

Table des matières

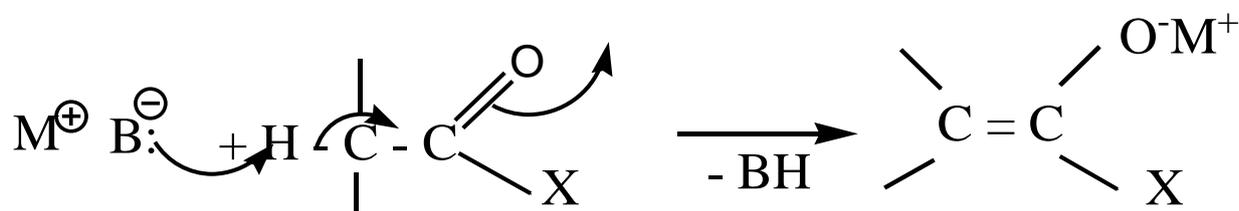
Chapitre I. CHIMIE DES ENOLATES DES METAUX ALCALINS.....	3
1. Formation des énolates.....	3
1.1. Déplacement de l'équilibre.....	4
1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates.....	5
1.3. Stéréosélectivité de formation des énolates	9
1.4. Autres méthodes de production des énolates	11
2. Réactions des énolates.....	12
2.1 Alkylation des énolates	13
2.2. Condensations impliquant les énols et énolates.....	28
2.2.2. Acylation des énolates d'ester	37
Chapitre II. Réactions péricycliques	49
1. Caractéristiques des réactions péricycliques.....	49
2. Théorie générale des réactions péricycliques	51
3. Méthode des orbitales frontières	51
4. Réaction électrocyclique	53
4.1. Exemples des réactions électrocycliques :	53
4.2. Caractéristiques des réactions électrocycliques	54
5. Réactions de cycloaddition	60
5.1. [3+2]Cycloaddition	61
5.2. [2+2]Cycloaddition	62
5.3. [4+2]Cycloaddition. Réaction de Diels-Alder.....	63
Chapitre III. REARRANGEMENTS	68
1. Réarrangements [1,2].....	68
1.1. Réarrangement impliquant un carbocation (Wagner-Meerwein).....	69
1.2. Réarrangement pinacolique.	70
1.3. Réarrangement [1,2] impliquant un carbène.....	71

1.4. Réarrangements [1,2] impliquant un azote électrophile	73
1.5. Réarrangement [1,2] impliquant un oxygène électrophile	81
1.6. Réarrangements [1,2] vers un C anionique.....	83
1.7. Réarrangement de Favorskii [1,3].....	87
1.8. Réarrangements sigmatropiques.....	89
Le réarrangement de Cope est une transposition sigmatropique-[3,3] des diènes-1,5 analogue au réarrangement de Claisen.	94
Chapitre IV. REACTIONS D'OLEFINATION	97
1. Réaction de Wittig.....	98
2. Ylures de soufre (sulfonium et sulfoxonium).....	103

Chapitre I. CHIMIE DES ENOLATES DES METAUX ALCALINS

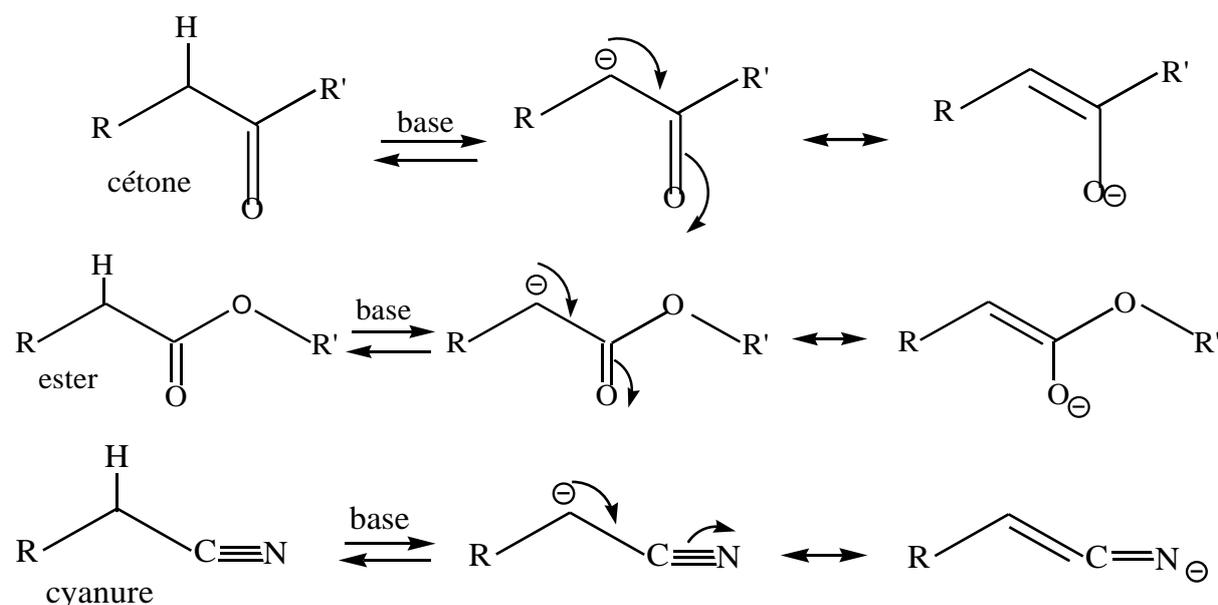
1. Formation des énolates

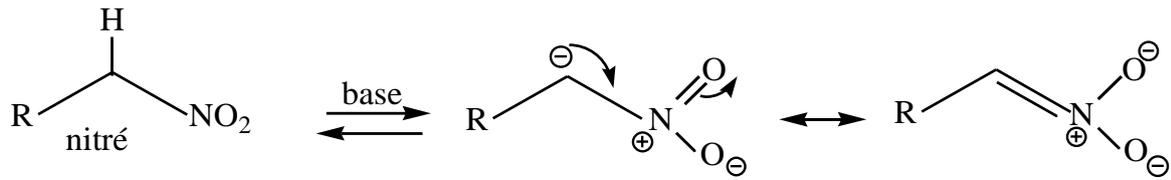
Les esters, amides, halogénures, imines d'acides carboxyliques réagissent à leur atome de Csp^2 en tant qu'électrophiles. Mais lorsqu'ils portent un atome H sur un atome C en position α par rapport à leur liaison $C=O$ ou $C=N$, ils peuvent aussi devenir **nucléophiles**. En effet, à ce centre, les H sont acides : ils peuvent donc être arrachés par une base. C'est ainsi que se forment les bases conjuguées de ces substrats appelées **énolates**.



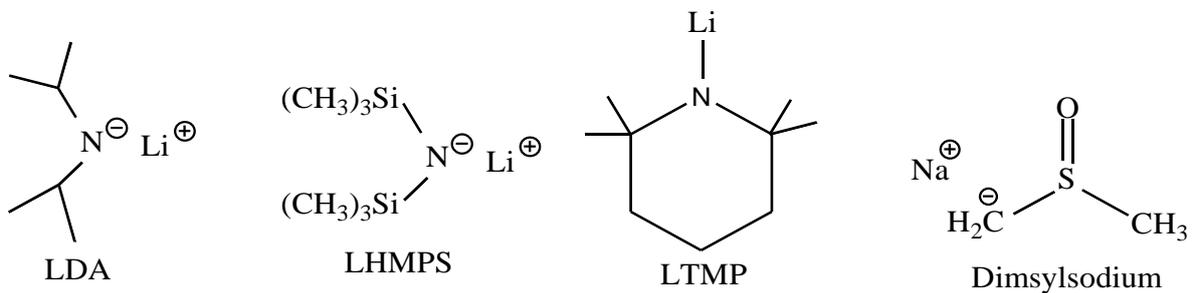
Les aldéhydes, les cétones peuvent aussi donner des énolates.

Exemples :





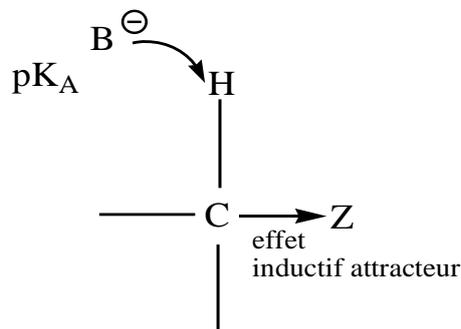
Les différentes bases que l'on peut utiliser sont : des amidures ($\text{pK}_A = 30-35$) peu encombrés : KNH_2 , NaNH_2 ; encombrés (non nucléophiles) : LDA, LHMPs, LTMP ; des hydrures : NaH , KH ; un dérivé du DMSO : le dimethylsodium ; des alcoolates ($\text{pK}_A = 15-20$) : tertiobutanoate, méthanoate.



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

1.1. Déplacement de l'équilibre

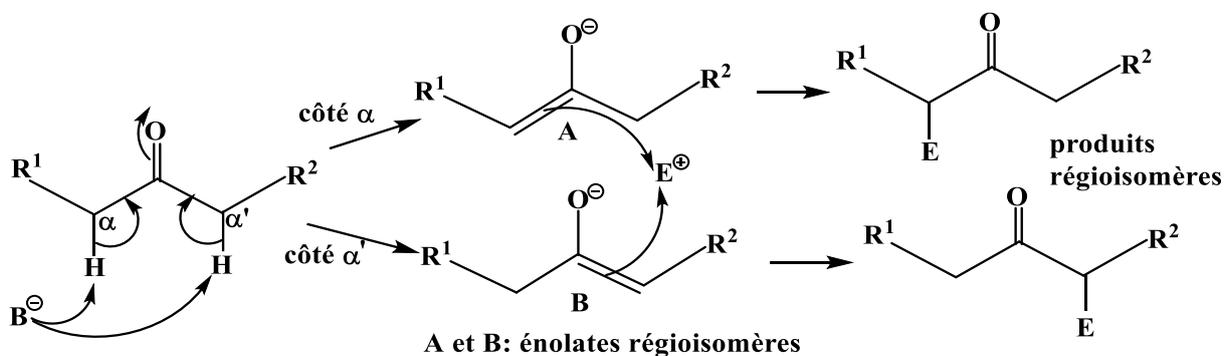
La nature de la base utilisée et la forme du composé énolesable affectent l'équilibre d'énolisation. L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base doit être puissante.



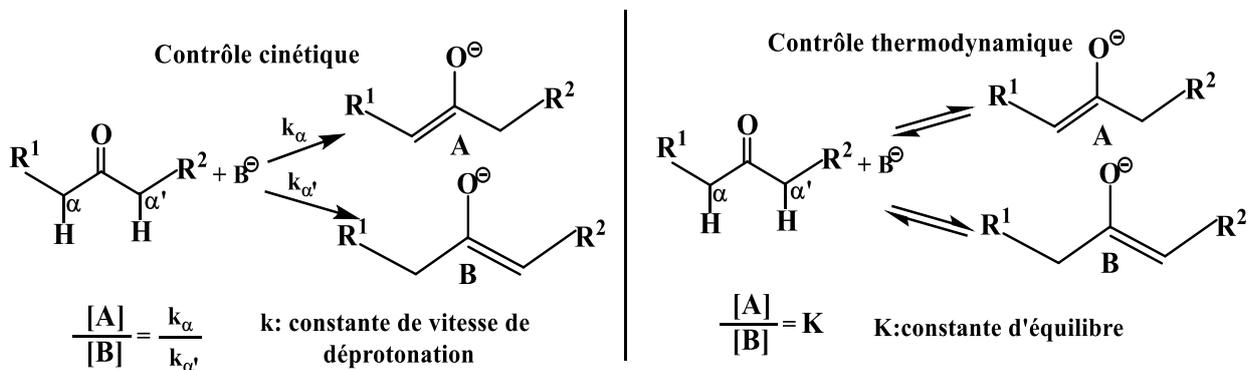
Fonction (Z)	Nitro	Cétone	Ester	Cyanure	Phényle	Hydrogène	Alkyle
	-NO ₂	-CO	-COO	-CN	-Ph	-H	-CH ₃
pKa	10	14	16	20	22	25	

1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

Lorsqu'un composé possède 2 H en 2 positions α et α' , on obtient un énolate préféré dont la formation dépend des conditions opératoires. La base forte, stériquement encombrée et les basses températures favorisent le produit cinétique, l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes non nucléophiles (par exemple LDA et LiHMDS, mais pas BuLi). A des températures plus élevées, le produit cinétique s'isomérise pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.



Lorsque la composition des produits résultants dépend des vitesses relatives des deux réactions de déprotonation concurrentes (α) et (α'), le rapport des énolates A et B est déterminé par des **facteurs cinétiques**. Au contraire, lorsque les énolates A et B peuvent subir une interconversion rapide, un équilibre s'établit et la proportion des produits reflète leur stabilité. La réaction est dite « **sous contrôle thermodynamique** » :



1.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique

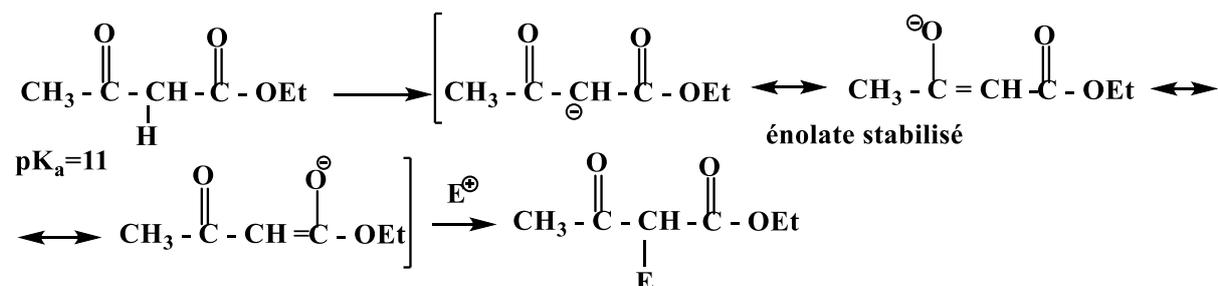
A. Cas général

Dans des **conditions thermodynamiques**, l'énolate le plus stable (ΔG le plus bas) est formé. C'est généralement *l'énolate* de base faible *le plus encombré*. Une base faible (par exemple hydrure, alcoolate) est alors utilisée sous chauffage et pendant un long temps de réaction. Les conditions expérimentales qui établiront l'équilibre céto/énolate sont les suivantes:

- Température de réaction élevée ;
- Temps de réaction long ;
- L'utilisation de cétone en excès (qui sert de source de protons dans les équilibres).

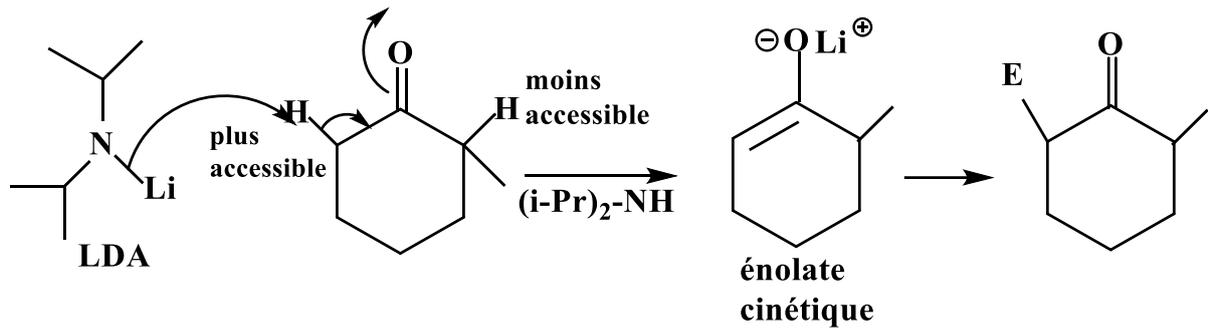
B. Cas où les protons énolisables ont des pKa différents

Si les protons de part et d'autre de C=O ont des acidités différentes, alors le proton le plus acide participera à l'énolisation. C'est le cas des β -cétoesters, pour lesquels la régiosélectivité de formation d'anions est totalement déterminée par l'énolate le plus conjugué :

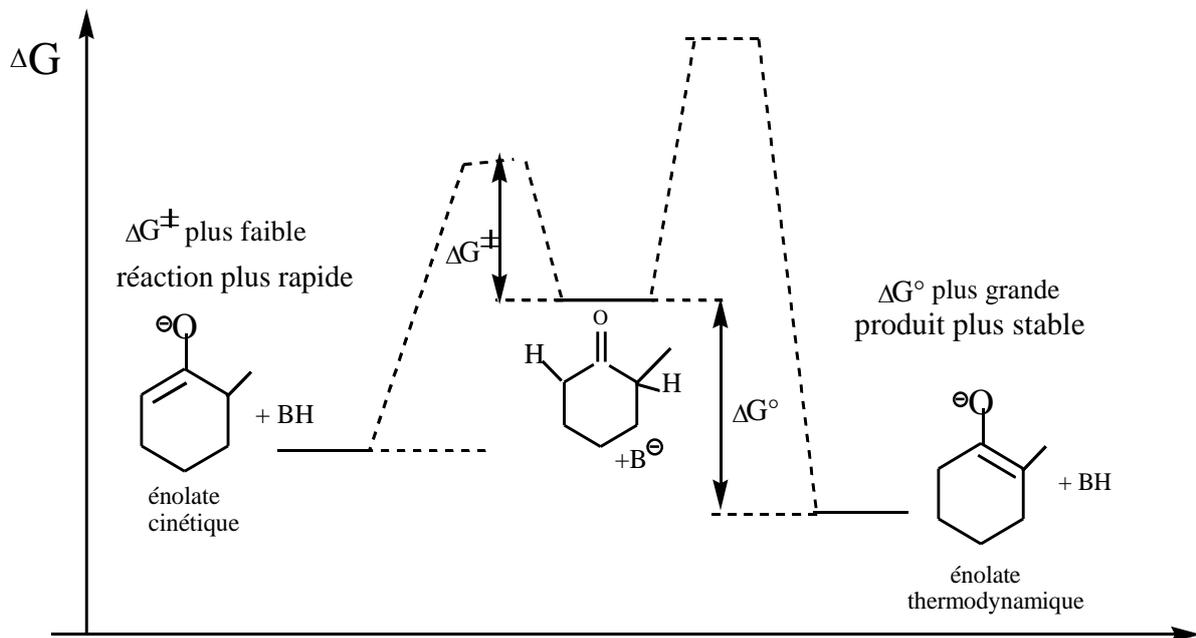


1.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique

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

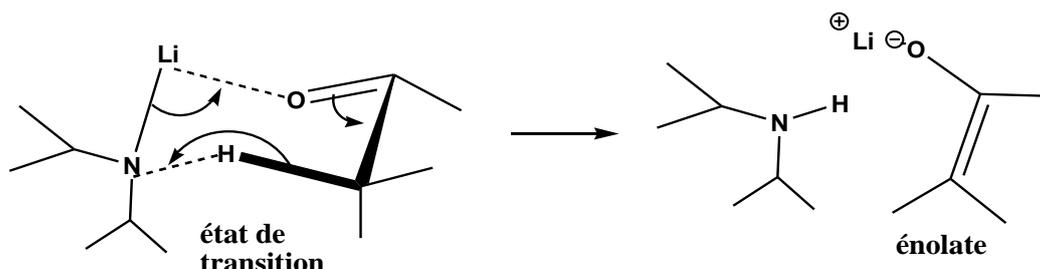


1.2.3. Bilan énergétique de l'énolisation

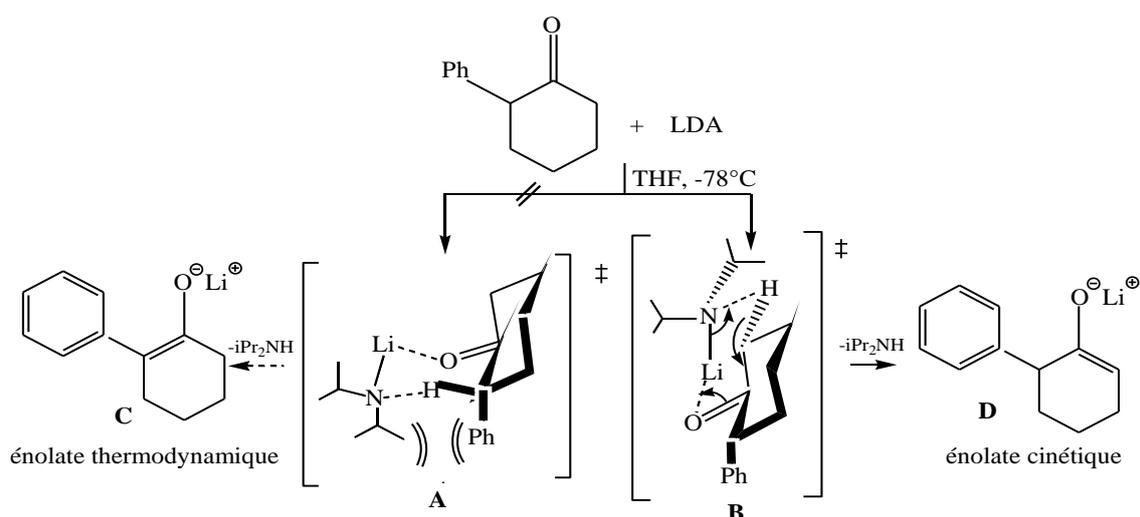


1.2.4. Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium

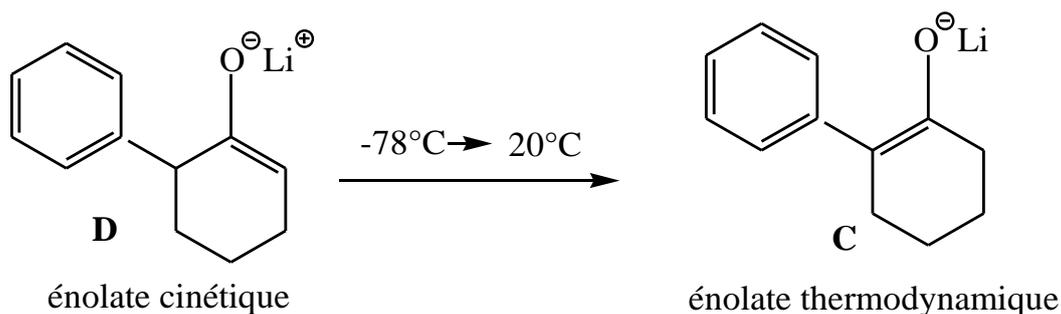
La déprotonation à l'aide d'un léger excès de diisopropylamide de lithium (LDA) passe par l'état de transition (ET) le plus stable. ET est représenté par un cycle à six chaînons et est donc de préférence sous la forme d'une chaise :



Pour que cet ET soit le plus stable possible, il ne doit être soumis à aucune interférence stérique. En particulier, il ne doit contenir aucun substituant dans la structure à six chaînons parallèles au groupe isopropyle orienté pseudo-axialement au niveau de l'atome d'azote de LDA. Un tel substituant subira une répulsion diaxiale-1,3 de ce groupe isopropyle. Par exemple, 2-phénylcyclohexanone peut être déprotonée régiosélectivement à l'aide de LDA. La réaction doit être effectuée à -78°C dans du THF. La déprotonation se produit sous contrôle cinétique. Ainsi, la formation d'énolate se déroule sélectivement *via B* pour former l'énolate **D**, le soi-disant **énolate cinétique** de la cétone de départ :

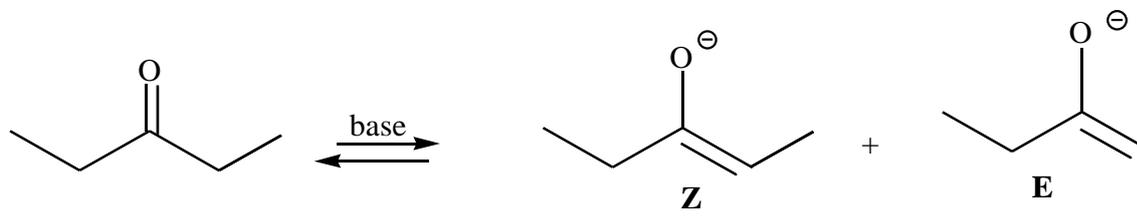


La double liaison $\text{C}=\text{C}$ de **D** n'est pas conjuguée au cycle phényle. C'est pourquoi il est moins stable que l'énolate régioisomère **C**, qui bénéficie de cette conjugaison. Si on travaille avec un petit défaut en LDA, l'énolate **D** s'isomérise au chauffage pour former quantitativement l'énolate **C** :

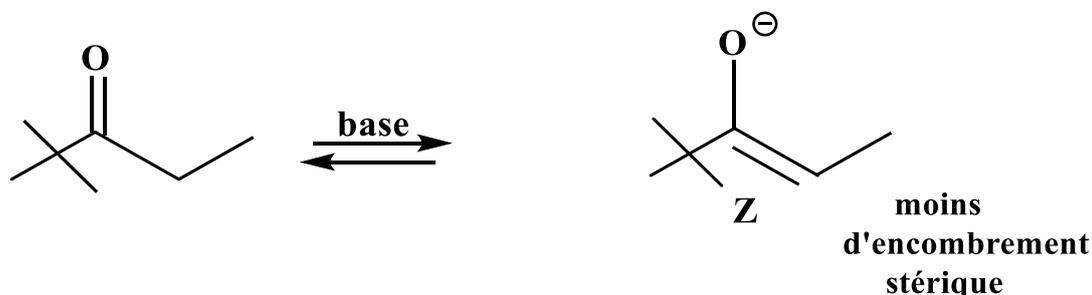


1.3. Stéréosélectivité de formation des énolates

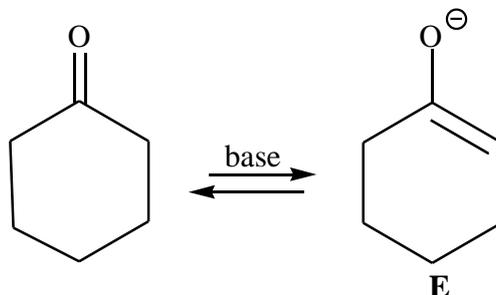
- Les cétones aliphatiques non encombrées forment plus d'énolate *E* que d'énolate *Z* :



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

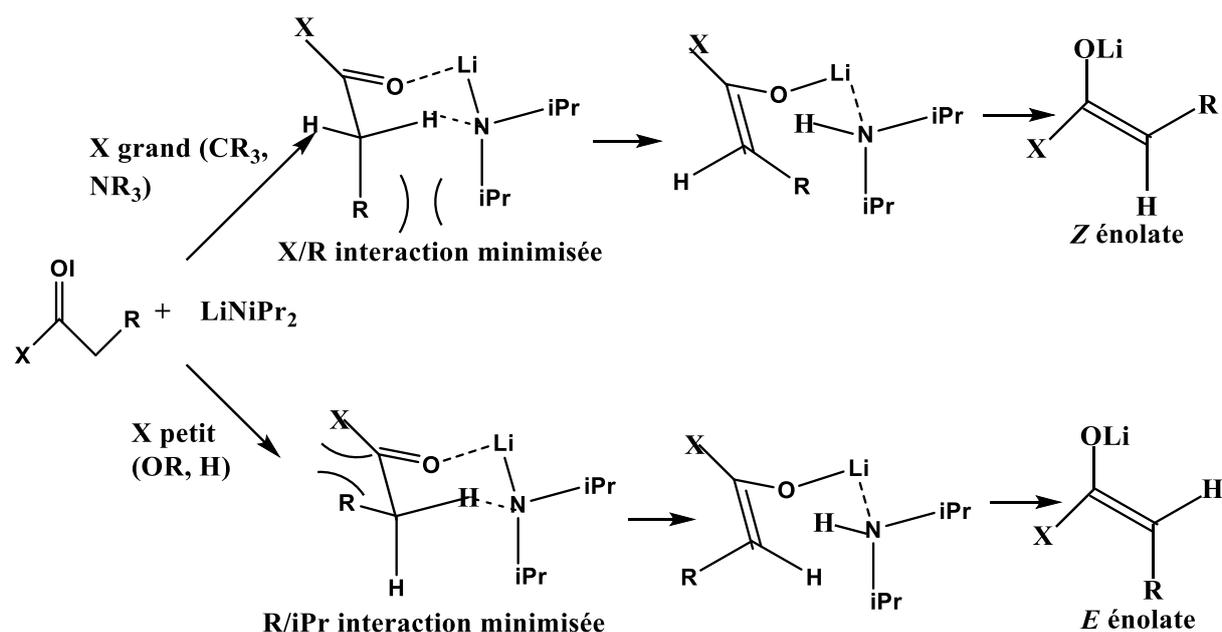


- Dans un cycle, on ne peut former que la configuration *E* :

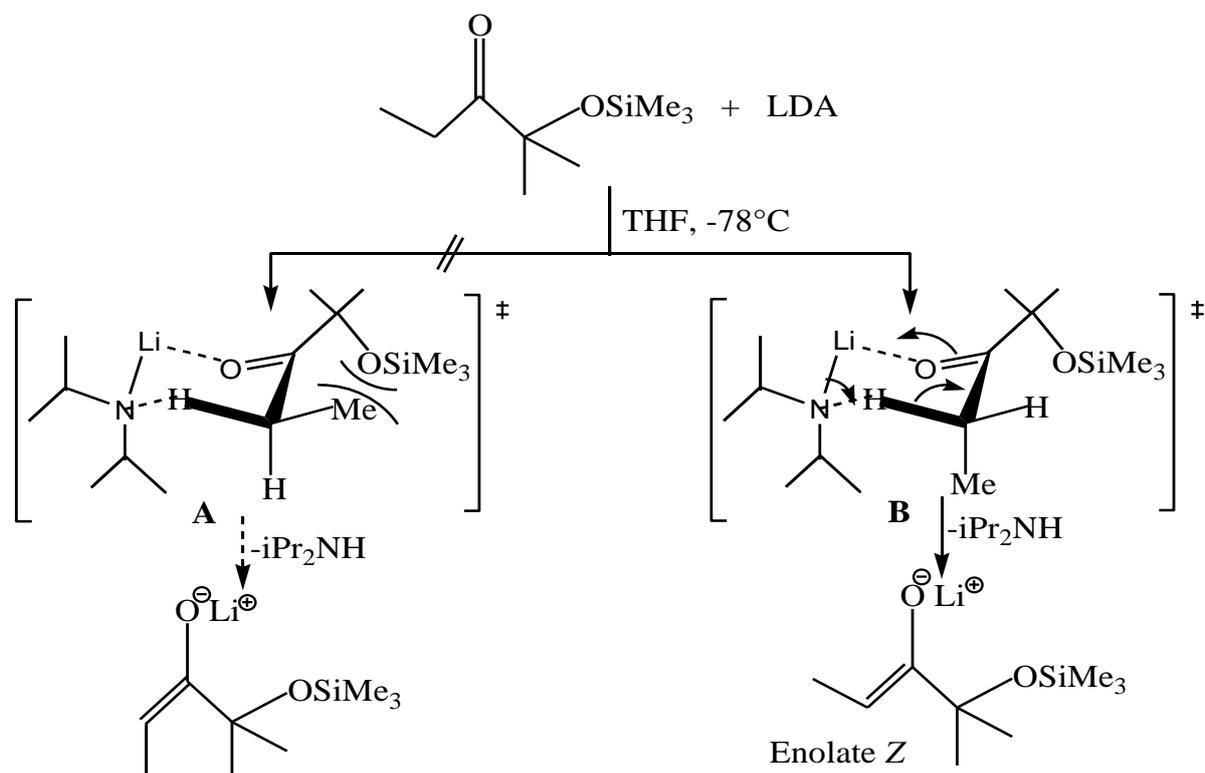


- **Contrôle stérique lors de la formation d'énolate de lithium**

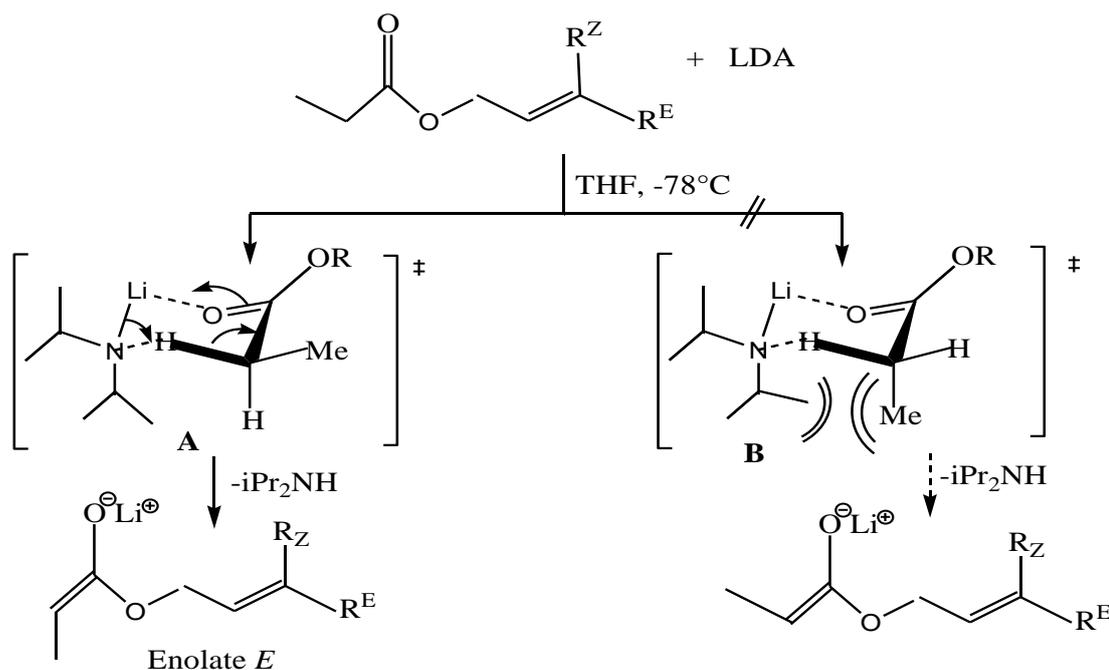
La stéréosélectivité de l' α -déprotonation par la LDA dépend de manière significative de la structure des composés carbonyles. La réaction se déroule *via* un ET chaise. Pour les carbonyles avec un petit substituant X (esters, aldéhydes), l'interaction prédominante se produit entre le groupe R et le groupe *i*Pr de la LDA. Cette interaction est minimisée, ce qui donne 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 éthylcétone contenant un substituant très volumineux forme 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 :

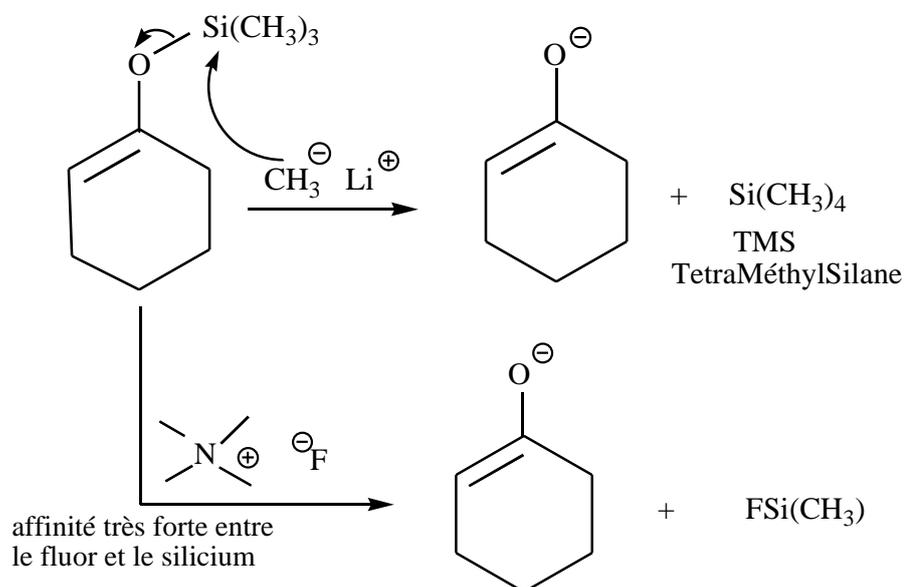


Les esters d'acides aliphatiques non encombrés produisent sélectivement des énolates *E* à -78°C lorsque l'amidure de lithium les déprotonne *via* un ET ressemblant à l'état de transition **A**: la déprotonation de l'ester se produit préférentiellement *via* l'ET **A** sans restriction. L'état de transition alternatif **B** est déstabilisé par l'interaction diaxiale-1,3 :

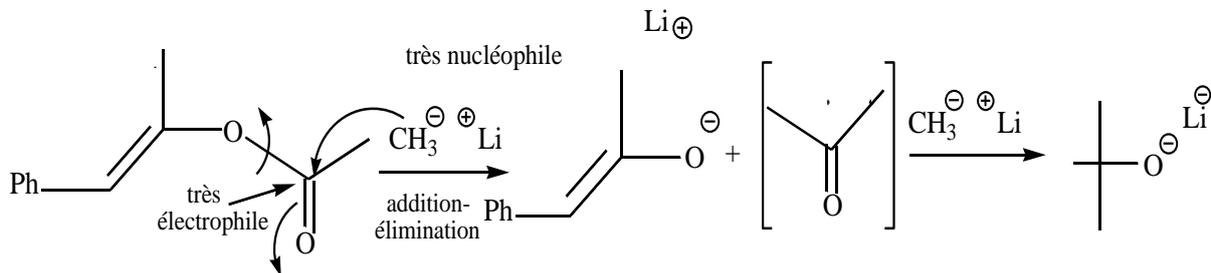


1.4. Autres méthodes de production des énolates

1.4.1. Clivage d'éthers d'énols silylés

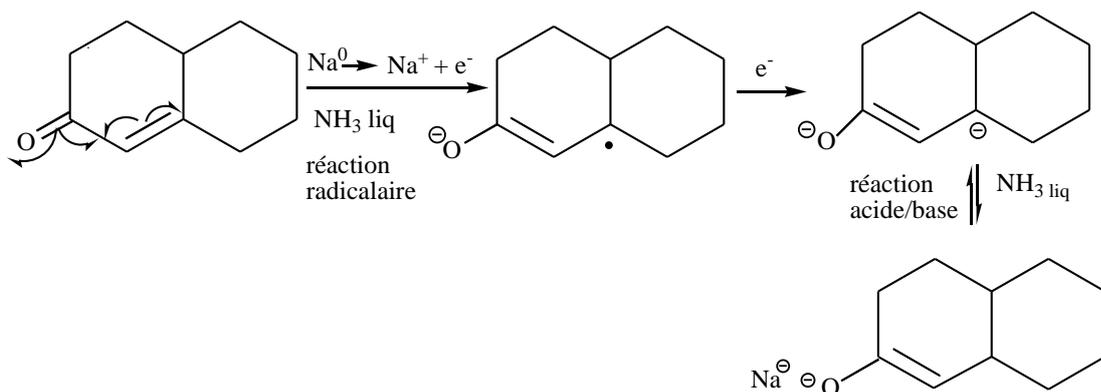


1.4.2. Clivage d'acétate d'énol



1.4.3. Réduction des énones

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



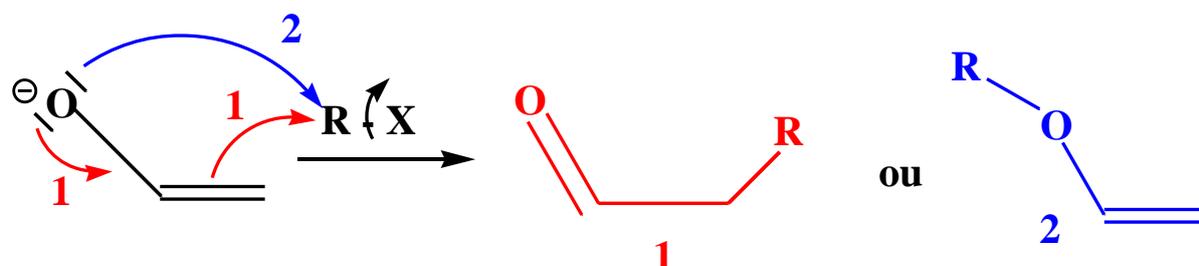
2. Réactions des énolates

Les énolates sont largement utilisés en synthèse organique pour créer une nouvelle **liaison C-C** dans l'*alkylation*, l'*acylation* et dans les diverses réactions de *condensation*. La direction de ces réactions dépend d'une combinaison de plusieurs facteurs:

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

2.1 Alkylation des énolates

L'alkylation des énolates est une réaction de type SN2 sur un atome de Csp3 saturé à la différence qu'il existe 2 centres sur le nucléophile, liés à un seul système conjugué:



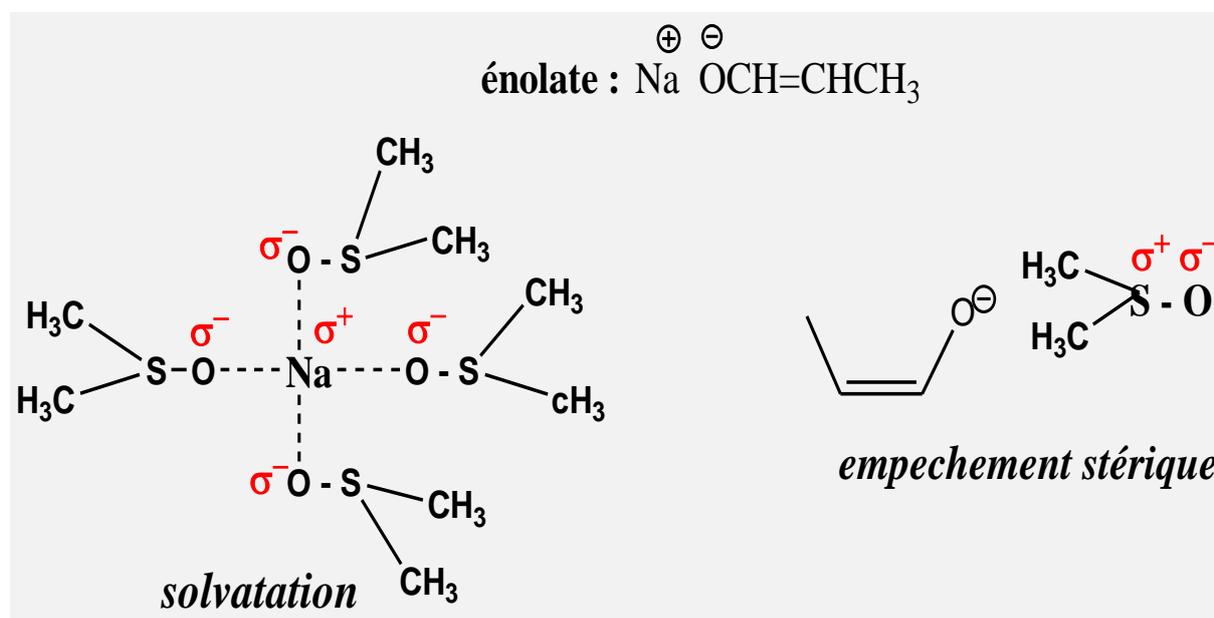
La direction de C- ou O- alkylation dépend principalement du solvant, de la nature du groupe partant et du radical R-X et.

2.1.1. Influence du solvant

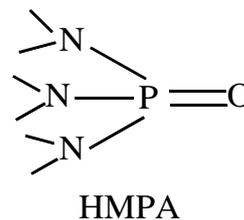
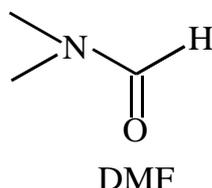
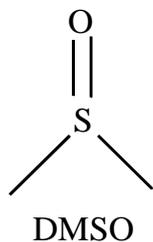
En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation des énolates variera.

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.



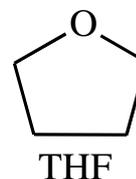
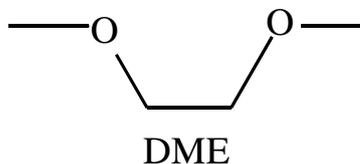
DMSO = diméthylsulfoxyde ; DMF = diméthylformamide ; HMPA = hexaméthylphosphoroamide

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**.

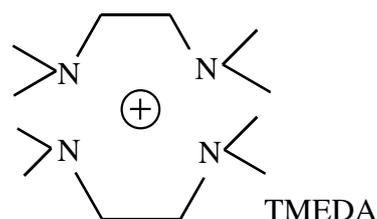
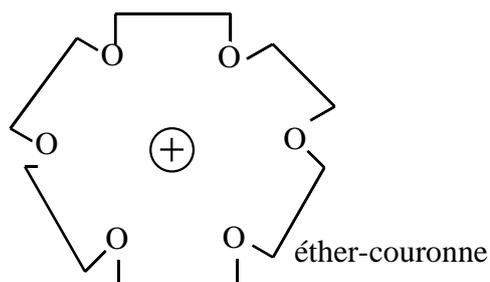
2.1.1.3. Solvant aprotique apolaire

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



DME = diméthoxyéthane ; THF = tétrahydrofurane

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

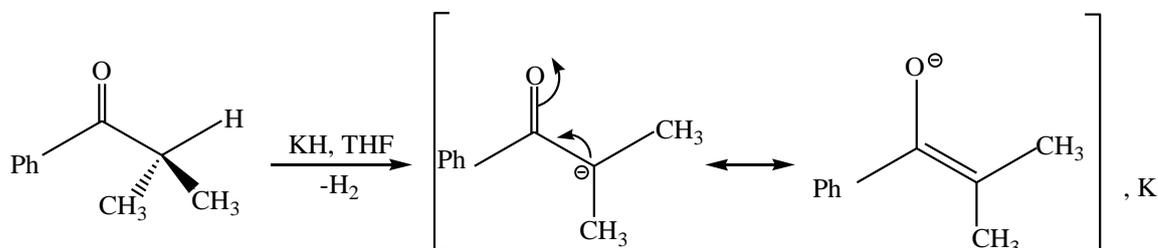


En revanche, l'efficacité d'un piègeur de cations à grande vitesse, selon sa taille, sera inverse de l'effet d'un solvant dipolaire :

- Dans un *solvant dipolaire*, plus le cation est petit, plus l'alcoolate est réactif, car il se dissocie plus facilement.
- Dans un *solvant apolaire avec un piègeur de cations*, 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.



La différence de réactivité peut dans la plupart des cas être expliquée en utilisant la **théorie HSAB**. La partie *dure* de l'énolate est l'atome d'O (*plus électronégatif, plus chargé et moins polarisable*), la partie molle est l'atome de C. Si l'énolate est libre, c'est-à-dire mal solvato, par exemple dans un solvant aprotique polaire ; en présence d'un cation *mou* tel que K^+ , le centre réactif est l'atome d'O et ce, notamment parce que l'agent alkylant est *dur*, c'est-à-dire si la liaison R – X peu polarisable. En revanche, si l'énolate est bien solvato – dans un solvant polaire protique – ou si le cation est *dur* comme Li^+ et très proche de

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

Ainsi, en général, un **solvant aprotique dipolaire** sera utilisé pour favoriser l'*O-alkylation* sur un électrophile avec un bon groupe partant (sulfonates), et un **solvant aprotique apolaire** sera utilisé pour favoriser la *C-alkylation* sur un électrophile avec un mauvais groupe partant (halogènes).

- **Cas des réactions intramoléculaires**

Pour que la réaction ait lieu, les orbitales considérées doivent être parallèles entre elles. Ainsi lorsqu'une réaction intramoléculaire implique 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**, également connu sous le nom théorie **HSAB** ou **concept acide-base de Pearson**, est largement 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 » doivent être compris au sens d'acide de Lewis et d'une base de Lewis.

- **Acides de Lewis** : A^+

Ce sont des molécules (des ions) déficitaires en électrons avec des orbitaux atomiques (moléculaires) vides de basse énergie: 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) avec des paires d'électrons non liées. Ce sont tous les anions, amines, alcools, thiols, phosphines, sulfures, esters et toutes sortes de composés insaturés.

Pearson R.G. 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

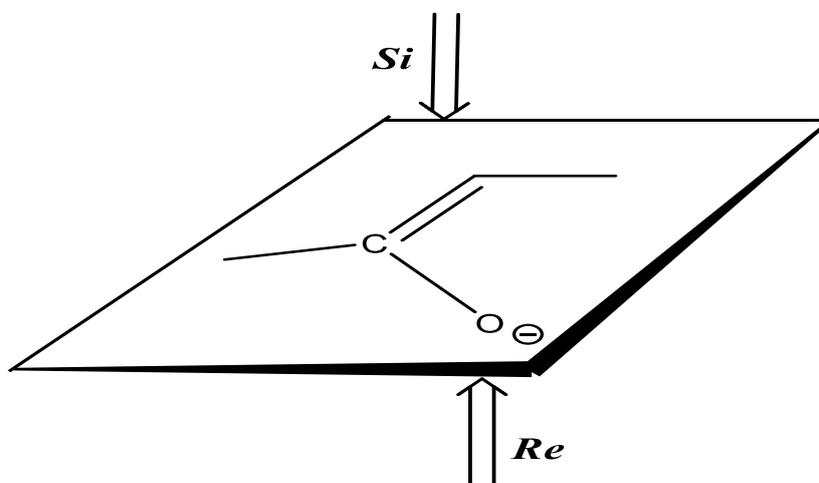
Le cœur de cette théorie est que les acides **mous** réagissent plus rapidement et forment des liaisons plus fortes avec les bases **molles**, tandis que les acides **durs** réagissent plus rapidement et forment des liaisons plus fortes avec les bases **dures**, lorsque les autres facteurs sont égaux.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

En général, les interactions les plus stables sont dures-dures (caractère ionique) et molles-molles (caractère covalent).

Bases (nucléophiles)		
durs	intermédiaires	molles
H ₂ O, OH ⁻ , F ⁻ , Cl ⁻ , NH ₃ , CH ₃ COO ⁻ , CO ₃ ²⁻ , PO ₄ ³⁻ , SO ₄ ²⁻ , ClO ₄ ⁻ , NO ₃ ⁻ , RO ⁻ , RNH ₂ , R ₂ O	C ₅ H ₅ N (pyridine), C ₆ H ₅ NH ₂ (aniline), N ₂ , Br ⁻ , N ₃ ⁻ , SO ₃ ²⁻ , NO ₂ ⁻	H ⁻ , R ⁻ , R ₃ P, SCN ⁻ , CN ⁻ , RNC, I ⁻ , R ₂ S, RSH, S ₂ O ₃ ²⁻ , C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆ , CO, SO ₄ ²⁻
Acides (électrophiles)		
durs	intermédiaires	mous
H ⁺ , Li ⁺ , K ⁺ , Na ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Mn ²⁺ , Al ³⁺ , Co ³⁺ , Ti ⁴⁺ , Cr ³⁺ , Fe ³⁺ , Cr ⁶⁺ , BF ₃ , B(OR) ₃ , 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**

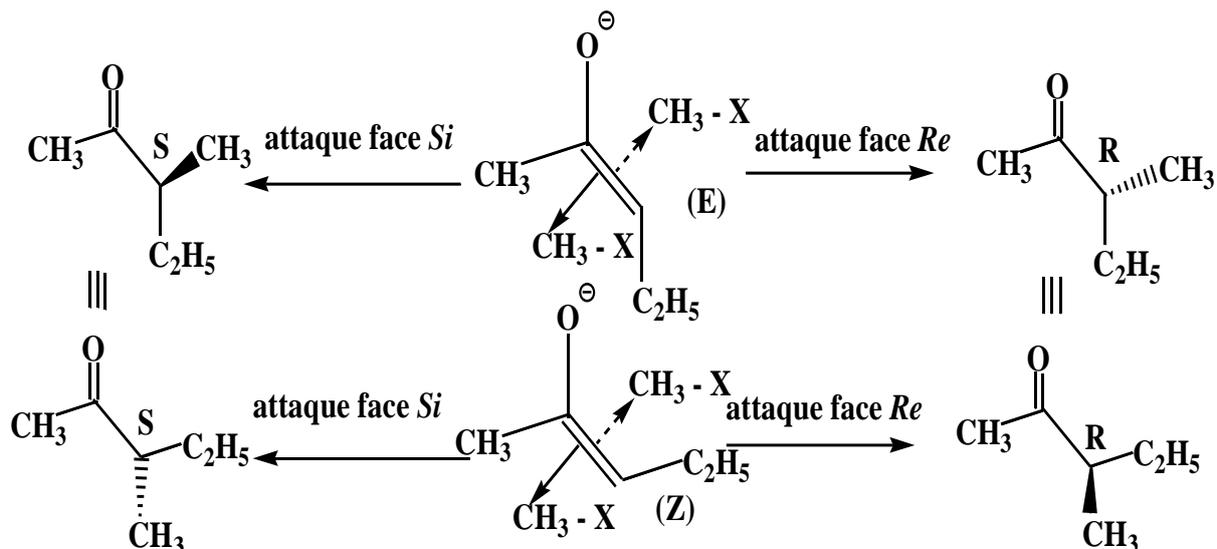
L'énolate possède deux surfaces énantiotopiques (face *Re* ou *Si*) susceptibles d'être attaquées par des agents alkylants pour une même géométrie de l'énolate :



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.

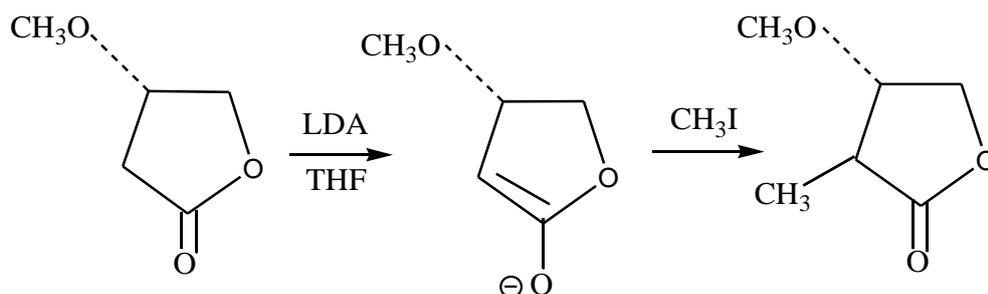
Face Si - les 3 groupes sont disposés dans le sens contraire de la montre

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 sont un 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. Il s'agit d'une **induction asymétrique**, alors les deux faces ne sont plus équivalentes. Deux diastéréoisomères différents peuvent se former, ils sont dits **diastéréotopiques**. L'induction asymétrique est la formation d'un des énantiomères ou diastéréoisomères possibles au cours d'une réaction sous influence d'un facteur chiral. Par exemple,



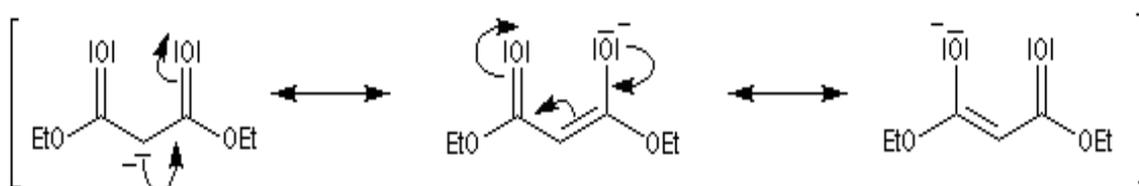
	Induction asymétrique	Produits formés
Like	(lk) le carbone S impose une attaque par la face <i>si</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>ré</i>	(l) les produits sont 2 énantiomères (R,S ; S,R)
Unlike	(ul) le carbone S impose une attaque par la face <i>ré</i> Ou le carbone R impose une 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 d'obtenir des acides **mono-, di- α -, et β -amino-carboxyliques** d'une structure donnée à partir du diéthanoate de l'acide malonique (diéthylmalonate).

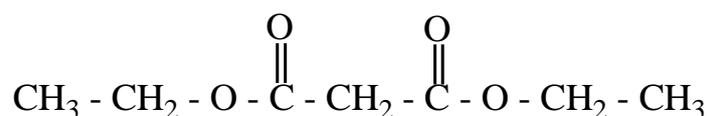
- **Diéthylmalonate (ester malonique)**

Lorsqu'un composé a deux groupements attracteurs, la réaction se passe encore mieux. Le composé est considéré comme *bis-activé* :

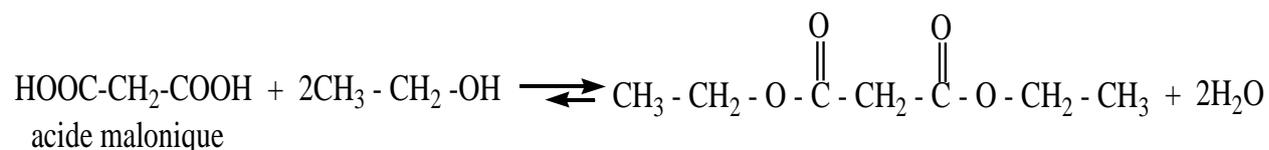


De même, si l'énolate est stabilisé par résonance, la réaction se déroule également plus facilement. De même, plus la base utilisée est puissante, plus l'équilibre est déplacé vers la formation de l'ion énolate (fonctionne mieux avec l'amidure). Ces ions peuvent se condenser ou attaquer les halogénures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

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

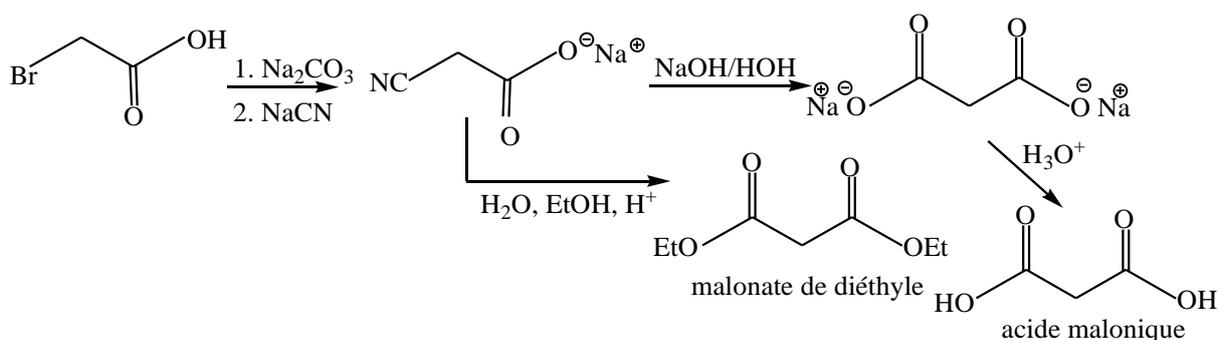


Le malonate de diéthyle peut être obtenu par double estérification de l'acide malonique avec de l'éthanol :



L'acide malonique est obtenu industriellement à partir de l'acide bromoacétique. Son carboxylate réagit avec l'ion cyanure par une réaction SN2

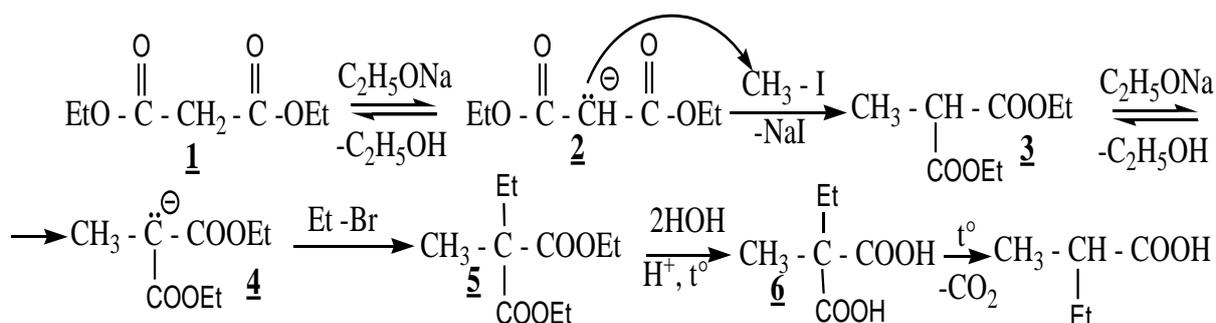
pour conduire au cyanoacétate. L'hydrolyse basique de la fonction nitrile donne l'acide malonique après acidification du milieu. Le cyanoacétate de sodium, traité par l'éthanol aqueux en présence d'un catalyseur acide, forme le malonate de diéthyle :



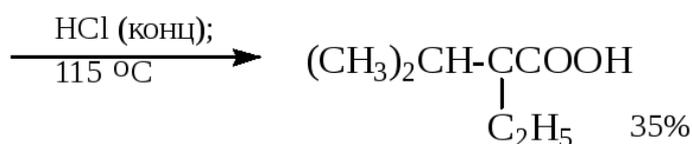
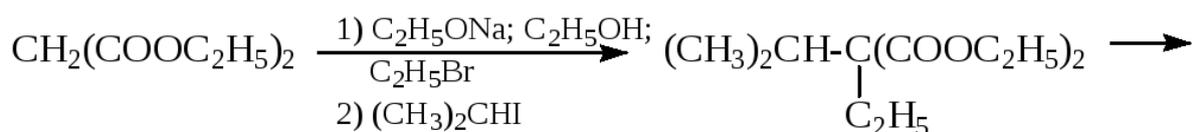
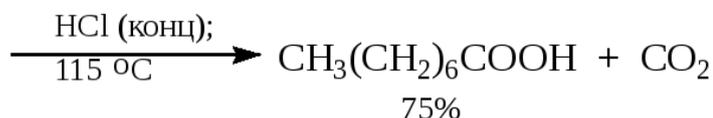
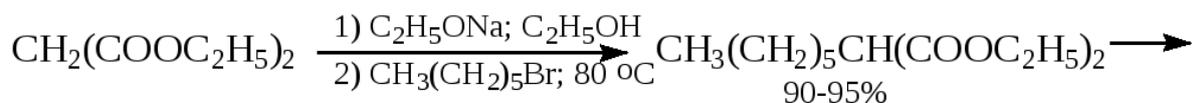
En raison des effets -I, -M des deux groupes esters (groupes accepteurs forts), les atomes H sur le C central sont relativement acides (pKA=13, par rapport à l'acidité du H sur le groupe alkyle de l'ordre de 40-50). C'est pourquoi il se transforme facilement en un ion énolate capable d'attaquer les halogénures d'alkyle.

2.1.3.1. Obtention des acides monocarboxyliques

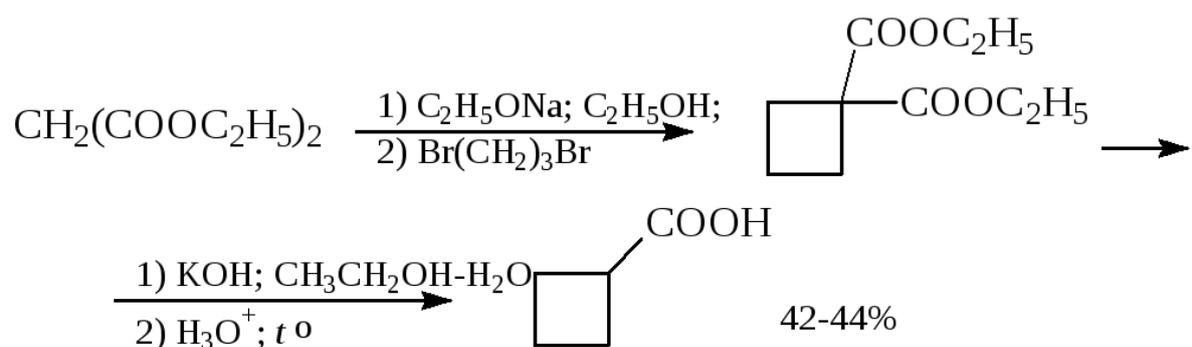
La première réaction débute par l'arrachement d'un proton, porté par -CH₂ du malonate d'éthyle (1). Le carbanion résultant (2) agit selon SN₂ sur le dérivé halogéné (3). Le diester (5) est ensuite transformé en diacide (6) par saponification suivie d'une acidification. Le chauffage de ce diacide conduit à une décarboxylation classique :



Exemples :

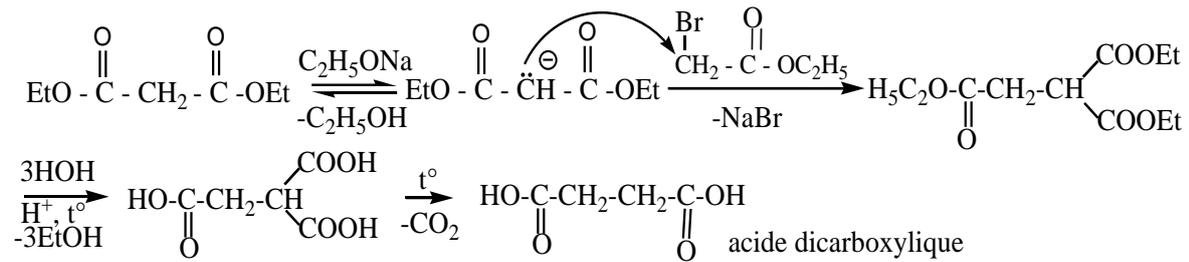


Une modification moderne de cette synthèse classique, effectuée par chauffage dans une solution DMSOaq/NaCl en présence d'une mole de dihalogénures comme agents alkylants, ouvre la voie à la préparation de composés cycliques. Ces réactions sont particulièrement importantes pour la préparation d'acides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

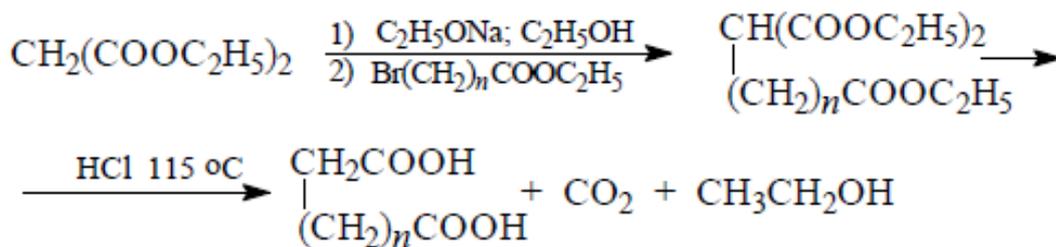


2.1.3.2. Obtention des acides dicarboxyliques

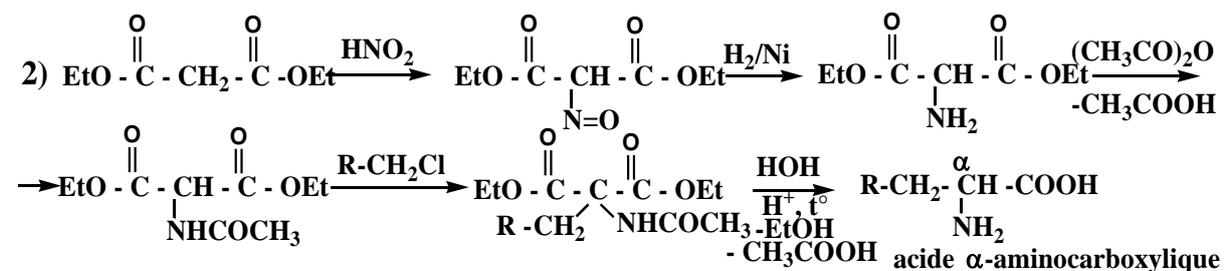
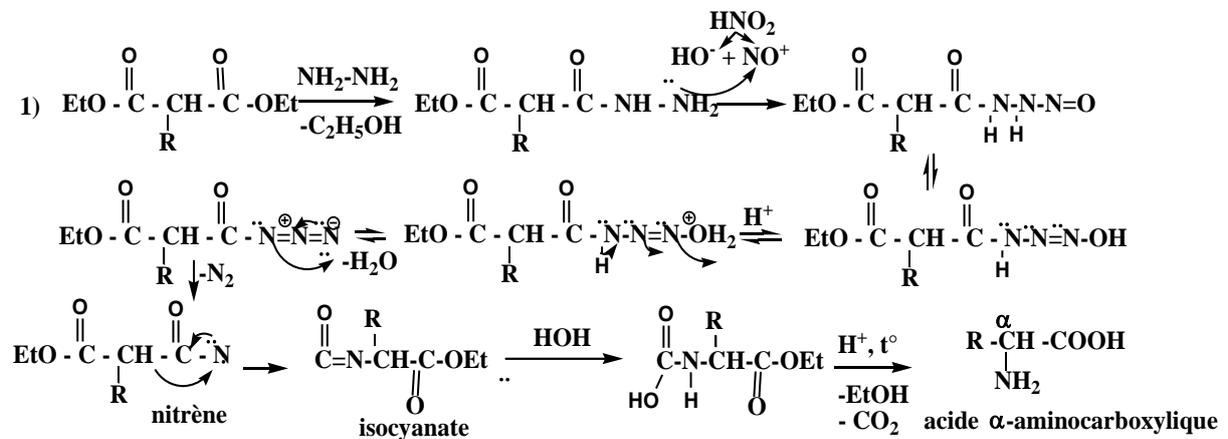
L'alkylation de l'anion de l'ester malonique avec les esters d'acide α -haloacétique conduit à l'acide succinique après hydrolyse acide :



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



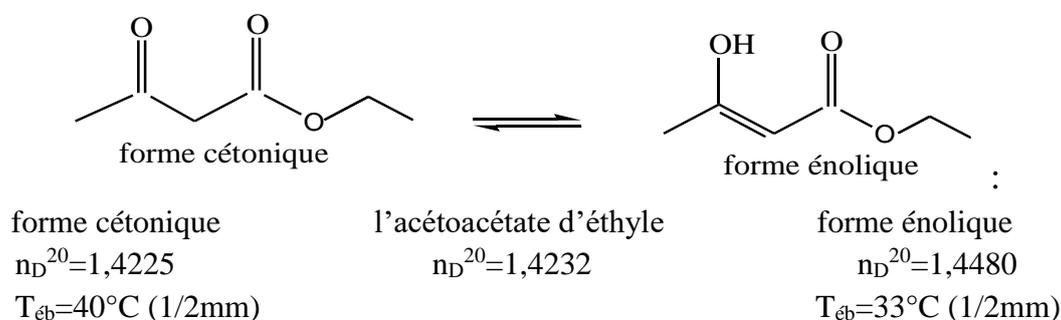
2.1.3.3. Obtention des acides α-aminocarboxyliques



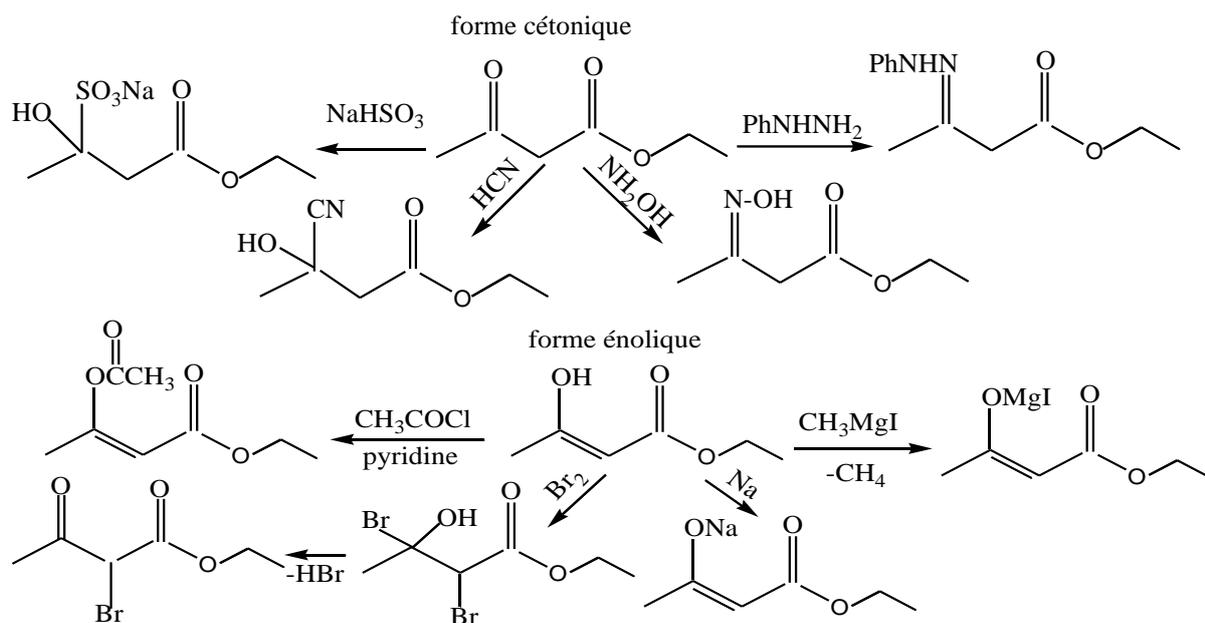
• **Acétoacétate d'éthyle**

L'**acétoacétate d'éthyle** est l'ester éthylique de l'acide acétylacétique. C'est un β -cétoacide, un composé à méthylène actif impliqué 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 découvert qu'à température ambiante, l'acétoacétate d'éthyle est un mélange de tautomères constitué d'environ 93% de forme cétone et 7% de forme énol, et ce dernier a été identifié:

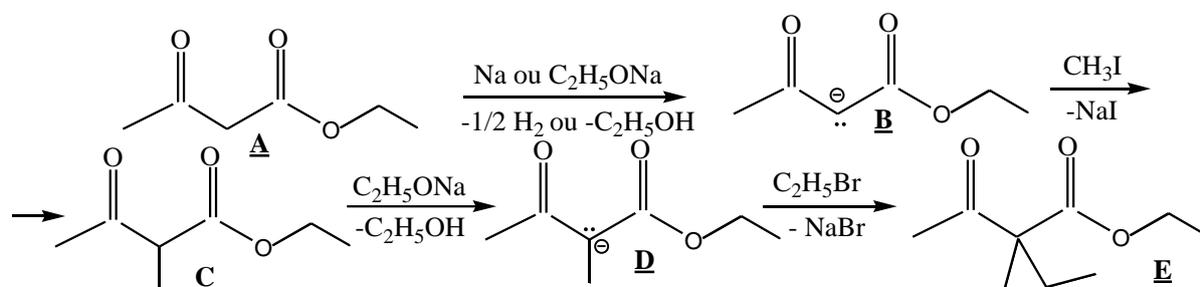


Donc, l'acétoacétate d'éthyle manifeste la dualité chimique, il est à la fois une cétone et un énol :

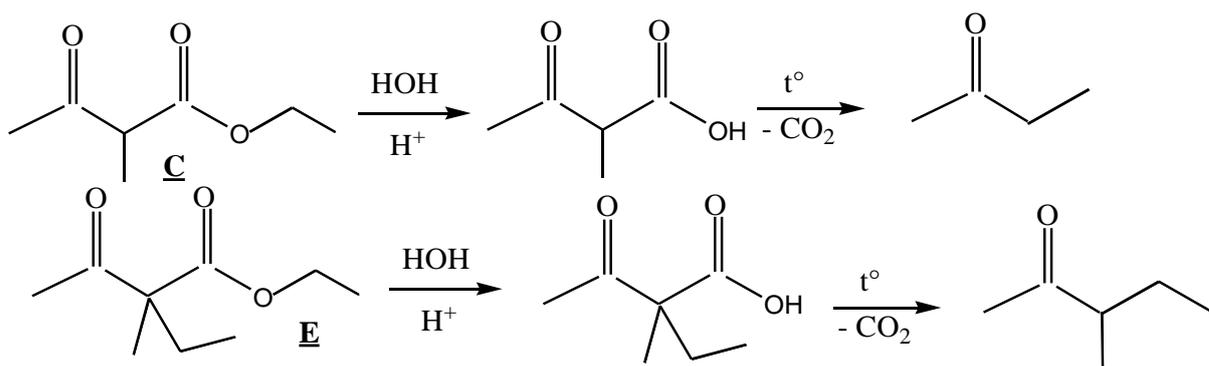


• Synthèse acétylacétique

L'acétoacétate d'éthyle (**A**) est un CH-acide. Par conséquent, il peut être protonné pour former l'énolate de sodium **B** (un nucléophile puissant). La monoalkylation de **B** avec un halogénure d'alkyle (CH_3I) donne le produit **C**, qui réagit avec la base pour former l'énolate le plus stériquement restreint, **D**. Par conséquent, la première halogénéation de **A** est plus rapide que la deuxième halogénéation de **D**. Cependant, cette différence de réactivité n'est pas suffisamment grande pour qu'une monoalkylation se produise à 100%, la deuxième alkylation s'observe. Le produit **C** est toujours le produit principal :



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



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

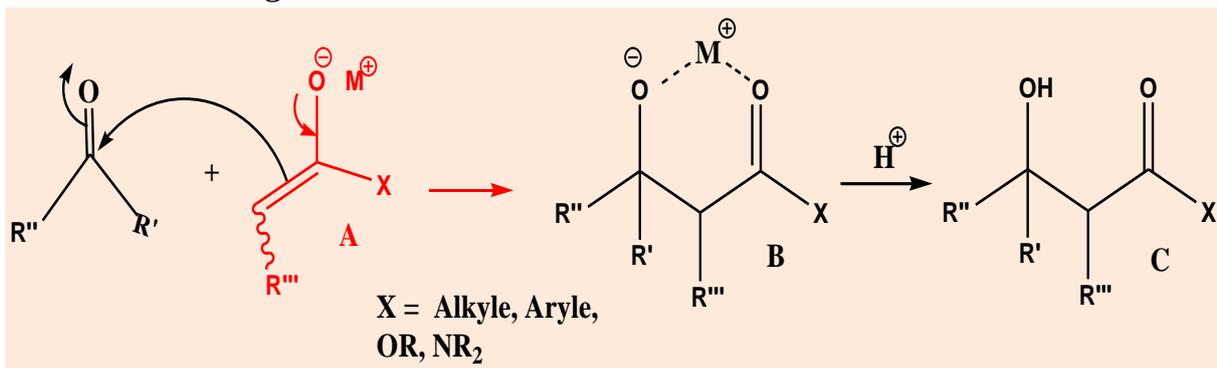
2.2. Condensations impliquant les énols et énolates

2.2.1. Condensation aldolique. Synthèse de β -hydroxycétones

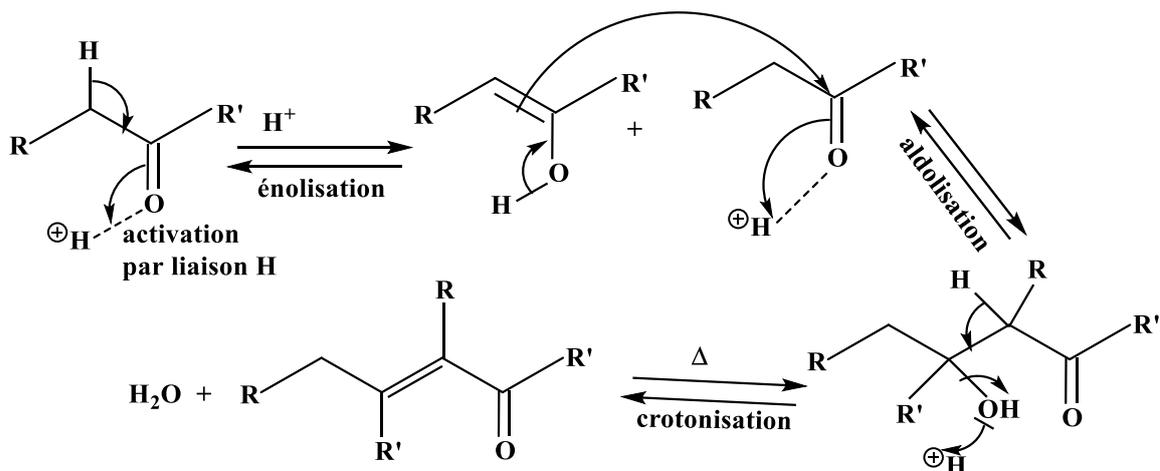
L'addition de composés carbonylés, d'acides carboxyliques, d'esters et d'amides avec un atome situé en α du groupe C=O sur la double liaison de l'aldéhyde et des cétones est appelée addition aldolique, ce qui entraîne la formation de composés **β -hydroxycarbonylés**.

Il s'agit d'une réaction d'**auto-condensation**, c'est-à-dire que deux molécules identiques réagissent entre elles et donnent des composés carbonylés **α,β -insaturés**.

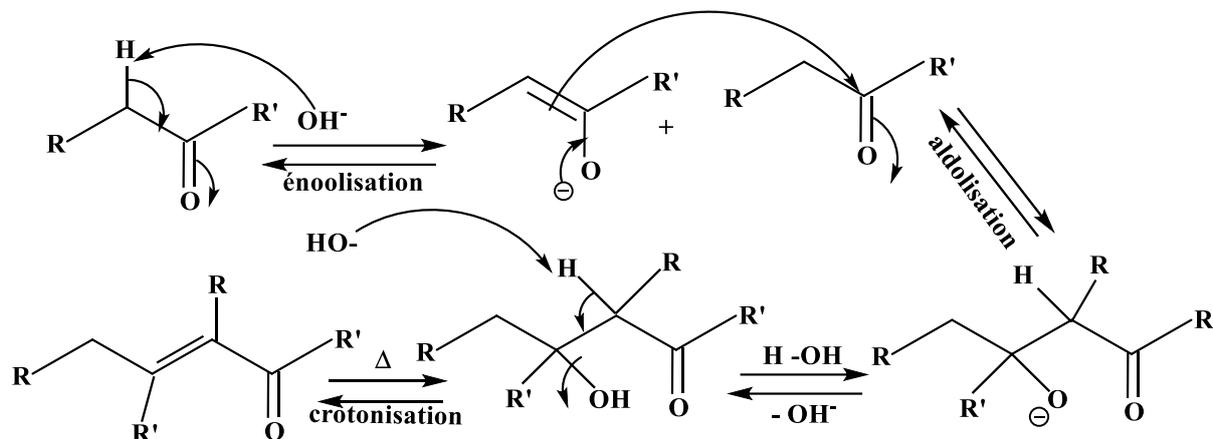
Mécanisme général



• En milieu acide



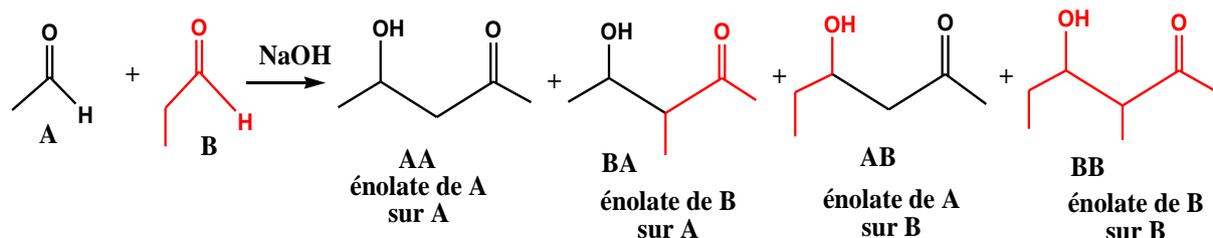
• *En milieu basique*



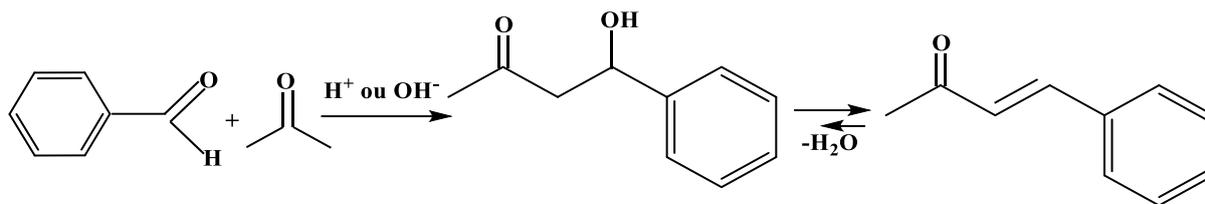
Une base faible favorisera une autocondensation.

2.2.1.1. Condensations aldoliques mixtes

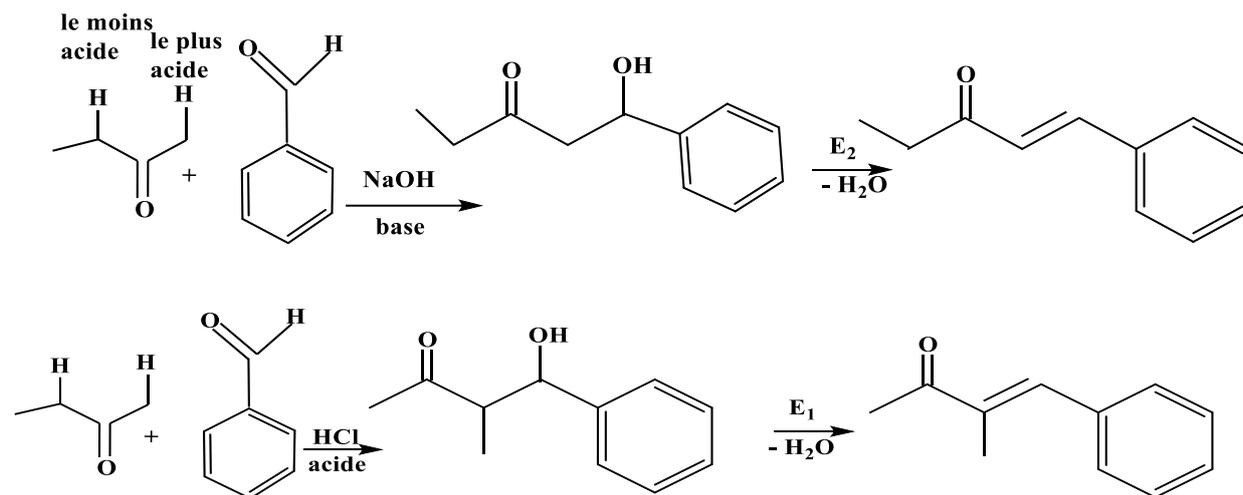
Lorsque l'aldolisation est réalisée en présence de deux dérivés carbonylés énolisables différents, un problème de sélectivité se pose. Les condensations mixtes font réagir l'aldéhyde et la cétone l'un avec l'autre. Dans les mélanges de ce type, la plupart des condensations sont des condensations mixtes plutôt que des autocondensations :



De plus, les produits obtenus sont presque toujours le résultat d'une cétone attaquant un aldéhyde (plus électrophile). Pour augmenter cette sélectivité, on utilise un aldéhyde non énolisable ; il s'agit généralement d'un aldéhyde aromatique. Cette réaction est appelée la réaction de **Claisen-Schmidt** :

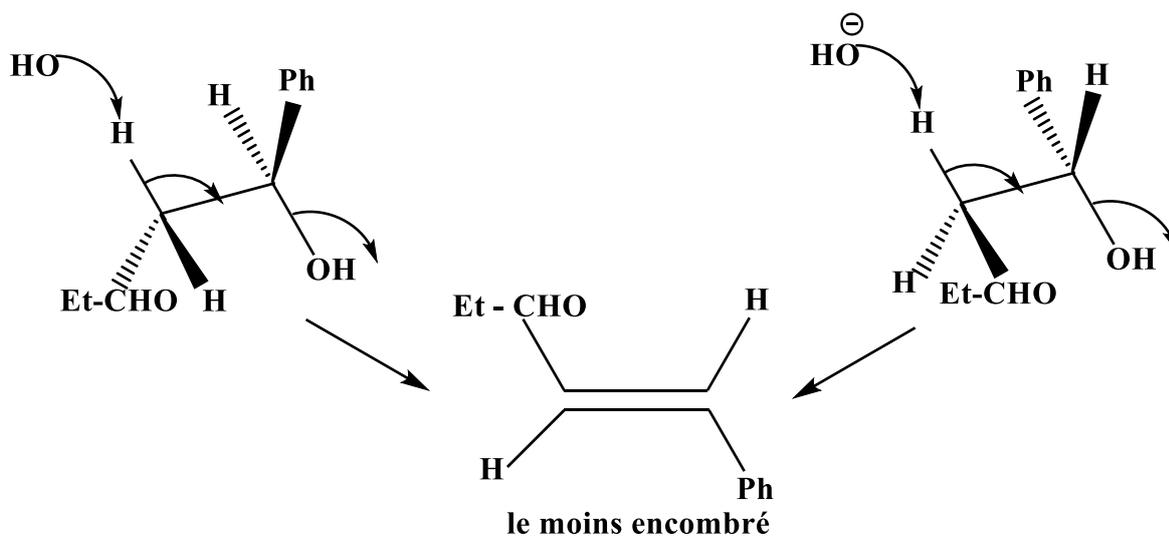


- **Influence du pH.** La régiosélectivité dépend du pH.



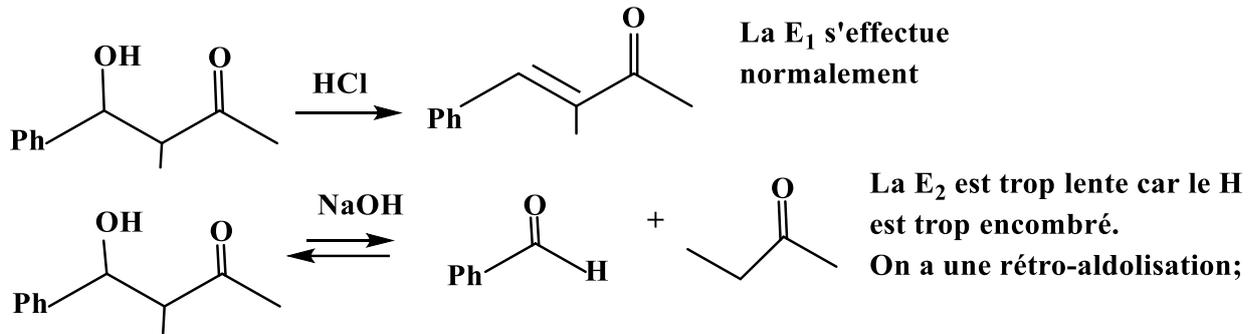
2.2.1.2. Stéréosélectivité de la crotonisation

Quelle que soit la configuration des atomes de carbone, on cherche à diminuer l'encombrement des groupements.



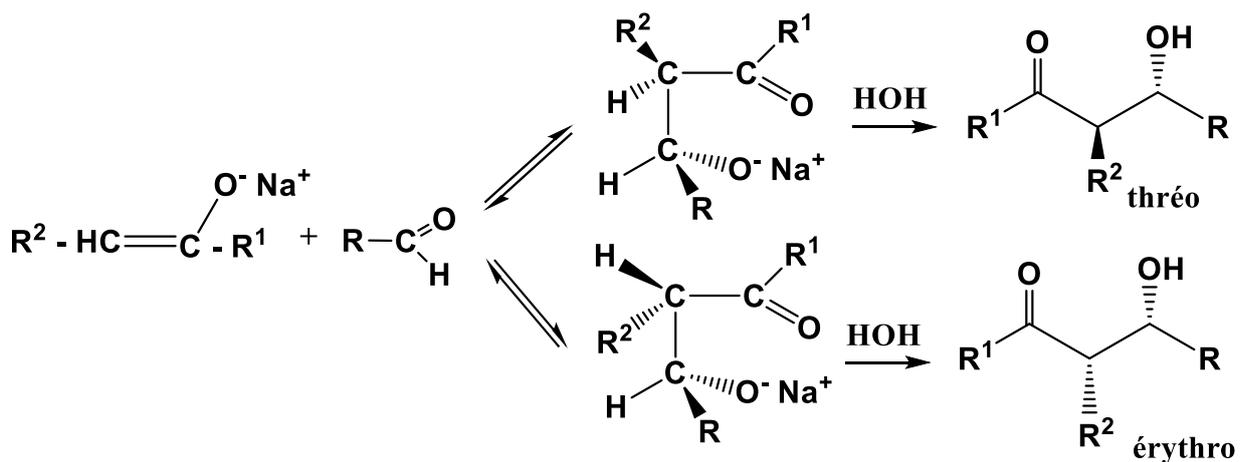
2.2.1.4. Rétro-aldolisation

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

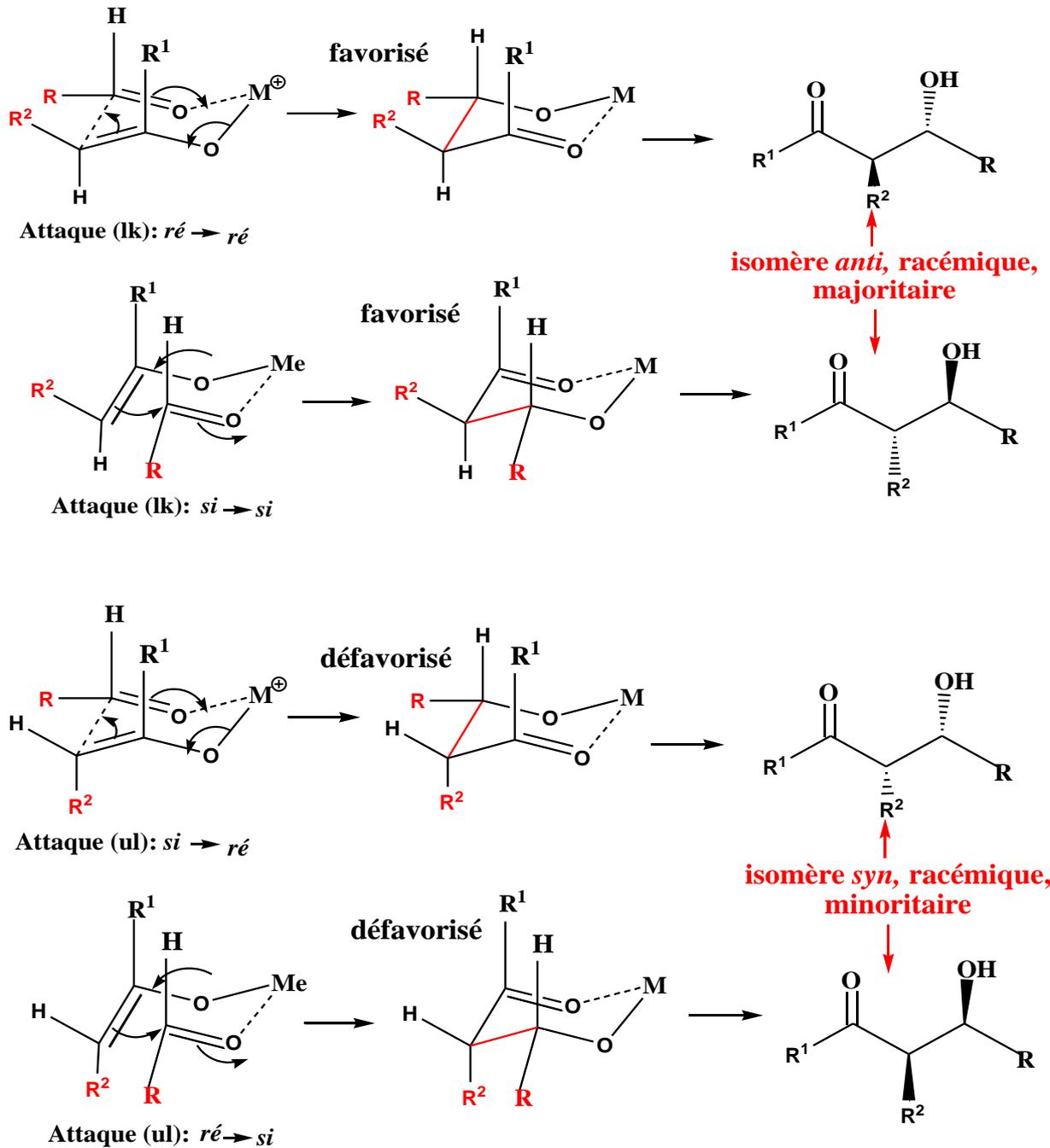


2.2.1.5. Contrôle régiochimique et stéréochimique d'aldolisation

La condensation aldolique peut conduire à la fois à des stéréoisomères *thréo-* (*anti-*) et *érythro-* (*syn-*) de l'aldol. Dans des conditions classiques (NaOH aq), la condensation aldolique réversible est sous contrôle thermodynamique, où l'isomère *thréo-* le plus stable prédomine.

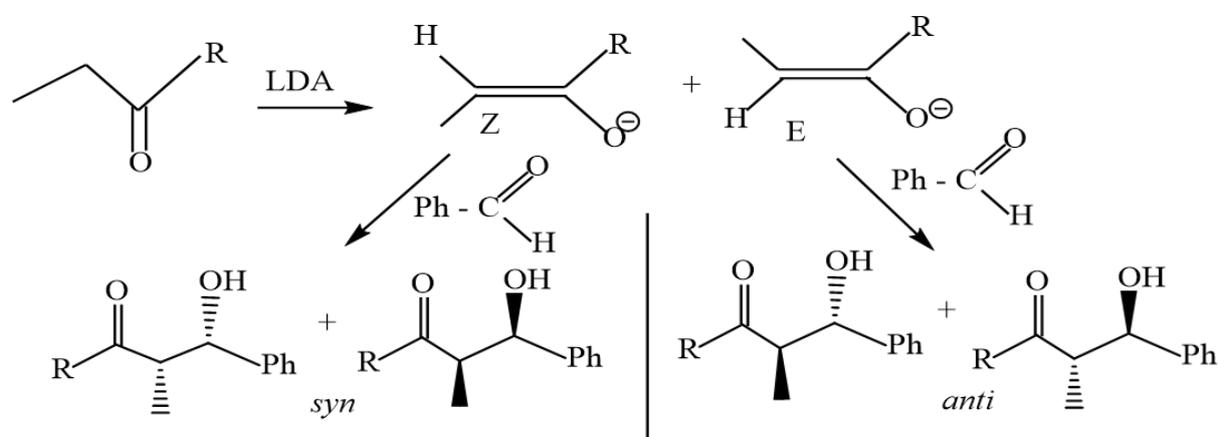


Mécanisme :



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

Sous 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. Séparément, l'énolate de lithium est préparé, qui peut avoir une stéréochimie *Z* ou *E*, ce qui affectera la stéréochimie du produit final :

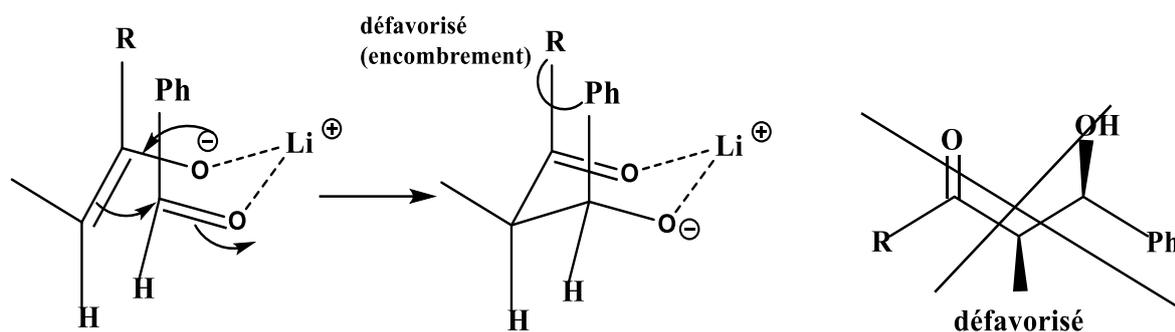


La stéréosélectivité peut être expliquée à l'aide du modèle de **Zimmerman-Traxler**, dont l'**état de transition (ET)** est un complexe cyclique à six chaînons d'un composé carbonyle et d'un énolate dans la conformation "**chaise**" la plus stable. Dans l'ET, le métal (lithium) se coordonne à la fois avec l'oxygène de l'énolate et à l'atome O du composé carbonyle. Grâce à cette coordination, l'ion métallique guide l'approche du carbone carbonyle électrophile vers le carbone énolate nucléophile. La formation de liaisons C-C se produit le plus rapide dans l'ET avec le nombre maximal de substituants équatoriaux et est donc stériquement sans entrave.

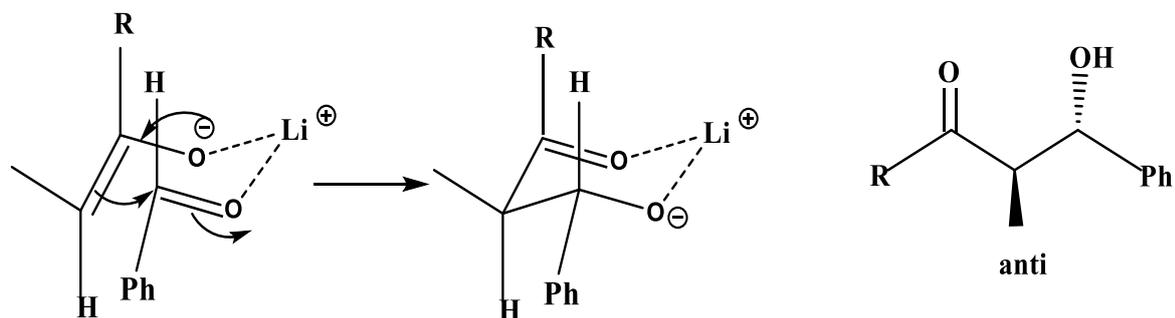
Les **énolates *E*** conduisent à des ***anti***-produits, tandis que les **énolates *Z*** conduisent à des ***syn***-produits. Les facteurs contrôlant la sélectivité sont la préférence pour l'arrangement **équatorial** des substituants dans les ET à six chaînons et l'évitement des interactions 1,3-diaxiales, respectivement.

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

Pour *E*-énolate, deux ET sont réalisés, cependant, l'un d'eux est moins stable, car il contient des interactions 1,3-diaxiales défavorables entre les substituants R et Ph. En conséquence, le produit avec l'arrangement *syn* des substituants, auquel cet ET conduit, est formé en plus petite quantité, et le principal est l'*anti*-produit :



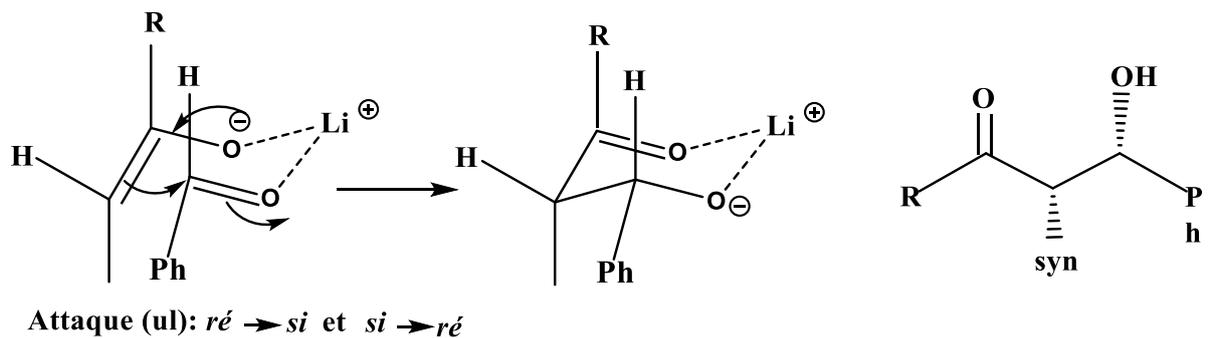
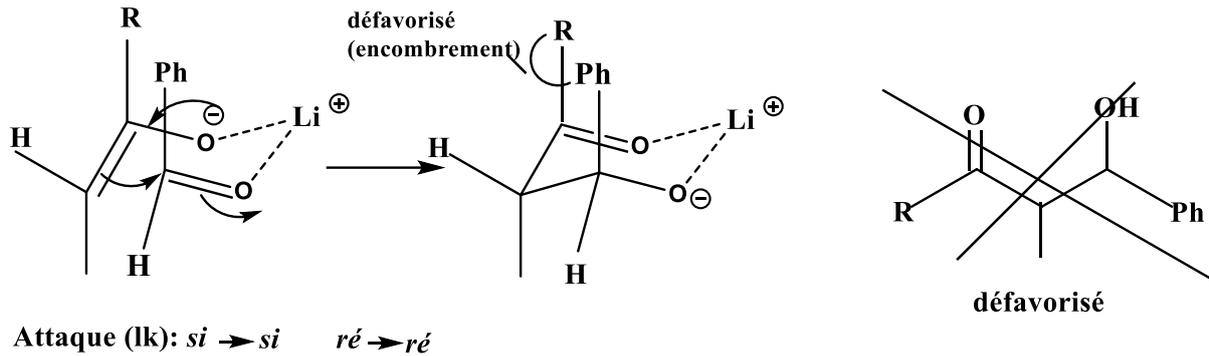
Attaque (ul): *si* → *ré* et *ré* → *si*



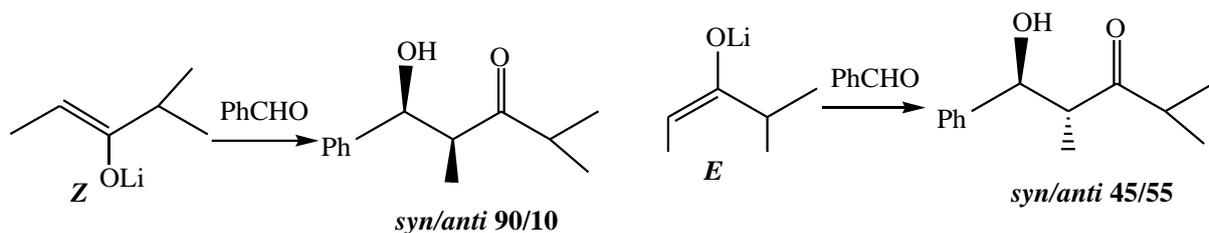
Attaque (lk): *si* → *si* et *ré* → *ré*

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

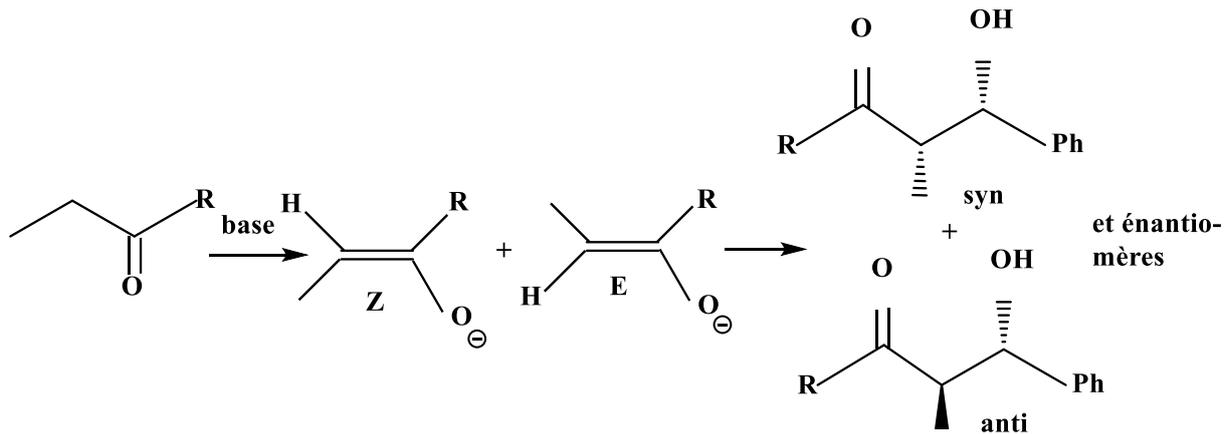
La formation d'un produit *syn* est plus avantageuse pour le *Z*-énolate :



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**).



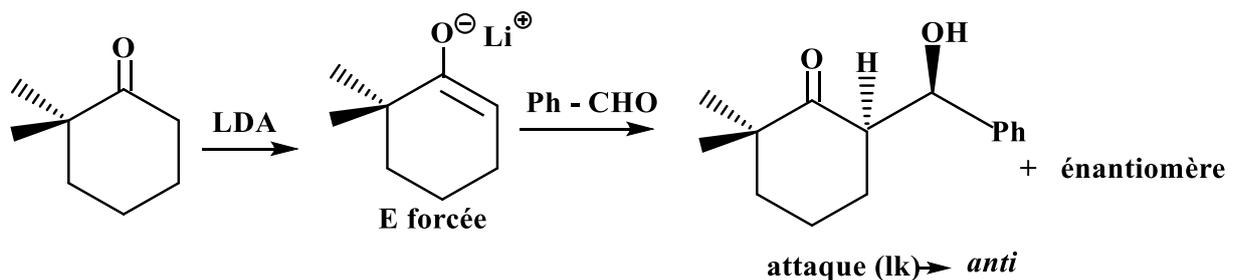
4. La stéréosélectivité **E/Z** dépendra de la taille des groupes. Elle diminue lorsque les groupements sont peu encombrés. On obtient souvent des mélanges infâmes.



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

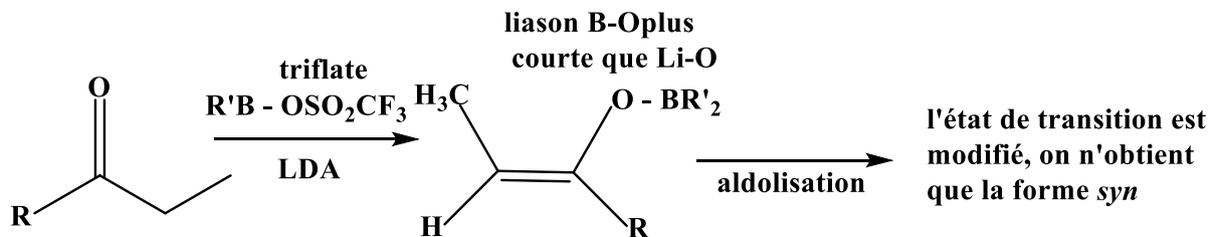
• Cétone cyclique

Avec une cétone cyclique, la configuration est imposée.



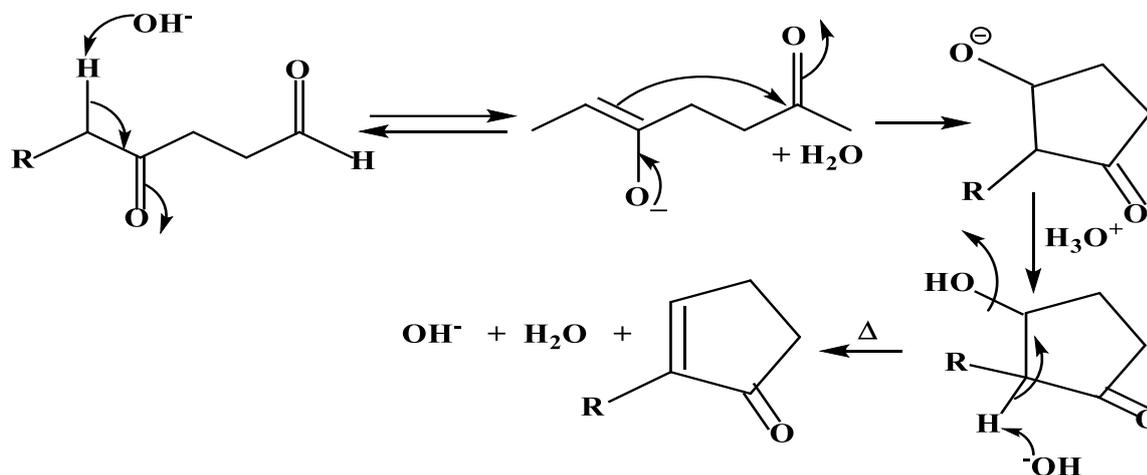
Modification de la stéréosélectivité

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

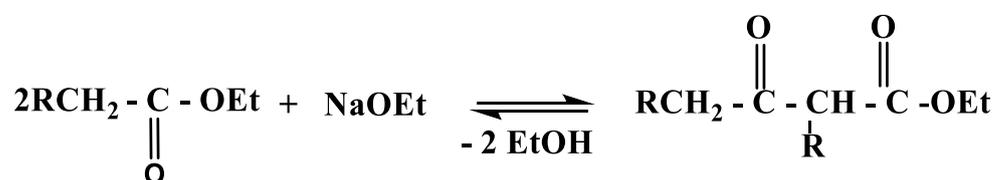
Cette réaction est efficace en présence d'une molécule possédant deux fonctions cétones. Il est possible de former des cycles à 5 ou 6 atomes de carbone :



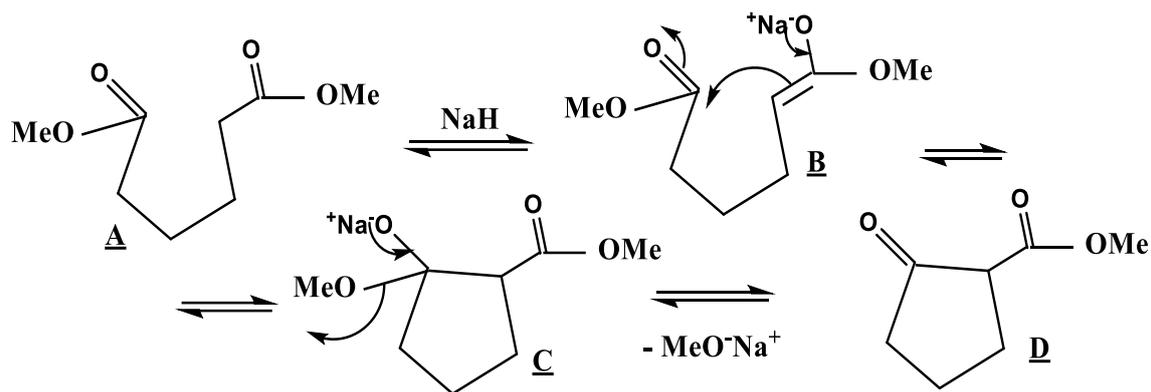
2.2.2. Acylation des énolates d'ester

2.2.2.1. Condensation de Claisen

Les énolates d'ester sont des analogues proches des énolates d'aldéhyde et de cétone, des composés ayant deux groupements accepteurs attachés au même carbone. Par conséquent, ils s'additionnent sur le C=O de l'ester pour former **β-cétoester**, un composé ayant deux groupements accepteurs attachés au même carbone. Il s'agit d'une **condensation de Claisen** qui se déroule en présence de catalyseurs basiques :



Cette réaction est également appelée "acylation de Claisen" car elle peut être considérée comme une acylation de composés ayant un groupe méthylène actif.

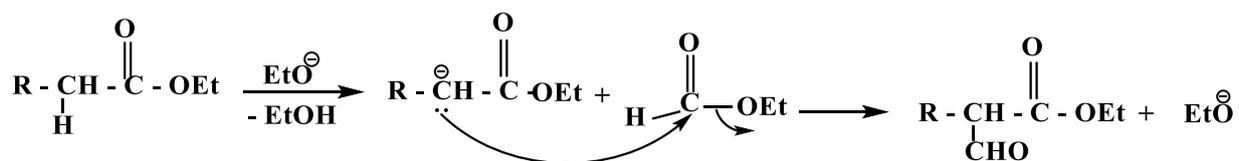


2.2.2.3. Condensation de Claisen croisée

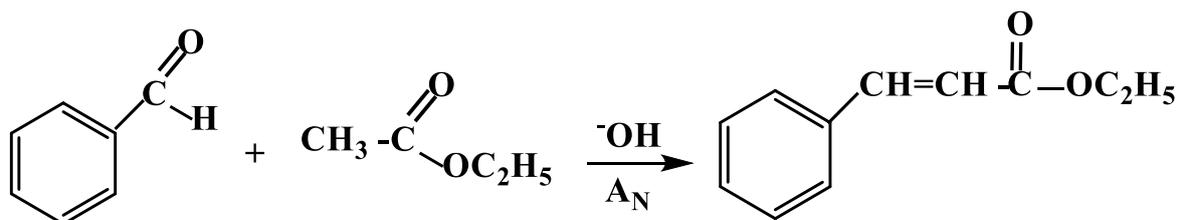
L'acylation des énolates d'un ester avec d'autres esters est appelée condensation croisée de Claisen. Pour que les condensations de Claisen croisées ne donnent qu'un seul produit, il faut que les esters mis en jeu diffèrent en conséquence : l'un des esters doit être destiné à former l'énolate, et l'autre à former l'intermédiaire tétraédrique :



Mécanisme :



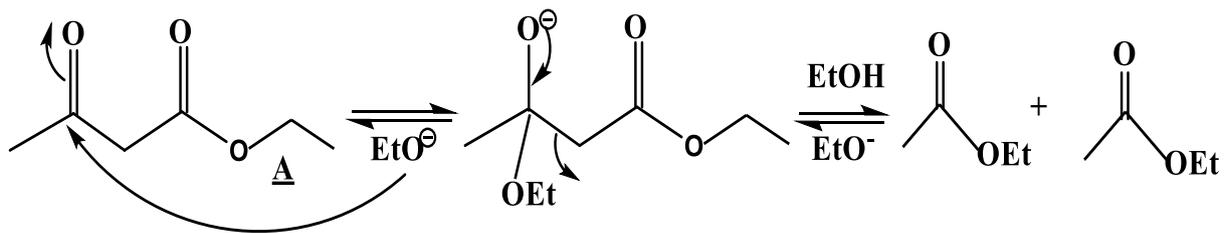
Un autre exemple de la réaction de Claisen croisée est la préparation des **cinnamates** par condensation d'aldéhydes aromatiques avec des esters carboxyliques en présence de Na.



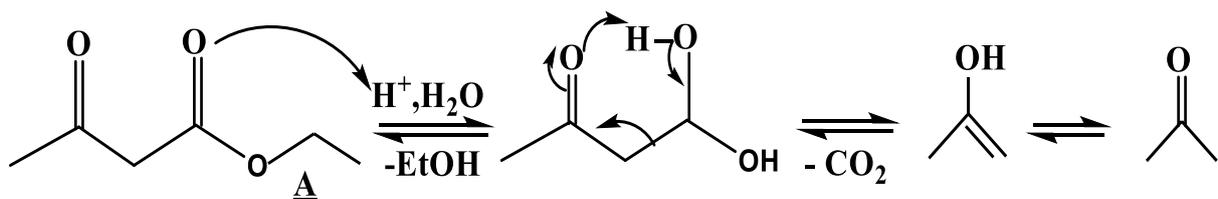
2.2.2.4. Réaction retro-Claisen. Coupure des β -cétoesters

➤ Coupure en 2 esters

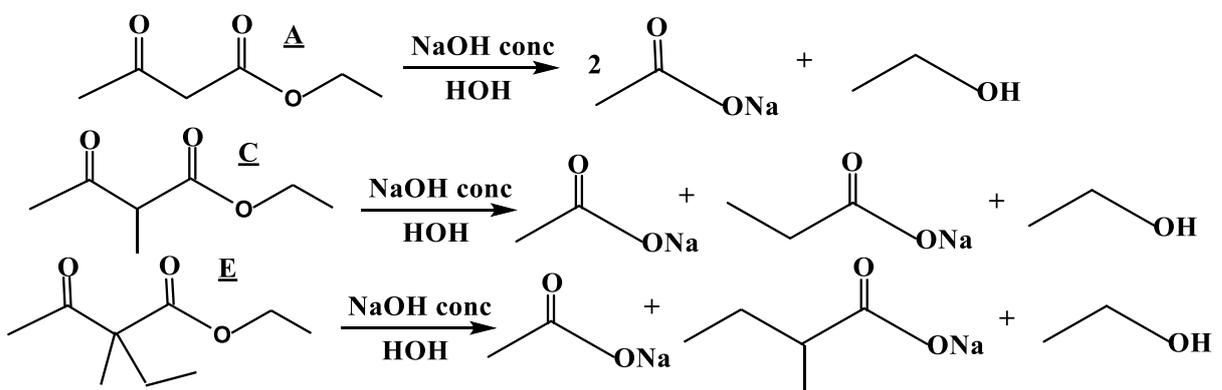
Toutes les étapes de la condensation de Claisen étant réversibles, les β -cétoesters peuvent être coupés sous l'action d'un alcoolate :



➤ Coupure en cétone par décarboxylation



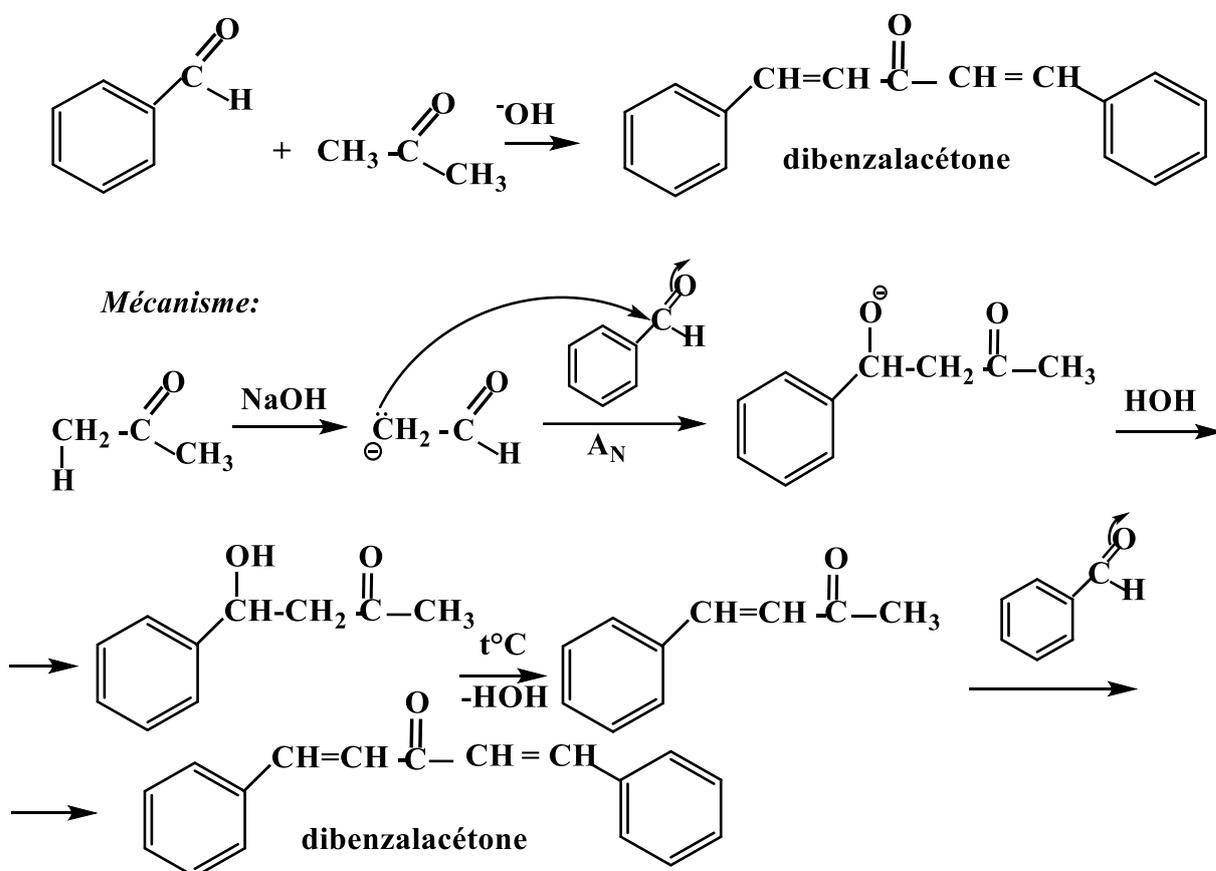
➤ Coupure de l'acétoacétate d'éthyle par des alcalis



2.2.3. Autres réactions des énolates

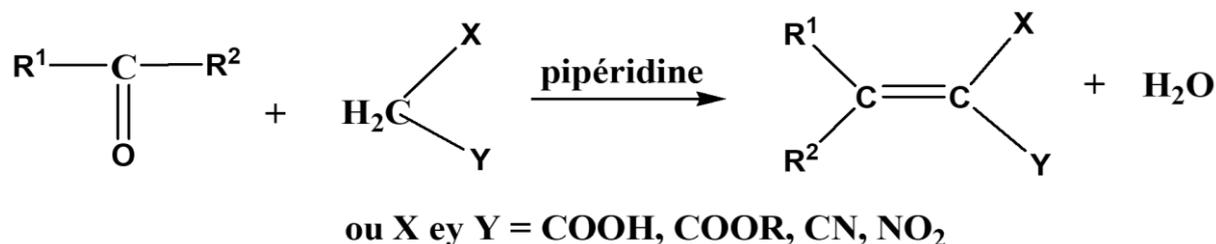
2.2.3.1. Condensation de Claisen-Schmidt

C'est une réaction entre des aldéhydes **aromatiques** et des aldéhydes ou cétones **aliphatiques** en présence de solutions aqueuses d'alcalis pour former des aldéhydes ou des cétones α, β -insaturés :



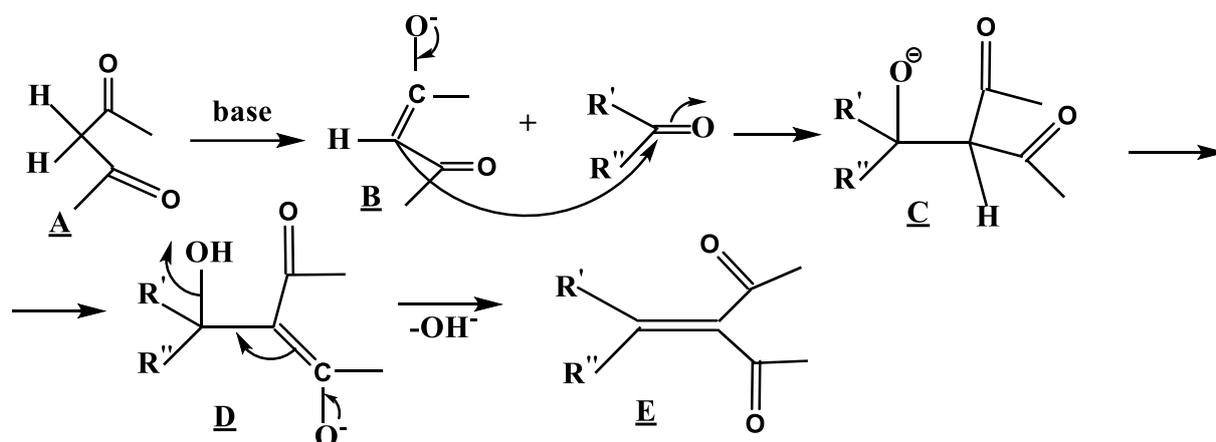
2.2.3.2. Réaction de Knoevenagel.

C'est la condensation d'un *composé à méthylène actif* ou de nitrométhane avec un *composé carbonylé* pour former une *oléfine disubstituée* avec deux électroattracteurs géminés ou un groupe nitro. Les réactions de Knoevenagel sont réalisées en milieu faiblement basique en présence de pipéridine :

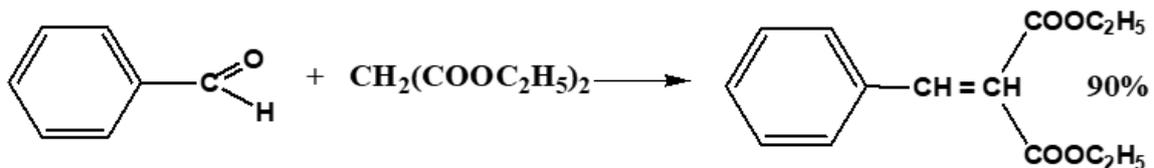
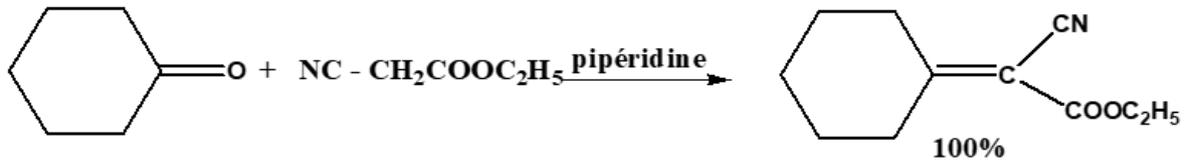
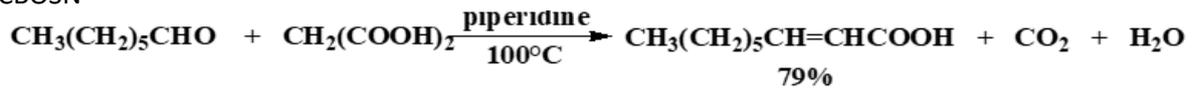


Mécanisme :

Le composé à méthylène actif **A** est converti en milieu faiblement basique en énolate **B**, qui s'additionne d'abord sur la double liaison d'un composé carbonylé. Le produit **C**, l'alcoolate, qui contient un H acide, est protonné sur l'O et ensuite déprotonné au niveau de l'atome de C en β. Un énolate **D** est de nouveau formé, substitué par OH, qui subit une élimination. À la suite de la réaction, le produit de condensation **E** est formé :

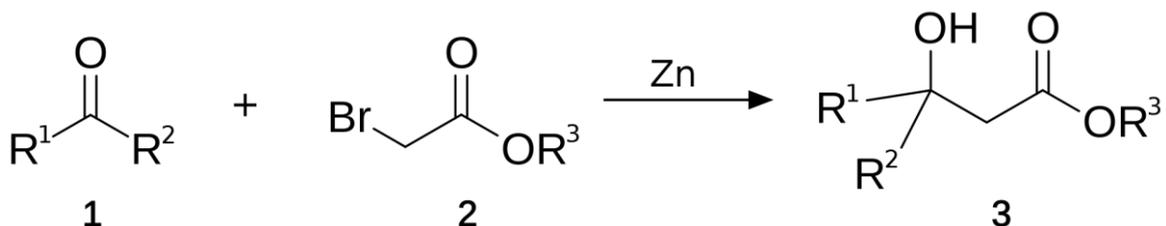


La réaction de Knoevenagel est largement utilisée comme une méthode universelle pour synthétiser les **acides, esters et nitriles α,β -insaturés**. Elle se fait en milieu faiblement basique, en présence de **pipéridine** :

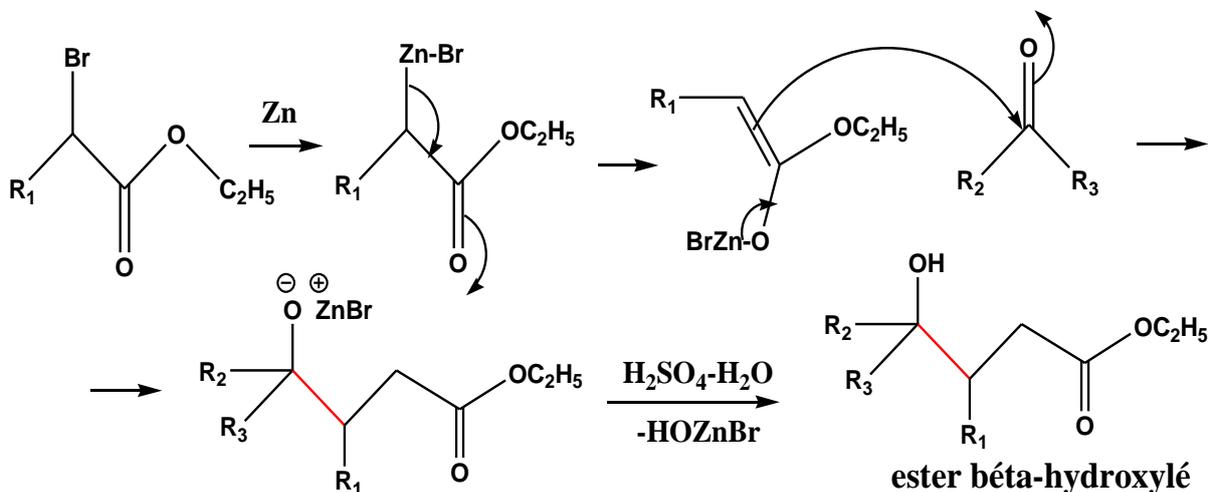


2.2.3.3. Réaction de Reformatsky

C'est une condensation d'aldéhydes ou de cétones (1) avec des **esters d'acides α -halocarboxyliques** (2), se produisant dans un solvant aprotique sous l'action de poudre de zinc, et conduisant à la formation **d'esters de β -acides hydroxycarboxyliques** (3). Elle a été découverte par Reformatsky (un scientifique russe) en 1887.



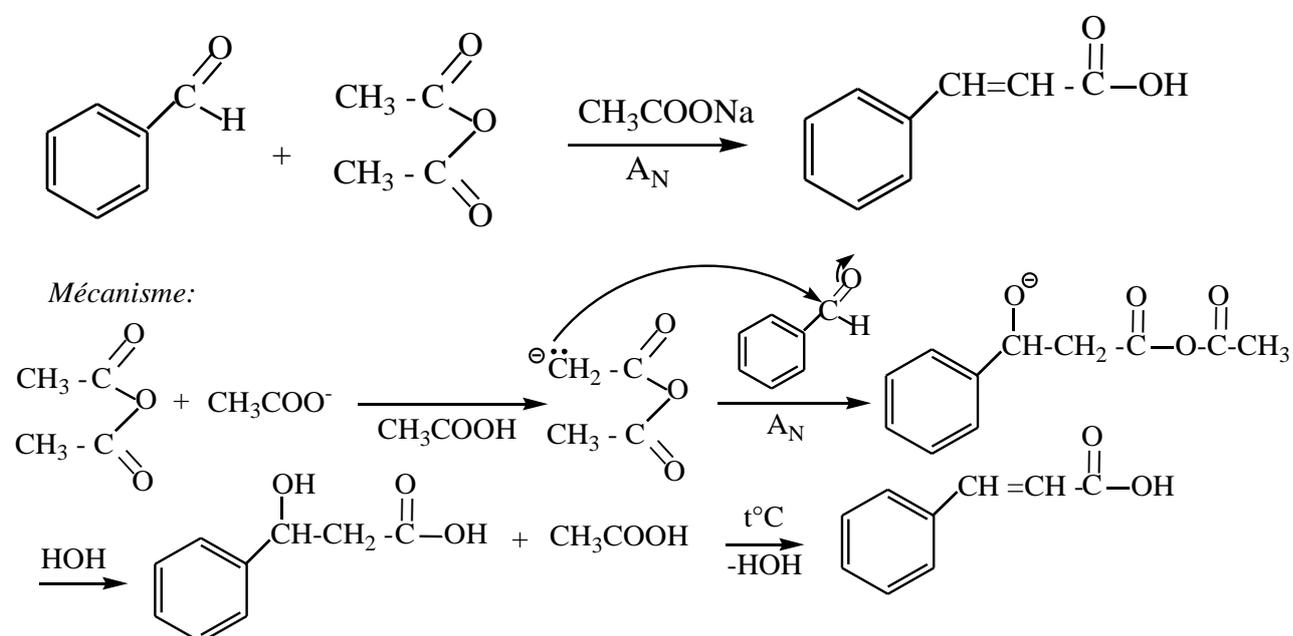
Mécanisme :



En tant qu'intermédiaire dans la réaction, il se forme de l'énolate de zinc, parfois appelé "énolate Reformatsky".

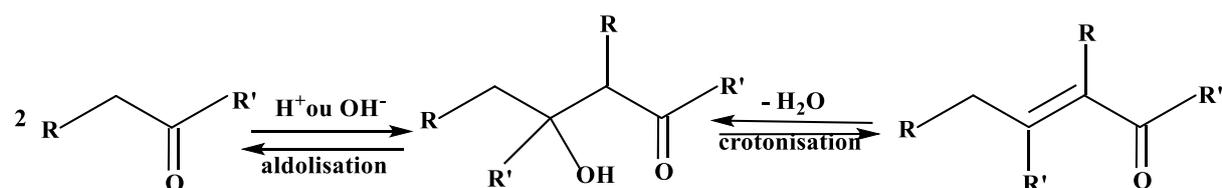
2.2.3.4. Condensation de Perkin

La condensation de Perkin est un type de condensation aldolique, étant donné que les ions **énolates d'anhydrides d'acides** y agissent comme des nucléophiles. Un exemple d'une telle condensation est la préparation d'*acide cinnamique* par condensation d'*aldéhydes aromatiques* avec des anhydrides d'acide carboxylique en présence d'une base :



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

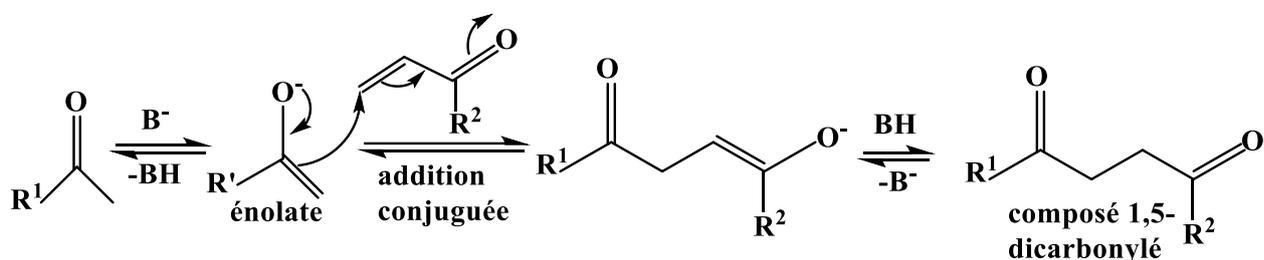
Les aldéhydes et cétones **α,β-insaturés** se forment au cours de la condensation **aldolique** :



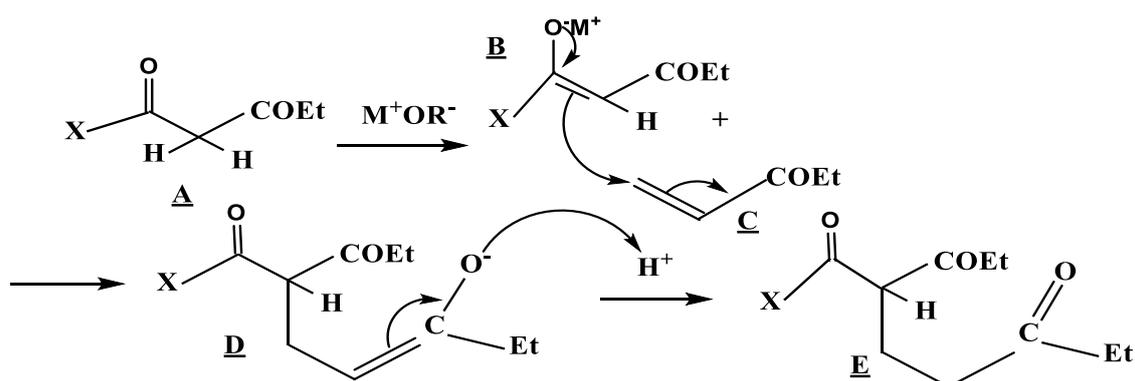
2.2.4.1. Addition de Michael

La **réaction de Michael** est l'addition nucléophile d'un carbanion ou d'un autre agent nucléophile à un composé carbonyle α,β -insaturé. Elle appartient à une large classe de réactions d'addition conjuguée. C'est l'une des meilleures méthodes pour créer des nouvelles liaisons C-C. Comme d'autres nucléophiles, les ions énolates peuvent s'additionner en **1,4** sur les aldéhydes ou cétone α,β -éthyléniques pour former des composés **1,5-dicarbonylés**. Elle peut être catalysée par un acide ou une base :

- **En milieu basique**

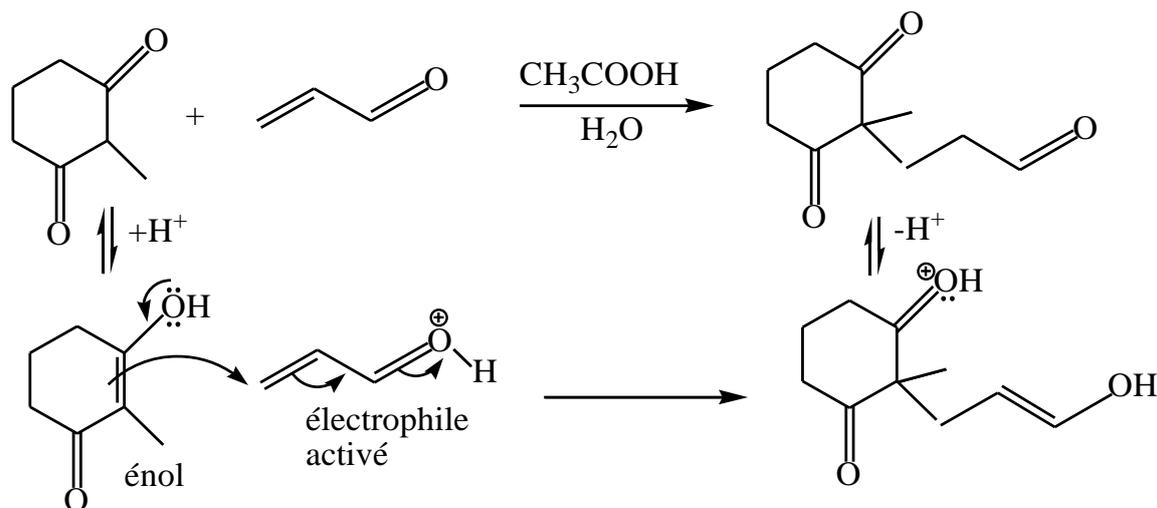


L'addition conjuguée est d'autant plus facile à réaliser que l'énolate utilisé est stable. Les ions énolates issus de la déprotonation de composés β -dicarbonylés ou de β -cétocesters par exemple, sont d'excellents substrats pour l'addition de Michael :



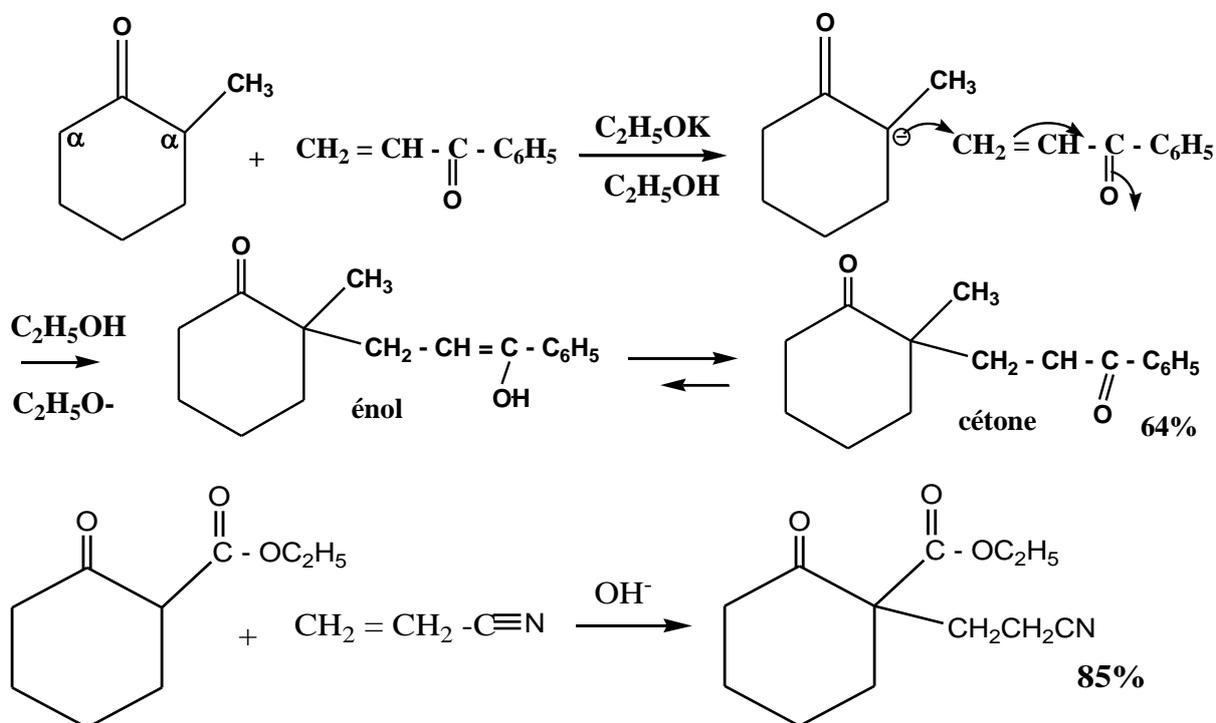
- **En milieu acide**

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 carbonyle α,β -éthylénique activé par protonation :



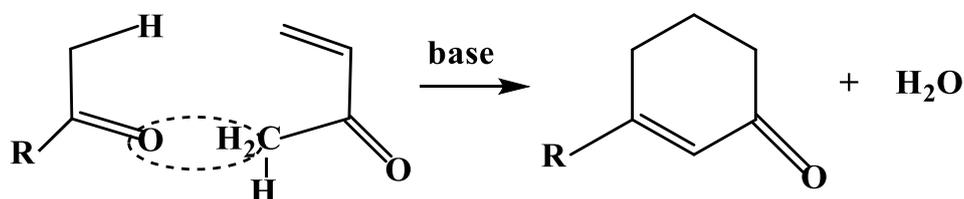
La réactivité des accepteurs de Michael croit en général selon la séquence suivante : $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CONR}_2 < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COOR} < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CN} < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COR}_2 < \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CHO}$

Exemples :

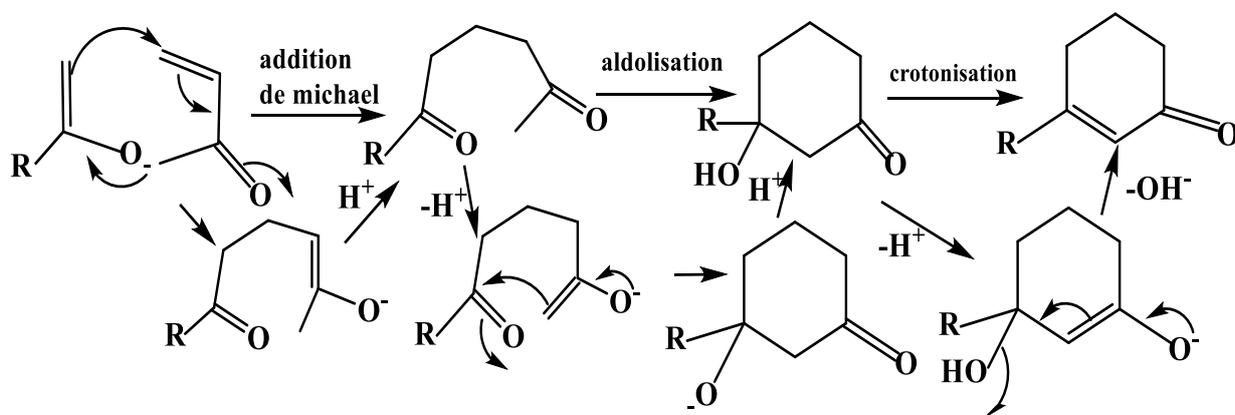


2.2.4.2. Annélation de Robinson.

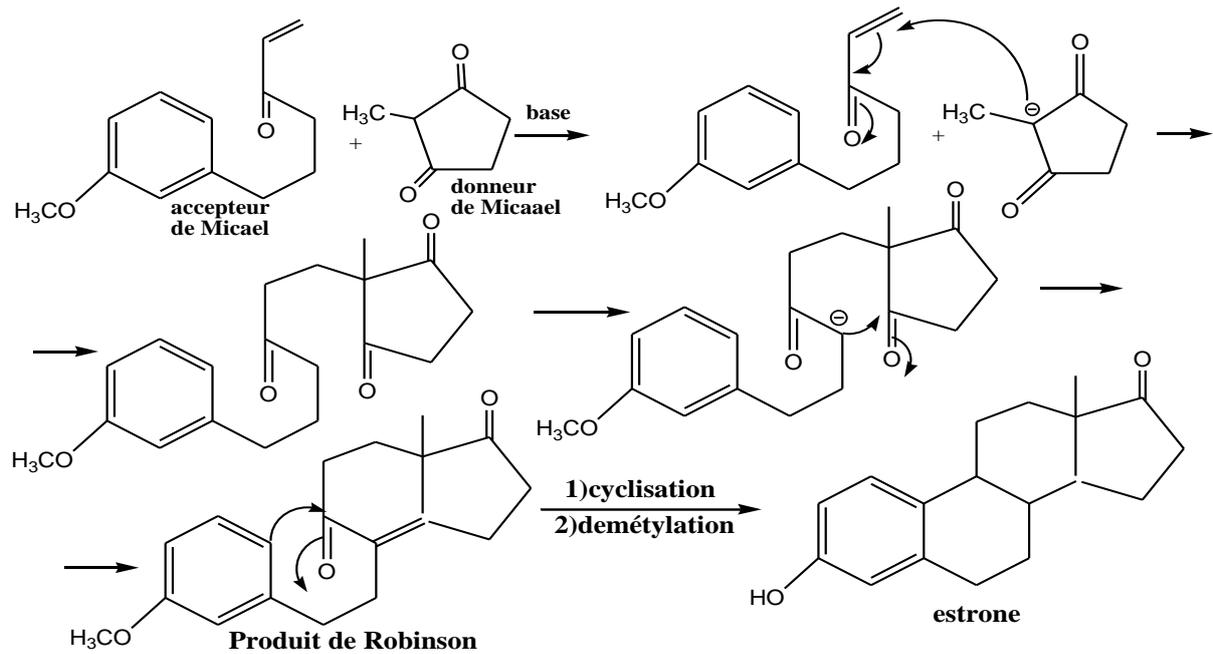
Lorsqu'un dérivé carbonyle α,β -éthylénique a des atomes d'hydrogène en α du groupe carbonyle, l'adduit de Michael peut participer à une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Après crotonisation, le composé cyclique est isolé. Toute cette transformation est appelée **annélation de Robinson**. Elle se produit en trois étapes clés : 1) *addition de Michael*, 2) *aldolisation*, 3) *crotonisation*.



Mécanisme :

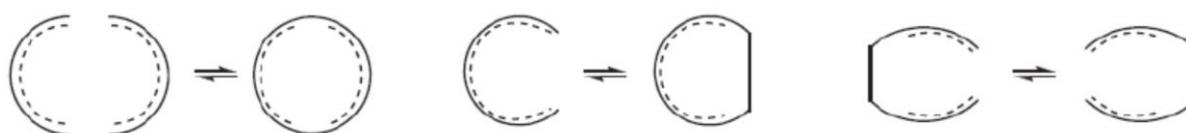


L'étape clé de la synthèse de **l'estrone**, l'hormone sexuelle féminine illustre parfaitement les applications pratiques de l'annélation de Robinson:



Chapitre II. Réactions péricycliques

Une réaction **péricyclique** est définie comme une réaction concertée (rupture et formation simultanées de liaisons) au cours de laquelle un cycle se forme dans l'état de transition. Les réactions péricycliques comprennent les réactions *électrocycliques*, *sigmatropiques* (*migration d'une liaison allyle σ*) et les réactions de *cycloaddition*.



de cycloadditions

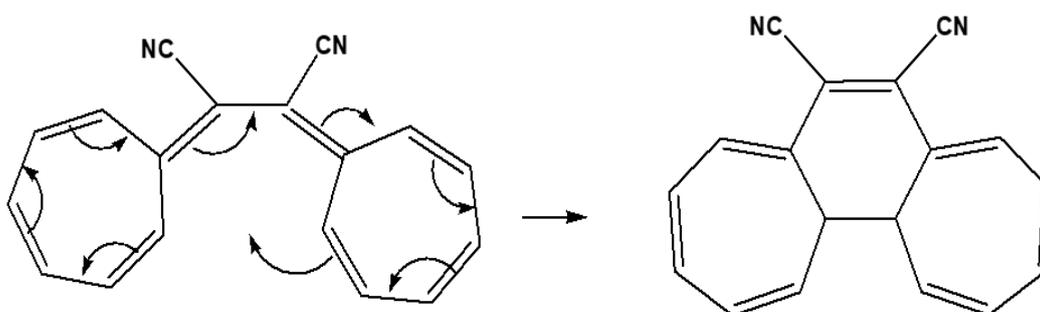
électrocycliques

sigmatropiques

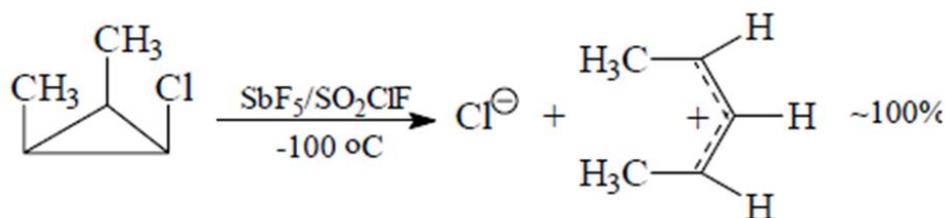
Ces réactions s'activent par voie *thermique* ou *photochimique*.

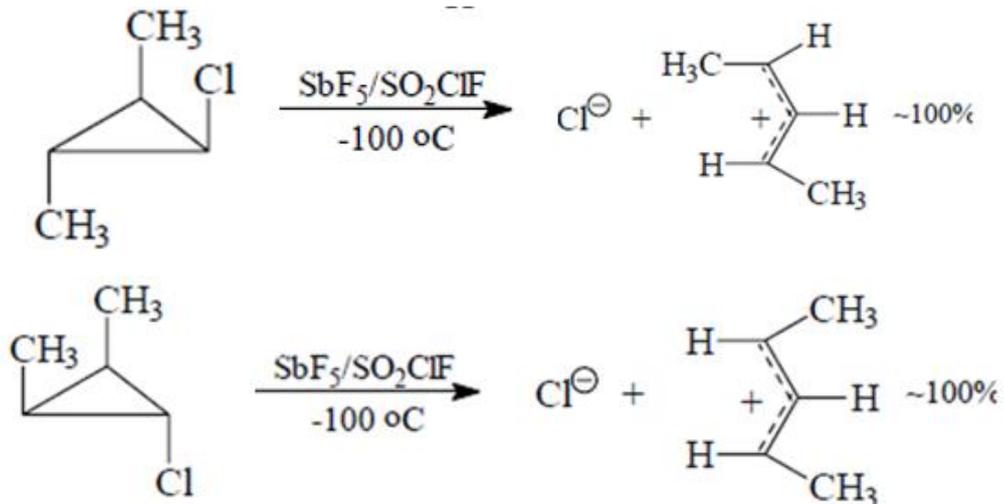
1. Caractéristiques des réactions péricycliques

1. Les réactions péricycliques sont concertées, tous les déplacements électroniques sont coordonnés en cycle fermé :

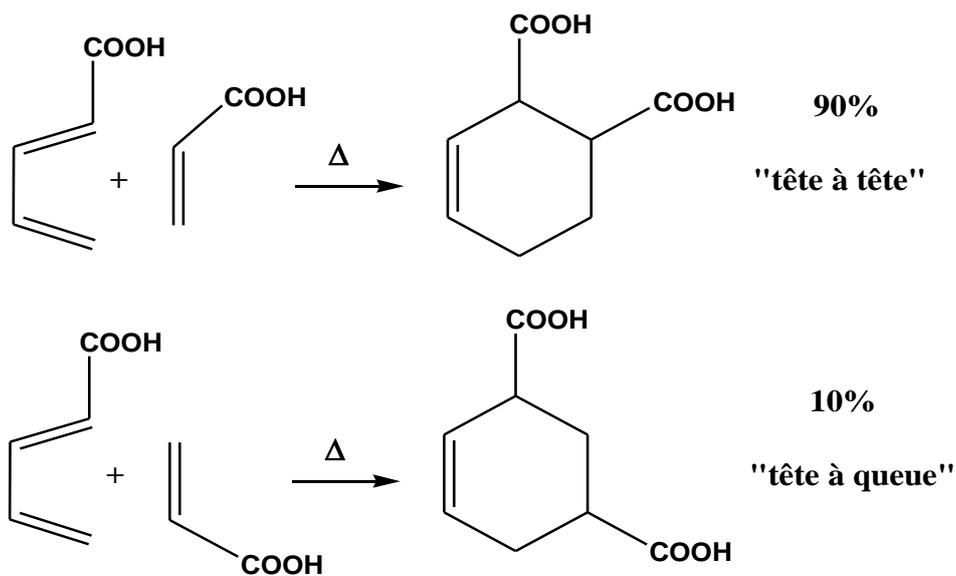


2. Les réactions péricycliques sont toujours stéréosélectives, et plus souvent elles sont stéréospécifiques (c-à-d à 100% stéréosélectives):

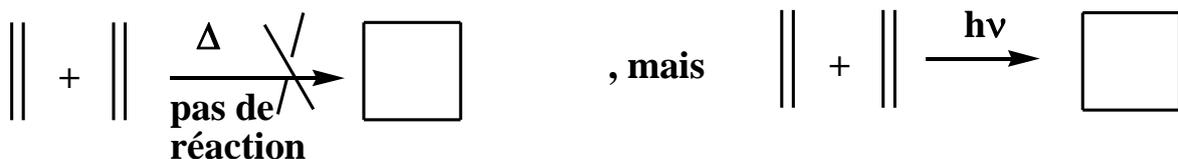


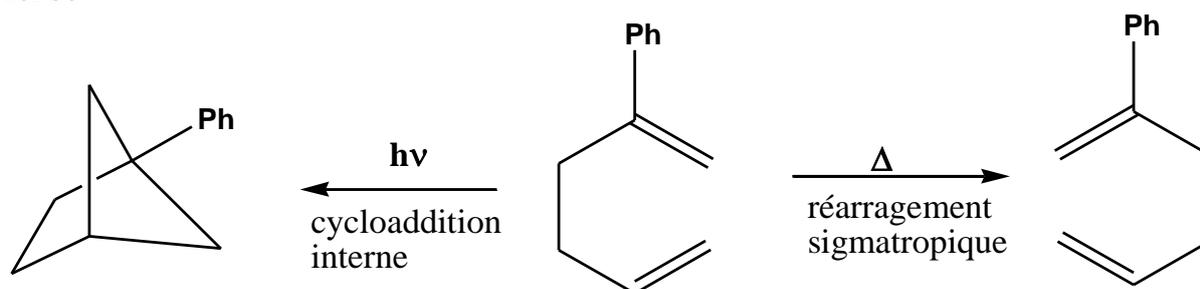


3. Les réactions péricycliques sont souvent **régiosélectives**, c'est-à-dire une certaine orientation spatiale des réactifs est conservée pendant la réaction et dans le produit final:



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 connues dès XIXe 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 concertées- le principe de conservation de **la symétrie orbitale**. Selon ce principe, la réaction se déroule facilement lorsque la symétrie des orbitales et des produits coïncide; s'il n'y a pas de correspondance, la réaction est difficile.

2. Théorie générale des réactions péricycliques

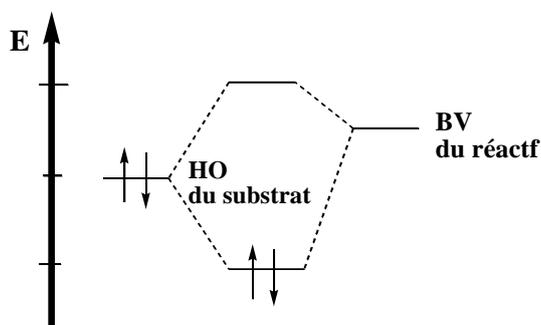
Ce sont des polyènes conjugués qui entrent dans les réactions cycloaddition et électrocycliques; par conséquent, pour leur analyse théorique, il est nécessaire de représenter d'abord leurs π -orbitales et de les agencer correctement en énergie.

Lors de 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 des états de transitions aromatiques*. Ces trois méthodes se complètent, montrant différentes facettes d'un même phénomène. Dans ce cours, nous porterons une attention particulière à la **méthode des orbitales frontières (limites)**.

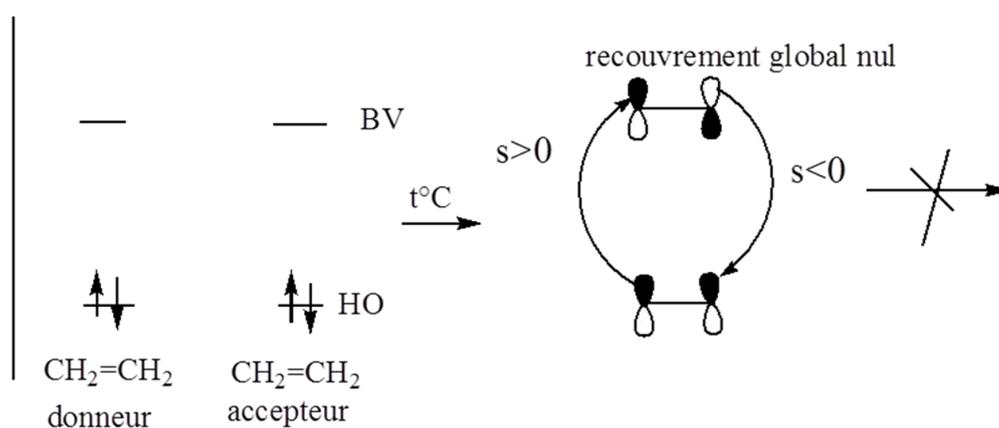
3. Méthode des orbitales frontières

Cette méthode est couramment 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

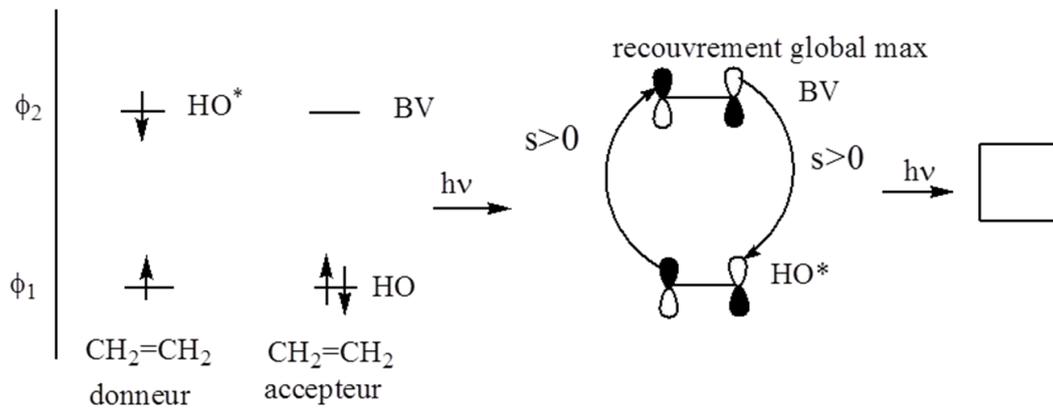
et vice versa. Dans ce cas, on dit que les réactions sont **permises par la symétrie**. Si les OM ont une symétrie non superposée, la réaction est **interdite par symétrie** :



La réaction de cycloaddition la plus simple est la dimérisation de 2 molécules d'éthylène pour former du cyclobutane. Dans l'état fondamental, l'orbitale HO est symétrique par rapport au plan m_2 , tandis que l'orbitale BV est antisymétrique. Si on essaye d'effectuer une dimérisation thermique, la liaison des orbitales ne se produira pas, par conséquent, la dimérisation thermique d'éthylène est interdite par symétrie:

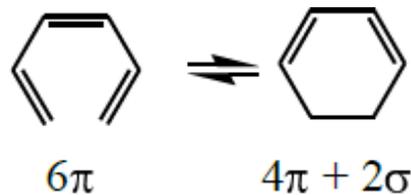


Par contre, cette réaction de cyclisation devient possible si un e^- de l'orbitale ϕ_1 est excité photochimiquement vers l'orbitale ϕ_2 (il y a alors 2 interactions stabilisantes pour deux e^-).

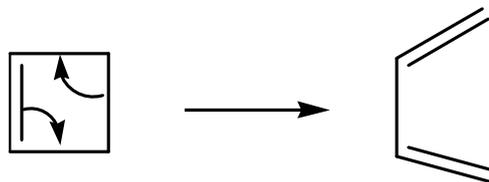


4. Réaction électrocyclique

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 :

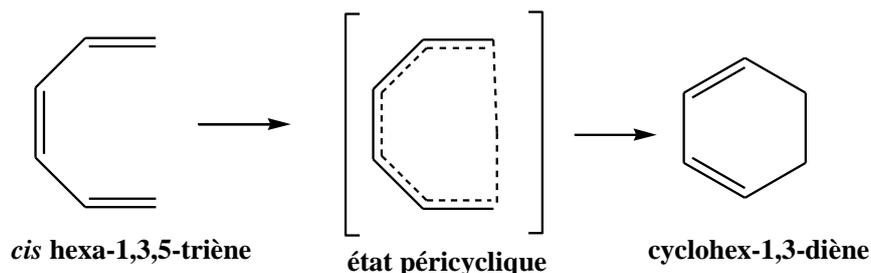


Le processus inverse - l'ouverture d'un cycle avec une rupture de liaison σ et la formation d'un système conjugué est également appelé réaction électrocyclique :

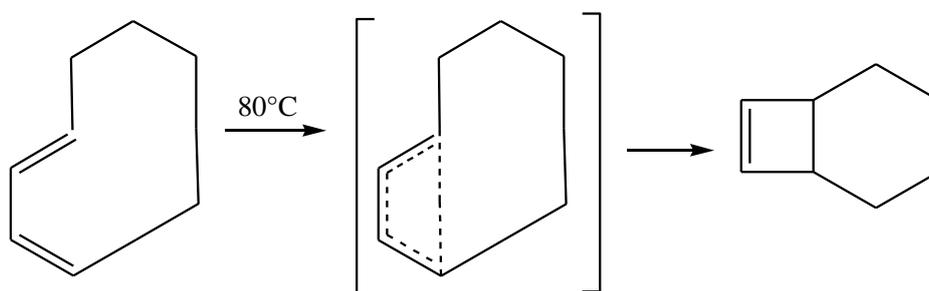


4.1. Exemples des réactions électrocycliques :

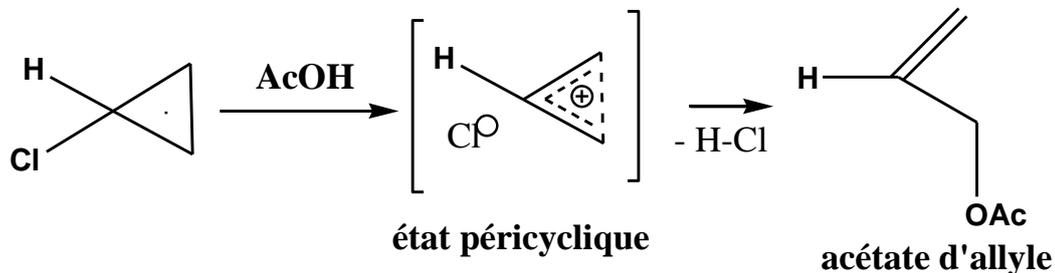
A. Transformation du fragment **hexatriénique** dans les molécules organiques en fragment **cyclohexadiénique** :



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



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



4.2. Caractéristiques des réactions électrocycliques

Les règles de **Woodward-Hoffmann** stipulent que la **symétrie de l'HOMO** du polyène détermine la direction de la **cyclisation**, puisque les électrons de cette orbitale sont "externes". Pour former une liaison lors de la cyclisation, chaque lobe des atomes C terminaux de l'HOMO doit tourner de manière à se chevaucher. Le recouvrement entre ces 2 OM est possible si elles ont des symétries compatibles - l'approche de 2 réactifs **A** et **B** doit se faire entre

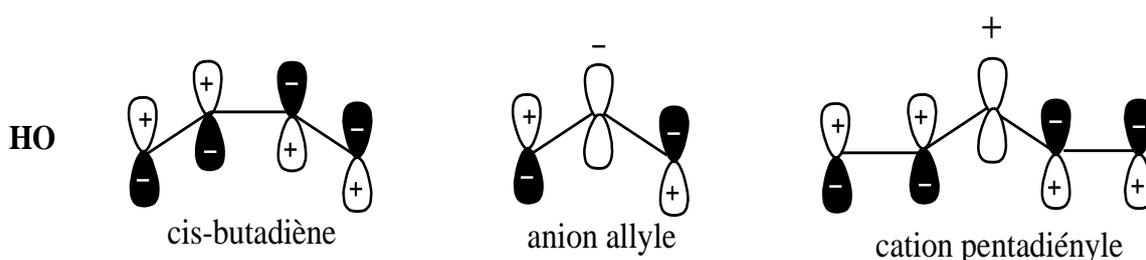
les **OM frontières HO (HOMO)** d'A et **BV (LUMO)** de B (**Fukui**, prix Nobel de Chimie, 1981).

En fonction la rotation des OM frontières, la réaction électrocyclique peut être classée comme **conrotatoire** ou **disrotatoire**. En mode **conrotatoire**, les deux orbitales atomiques des groupes terminaux tournent dans le **même sens** (comme les deux OA tournant dans le sens horaire ou antihoraire). En mode **disrotatoire**, les OA des C terminaux tournent dans des **directions opposées** (une OA tourne dans le sens des aiguilles d'une montre et l'autre dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).

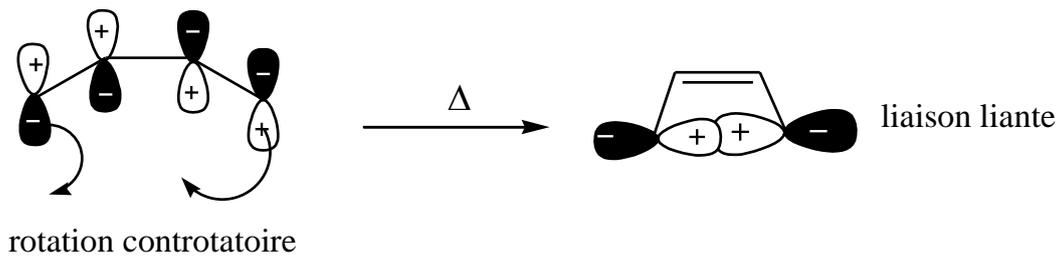
Comme les réactions de cycloaddition, les réactions électrocycliques peuvent être effectuées soit par **chauffage**, soit par **irradiation** avec de la lumière UV.

L'ouverture ou la fermeture électrocyclique (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**.

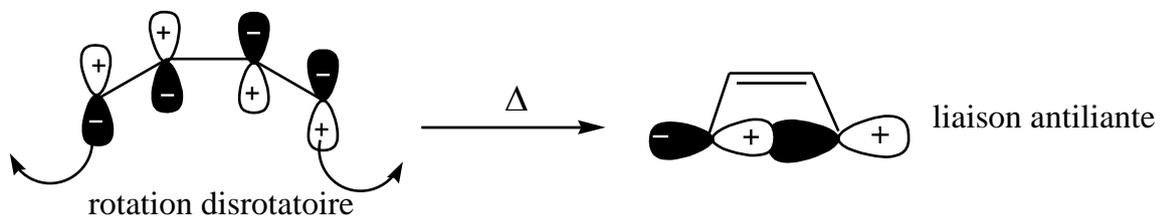
- **Exemple des polyènes à $4n$ π -électrons:**



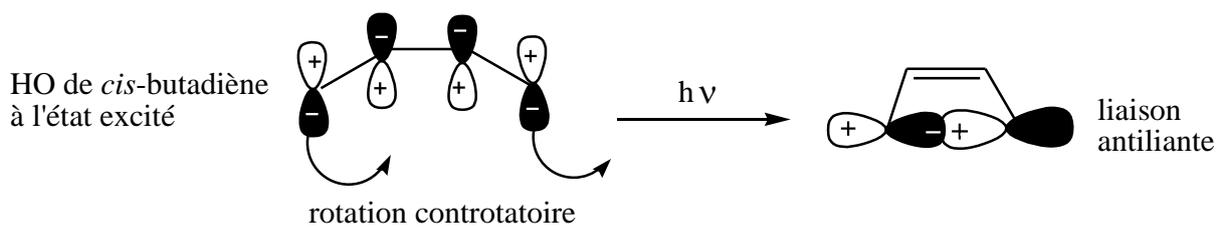
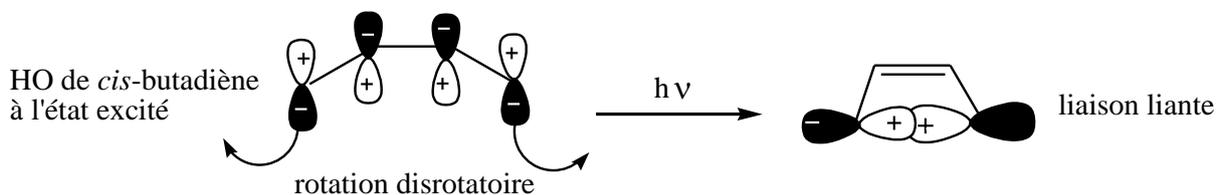
Les **OF** des polyènes aux $4n$ π -électrons sont en phases opposées. Par conséquent, pour qu'une interaction liante se produise, les lobes qui formeront une nouvelle liaison σ doivent avoir les mêmes signes, par conséquent, les extrémités de l'HOMO doivent tourner dans le même sens. Par exemple, la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



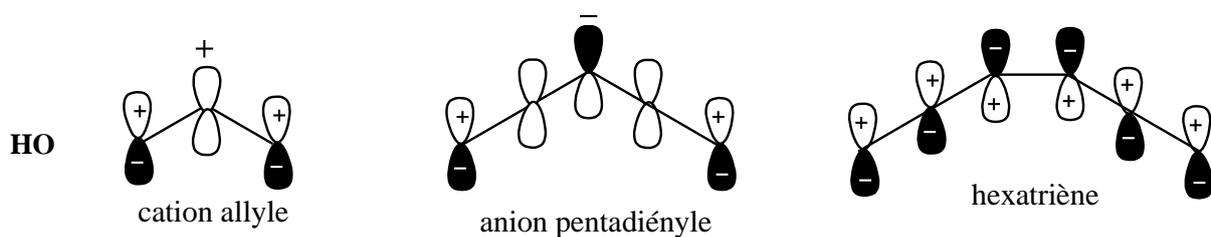
Si la rotation des parties terminales se produit dans des sens opposés (rotation **disrotatoire**), alors elles ont des phases opposées (liaison antiliante) - ce processus est **interdit par symétrie** :



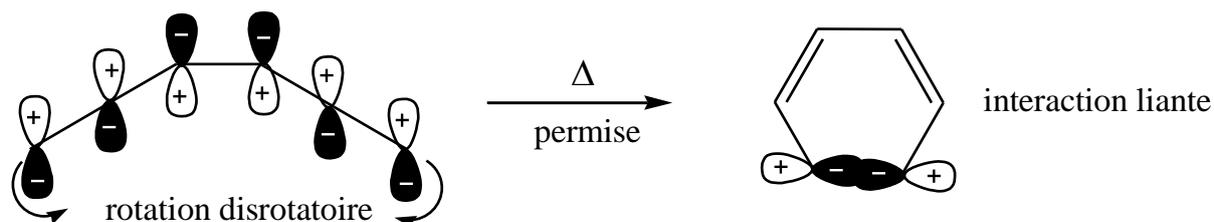
Pour une réaction photochimique, on suppose qu'un e- passe de l'HO à la BV, laquelle devient l'HO du polyène dans l'état excité. Donc:



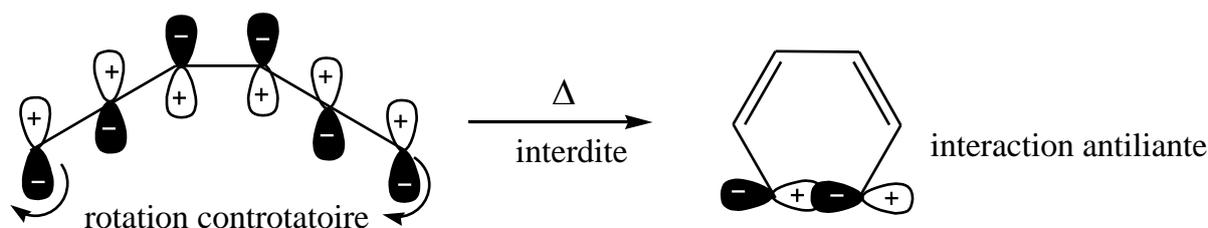
• **Exemple des polyènes à $(4n + 2)$ π -électrons:**



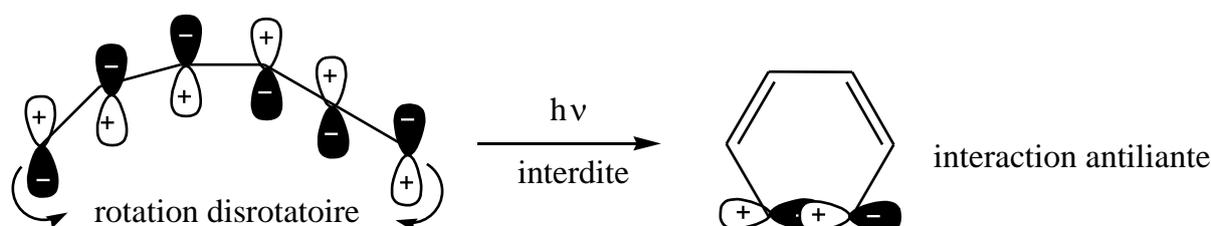
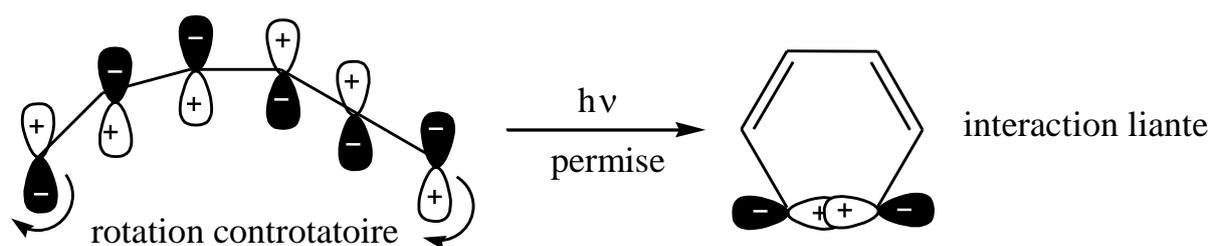
Les parties terminales des orbitales HO de tels systèmes coïncide en phase. La théorie prédit que pour de tels systèmes, la cyclisation thermique **disrotatoire** est autorisée. Pour que les parties frontières de l'HO d'hexatriène puissent donner une cyclisation thermique, elles doivent s'approcher les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



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

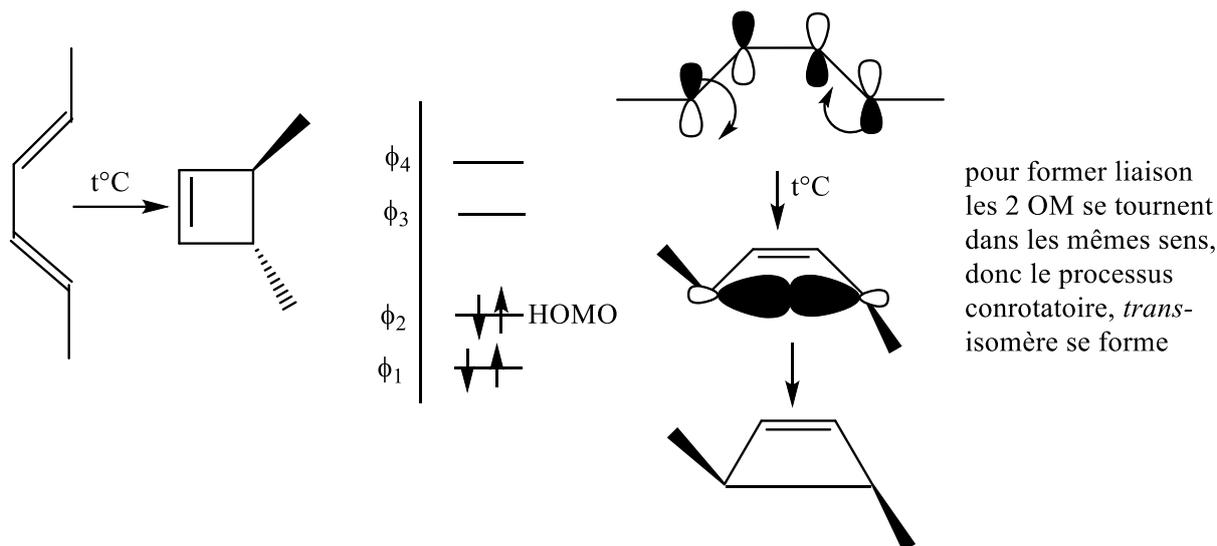


Pour l'hexatriène à l'état excité ($h\nu$), la rotation controtatoire des lobes terminaux conduit à liaison liante, et la rotation **disrotatoire** conduit à une interaction **antiliante**, c'est-à-dire sera interdit **par symétrie**.

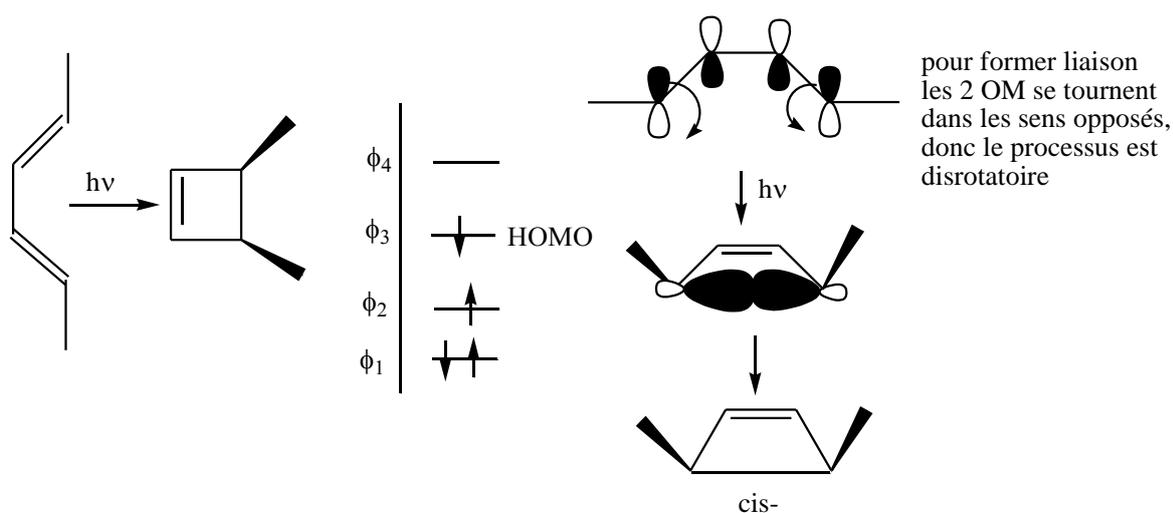


Les règles de **Woodward-Hoffmann** expliquent également la ***stéréospécificité*** des réactions électrocycliques. La géométrie *cis/trans* du produit final est directement déterminée par la différence entre conrotation et disrotation :

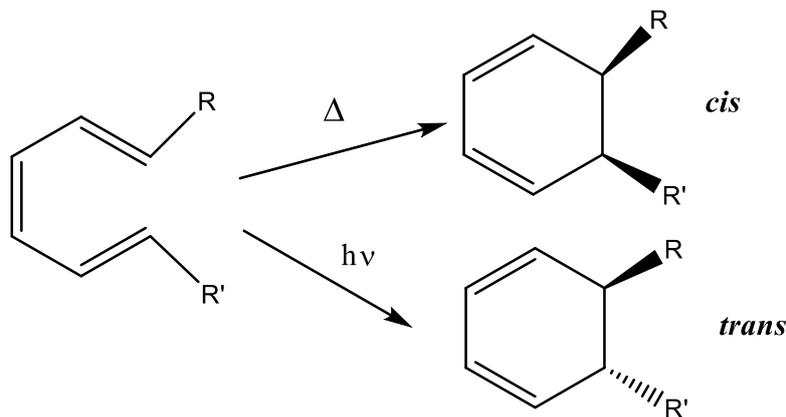
❖ Dans un système à chaîne ouverte contenant **$4n e^-$**



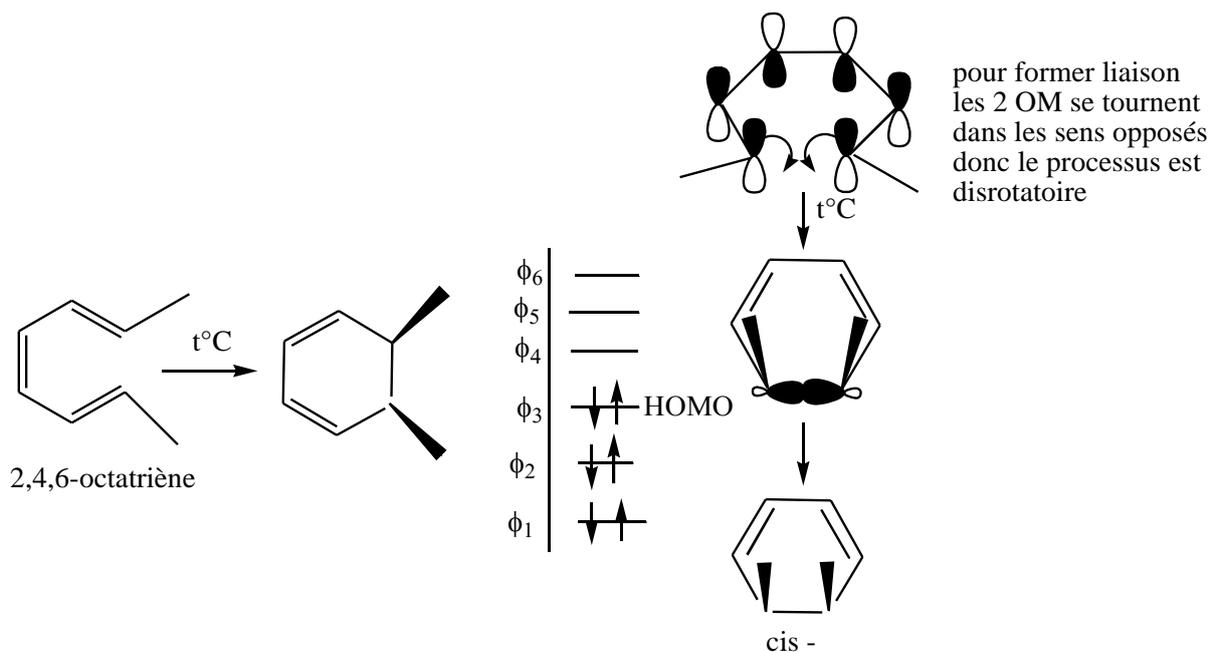
Dans le cas d'une réaction photochimique l'OM ϕ_3 devient la HO et le mécanisme de réaction doit être ***disrotatoire*** :



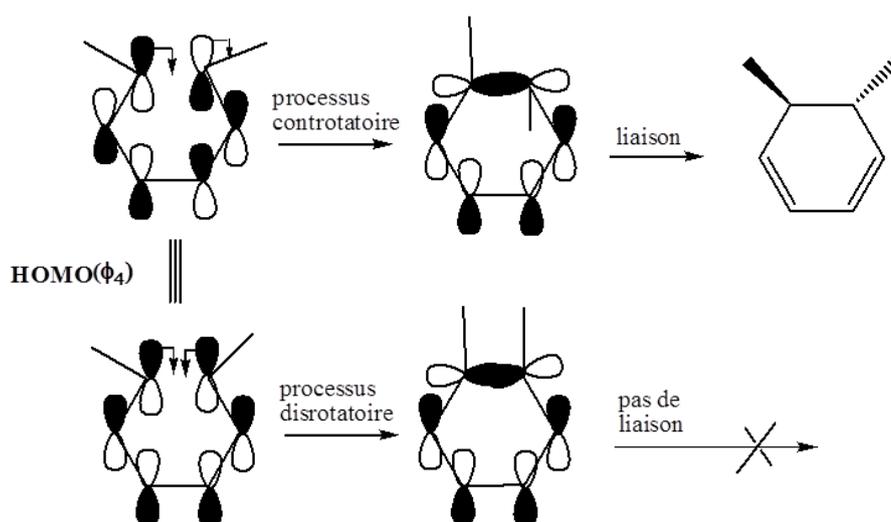
En revanche, dans les systèmes ouverts contenant **$4n+2 e^-$** , la méthode des **OF** montre que la cyclisation **thermique** des triènes à l'isomère **cis**, tandis que par la voie **photochimique** on obtient l'isomère **trans** :



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* :

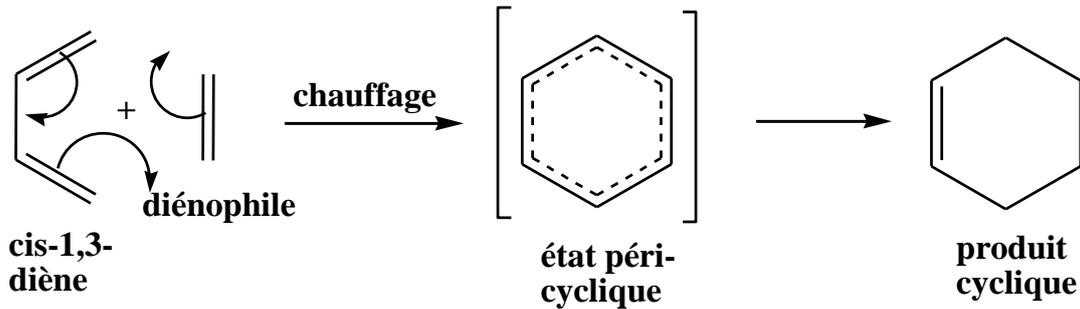


En résumant tout ce qui précède, on peut conclure que la symétrie des orbitales HO qui définissent les différents résultats stéréochimiques de ces réactions. La différence dans les résultats d'actions thermique ou photochimique se résume de façon suivante:

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

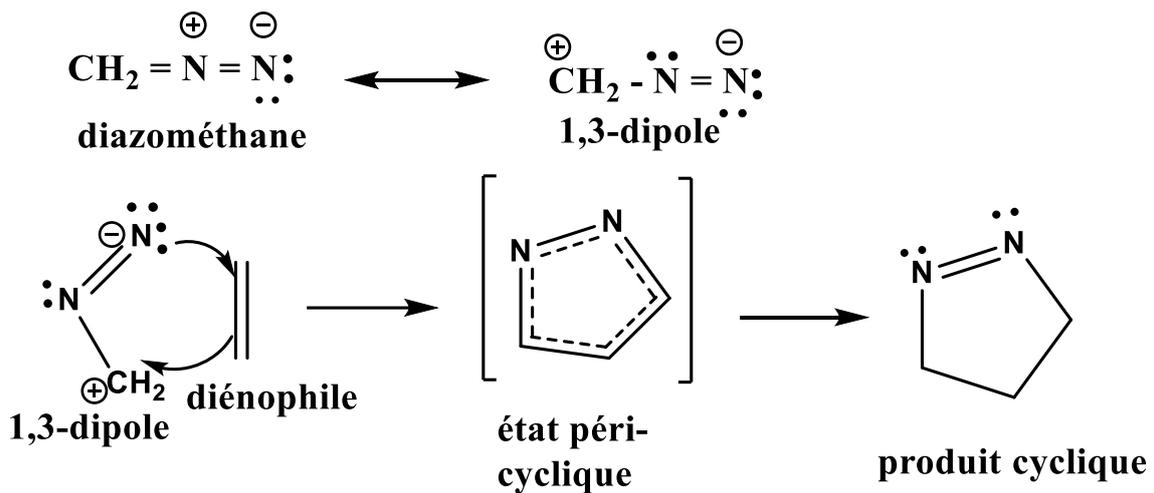
5. Réactions de cycloaddition

Les réactions [$m+n$] cycloaddition réunissent deux composantes : l'une avec $m \pi-e^-$, et l'autre avec $n \pi-e^-$.

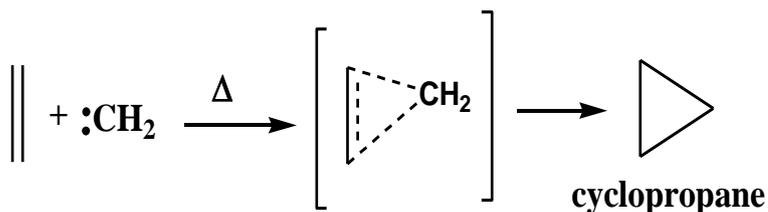
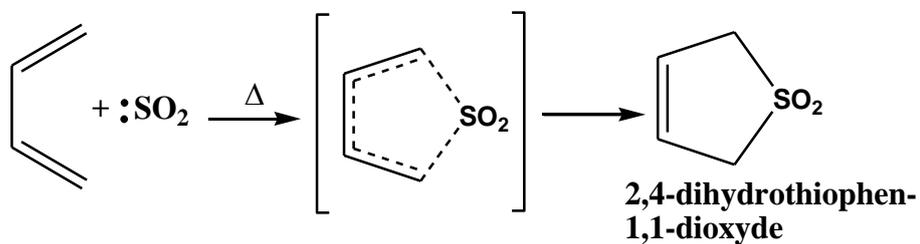


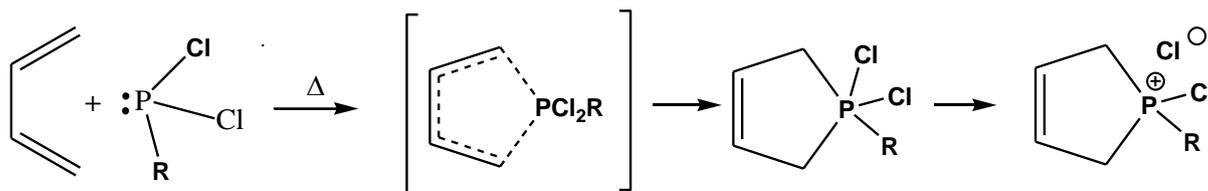
5.1. [3+2] Cycloaddition

Il s'agit d'une addition 1,3-dipolaire dans laquelle une molécule de structure électronique d'un **1,3-dipole** réagit avec la partie **éthylénique** d'une autre molécule pour donner un **hétérocycle à 5 atomes**.



Exemples :

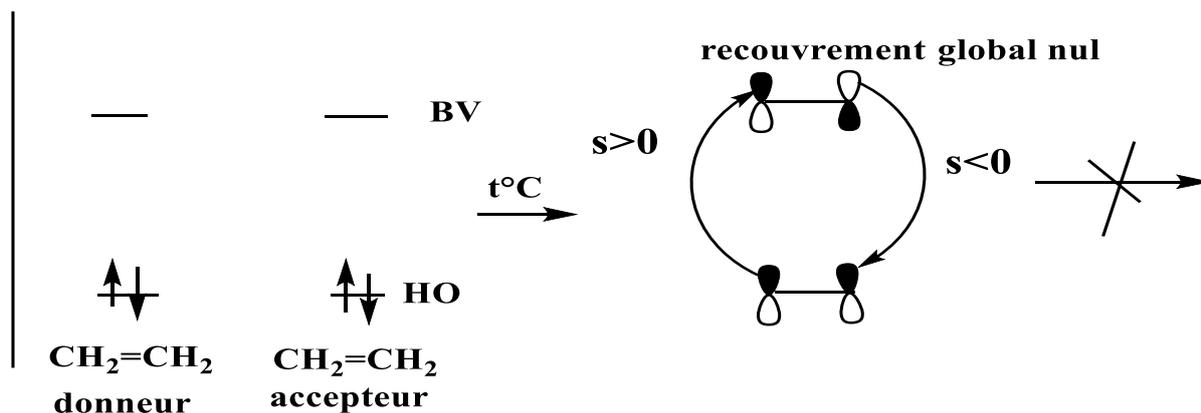




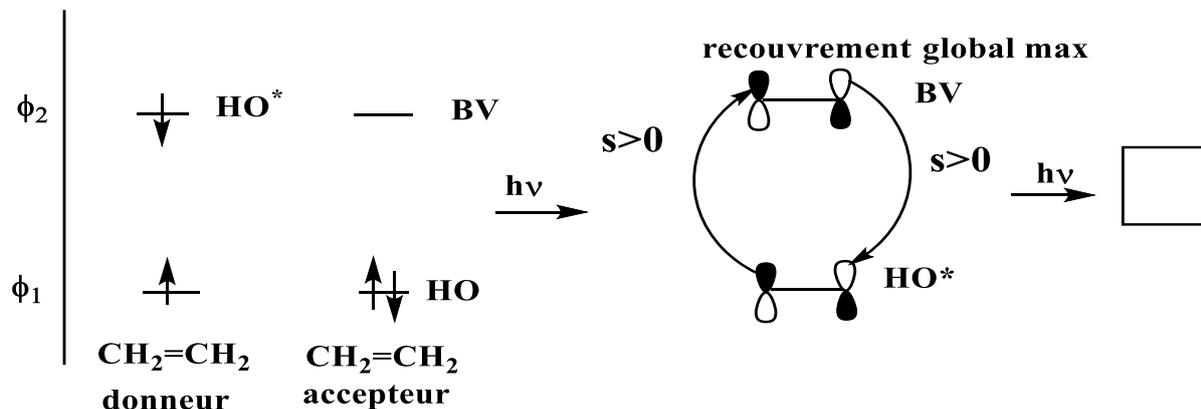
5.2. [2+2]Cycloaddition

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.

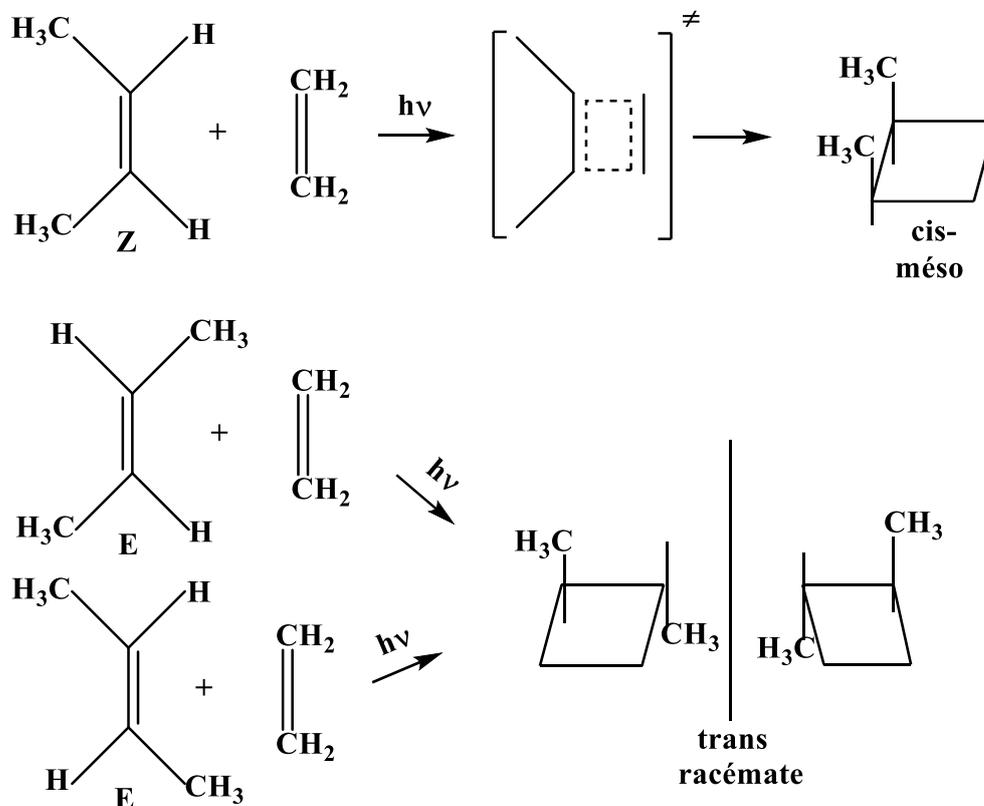
Exemple : la synthèse **thermique** du cyclobutane à partir de l'éthylène est impossible car le recouvrement est nul entre l'HO et la BV de l'oléfine.



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 $2e^-$).



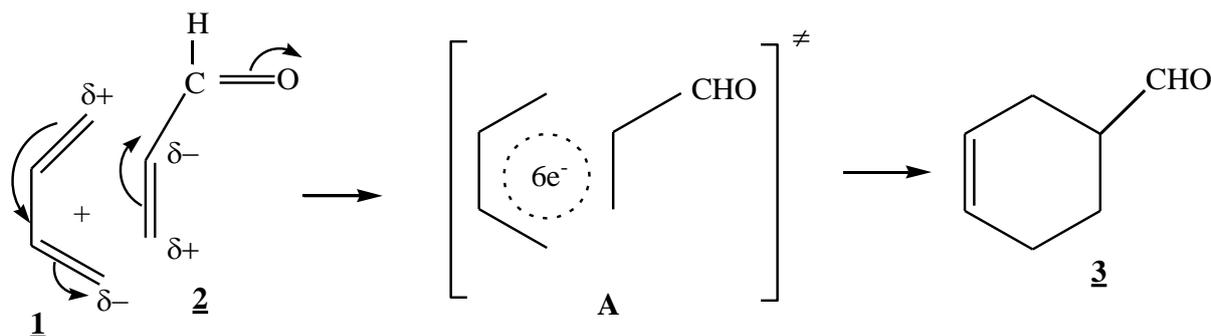
La [2+2]cycloaddition est également **stéréospécifique** et s'effectue avec conservation de configuration.



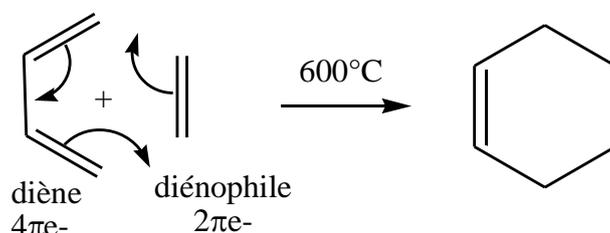
5.3. [4+2]Cycloaddition. Réaction de Diels-Alder

L'une des réactions classiques pour la préparation 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 par le mécanisme du transfert cyclique d'électrons. Lorsque le buta-1,3-diène (**1**) est ajouté à l'acroléine (**2**), sous l'action de la double liaison polarisée de l'aldéhyde, l'équilibre électronique du diène est perturbé et sa molécule se polarise. A la fin de l'interaction de ces molécules polaires, un état **intermédiaire organisé (A)** se forme avec un champ unique de $6 e^-$.

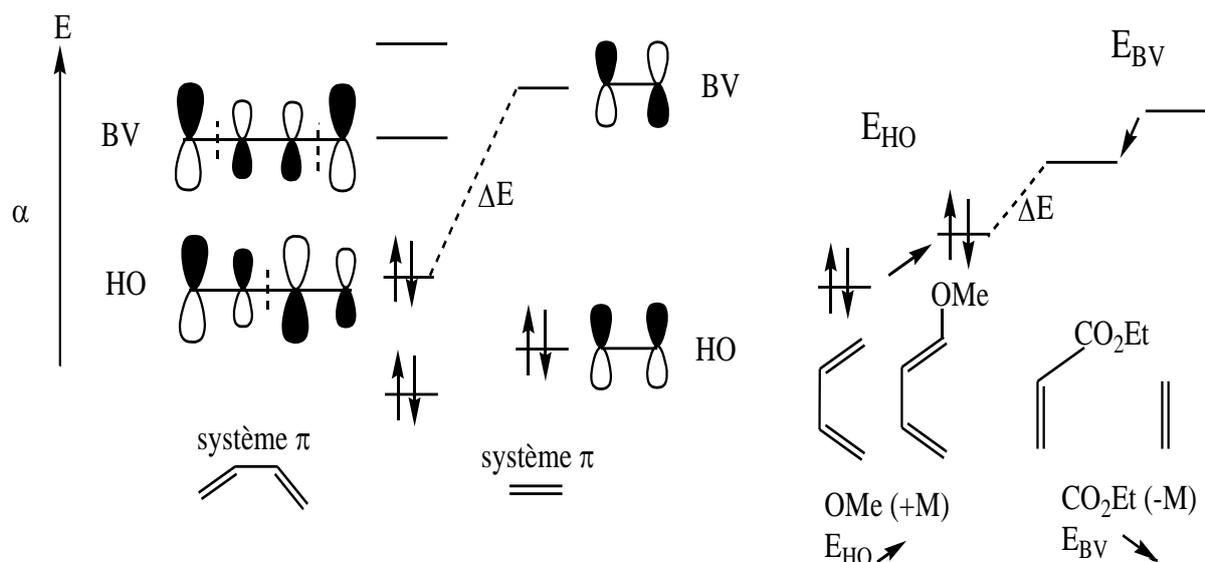


La facilité de la réaction de Diels-Alder dépend fortement de la nature des **substituants** du diène et du diénophile. La réaction prototype ci-dessous, entre l'éthylène et le buta-1,3-diène se fait difficilement et donne un rendement assez faible en cyclohexène.

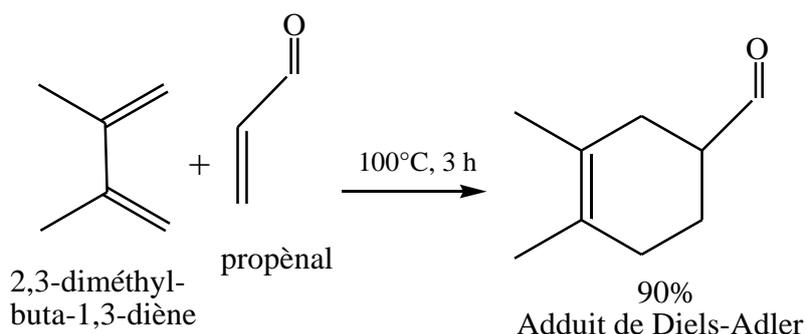


5.3.1. Contrôle orbitalaire

Aucune particule chargée, que ce soit au niveau des réactifs, de l'état de transition ou du produit, ne participe à cette réaction, qui est sous contrôle orbitalaire. L'interaction entre l'**HO** (haute occupée) du **1,3-diène** (donneur des e^-) et **BV** (basse vacante) du **diénophile** (accepteur des e^-) est prédominante car les niveaux énergétiques sont plus proches. Les substituants **électrodonneurs** (+M, +I) dans un **diène augmentent** sa richesse en électrons et donc son énergie HO, tandis que les substituants **électroaccepteurs** (-M, -I) dans un **alcène diminuent** son énergie BV. La différence ΔE ($E_{\text{HO}(\text{diène})} - E_{\text{BV}(\text{diénophile})}$) diminue, la réaction nécessite moins d'énergie et est plus facile à réaliser.

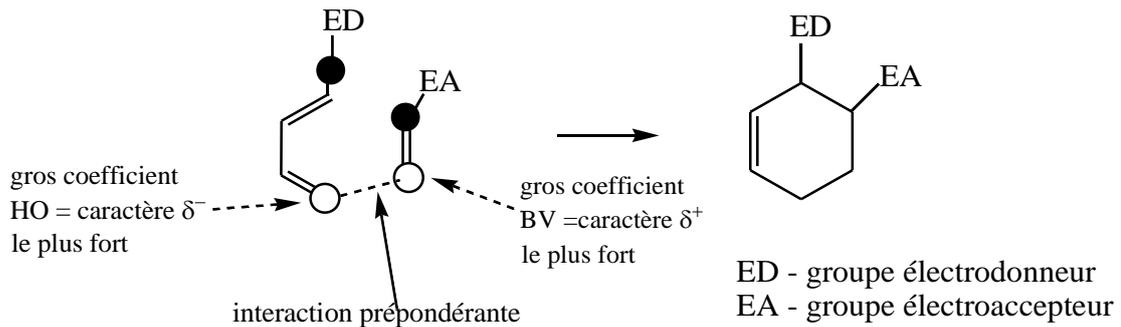


Ci-dessous, la réaction entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène (2 CH₃-donneurs d'e⁻) et le propène (CHO attracteur d'e⁻) se fait avec un bon rendement.



5.3.2. Régiosélectivité

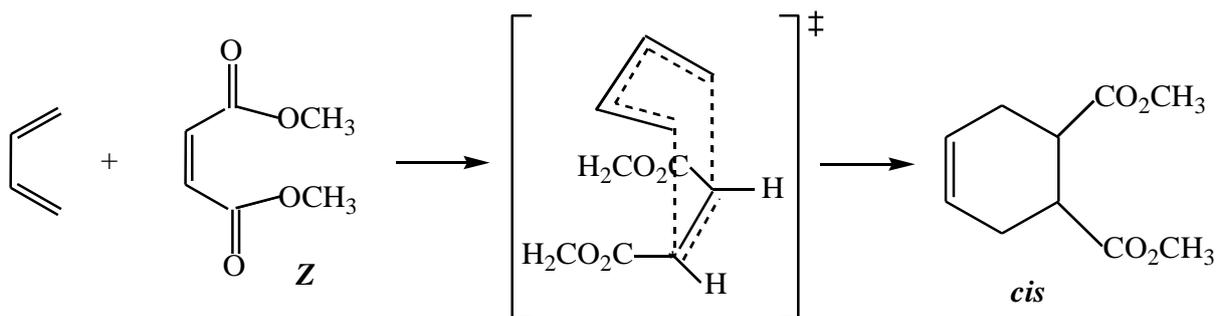
Lorsque les réactifs ne sont pas symétriques, deux cycloadduits *régioisomères* peuvent être formés. Les orbitales moléculaires sont alors dissymétriques et la régiosélectivité sera contrôlée par l'interaction prépondérante entre les atomes réactifs ayant les plus gros coefficients dans les orbitales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



5.3.3. Stéréochimie de la réaction de Diels-Adler

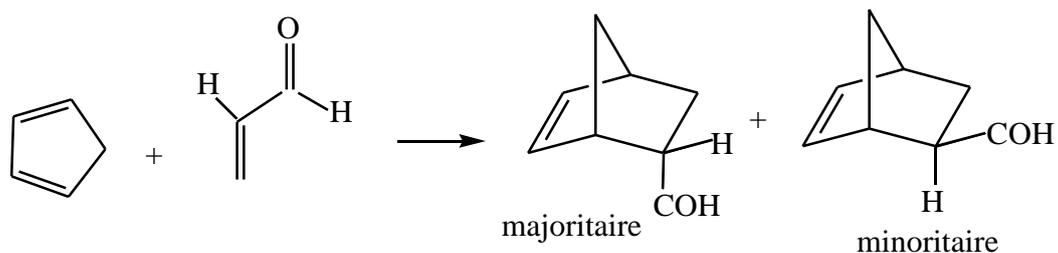
✓ Stéréospécificité

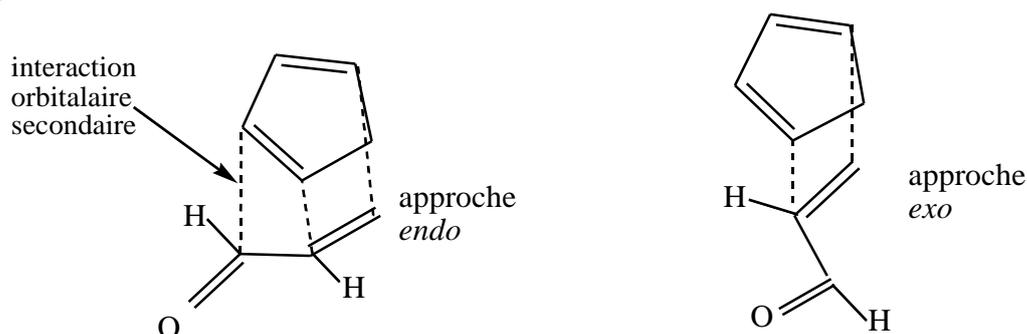
Étant donné que l'approche de deux réactifs se produit dans des plans parallèles et que l'état de transition est cyclique, la stéréochimie des réactifs est préservée dans le cycloadduct. La réaction de Diels-Adler est **stéréospécifique**.



✓ Règle endo

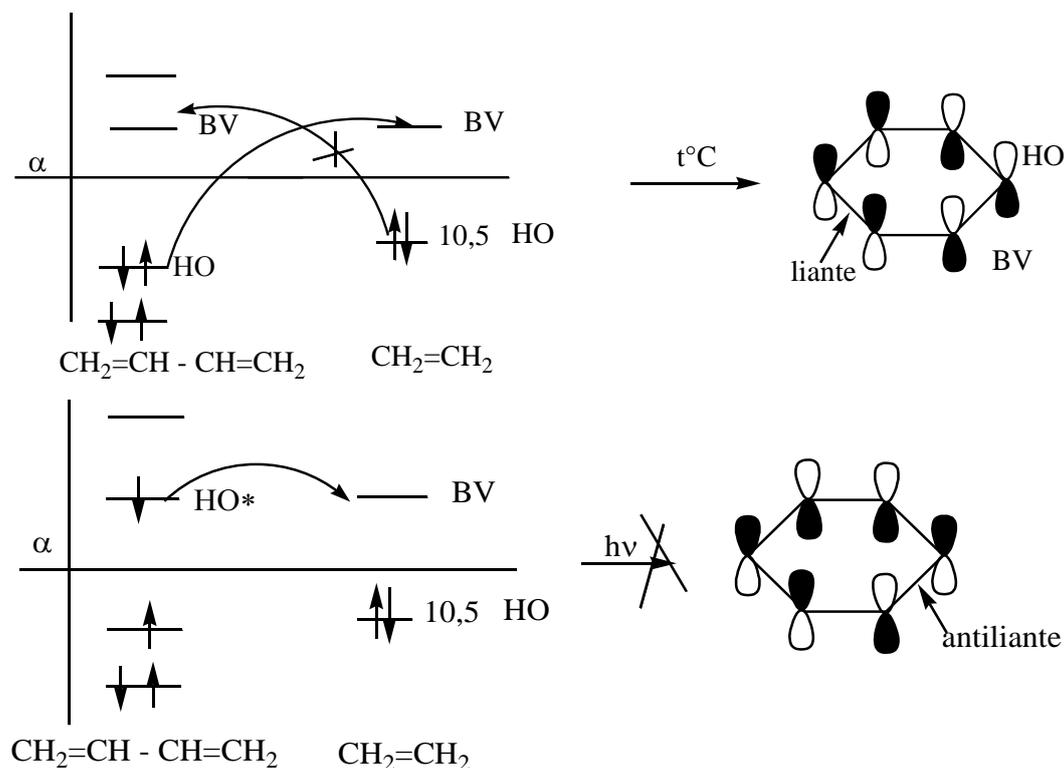
Lorsque le diène est du même côté que le plus grand substituant diénophile, cette approche est appelée *endo*. Sinon ça s'appelle *exo*. L'approche *endo* est dominée par des interactions orbitales secondaires, non liantes, stabilisantes entre le diène et des groupes tels que C=O ou C≡N, par exemple, sur le diénophile. La réaction de Diels-Adler est donc diastéréosélective.





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

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



Ainsi, la réaction de **Diels-Adler** entre le diène-1,3 **électriquement enrichi** et un alcène **électriquement appauvri (diénophile)** conduit à la formation de cyclohexène. Sous contrôle orbitalaire, les orbitales HO du diène et BV du diénophile sont impliqués dans cette transformation. 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 structure. Dans la plupart des cas, une réaction de réarrangement permet de déplacer un substituant d'un atome à un autre atome de la même molécule. Ainsi, le terme réarrangement fait référence à deux types de réactions différentes en chimie organique. Un réarrangement peut être un **déplacement** en une étape d'un atome d'hydrogène ou d'une grande partie d'une molécule au **sein d'une espèce** ; ou être une réaction en plusieurs étapes dans laquelle ce type de migration se produit également.

La distance de déplacement est indiquée au moyen d'un code chiffré. Une fois le réarrangement effectué, la liaison *sigma* déplacée se situe entre deux atomes auxquels ont été attribués les numéros 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 appelés **réarrangements [1,2]**.

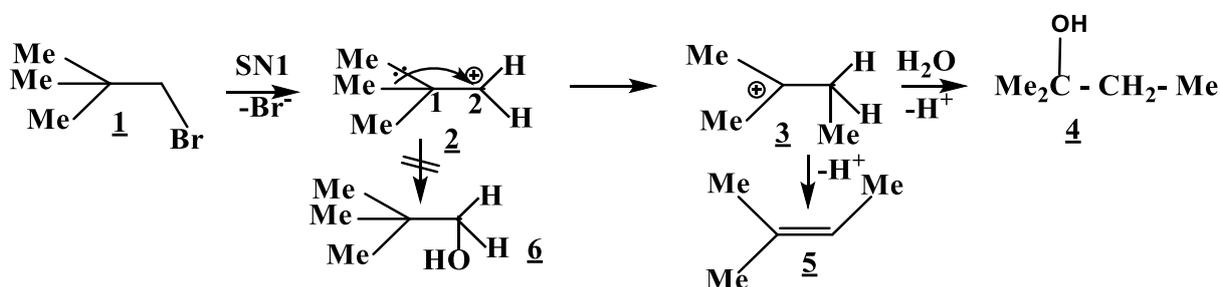
1. Réarrangements [1,2]

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

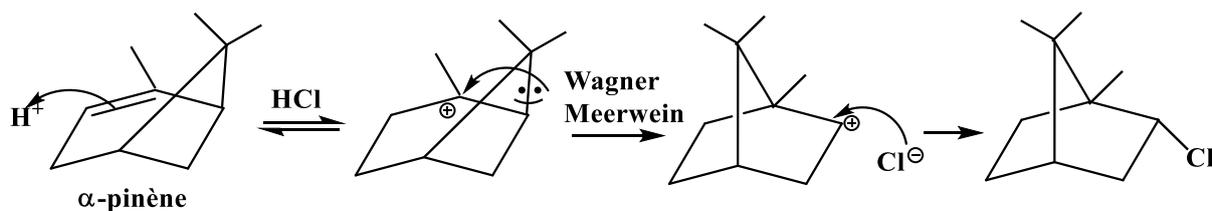


1.1. Réarrangement impliquant un carbocation (Wagner-Meerwein)

Les réarrangements [1.2] d'atomes d'hydrogène ou de groupes hydrocarbonés dans les carbocations qui n'ont pas d'hétérosubstituants ni sur le centre C-1 insaturé ni sur le centre C-2 saturé sont appelés réarrangements de **Wagner-Meerwein**. Un exemple est la transposition *néopentilique* : l'hydrolyse de 1-brome-2,2-diméthylpropane (-néopentylpropane) (**1**) se produit *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**) au secondaire (**3**)). La plus grande stabilité du carbocation (**3**) par rapport à la stabilité de **2** favorise la migration du méthyle avec ses électrons vers CH₂. La formation parallèle de l'alcène **5**, qui n'est formé que du cation **3**, confirme ce mécanisme.

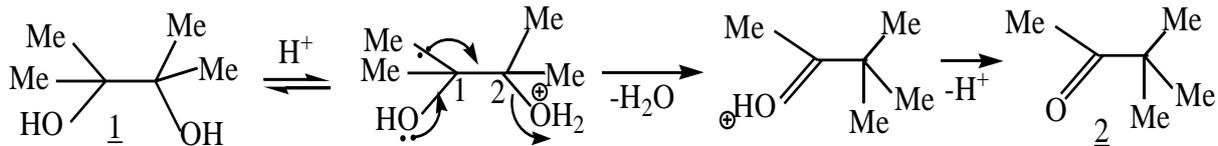


Dans l'exemple suivant, le passage d'un carbocation tertiaire à un carbocation secondaire est compensé par une baisse de la tension de cycle (de 4 à 5) :



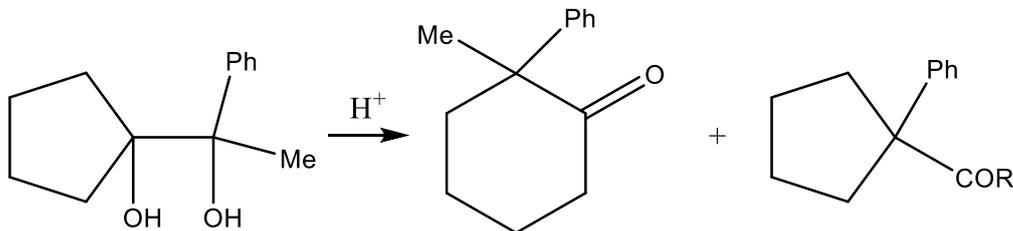
1.2. Réarrangement pinacolique.

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)**. En fait, il s'agit d'une dismutation (une réaction RedOx intramoléculaire : un carbone est oxydé, et son voisin réduit) :

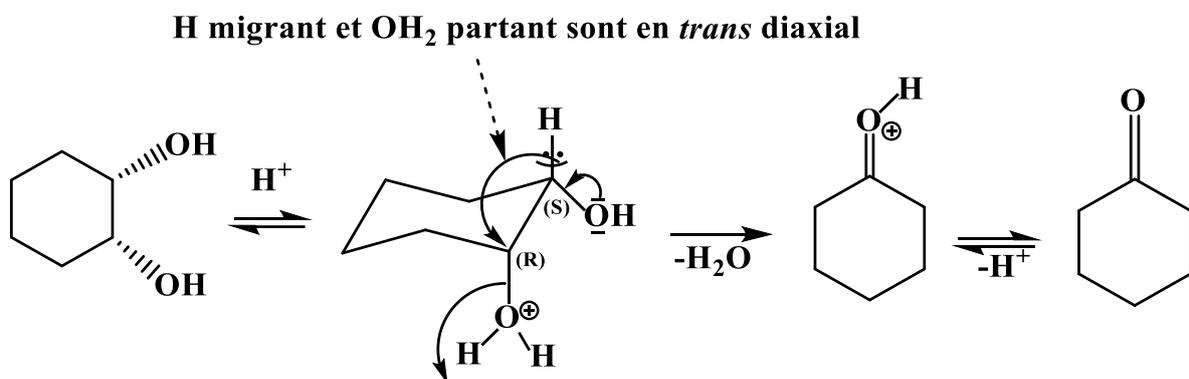


Lorsque la réaction se produit *via* un carbocation, deux points régissent la réaction : la formation du carbocation le plus stable et la capacité migratoire des groupes de migrants : $\text{Ph} > \text{Me}_3\text{C} > \text{MeCH}_2 > \text{Me}$.

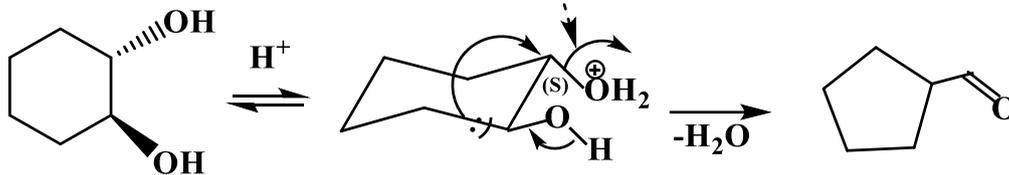
Exemple :



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



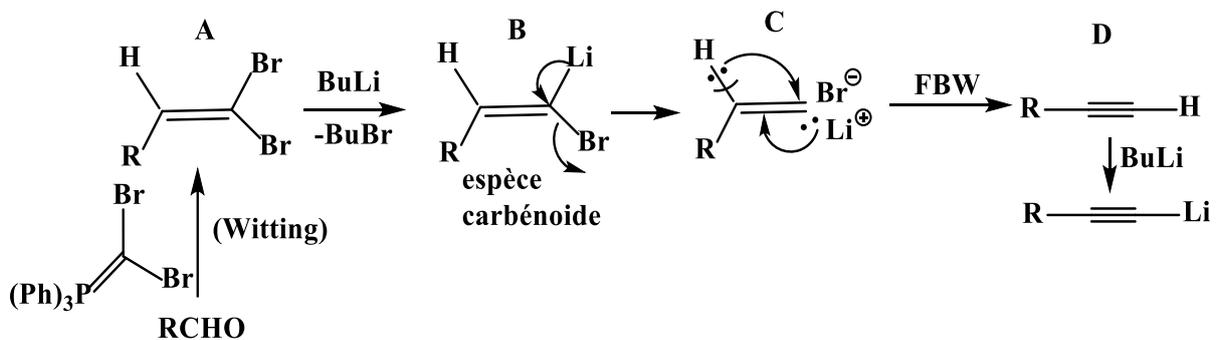
branche de cycle et OH₂ partant sont antipériplanaires



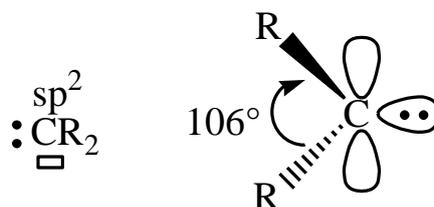
1.3. Réarrangement [1,2] impliquant un carbène

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

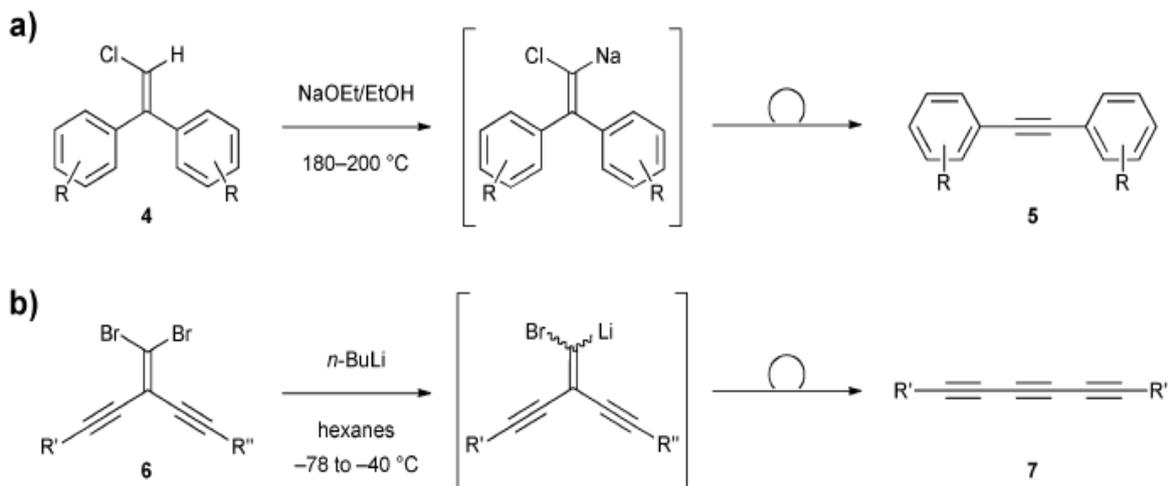
Il est observé lors du traitement du **dibromoalcène géminé A** par BuLi à basse température. Il se forme du **vinylcarbène C** qui se transforme par migration d'un atome d'H en alcyne **D**. Ce dernier réagit immédiatement avec le deuxième équivalent de n-BuLi pour former l'**acétylure de lithium**:



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

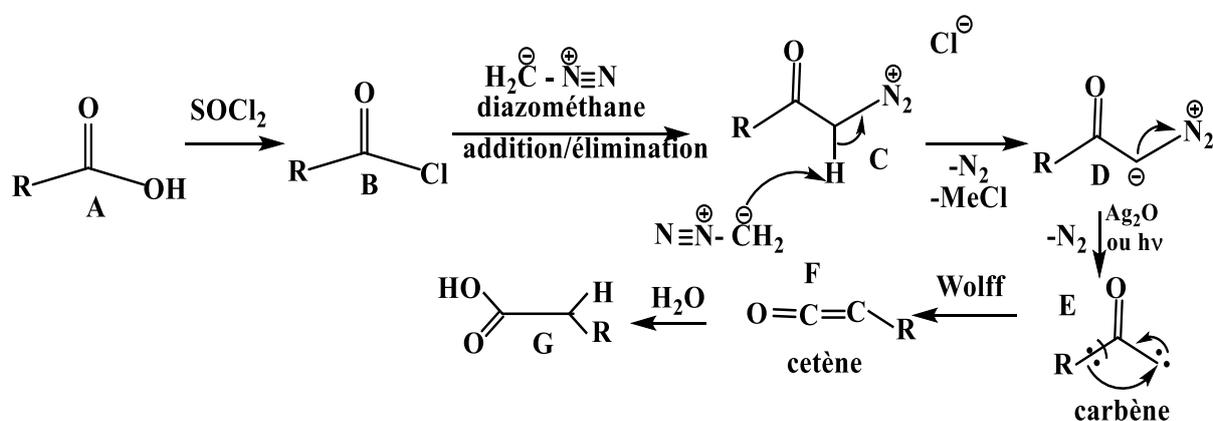


Exemples :

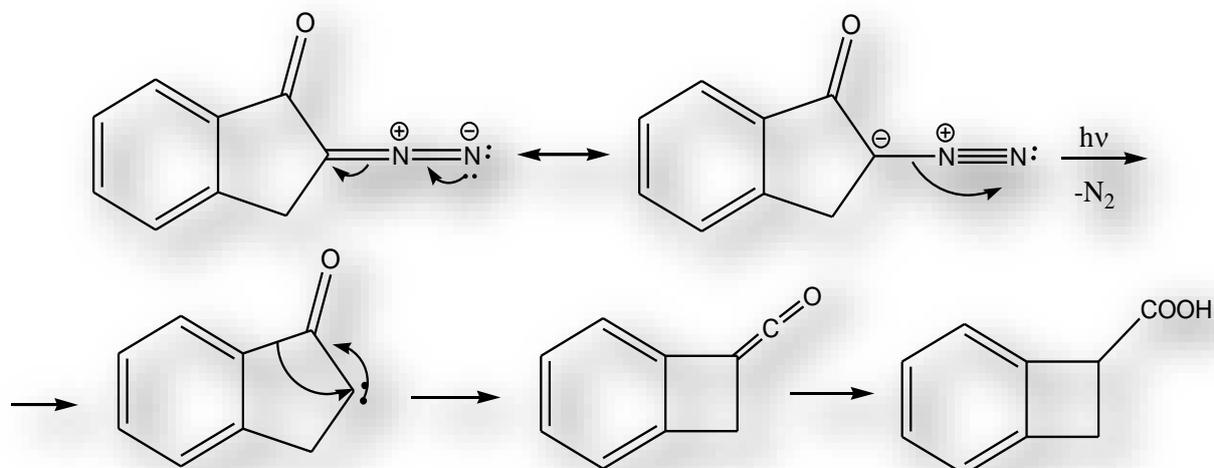


1.3.2. Réarrangement de Wolff

Le réarrangement de Wolff est une réaction de réarrangement d'une **α -diazo-cétone** en **cétène**. Cette réaction a été décrite pour la première fois par Ludwig Wolff en 1912. Il est réalisé par une catalyse métallique ou par photochimie. Dans un premier temps, les α -diazo-cétones sont transformées en **cétocarbène** avec perte de N_2 en présence des sels d'argent I ou sous l'action de la lumière. Ceci est suivi un déplacement [1,2] du groupe alkyle R provenant du substituant acyle $R-C(=O)$.

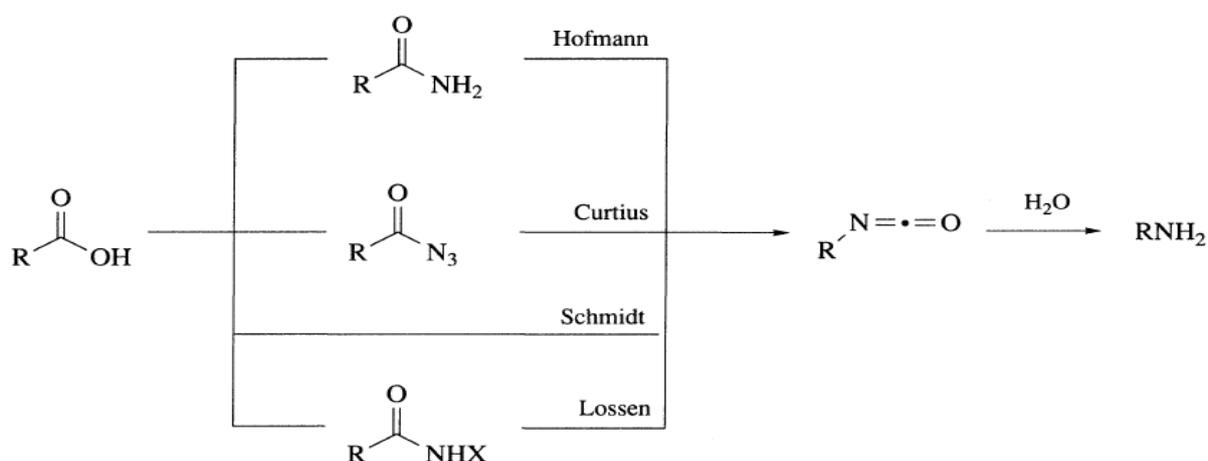


Les **α -diazocétone**s cycliques donnent des réactions de contraction de cycle. Le réarrangement de Wolff est induit **photochimiquement** :

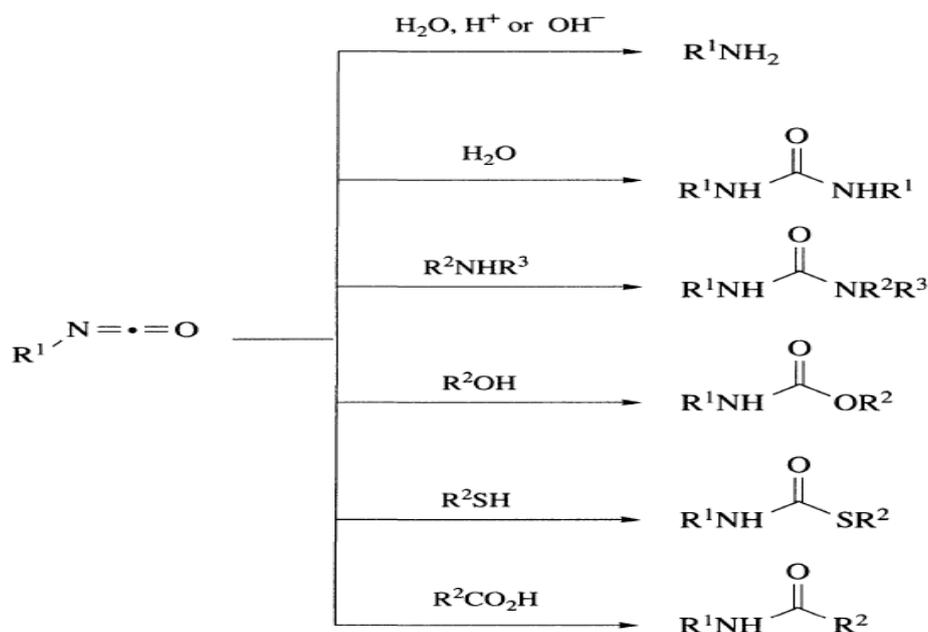


1.4. Réarrangements [1,2] impliquant un azote électrophile

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



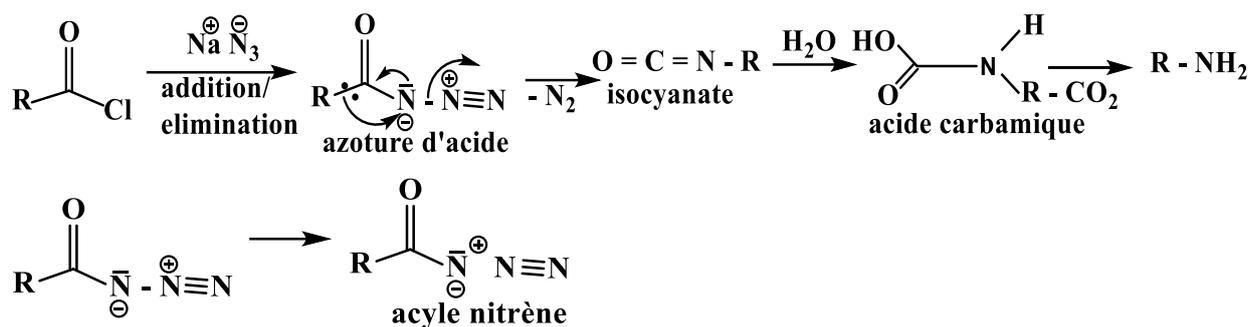
Les **isocyanates** ($R-N=C=O$) réagissent facilement avec tous les types de composés contenant des fonctions **-OH**, **-NH** ou **-SH** pour donner des **amines**, des **urées**, des **uréthanes**, des **thiouréthanes**, des **amides**, etc :



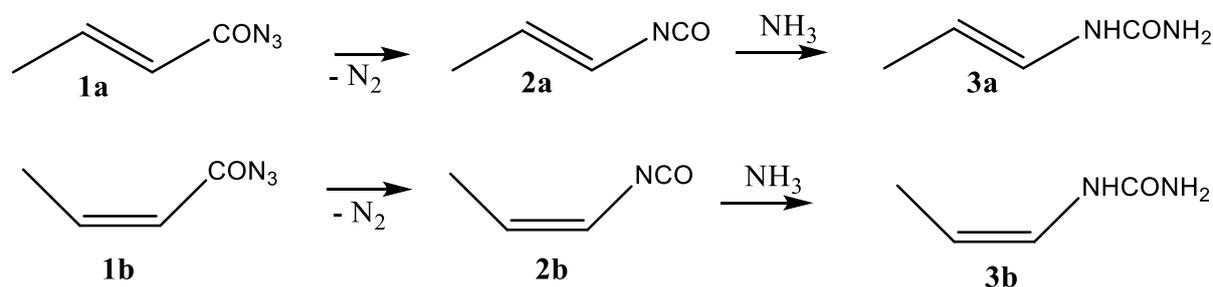
L'isolement des isocyanates est possible dans certaines conditions de réaction, en particulier dans la réaction de Curtius, lorsque le réarrangement est effectué dans des solvants aprotiques, mais la conversion solvolytique des isocyanates se produit généralement avec la formation d'amines.

1.4.1. Réarrangement de Curtius

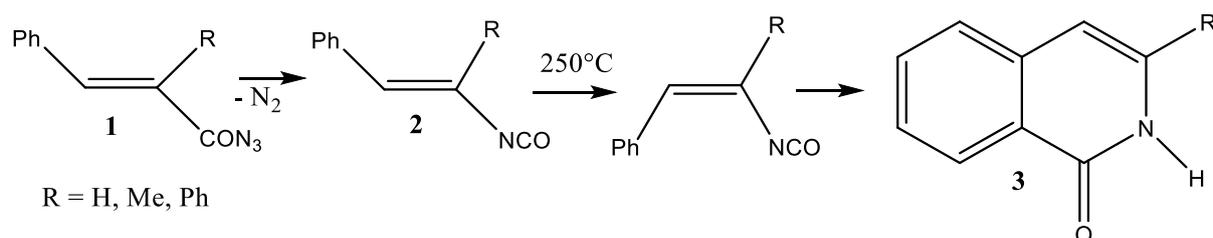
Le **réarrangement de Curtius** (ou **réaction de Curtius** ou **dégradation de Curtius**) est une réaction chimique dans laquelle un **azoture d'acyle** se réarrange en un **isocyanate**. La réaction porte le nom du chimiste allemand Theodor Curtius qui l'a décrite en 1890. Il s'agit d'une thermolyse de la double liaison interne $N=N$ 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 , un acide carbamique instable se forme, qui se décarboxyle spontanément et donne une amine :



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

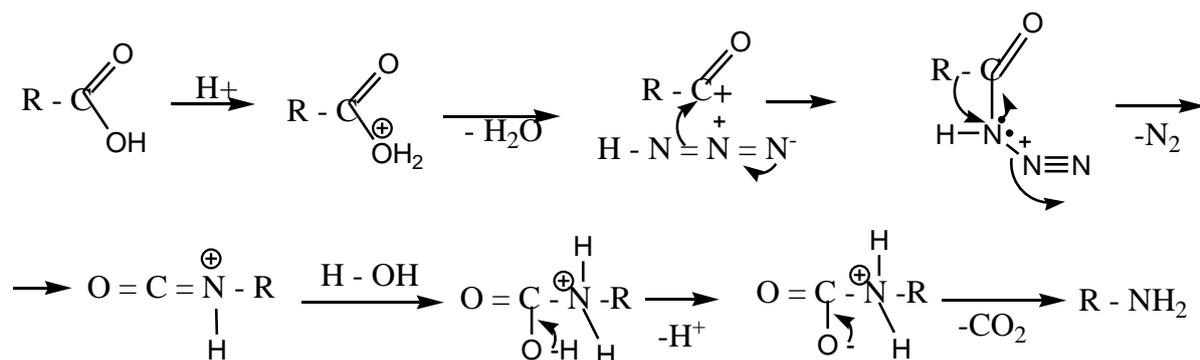


Le réarrangement de Curtius de certains azotures de *trans*-cinnamoyl (1), donnent des isocyanates *trans*- β -styryliques (2), qui sont efficacement isomérisés dans un solvant inerte à 250 ° C pour produire des dérivés de la **isoquinolone** (3) :

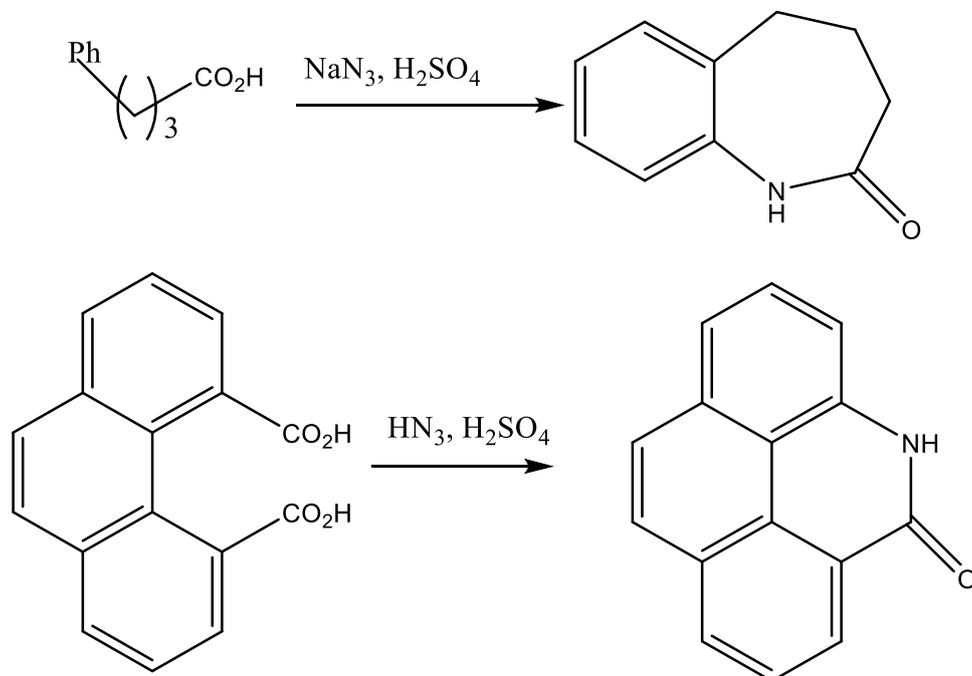


1.4.2. Réarrangement de Schmidt (1924)

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

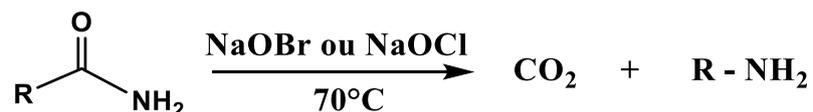


Exemples :



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

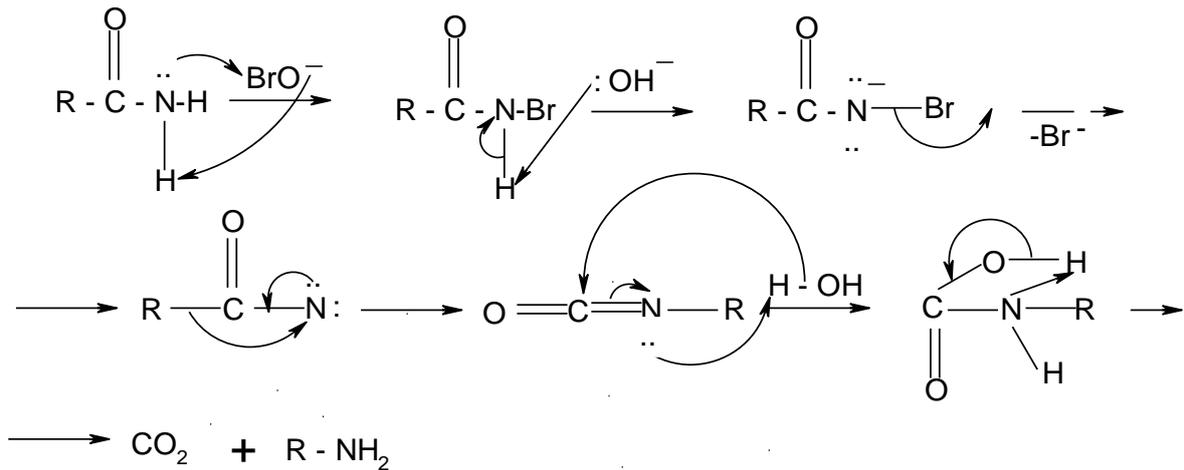
La transformation des **amides carboxyliques** en **amines primaires** avec élimination du CO₂, qui se produit sous l'action des **hypohalogénites** de métaux alcalins :



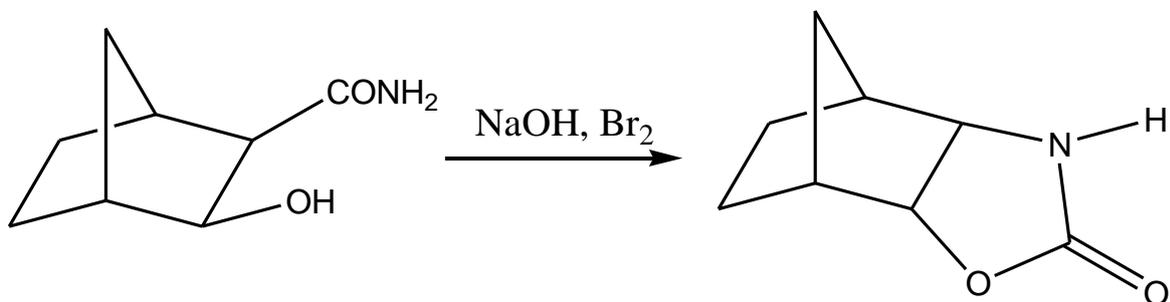
Un amide est ajouté à une solution alcaline aqueuse d'hypohalogénite : un chauffage ultérieur à 40-80°C achève la réaction. Pour augmenter le rendement en amines à partir d'amides d'acides gras supérieurs, la réaction est effectuée en solution alcoolique. Les uréthanes résultants s'hydrolysent facilement en amines.

Mécanisme :

La première étape de la réaction de Hoffmann est la synthèse du N-halogénamide (**2**) qui, sous l'action des alcalis, forme un sel instable. L'étape qui détermine la vitesse de la réaction de Hoffmann est la libération d'un halogène pour former le nitrène (**4**), qui est stabilisé par réarrangement en un isocyanate (**5**) par migration synchrone du groupe R. Ce dernier, lorsqu'il interagit avec H₂O par l'intermédiaire de l'acide carbamique, se transforme en amine (**6**) :

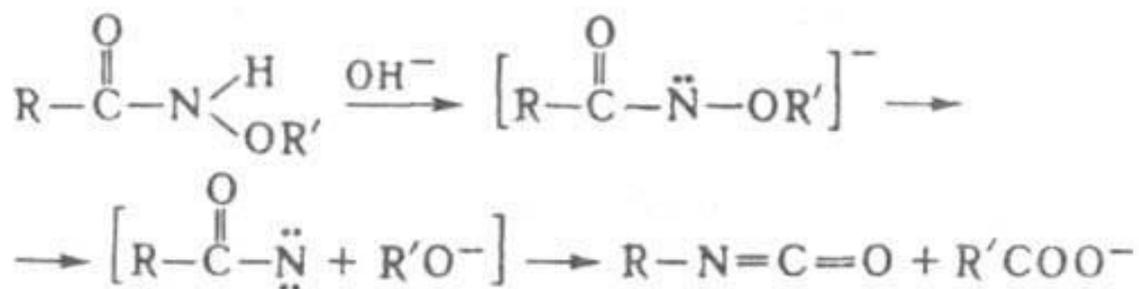


Exemple :



1.4.4. Réaction de Lossen (1871)

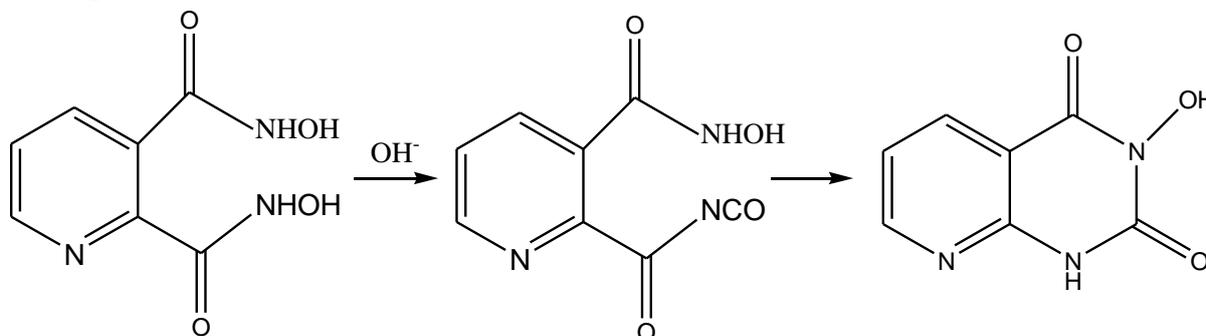
La réaction de Lossen est la transformation des **acides hydroxamiques** ou de leurs dérivés acylés en **isocyanates** par chauffage, avec ou sans agents déshydratants :



R = alkyle, aryle; R' = H, acyle

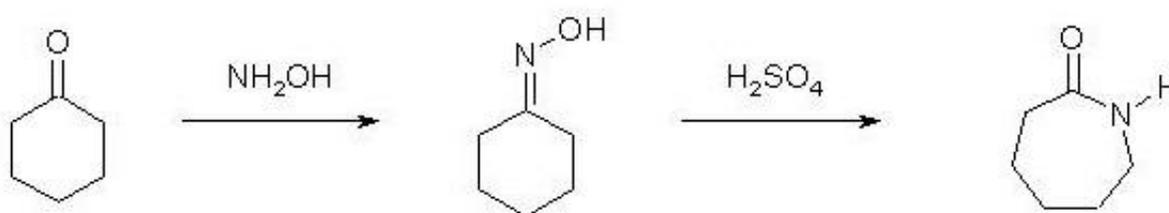
On utilise habituellement comme agents déshydratants P_2O_5 , $SOCl_2$, $(CH_3CO)_2O$, l'acide polyphosphorique... Dans le cas des dérivés acylés, la réaction s'effectue en présence de bases.

Exemple :

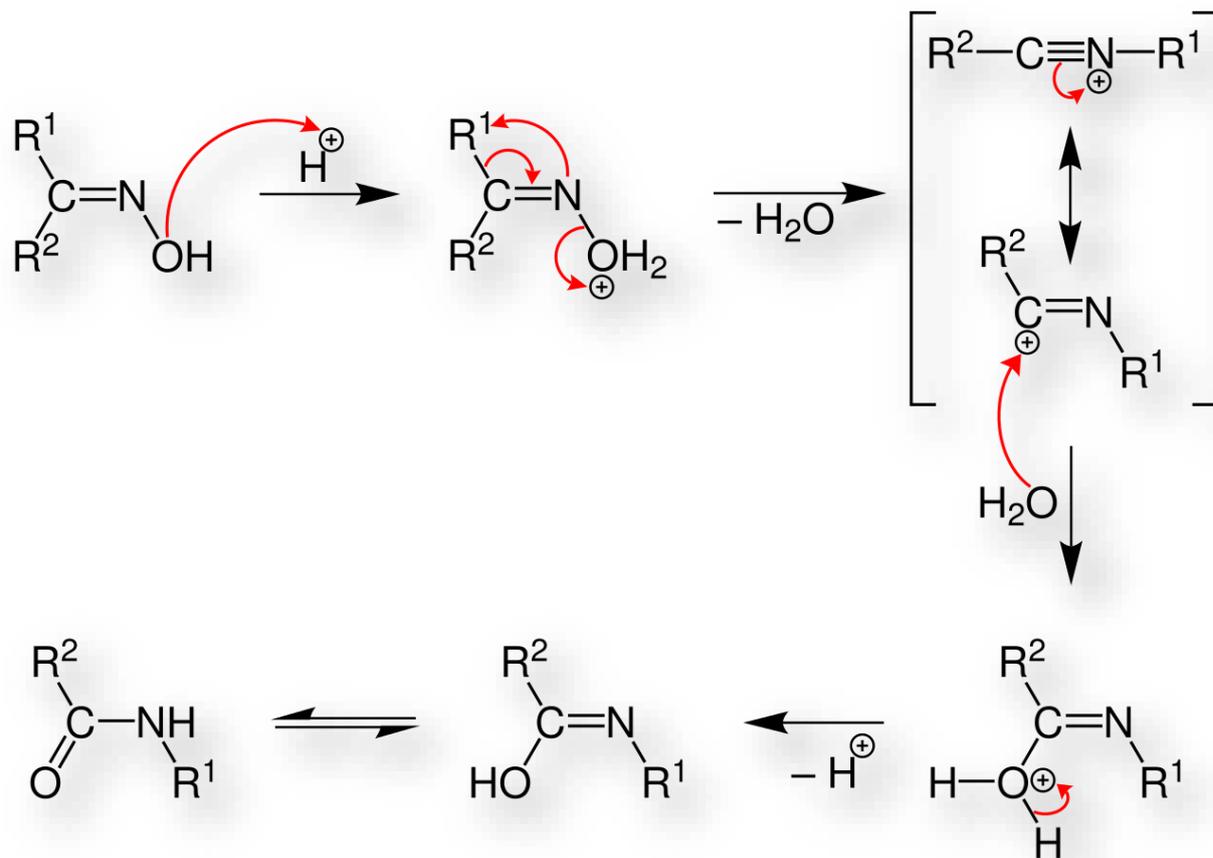


1.4.5. Réarrangement de Beckman

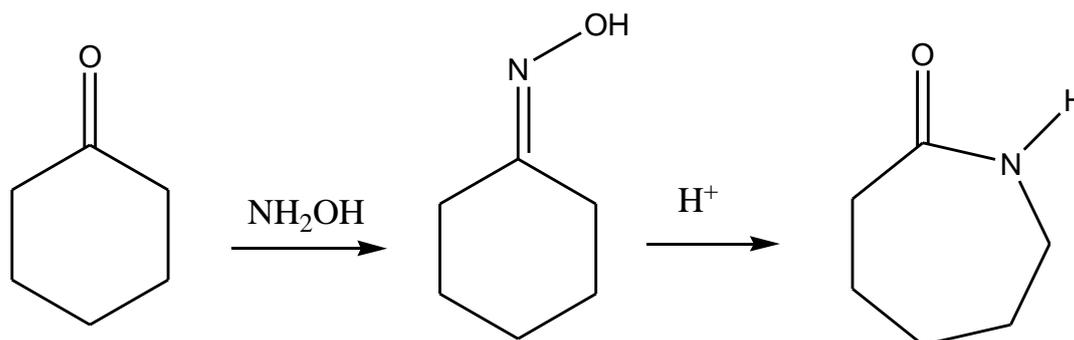
Le réarrangement de Beckmann est une réaction chimique de conversion des **oximes** en **amides** sous l'action d'agents déshydratants acides tels que H_2SO_4 , oléum, etc. Découvert en 1886 par le chimiste allemand **E. O. Beckmann**.



C'est une migration d'un alkyle en position opposée à l'OH d'oxime sur l'atome d'azote déficient en électrons, c'est-à-dire électrophile. C'est un processus concerté :



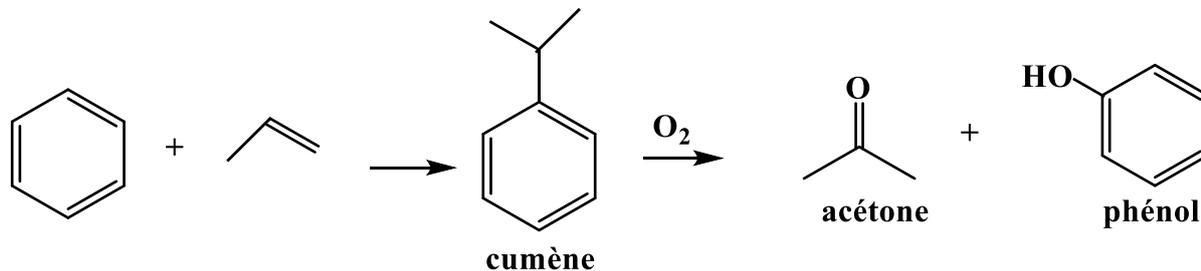
Exemple : Le réarrangement de Beckmann de la **cyclohexanone oxime** est une méthode industrielle de synthèse du **caprolactame**, un monomère du capron (nylon-6) :



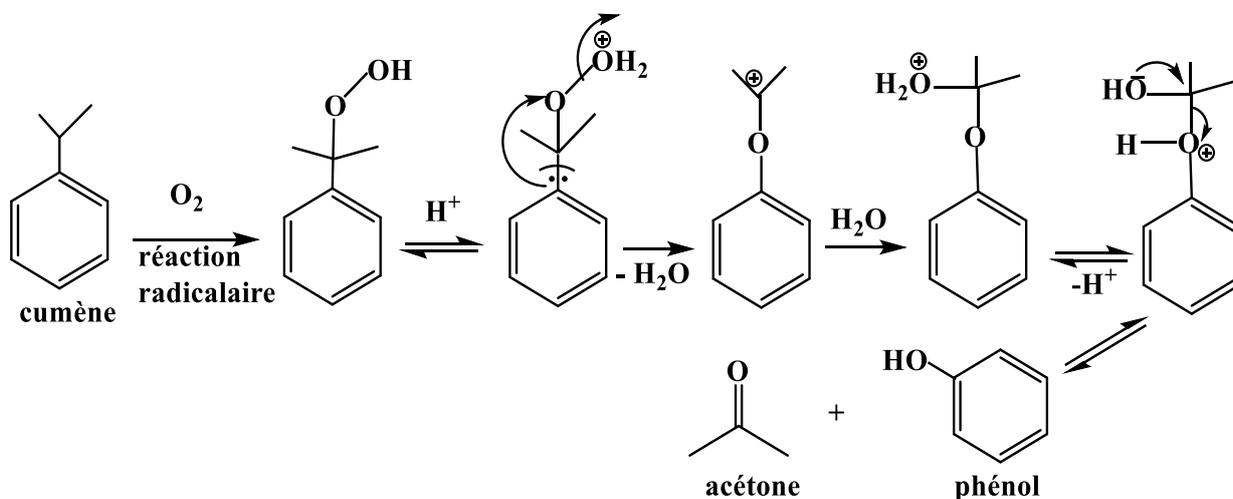
1.5. Réarrangement [1,2] impliquant un oxygène électrophile

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 C_6H_5OH et d'acétone CH_3COCH_3 à partir du benzène C_6H_6 et du propylène $CH_3-CH=CH_2$. Il a été découvert en 1944 par Heinrich Hock et peut-être de façon indépendante dès 1942 par R. Ūdris et P. Sergejev en URSS. Son nom provient du cumène, de formule $C_6H_5CH(CH_3)_2$, produit intermédiaire de cette synthèse. Ce procédé convertit deux composés relativement peu coûteux, 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 une petite quantité d'un initiateur radicalaire. La majeure partie de la production mondiale d'acétone et de phénol repose aujourd'hui sur cette méthode ; en 2003, environ 7 millions de tonnes de phénol ont été produits par ce procédé.

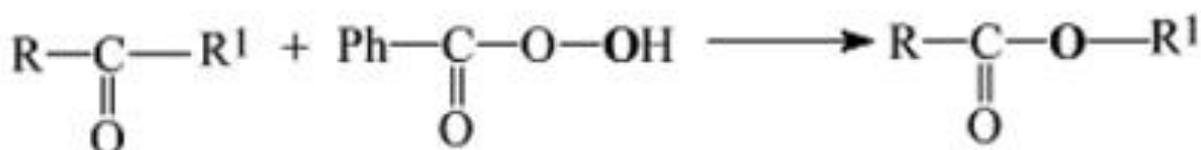


Mécanisme :



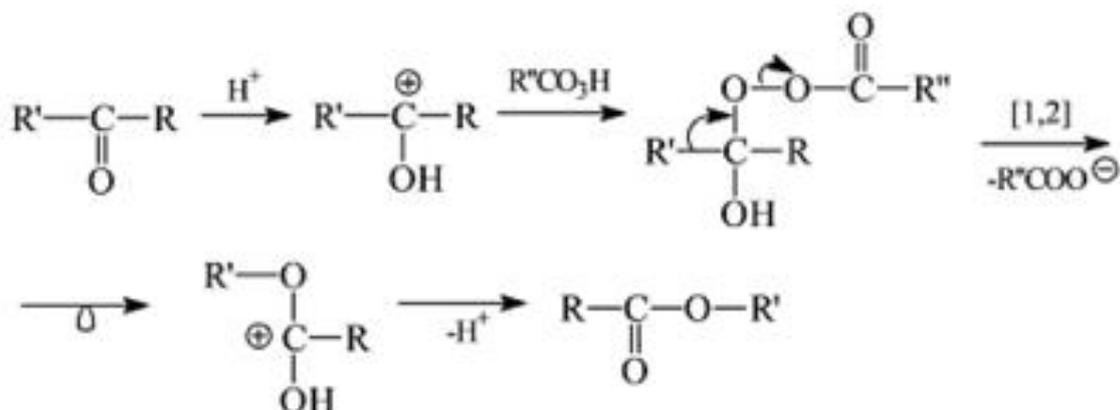
1.5.2. Réarrangement de Baeyer-Villiger

La réaction porte le nom d'Adolf Bayer et Victor Villiger, qui ont signalé la réaction pour la première fois en 1899. Lors du réarrangement de Baeyer-Villiger (oxydation de Baeyer-Villiger), les **cétones** traitées par **peracide** se transforment en **esters** en introduisant un atome d'oxygène à côté du groupe C=O.



Mécanisme :

Dans la première étape du mécanisme de réaction, les peroxyacides protonent l'oxygène du groupe carbonyle. Cela rend le groupe carbonyle plus susceptible d'être attaqué par les peracides. Dans l'étape suivante du mécanisme de réaction, le peroxyacide attaque le carbone carbonyle pour former de l'oxyde de carbonyle. Par un mécanisme concerté, l'un des substituants de la cétone migre vers l'oxygène du groupe peroxyde tandis que l'acide carboxylique est clivé. Ce déplacement [1,2] est considéré comme l'étape déterminante de la vitesse. Et enfin, la déprotonation de l'oxygène du groupe carbonyle donne l'ester :

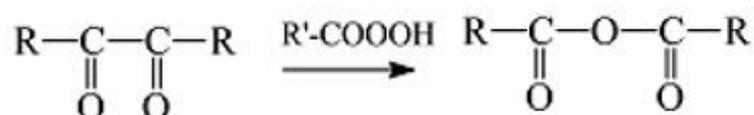


La tendance à la migration est comme dans les réarrangements de Wagner-Meerwein, **H** > **-R_{tert}** > **cyclohexyle** > **-R_{sec}** > **aryle** > **-R_{prim}**.

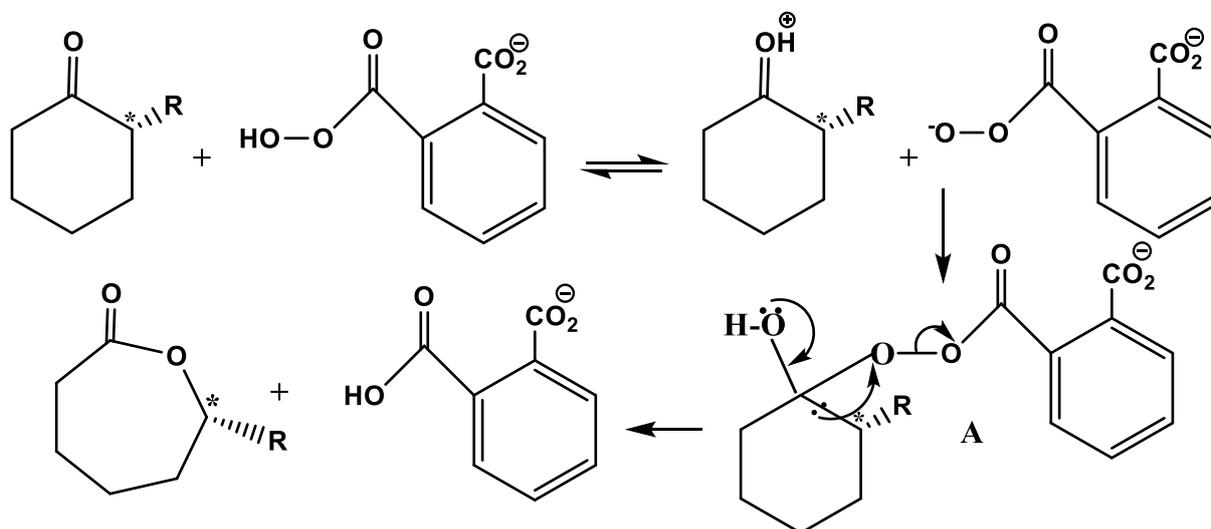
L'hydrogène migre dans les aldéhydes et un acide carboxylique se forme :



Les β -dicétones énolisantes ne réagissent pas, mais les α -dicétones peuvent être transformées en anhydrides :



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



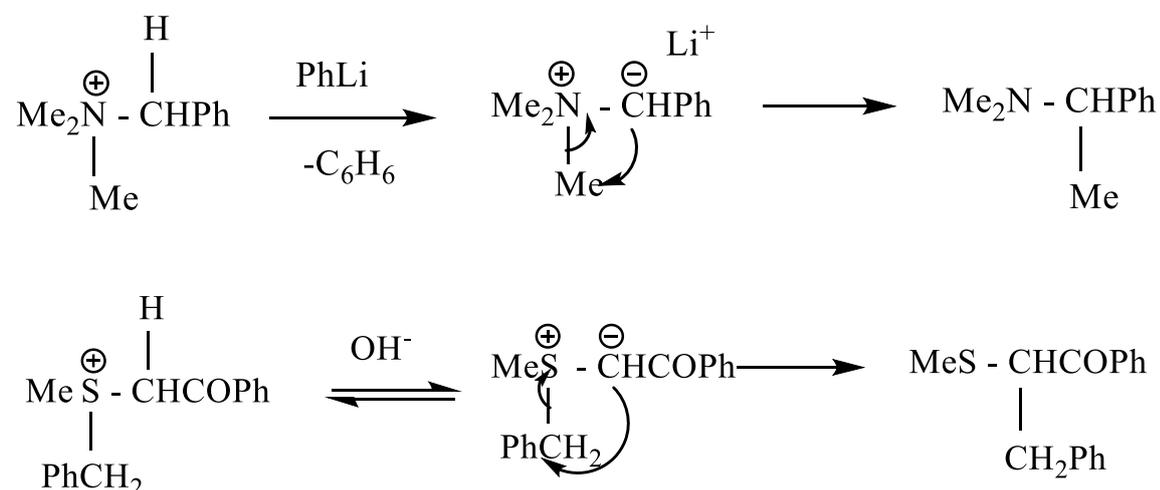
1.6. Réarrangements [1,2] vers un C anionique

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 où ce type de déplacement se fait à partir d'autre atome, comme d'un atome de N ou S vers l'atome de C **anionique**. Un exemple est le réarrangement de **Stevens**.

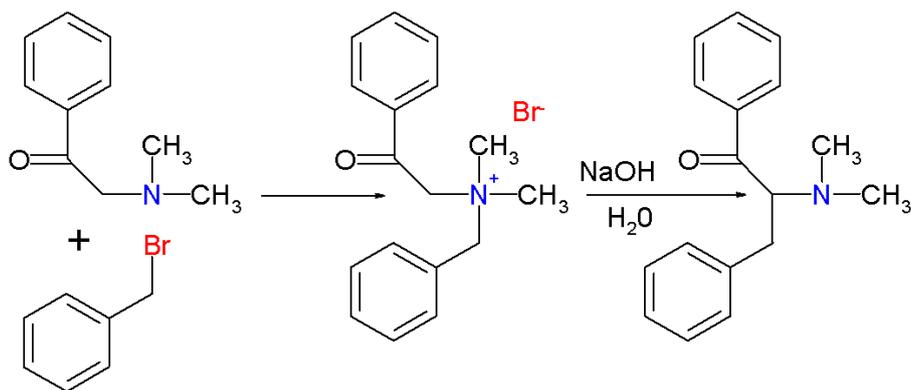
1.6.1. Réarrangement Stevens

Le réarrangement de Stevens est la réaction organique de conversion des **sels d'ammonium quaternaire** et des **sels de sulfonium** en **amines** ou **sulfures** correspondants, en présence d'une base forte dans un réarrangement [1,2].

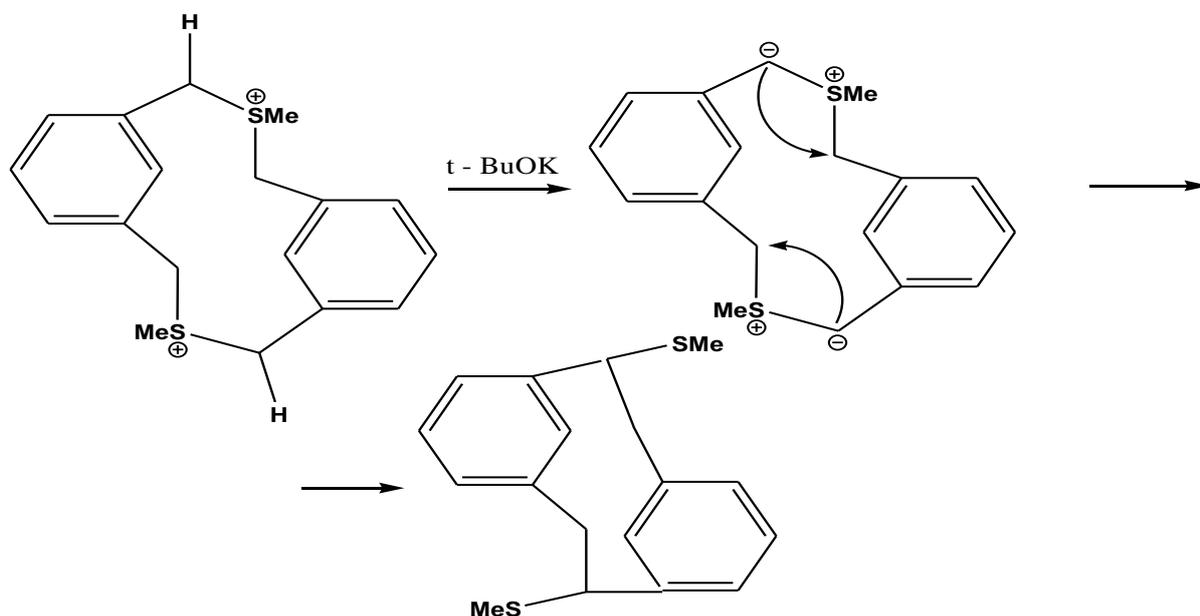
Le mécanisme de réaction de réarrangement de Stevens est l'un des mécanismes de réaction les plus controversés en chimie organique. La clé du mécanisme de la réaction de réarrangement de Stevens est la formation de **l'ylure** après déprotonation du sel d'ammonium avec une base forte :



Les réactifs peuvent être préparés par alkylation des amines et sulfures correspondants. La publication originale de Thomas S. Stevens en 1928 traitait de la réaction du 1-phényl-2-(N,N-diméthylamino)éthanone avec le bromure de benzyle pour donner le sel d'ammonium, suivie d'une réaction de réarrangement avec de l'hydroxyde de sodium dans l'eau pour le amine réarrangée :



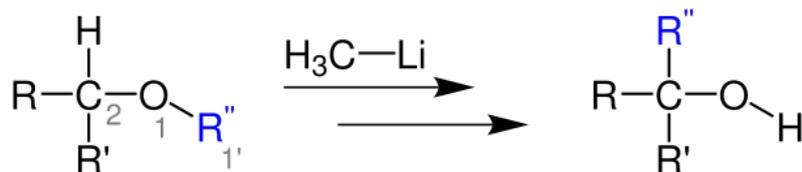
Exemple :



1.6.2. Réarrangement de Wittig [1,2]

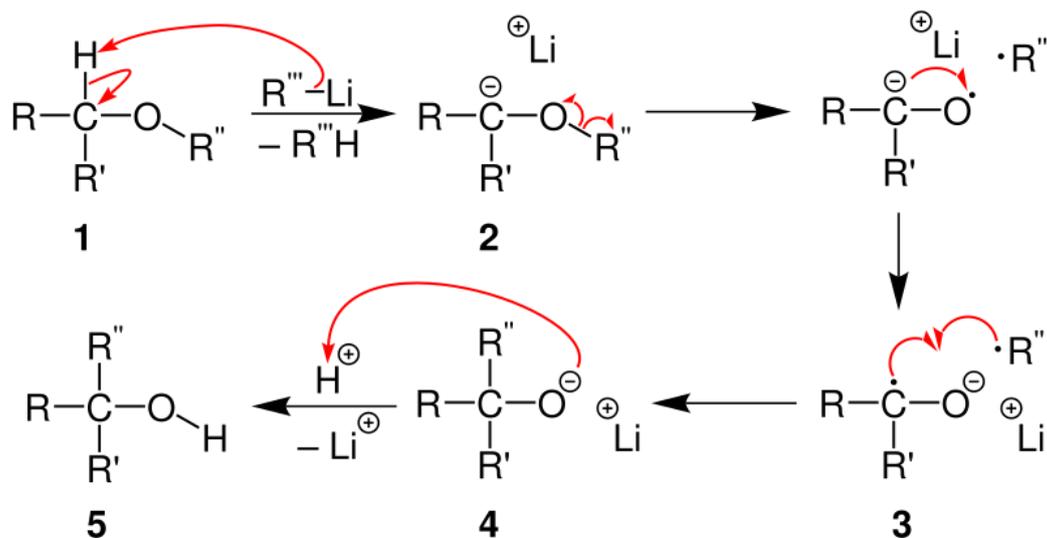
Il a été décrit pour la première fois en 1942 par le chimiste allemand lauréat du prix Nobel **Georg Wittig** (1897-1987) et nommé plus tard en son honneur.

Dans ce réarrangement, les **éthers allylique** et **benzénique** sont réarrangés en **alcool** à l'aide d'un composé **organolithien** :

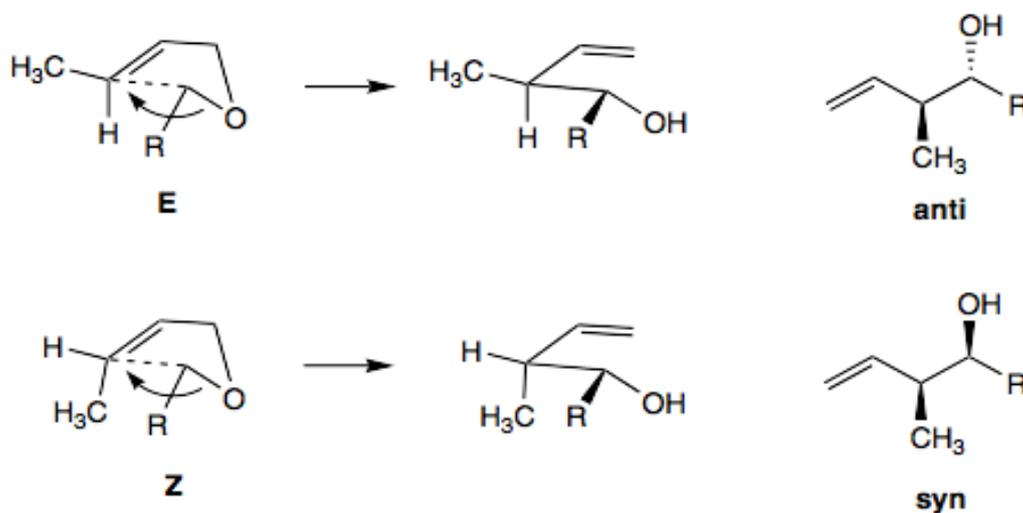


Mécanisme :

Dans la première étape de la réaction, l'éther **1** est déprotoné avec un composé organolithien. L'anion radical cétyle **2** et le radical alkyle sont formés à partir de l'anion **2** à la suite d'un clivage de liaison homolytique et d'un réarrangement ultérieur. L'alcoolate de lithium **4** est formé par la recombinaison de deux radicaux et enfin un alcool substitué **5** par traitement acide :



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*.

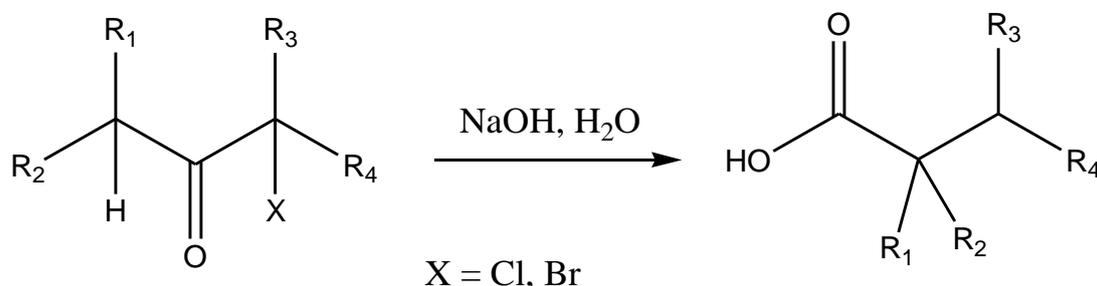


La diastéréosélectivité peut être forte pour l'alcène *Z* en présence d'un groupe alcynyle, alcényle ou aryle stabilisateur d'anion. La diastéréosélectivité en général moindre avec les alcènes *Z*. Les groupes hydrocarbures préféreront en général une orientation *exo* dans l'état de transition de type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

1.7. Réarrangement de Favorskii [1,3]

Cette réaction est appelée la transposition de Favorskii, en l'honneur du chimiste russe qui l'a découverte 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:

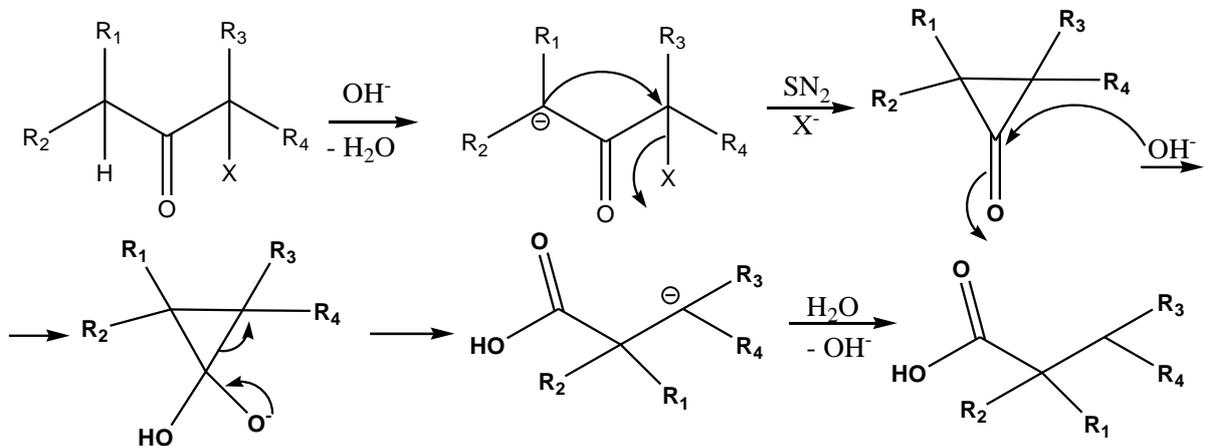


Mécanisme :

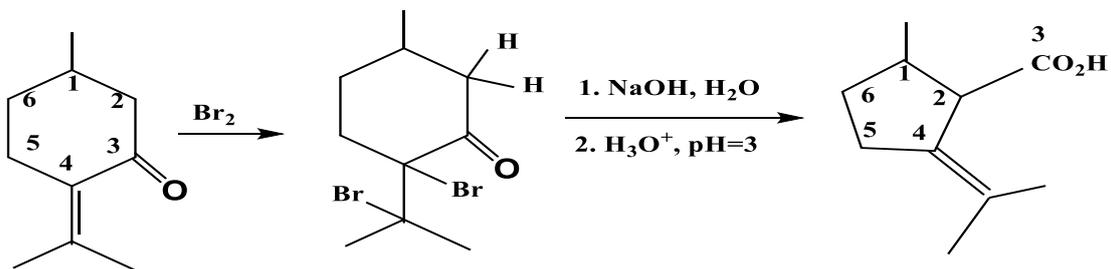
Le mécanisme de réarrangement implique la formation de cyclopropanone à un stade intermédiaire. Sous l'action de l'ion hydroxyle, le cycle cyclopropanone s'ouvre, un transfert de protons se produit et le produit final se forme. Les cyclopropanones peuvent être isolées dans de nombreux cas.

En présence d'un atome d'hydrogène énoisable dans **α -halocétone** initiale, sa déprotonation se produit, avec formation d'un **énolate**, qui est cyclisé intramoléculairement pour former un **cyclopropanecétone** intermédiaire. Le groupe céto du cyclopropanecétone subit une attaque nucléophile par un

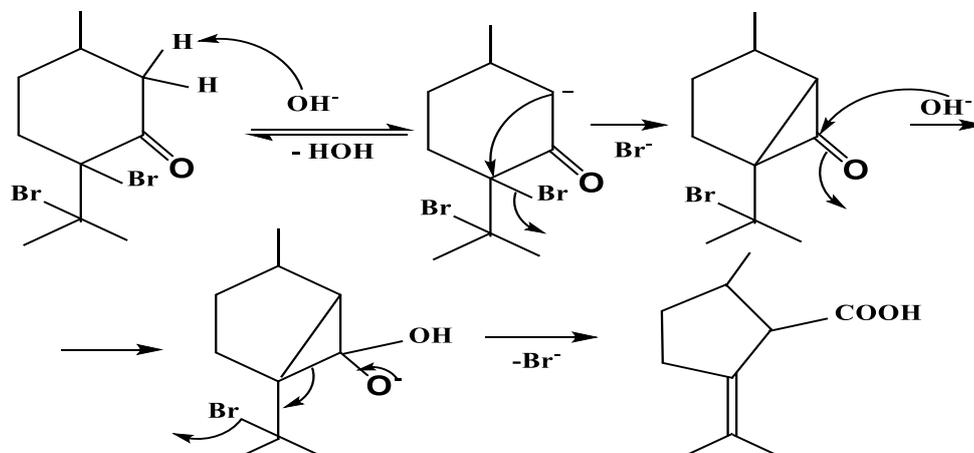
hydroxyle (ou alcoolate) pour former le composé suivant, ce qui conduit à l'ouverture du fragment cyclopropanique pour former un **carbanion**. Une protonation supplémentaire donne le produit de réaction final :



Exemple :

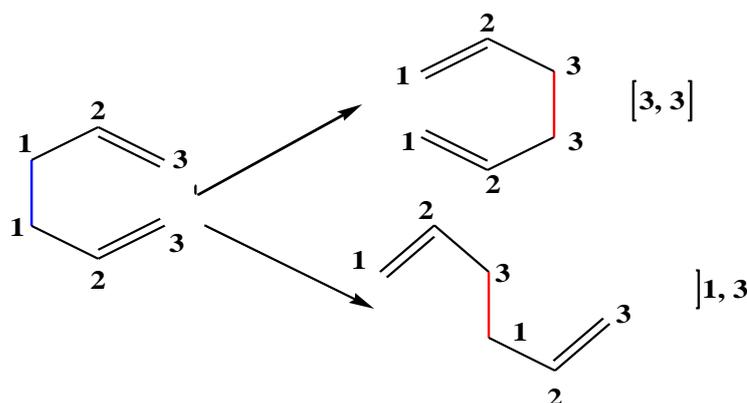


Mécanisme:



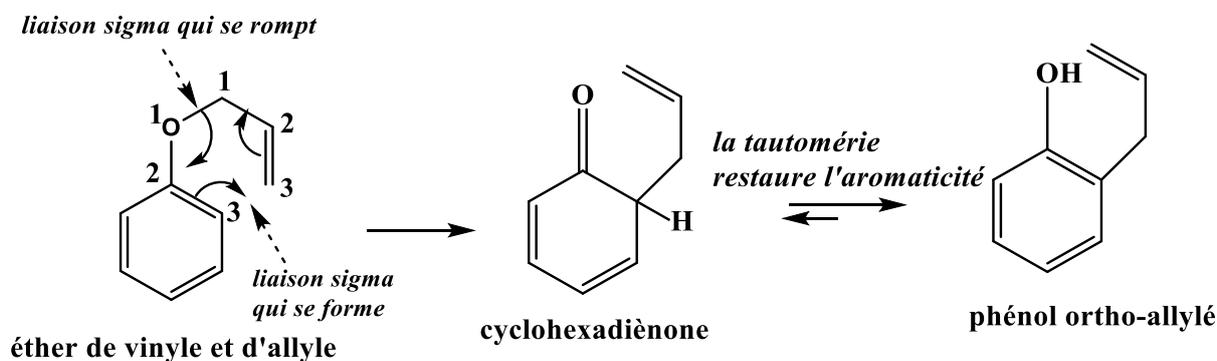
1.8. Réarrangements sigmatropiques

Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions dans lesquelles la liaison σ se déplace vers une nouvelle position dans le système conjugué. Le système est numéroté à partir des atomes auxquels la liaison migrante est attachée :



1.8.1. Réarrangement de Claisen [3,3]

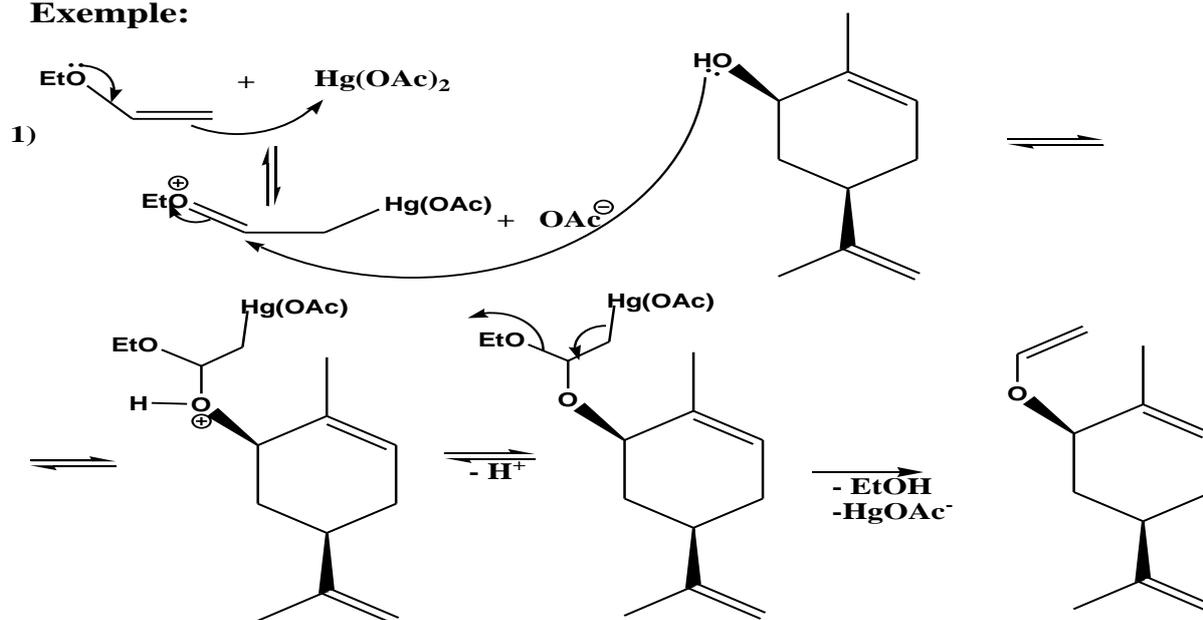
Le **réarrangement de Claisen** (à ne pas confondre avec la condensation du même nom) est une réaction chimique de formation d'une liaison C-C, découverte par Rainer Ludwig Claisen. Lorsque l'**éther allylvinylique** est chauffé, une transposition **sigmatropique-[3,3]** se produit avec formation d'un composé **carbonylé γ,δ -insaturé**. Les chiffres indiquent le nombre d'atomes dans les fragments réarrangés. 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.



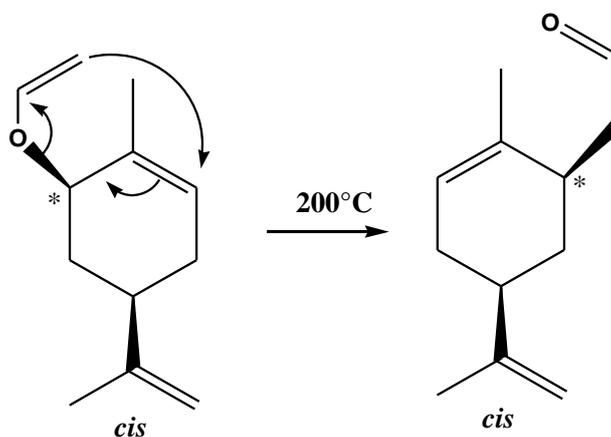
Cette réaction est une procédure synthétique efficace. En effet, elle peut être réalisée de manière **chimio-**, **régio-**, **diastéréo-**, ou **énantiosélective**. L'intérêt synthétique de cette méthode a d'ailleurs suscité l'élaboration de nombreuses versions différentes.

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

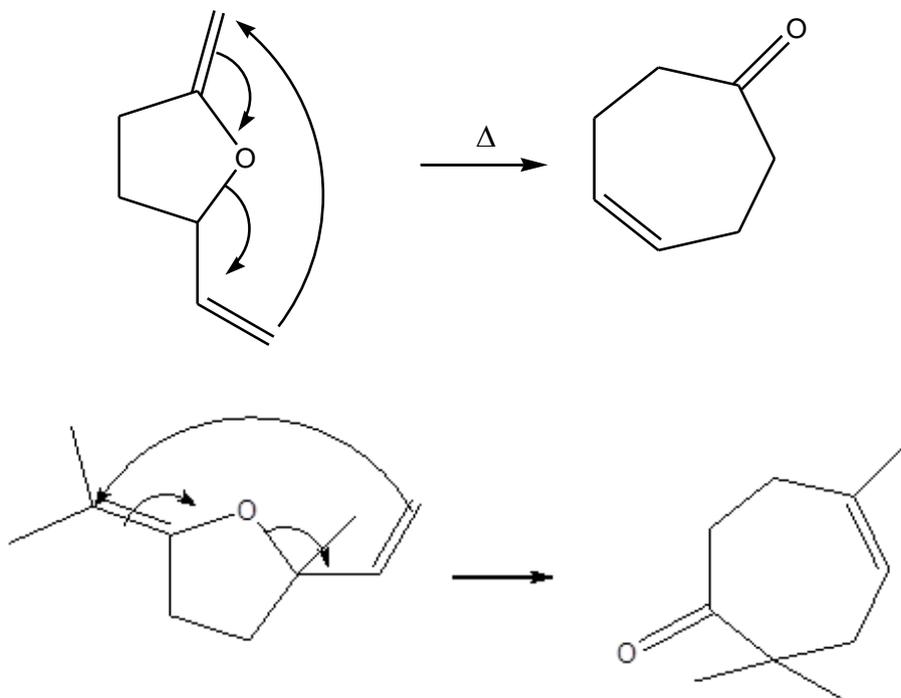
Exemple:



L'**éther** obtenu est converti par chauffage en **aldéhyde** *via* un réarrangement de Claisen. L'éther et aldéhyde sont des cyclohexenes 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**.

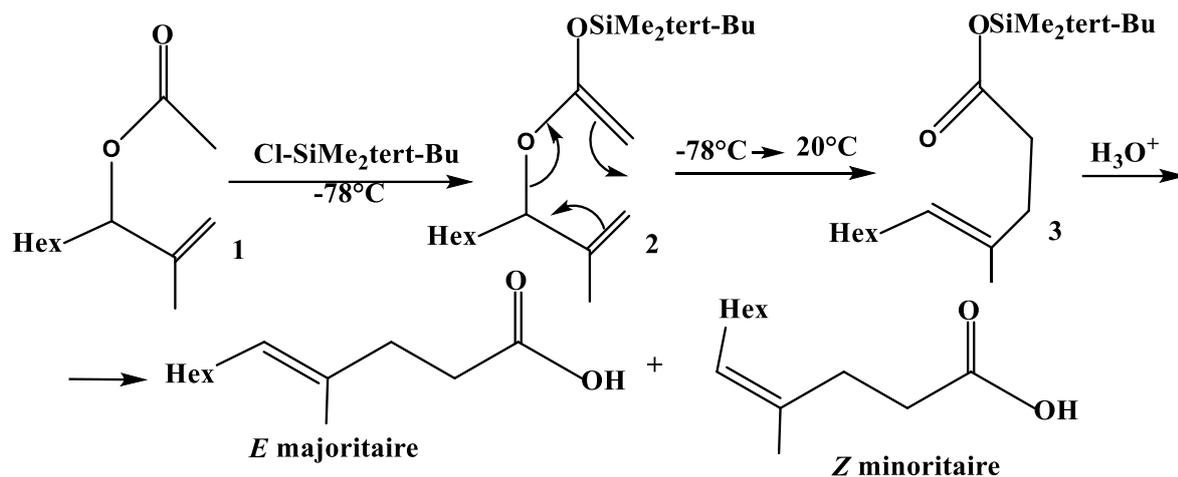


Dans les **éthers allyliques**, le réarrangement de Claisen peut impliquer non seulement le groupe aryle, mais aussi le groupe **alcényle** :

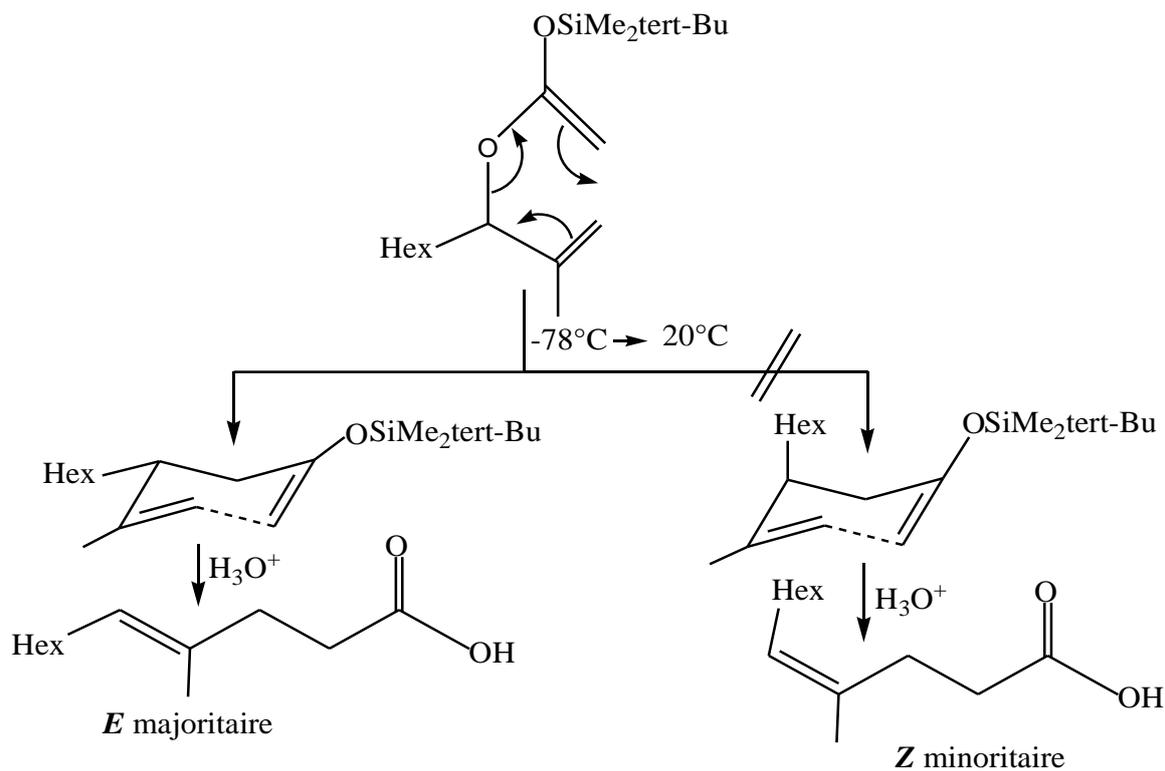


1.8.2. Réarrangement de Claisen-Ireland

Les acétals de **O-allyl-O-silylcétène** sont formés à partir d'éthers allyliques. Ces derniers subissent un réarrangement [3, 3] lorsqu'ils sont ramenés à température ambiante. Il s'agit d'une variante Claisen :

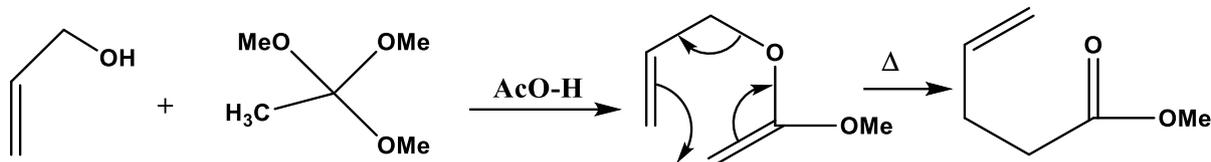


L'état de transition est à 6 chaînons, le stéréoisomère *E* est formé d'une conformation moins encombrée stériquement – le radical **Hex** est en position équatoriale :

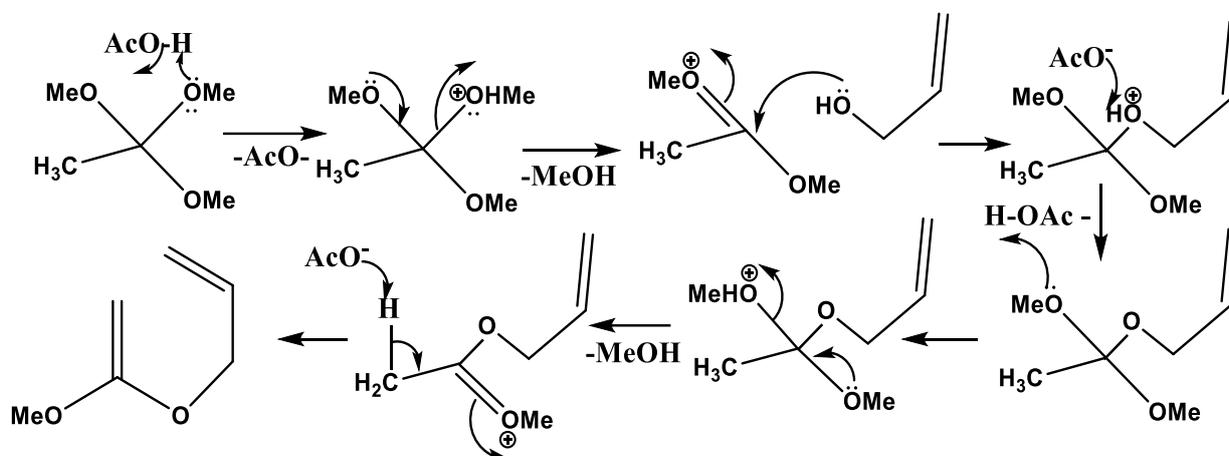


1.8.3. Réarrangement de Claisen-Johnson

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

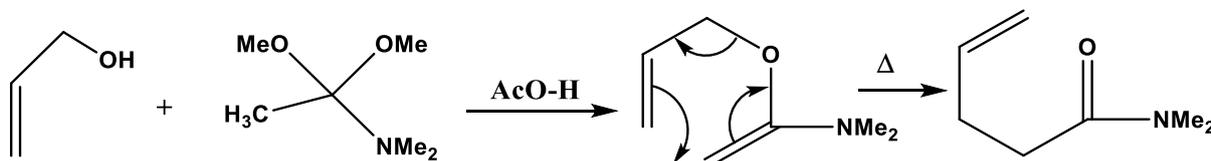


Mécanisme:

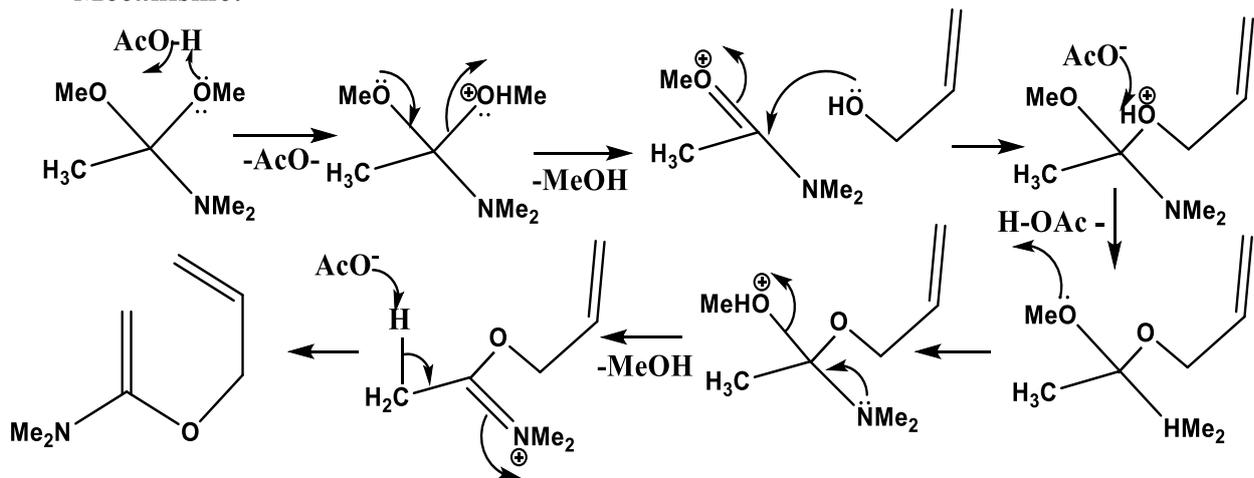


1.8.4. Réarrangement de Claisen-Eschenmoser

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

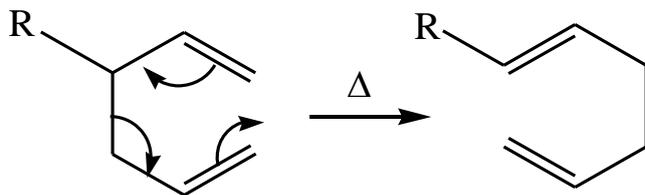


Mécanisme:

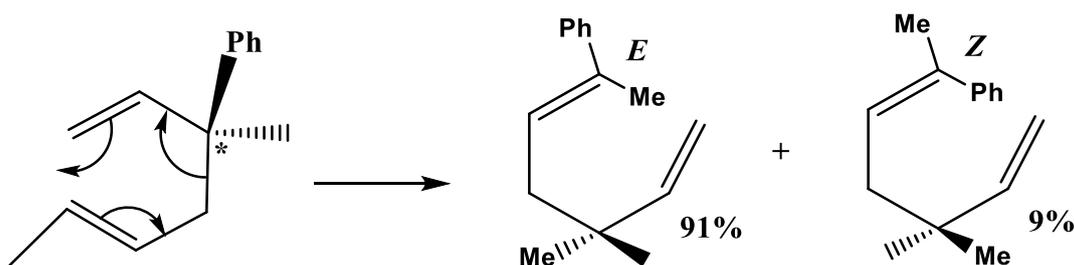


1.8.5. Réarrangement de Cope

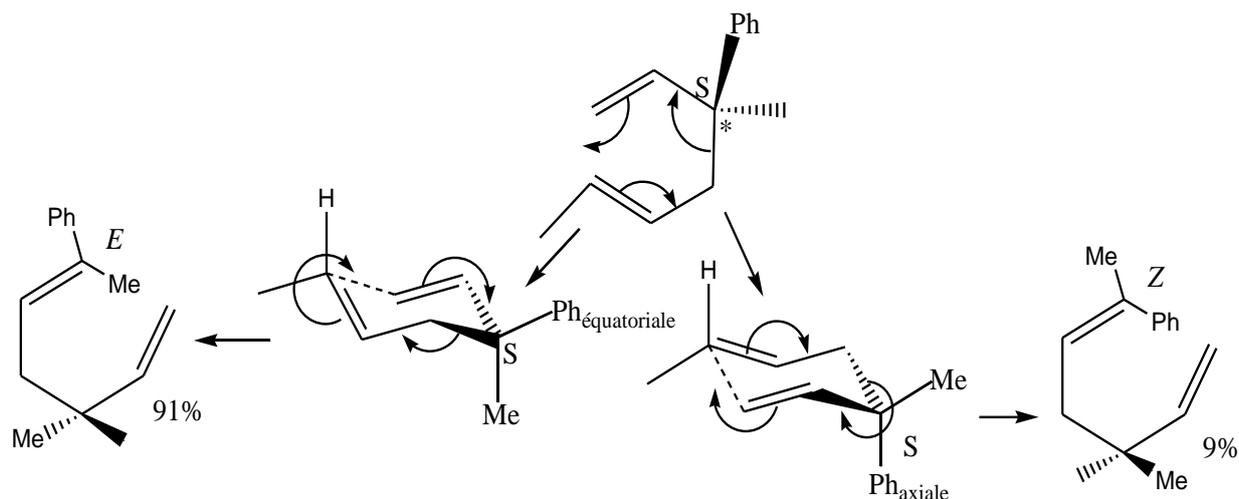
Le réarrangement de Cope est une transposition sigmatropique-[3,3] des diènes-1,5 analogue au réarrangement de Claisen.



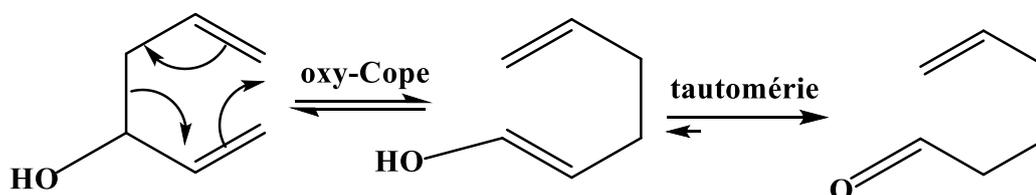
Exemple :



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 réarrangement de Cope, si l'alcool est déprotoné. Alors la tautomérie en faveur de la double liaison C=O déplace l'équilibre :



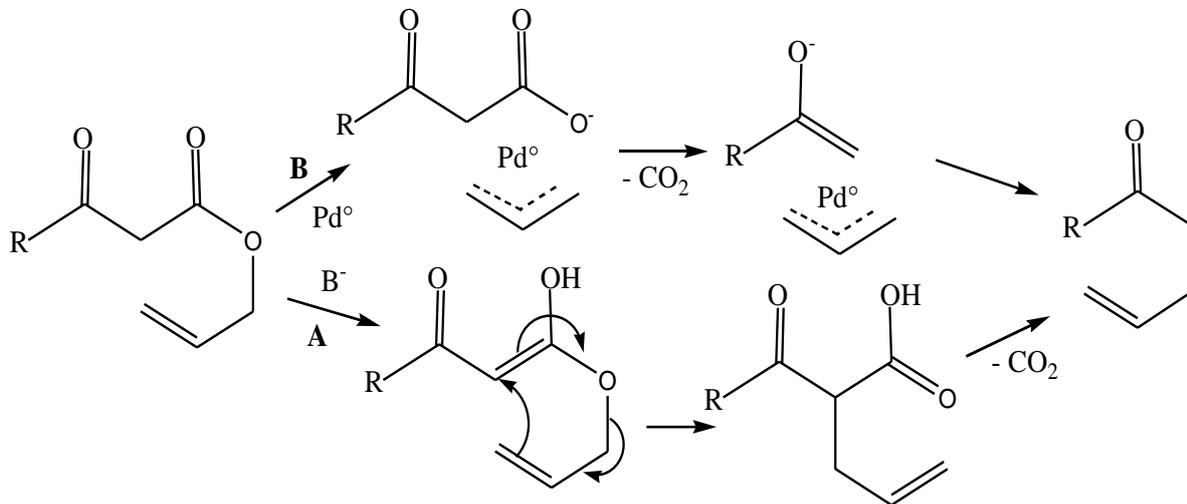
1.8.6. Réarrangement de Carroll

Le réarrangement de Carroll est une transformation des esters β -cetoallyliques en acides α -allyl- β -cétocarboxyliques. Elle est accompagnée d'une décarboxylation et le produit final est la γ,δ -allylcétone. Le réarrangement de 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 à une haute température (voie A) et passe par un intermédiaire énol qui se réarrange ensuite selon le réarrangement de Claisen. La dernière étape est la

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.

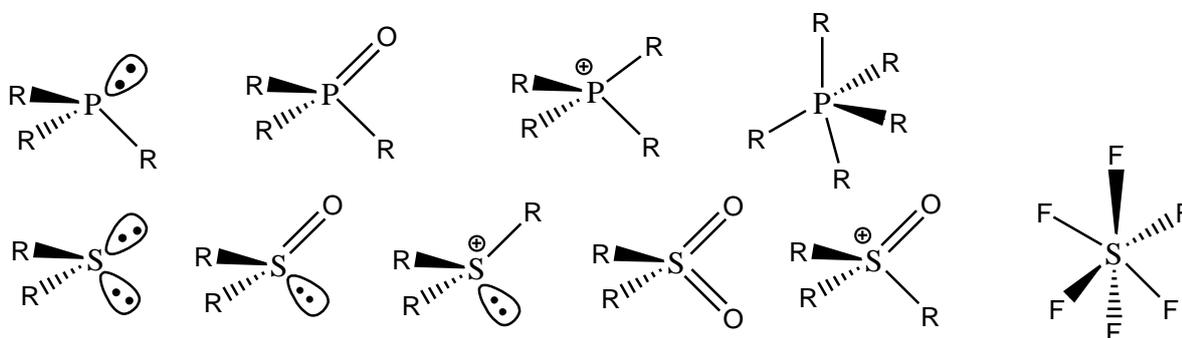


Chapitre IV. REACTIONS D'OLEFINATION

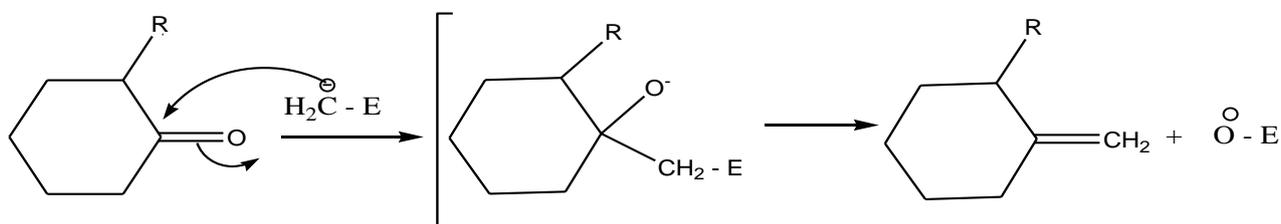
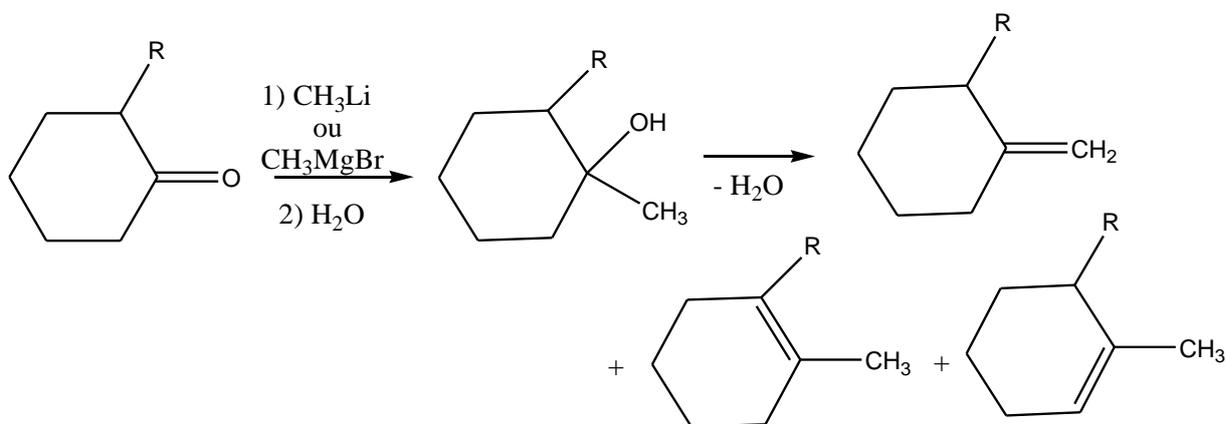
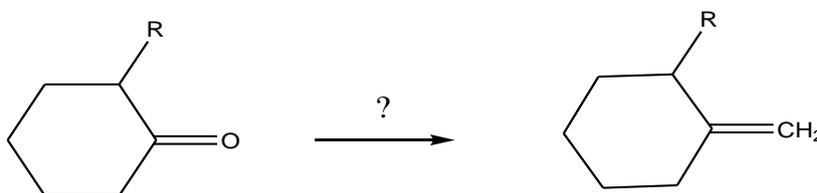
Rappel : PHOSPHORE ET SOUFRE

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: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$

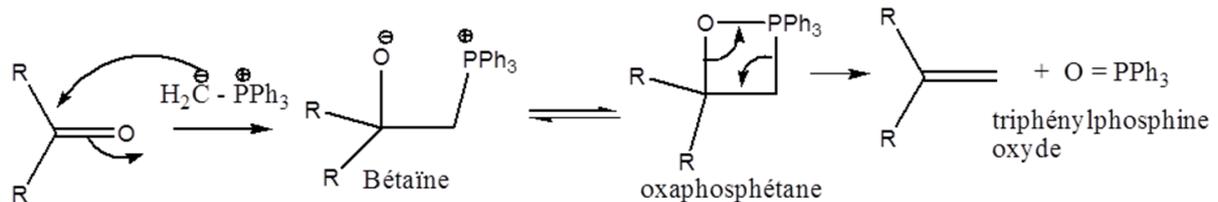


REACTIONS D'OLEFINATION



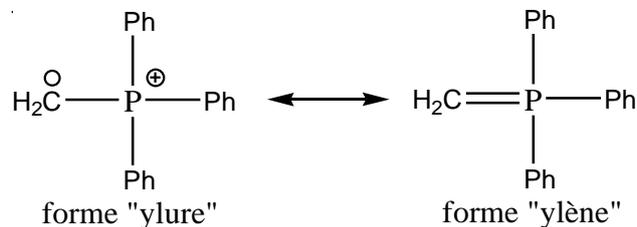
1. Réaction de Wittig

La réaction de Wittig est l'interaction d'aldéhydes ou de cétones avec des ylures de phosphore (alkylidènephosphoranes), conduisant à la formation d'un oxyde d'alcène et de triphénylphosphine.



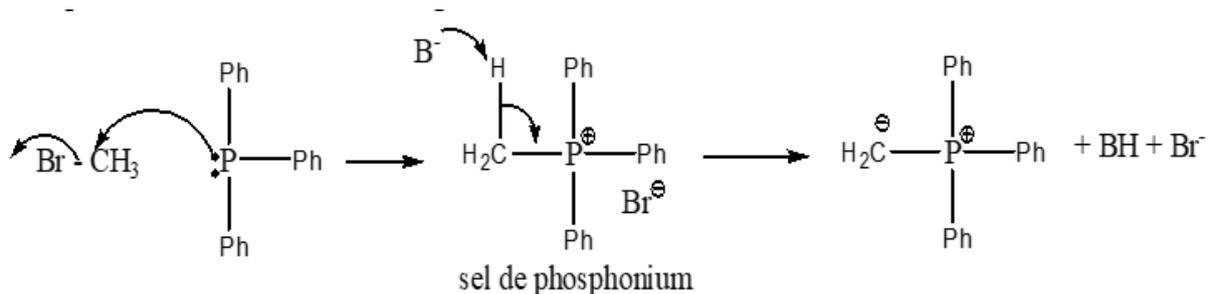
La réaction a été découverte en 1954 par G. Wittig. Pour la découverte de cette réaction, il a reçu le prix Nobel de chimie en 1979.

Les ylures sont des molécules neutres dans lesquelles des charges opposées sont spatialement séparées, comme par exemple dans l'acide aminé H₃N⁺-CH₂COO⁻.



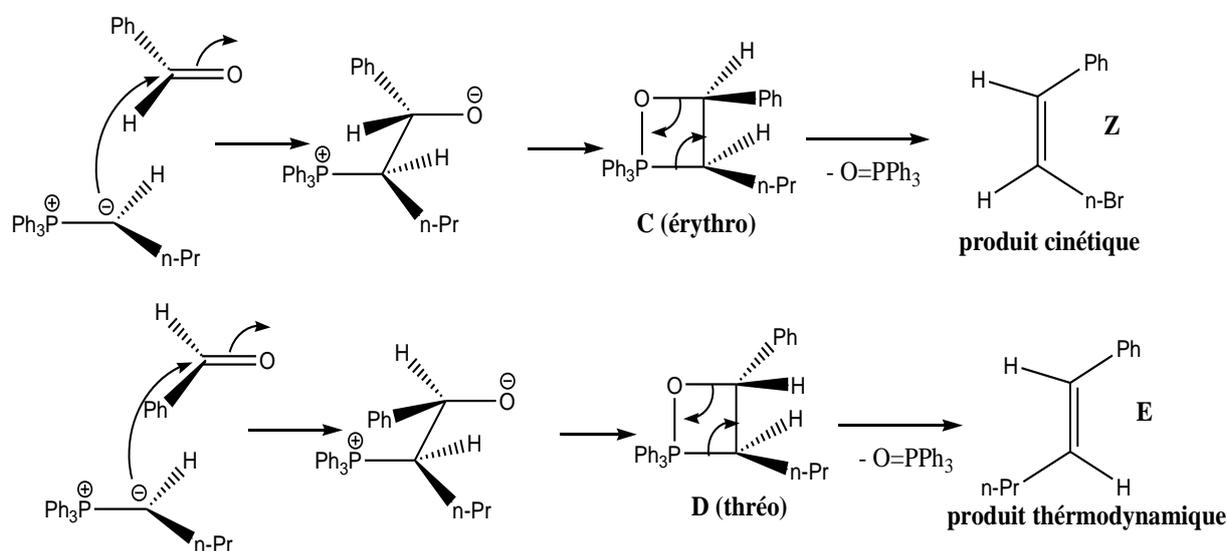
Les ylures sont généralement utilisés fraîchement préparés.

Les réactifs de Wittig sont généralement préparés à partir des sels correspondants, qui à leur tour sont formés par la réaction de triphénylphosphine avec des halogénures d'alkyle :



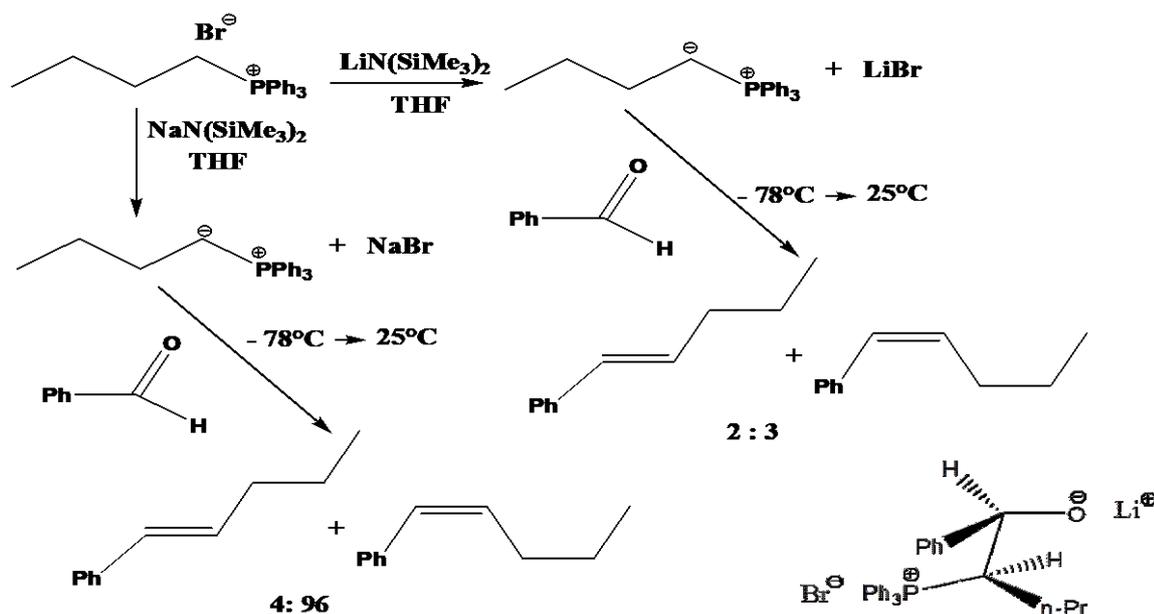
• **Stéréosélectivité de la réaction de Wittig**

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 :



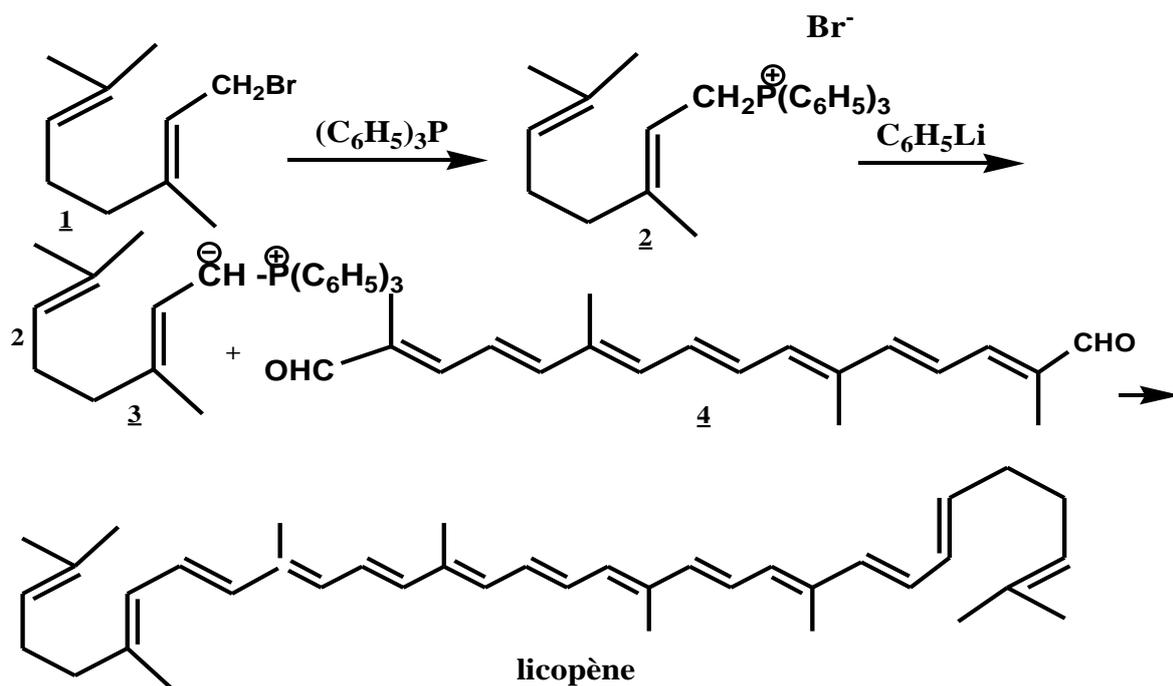
Si le contre-ion est gros, la formation de l'oxaphosphétane est rapide, on est sous contrôle cinétique, il se forme l'oxaphosphétane *érythro* donc l'oléfine **Z**. Si le contre-ion est petit, la formation de l'oxaphosphétane est lente, on est sous contrôle thermodynamique, il se forme l'oxaphosphétane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

Exemple:

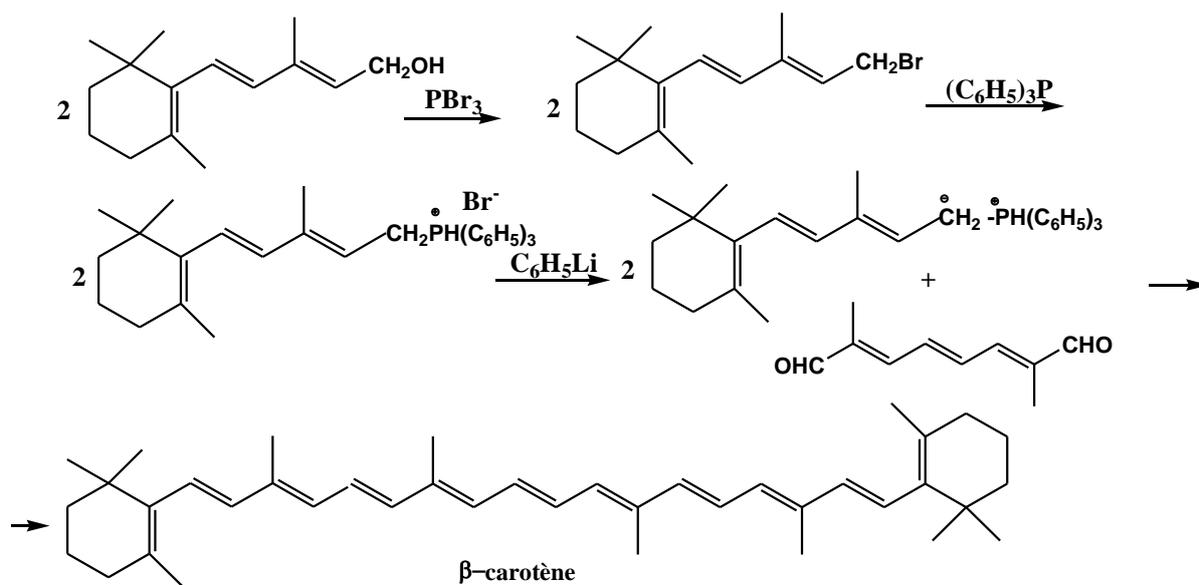


Réaction de Wittig est une méthode très utile pour la synthèse des chaînes carbonées polyinsaturées qui permettent de synthétiser les composés complexes de la structure souhaitée. Donc, réaction de Wittig a ouvert de larges perspectives pour la synthèse des **terpènes, caroténoïdes et vitamine A**. Jusqu'à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

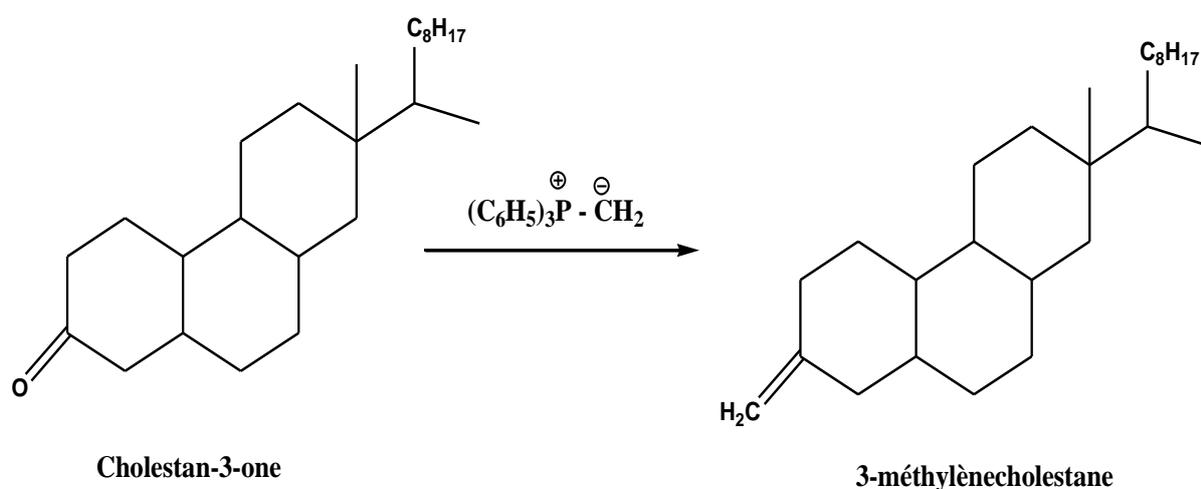
Par exemple, à la base de la réaction Wittig, une méthode simple de la synthèse de la lycopène (pigment naturel des tomates) a été élaborée. Le bromure de géranyle (**1**) obtenu par la bromation du linalol (produit industriel) a été réagi avec le triphénylphosphine pour donner un sel phosphonium cristallin (**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%):



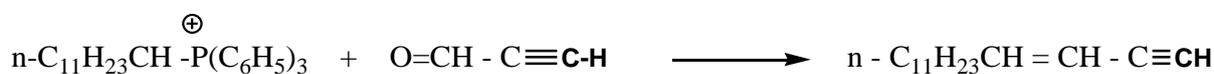
En suivant le même schéma, on obtient β -carotène, pro-vitamine A



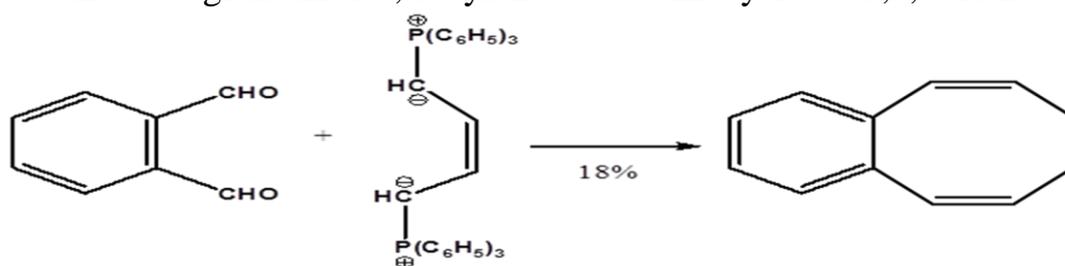
La réaction de Wittig est largement appliquée dans la synthèse d'une série de stéroïdes pour l'introduction d'un groupe méthylène. Les cétones stéroïdiennes réagissent avec méthylènetriphenyle dans les conditions douces pour former le méthilénestéroïdes de haute pureté, ce qui est difficile à préparer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



Réaction de Wittig peut être utilisée 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:

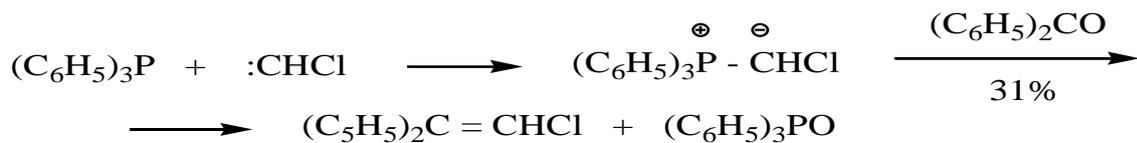


Il est de grand intérêt, la synthèse du benzocycloocta-1,3,7-triène:



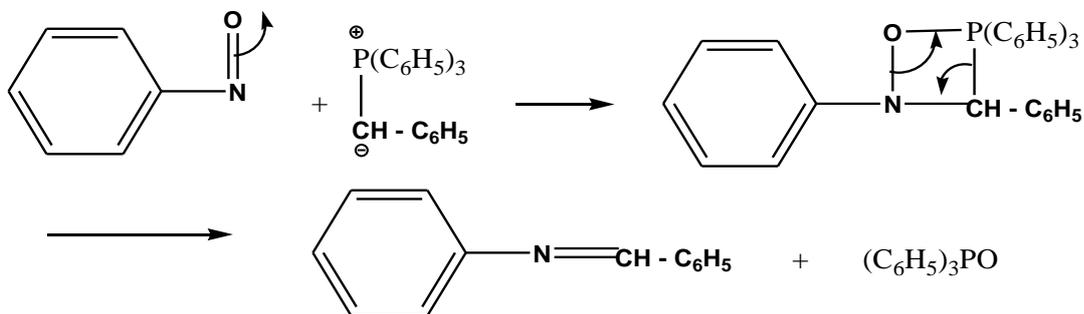
- **Synthèse des halogénoalcènes**

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 carbonylés de la manière habituelle:

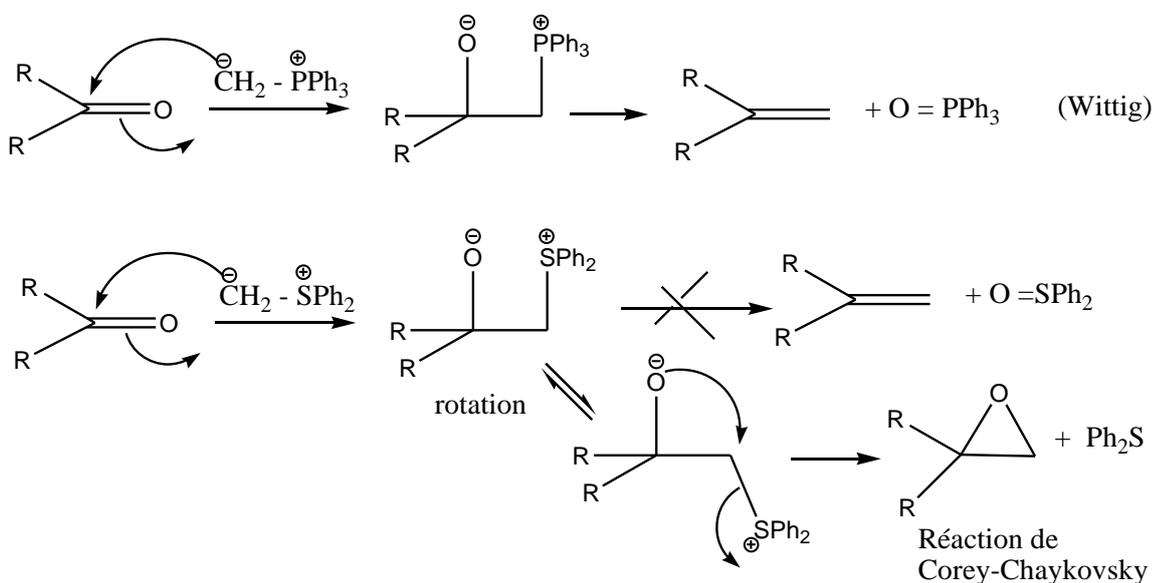


- **Réaction avec des nitroso composés**

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 :

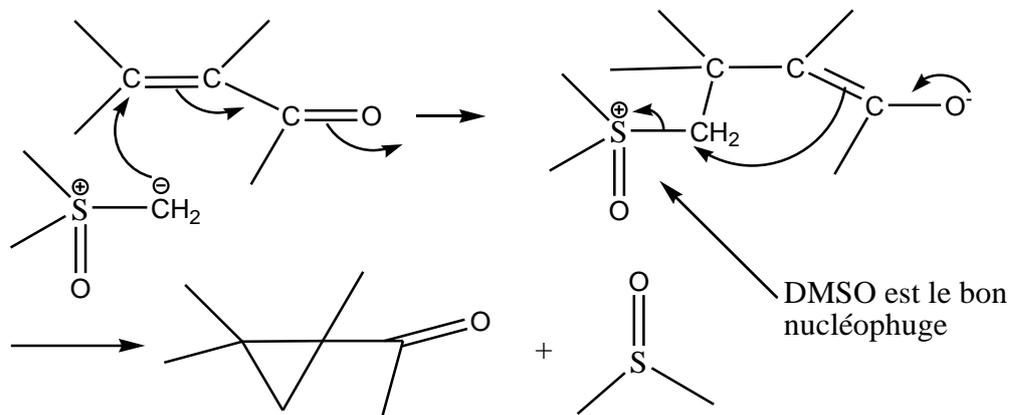


2. Ylures de soufre (sulfonium et sulfoxonium)



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

Dans le cas de l'ylure de **sulfoxonium**, on observe une addition en 1,4 qui conduit alors à la synthèse de cyclopropane à la place d'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.

