

Les carbonyles (partie 1)

- | | |
|---|---|
| 1. Introduction | 9. Addition suivie d'élimination |
| 2. Propriétés physiques et spectroscopiques | 10. Réactions avec amines primaires et dérivés |
| 3. Structure géométrique et électronique | 11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et variantes |
| 5. Addition nucléophile sur le carbonyle | 12. Autres réactions d'oléfinations |
| 6. Réduction des carbonyles | 13. Réactions sur l'atome de soufre : Corey-Chaykovsky |
| 7. Oxydation des carbonyles | 14. Accès aux alpha hydroxyacides et acides aminés |
| 8. Diastéréosélectivité des additions :
Modèle de Cram et de Felkin
Conformation gelée, allylations | |

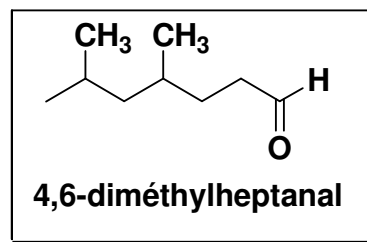
1. Introduction

• Les aldéhydes :

Le mot aldéhyde est obtenu à partir de l'expression «**alcool déshydrogéné**» : obtenus par deshydrogénation : oxydation d'alcools primaires.

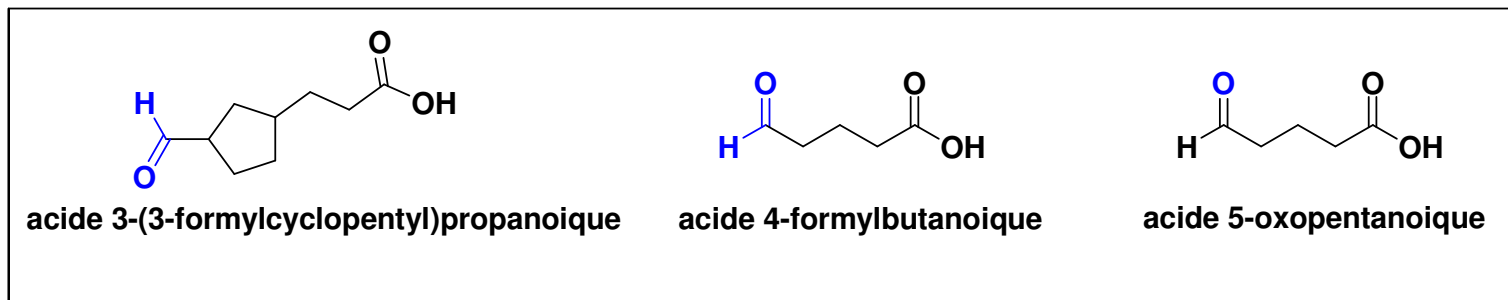
En nomenclature systématique, les aldéhydes monofonctionnels sont des alcan**als** :

- **Dérivé des alcanes**
- **Suffixe –e remplacé par –al**
- **Carbone aldéhydique est le n°1 dans la chaîne**



Si l'aldéhyde contient d'autres groupes prioritaires, comme un groupe carboxy :

- soit l'**atome d'oxygène** doublement est compté comme un substituant et se nomme, en préfixe, **oxo**,
- soit le **groupe** est considéré comme un substituant et se nomme alors groupe **formyle**

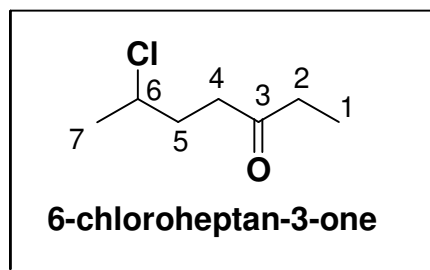


1. Introduction

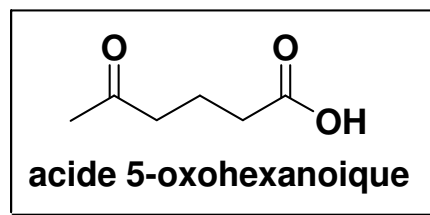
• Les cétones :

En nomenclature systématique, les cétones monofonctionnelles sont des alcan**ones** :

- Dérivé des alcanes
- Suffixe **–e** remplacé par **–one**
- Numérotation pour avoir le plus petit nombre sur la fonction cétone



Si le groupe carbonyle n'est pas prioritaire, sa présence est indiquée par le préfixe **oxo**,



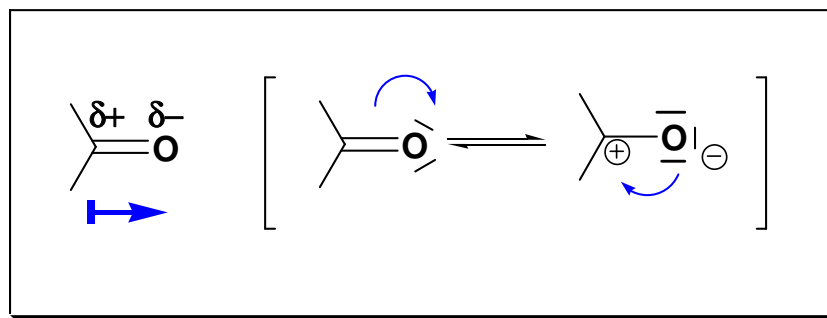
1.Applications

- 1) Nommer les aldehydes de C1 à C10
- 2) Quel est le nom commun de la propanone?

2. Propriétés physiques

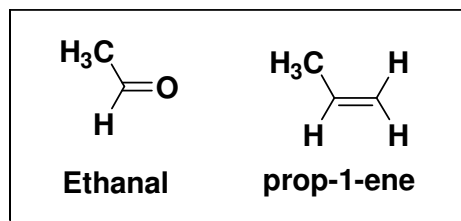
- **Liaison fortement polarisée : moment dipolaire**

L'oxygène (3.5) est plus électronégatif que le carbone (2.5) selon l'échelle de Pauling.



Moment dipolaire de l'éthanal : 2.7 Debye

Moment dipolaire du prop-1-ène : 0.35 Debye



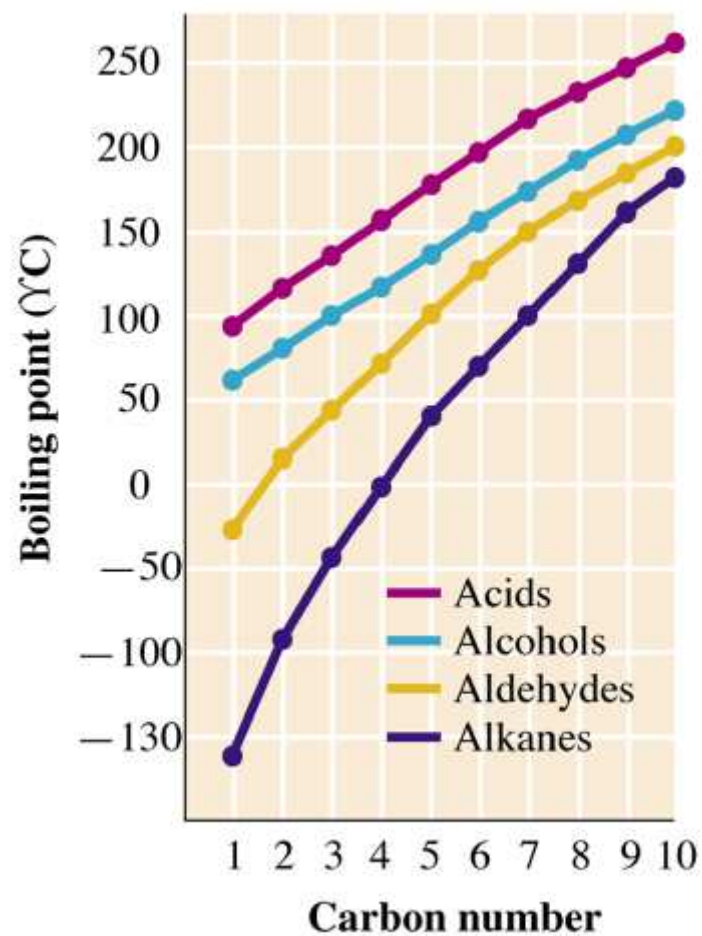
- **Plus volatils** que les alcools et acides correspondants

- **Miscibles avec l'eau** (liaisons hydrogènes avec l'oxygène du carbonyle et les hydrogènes de l'eau, miscibles entre eux)

2. Propriétés physiques

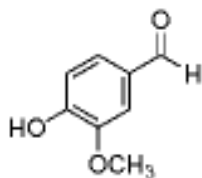
- Comparaison des t_b par fonctions et longueurs de chaînes.

Réfléchir par rapport aux liaisons hydrogènes, aux masses molaires et aux moments dipolaires!

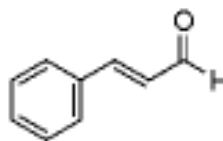


2. Propriétés physiques

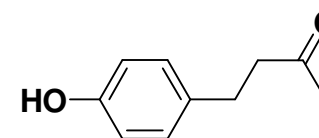
- Généralement de **bons solvants** de réactions (ex. MIBK, Acetone)
- Composés odorants :



Vanilline



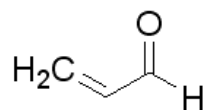
Cinnamaldéhyde (cannelle)



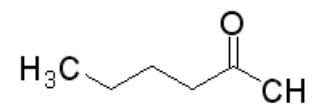
3-(*p*-hydroxyphénol)-2-butanone



- Composés **généralement toxiques** et très volatils (ex Acroléine : hémorragies, mutagène, présent dans la fumée de cigarette)



Acroléine



Methyl Butyl Ketone (MBK)


(Neuropathie périphérique, atteinte sensitive et motrice)



2. Propriétés physiques

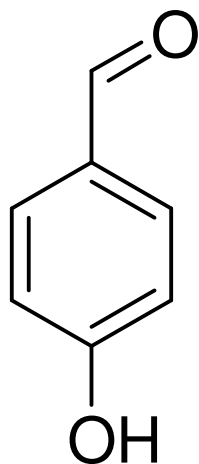
FORMOL

Informations Sécurité

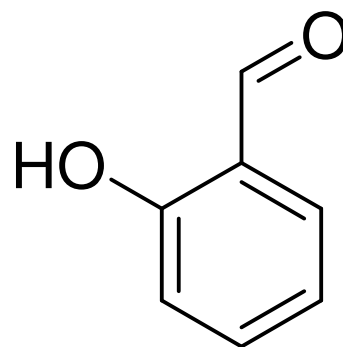
Symbol	 GHS05, GHS07, GHS08 GHS02,
Signal word	Danger
Hazard statements	H228-H302 + H332-H315-H317-H318-H335-H351
Precautionary statements	P210-P261-P280-P305 + P351 + P338
Personal Protective Equipment	Eyeshields, Faceshields, full-face particle respirator type N100 (US), Gloves, respirator cartridge type N100 (US), type P1 (EN143) respirator filter, type P3 (EN 143) respirator cartridges
RIDADR	UN 2213 4.1 / PGIII
WGK Germany	2
RTECS	RV0540000
Flash Point(F)	158 °F
Flash Point(C)	70 °C

2. Application

Prédire qui a la température de fusion et d'ébullition la plus élevée?



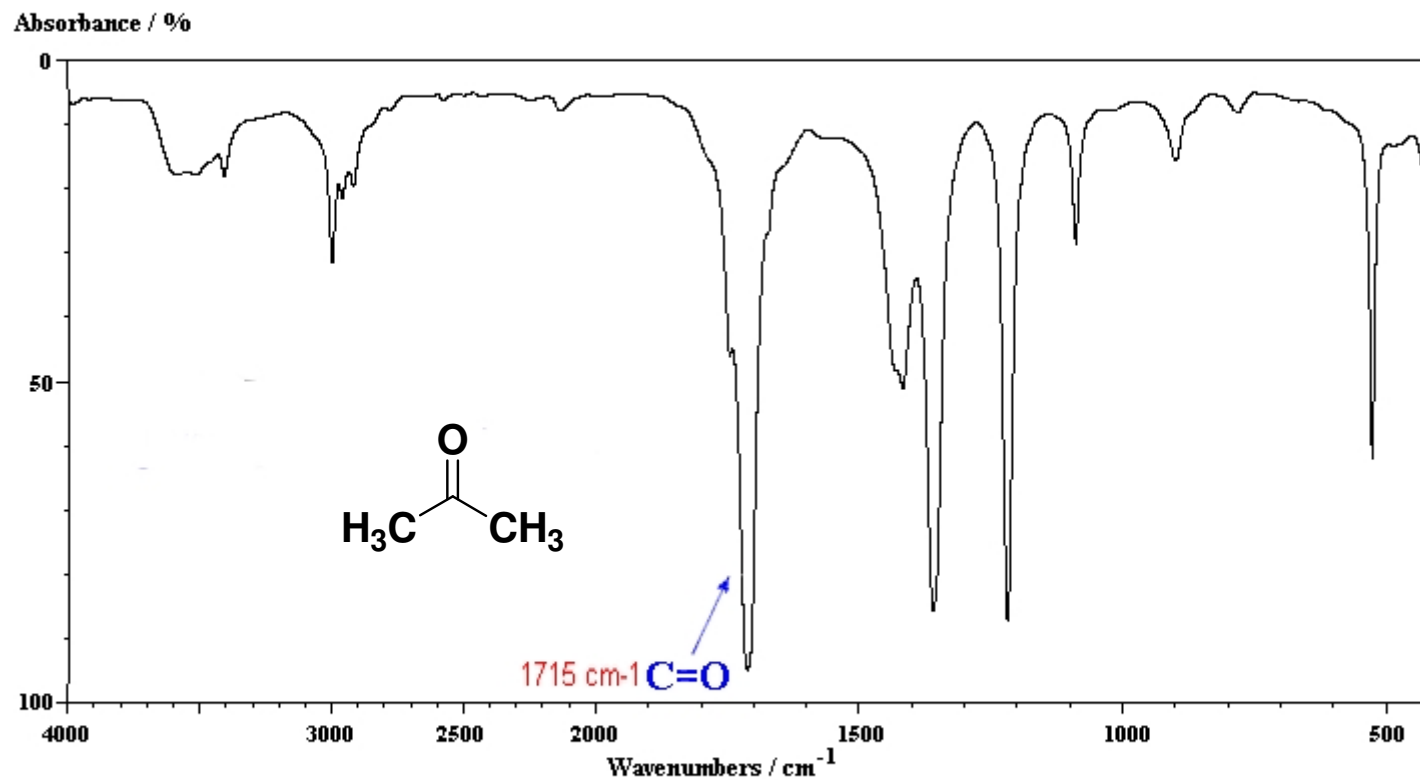
A



B

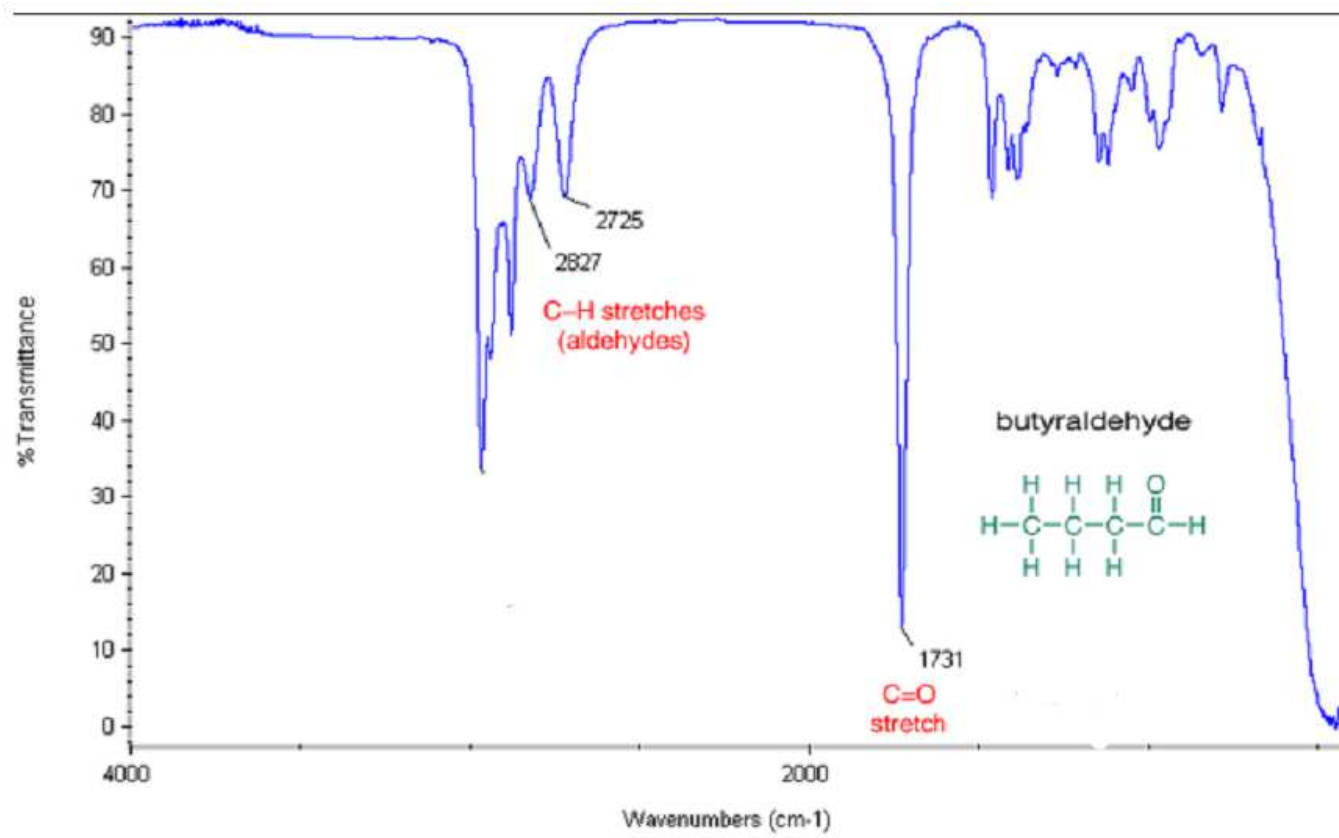
3. Propriétés Spectroscopiques

- Spectroscopie infra-rouge : une vibration d'élongation située vers **1700 cm⁻¹**.
- Bande fine et visible.



3. Propriétés Spectroscopiques

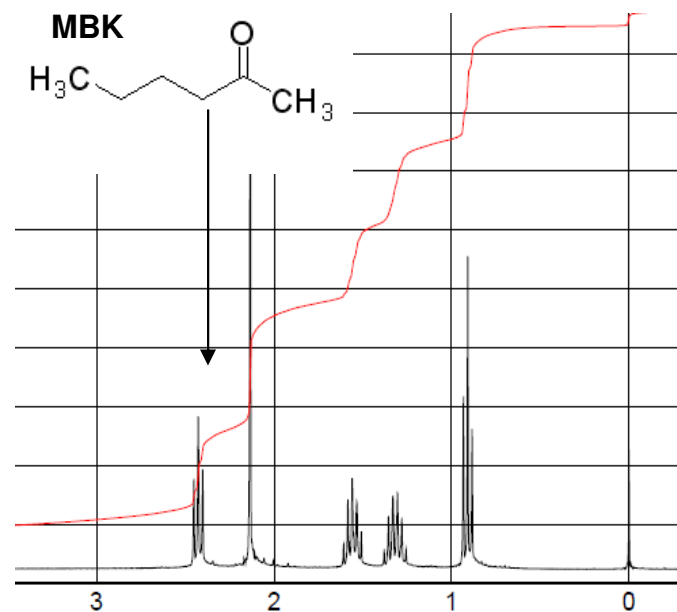
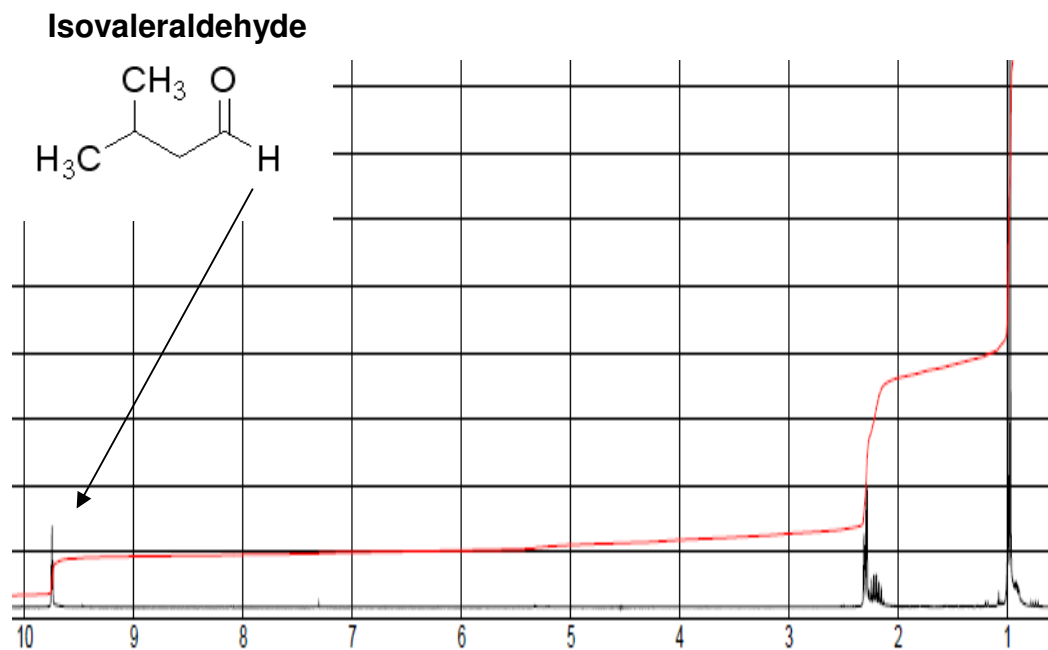
- Pour les aldéhydes : bande d'absorption vers **1700 cm⁻¹** + double bande de vibration d'élongation vers **2800 cm⁻¹**



3. Propriétés Spectroscopiques

RMN du proton :

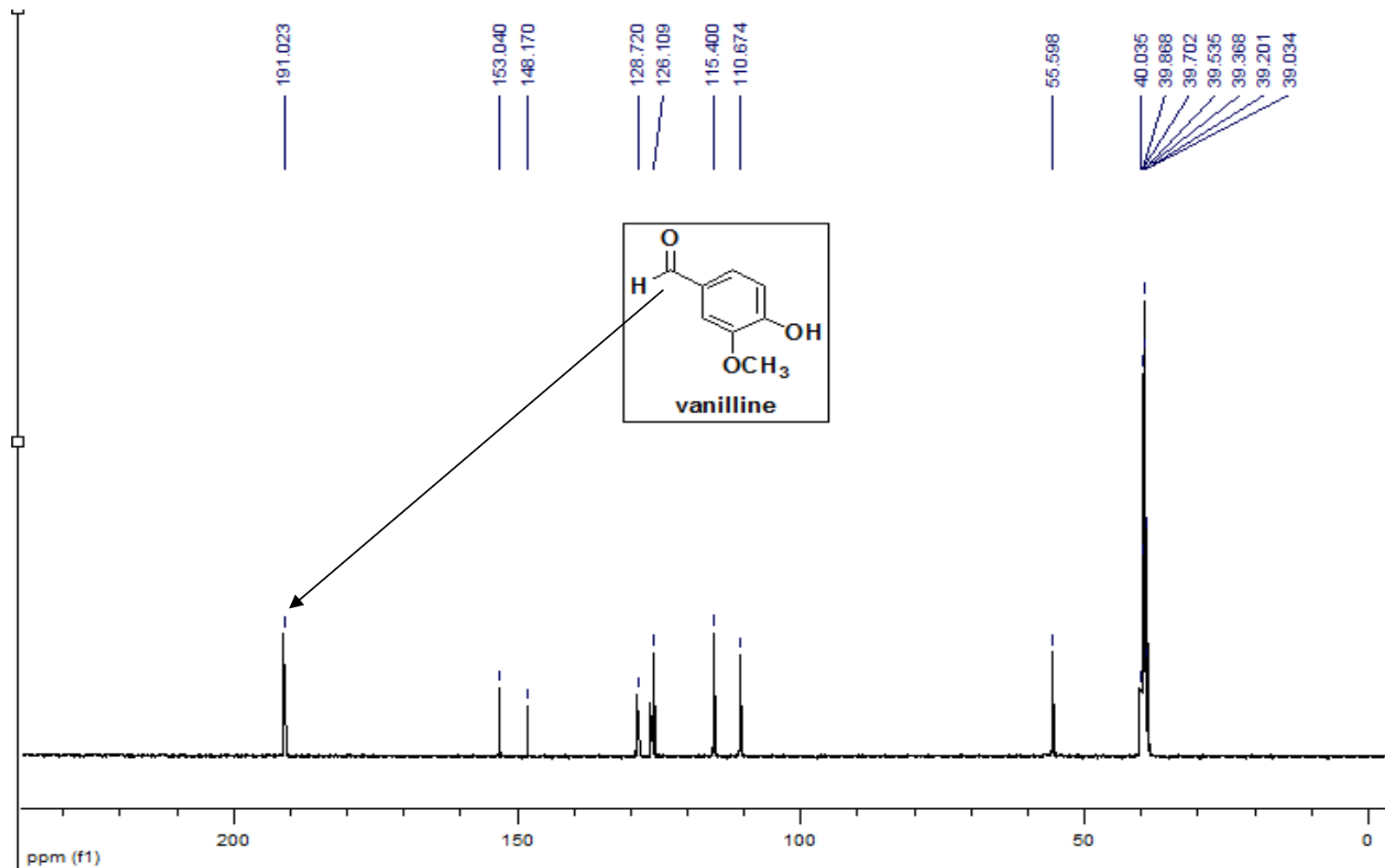
- Présence du groupement C=O fortement déblindant : les H en alpha du groupement 2 à 2,6 ppm
- Aldéhyde facilement caractérisable par le proton aldéhydique résonnant vers 9,5 ppm



3. Propriétés Spectroscopiques

RMN du carbone :

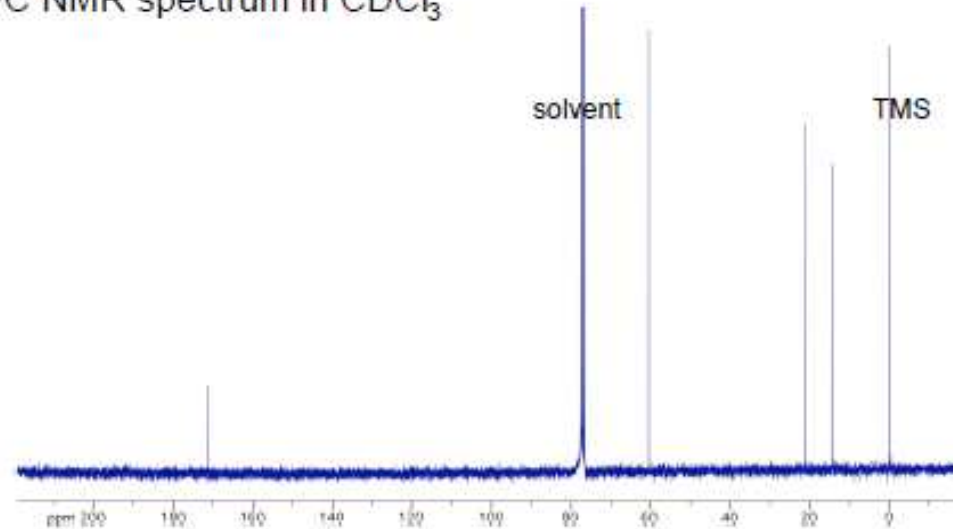
- Signal du carbone du carbonyle (aldéhyde, cétone) : signal vers 180-215 ppm (plus haut pour les cétones, une conjugaison ou un cycle aromatique abaissent cette valeur)



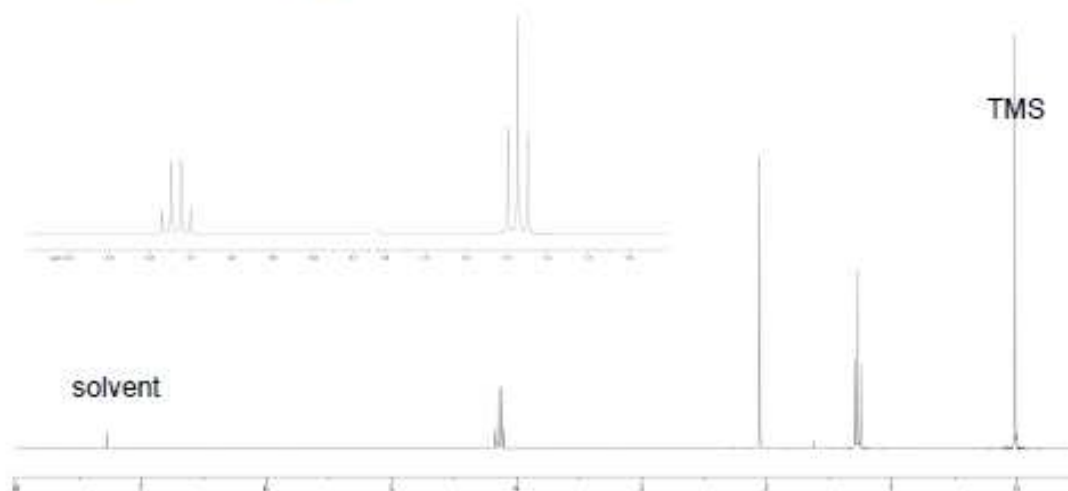
3. Application

Avons-nous ici le spectre d'une cétone ou un aldehyde ?

^{13}C NMR spectrum in CDCl_3

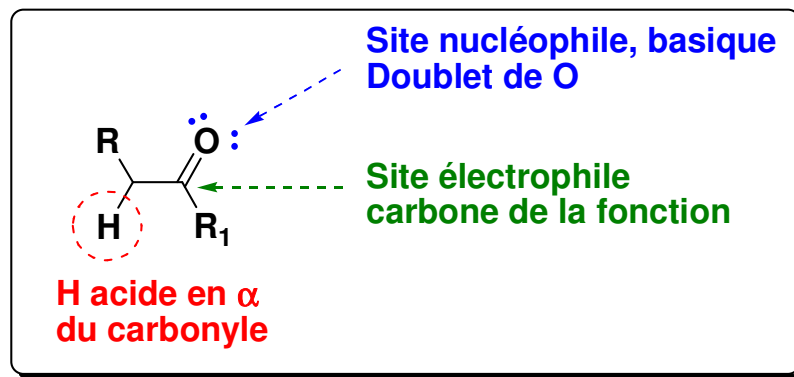


^1H NMR spectrum in CDCl_3

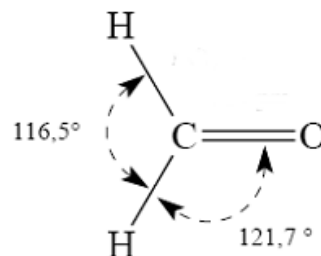


4. Structures géométriques et électroniques

- Propriétés électrophiles : de nombreux nucléophiles réagissent sur les carbonyles par réactions d'addition (considération orbitales).
- Stéréosélectivité des transformations (quand carbonyle présente un carbone asymétrique dans la chaîne carbonée).
- Propriétés d'énolisations des cétones et aldéhydes (avec proton acide en alpha)



- Résultats expérimentaux : les composés carbonylés sont **plans** au voisinage du C=O



4. Structures géométriques et électroniques

• Étude du méthanal (orbitales)

Calculs effectués par ordinateur :

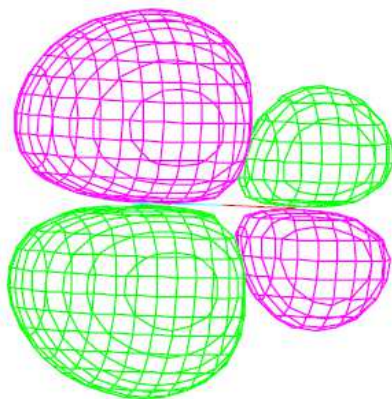
❑ Les orbitales atomiques mises en jeu sont de deux types : **symétriques et antisymétriques**

❑ Les orbitales atomiques « symétriques » se combinent entre elles pour donner :

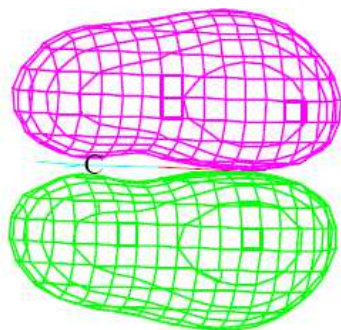
→ **des orbitales moléculaires liantes** basses en énergie (type σ ou π) symétriques dans la réflexion sur le plan de la molécule (niveaux peuplés).

→ **des orbitales moléculaires anti-liantes** hautes en énergie, dont les niveaux correspondants sont vides (pas d'intérêt).

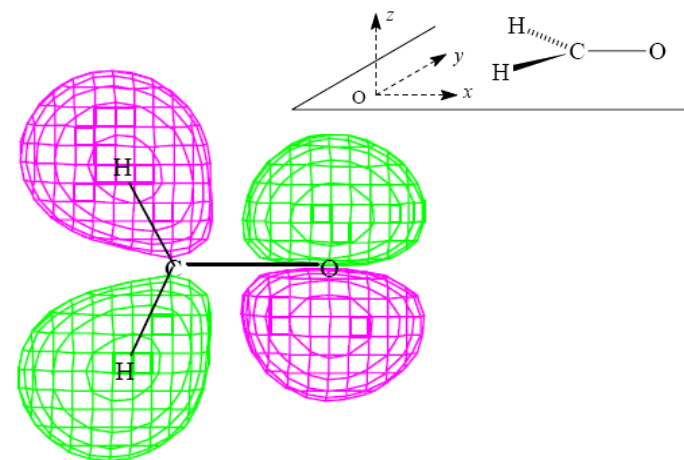
Les orbitales atomiques **p_z (C) et p_z (O)** se combinent pour donner deux orbitales moléculaires de **type π** , l'une liante et l'autre anti-liante.



orbitale π^* (dans le plan xz, orthogonal au plan de la molécule)

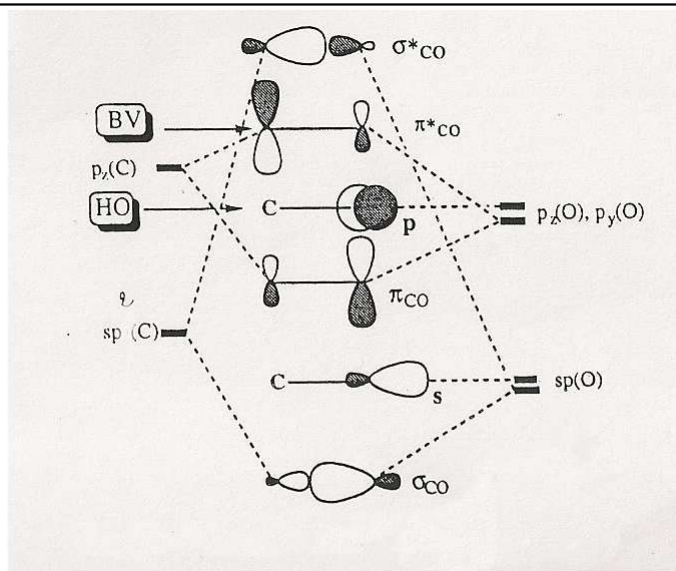


orbitale π (dans le plan xz, orthogonal au plan de la molécule)

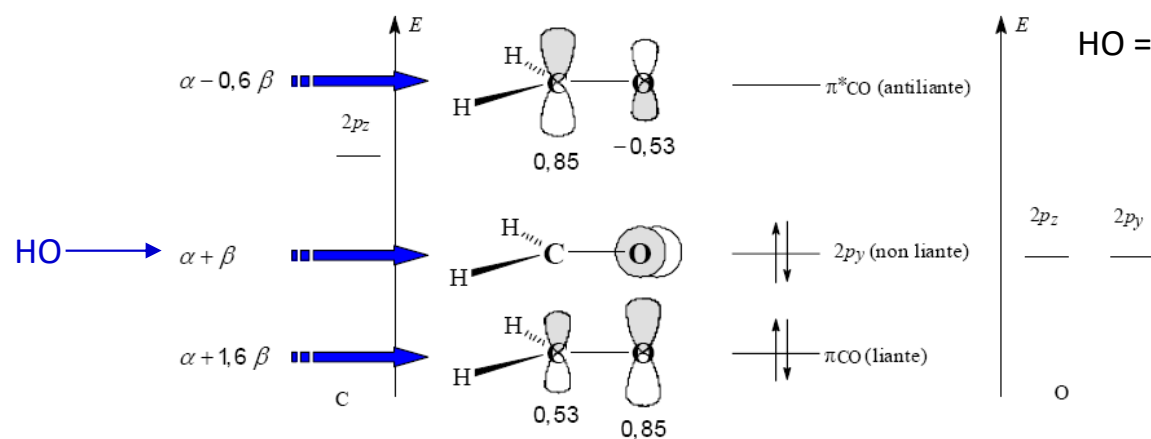


HO (orbitale du système symétrique, non liante pour la liaison CO) dessinée dans le plan xy de la molécule)

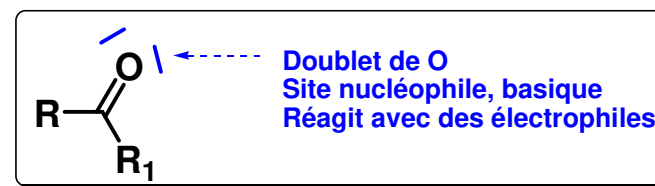
4. Structures géométriques et électroniques



Le résultat essentiel : La **HO** est assimilée à une orbitale de type **py de l'atome d'oxygène** (doublet, système symétrique) et non à l'orbitale moléculaire π liante (double liaison).

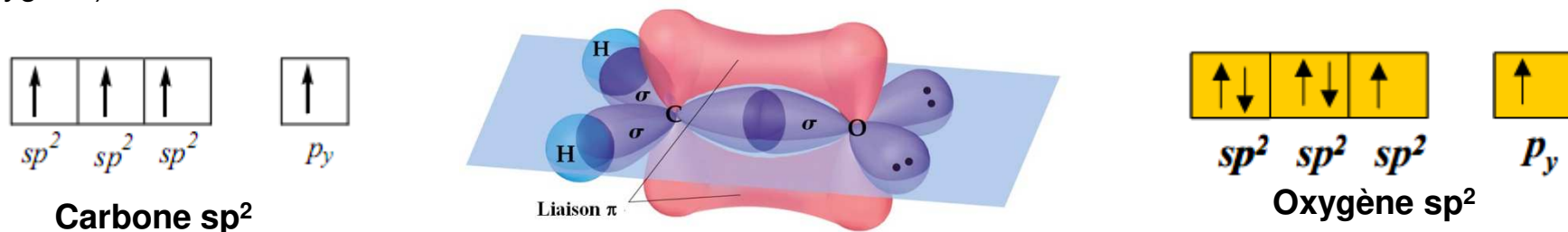


HO = HOMO = Highest Occupied Molecular Orbital



4. Structures géométriques et électroniques

Liaison C=O : constituée d'électrons du niveau π et une orbitale de type σ ($2p_x$ et $2s$ des atomes de carbone et d'oxygène).



- L'énergie molaire de liaison double **C=O vaut 740 kJ.mol⁻¹** (liaison simple **C-O vaut 360 kJ.mol⁻¹**, comparaison C=C vaut 612 kJ.mol⁻¹). Stabilité particulière de la double liaison carbone-oxygène (du à la différence d'EN entre O et C).
- Réactivité des composés C=O : après addition de nucléophiles (spécialement électronégatifs), tendance à vouloir **régénérer** leur double liaison C=O.
- Réactions d'addition nucléophiles fréquemment suivies de réactions d'élimination (ex : estérification avec un chlorure d'acide). Nombreuses additions nucléophiles réversibles

- Liaisons fortes = liaisons courtes

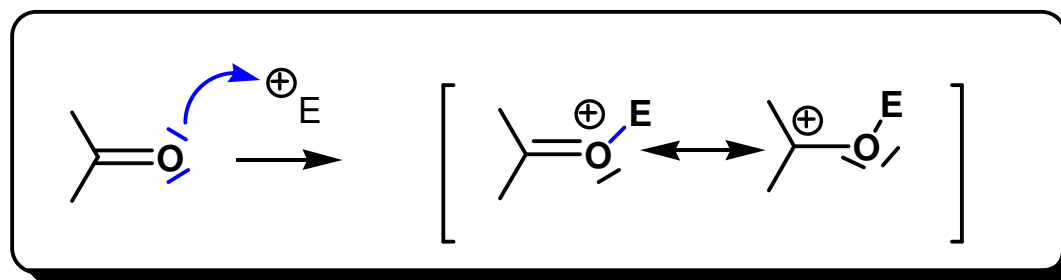
Liaison	C=C	C-O	C=O
Longueur (Angström)	1,34	1,43	1,22

4. Structures géométriques et électroniques

1 ère application (site nucléophile de C=O) :

Site de protonation (activation de la liaison C=O, ex: catalyse H⁺).

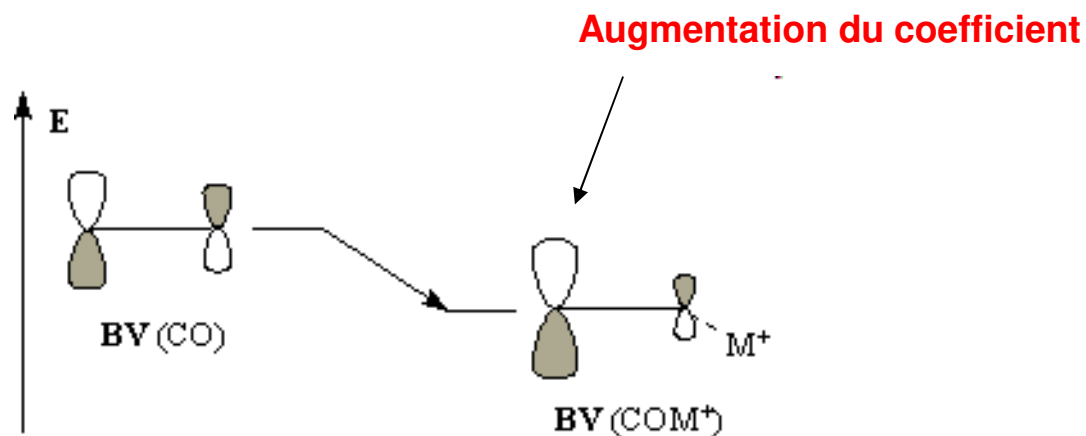
Ex : Réaction avec un électrophile (BV basse)



- Acétone, **la HO** : orbitale **2py** de l'atome d'oxygène qui réagit avec la **BV** de l'électrophile
- Les électrophiles (cation lithium, fragment magnésium, proton) se fixent sur l'atome d'oxygène :
- Délocalisation d'électrons, la charge positive (cation) se situe sur l'atome de carbone.

4. Structures géométriques et électroniques

1 ère application (site nucléophile de C=O)



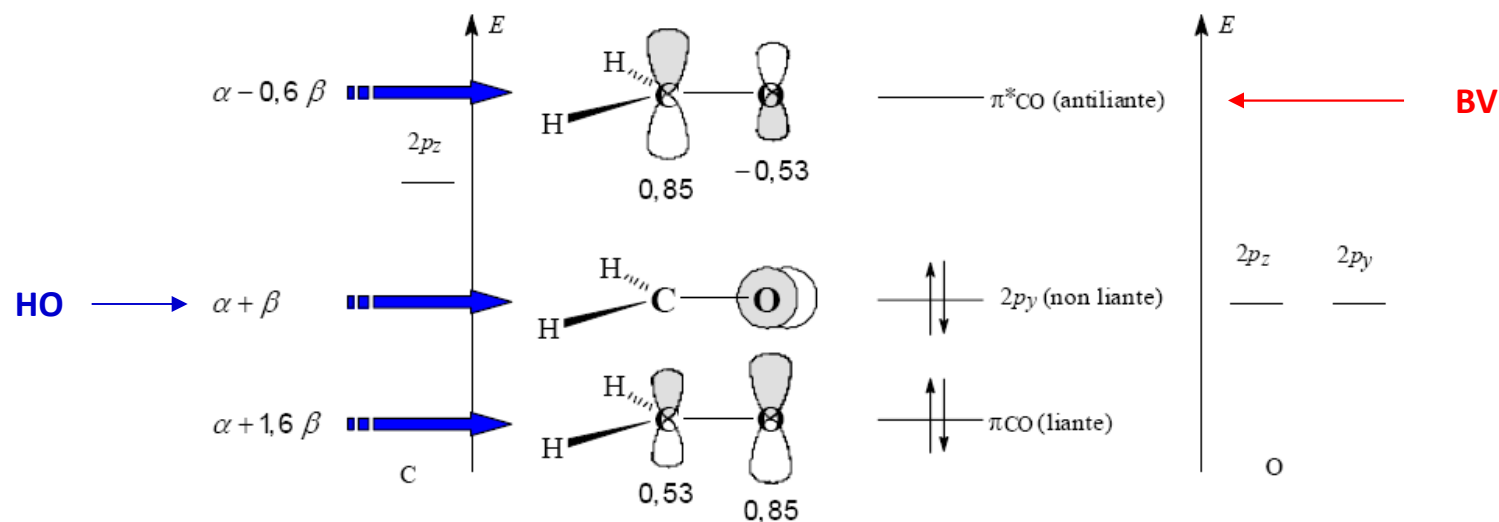
Complexation de l'atome d'oxygène par un électrophile = **un abaissement de la BV** de C=O (appauvrissement en électrons, **augmentation du coefficient** sur le carbone),

Différence HO-BV moindre : **accélération des réactions** (additions ultérieures), **meilleur recouvrement orbitalaire**.

4. Structures géométriques et électroniques

2^{ème} application (site électrophile de C=O) :

BV du méthanal (π^*) avec le coefficient le plus élevé sur **l'atome de carbone**



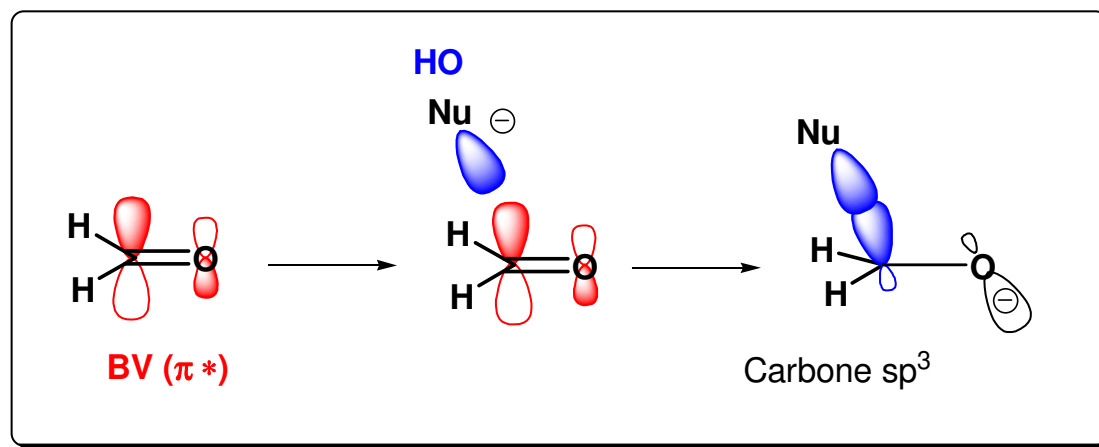
- Un bon nucléophile (**HO élevée**) interagit avec la BV du carbonyle

4. Structures géométriques et électroniques

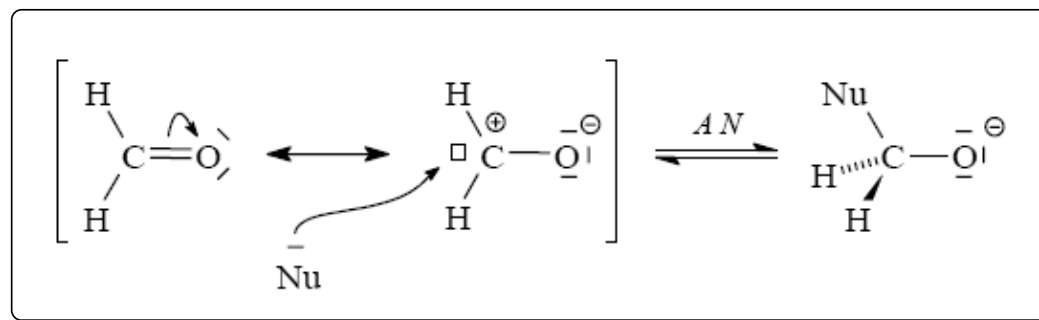
2^{ème} application (site électrophile de C=O) :

• Étape de l'attaque nucléophile sur C=O :

Le nucléophile « apporte » ces électrons dans la $\pi^*_{C=O}$ antiliante : formation d'une liaison σ , rupture de la liaison π (seule la liaison σ C-O reste intacte) et les électrons excédentaires (de l'ancienne liaison π) vont sur l'atome d'oxygène.

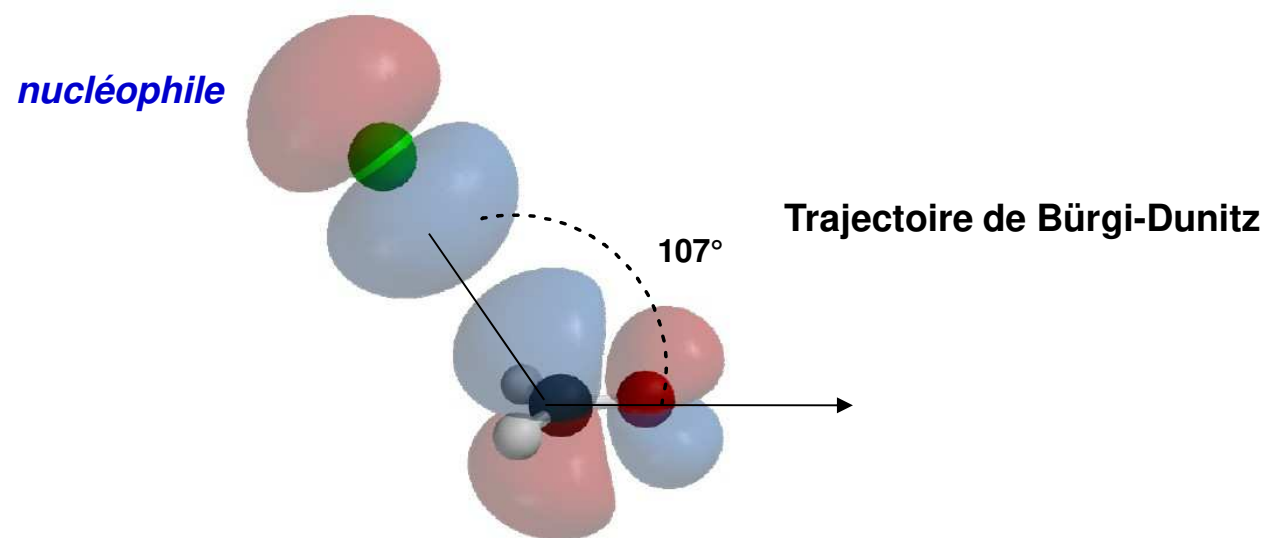


Mésomérie :



4. Structures géométriques et électroniques

Attaque de Nu^- : Recouvrement maximal des orbitales : attaque perpendiculaire au plan de la molécule?



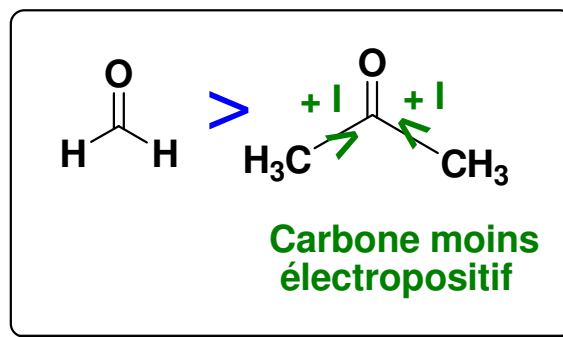
En pratique, **NON**, l'angle d'attaque est de l'ordre de **107°** :

- compromis pour un **recouvrement maximal de la HO** avec π^*
- et pour **minimiser** le recouvrement défavorable avec les électrons du système symétrique.

4. Structures géométriques et électroniques

Réactivité Cétone/ Aldéhyde:

E (BV)	π^*		
		acétamide :	$\alpha - 0,943 \beta$
		acétate de méthyle :	$\alpha - 0,925 \beta$
		acide acétique :	$\alpha - 0,917 \beta$
		acétone :	$\alpha - 0,878 \beta$
		chlorure d'acétyl :	$\alpha - 0,791 \beta$
		aldéhyde et anhydride acétique :	
		CH_3CHO	$\alpha - 0,750 \beta$
		$\text{H}-\text{CH}=\text{O}$	$\alpha - 0,618 \beta$



Comparaison des OM :

méthanal BV plus basse que l'acétone

Effet électronique :

carbone de l'aldéhyde plus électropositif

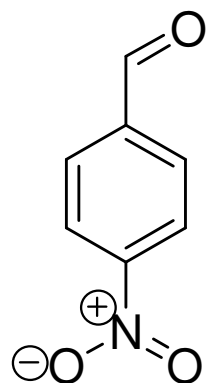
Effet stérique :

Acétone plus encombrée

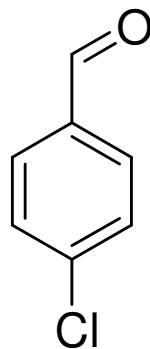
Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones vis-à-vis d'un même nucléophile

4. Applications

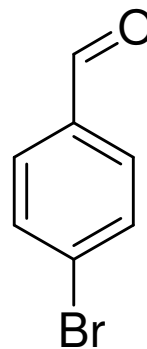
Lequel de ces aldehydes à le carbone le plus électrophiles? S'aider des représentations des différentes formes mésomères



A



B

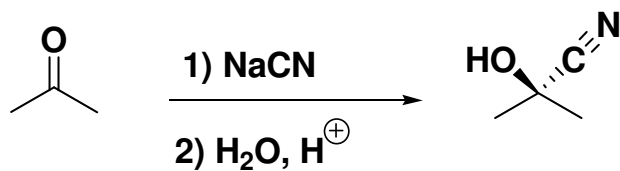
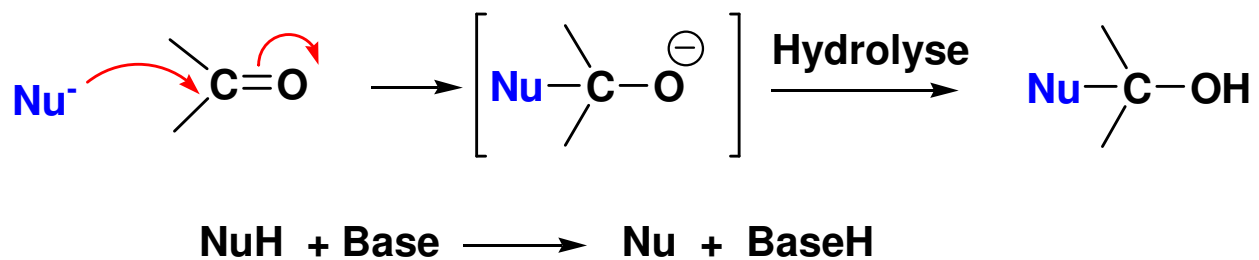


C

5. Additions Nucléophiles sur le carbonyle

Mécanisme général d'addition :

1. Attaque du Nucléophile sur le carbone électrophile du C=O
2. Formation d'un alcoolate (déplacements d'électrons, intermédiaire tétrahédrique)
3. Hydrolyse : obtention de l'alcool

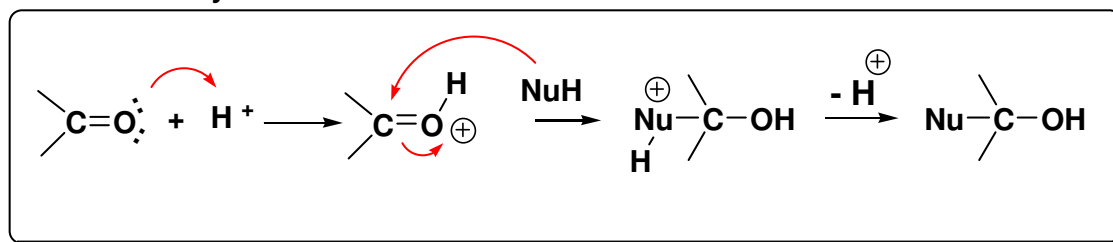


Formation des cyanhydrines

5. Additions Nucléophiles sur le carbonyle

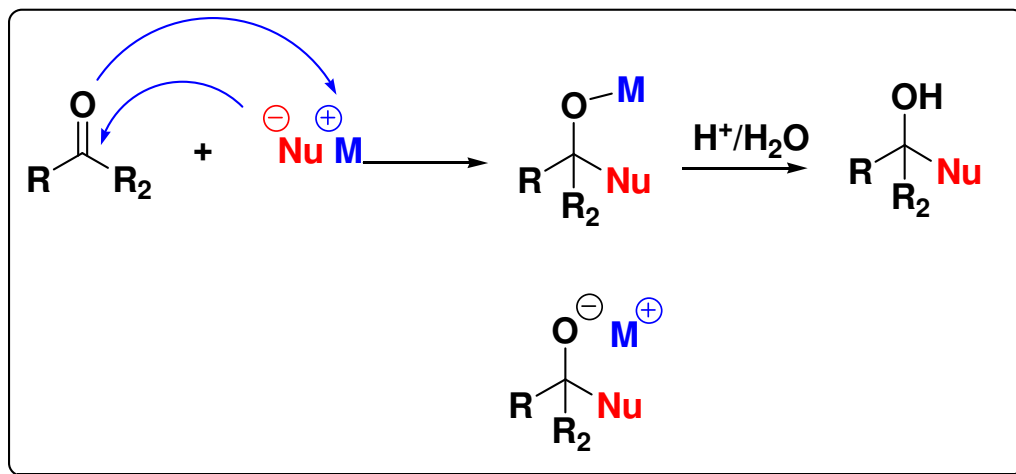
Catalyse acide :

1. Protonation du doublet de O (abaissement BV de C=O)
2. Addition du nucléophile sur le carbone de la liaison C=O (mouvement d'électrons sur O)
3. Perte d'H⁺ , régénération du catalyseur



Avec les métaux (magnésiens, hydrures):

1. Chélation d'un doublet de O avec le métal (abaissement BV de C=O) et attaque du nucléophile sur le carbone électrophile du C=O
2. Formation d'un complexe métallique
3. Hydrolyse de la liaison métal-alcool



5. Additions Nucléophiles sur le carbonyle

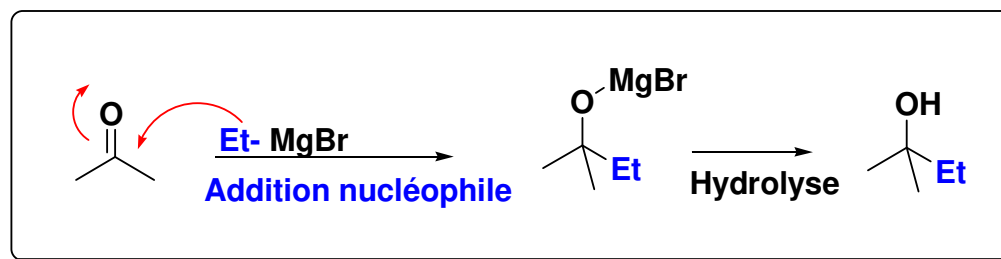
Additions d'organomagnésiens (réactifs de Grignard) sur la fonction carbonyle :

Liaisons C-Metal polarisées selon la différence d'EN entre C et M :

Electronégativité : C (2.6), Mg (1.3) $\delta^- \delta^+$
R-MgX

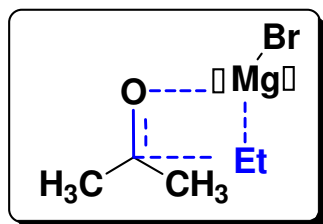
Mécanisme simplifié :

Activation du carbonyle (abaissement BV)
 par les orbitales vides du magnésium

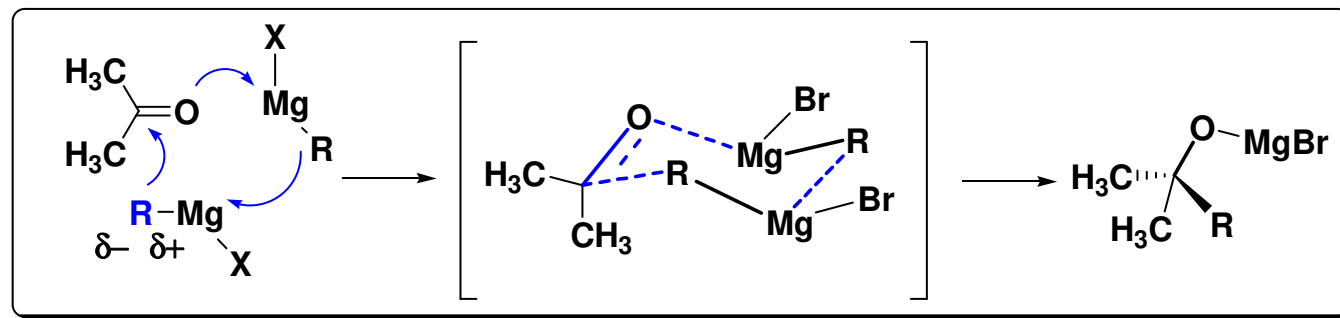


Mécanisme détaillé:

Encore sujet à controverse, mécanisme à 4 centres (1 molécule d'organomagnésien) ou à 6 centres (conformation chaise) impliquant 2 molécules d'organomagnésiens.



4 centres

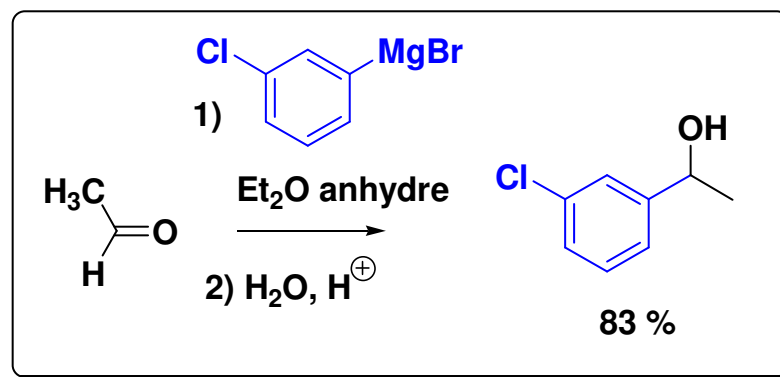


6 centres

5. Additions Nucléophiles sur le carbonyle

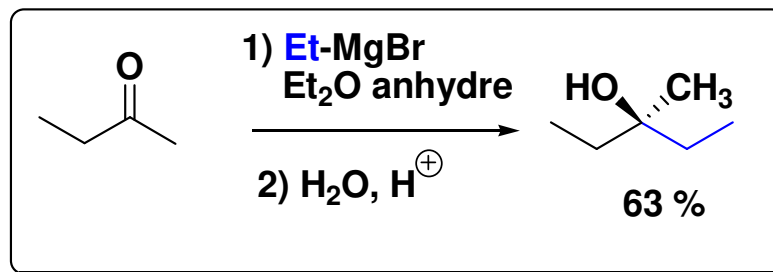
Additions d'organomagnésiens sur aldéhyde :

Obtention après hydrolyse d'un alcool secondaire



Additions d'organomagnésiens sur une cétone :

Obtention après hydrolyse d'un alcool tertiaire



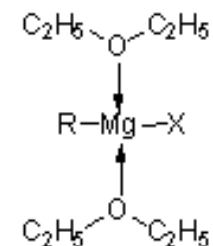
- Réactions de Grignard effectuées dans le THF (tétrahydrofurane) ou l'éther diéthylique

5. Additions Nucléophiles sur le carbonyle

- Solvant : **stabilisation du magnésien** par le solvant, empêche l'équilibre de Schlenk



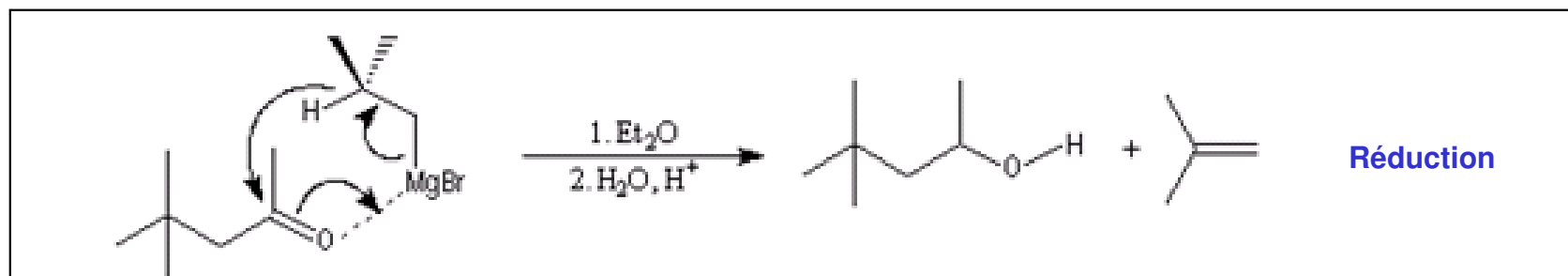
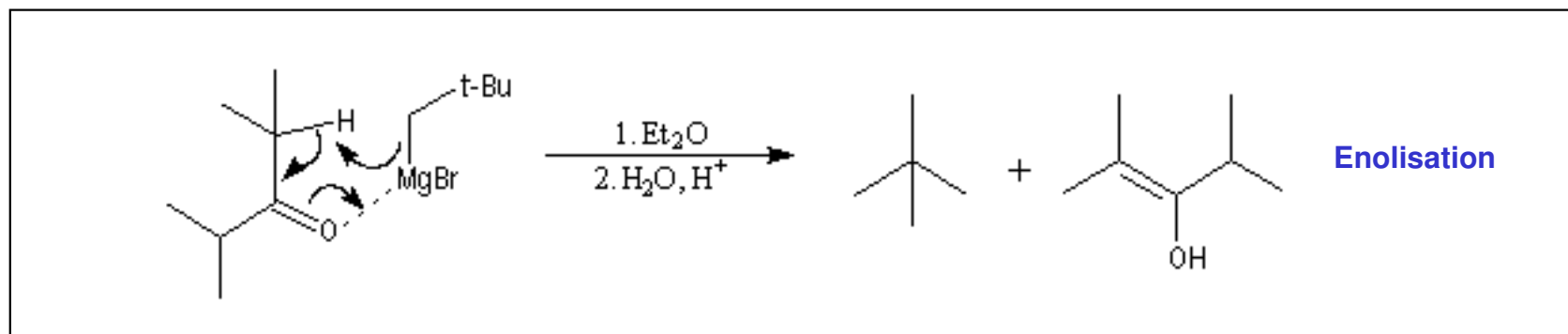
Équilibre de Schlenk



Stabilisation du magnésien par Et₂O

- Sur des cétones encombrées : **réactions secondaires** (énolisation, réductions) :

possibilité d'utiliser des organolithiens (RLi) (réactivité comparable vis-à-vis des organomagnésiens).

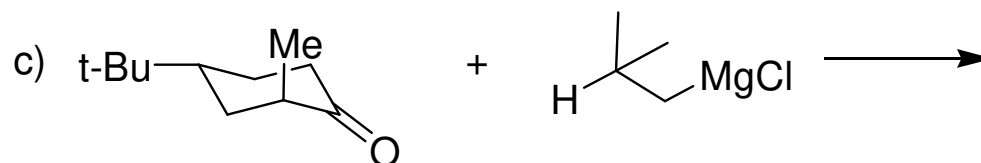
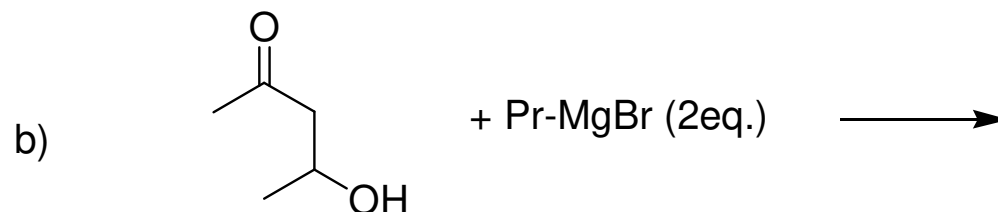
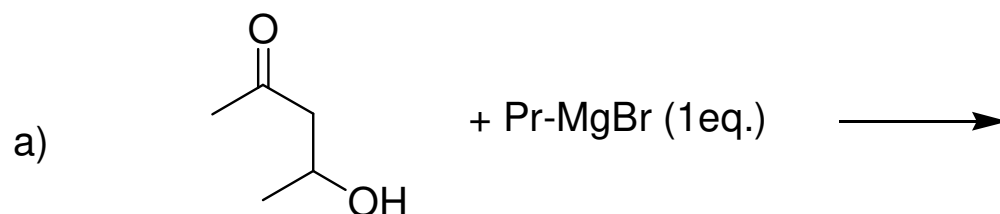


5. Applications

1°) Quel organomagnésien mixte faut-il faire réagir sur le méthanal pour obtenir, après hydrolyse, le 2,3-diméthylbutan-1-ol ?

2°) Quel organomagnésien mixte faut-il faire réagir sur l'acetone pour obtenir, après hydrolyse, le 2-méthylbutan-2-ol ?

3°) Quels produits obtient-on par addition d'organomagnésien sur les molécules suivantes?



6. Réduction des carbonyles

6.1 Additions d'hydrure sur la fonction carbonyle :

Addition d'un « H^- »

- **Les hydrures alcalins** : NaH, KH sont **NON** nucléophiles, utilisés comme base (anions petits et très chargés)
- **Les hydrures mixtes** : complexes d'aluminium et de bore (plus volumineux, la charge n'est plus concentrée en un seul endroit) : hydrures **NUCLEOPHILES**

Ex : $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiAlH(OtBu)_3$, DIBAL (Diisobutylaluminium hydride) etc...

- **Liaison $\delta^+M-H\delta^-$** fortement polarisée : fréquemment utilisée pour réduire les dérivés carbonyles en alcools

	HYDRIDE DELIVERING AGENT	METAL ELECTRONEGATIVITY	ELECTRONEGATIVITY DIFFERENCE
Base	H-Na (NaH) sodium hydride or H-Li (LiH) lithium hydride	1.0	1.1
	H-Ca (CaH_2) calcium hydride	1.1	1.0
Nucléophiles	H-Al aluminum hydrides	1.5	0.6
	H-B boron hydrides	2.0	0.1



Hydrogen electronegativity is 2.1

Decreasing reactivity

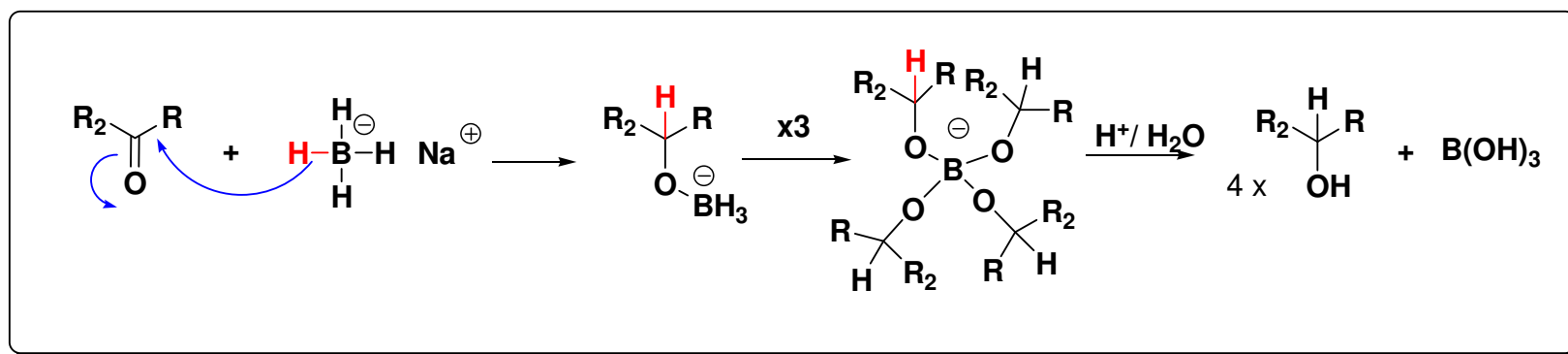
$Li^+ \left[\begin{array}{c} H \\ | \\ H-Al-H \\ | \\ H \end{array} \right]^- > \left[\begin{array}{c} H \\ | \\ H-B-H \\ | \\ H \end{array} \right]^- Na^+$

$LiAlH_4$ $NaBH_4$

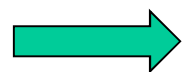
6. Réduction des carbonyles

- **Aldéhyde** + NaBH₄ (ou LiAlH₄)  **Alcool primaire**
- **Cétone** + NaBH₄ (ou LiAlH₄)  **Alcool secondaire**

Mécanisme avec NaBH₄ (solvant THF ou Et₂O):



- **Addition nucléophile de H-** sur le carbonyle.
- Attaque **quasi perpendiculaire** au plan du carbonyle (sur l'une ou l'autre des deux faces).
- L'ion éthoxytrihydroborate peut à son tour transférer un ion hydrure au substrat carbonyle.
- Théoriquement : **1 équivalent molaire** de tétrahydroborate pour **4 équivalents molaires** de composé Carbonylé (transfert du quatrième ion hydrure est cinétiquement difficile)



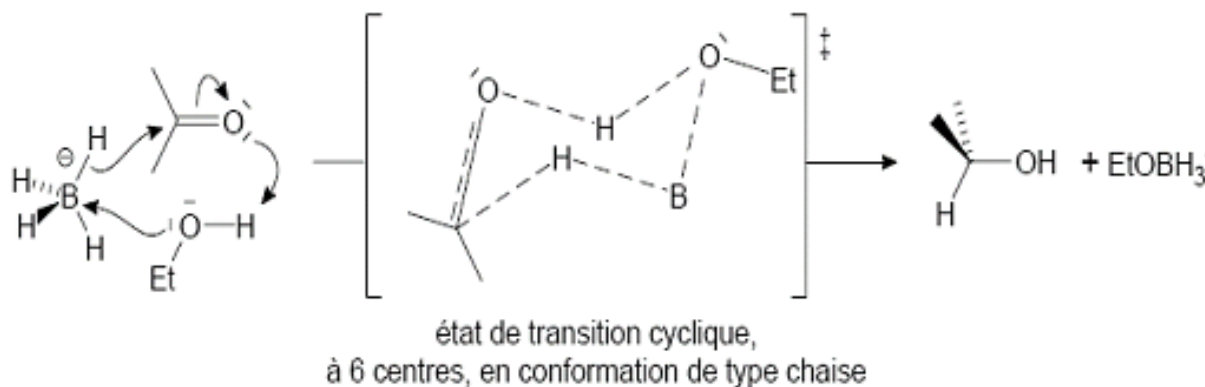
Utilisation d'un **excès** de réactif

- L'hydrolyse finale détruit l'excès de réactif introduit et génère l'alcool.


6. Réduction des carbonyles

- **En présence de méthanol ou éthanol comme solvant :**

Echange complexe entre NaBH_4 et le solvant (éthanol ou méthanol), conduisant directement, **avant l'hydrolyse**, à l'alcool cible.



Mécanisme avec LiAlH_4 :

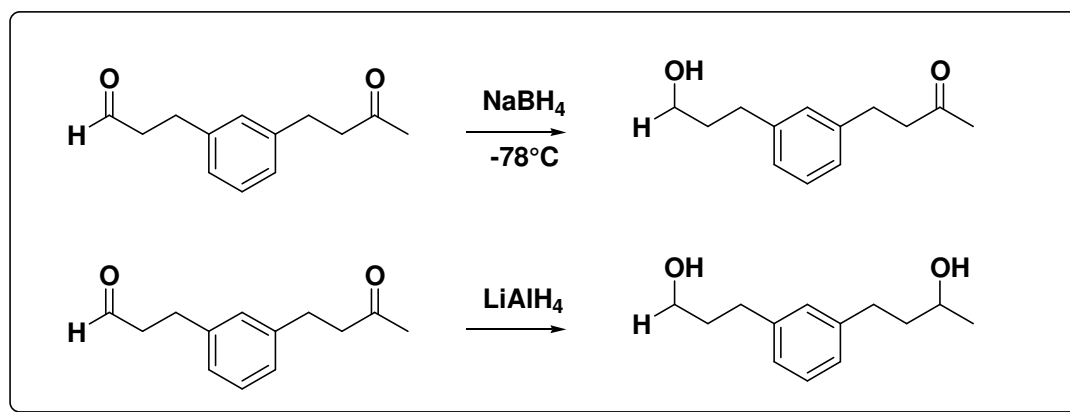
- LiAlH_4 beaucoup plus réactif que NaBH_4 , réaction violente avec l'eau (H_2) 
- Réduction dans solvant non protique, anhydre (ex : THF, Et_2O), formation de polyhydroalkoxyaluminates
- Alcool obtenu après hydrolyse des aluminates.

6. Réduction des carbonyles

Sélectivité :

- LiAlH_4 réduit **tous les composés carbonylés (acides, esters, aldéhydes, cétones, amide ...)**
- NaBH_4 réduit uniquement **aldéhydes et cétones**

Exemple de sélectivité :

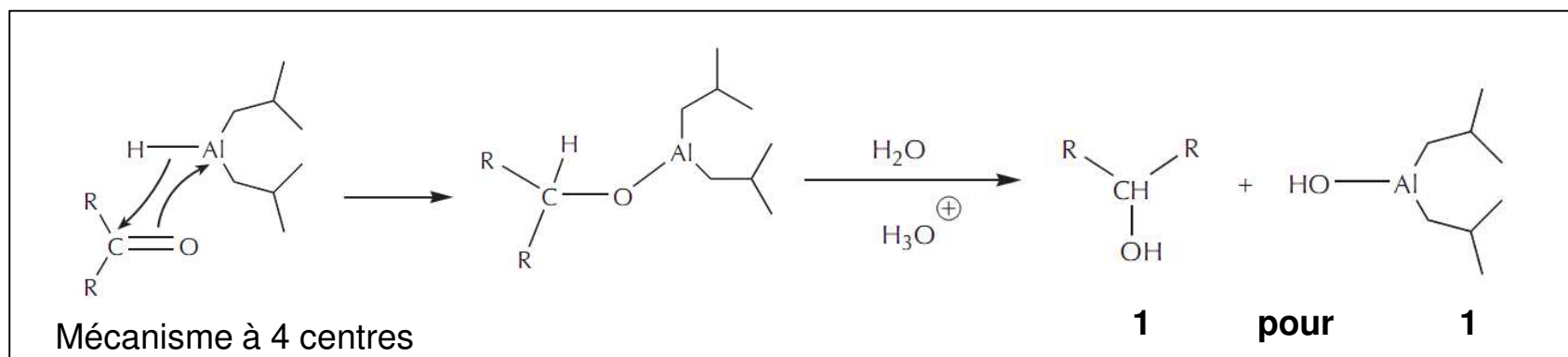
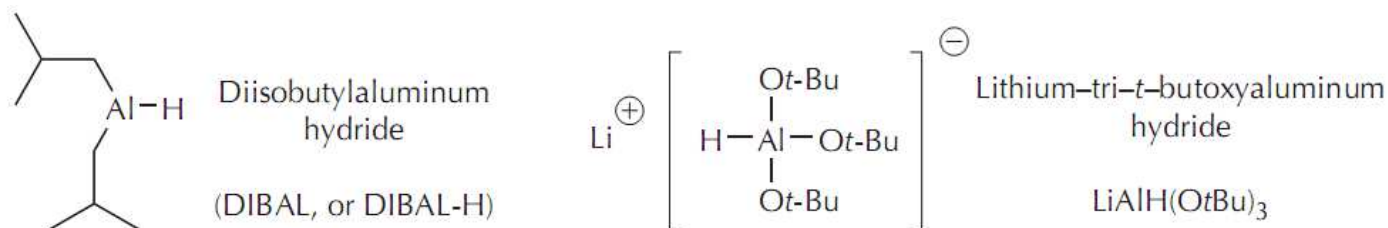


NaBH_4 moins réactif que LiAlH_4 , est donc beaucoup plus sélectif et facile à manipuler pour la réduction de cétones et d'aldéhydes

6. Réduction des carbonyles

Utilisation d'hydruure mixte volumineux :

- Remplacement des hydrogènes par des groupements volumineux
- Ne délivre qu' **UN EQUIVALENT** d'hydruure
- Permet donc de mieux contrôler la réactivité (très utilisé pour les réduction sélectives d'ester en aldéhydes)



6. Réduction des carbonyles

Réduction des carbonyles en biosynthèses :

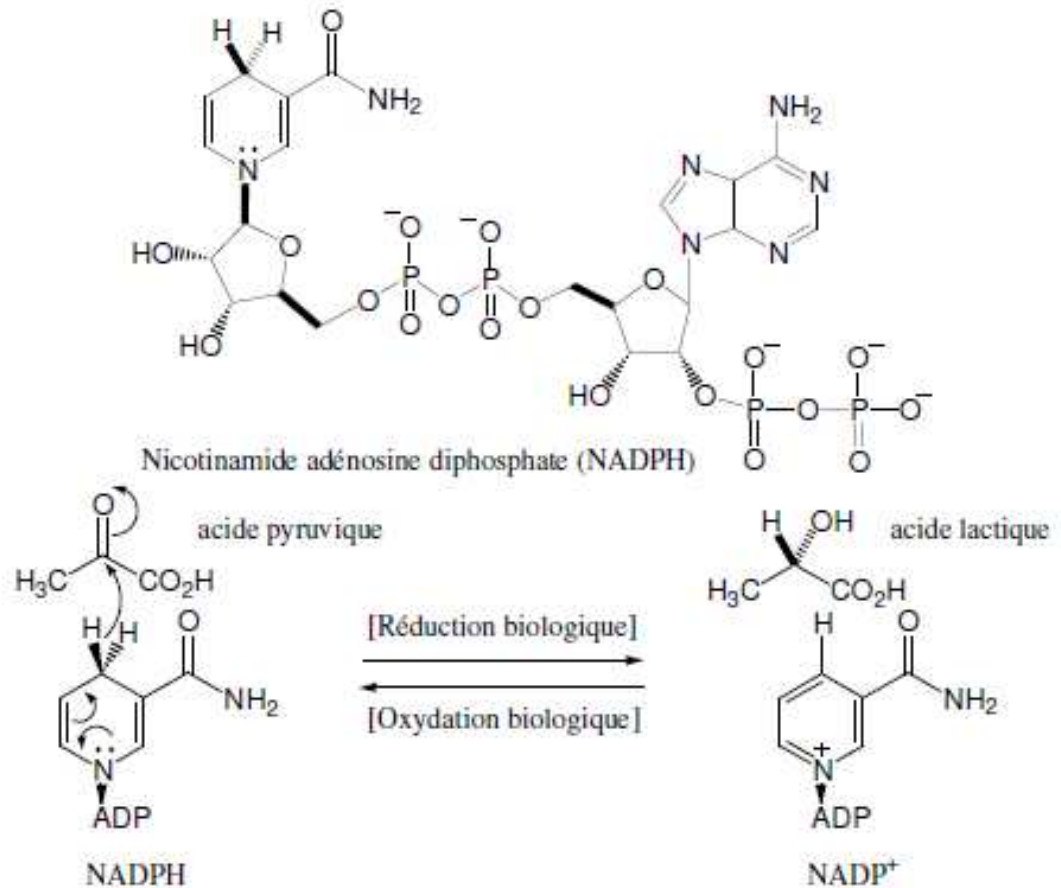
La réduction des carbonyles en biosynthèse ou dans le métabolisme : place centrale des cycles biologiques.

Exemples : Nicotinamide Adénosyl DiPhosphate (NADPH) ou le Flavine Adénosyl Dinucleotide (FAD)

➡ **réductions énantiosélectives**

La réduction de l'acide pyruvique en acide (S)-lactique par le NADPH (100% stéréosélective).

Il s'agit d'un transfert **d'hydrure**



6. Réduction des carbonyles

Principe utilisé par les chimistes :

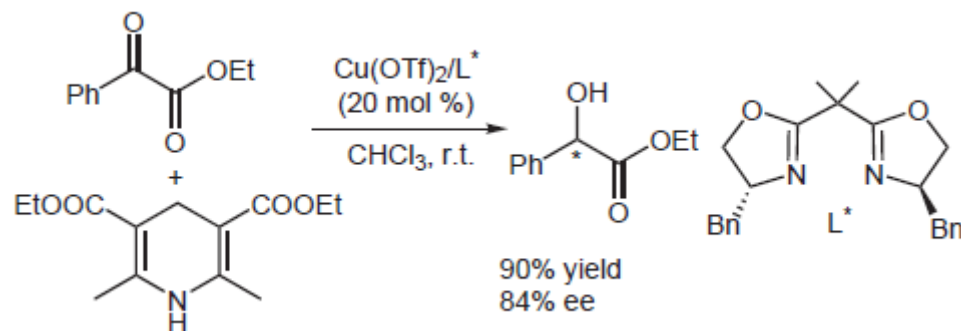
Utilisation de 1,4 dihydropyridines (esters de Hantzsch) :

- Réduction sélective de carbonyle α, β insaturée



MacMillan et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327–1339

- Réduction de cétoesters

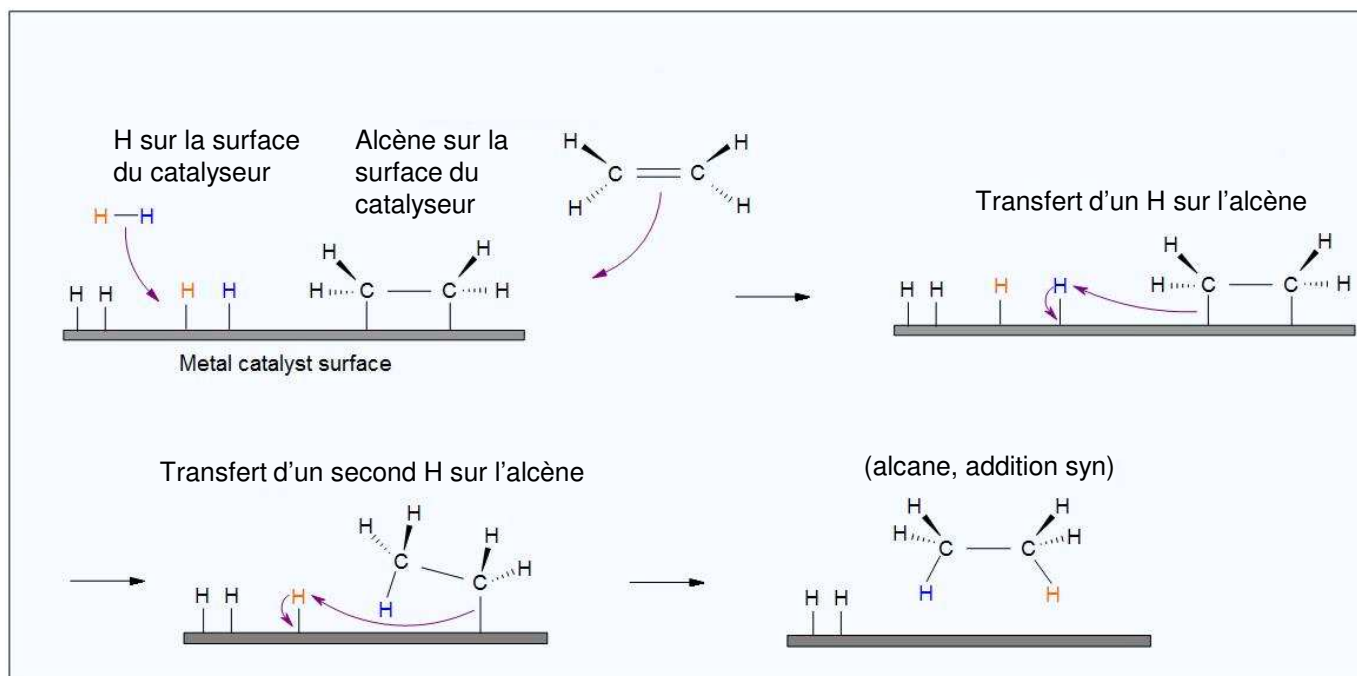
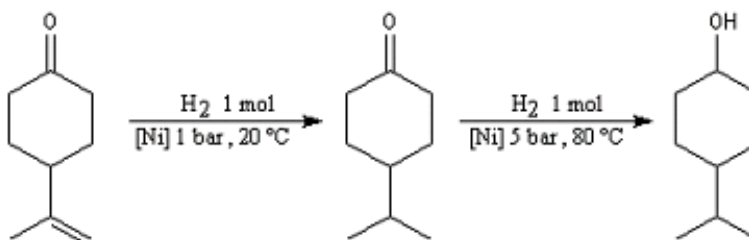


Yang, J. W.; List, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5653

6. Réduction des carbonyles

6.2 Hydrogénation catalytique :

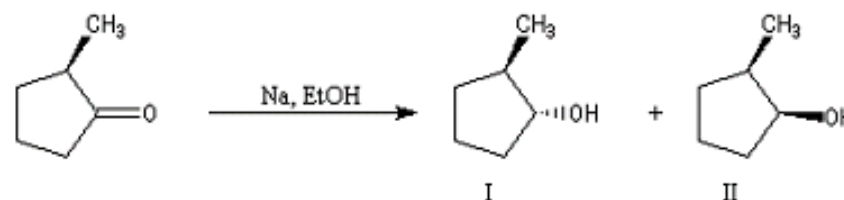
- L'hydrogénation du groupe carbonyle est **plus difficile** que celle d'une liaison éthylénique (conditions plus drastiques). Utilisation de métaux (Pd, Ni, Pt...)
- Possibilité d'hydrogéner sélectivement des doubles liaisons éthyléniques en présence d'un groupe carbonyle (cinétiquement et thermodynamiquement favorables à l'hydrogénation de C=C)



6. Réduction des carbonyles

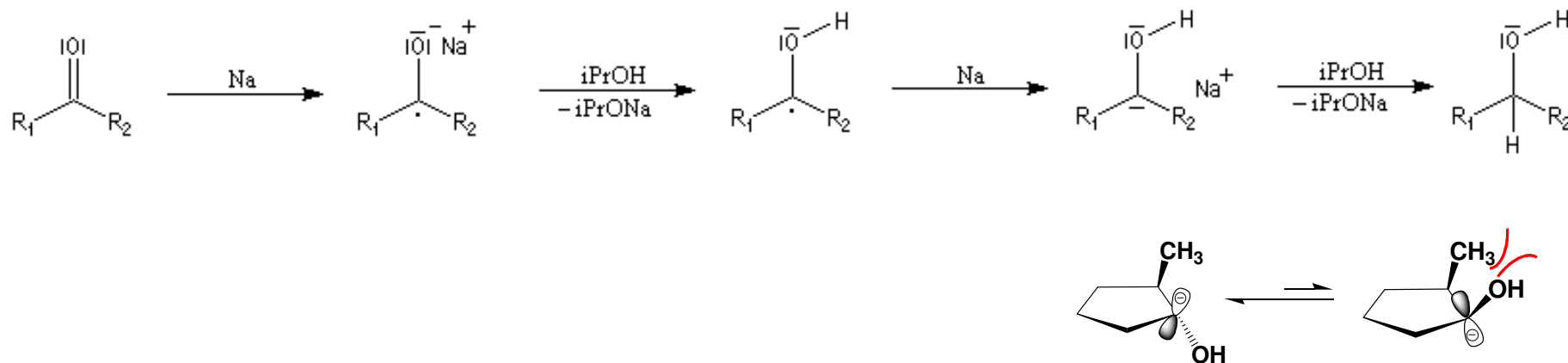
6.3 Réduction par les métaux :

La réduction par les métaux effectuée dans un solvant **protique** (ex: éthanol) est intéressante pour les composés cycliques, elle est **stéréosélective**.



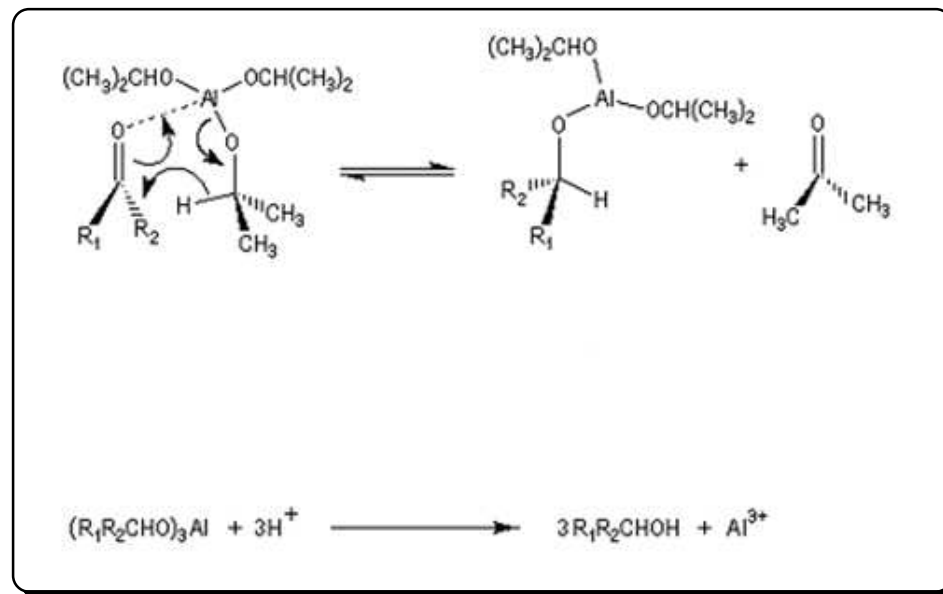
Le composé de stéréochimie trans I est majoritaire.

Explication :



6. Réduction des carbonyles

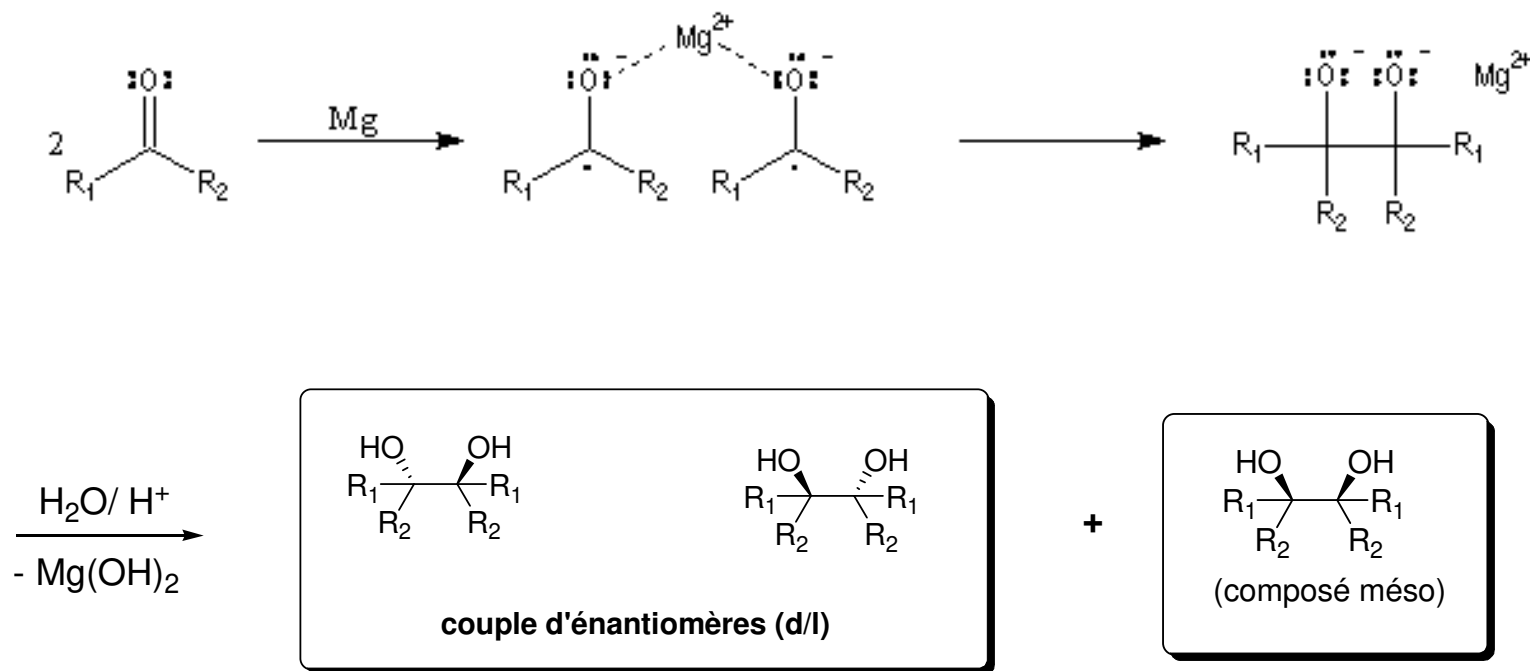
6.4 Réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley:



- Méthode de réduction **douce** des composés carbonylés.
- **Transfert d'hydrure** d'un alkoxyde primaire ou secondaire (le plus souvent : l'isopropylate d'aluminium commercial et génération d'acétone distillable pour tirer l'équilibre)
- L'atome d'aluminium (acide de Lewis) forme un complexe avec l'atome d'oxygène du carbonylé (état de **transition à 6 centres** de type Zimmerman-Traxler).
- **Une mole d'isopropylate** permet la réduction de **trois moles de cétone** (ou aldéhyde).
- Hydrolyse acide de l'alcoolate d'aluminium pour générer l'alcool désiré.

6. Réduction des carbonyles

6.5 Couplage pinacolique (couplage réducteur)

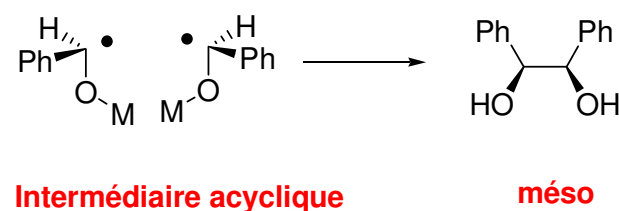


- ❑ Couplage (si les radicaux ont une durée **de vie suffisante**)
- ❑ Après hydrolyse, on obtient un glycol appelé **pinacol**. Le magnésium est efficace : permet le rapprochement de deux molécules dans l'état de transition.
- ❑ Autres métaux utilisés : Chrome, Zinc, Samarium ...

6. Réduction des carbonyles

6.5 Couplage pinacolique (couplage réducteur)

Intermédiaire réactionnel :



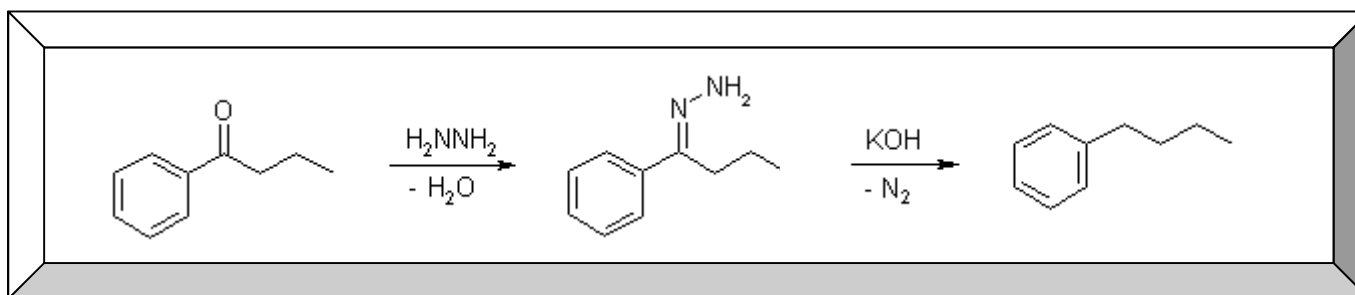
A. Chatterjee, N. N. Joshi. *Tetrahedron* **2006**, 12137-12158.

- ❑ En milieu acide ces glycols subissent une réaction de transposition connue sous le nom de transposition pinacolique (cf cours sur les alcools).

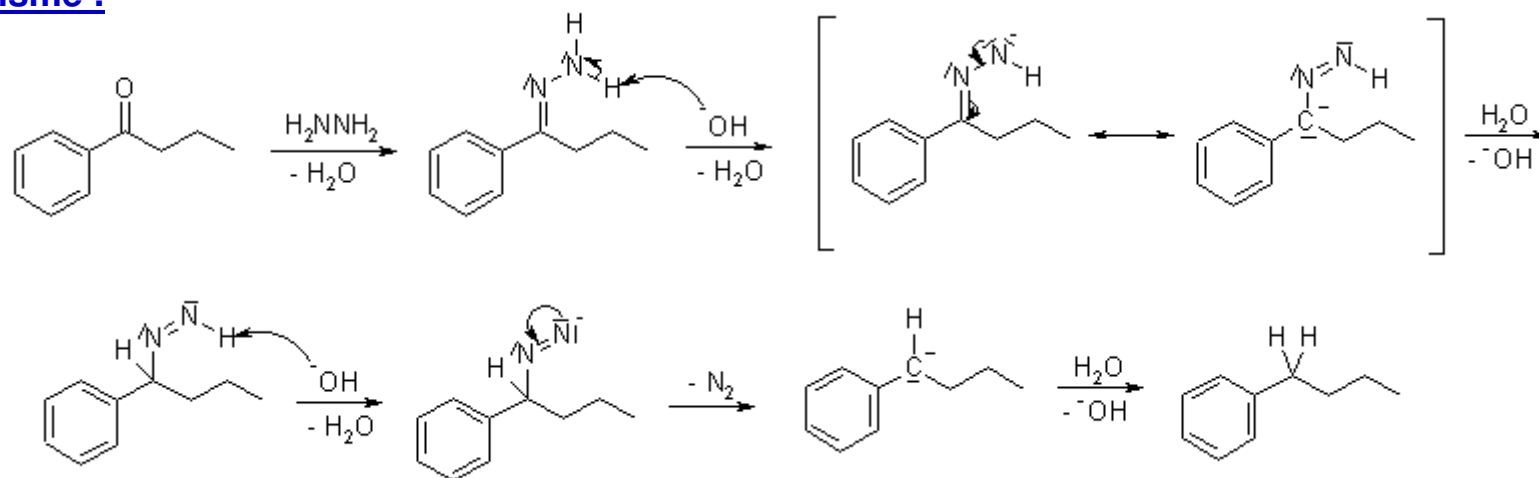
6. Réduction des carbonyles

6.6 Réduction de Wolff-Kishner :

- Réduction d'aldéhyde ou de cétone en alcane (formation de l'hydrazone puis conditions basiques, départ de N_2)
- Si le composé est sensible aux bases : réduction de Clemmensen.

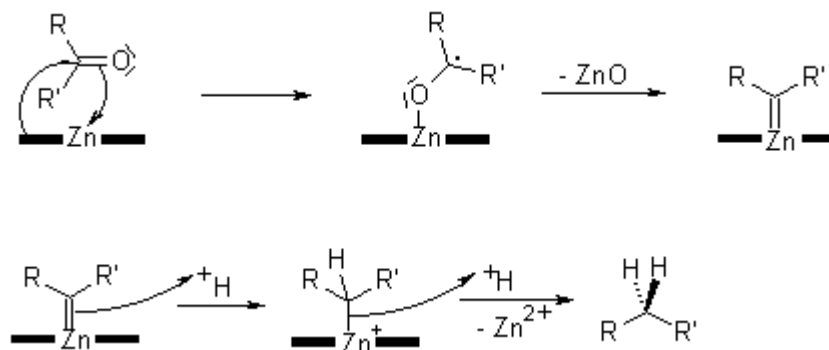
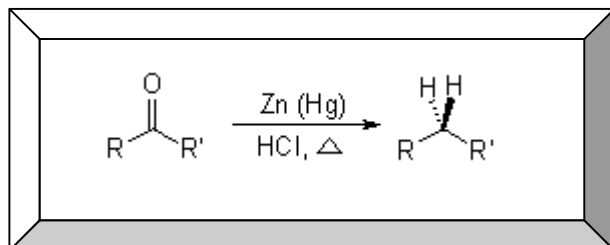


Mécanisme :

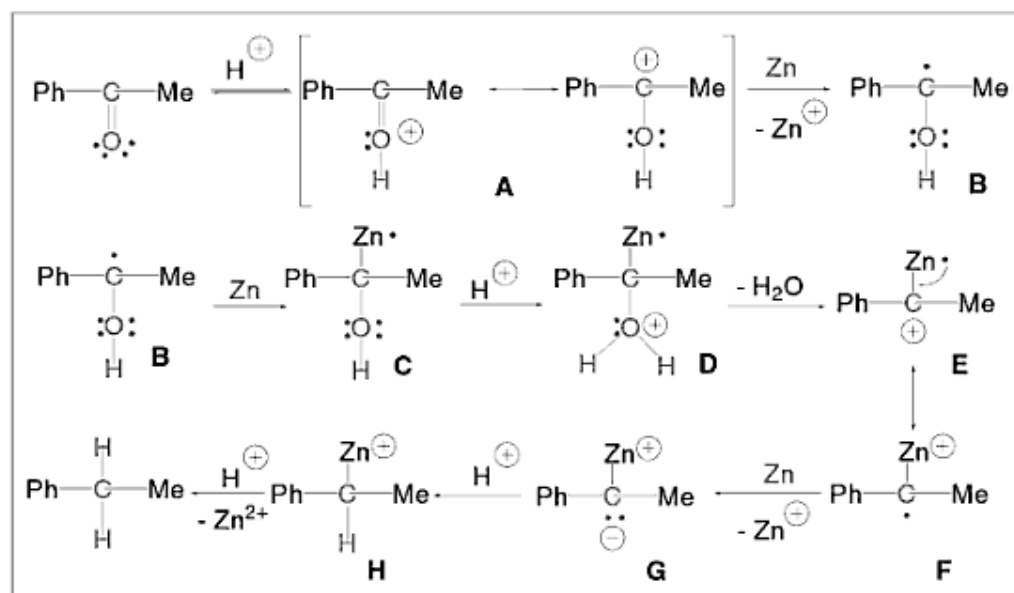


6. Réduction des carbonyles

6.7 Réduction de Clemmensen :

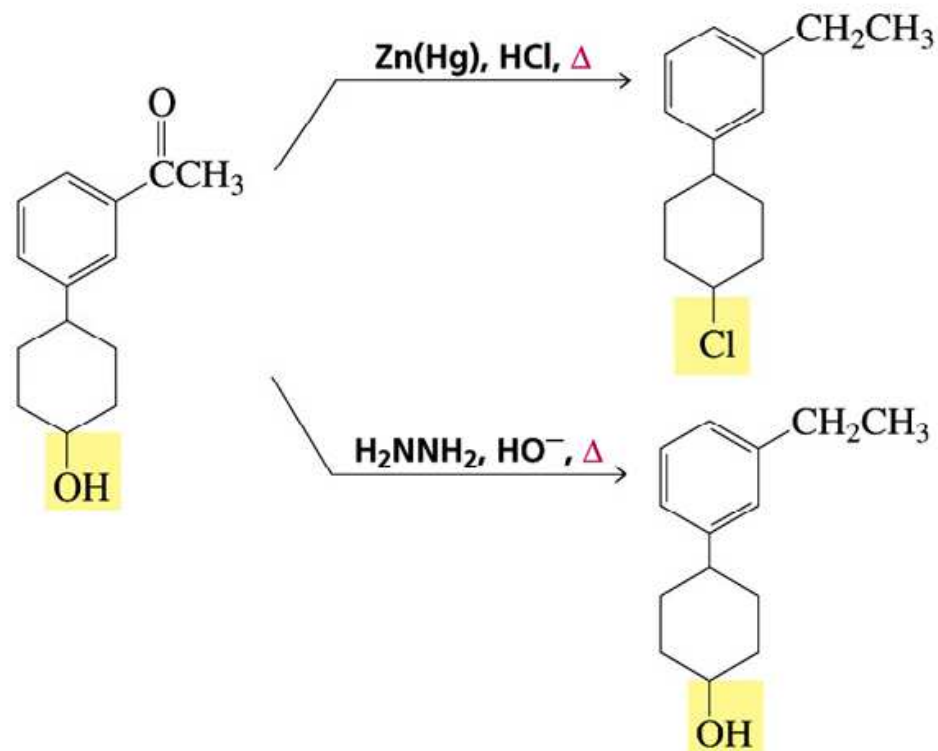


- La réduction s'effectue à la surface du Zinc (mécanisme postulé soit avec départ de ZnO ou H₂O)
- Si le composé est sensible aux acides : Réduction de Wolff-Kischner



6. Réduction des carbonyles

- Réductions de Clemmensen et de Wolff Kishner sont complémentaires



Sur cet exemple : les deux méthodes donnent deux produits différents

6. Réduction des carbonyles

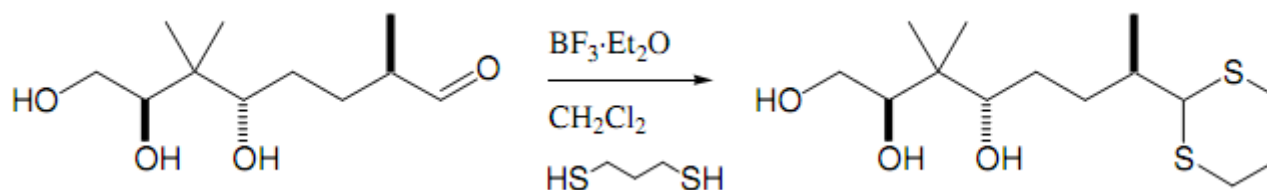
6.8 Réduction de dithioacétales (ou dithiocétales) par le Nickel de Raney :



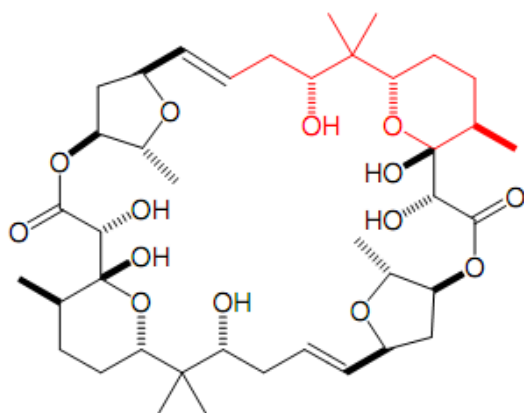
Alliage Ni/ Al fondue entre 1500°C et 1600°C

- Les thioacétals ou thiocétals sont les analogues soufrés des acétals
- Les thiols se fixent sur les cétones ou aldéhydes (en milieu acide (H^+ ou acide de Lewis tel $ZnCl_2$ ou BF_3)) :

1. Formation de dithioacétals :



Intermédiaire de l'Aplasmomycine

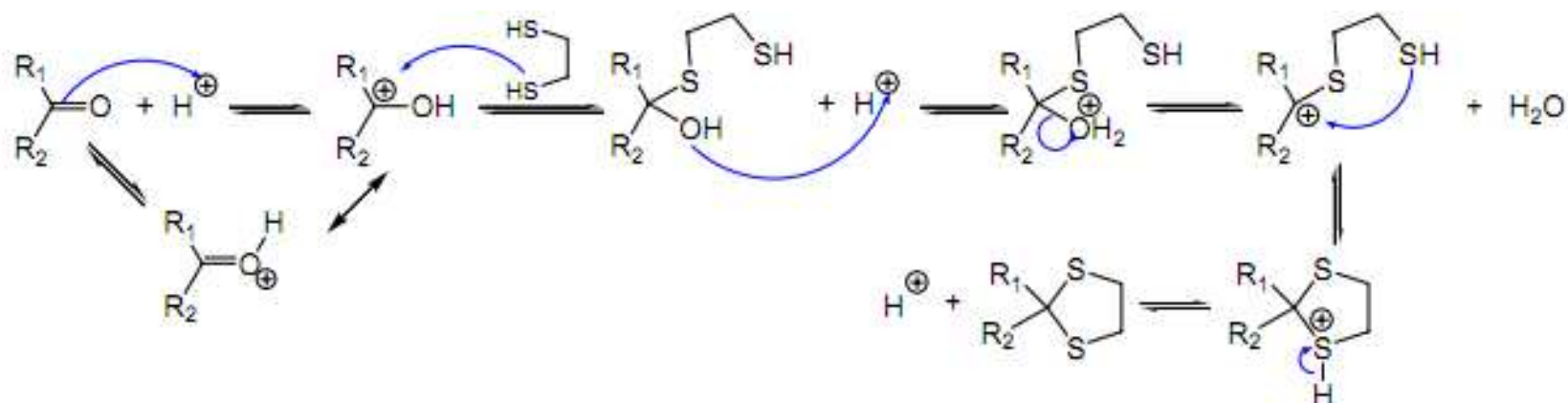


Aplasmomycine

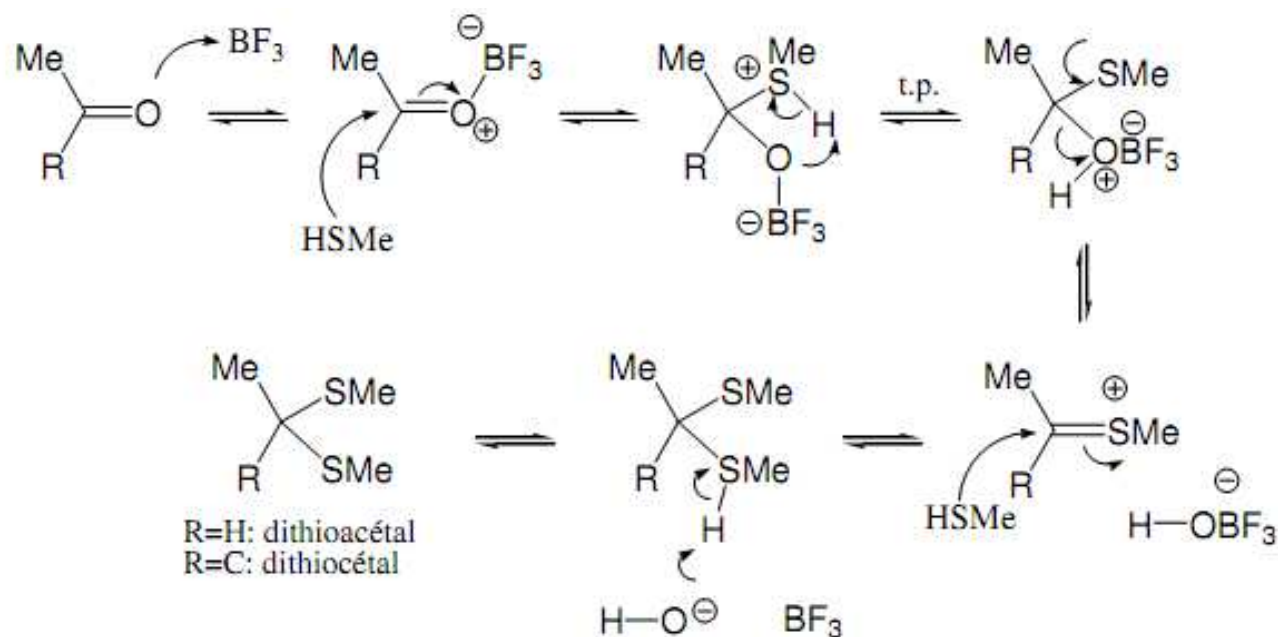
Antibiotique, inhibiteur de croissance des bactéries Gram-positive

6. Réduction des carbonyles

Mécanisme de formation (acide de Brönsted):



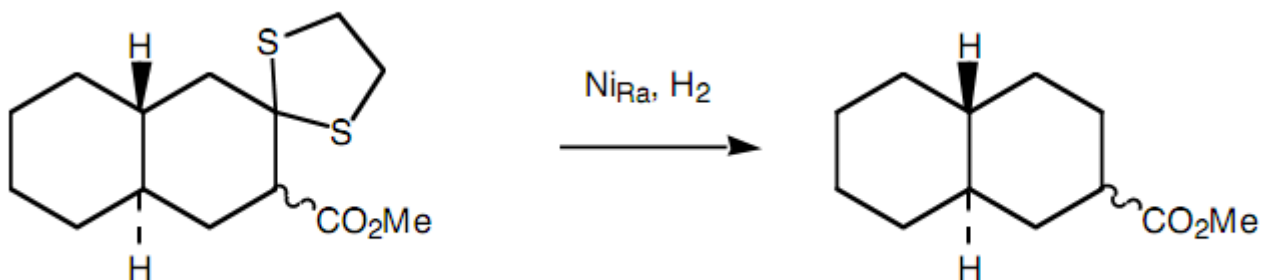
Mécanisme de formation (acide de Lewis):



6. Réduction des carbonyles

2. Réduction des dithiocétales (ou dithioacétales) par le Nickel de Raney en présence d' H_2 (souvent déjà absorbés sur le Ni):

Publication originale : J. Am. Chem. Soc., **1944**, 66, 909–911

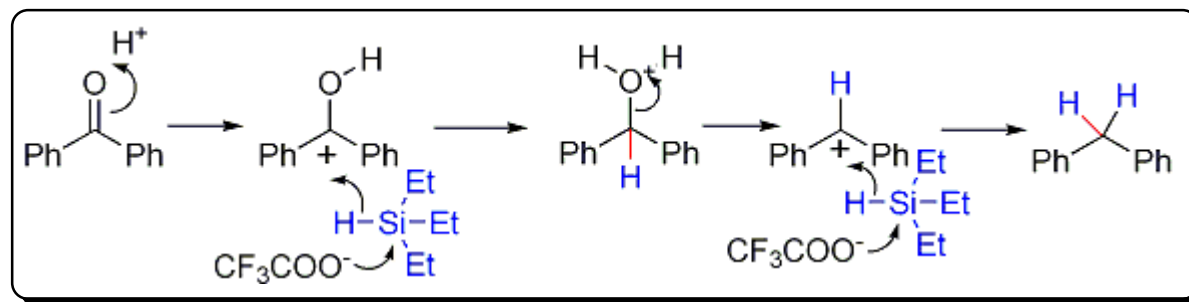


- Très utilisé en synthèse totale (sélectivité de protection déprotection vis-à-vis des acétales)
- Peu sensible à l'hydrolyse acide (soufre : base molle se protone difficilement avec H⁺ dur)
- Stable en milieux basiques comme les acétals

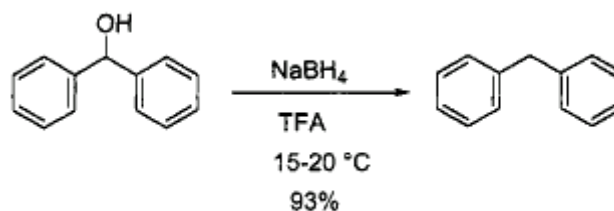
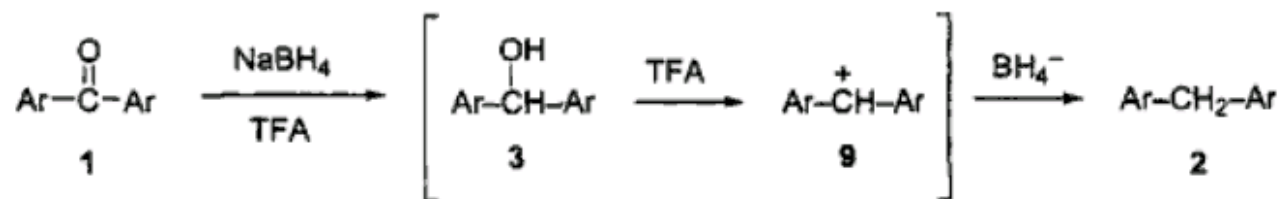
6. Réduction des carbonyles

6.9 Réduction des cétones par les hydrosilanes:

- ❑ Décrite par Kursanov et Parnes . Utilisation d'acide fort (TFA ou de Lewis : TMSOTf)
- ❑ Réaction efficace si le carbocation est stabilisé

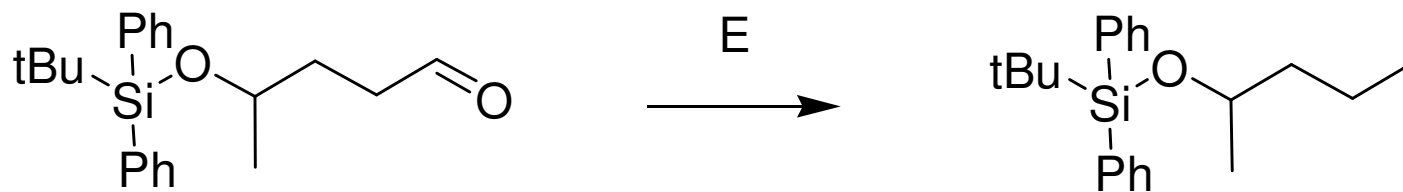
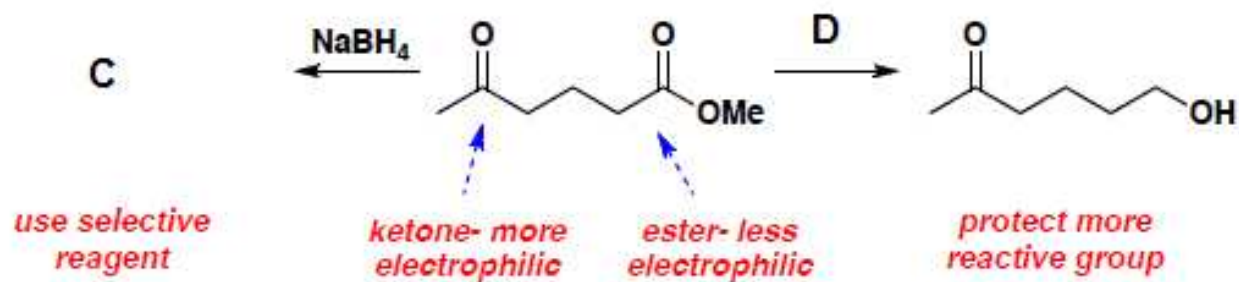
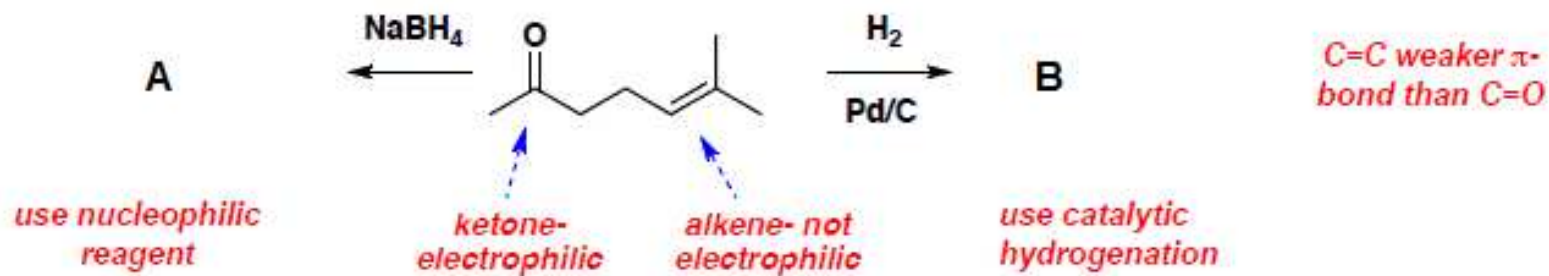


- ❑ **Similaire à la réduction de Gribble** : NaBH_4 en présence d'acide fort TFA (pour les diaryles cétones)



6. Réduction des carbonyles

Donner les produits ou réactifs A, B, C, D, E

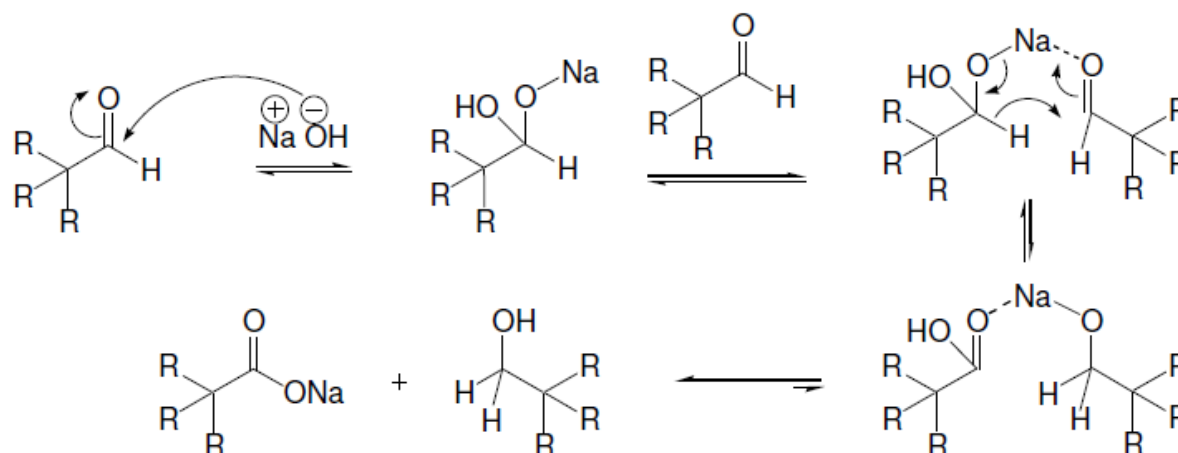


7. Oxydation des carbonyles

1. Oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques

Aldéhydes ne possédant **pas de H en alpha** (non énolisable) :

Réaction de Cannizzarro (Oxydation / Réduction):



Très similaire à Meerwein-Pondorf-Verley, mais condition basique à chaud entre deux même aldéhydes.

- 1) Addition d'ion hydroxyde à l'aldéhyde, puis
- 2) Echange d'hydrure qui conduit à 0,5 équivalent d'alcoolate et 0,5 équivalent d'acide carboxylique.

La réaction **est irréversible** grâce à l'échange de proton final entre l'acide carboxylique et l'alcoolate.

Réaction peu utilisée en synthèse (rendement maximal de 50% en alcool ou en acide) et conditions drastiques.

7. Oxydation des carbonyles

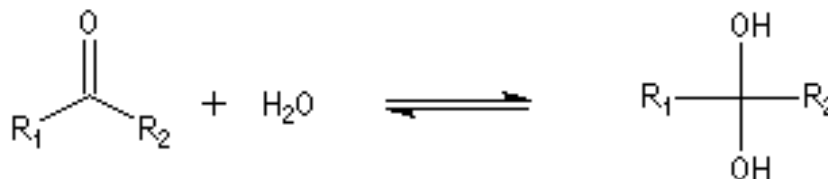
1. Oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques

Aldéhydes possédant un H en alpha (énolisable)

- Utilisation de Métaux en milieu aqueux acide (passe par l'hydratation de l'aldéhyde):

Hydratation des carbonyles :

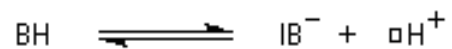
Le produit d'addition de l'eau sur un composé carbonylé est un gem-diol



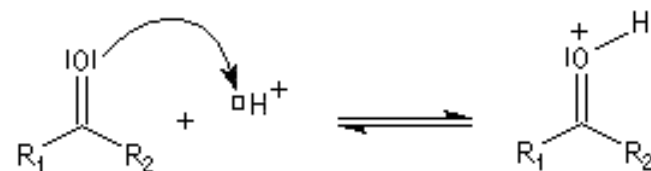
- la plupart des gem-diols sont des composés instables
- Les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones vis-à-vis de l'hydratation : moins encombrés et moins substitués par groupement effet +I
- La réaction d'hydratation est catalysée en milieu acide et milieu basique

7. Oxydation des carbonyles

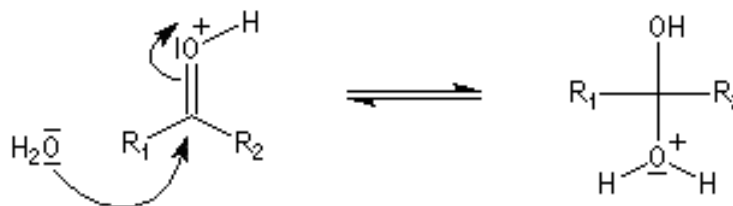
Mécanisme d'hydratation (milieu acide)



Activation du carbonyle

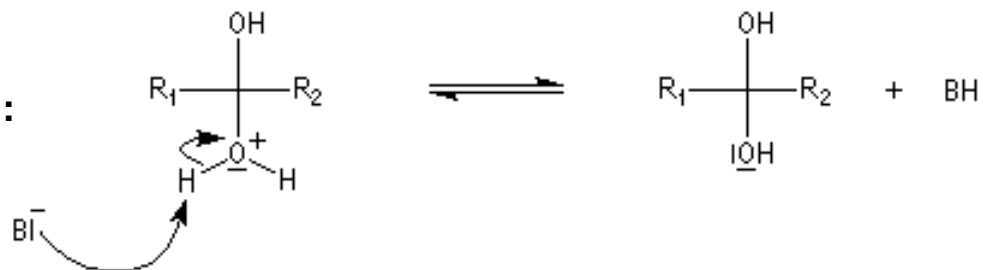


Attaque de l'eau sur C=O



Régénération du catalyseur :

Obtention du gem diol

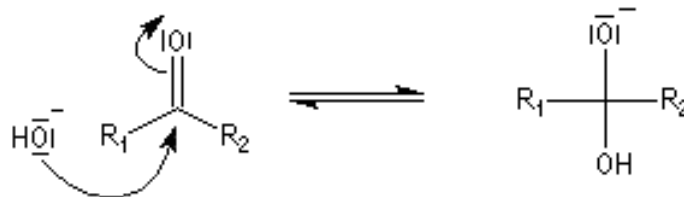


7. Oxydation des carbonyles

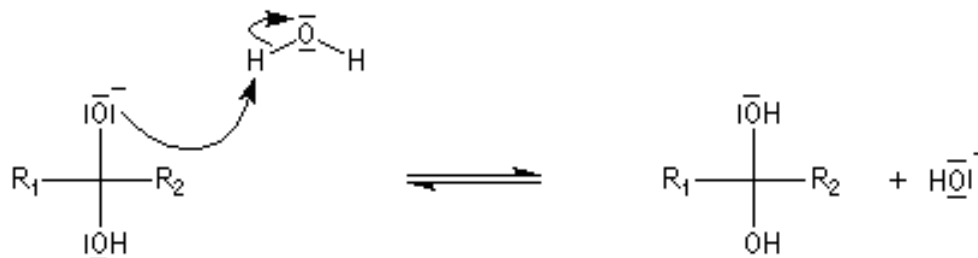
Mécanisme d'hydratation (milieu basique)



Attaque de l'ion hydroxyde



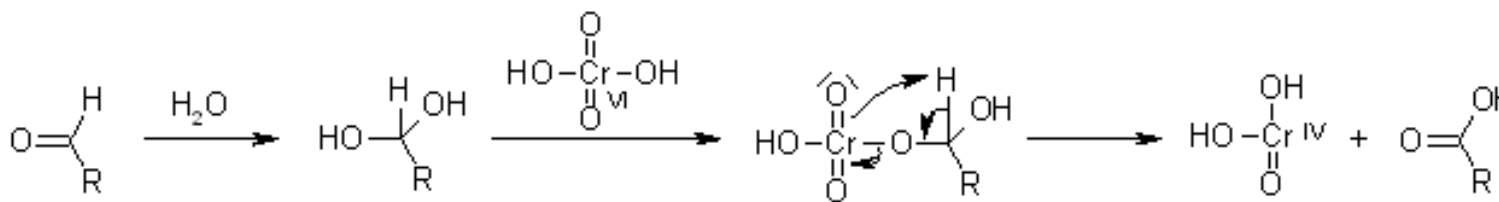
**Régénération de la base :
Obtention du gem-diol**



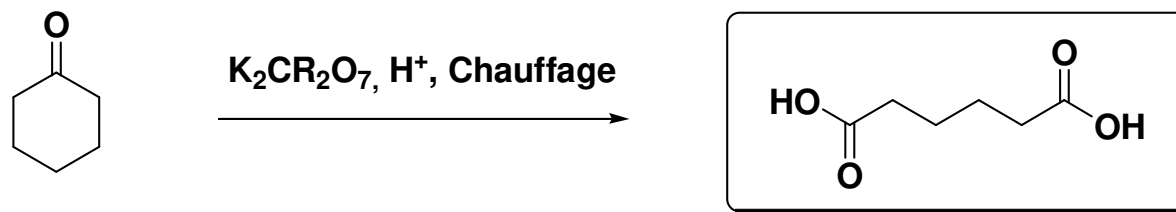
7. Oxydation des carbonyles

- L'oxydation des aldéhydes en milieu aqueux fait intervenir **l'hydrate du carbonylé**.
- Utilisation de KMnO_4 ou $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Jones) comme oxydant. Condition dure et non sélective.

Pour les aldéhydes, mécanisme :



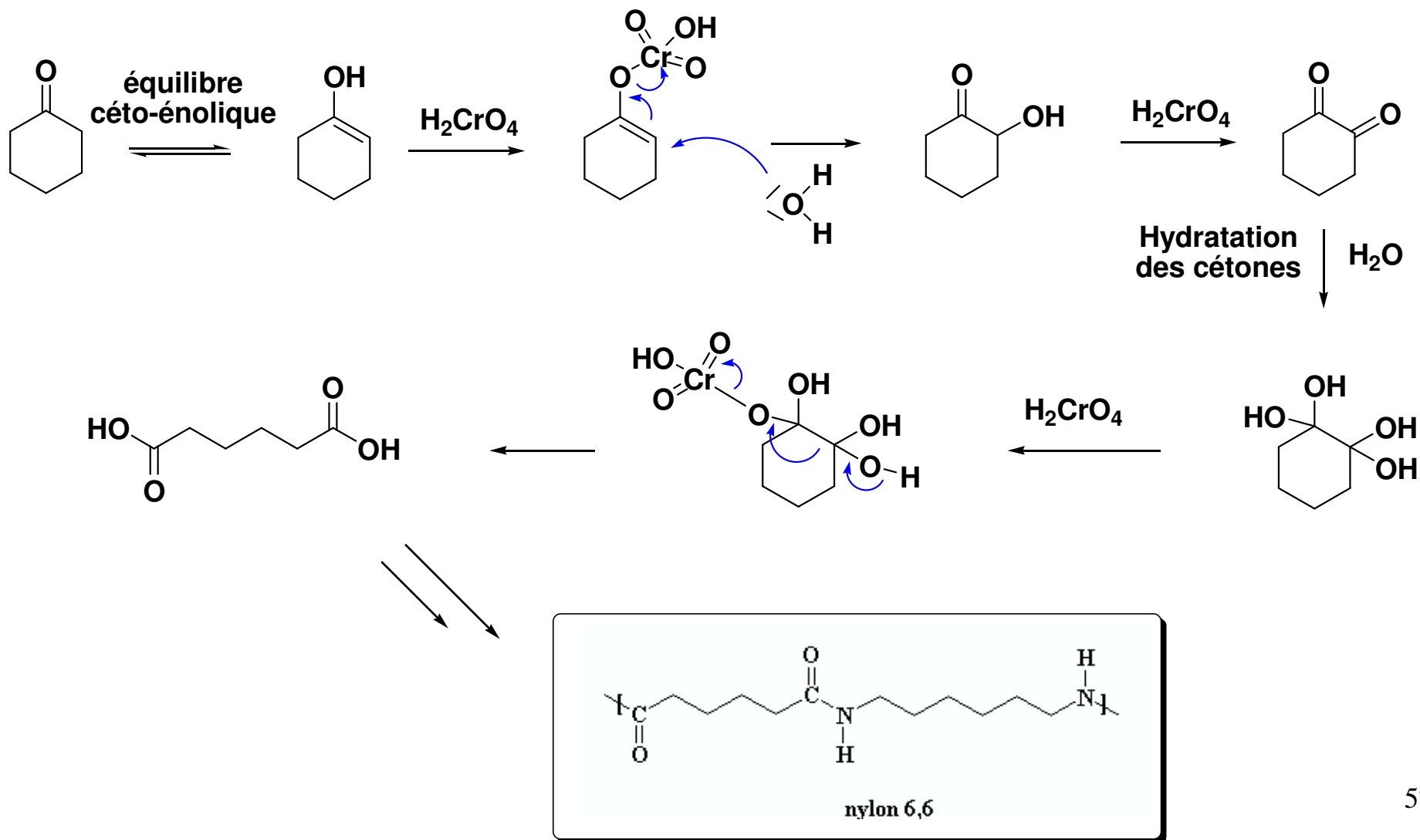
Pour les cétones, mécanisme :



- Les réactions d'oxydation des cétones cycliques permettent une ouverture du cycle.
- Elle passent par l'intermédiaire de l'énol.
- Ici obtention de l'acide hexane-1,6-dioïque, précurseur du Nylon 6,6

7. Oxydation des carbonyles

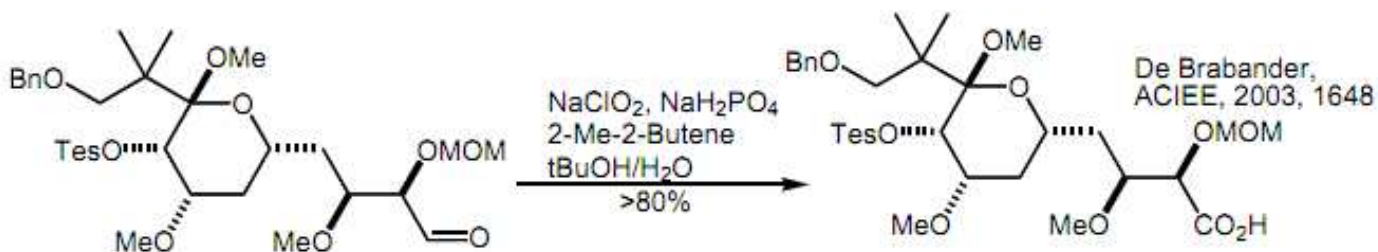
Pour les cétones, mécanisme :



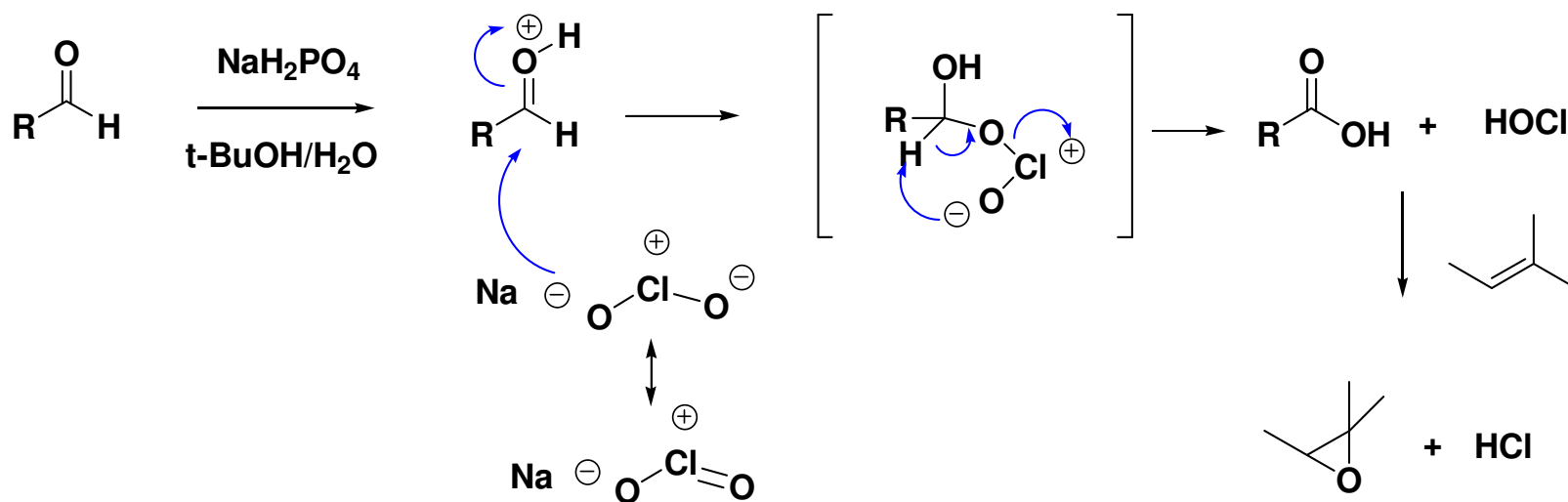
7. Oxydation des carbonyles

Utilisation de l'oxydation de Dalcanaïe : NaClO_2 (plus douce et sélective à température ambiante)

- Sous produit : HOCl : **source de Cl électrophile (piégée par l'oléfine)** : important si double liaison présente dans la molécule

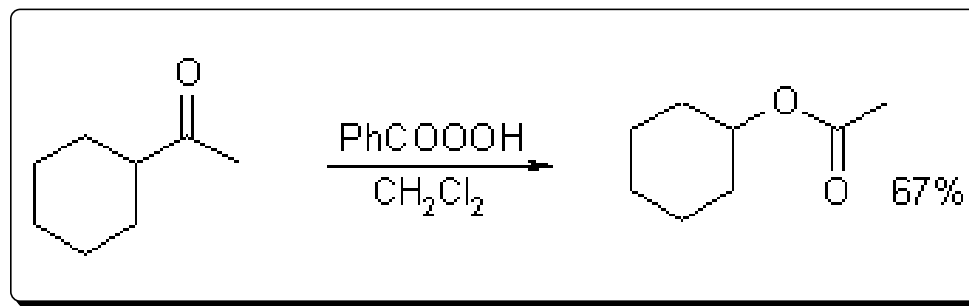


Mécanisme supposé :



7. Oxydation des carbonyles

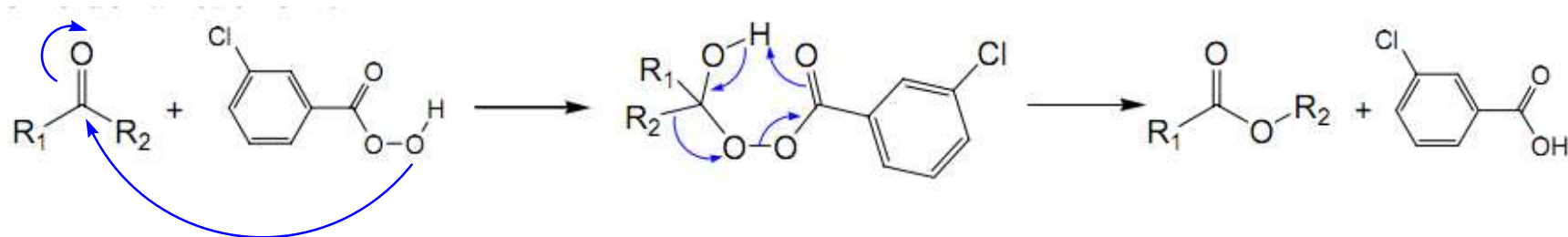
2. Oxydation des cétones en esters ou lactones : Réaction de Baeyer Villiger



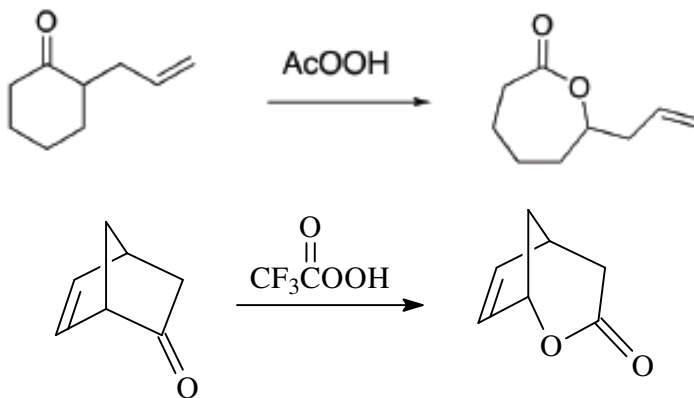
- Utilisation de **peracides** (m-CPBA) ou bien H_2O_2 en présence d'un acide de Lewis
- Avec cétones cycliques : obtention **de lactones**
- Avec les aldéhydes le produit obtenu est un formate instable (on isole bien souvent uniquement l'alcool)

7. Oxydation des carbonyles

Mécanisme



- En **milieu acide**, les doubles liaisons ne sont pas touchées (réactions de BV plus rapide) :



Aptitude migratoire :

Méthyle < alkyle primaire < phényle ~ alkyle secondaire < cyclohexyle < alkyle tertiaire

7. Oxydation des carbonyles

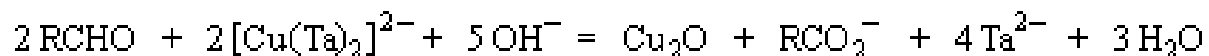
3. Oxydation à base de cuivre ou d'argent :

- Les aldéhydes sont des composés très réducteurs. Ils peuvent être oxydés par des oxydants doux.
- Les réactions suivantes utilisent des complexes d'ions métalliques (cuivre ou argent) en milieu basique.
- Surtout utilisées comme test analytique dans la chimie des sucres.

Le réactif de Fehling :

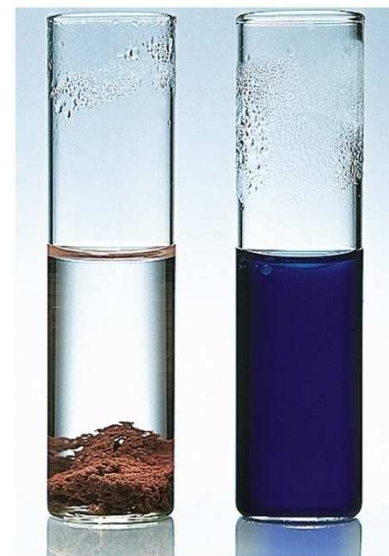
Solution basique d'un complexe du Cu (II) avec les ions tartrates.

- Le ligand « protège » les ions Cu (II) vis à vis des ions hydroxydes (sinon précipitation de $\text{Cu}(\text{OH})_2$)
- Un produit de la réaction est l'oxyde de cuivre (I).
- La réaction est quantitative.



Bleu

Rouge brique

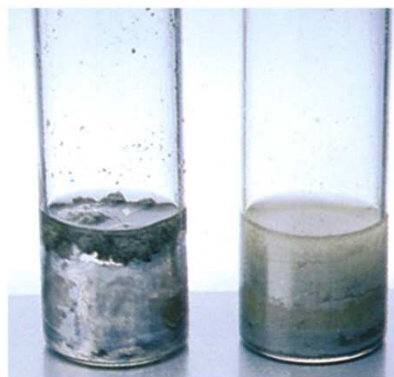
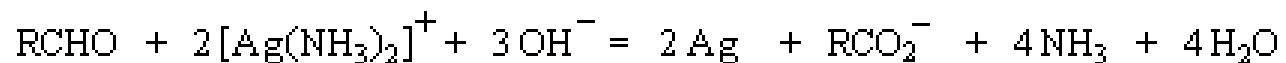


7. Oxydation des carbonyles

3. Oxydation à base de cuivre ou d'argent

Le réactif de Tollens :

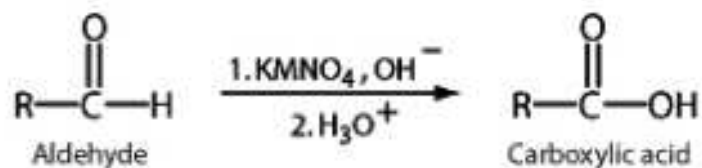
- Solution d'un complexe aminé de Ag (I) en milieu basique. Cette fois l'argent (I) est protégé des ions hydroxydes par le ligand ammoniac.
- La réaction se traduit par la formation d'argent métallique.
- C'est une méthode d'argenture des miroirs



7. Applications

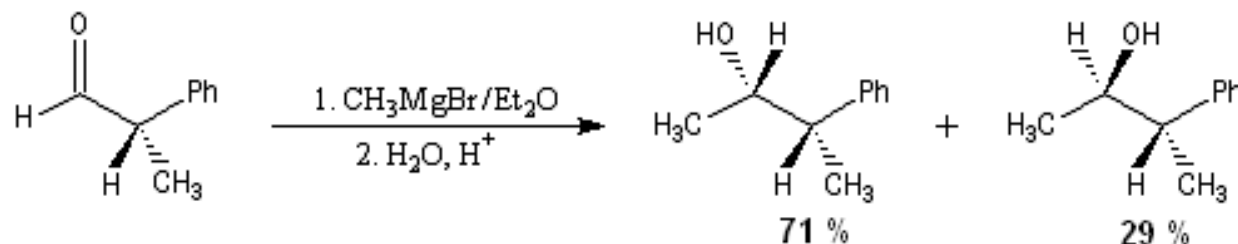
Proposer un mécanisme concernant l'oxydation de l'aldehyde dans l'équation 1

Indiquer les produits obtenus dans l'oxydation 2. Préciser pourquoi du CO₂ est émis dans ce dernier cas.



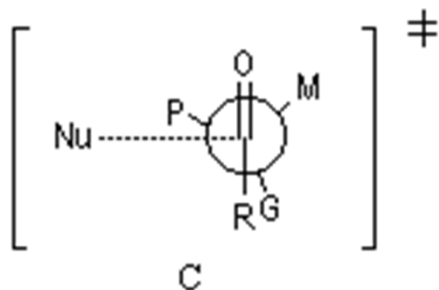
8. Diastéréosélectivité des additions

- Lorsque l'addition du réactif sur le groupe carbonyle conduit à deux molécules diastéréoisomères, il se pose le problème de la diastéréosélectivité : (Donald J. CRAM en 1952)



- Premier modèle d'interprétation pour justifier la diastéréosélectivité (proposée par CRAM)

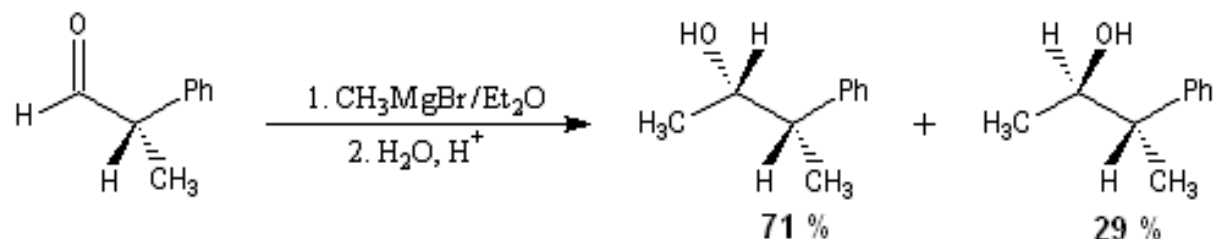
1) Modèle de CRAM :



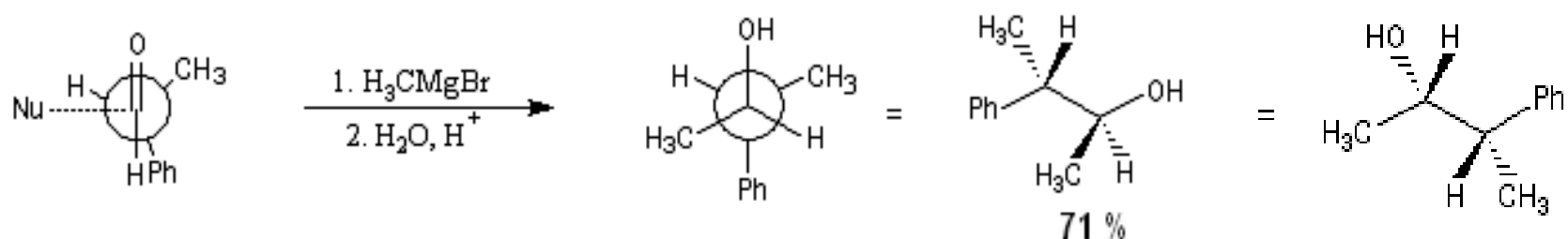
- La règle de Cram : base stérique uniquement.
- G (gros)** placé le plus loin possible du carbonyle (antipériplanaire)
- Le nucléophile réagit sur la face du carbonyle la plus dégagée (celle qui contient le groupe le moins volumineux **P (petit)**).

8. Diastéréosélectivité des additions

• Réaction :



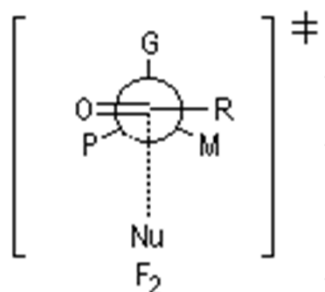
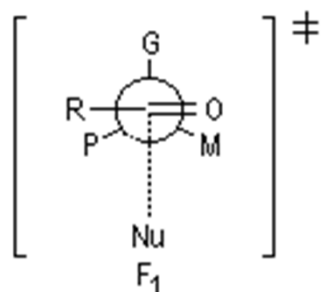
• Justification par le modèle de Cram :



Ce modèle est pratique, mais largement insuffisant, car il ne tient pas compte des effets électroniques entre les groupes

8. Diastéréosélectivité des additions

2) Modèle de FELKIN (1968) :

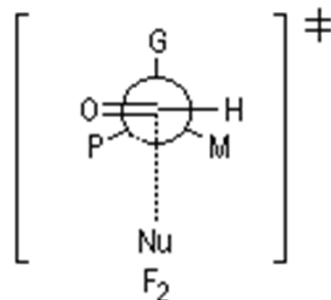
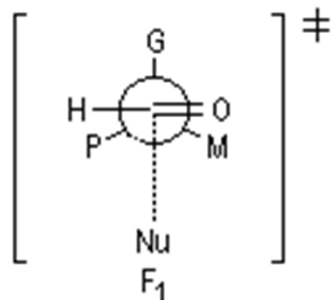


- **Amélioration de Cram** : considérations conformationnelles
- Groupes liés à l'atome de carbone asymétrique classés par taille décroissante : G (Gros) > M (Moyen) > P (Petit)
- **G perpendiculaire** au carbonyle et M placé le plus loin de R

2 états de transitions

Etat de transition F1 **majoritaire** (moins d'interaction stérique entre R et M)

- Problème pour R = H (aldéhyde)



Etat de transition le plus favorable F2 (moins de gênes stériques), observé F1 !!!!!



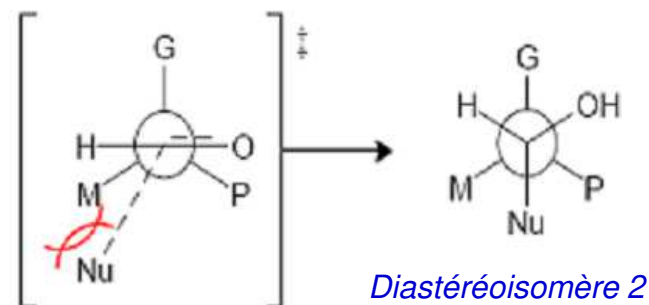
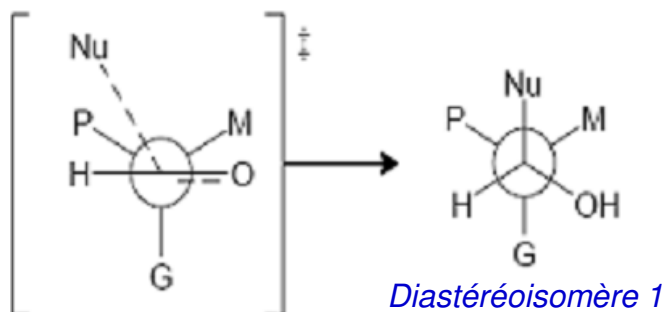
Modèle de Felkin limité

8. Diastéréosélectivité des additions

3) Modèle de FELKIN-AHN (1968) :

(proposé par Hugh FELKIN en 1968 puis justifié par N'guyen Trong ANH et Odile EISENSTEIN en 1976, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155)

- **Modèle s'appliquant quand il n'y a pas formation de complexe chélaté** entre le réactif et le substrat.



- Trajectoire privilégiée du nucléophile, (attaque dans la partie du plan ne comportant pas G et angle d'attaque de **107° de BÜRGI-DUNITZ**) : celle qui **évite le groupe M** plus encombrant que le groupe P.
- Carbonyle placé **perpendiculairement à G**, tandis que le groupe R est placé le plus loin de **M**.
- Le produit majoritaire est donc le diastéréoisomère 1.

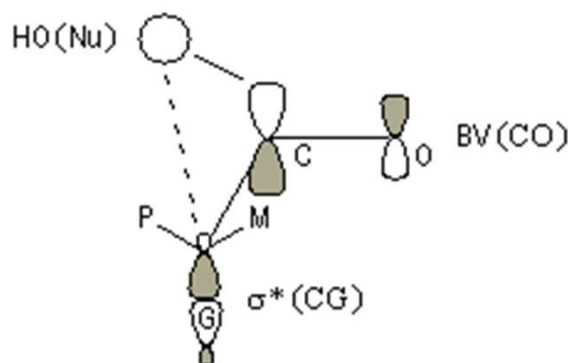
L'angle d'attaque de 107° du nucléophile rend cette approche plus juste

8. Diastéréosélectivité des additions

Justification orbitale du modèle de Felkin-Anh :

Modèle basé non seulement sur les **interactions stériques** mais aussi sur les **recouvrements orbitaux**
Les deux faces du carbonyle ne sont pas équivalentes.

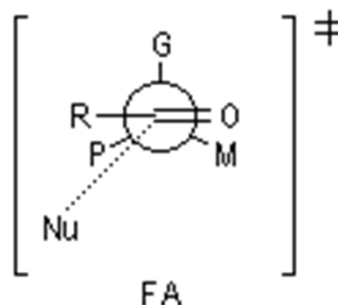
- Interaction orbitale principale : **HO du nucléophile et la BV du carbonyle (trait plein)**
- Interaction orbitale secondaire : **Liaisons CO et CG sont perpendiculaires** et permettent un recouvrement **secondaire favorable (pointillés)** entre la HO du nucléophile et l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C-G.



Il s'agit d'un effet d'hyperconjugaison

8. Diastéréosélectivité des additions

modèle de Felkin-Anh



ATTENTION : Le classement des substituants dans la suite : $G > M > P$ n'est pas toujours facile à effectuer.

Deux critères interviennent :

- **l'encombrement effectif** peut souvent être estimé au moyen des rayons de Van der Waals (mais pas toujours)
- **le caractère attracteur du groupe lié à son caractère électronégatif :**

Exemple : un atome comme Cl (ou tout halogène) « l'emporte » sur un groupe tBu.

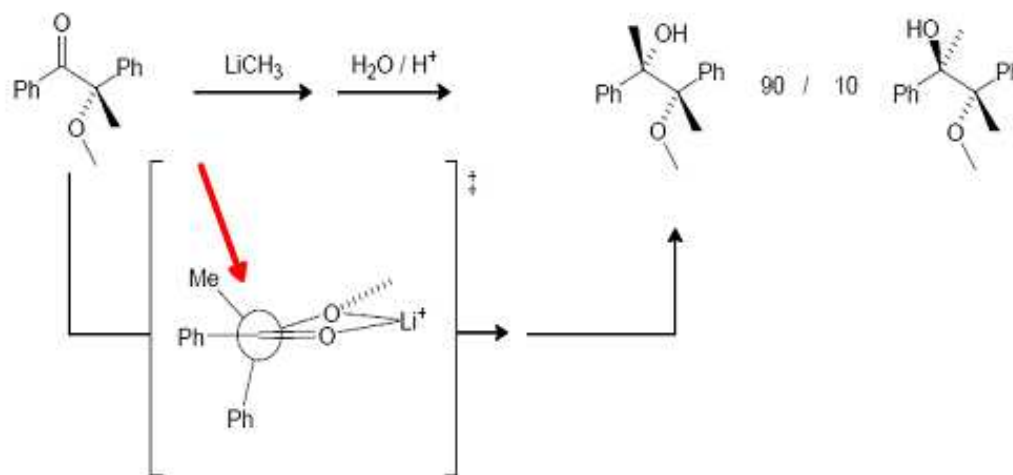
8. Diastéréosélectivité des additions

modèle de Cram chélaté :

Proposé par CRAM en 1959 (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748) : le réactif peut donner un complexe avec le substrat :

Fig la conformation de la molécule.

- La molécule doit posséder en position α , un groupe possédant un doublet non liant (OR, NR₂, SR) et le réactif doit comporter un site acide de LEWIS (**composé organométallique**)



- Le nucléophile attaque préférentiellement (raisons stériques), selon l'angle de BÜRGI-DUNITZ, **du côté le moins encombré du complexe** (ici du côté du méthyle).

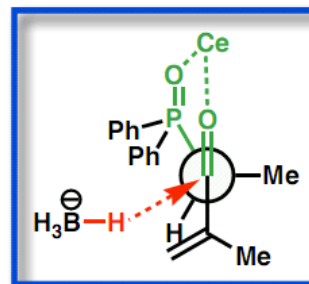
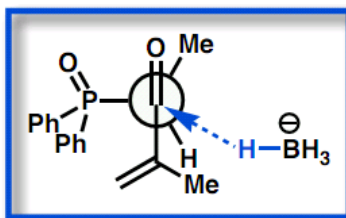
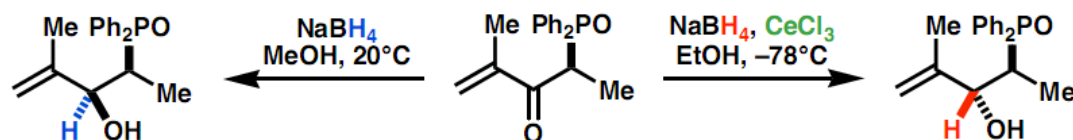
Les cations permettant la chélation : **Li⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Ti⁴⁺**
 Les cations ne jouant pas ce rôle : **Na⁺, K⁺**

8. Diastéréosélectivité des additions

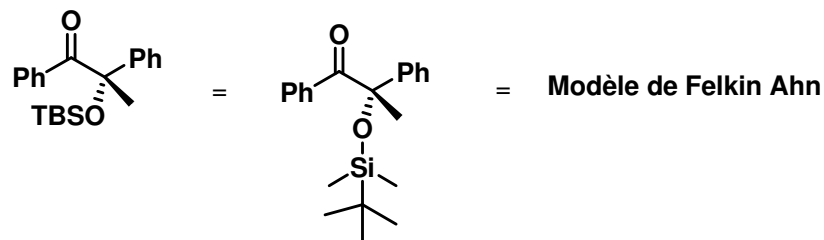
modèle de Cram Chélaté :

Na⁺ ne permet pas la chélation
Felkin Ahn

Ajout de Ce³⁺ permet la chélation
Cram chélate



Attention : Le contrôle par chélation n'est pas possible lorsque la fonction éther comporte des groupes volumineux tels que TBS ou TBDPS dans les éthers de silyle



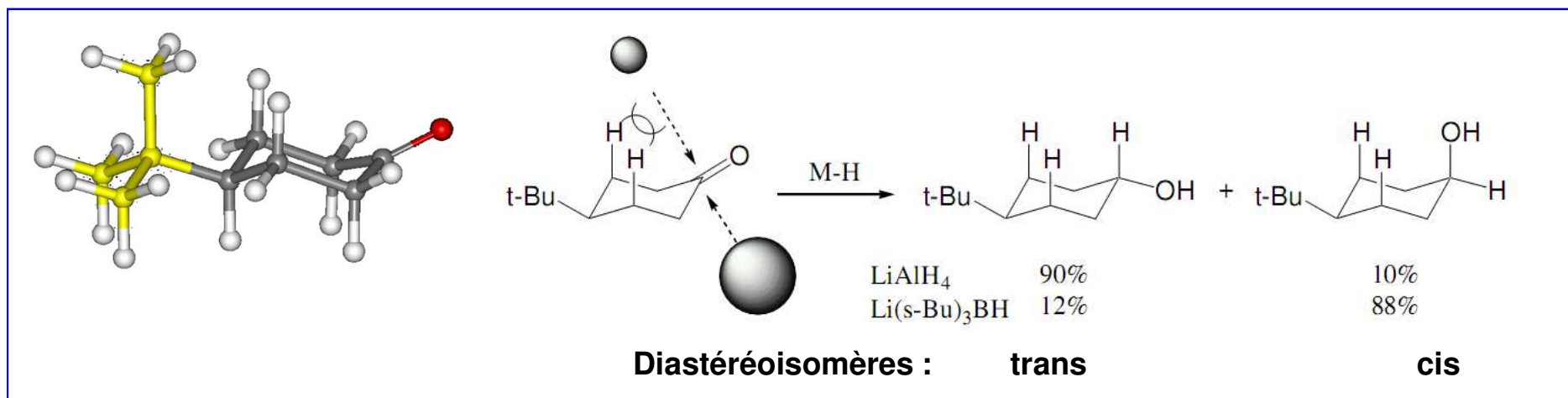
8. Diastéréosélectivité des additions

Cas des conformations gelées : Additions d'hydrure sur la fonction carbonyle :

Les composés cycliques possèdent une **conformation rigide**  réactions sélectives.

□ La 4-*t*-butylcyclohexan-1-one (conformationnellement gelée, exclusivement eq pour le *t*-Bu) conduit à l'alcool axial ou équatorial selon la trajectoire d'attaque de l'hydrure.

□ Un **petit hydrure** comme le **NaBH₄** ou le **LiAlH₄** donnera majoritairement l'**alcool équatorial** (plus stable) par une attaque axiale.

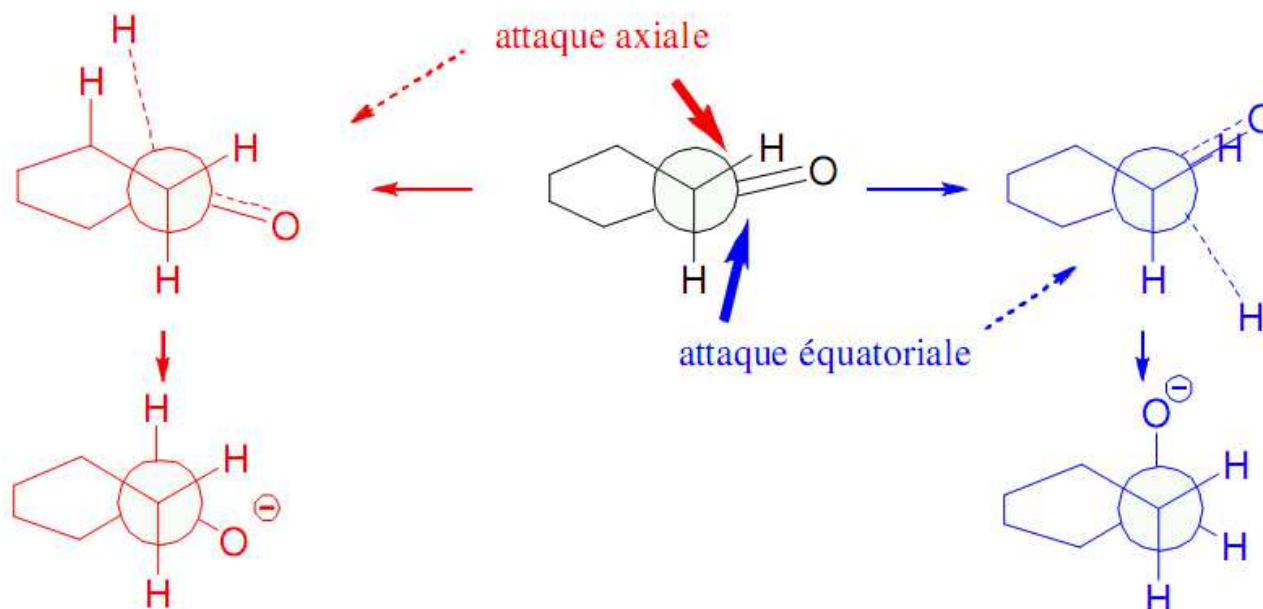


□ Par contre les **hydrures plus volumineux** (Li(s-Bu)₃BH : sélectrides, boranes encombrés), choisiront l'attaque équatoriale, moins encombrée, pour donner l'**alcool axial**.

8. Diastéréosélectivité des additions

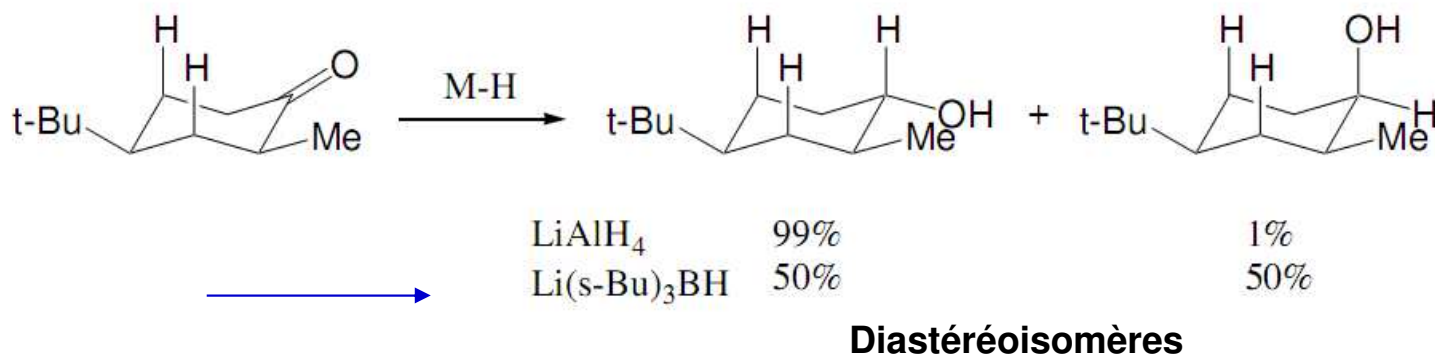
La sélectivité vient de la différence d'énergie entre les différents états de transition.

- **L'attaque axiale : favorisée** par les petits réactifs (l'alcoolate ne passe pas par une forme éclipsée avec les deux H en alpha, plus favorable que l'alcoolate en position axiale passant par une forme éclipsée)
- **L'attaque axiale : défavorisée** si le réducteur est gros, ceci à cause des hydrogènes axiaux en bêta qui empêchent cette approche.

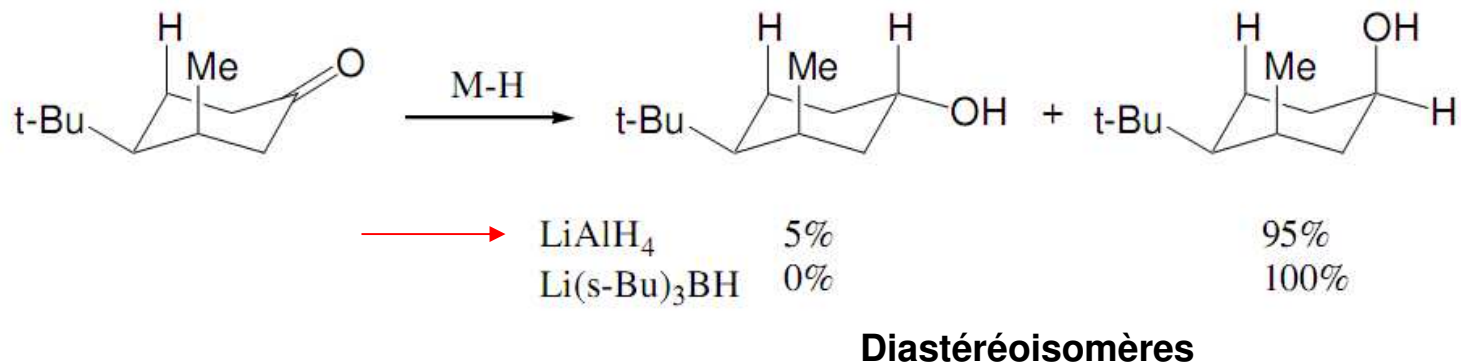


8. Diastéréosélectivité des additions

❑ Si substitution en position 2, la forme éclipsée lors de l'attaque équatoriale devient plus haute en énergie (donc moins de sélectivité avec les hydrures volumineux)



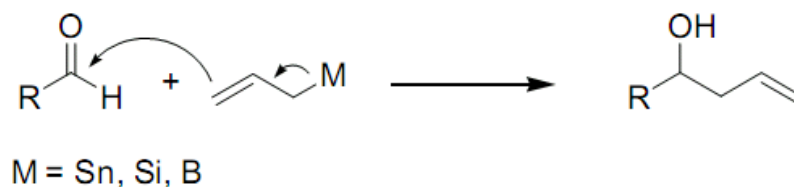
❑ Si substitution en position 3, l'attaque axiale va beaucoup augmenter l'énergie de l'état de transition, au profit de l'attaque équatoriale.



8. Diastéréosélectivité des additions

Réactions d'allylations des dérivés carbonylés :

- Très employées en synthèse organique.
- Impliquent l'addition d'allyles étain, de silicium ou de bore sur un aldéhyde.
- Sans acide de Lewis pour le bore, généralement avec pour le silicium et l'étain



Cas des allylboronates (sans acide de Lewis) :

Mécanisme concerté (**intermédiaire cyclique de Zimmerman-Traxler**)

La géométrie de l'allyle induit la diastéréosélectivité

Cas des allyllétains et de silicium (avec acide de Lewis) :

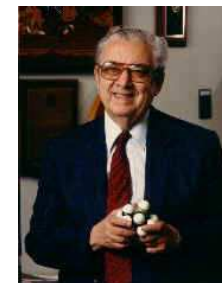
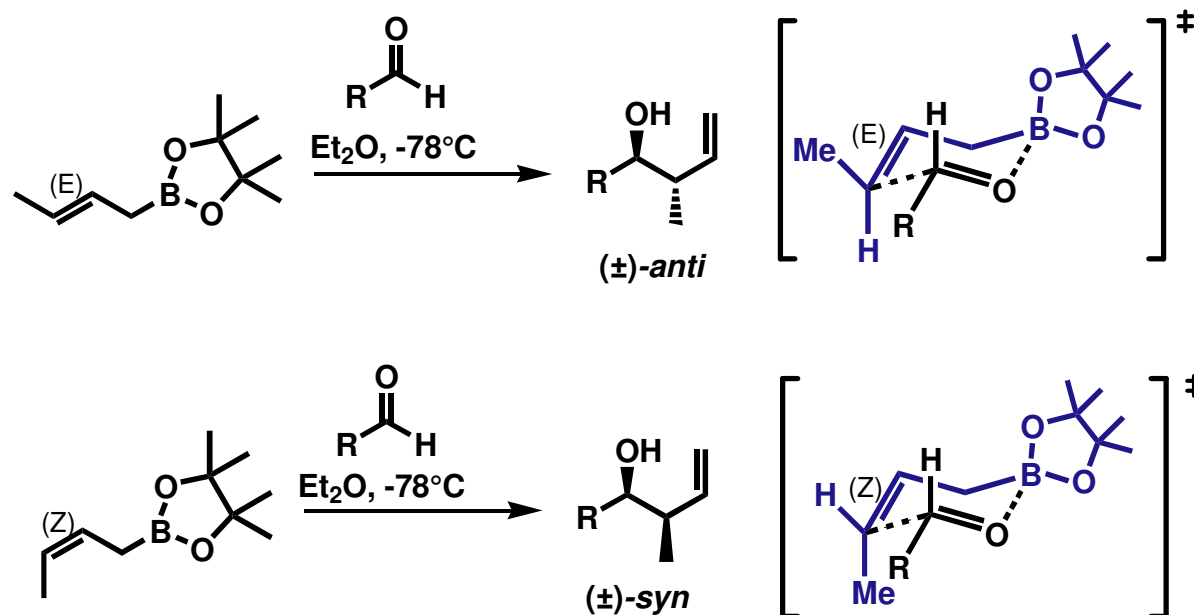
Mécanisme avec état de transition **acyclique (ouvert)**

La géométrie de l'allyle n'influence pas la diastéréosélectivité

8. Diastéréosélectivité des additions

Herbert C. Brown (1912-2004)
Purdue University, USA, Nobel Prize 1979

• Cas des allylboronates (sans acide de Lewis) : allylation de Brown



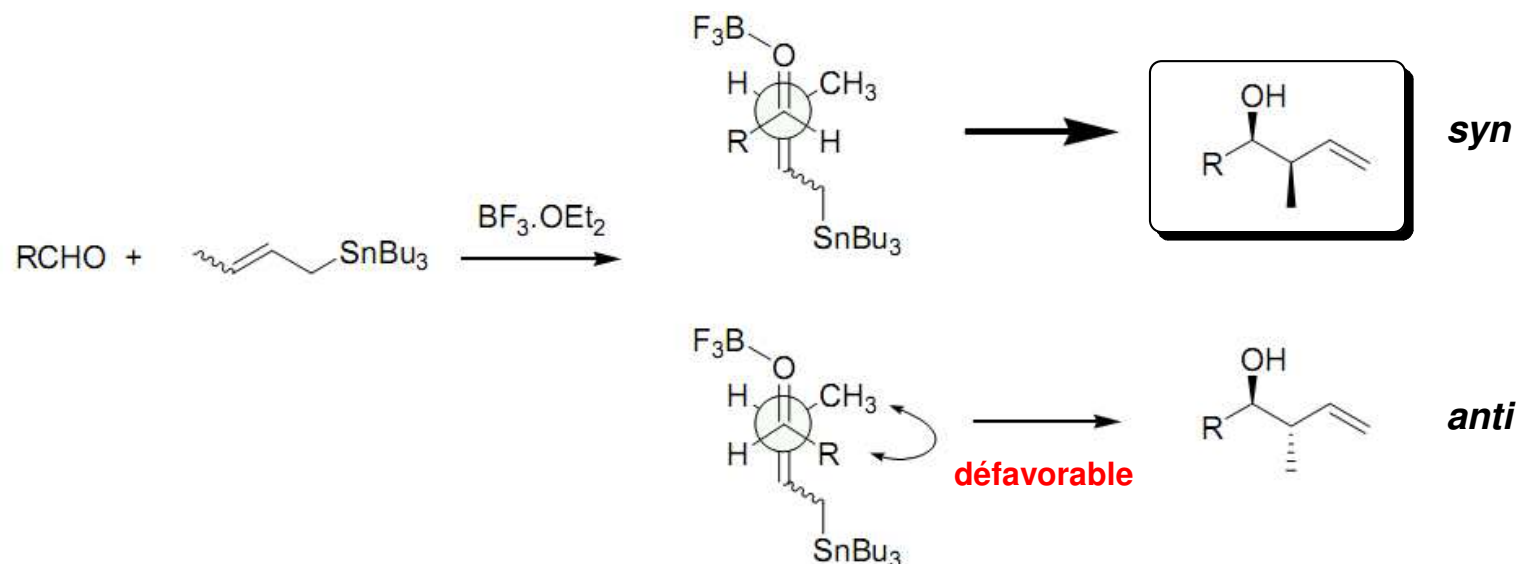
intermédiaire cyclique de Zimmerman-Traxler)

R. W. Hoffman et al. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1309

- Intermédiaires les plus favorables avec R en équatoriale
- Géométrie de l'allyle borane est primordiale

8. Diastéréosélectivité des additions

• Cas des allylétains et de silicium (avec acide de Lewis) :



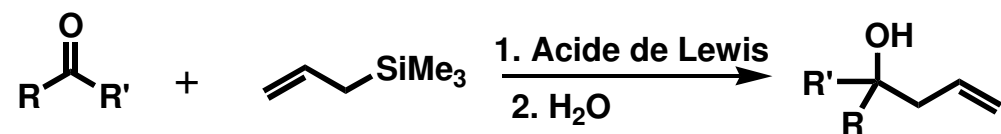
- Intermédiaire ouvert avec R loin du Me
- Géométrie de l'allyle est sans importance
- Obtention du diastéréoisomère **SYN**

8. Diastéréosélectivité des additions

• Cas des allyls de silicium (avec acide de Lewis) : Réaction de Sakurai-Hosomi

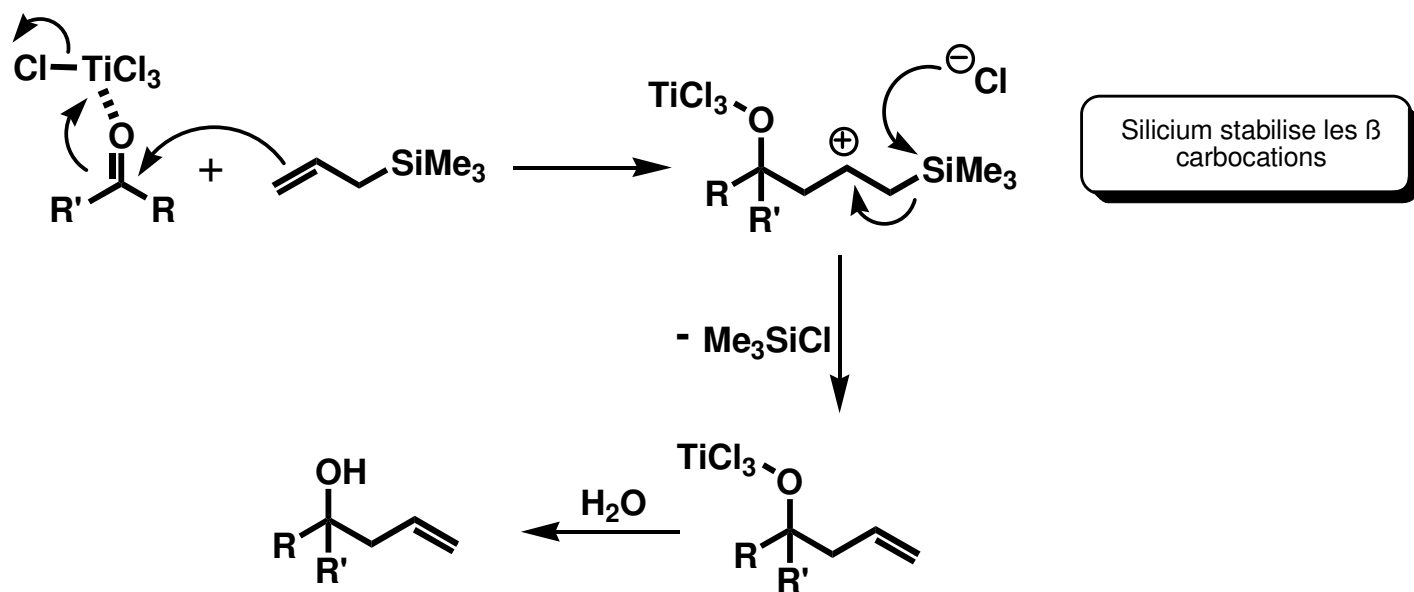
H. Sakurai et al. Chem. Lett. **1976**, 941-942

H. Sakurai et al. Chem. Lett. **1978**, 499-502



Acide de Lewis : TiCl_4 , TMSOTf , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$...

Mécanisme :



8. Diastéréosélectivité des additions

Hyperconjugaison : stabilisation β carbocations

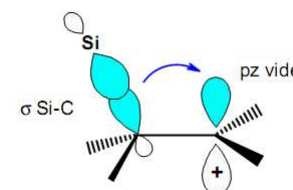
Jorgensen, *JACS* **1986**, *107*, 1496



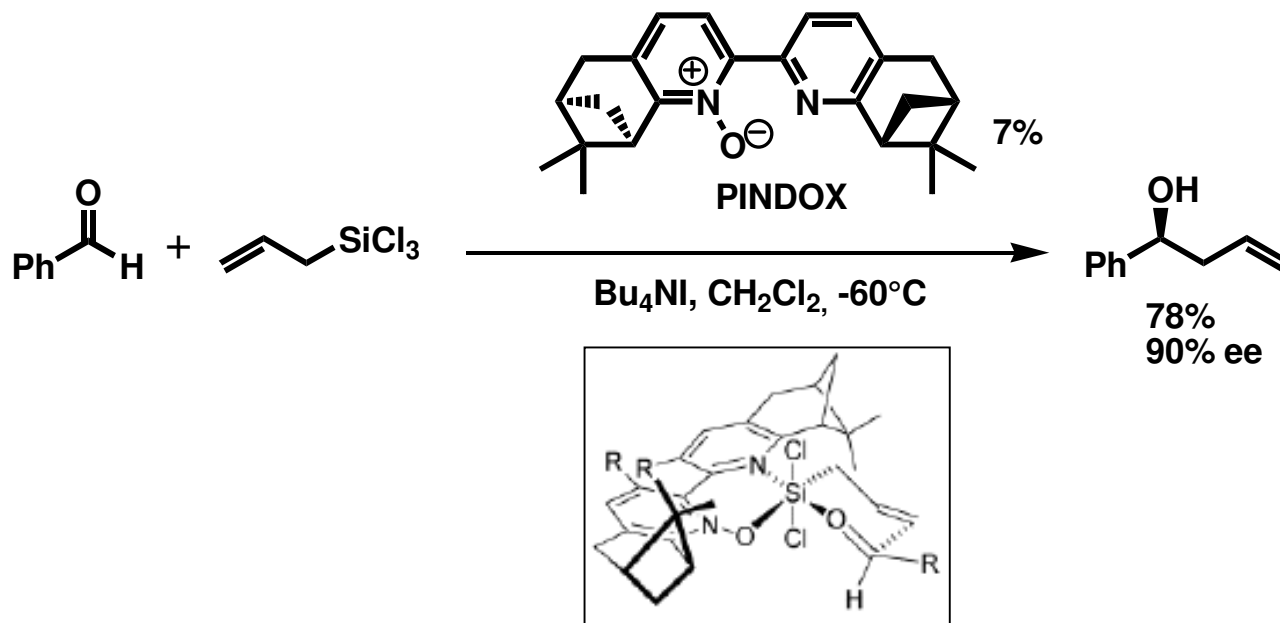
A plus stable que B de 38 kcal/mol

Silicium moins électronégatif que le carbone (sigma Si-C « donne ces é- » recouvrement orbitalaire)

Liaisons Si-C plus longue que C-C donc moins d'encombrement

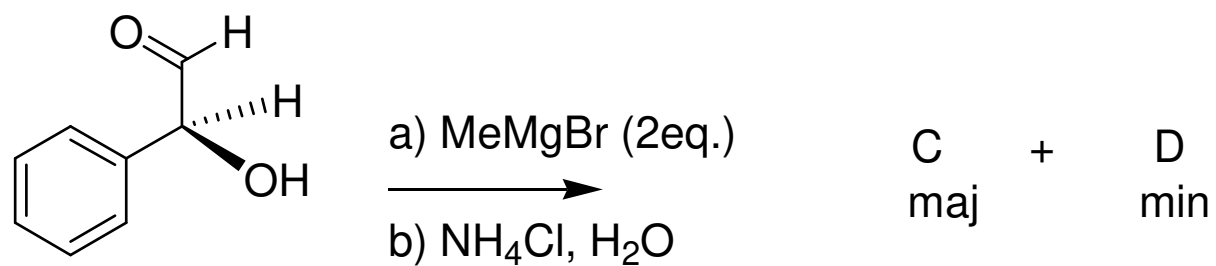
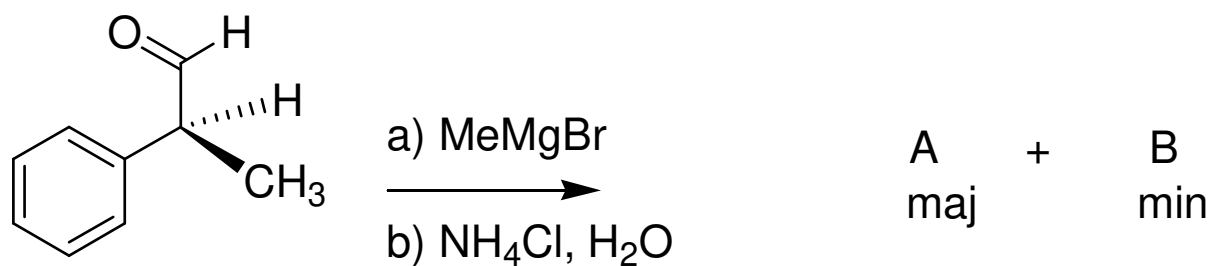


Exemple d'énantiosélectivité :



8. Applications

Prévoir les diastéréoisomères majoritaires et minoritaires obtenus

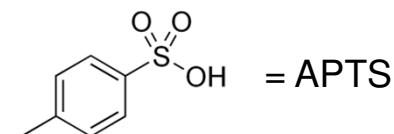
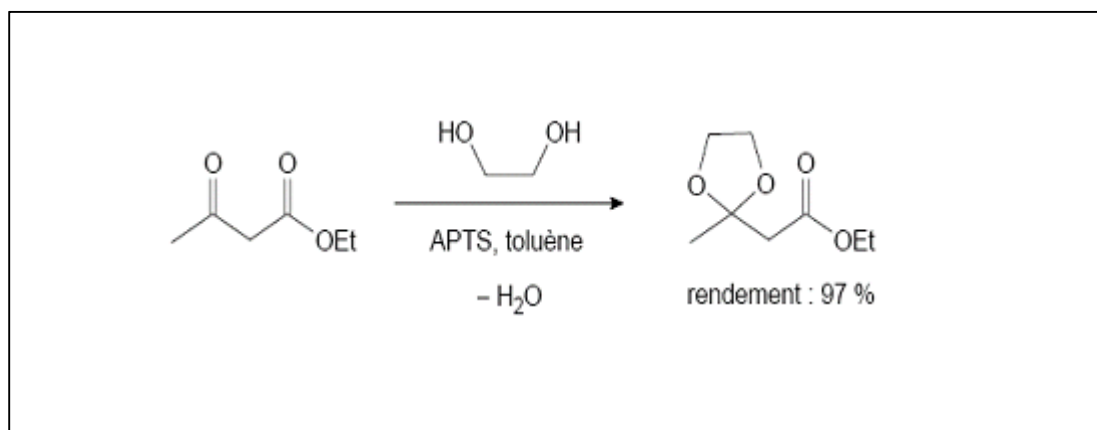


9. Addition suivie d'élimination

Acétalisation et cétalisation :

- ❑ Réaction qui s'effectue entre un composé carbonylé et un alcool (deux équivalents R molaires) ou un diol (1,2 ou 1,3) en présence d'un acide « **sec** » comme l'acide paratoluènesulfonique APTS).

Composé obtenu : un acétal (issu d'un aldéhyde) ou cétal (issu d'une cétone).

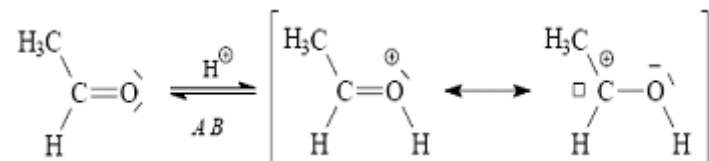


Thermodynamiquement défavorable : distiller l'eau au fur et à mesure de sa formation (entraînement azéotropique toluène : appareillage de DEAN-STARK)

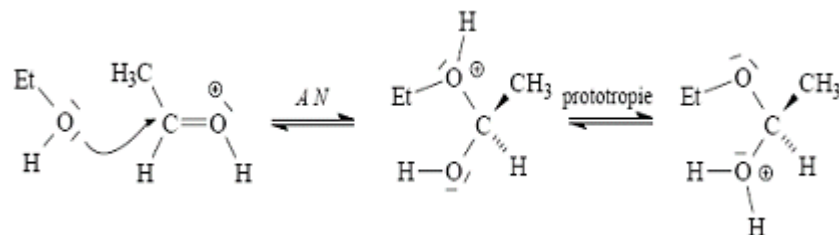
9. Addition suivie d'élimination

Mécanisme (similaire aux thioacétals vus précédemment):

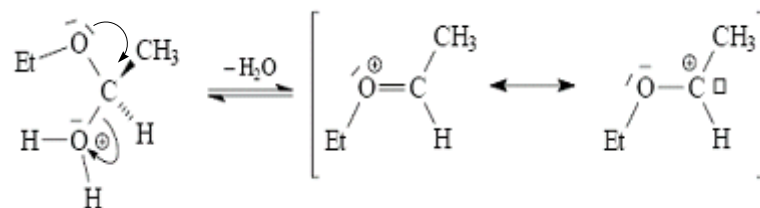
1. Activation de l'acide



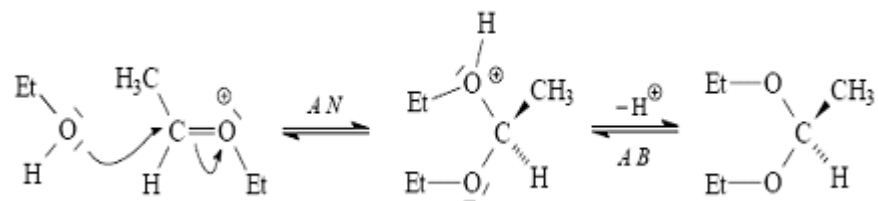
2. Addition nucléophile + prototropie



3. Elimination d'eau (assistance du doublet non liant de O)



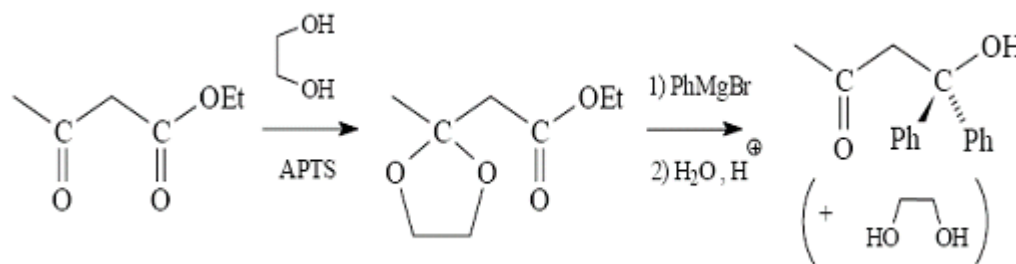
4. Attaque nucléophile : acétal



9. Addition suivie d'élimination

Acétalisation et cétalisation :

□ couramment utilisé pour la protection temporaire d'aldéhyde ou cétone (aldéhyde ou cétone masquée)

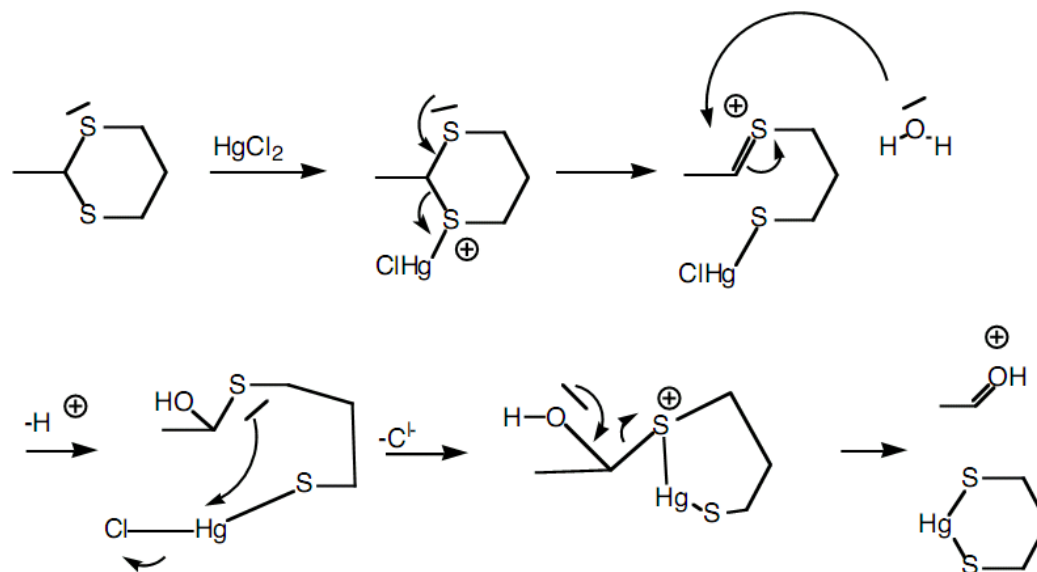


- Cétone plus réactive que l'ester
- Cétone « masquée » non touchée par l'organomagnésien
- Déprotection de l'acétal en milieu acide aqueux (cf mécanisme précédent en sens inverse)
- Acétals : **sensible en milieu acide**, stable en milieu basique

9. Addition suivie d'élimination

Thioacétalisation et thiocétalisation (mécanisme vu précédemment) :

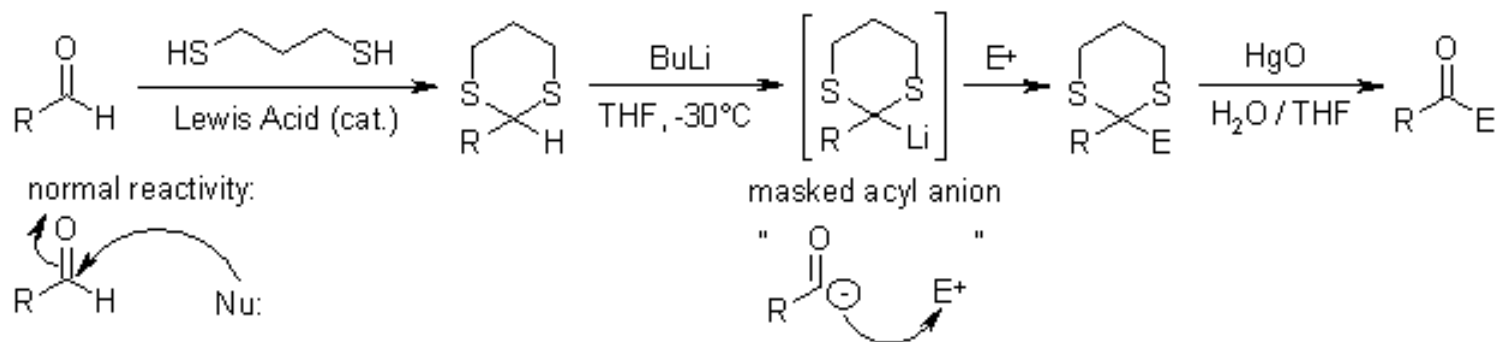
□ Protection et déprotection **sélective** (déprotection par des sels de mercure ou d'argent) vis-à-vis des acétals



9. Addition suivie d'élimination

❑ Permet l'inversion de réactivité « Umpolung » : Aldéhyde « masqué » devient **Nucléophile !!!**

Réaction de Corey-Seebach (*J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2)

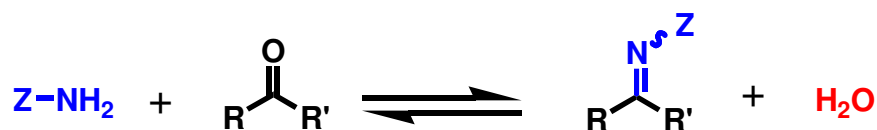


❑ H acide en alpha de S (charge stabilisée par les orbitales 3d vacantes du soufre).

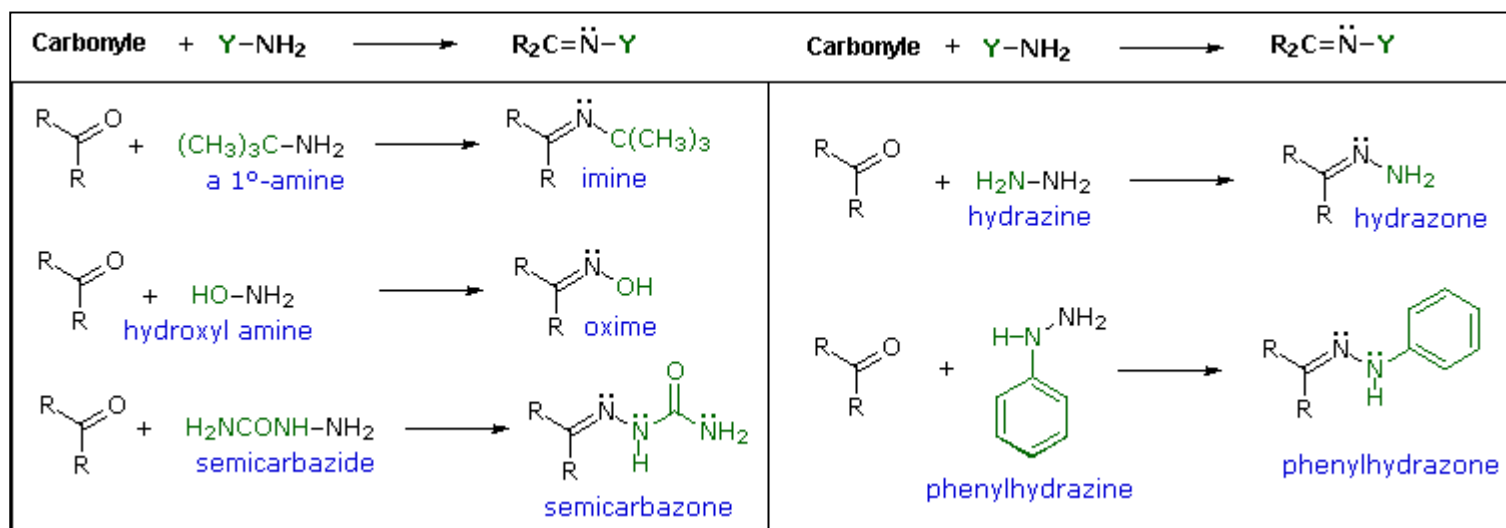
❑ Pka dithiane = 30

10. Réaction avec amine primaire et dérivés

- Composé azoté symbolisé par $Z\text{-NH}_2$



- Réactions possibles (mécanisme semblable) :



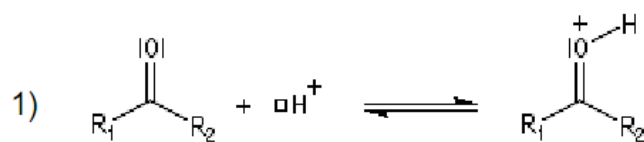
10. Réaction avec amine primaire et dérivés

Vitesse de réaction maximum avec **pH 4-5**

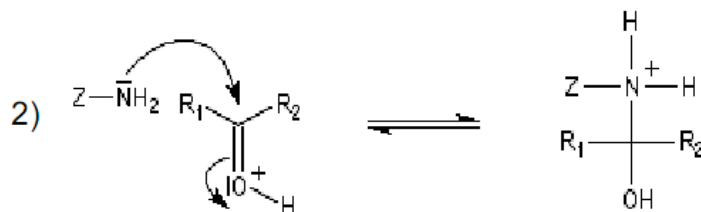
Rôle de l'acide : activer le carbonyle (abaissement de sa BV)

Mécanisme :

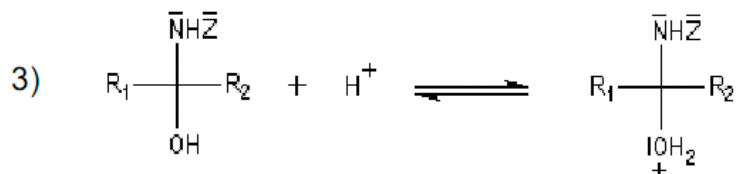
Activation du carbonyle



Attaque nucléophile



Prototropie



Départ H₂O (assistance doublet)



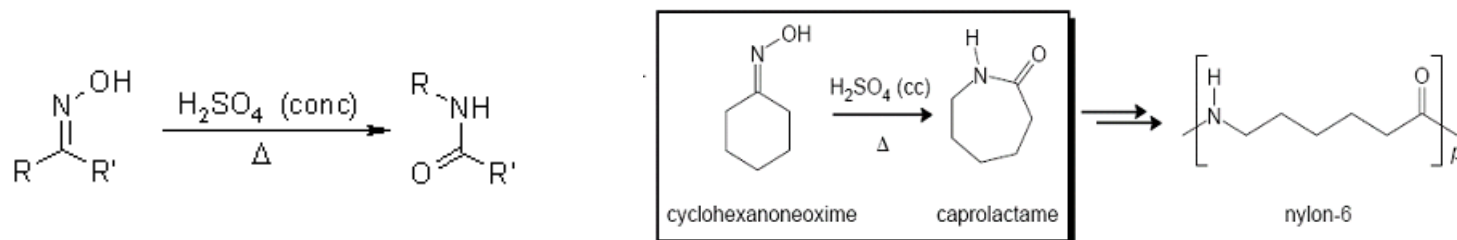
Régénération du catalyseur



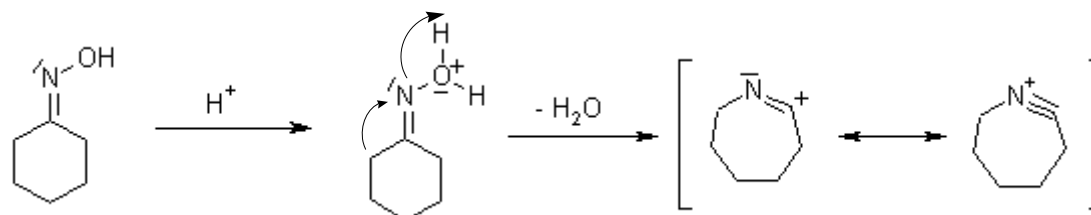
10. Réaction avec amine primaire et dérivés

Transposition de Beckman : (Ernest Otto BECKMANN (1853-1923))

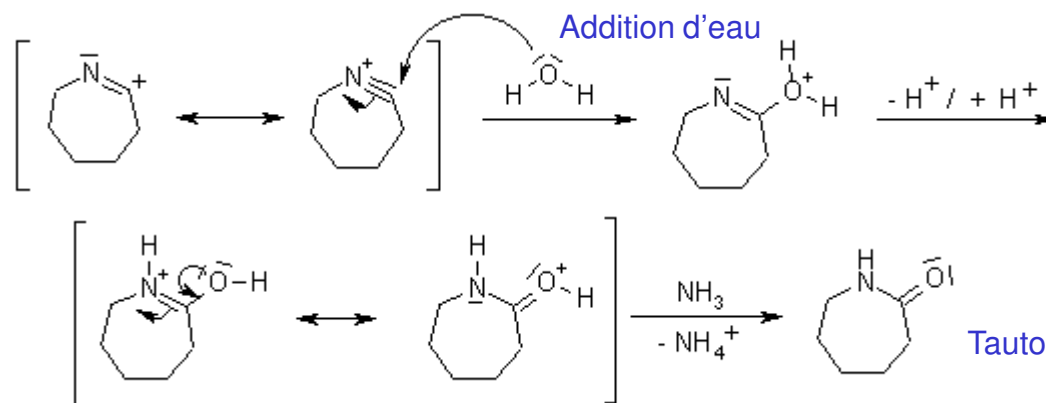
Réarrangement d'oximes (induit par un acide ou « déshydratant ») pour conduire à des lactames (caprolactam précurseur du Nylon-6)



Mécanisme :



Départ d'eau et migration de liaison (anti/OH)

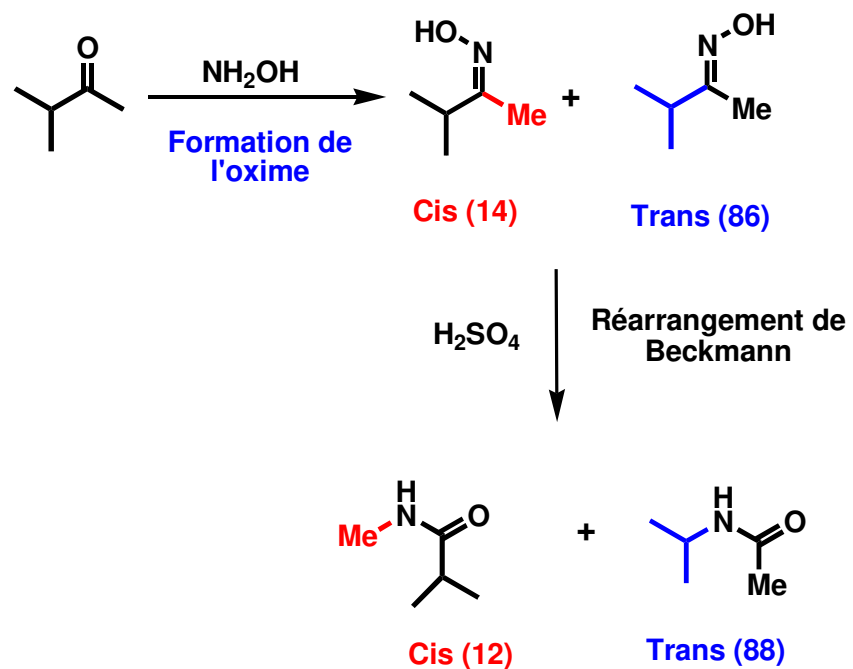


Tautomérie iminol-amide

10. Réaction avec amine primaire et dérivés

Transposition de Beckman

- Migration du groupe alkyle sur l'azote en **ANTI** du groupement OH de l'oxime (gênes stérique minimales)



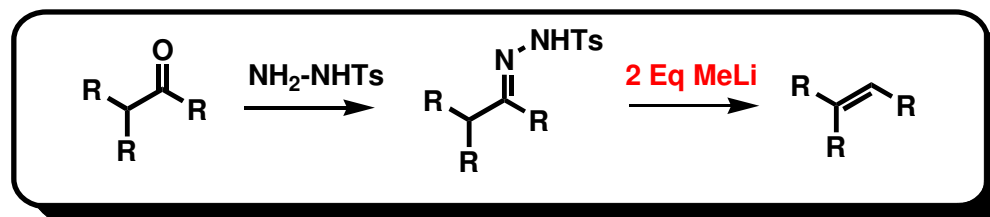
Mêmes proportions que les isomères de l'oxime

- Catalyseurs : acides protiques, acide de Lewis, PCl_5 , SOCl_2 ,

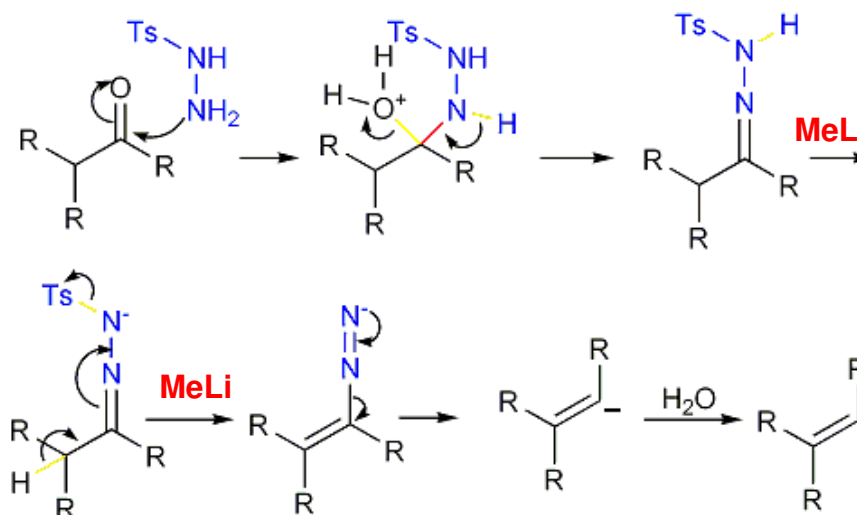
10. Réaction avec amine primaire et dérivés

Réaction de Clemmensen, Wolff Kishner (vu précédemment)

Oléfination de Shapiro : (sur cétone)



Mécanisme :



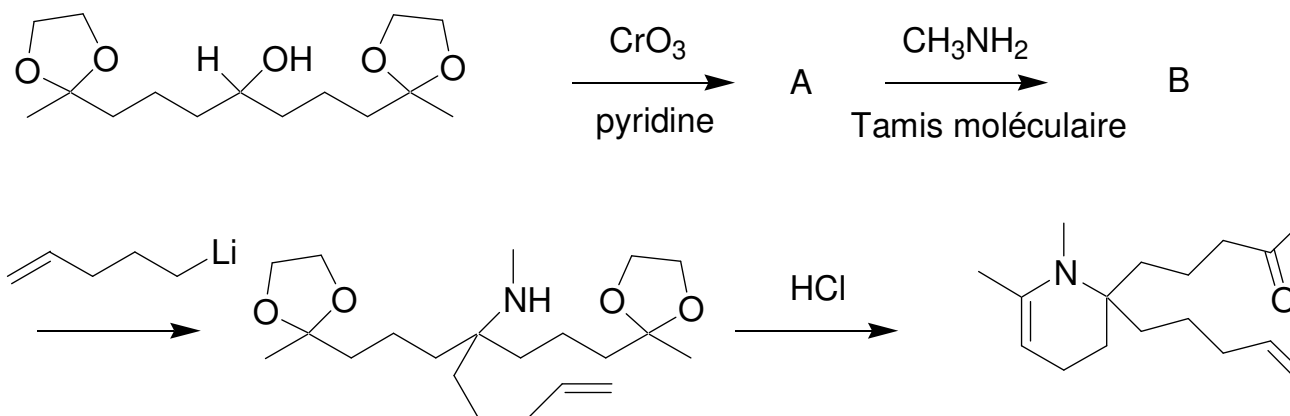
- Utilisation de 2 éq de base FORTE (MeLi, BuLi ou LDA)
- Non réarrangement du carbanion,
- déprotonation sur le côté le moins encombré
- Sélectivité E/Z pas très bonne (dépend du substrat)

9-10. Applications

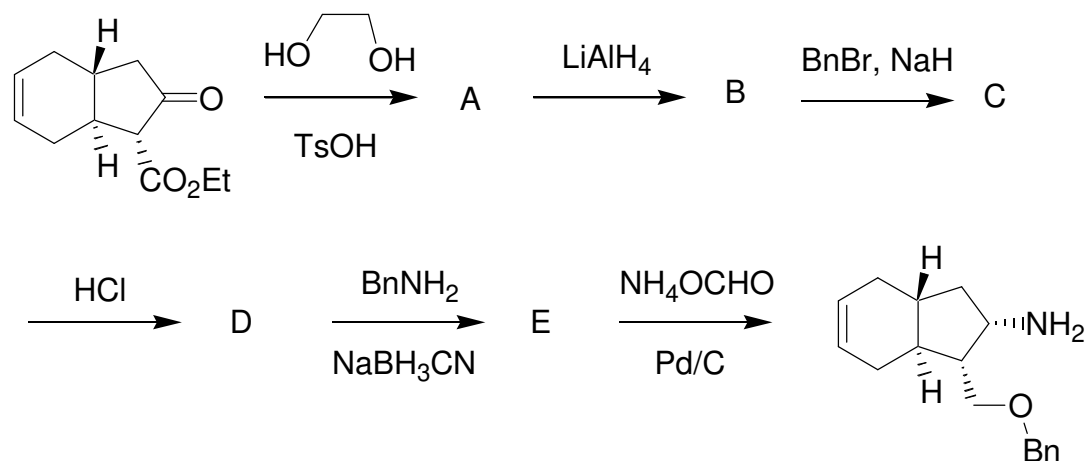
1) Dans les quatre étapes considérées, donner la structure des intermédiaires et le type de réaction effectuée.

2) A quoi sert le tamis moléculaire

3) Quel est le mécanisme de la dernière étape.



Une séquence de la synthèse de la papuamine se déroule en neuf étapes à partir du composé bicyclique ci-dessous. Représenter tous les intermédiaires.

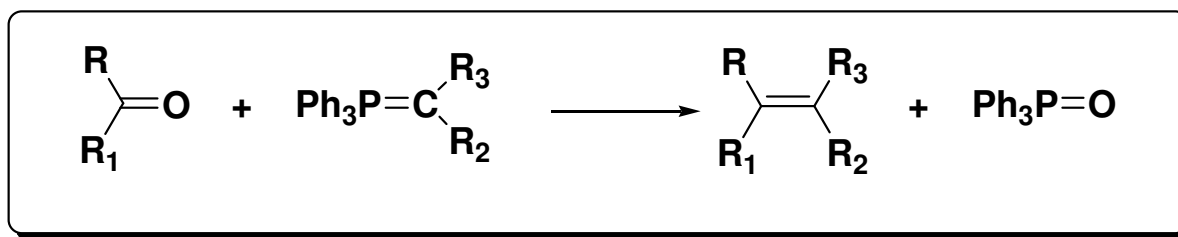


11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées



Réaction de Wittig (1897-1987, prix Nobel en 1979)

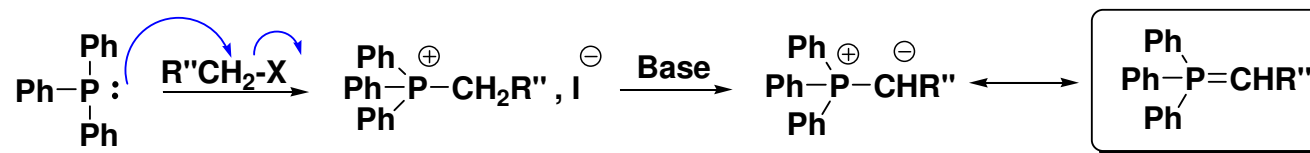
- ❑ La réaction de WITTIG met en jeu l'addition sur un composé carboné d'un nucléophile carboné en position α d'un atome de phosphore.
- ❑ Elle permet la formation d'une double liaison C=C entre les deux sites réactifs



- ❑ Ylure de phosphore réagit uniquement avec les **cétones et les aldéhydes**
- ❑ Sélectivité de la géométrie de la double liaison E/Z en fonction de la stabilité des ylures.

11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

1. Préparation de l'ylure de phosphore : (SN₂)



• **Ylure stabilisé** : R = Groupement **électroattracteur** (stabilise la charge) : R = COOR, CN, NO₂, COR, SO₂R
 Pka = 7-14 Utilisation de base « faible » : NaOH, Na₂CO₃
 Peut être préparé au préalable

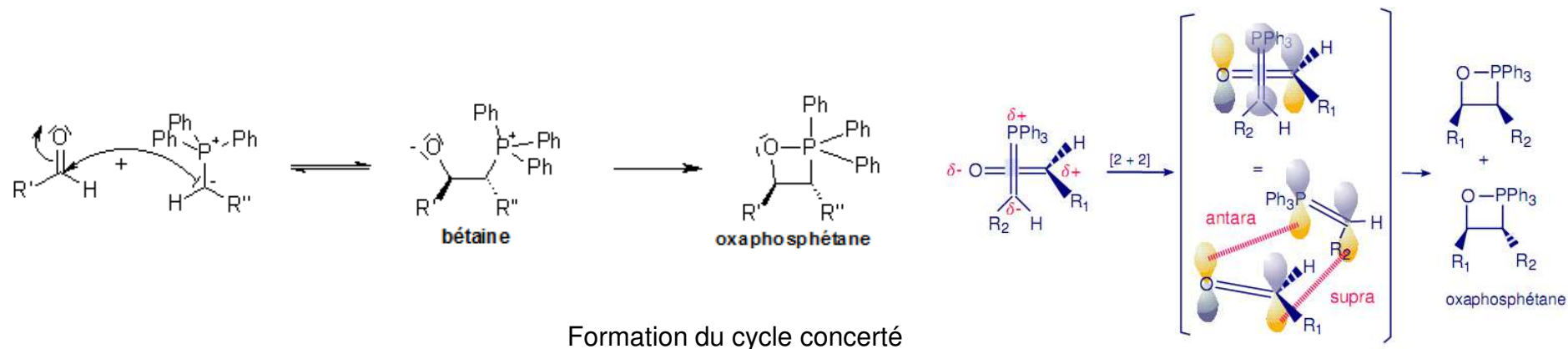
• **Ylure semi-stabilisé** : R= Aromatiques, alcènes, alcynes
 Pka 15-18

• **Ylure non stabilisé** : R = Groupement **électrodonneur** (qui déstabilise la charge négative): alkyle, OR, etc...
 Pka 20-23
 Utilisation de base « forte » : NaH, KHMDS, t-BuOK
 Préparé « in situ »

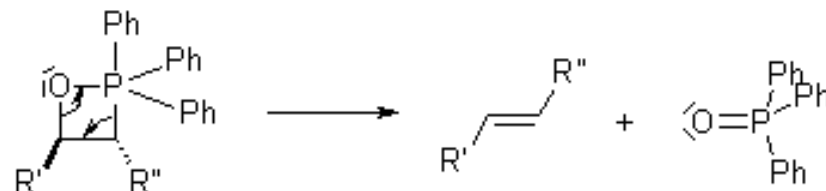
11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

2. Addition de l'ylure de phosphore sur le carbonyle : (en l'absence de sels de Li)

1. Addition de l'ylure (addition [2+2], formation de l'oxaphosphétane



2. Décomposition en alcène et oxyde de triphénylphosphine

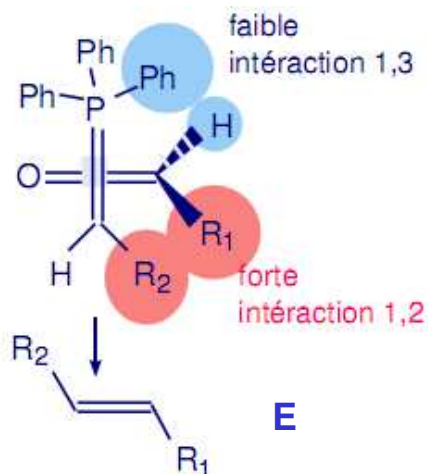


Force motrice de la réaction : Création d'une liaison FORTE P=O

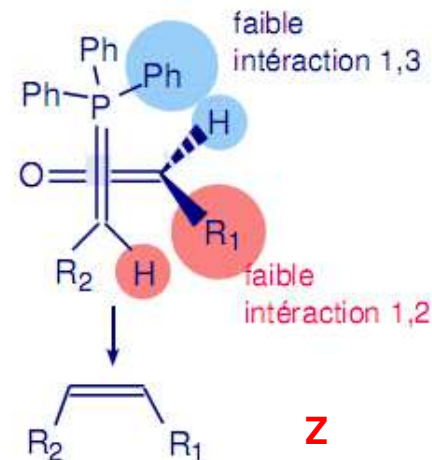
P=O (544 Kj/Mol)
C=C (614 Kj/Mol)
C-C (348 Kj/Mol)

11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

3. Diastéréoselectivité Z/E (en l'absence de sels de Li)



Cinétiquement défavorisé
Thermodynamiquement le plus stable



Cinétiquement favorisé
(moins de gênes stériques).
Le plus « facile » à faire

Ylure stabilisé : composé majoritaire : **Oléfine E** (thermodynamique)

Ylure semi-stabilisé : mélange Z et E

Ylure non-stabilisé : composé majoritaire : **Oléfine Z** (cinétique)

11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

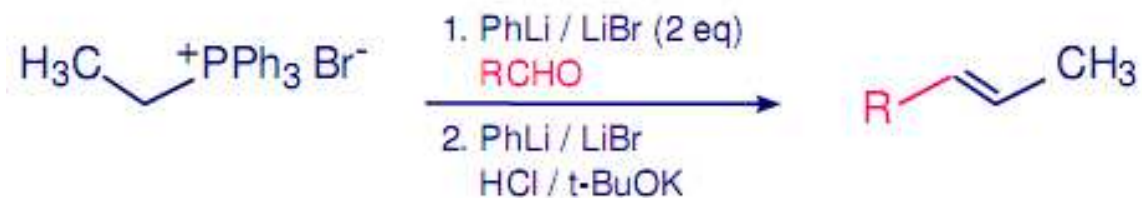
4. Diastéréoselectivité Z/E des Ylures non stabilisés :

Comme vu précédemment : majoritairement **Z**, mais cette sélectivité peut changer en fonction des conditions opératoires (réactions de Wittig avec sels de lithium, taille du contre-ion)

L'ajout de sels de lithium influence grandement ces sélectivités :

Ainsi en utilisant 2 eq de LiBr on obtient l'isomère **E** majoritaire à partir d'ylure non stabilisé

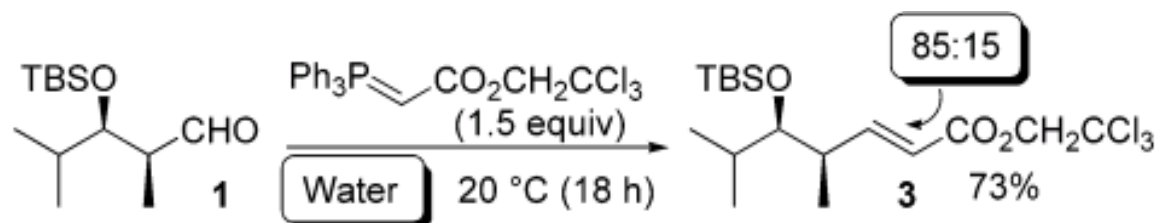
Modification de Schlosser :



11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

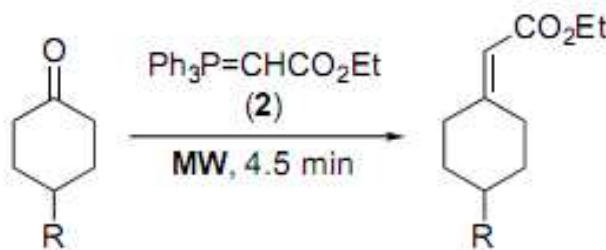
Réaction de Wittig CHIMIE VERTE :

- *En milieu aqueux :*



J. Org. Chem. **2007**, 72, 5244–5259

- *Sous activation micro-onde, SANS solvant :*

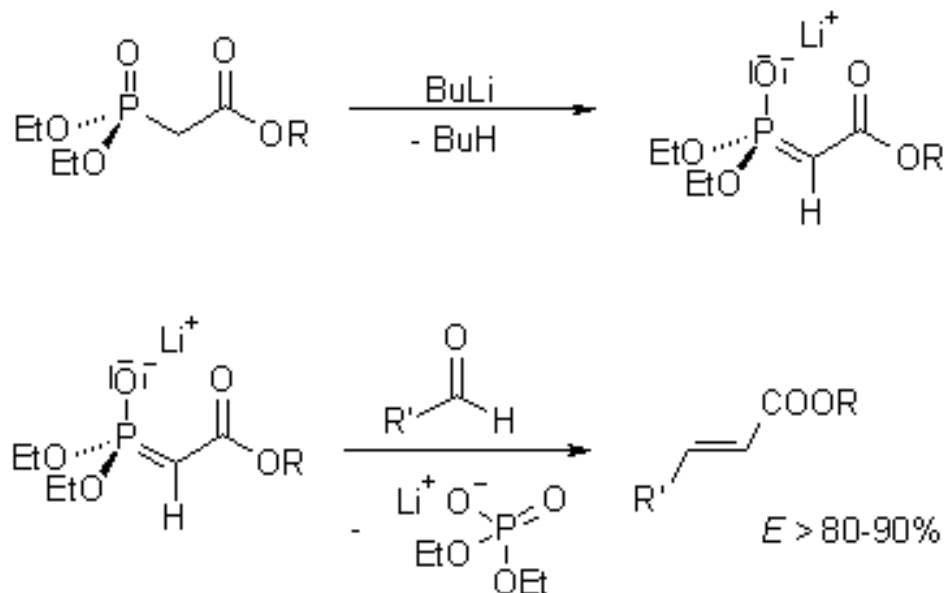


Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 4401–4404

11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

Réaction de Wittig – Horner (Horner-Wadsworth-Emmons)

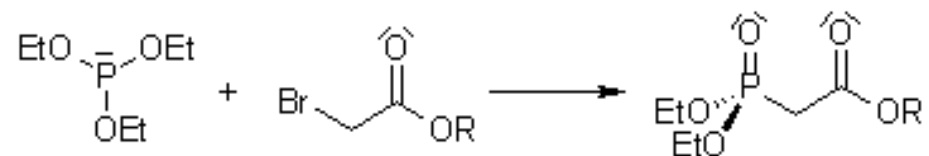
- ❑ Modification de la réaction de Wittig avec des Phosphonoacétates
- ❑ Sélectivité **E** (origines encore floues, probablement stériques)
- ❑ Pka du H en alpha du phosphore 19-25, moins acide que les ylures de phosphore (phosphore non chargé)
- ❑ Utilisation de base forte : NaH, LDA, BuLi



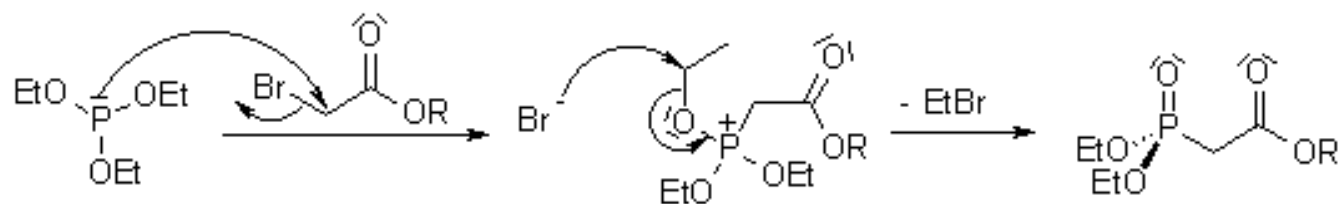
11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

1. Réaction de Wittig – Horner : Synthèse des phosphonoacétates :

Réaction d'Arbusov :

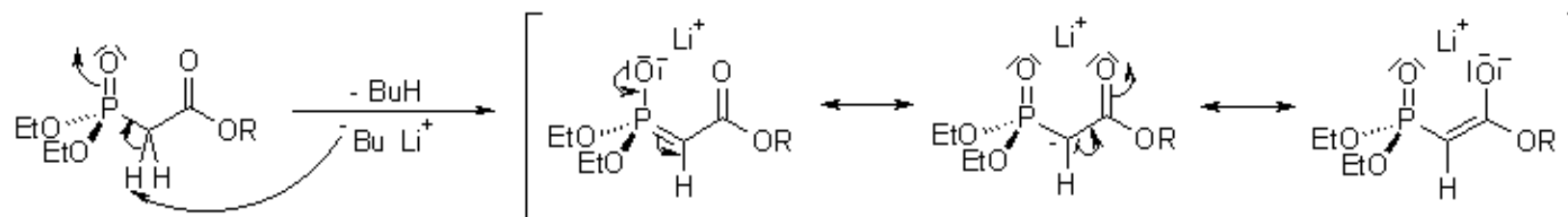


Mécanisme :

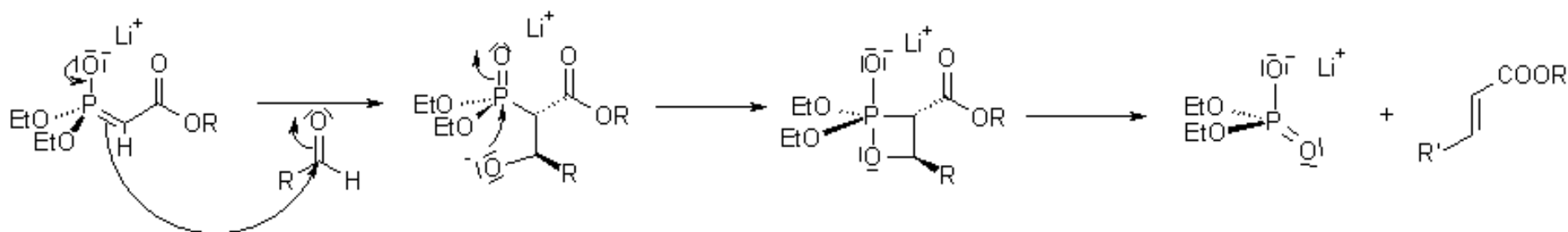


11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

2. Réaction de Wittig – Horner (mécanisme similaire à Wittig):



Similaire à des énolates

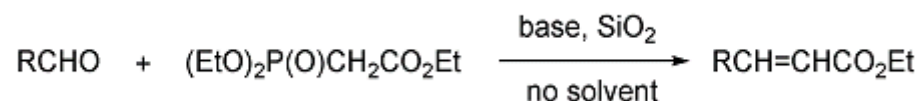


11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

Wittig – Horner , avantages vis-à-vis de Wittig classique :

- ☐ la préparation du carbanion peut être effectuée dans des conditions douces en utilisant une base comme le DBU ;
- ☐ les phosphonates **sont plus réactifs** que les ylures stabilisés utilisés dans la réaction de Wittig ;
- ☐ la réaction peut être effectuée en milieu biphasé en utilisant une catalyse par transfert de phase ;
- ☐ les carbanions phosphonates sont **moins chers** que les ylures ;
- ☐ le sous-produit **phosphoré est soluble en milieu aqueux** ce qui facilite sa séparation du milieu réactionnel en fin de réaction ;
- ☐ excellente **sélectivité E**

CHIMIE VERTE : (sans solvant)

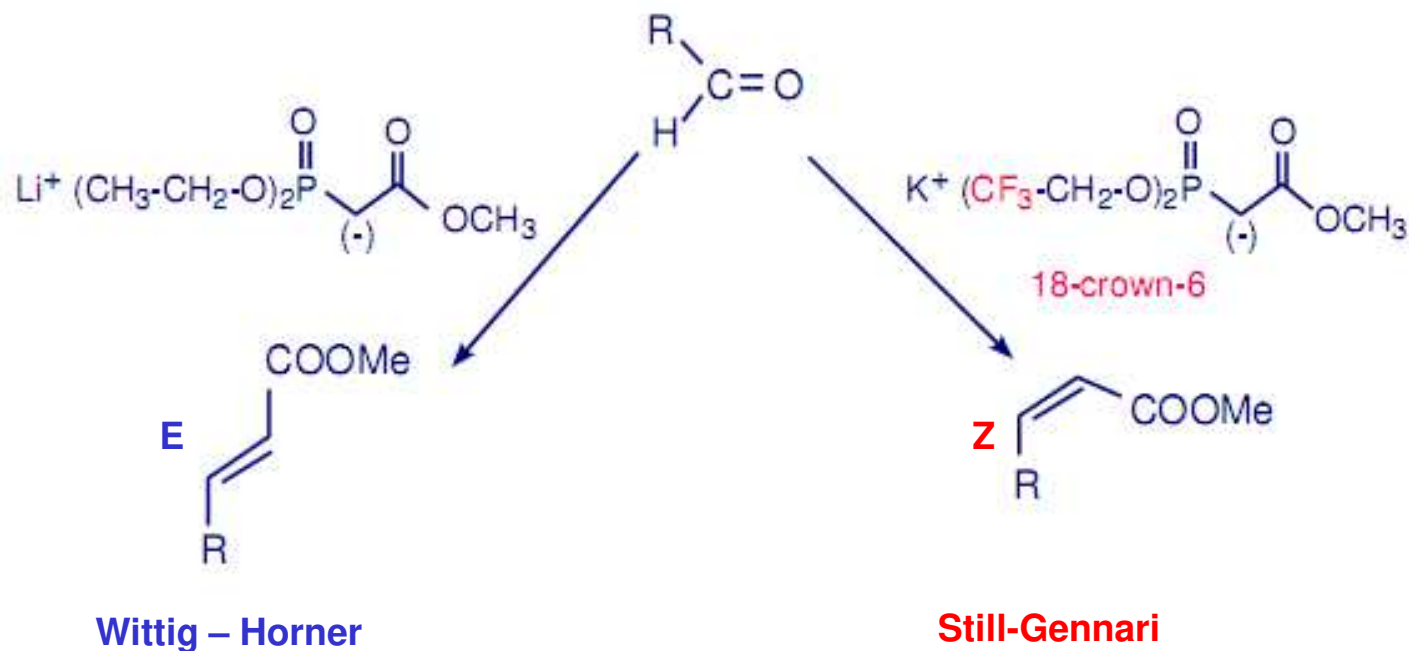


11. Réactions sur l'atome de phosphore : réactions de Wittig et dérivées

Modification de Wittig – Horner : Still-Gennari :

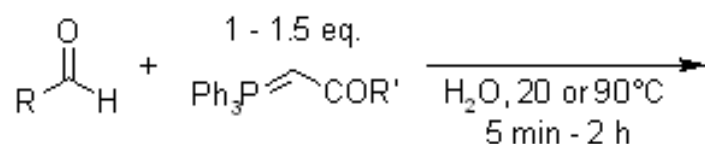
❑ En modifiant les groupes $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ du phosphonate par les groupes $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, on change complètement la sélectivité de la réaction.

❑ Etat de transition changé (mais origine pas encore bien établie)



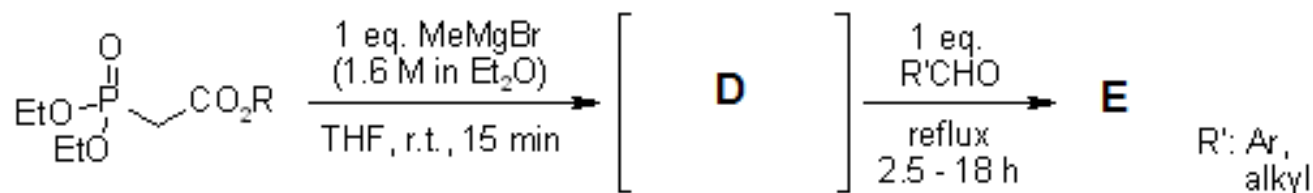
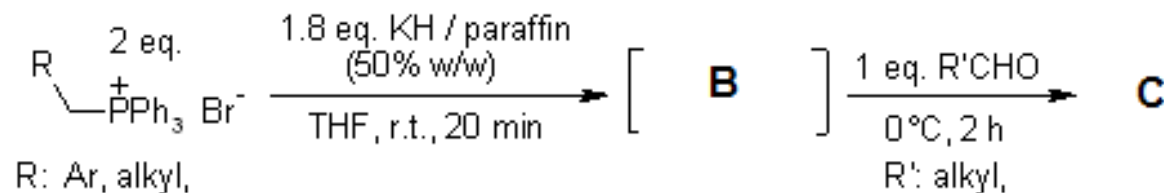
11. Applications

Proposer les produits obtenus lors des transformations suivantes.

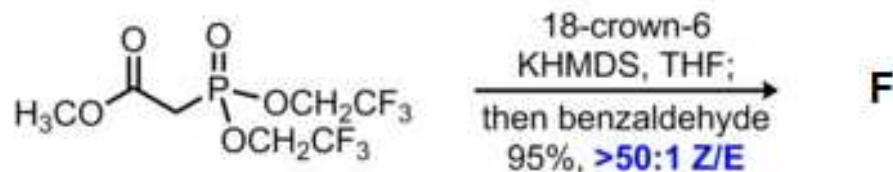


R: Ar, alkyl,
alkenyl
R': alkyl, Ar, OR''

A. El-Batta, C. Jiang, W. Zhao, R. Anness, A. L. Cooksy, M. Bergdahl, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5244-5259.



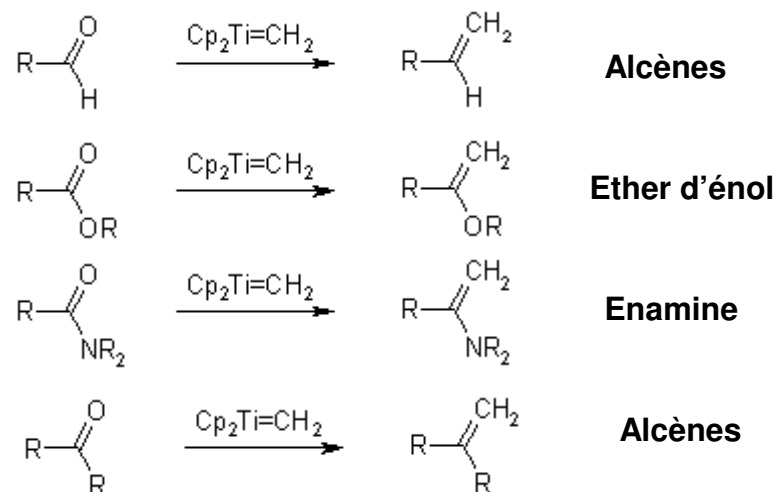
T. D. W. Claridge, S. G. Davies, J. A. Lee, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russel, A. D. Smith, S. M. Toms, *Org. Lett.*, 2008, 10, 5437-5440.



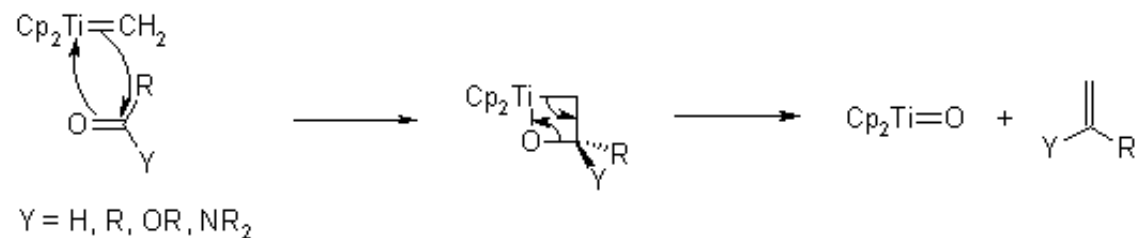
12. Autres réactions d'oléfinations

1. Oléfaction de Tebbe ou Petasis (dérivé titane différent)

- ❑ Permet contrairement à Wittig d'effectuer des réactions sur les esters et dérivés
- ❑ Utilisation d'un dérivé Titane



Mécanisme (intermédiaire carbénoïde)

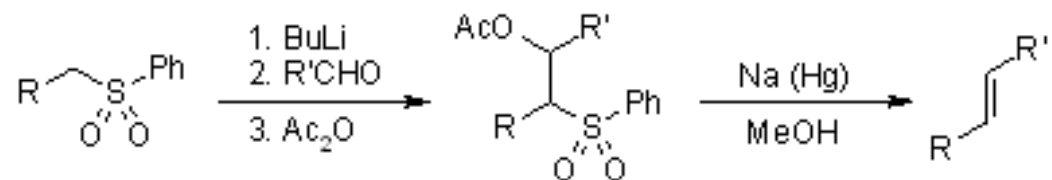


Oxatitanacyclobutane

12. Autres réactions d'oléfinations

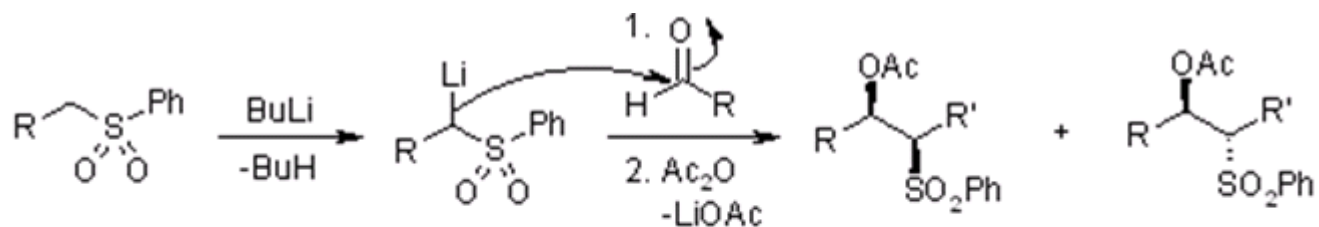
2. Oléfaction de Julia-Lythgoe :

□ Permet l'obtention de composé majoritairement E



Mécanisme :

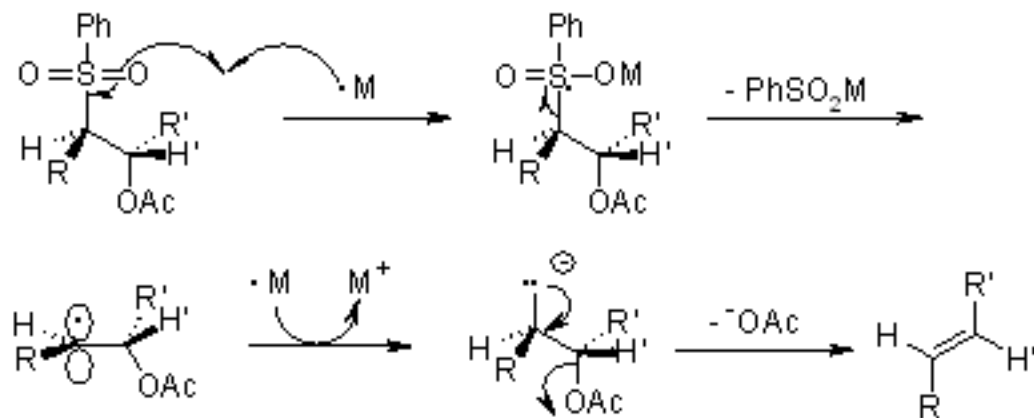
1. Addition du carbanion phénylsulfonyle et estérification « in situ »
2. Présence de deux diastéréoisomères (cis et trans)



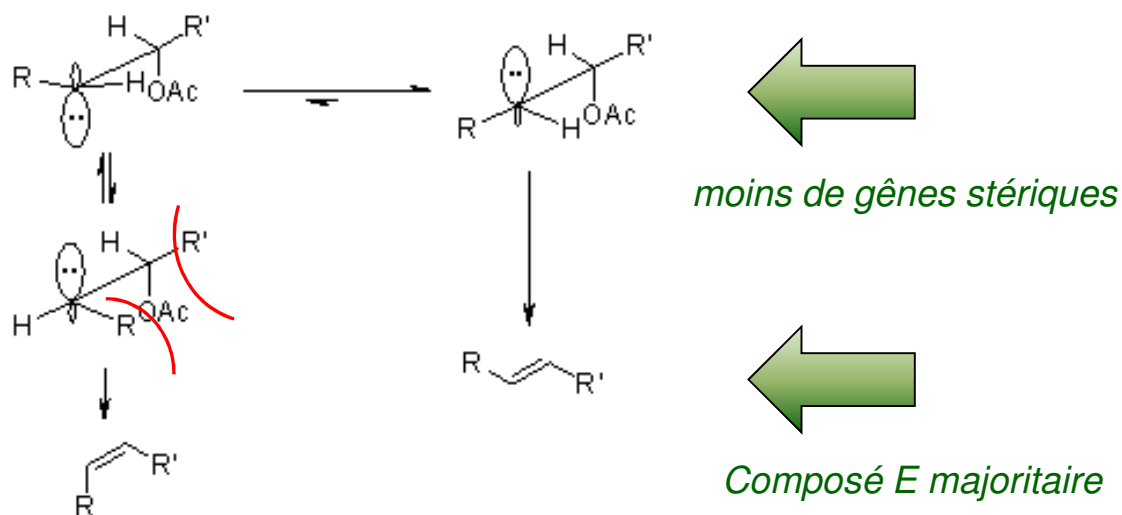
12. Autres réactions d'oléfinations

2. Oléfaction de Julia-Lythgoe :

3. Elimination réductrice avec l'amalgame de Sodium



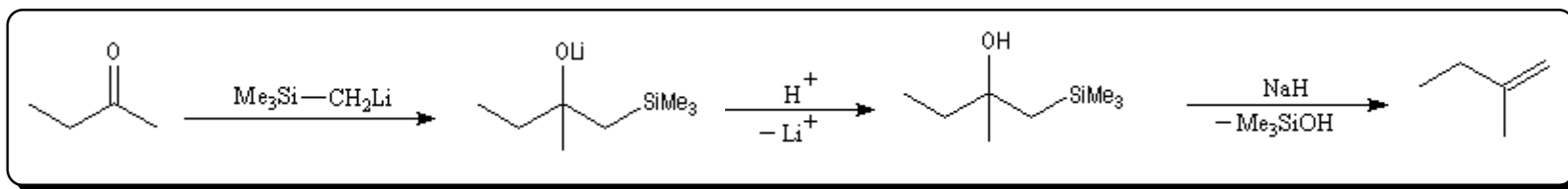
□ **Radical plan** : Libre rotation de la liaison pour avoir le moins de gênes stériques (E favorisé)



12. Autres réactions d'oléfinations

3. Oléfaction de Peterson (ou sila-Wittig):

- ☐ Préparation d'alcènes à partir de carbanions alpha silylés.
- ☐ Réactions sur les cétones et aldéhydes
- ☐ Suivant les conditions opératoires : Z ou E

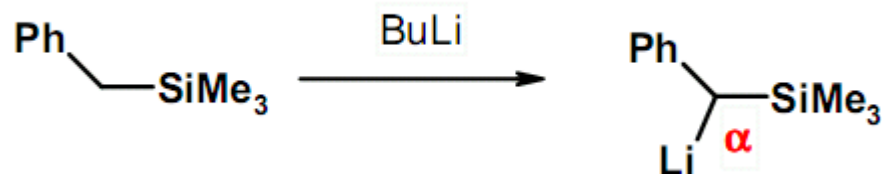


- ☐ Avantages vis-à-vis de Wittig : **Purification aisée**
- ☐ Wittig génère de l'oxyde de phosphine (difficile à éliminer)
- ☐ Peterson génère des silanols (**composés volatils** aisément séparables)

12. Autres réactions d'oléfinations

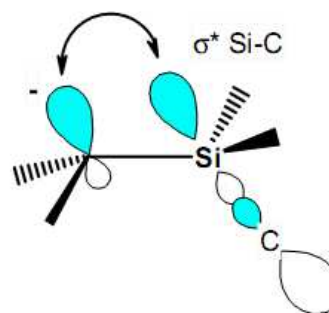
3. Oléfination de Peterson:

1. Synthèse des carbanions silylés (stabilisés):



Metallation d'un silane par une base forte (BuLi)

Stabilisation par orbitale du silicium



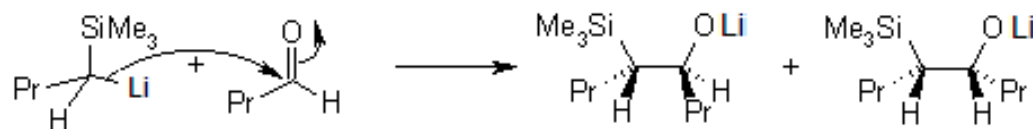
- ✓ charge négative donnée à une orbitale antiliante σ^* de la liaison Si-C
- ✓ Donation aisée : Si moins électronégatif que le C.
- ✓ De plus l'orbitale σ^* sur le Si a un coefficient supérieur (bon recouvrement)

12. Autres réactions d'oléfinations

3. Oléfaction de Peterson

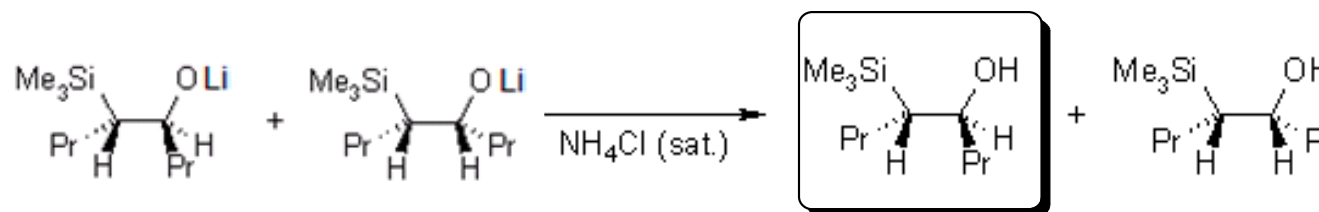
2. Addition du carbanion silylé et hydrolyse :

Addition :



Couple de diastéréoisomères

Hydrolyse :



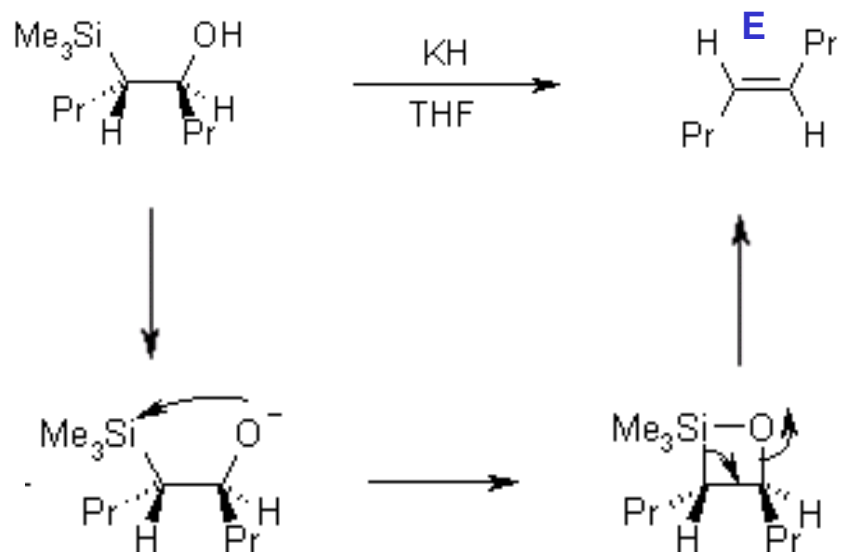
Choisi pour notre exemple

β -hydroxysilane diastéréoisomère isolables et séparables

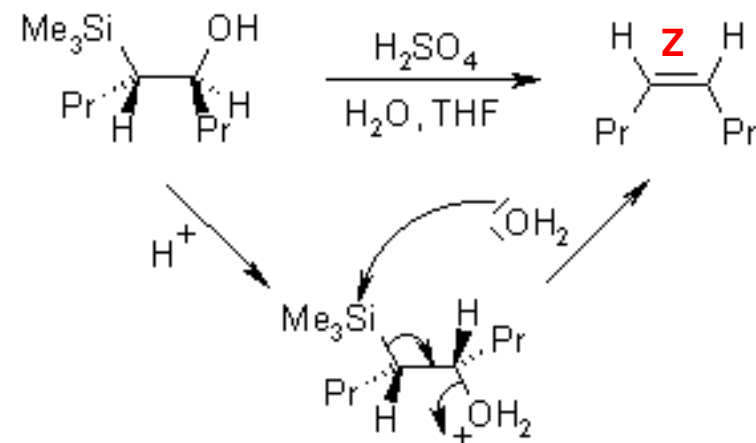
12. Autres réactions d'oléfinations

3. Elimination (milieu acide ou basique)

Milieu basique \longrightarrow SYN-ELIMINATION



Milieu acide \longrightarrow ANTI-ELIMINATION

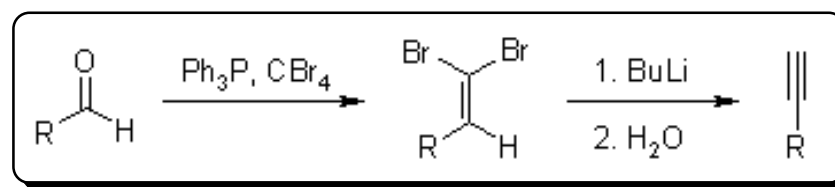


Rotation autour de C-C, Cyclisation

12. Autres réactions d'oléfinations

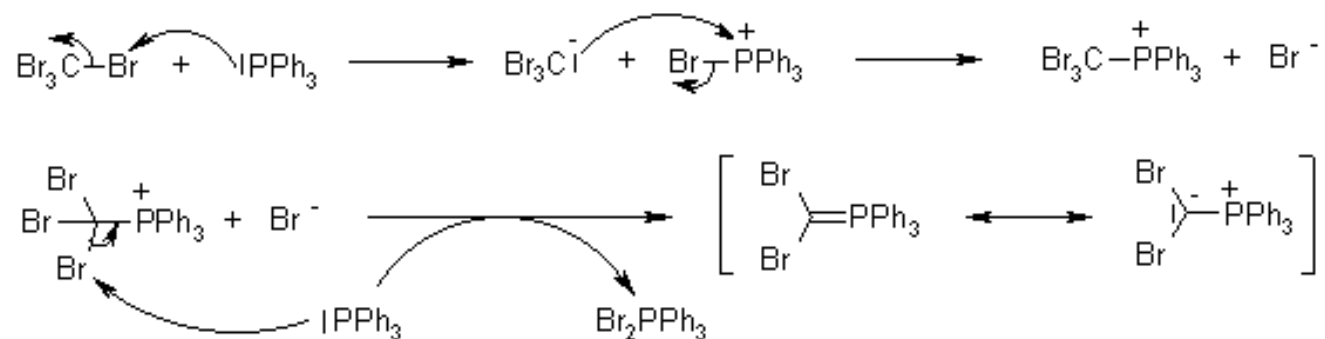
4. Réaction de Corey-Fuchs :

❑ Permet d'obtenir des alcynes vrais à partir d'aldéhyde



Mécanisme :

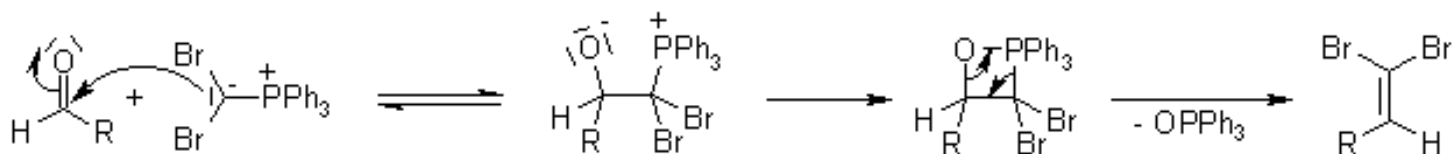
1. Préparation de l'ylure (2 eq de PPh_3) :



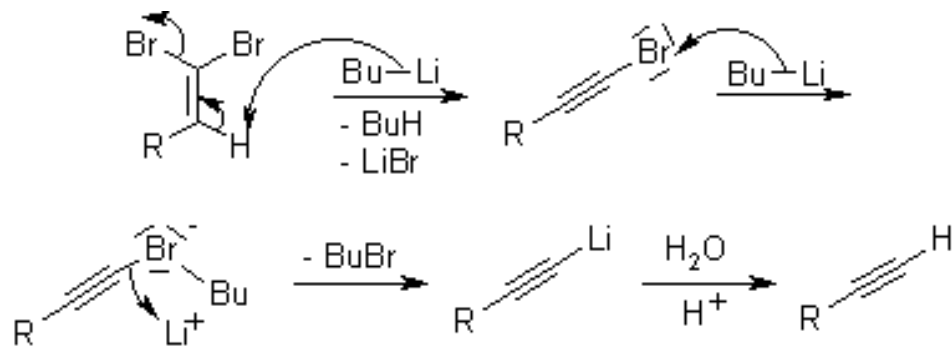
12. Autres réactions d'oléfinations

4. Réaction de Corey-Fuchs :

2. Addition de l'ylure de phosphore (idem Wittig) : Dibromoalcène



3. Réaction du dibromoalcène avec le BuLi :



13. Réaction sur l'atome de soufre

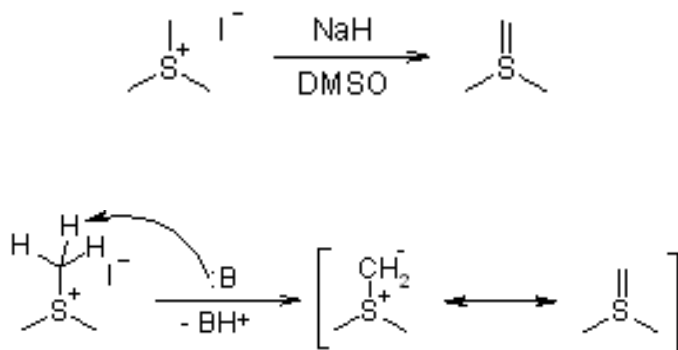
Epoxydation de Corey-Chaykovsky

- ❑ Met en jeu des ylures de soufre.
- ❑ Découverte par W. JOHNSON en 1961 (il cherchait à reproduire la réaction de WITTIG avec des dérivés du soufre au lieu du phosphore), mais sera publiée par COREY et CHAYKOVSKY en 1962 et 1965.



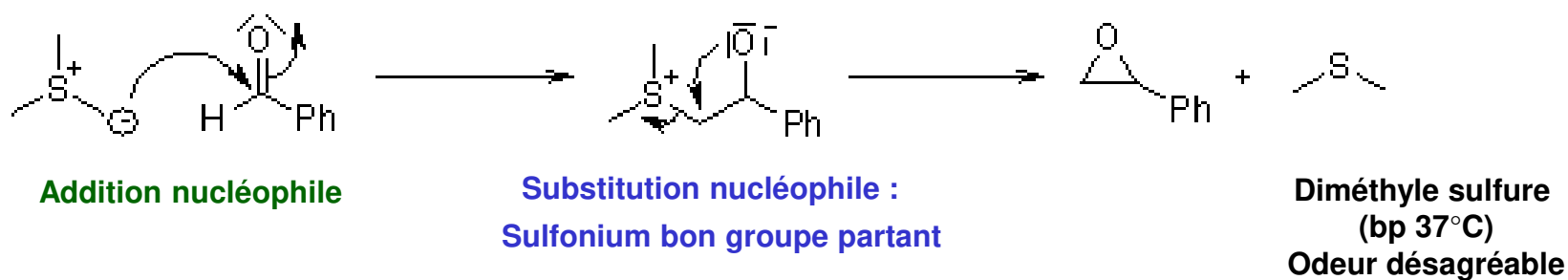
Mécanisme :

1) Formation in situ de l'ylure (déprotonation par une base forte dans le DMSO)

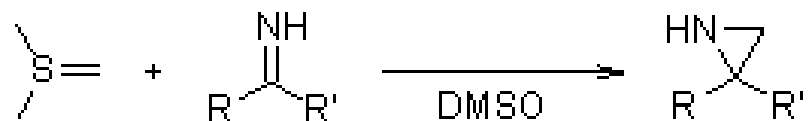


13. Réaction sur l'atome de soufre

2) Addition nucléophile de l'ylure sur l'aldéhyde : Formation de l'époxyde



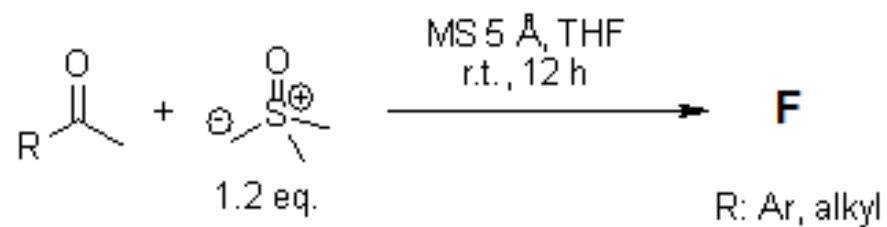
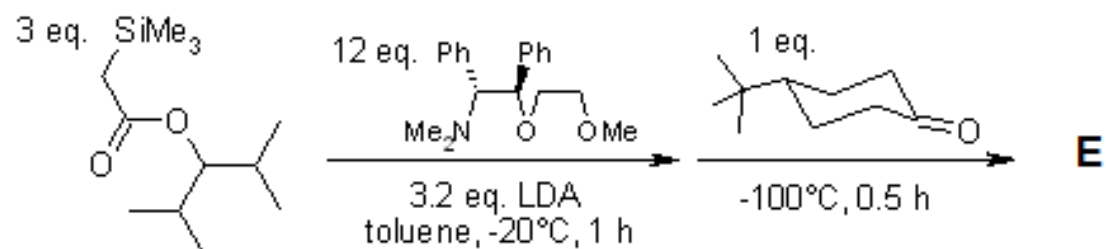
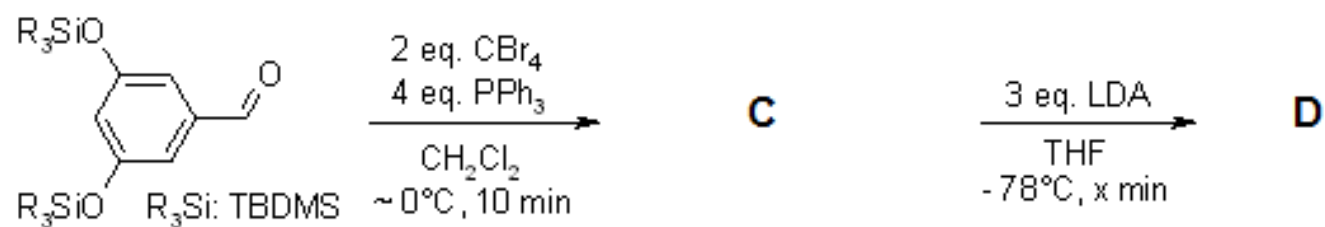
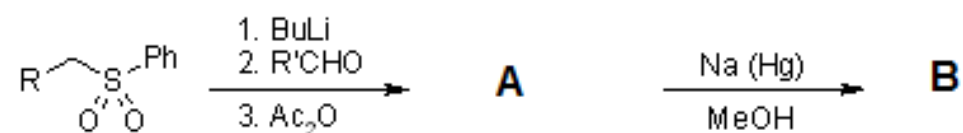
- Réaction avec les imines conduisant aux aziridines :



- Réaction avec les énones conduisant aux cyclopropanes (cf cours énones)

13. Applications

Trouver les structures des produits A à F



14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

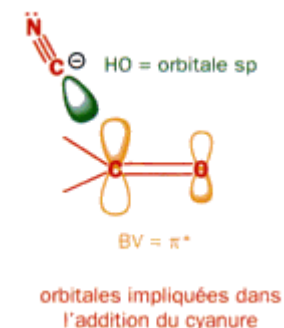
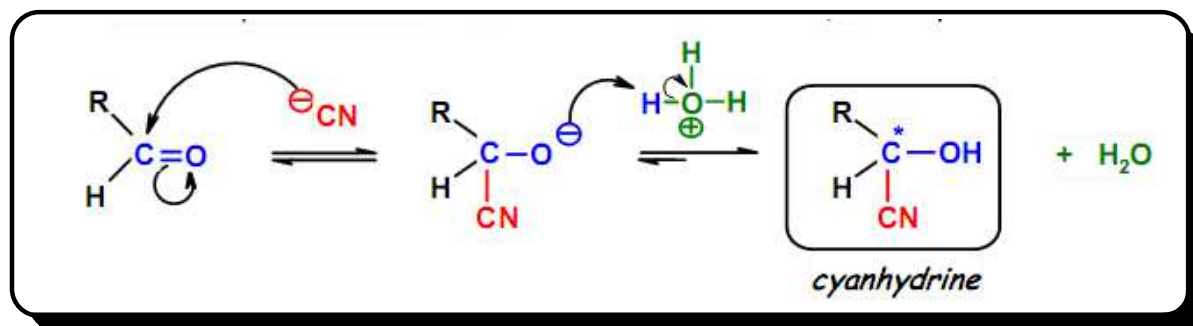
Addition de cyanure d'hydrogène :



Toxicité pour l'homme :

L'intoxication aigüe peut survenir par ingestion, par inhalation, ou par contact avec la peau. Une concentration de **300 ppm dans l'air tue un homme en quelques minutes**. Sa toxicité est due à l'ion cyanure. Le cyanure d'hydrogène (sous le nom de Zyklon B) a notamment été employé par le régime Nazi dans les camps d'extermination comme outil d'extermination de masse.

La réaction entre HCN et un composé carbonyle conduit à un α -hydroxynitrile qu'on appelle aussi une cyanhydrine.

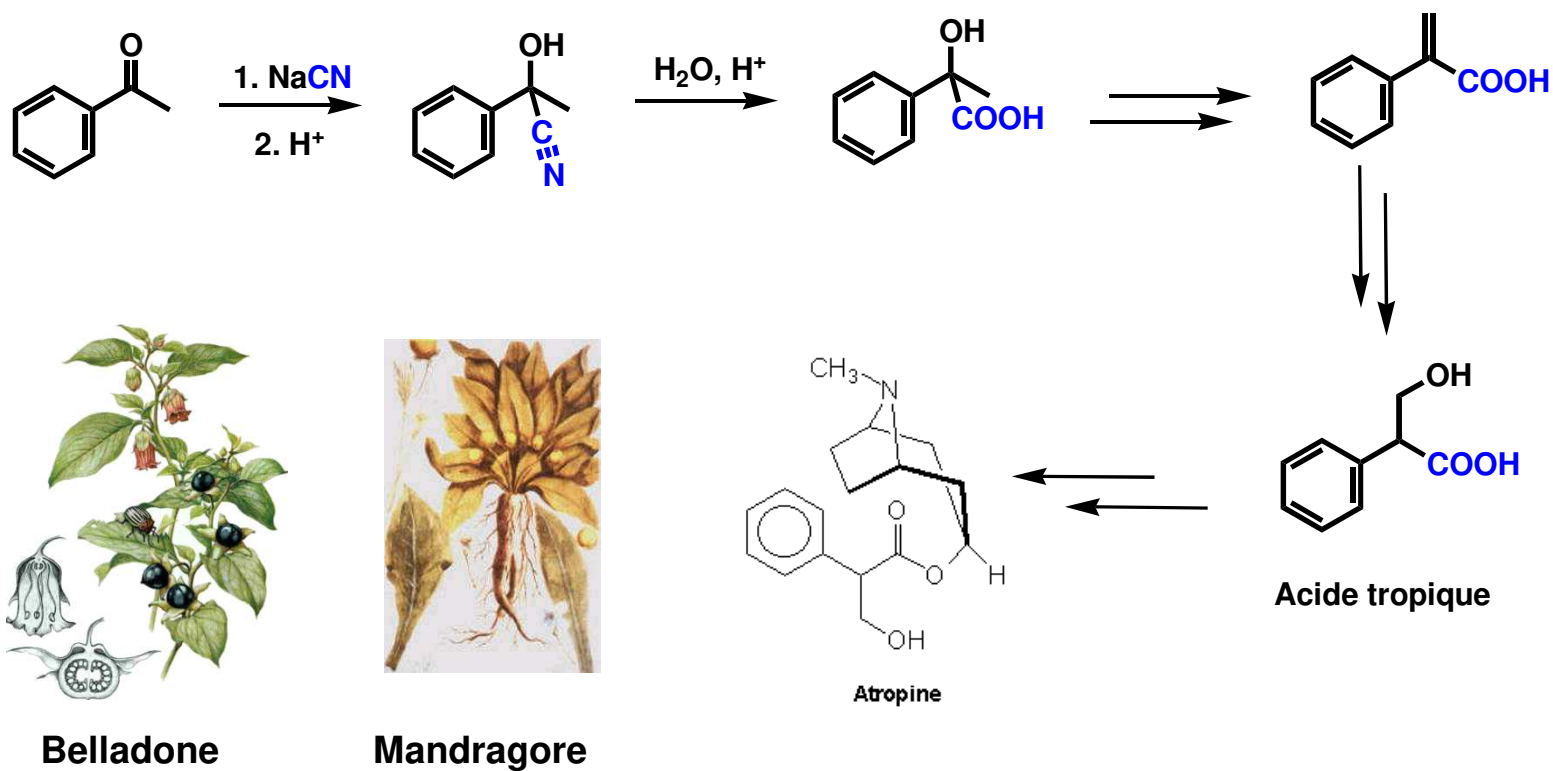


Le cyanure d'hydrogène HCN n'étant pas nucléophile, on fait réagir le composé carbonyle avec un cyanure alcalin (NaCN ou KCN) puis on acidifie progressivement le milieu réactionnel.

14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

Addition de cyanure d'hydrogène :

Accès aux α -hydroxyacides par hydrolyse de la fonction nitrile :

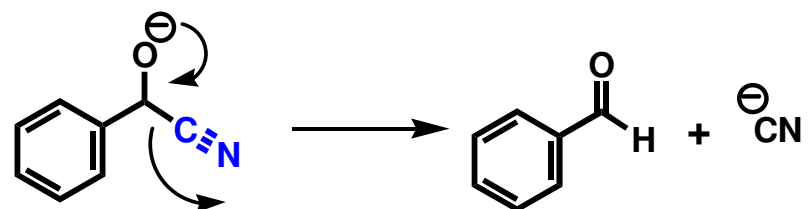


Etape de synthèse de l'acide tropique, extrait de l'atropine (alcaloïde, SNC)

14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

Addition de cyanure d'hydrogène

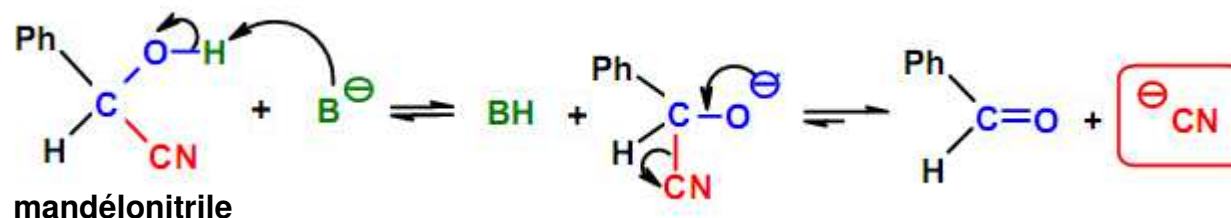
- ❑ Les cyanhydrines sont **stables en milieu acide** (hydroxyle pas assez nucléophile pour déplacer le CN)
- ❑ En milieu basique : redonne les composés de départ : Principe de la dégradation de Wöhl (sucres)



Présent dans le milieu naturel !!!!!

Le myriapode ***Apheloria corrugata*** emmagasine dans ses glandes salivaires une cyanhydrine : le mandélonitrile. Cela lui permet de « stocker » des ions cyanures.

Sous l'effet d'un stress (attaque), il libère une enzyme qui va produire la dégradation de Wöhl et générer des ions cyanures (toxique) !!!!!

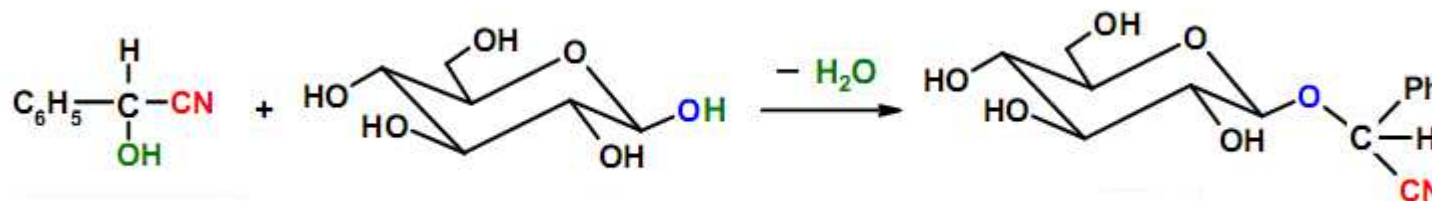


14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

Addition de cyanure d'hydrogène

Du fait de la réversibilité de la réaction, ce « stockage » peut être dangereux pour le myriapode.

En fait, il stocke le mandélonitrile en association avec un sucre :



Peut produire jusqu'à 0.6 milligrammes d'HCN

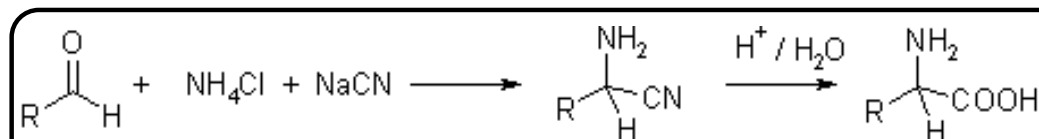
6 fois la dose létale pour tuer une souris de 25 grammes !!!!

14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

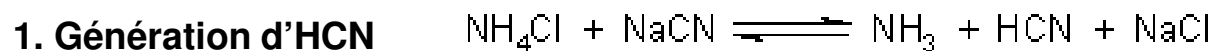
Accès aux acides aminés : Réaction de Strecker

❑ Obtention d'acides aminés par hydrolyse d'aminonitriles à partir d'aldéhydes

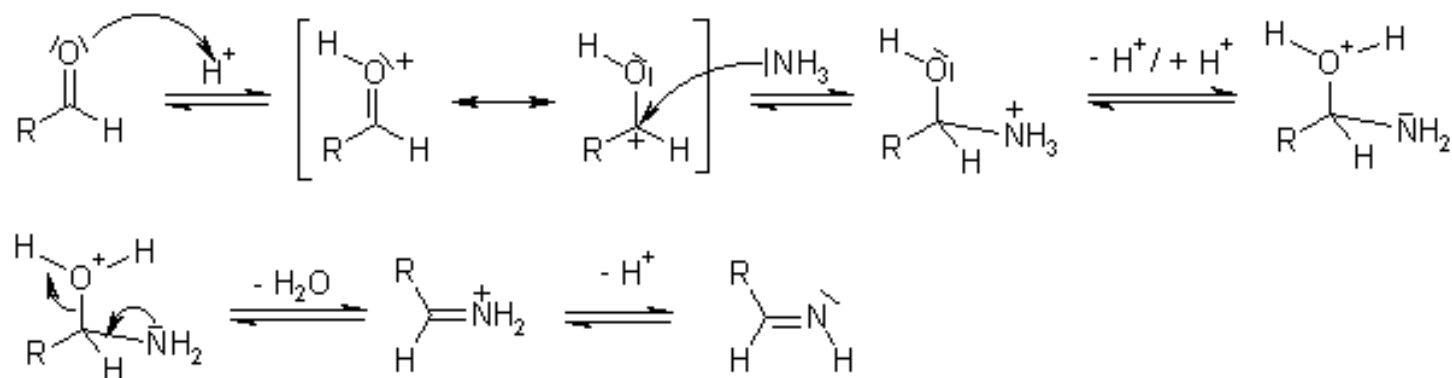
❑ Première réaction multicomposante « one pot » (1850)



Mécanisme :



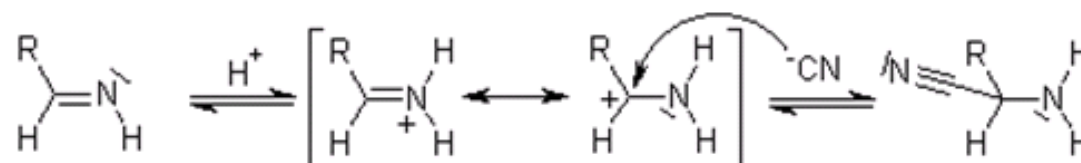
2. Condensation de NH_3



14. Accès au alpha hydroxyacides et acides aminés

Accès aux acides aminés : Réaction de Strecker

3. Addition d'HCN sur l'imine



4. Hydrolyse éventuelle de l'aminonitrile pour former l'acide aminé

