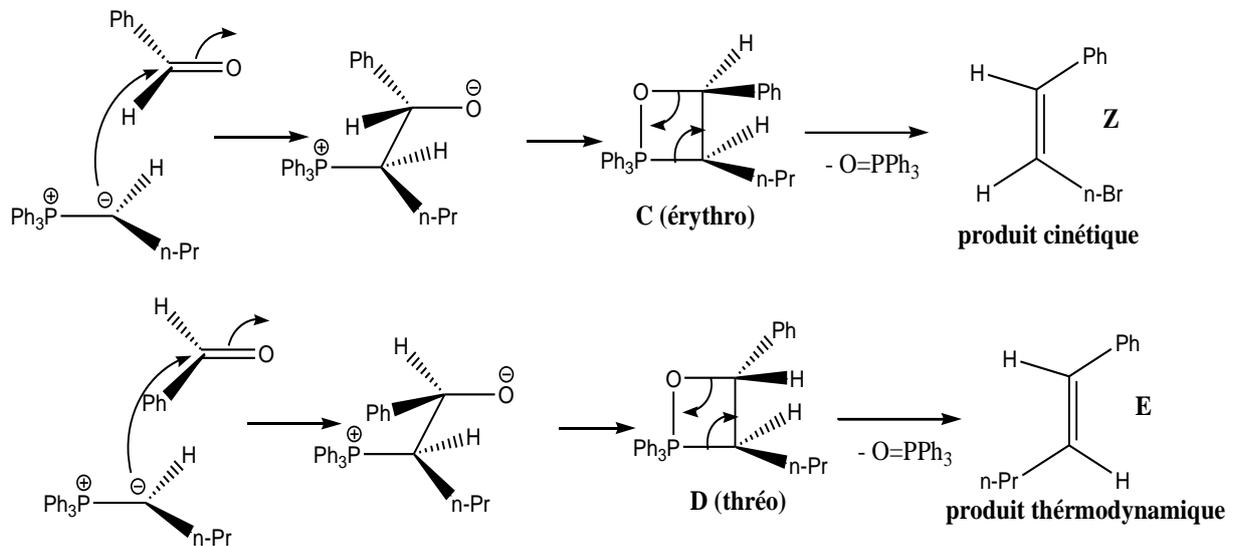
Préparation d'un réactif de Wittig



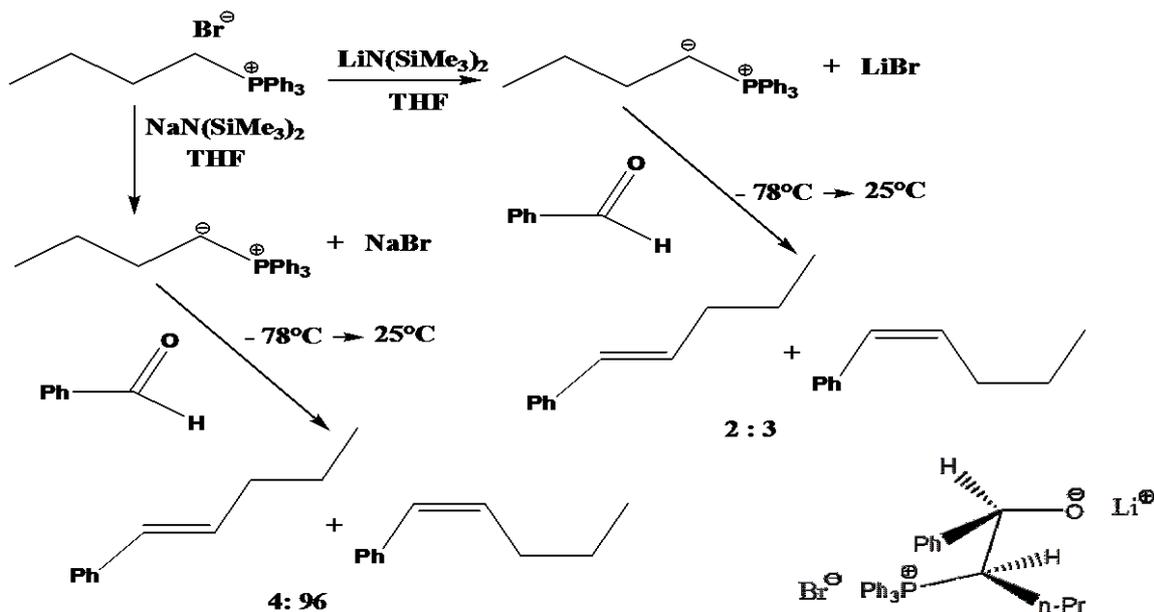
- ***Séréosélectivité de la réaction de Wittig***

La formation des oxaphosphétanes **C** et **D** dépendent de l'ylure utilisé. L'oxaphosphétane **C** est le produit cinétique (érythro), celui qui se forme le plus rapidement, mais celui qui est le moins "stable" thermodynamiquement. Après élimination de $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{O}$, il se forme l'alcène **Z**. L'oxaphosphétane **D** est le

produit thermodynamique (le plus stable) après perte de $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{O}$, c'est l'alcène *E* qui se forme.

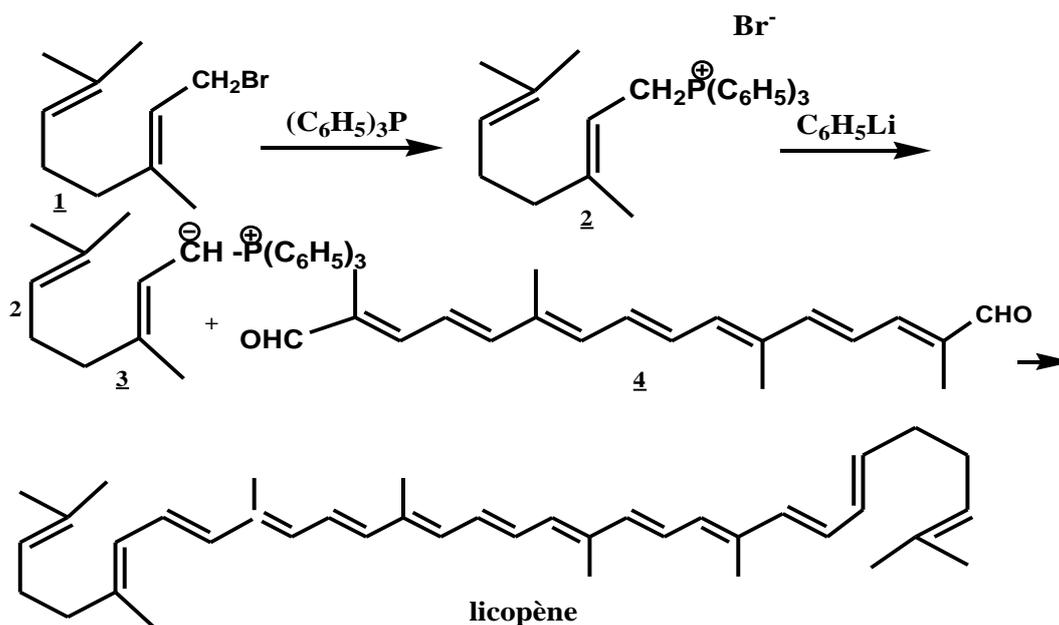


Si le contre-ion est gros, la formation de l'oxaphosphétane est rapide, on est sous contrôle cinétique, il se forme l'oxaphosphétane *érythro* donc l'oléfine *Z*. Si le contre-ion est petit, la formation de l'oxaphosphétane est lente, on est sous contrôle thermodynamique, il se forme l'oxaphosphétane *thréo* donc l'oléfine *E*. Malheureusement, dans ce cas la sélectivité n'est pas totale. *Exemple:*

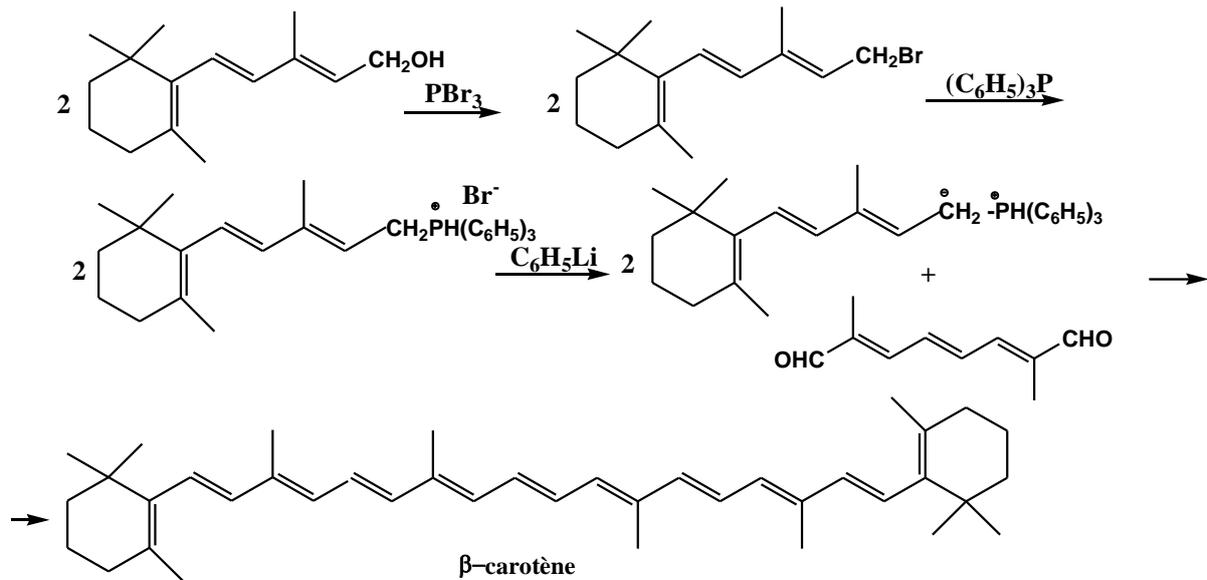


Réaction de Wittig est une méthode très utile pour la synthèse des chaînes carbonées polyinsaturées qui permettent de synthétiser les composés complexes de la structure souhaitée. Donc, réaction de Wittig a ouvert de larges perspectives pour la synthèse des **terpènes, caroténoïdes et vitamine A**. Jusqu'à récemment, leurs méthodes de synthèse étaient complexes et longues.

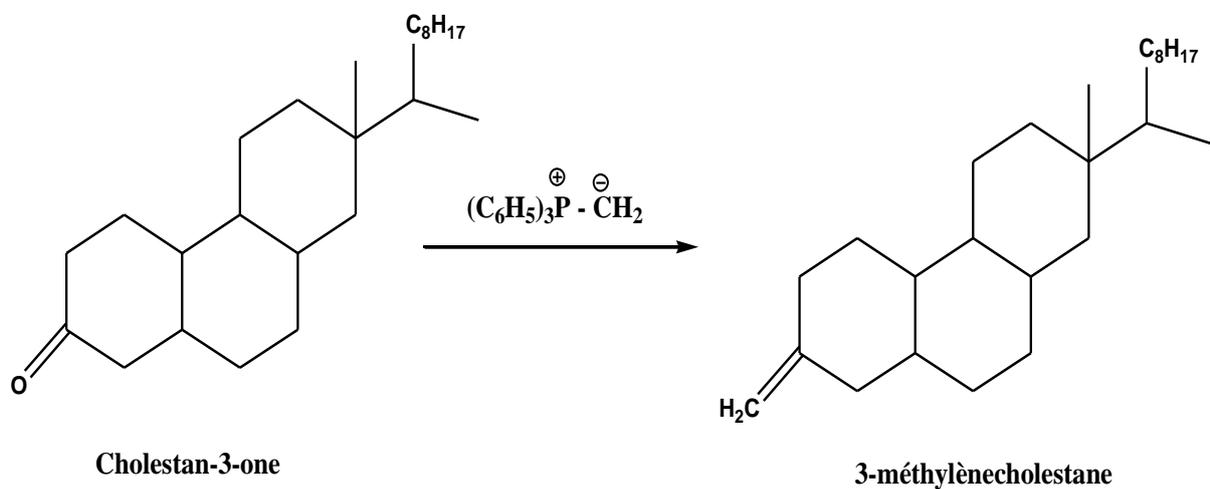
Par exemple, à la base de la réaction Wittig, une méthode simple de la synthèse de la lycopène (pigment naturel des tomates) a été élaboré. Le bromure de géranyle (1) obtenu par la bromation du linalol (produit industriel) a été réagi avec le triphénylphosphine pour donner un sel phosphonium cristallin (2) avec un bon rendement. Le traitement du dernier par une solution étherée du phényllitium forme un géranylidènetriphénylphosphorane (3) qui réagit très vite avec la crocétine (4), dialdéhyde naturel, pour donner la lycopène (70%):



En suivant le même schéma, on obtient β -carotène, pro-vitamine A



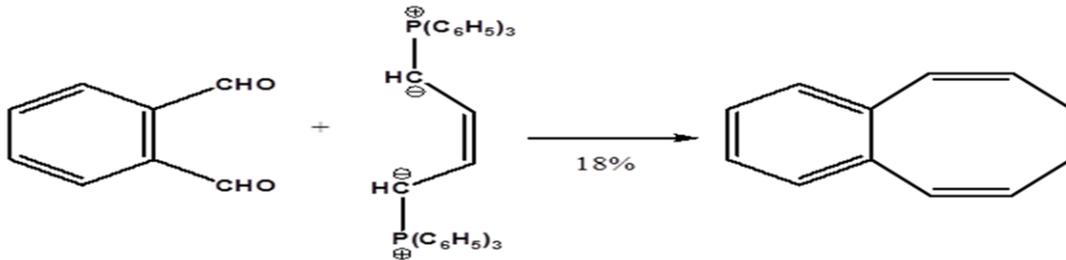
La réaction de Wittig est largement appliquée dans la synthèse d'une série de stéroïdes pour l'introduction d'un groupe méthylène. Les cétones stéroïdiennes réagissent avec méthylènetriphenyle dans les conditions douces pour former le méthylénestéroïdes de haute pureté, ce qui est difficile à préparer par d'autres procédés:



Réaction de Wittig peut être utilisé pour la synthèse d'un certain nombre des hydrocarbures aliphatiques et cycliques dont leur préparation est difficile par les méthodes classiques. Par exemple, la synthèse du pentadéc-3-èn-1-yne selon le schéma:

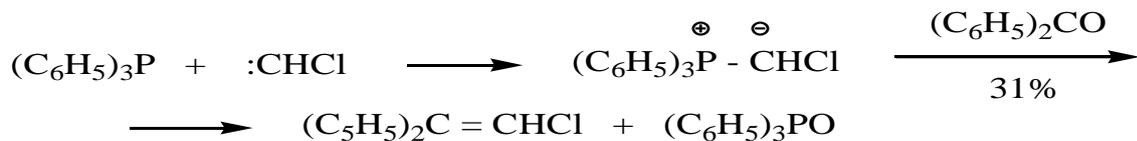


Il est de grand intérêt, la synthèse du benzocycloocta-1,3,7-triène:



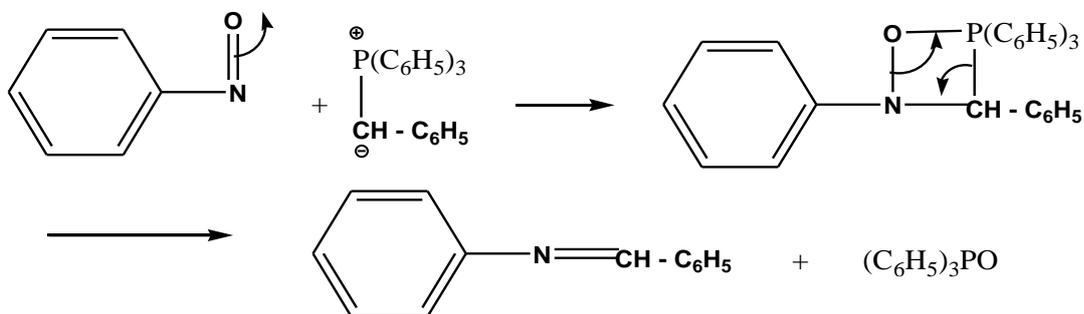
- **Synthèse des halogénoalcènes**

On a récemment découvert une autre application intéressante de la réaction de Wittig. On a trouvé que des chlorocarbènes se fixent facilement sur la triphénylphosphine en donnant immédiatement des chlorométhylènetriphénylphosphoranes qui sont capables de réagir avec des composés carbonyles de la manière habituelle:

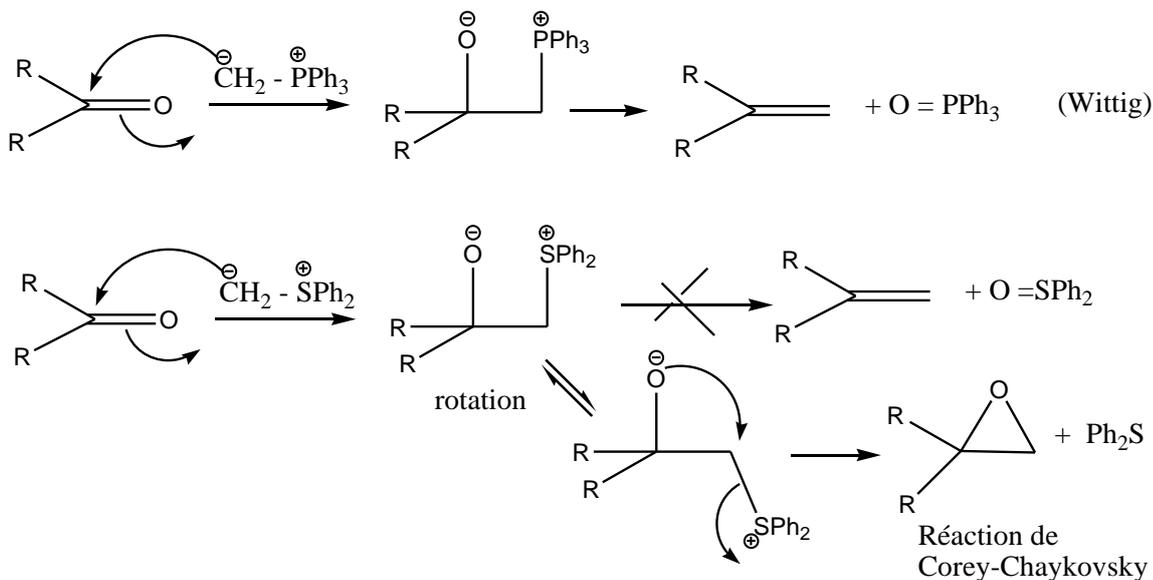


- **Réaction avec des nitroso composés**

Il a été établi que le groupe nitroso, comme un groupe carbonyle a un caractère électrophile, capable de se fixer sur alkylidènetriphenilphosphorane pour former une base de Schiff:

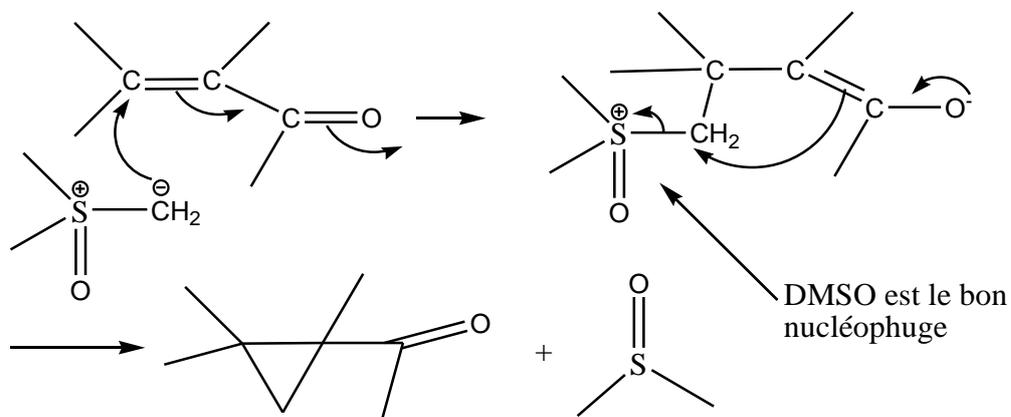


2. YLURES DE SOUFRE



Si le composé carbonilé est conjugué avec un ylure de sulfonium, on observe l'addition-1,2 qui conduit à l'époxyde comme précédemment.

Avec un ylure de sulfoxonium, on observe une addition-1,4 qui conduit alors à la synthèse d'un cyclopropane au lieu d'un époxyde.



- **Stéréosélectivité de l'addition des ylures de soufre**

Une autre différence entre les deux types d'ylures concerne la stéréosélectivité de la réaction sur la 4-*ter*-butylcyclohexanone : dans les deux cas on a un époxyde mais avec le sulfonium on a la liaison C-C axiale, et avec le sulfoxonium, on a la liaison C-C équatoriale.

