

---

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE BELHADJ BOUCHAIB -AÏN-TEMOUCHENT



Faculté des sciences et de la Technologie

Département de Sciences de la Matière

*Filière : Chimie*

---

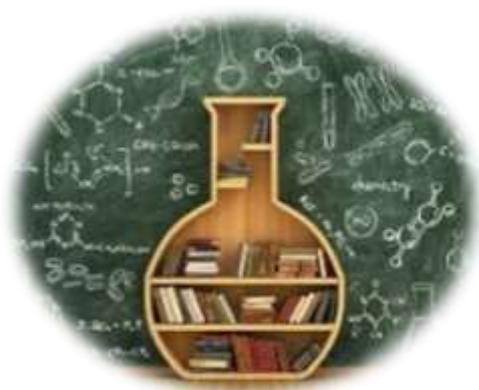
# *Cours et Travaux Dirigés*

## *Synthèse Organique Approfondie*

---

**1<sup>ère</sup> Année Master**

**Spécialité Chimie Macromoléculaire**



**Dr. KIBOU Zahira**

## ***Avant-propos***

*Le présent polycopié cours et travaux dirigés est destinés avant tous aux étudiants en 1<sup>ère</sup> année Master, Spécialité Chimie Macromoléculaire. Il s'adresse aussi aux étudiants qui reçoivent un enseignement en chimie organique approfondie.*

*Le contenu de ce polycopié résumé un ensemble des cours et exercices résolus de chimie organique approfondie.*

*Je remercie vivement tous ceux qui voudront bien me présenter leurs suggestions.*

*Bonne lecture*

*Dr KIBOU Zahira*

---

## Sommaire

---

### Cours

<i>Chapitre 1</i> : Réaction de Wittig et apparentées.....	1
<i>Chapitre 2</i> : Réaction de Sharpless.....	10
<i>Chapitre 3</i> : Hydroboraration .....	19
<i>Chapitre 4</i> : Condensation Aldolique.....	42
<i>Chapitre 5</i> : Annulation de Robinson.....	31
<i>Chapitre 6</i> : Réarrangement de Claisen.....	45
<i>Chapitre 7</i> : Réaction de Diels-Alder .....	49

### Séries de TD

<i>Série . 01</i> : Réaction de Wittig et apparentées.....	56
<i>Série . 02</i> : Réactions de Sharpless.....	57
<i>Série . 03</i> : Hydroboration.....	59
<i>Série . 04</i> : Condensation aldolique et Annélation de Robinson.....	61
<i>Série . 05</i> : Réarrangement de Claisen.....	62
<i>Série . 06</i> : Réaction de Diels-Alder.....	64

## Corrigé de TD

<i>Série . 01</i> : Réaction de Wittig et apparentées.....	66
<i>Série. 02</i> : Réactions de Sharpless.....	69
<i>Série . 03</i> : Hydroboration.....	72
<i>Série . 04</i> : Condensation aldolique et Annélation de Robinson.....	75
<i>Série . 05</i> : Réarrangement de Claisen.....	79
<i>Série . 06</i> : Réaction de Diels-Alder.....	82
<i>Bibliographie</i> .....	85

# Chapitre 1

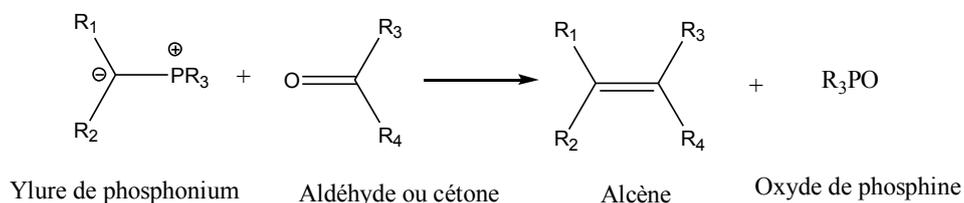
## Chapitre 1 : Réaction de Wittig et apparentées

### 1) Introduction :

Georg Wittig a reçu en 1979 le prix Nobel de chimie pour la découverte de une nouvelle méthode de synthèse d'alcènes il s'agit de la **réaction de Wittig**. Cette réaction est un cas particulier des additions nucléophiles.

### 2) Définition :

La réaction de Wittig c'est l'addition d'un **ylure de phosphore** (phosphorane) (souvent appelé **réactif de Wittig**) sur un composé carbonyle (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué).



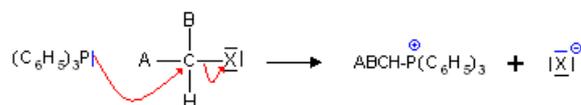
R = Ph, Ar, Alk      R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Alk, Ar, ester, etc

### 3) Mécanisme de la réaction :

Dans cette réaction, il est fait usage d'un réactif particulier dans lequel un carbanion se trouve stabilisé par un substituant adjacent contenant un phosphore positif. Pareille espèce est appelé un ylure de phosphore. Le mécanisme de cette réaction passe par des étapes :

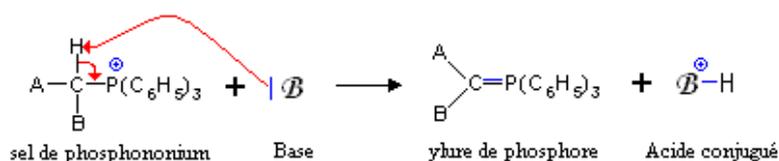
#### Etape 1 : Préparation du sel de phosphonium

Ce sel, ABCHP<sup>+</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>, est obtenu par substitution nucléophile de la **triphénylphosphine** sur un dérivé halogéné. Cette réaction est assez facile grâce à la forte nucléophilie du phosphore.



### Etape 2 : Préparation de l'ylure de phosphore

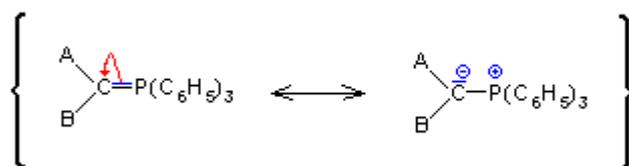
Il s'agit en fait de l'élimination de l'hydrogène lié au carbone alpha de l'atome de phosphore grâce à une base (forte).



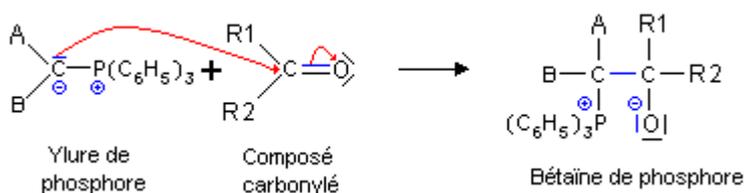
La formation de l'ylure nécessite souvent l'utilisation d'une base très forte, de type organolithien, ion amidure  $\text{R-NH}_2^-$  ou hydruure  $\text{H}^-$ . Cependant, si la chaîne carbonée possède un groupe ayant un effet mésomère attracteur (ex.  $=\text{O}$ ), stabilisant l'ylure en permettant la délocalisation du doublet porté par le carbone, une base moins forte ( $\text{OH}^-$  ou alcoolate  $\text{RO}^-$ ) peut être utilisée.

### Etape 3 : Addition nucléophile

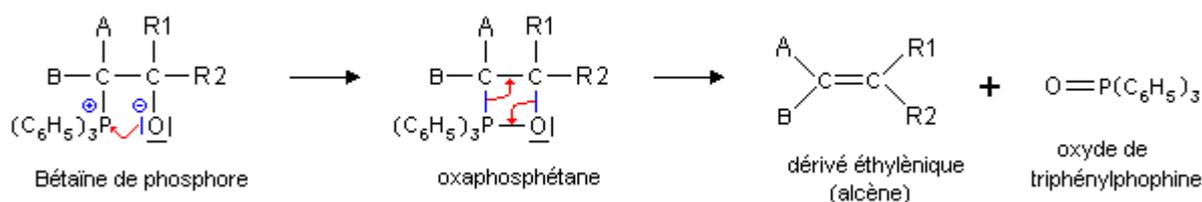
Cette addition a un mécanisme assez complexe en trois étapes. Pour des raisons de facilité, nous partons de la forme mésomère de l'ylure de phosphore où la liaison  $\text{C}=\text{P}$  double est transformée en liaison simple polarisée.



La première étape de cette addition, aussi étape cinétiquement déterminante (limitante), est l'addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur la liaison double  $\text{C}=\text{O}$ , qui produit un composé appelé bétaine de phosphore.



Cette bétaine de phosphore se cyclise alors pour donner un composé, appelé oxaphosphéthane, qui va à nouveau se réarranger pour former l'alcène et l'oxyde de triphénylphosphine.

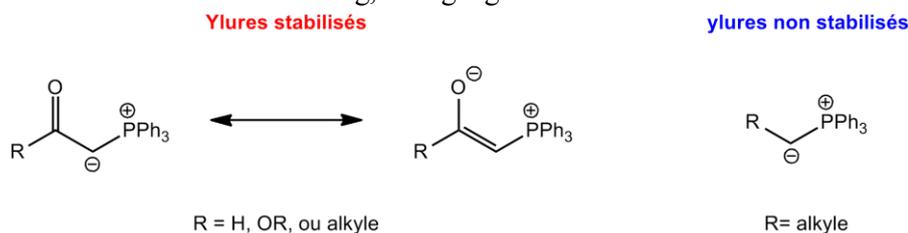


Cependant ce mécanisme est contesté pour les « Wittig non stabilisées ». L'autre mécanisme proposé est l'attaque concertée de la double liaison C=P sur la double liaison C=O (les doubles liaisons s'approchant l'une de l'autre à angle droit). Ce mécanisme permet d'expliquer que les ylures stabilisés donnent l'oléfine E et les non-stabilisés donnent l'oléfine Z.

#### 4) Stéréosélectivité de la réaction de Wittig

Dans les réactions de Wittig, On retrouve que certaines sont Z-sélectives alors que d'autres sont E-sélectives. Cette stéréosélectivité est régie par la nature des substituants de l'atome de carbone de l'ylure. On distingue alors deux catégories d'ylures : les ylures stabilisés et les ylures non stabilisés.

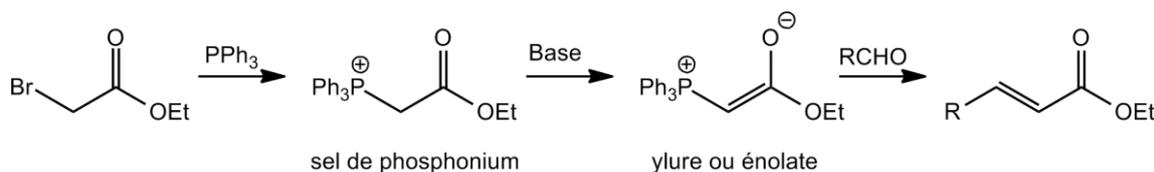
Pour la stéréochimie de la réaction de Wittig, la règle générale est la suivante :



- avec les ylures stabilisés, la réaction de Wittig est E-sélective
- avec les ylures non stabilisés, la réaction de Wittig est Z-sélective

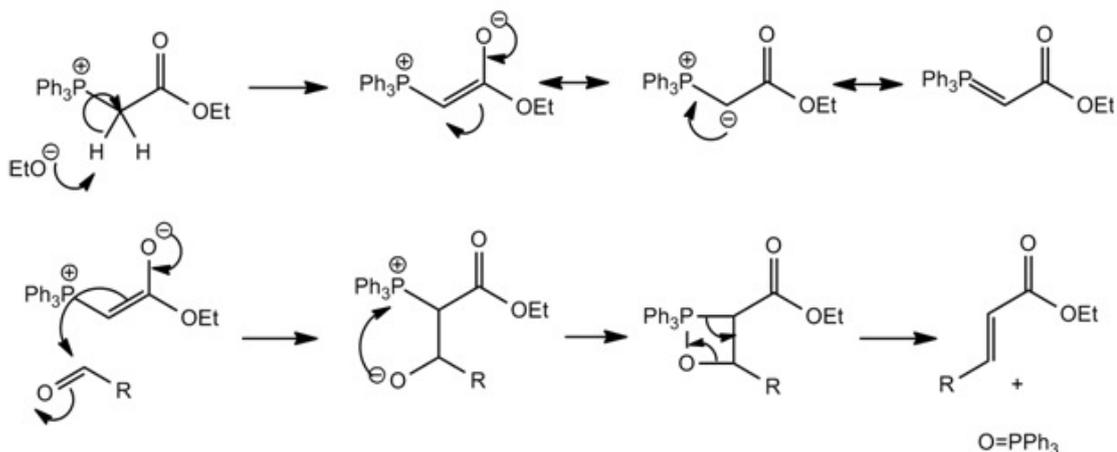
##### a) Réaction de Wittig E-sélective

Les réactifs de Wittig, des dérivés carbonyles  $\alpha$ -halogénés, se comportent comme des équivalents spécifiques d'énol lors de la préparation des composés carbonyles insaturés. Les ylures stabilisés, c'est-à-dire les ylures dont l'anion est stabilisé par une conjugaison supplémentaire, habituellement avec un groupement carbonyle, donnent des alcènes E par réaction avec les aldéhydes. Ces ylures sont généralement des énoles.

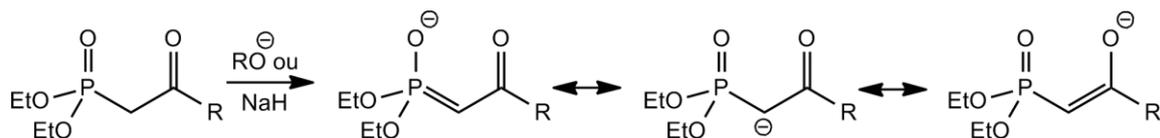


La première étape de la réaction de Wittig est tout à fait identique à une réaction d'aldolisation puisqu'elle est l'attaque d'un énolate sur un composé carbonyle électrophile. Mais au lieu de s'arrêter à l'aldol, cet adduit va jusqu'à la formation directe d'un composé carbonyle insaturé.

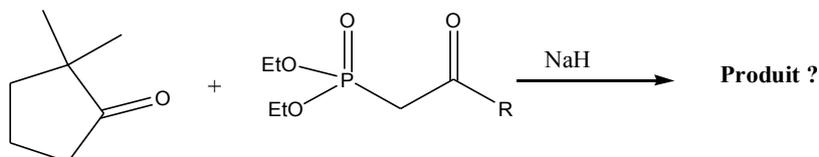
**Mécanisme :**



Ces ylures stabilisés sont effectivement stables et cette stabilité les rends peu réactifs, et il vaut souvent mieux, utiliser un phosphonate plutôt que le sel de phosphonium.

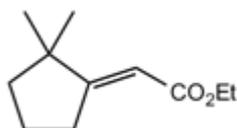


**Exemple :**



**Solution :**

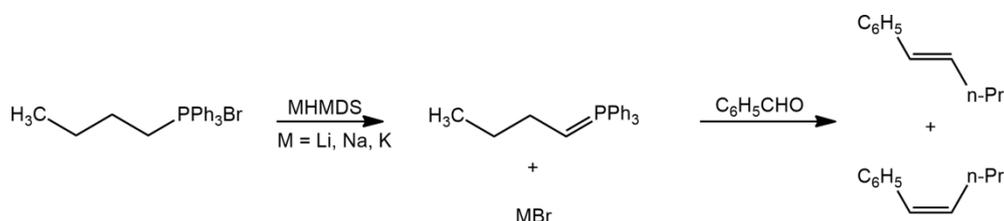
Le produit de la réaction :



**b) Réactions en absence de sels de lithium**

La sélectivité Z observée avec les groupements alkyle simples R est très complémentaire de la sélectivité E observée dans l'oléfination de Julia. En utilisant une réaction de Wittig avec un ylure non stabilisé, on peut préparer l'isomère Z, alors que l'oléfination de Julia conduit à l'isomère E.

- D'un autre côté, dans les réactions de Wittig avec des ylures non-stabilisés en présence de sels de lithium, on constate que la sélectivité cis diminue fortement.
- Ceci s'explique par l'isomérisation de l'oxophosphétane cis en phosphétane trans.
- Cette isomérisation est induite par les sels de lithium et elle est appelée dérive stéréochimique. Comme la présence de lithium est liée à l'utilisation des bases lithiées, il faut donc, pour éliminer cette dérive stéréochimique dans les réactions de Wittig avec les ylures non stabilisés, effectuer ces réactions en absence de sels de lithium, c'est-à-dire éviter l'utilisation des bases lithiées, telles que le n-BuLi ou le (LDA) et les remplacer par des bases contenant du sodium ou du potassium comme l'amidure de sodium ( $\text{NaNH}_2$ ), le tert-butylate de potassium (t – BuOK) ou l'amidure d'hexamethyldisilyl)de potassium (KHMDS). Ainsi donc, les réactions de Wittig avec les ylures non-stabilisés en absence de sel constitue une synthèse stéréosélective d'oléfine cis.



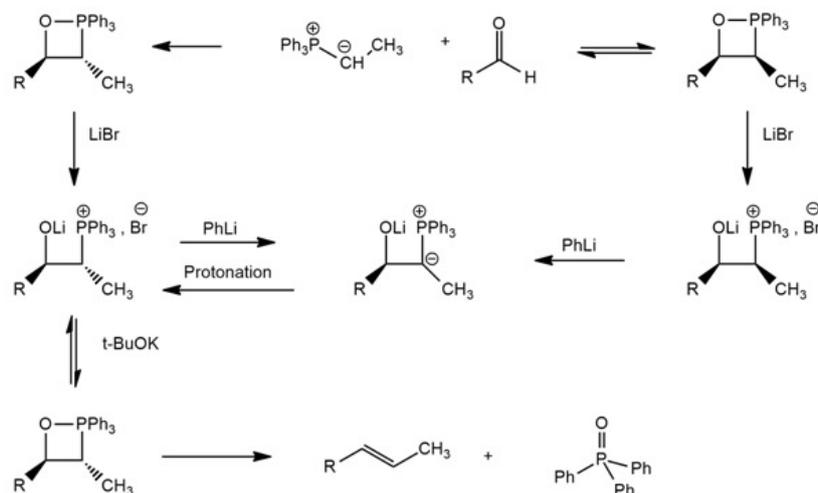
Sel	LiHMDS	NaHMDS	KHMDS
Sans	40	91	91
LiBr	29	59	55
NaBr	46	92	92
KBr	41	91	92

### c) Modification de Schlosser

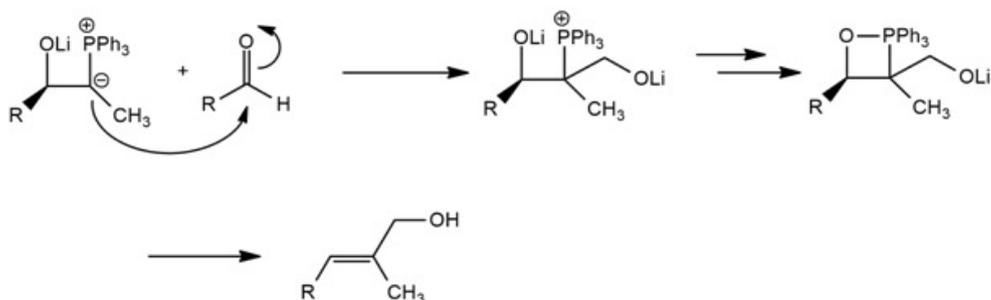
Il est possible d'obtenir une diastéréosélectivité élevée en alcène E, même à partir des ylures non stabilisés. Cette modification mise au point par Schlosser, repose sur l'utilisation de deux équivalents d'organolithiens en présence de LiBr.

Dans la première étape, le phényllithium vient déprotoner en  $\alpha$  du phosphore pour former l'ylure, qui va ensuite réagir avec l'aldéhyde pour donner les oxaphosphétanes (thréo- et érythro- ou cinétique et thermodynamique). Puis, l'addition de LiBr dans le milieu réactionnel permet la formation des lithiobétaines correspondantes. A nouveau, l'action de phényllithium permet la déprotonation au pied du phosphore pour former un nouvel ylure ; qui, à nouveau, peut réagir avec un carbonyle ou simplement donner le produit thermodynamique après

protonation, c'est-à-dire la lithiobétaine trans. Enfin, l'action de t-BuOK permet l'échange des contre-ions et donc de reformer l'oxaphosphétane qui seul pourra, après élimination, conduire à l'oléfine trans.



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



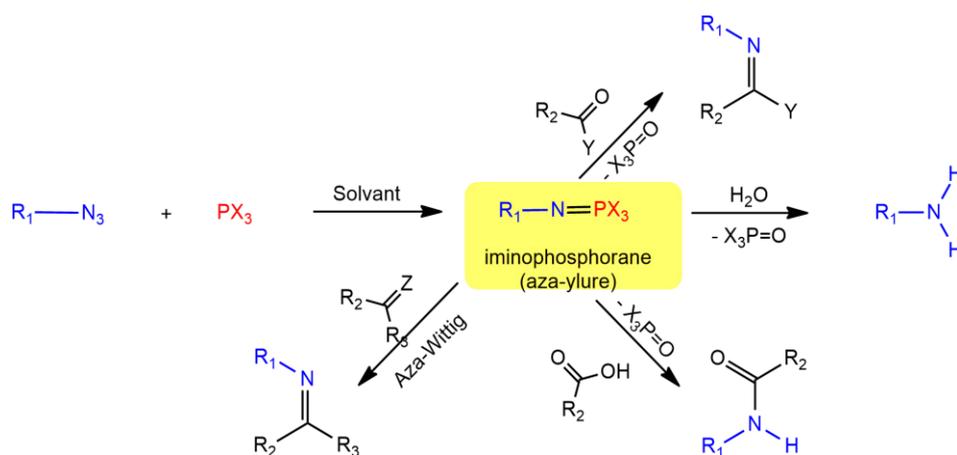
A noter que Schlosser est aussi connu par sa base. Cette base est un mélange de n-BuLi et de t-BuOK à  $-87^\circ\text{C}$  et c'est la base la plus forte qui puisse exister. Elle permet notamment de déprotoner les protons aromatiques.



étapes sont irréversibles et la formation de l'oléfine Z sera majoritaire.

### c) Réaction d'aza-Wittig

En 1919, H. Staudinger et J. Meyer ont préparé  $\text{PhN} - \text{PPh}_3$ , un aza-ylure qui était le premier exemple d'un réactif aza-Wittig. La réaction des iminophosphoranes avec les divers composés carbonylés s'appelle, la réaction d'aza-Wittig. Le produit de la réaction est une base de Schiff. Juste comme dans la réaction régulière de Wittig, le sous-produit est l'oxyde de triphénylphosphine. Pendant la dernière décennie, la méthodologie d'aza-Wittig a suscité l'attention considérable en raison de son utilité dans la synthèse des composés contenant des liaisons doubles C – N, en particulier, des hétérocycles azotés. La réaction intramoléculaire d'aza-Wittig est un outil puissant pour la synthèse des hétérocycles à 5, 6, 7, et 8 membres.

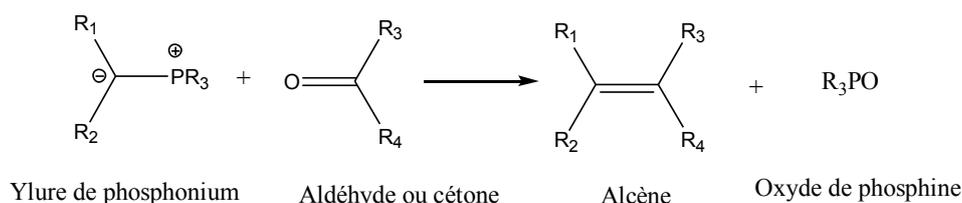


## 6) Conclusion :

- La réaction de Wittig réaction permet donc la formation de liaisons C=C à partir de dérivés carbonylés.
- Il existe plusieurs variante de la réaction de Wittig les plus représentatives c'est :
  - a) La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
  - b) La variante de Still-Gennari
  - c) Réaction d'aza-Wittig

# Ce qu'il faut retenir

La **réaction de Wittig** est une addition d'un **ylure de phosphore** (souvent appelé réactif de Wittig) sur un **composé carbonylé** (aldéhyde ou cétone) pour former des **alcènes**.

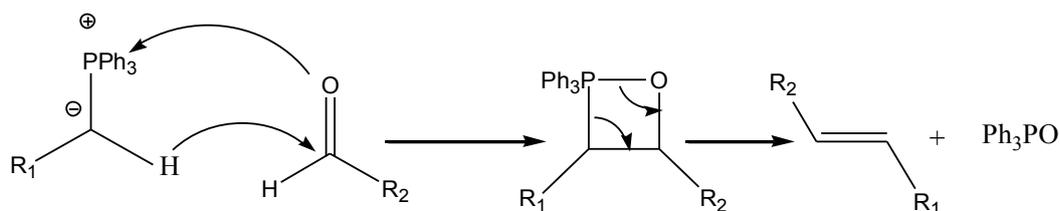


R = Ph, Ar, Alk     R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Alk, Ar, ester, etc

Elle se décompose en **3 principales étapes**:

- Préparation du sel de phosphonium *Sel de phosphonium*
- Préparation de l'ylure de phosphore *Ylure de phosphore*
- Addition nucléophile

### ○ Mécanisme globale :



La réaction de Wittig est très utilisée en synthèse car la double liaison formée est positionnée sans ambiguïté. Il est possible de créer des alcènes de **configuration Z ou E** selon les réactifs de départ:

- En partant d'un **ylure non stabilisé**, le composé majoritaire obtenu est celui de configuration absolue **Z**.
- S'il s'agit d'un **ylure stabilisé**, l'alcène prépondérant est de configuration absolue **E**.

# Chapitre 2

## Chapitre 2 : Réaction de Sharpless

### 1. Introduction :

En chimie organique nous savons qu'il est possible de former un époxyde par l'ajout d'un peracide sur la double liaison d'un alcène. Seulement, cette époxydation n'est pas stéréosélective. Ainsi, l'époxydation de Sharpless consistera en la synthèse d'époxydes de manière stéréosélective.

### 2. Les Epoxydes :

#### a) Définition :

Les éther-oxydes peuvent être formellement considérés comme des produits de substitution de l'eau dans lequel les deux atomes d'hydrogène auraient été remplacés par des radicaux hydrogénocarbonés.

#### Exemples:



ether diéthylique



Tétrahydrofurane

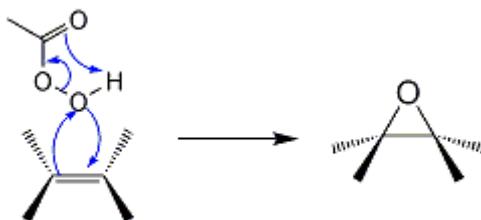


oxyde d'éthylène

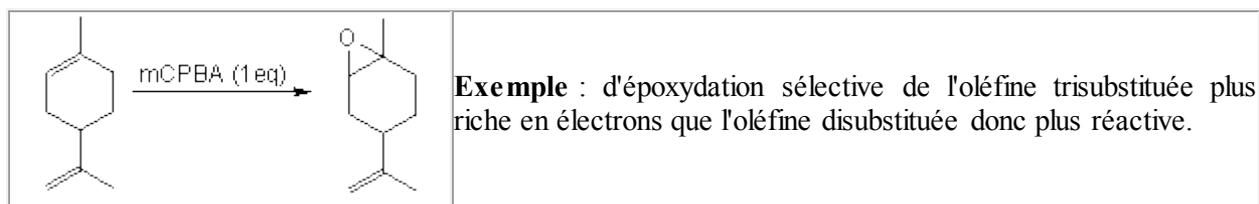
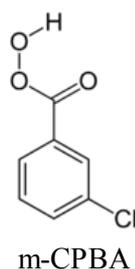
Les éther-oxydes sont généralement peu réactifs et sont ainsi souvent utilisés comme solvants en chimie organique (exemple: éther diéthylique, tétrahydrofurane). Parmi les éther-oxydes, les époxydes, tels que l'oxyde d'éthylène, présentent une forte réactivité vis-à-vis des nucléophiles, liée à la tension du cycle à trois centres qui les définit. Cette caractéristique fait des époxydes d'importants intermédiaires de synthèse

#### b) Formation des époxydes :

Les époxydes peuvent être formés par réaction d'acides peroxy-carboxyliques sur des alcènes selon la réaction suivante:



L'acide métachloroperbenzoïque (m-CPBA) est utilisé pour des réactions d'époxydation sur les alcènes, ainsi que pour la réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger, où une cétone est oxydée en ester.

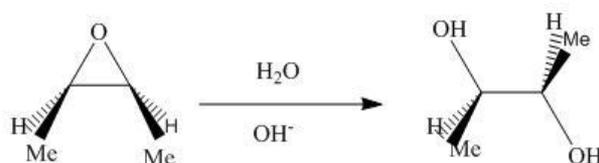


### c) Réactivité des époxydes :

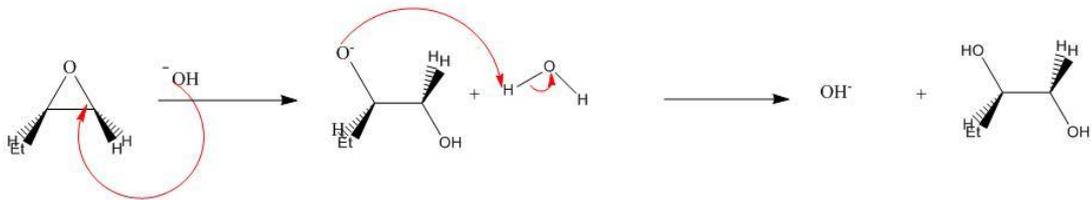
La réaction d'hydrolyse des époxydes est lente, sauf si elle est catalysée en milieu acide ou basique. Cette réaction forme des diols.

#### c. 1. Mécanisme en milieu basique

Bilan de la réaction :

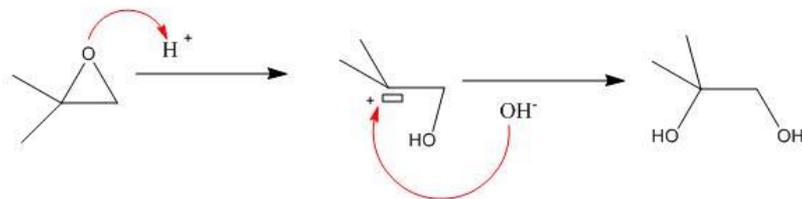


- **Mécanisme :**



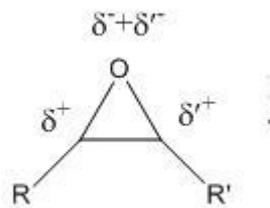
$\text{OH}^-$  attaque préférentiellement du côté le moins encombré de l'époxyde.  
L'oxygène capte un proton de l'eau, ainsi  $\text{HO}^-$  est régénéré et on obtient un diol.

### c.2. Mécanisme en milieu acide



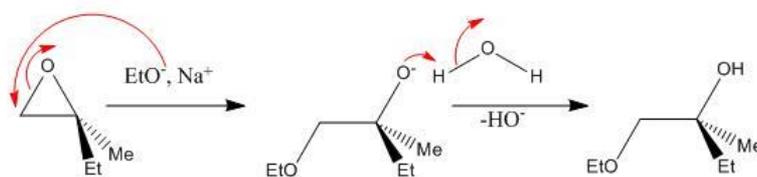
- **Caractère électrophile des époxydes :**

Les époxydes sont des électrophiles. En effet, comme on le remarque dans le schéma ci-dessous, l'oxygène de l'époxyde porte une charge  $\delta^-$  alors que les carbones portent une charge  $\delta^+$  car  $\text{X}(\text{O}) > \text{X}(\text{C})$ .

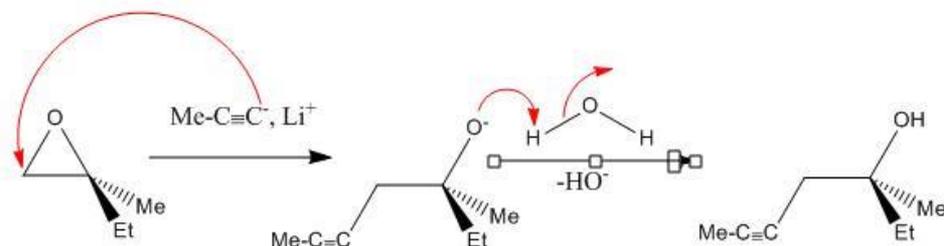


L'époxyde étant un électrophile, il va donc réagir avec un nucléophile au niveau des carbones, sites déficitaires en électrons. La majorité des réactions seront des  $\text{S}_{\text{N}}2$ , le carbone attaqué sera donc celui qui est le plus disponible c'est-à-dire le moins substitué.

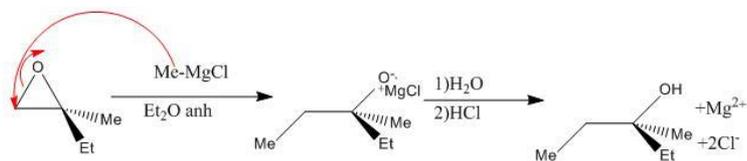
### Ex 1 : alcoolates



## Ex 2 : ions alcynures



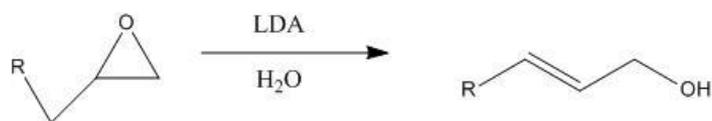
D'ailleurs la réaction la plus connue d'un époxyde en tant qu'électrophile est la **réaction avec un réactif de Grignard nucléophile**.



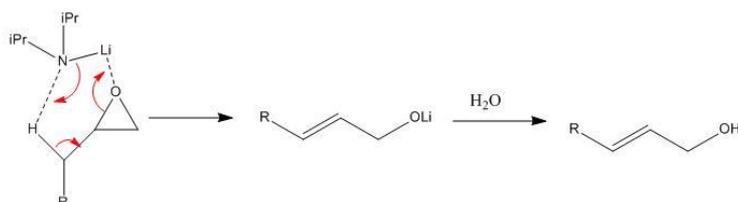
- **Caractère acide des époxydes :**

Les époxydes peuvent aussi avoir un caractère acide et peuvent donc être déprotonés par une base forte.

**Ex :**



On formera ainsi des alcools allyliques.



### 3) ) Epoxydations de Sharpless

#### a) Définition :

L'époxydation de Sharpless est une réaction chimique énantiosélective qui permet de préparer des 2,3-époxyalcools à partir d'alcools allyliques primaires et secondaires. Cette réaction fut découverte par K. Barry Sharpless et son équipe, qui partagea en 2001 le prix Nobel de chimie pour son travail sur les oxydations asymétriques, avec William S. Knowles et Ryōji Noyori pour leur travaux sur les hydrogénations asymétriques (hydrogénation asymétrique de Noyori).

#### b) Mécanisme de la réaction :

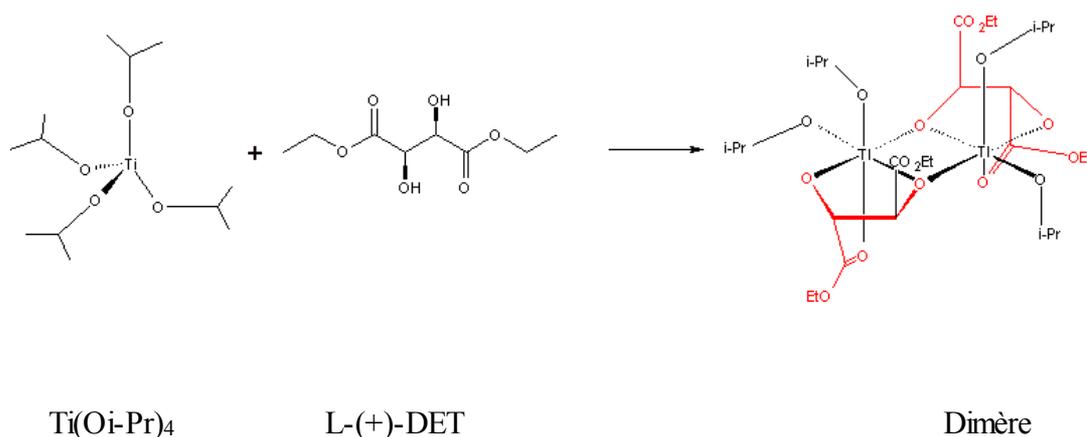
La stéréochimie de l'époxyde produit est déterminée par le **diastéréoisomère du tartrate de diéthyle** utilisé dans la réaction plutôt que de la stéréochimie du réactif. Cette réaction s'effectue avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité sur une large gamme de réactifs.

La réaction de Sharpless se fait à partir d'alcools allyliques primaires et secondaires en présence d'un complexe chiral.

- Il faut cependant noter que les alcools allyliques primaires et secondaires ne réagissent pas de la même manière.
- Les alcools primaires sont totalement transformés par contre les alcools secondaires le sont à 50 %, pour autant qu'ils soient racémiques.
- Le catalyseur généralement utilisé est le tétraisopropylate de titane et le ligand chiral est le diéthyle tartrate (DET), qui peut être soit **L** ou **D**. De la même manière, on peut également utiliser les tartrates de diisopropyl (**DIPT**) ou de diméthyl (**DMT**). Et en ce qui concerne l'oxydant, celui-ci est toujours un hydroperoxyde, le plus souvent le *tert-BuOOH*.
- Certains chercheurs ont tentés de déterminer les états de transitions des époxydations de Sharpless. Cependant elles ne sont pas encore connues de manière exacte. Ainsi,

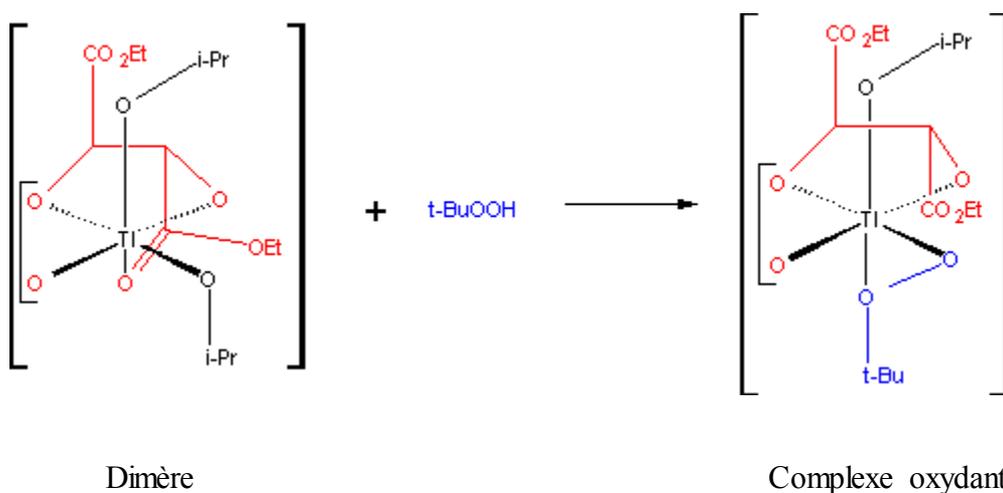
nous allons présenter ci-dessous ce qui a pu être imaginé dans le cas d'alcools allyliques primaires achiraux.

Lorsque le tétraisopropylate de titane est ajouté au diéthyltartrate, il se forme un dimère de la manière suivante :

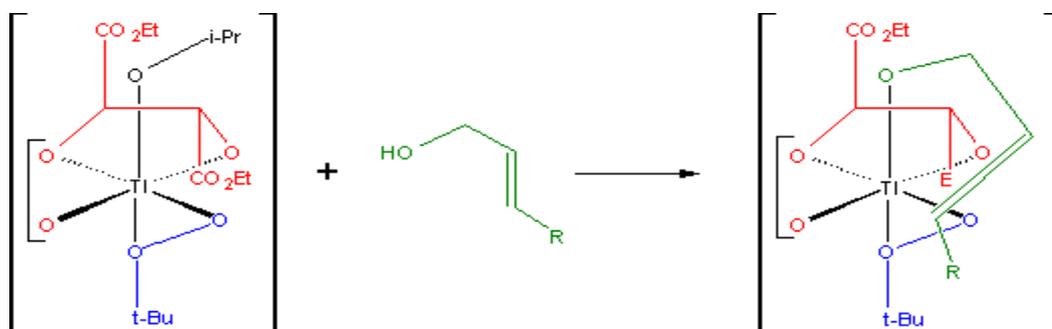


Le dimère est constitué de **2 ligands tartrates (en rouge)**, ainsi que de 2 atomes de titanes. Chaque atome de titane est coordonné à la fonction carbonyle du ligand tartrate et conserve 2 de ses ligands isopropylate.

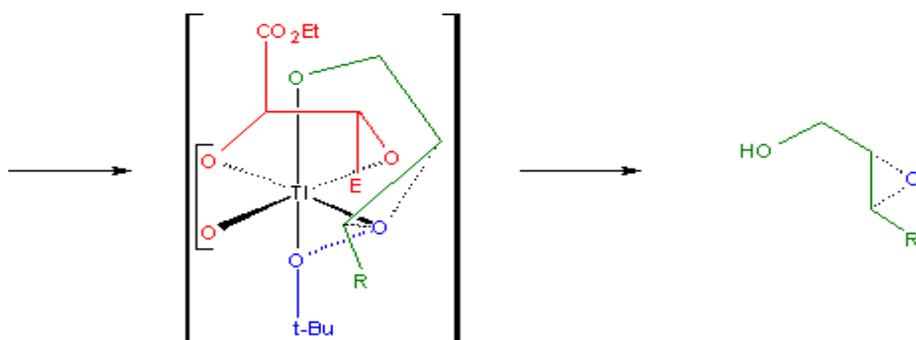
L'ajout du  $t\text{-BuOOH}$  (en bleu) provoque le départ du carbonyle du tartrate ainsi que de l'un des ligands isopropylate restant. On forme le complexe oxydant destiné à réagir avec l'alcool allylique.



Pour qu'il y est réaction entre l'alcool allylique et le complexe oxydant, il faut que l'alcool se coordine au titane.



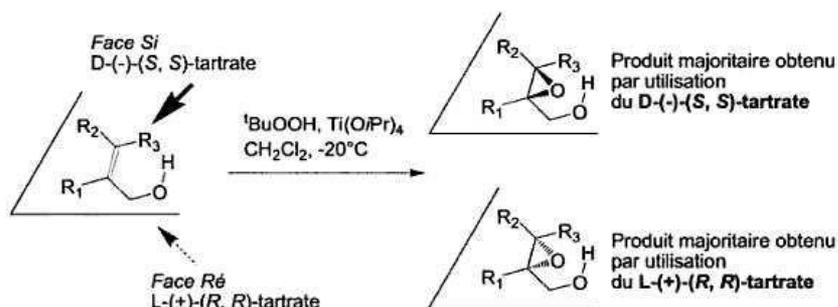
Pour se faire, il doit déplacer un ligand isopropylate. L'atome d'oxygène de l'hydroperoxyde qui doit réagir, est libéré sur la face inférieure de l'alcène. On forme alors l'époxyde de manière sélective.



**Remarque** : Pour des raisons de facilités, nous avons remplacé le groupement CO<sub>2</sub>Et à l'arrière par la lettre « E ».

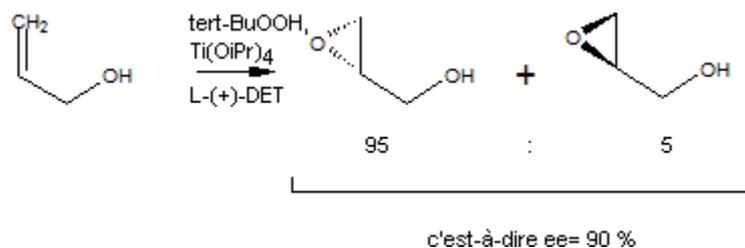
Dans le cas où l'on considère l'autre ligand chiral c'est-à-dire le D-tartrate, celui-ci amène l'oxygène de l'hydroperoxyde sur la face supérieure de l'alcène. Ce qui fait que l'époxyde formé pointe vers l'avant.

Dans le cas présenté ci-dessus, les alcools allyliques achiraux primaires sont oxydés de manière énantiosélective. Dans le cas où il s'agit d'alcools allyliques primaires chiraux, l'époxydation se fait de manière diastéréosélective.



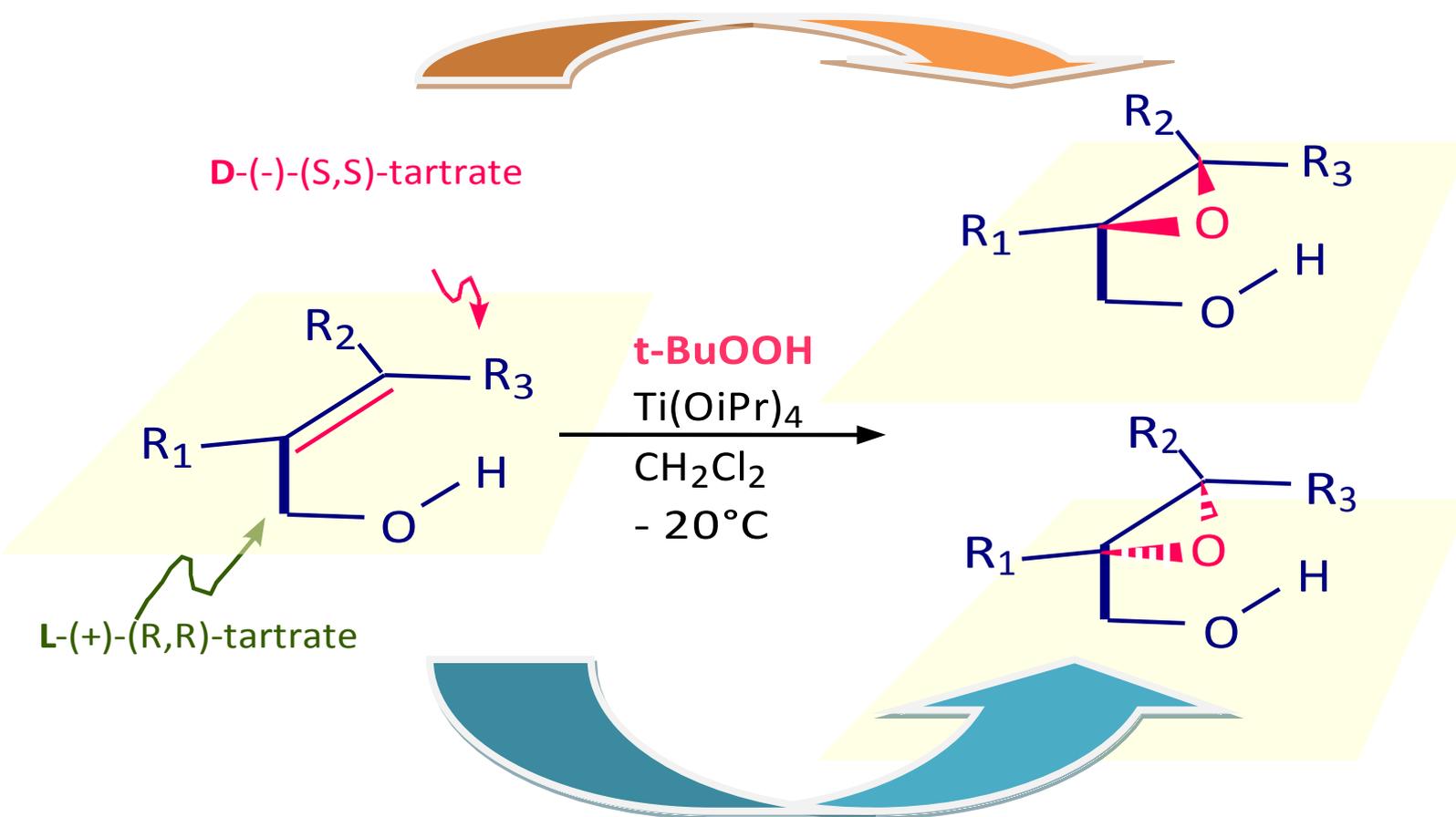
Exemple :

Dans la réaction suivante, on forme le S et le R glycidole dans un rapport de 19 :1. Rapporté à un rendement en glycidole total de 100, la fraction de glycidole R devient 5% et celle de glycidole S 95 %. Le glycidole S s'est donc formé avec un ee allant 90 %.



# Ce qu'il faut retenir

Pour réaliser l'époxydation de Sharpless, il convient de placer l'alcool allylique dans un plan (voir figure ci-dessous). Cette méthode permet d'avoir la bonne configuration du centre stéréogène (atome dont la permutation de deux substituants liés à celui-ci, génère deux stéréo- isomères) de l'époxyde qui sera formé.



# Chapitre 3

## Chapitre 3 : Hydroboraration

### 1. Introduction :

Le bore est un composé dont la chimie est très répandue. Il permet de très nombreuses réactions telles que des couplages, des réductions, etc... Son utilisation présente de nombreux avantages notamment au point de vue de sa non-toxicité. Il pourra facilement être utilisé pour la synthèse de médicaments, contrairement à d'autres composés comme les composés à base d'étain qui sont toxique et donc ne sont pas recommandés.

- **B (bore)** : 2<sup>ème</sup> ligne, 13<sup>ème</sup> colonne

- Configuration électronique :  $1s^2 / 2s^2 2p^1$  (3) électrons sur la couche de valence. Dans la plupart des composés contenant le bore, ce dernier forme trois liaisons sigma (s) conventionnelles. Cette structure laisse une orbitale p vacante susceptible d'accepter un doublet d'électron. Généralement, les espèces neutres sont des acides de Lewis.

- Nomenclature :

BH<sub>3</sub>, BR<sub>3</sub> : Boranes

B(OH)<sub>3</sub> : Acide borique

RB(OH)<sub>2</sub> : Acide boronique

R<sub>2</sub>B(OH) : Acide borinique

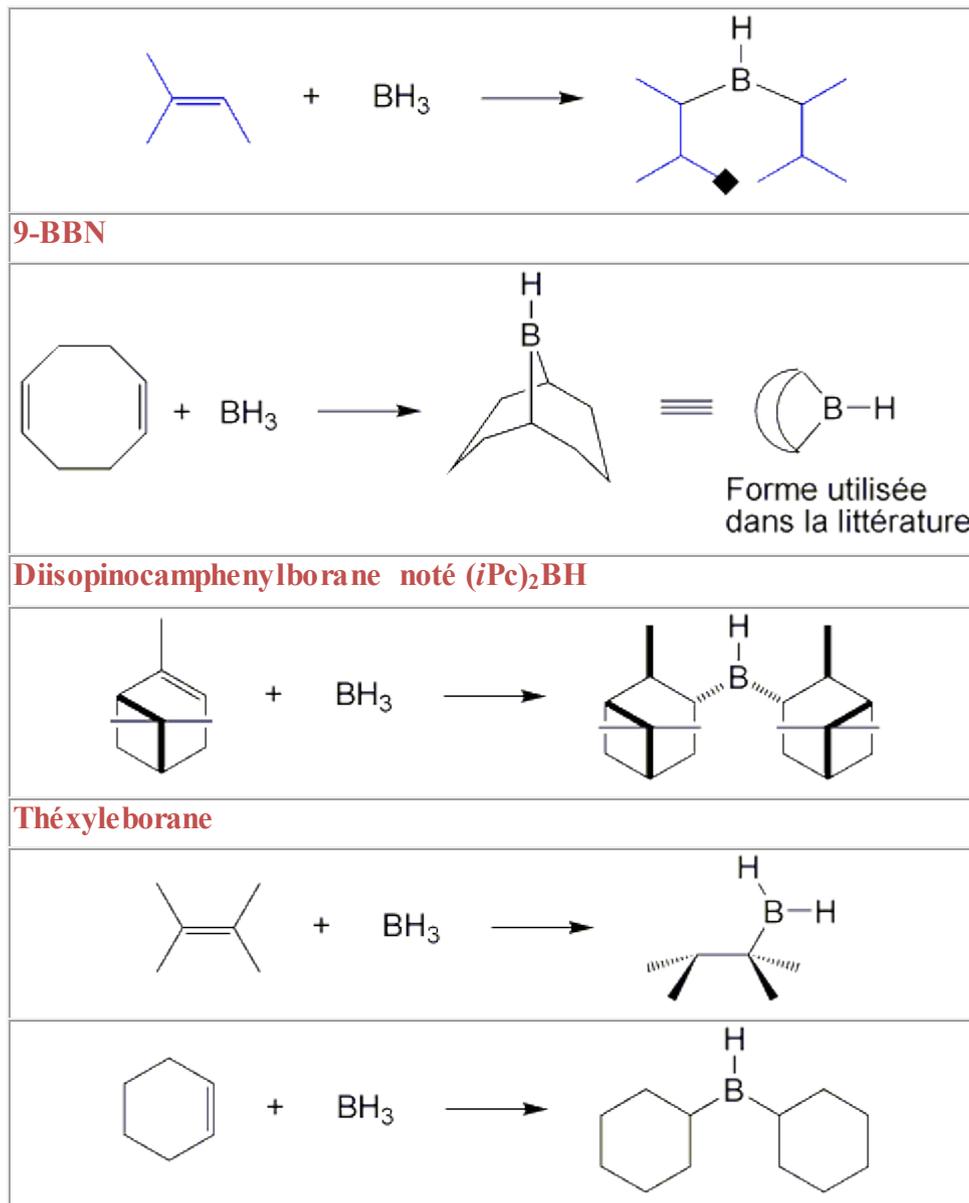
R<sub>4</sub>B<sup>-</sup> : Boronates

Les composés tels que BH<sub>3</sub> possèdent une lacune électronique (ce sont des acides de Lewis) et ont tendance à être très réactifs. Ils réagissent avec eux-même pour former des dimères ; ainsi on obtient facilement B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>. Pour éviter cela certains d'entre eux sont vendus sous forme d'un complexe stable : BH<sub>3</sub>.THF, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>.DMS, .....

### 2. Méthodes de préparation et encombrement :

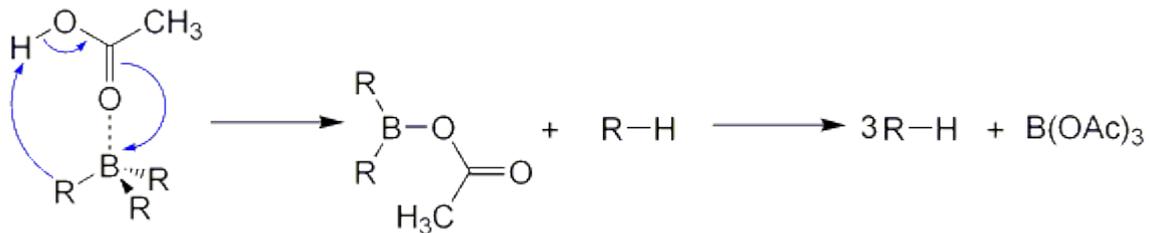
Le point qui nous intéresse le plus est l'encombrement sur le Bore. En effet, dans une partie des réactions que nous allons voir, nous étudierons l'addition du bore sur une insaturation. La régiosélectivité de cette addition dépend de l'encombrement sur l'atome de bore, ou plus exactement l'accessibilité de la liaison B-H. Il sera donc nécessaire de bien choisir le borane, avant de faire une quelconque addition.

**Sia<sub>2</sub>BH ou (Siamyle)<sub>2</sub>BH se sont des groupes très encombrants.**

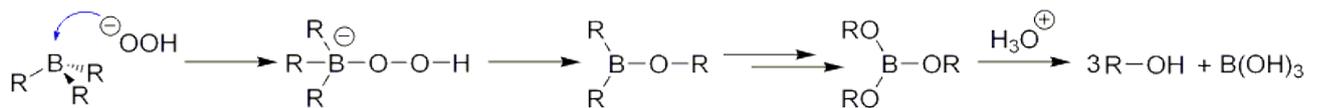
**Notes :**

- L'encombrement du 9-BBN est moindre que celui du composé Sia<sub>2</sub>BH.
- Le Théxyleborane est monosubstitué car il est très encombré.
- Les composés tels que RR'BH ne sont pas stables très longtemps, ils doivent être utilisés rapidement.
- La liaison C-B est très solide, il faudra voir à la rendre plus faible, pour éliminer le Bore. Les acides minéraux tels que HCl et H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ne donnent pas l'hydrolyse.

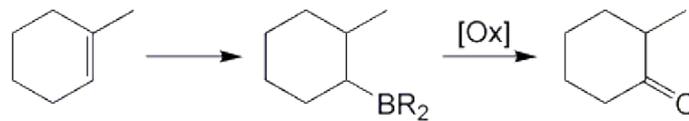
○ Rupture de la liaison C-B  
 -Rupture pour former un alcane :



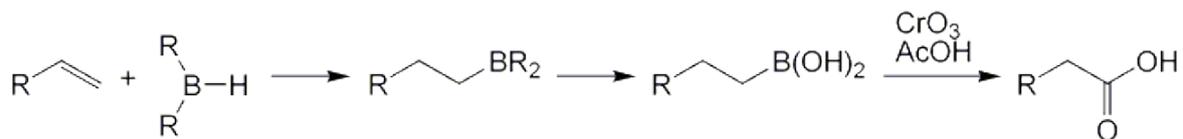
-Rupture pour former un alcool :



- **Oxydation des boranes** : on peut faire l'oxydation chromique directement, si on fait un alcool secondaire on passera directement à la cétone.



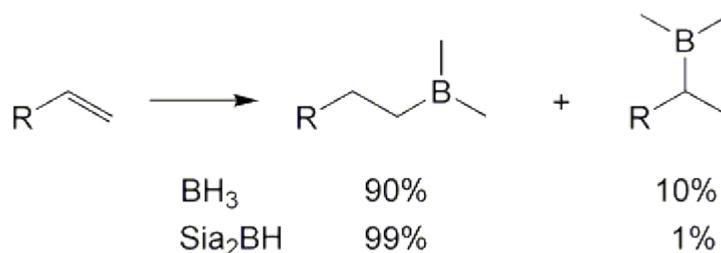
- Oxydation des boranes terminaux : oxydation en acide carboxylique.



### 3. Hydroboration des alcènes :

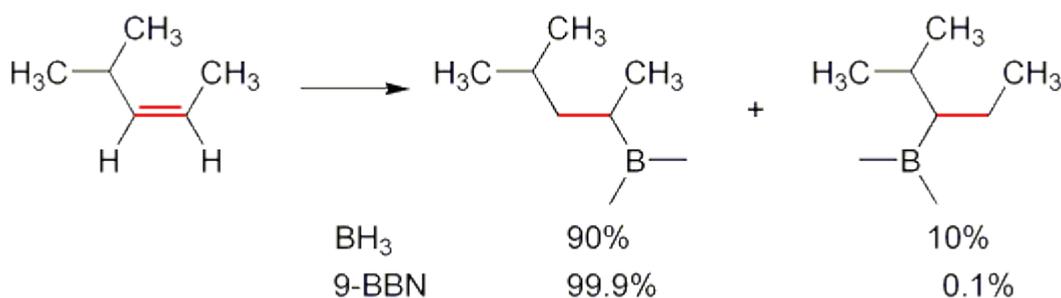
Il s'agit en fait de réactions d'addition sur la double liaison. De façon générale, on note que le bore est capable de s'additionner sur les insaturations de façon à donner des réductions de ces dernières que ce soit C=C ; C=O.

**Régiosélectivité** : Plus le système éthylénique est encombré et plus l'hydroboration est difficile. De plus on note que pour avoir une bonne régiosélectivité il est nécessaire d'utiliser un borane encombré.

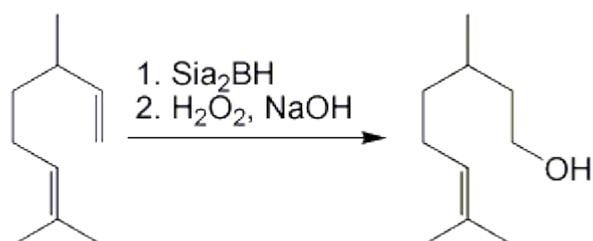


L'exemple suivant est plus marquant, il illustre l'hydroboration d'une double liaison Z. Dans un premier cas on utilise  $\text{BH}_3$  ou plus exactement le dimère  $\text{B}_2\text{H}_6$ . La régiosélectivité est mauvaise mais légèrement en faveur de l'addition sur le site le moins substitué. En revanche,

lorsque l'on utilise le 9-BBN, borane plus encombré, la régiosélectivité est quasi totale. On dit alors que l'hydroboration par le 9-BBN est régiosélective.

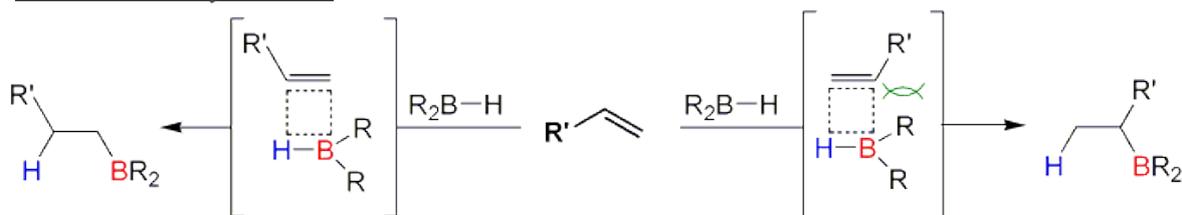


- **Chimiosélectivité** : Il est aussi possible d'additionner un borane sélectivement sur une double liaison par rapport à une autre. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une double liaison moins encombrée est plus réactive qu'une liaison plus encombrée.

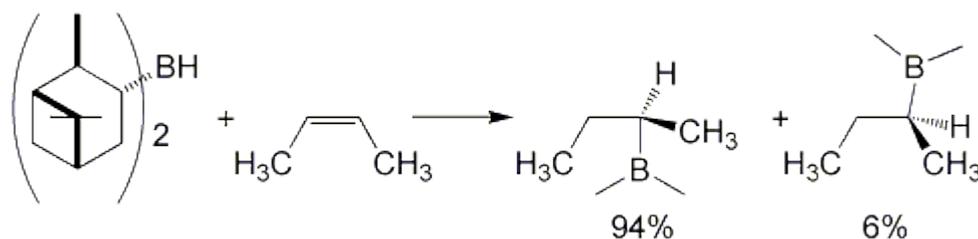


L'exemple ci-dessus nous montre l'exemple de la chimiosélectivité pour l'addition du borane. En effet, ici on a le choix entre une double liaison monosubstituée et une autre trisubstituée. L'hydroboration se fait sur la double liaison la plus accessible.

- **Mécanisme de la syn-addition**

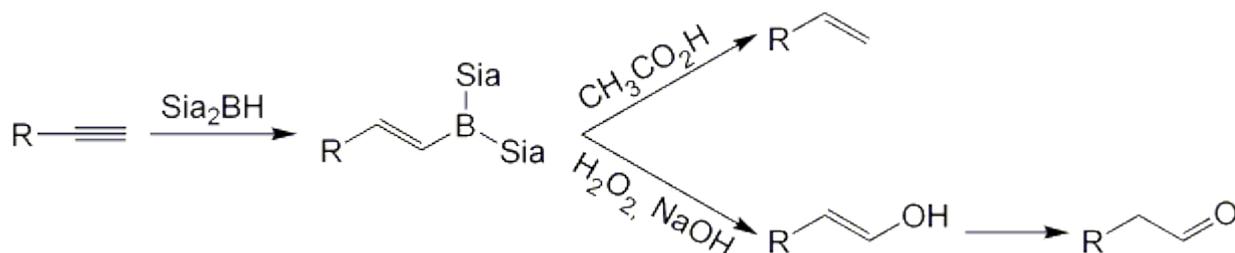


- Transfert de chiralité sur les alcènes : à noter que lorsque l'on part d'un alcène trans, les excès sont moins bons. Pour introduire la chiralité, on utilise un borane chiral à savoir le diisopinocampénylborane noté  $(i\text{Pc})_2\text{BH}$ .

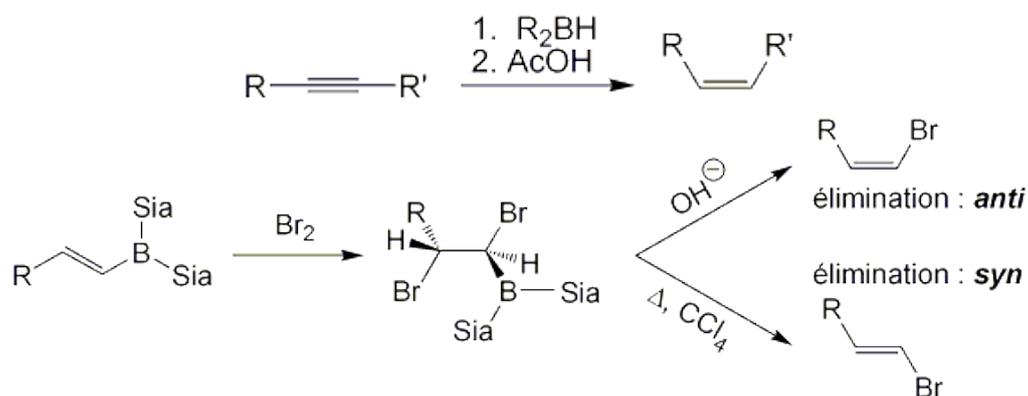


## 4. Réactions sur les alcynes

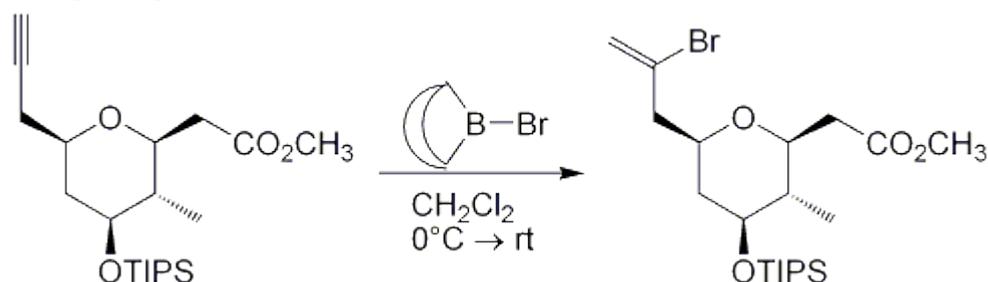
Si les boranes sont trop encombrés, il ne s'additionne qu'une fois sur l'insaturation.



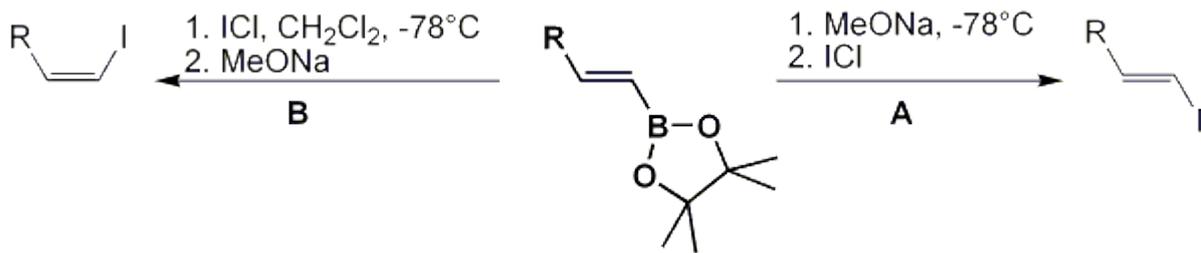
Réduction de la triple liaison en double liaison de stéréochimie *Z*. La nature de R' est variable, ce peut être une chaîne alkyle, un atome d'iode, un acide carboxylique, un alcool primaire, un groupe SiMe<sub>3</sub>.



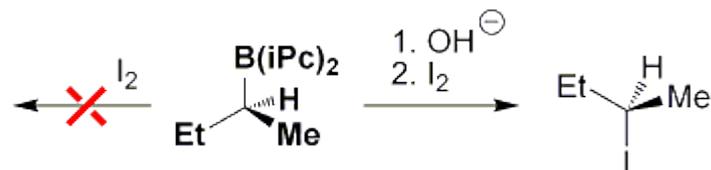
Dans cet esprit, il est possible d'additionner un brome sur la double liaison à l'aide d'un borane. Pour cela on utilise directement un borane bromé. Dans ce cas la liaison B-H n'existe plus et est remplacé par une liaison B-Br. (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123/35, 8593-8595)



- Problèmes liés à l'iode : Ici on va étudier de plus près l'ordre d'addition des réactifs. De cet ordre dépend la stéréochimie de l'insaturation sur le substrat final. Dans le cas **A**, le méthylate va venir se mettre sur bore pour former un borate, puis l'iode (sous forme ICl) s'additionne la double liaison. Dans le cas **B**, l'iode vient en premier s'additionner sur la double liaison, puis le méthylate va sur le bore.

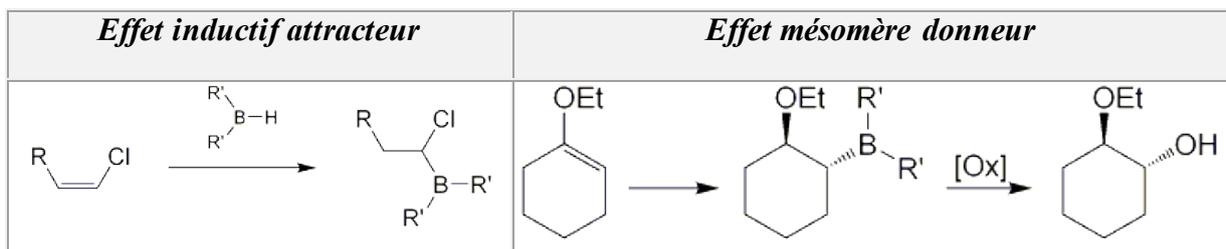


- Le mécanisme invoqué est plutôt simple, dans un premier temps l'ion hydroxyle vient sur le bore et forme un borate, qui est un bon groupe partant. Ensuite l'iode arrive et fait une classique  $S_N2$ . I est le nucléophile et  $(iPc)_2(OH)B^-$  est le nucléofuge.

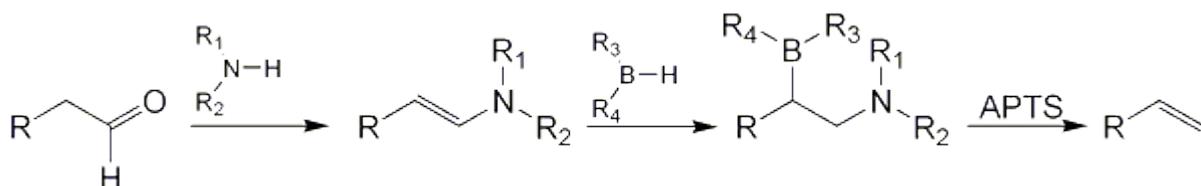


### 5. Régiosélectivité des composés comportant un hétéroatome en position vinylique ou allylique

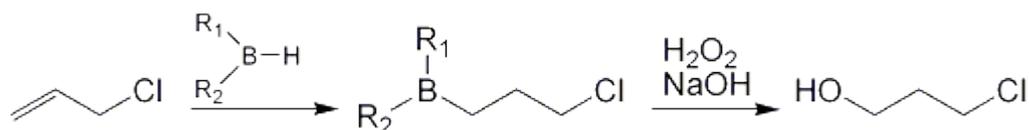
Hétéroatomes en position vinylique : Les effets électroniques (inductifs et mésomères) ont une influence sur la régiosélectivité de l'hydroboration.



Cas des réactions d'éliminations : Ici on a une *syn*-élimination ; de même il est possible de la même façon d'obtenir des alcènes *Z*-disubstitués.

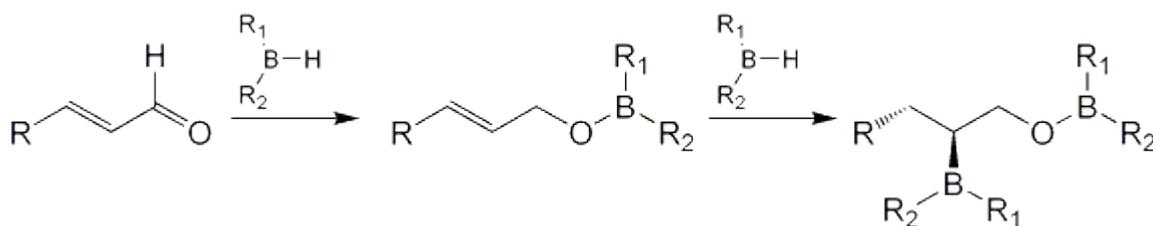


- Hétéroatomes en position allylique :

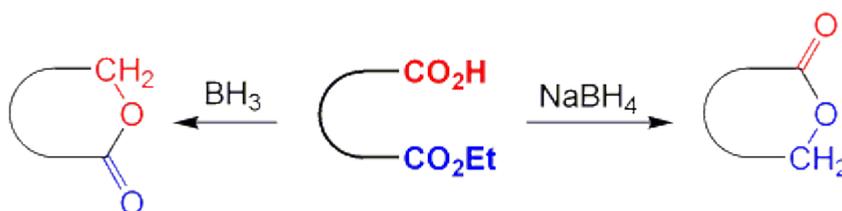


### 6. Hydroboration des dérivés carbonylés

- Il est possible de réduire un aldéhyde grâce à un composé du bore, mais la réduction d'un aldéhyde se fait à la même vitesse qu'un alcène. Il est donc nécessaire de faire attention à la chimiosélectivité sur un substrat donné.



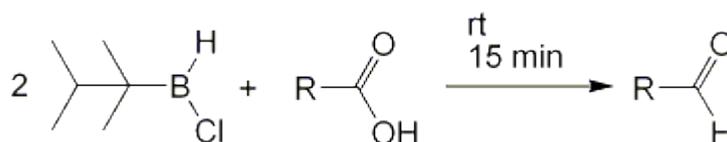
- Réduction chimiosélective : Chimiosélectivement on va réduire un ester en alcool par  $\text{NaBH}_4$ , la fonction acide restera inchangée. Dans l'autre cas, on va réduire la fonction acide en alcool par  $\text{BH}_3$ . Dans les deux cas on aura une réaction d'estérification (dans ce cas précis une lactonisation).



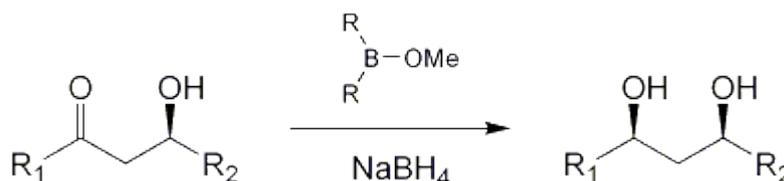
**Note importante** : En général, le borohydrure de sodium ne réduit pas un ester (voir tableau ci-dessous). Néanmoins, il existe quelques exceptions, la réaction ci-dessus en est un bon exemple.

$\text{NaBH}_4$  réduit les esters phénoliques et notamment ceux qui sont électroattracteurs. Mais la réduction de l'ester est une réaction si lente qu'il est en général possible de réduire une fonction aldéhyde ou cétone dans une molécule contenant une fonction ester, sans toucher à cette dernière.

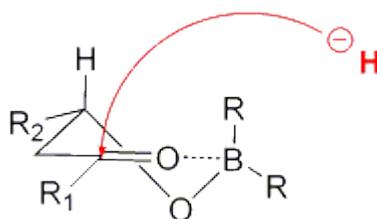
- Réactifs qui permettent de réduire un acide en aldéhyde :



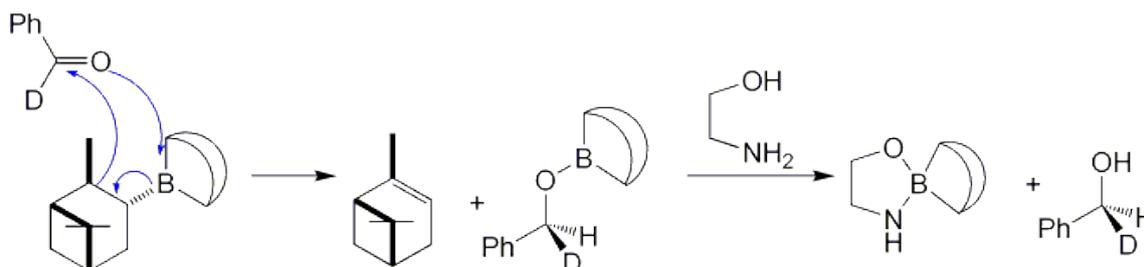
- Réduction des céto-alcools en syn-diols : Prasad *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 155-158.



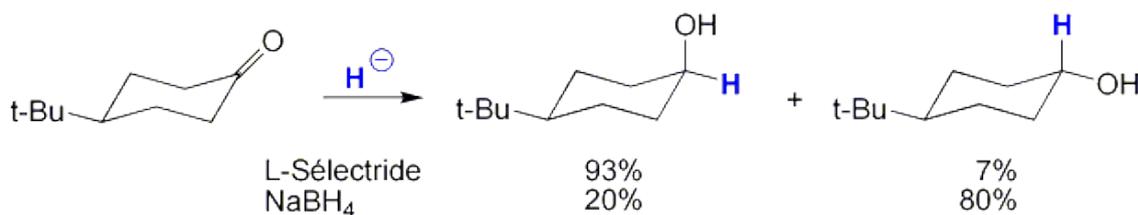
Le mécanisme fait intervenir le bore avec la fonction carbonyle :



- Réduction de Mildland (Utilisation des alpinés boranes) : Réduction des systèmes carbonylés avec un bore qui ne contient pas d'hydrogène.

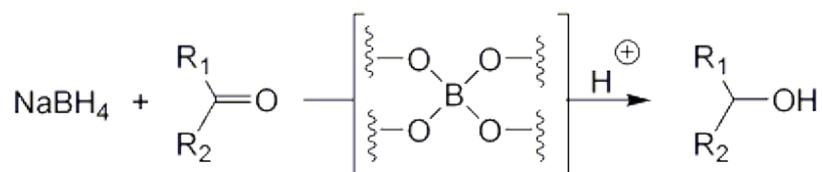


Il existe deux composés du bore, qui sont fort intéressants. Le L-Sélectride ( $\text{LiBH}(\text{secBu})_3$ ) et le K-Sélectride ( $\text{KBH}(\text{secBu})_3$ ). Tous deux permettent de réduire des dérivés carbonylés en alcools. Ils sont très intéressants pour la réduction des cétones cycliques.



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

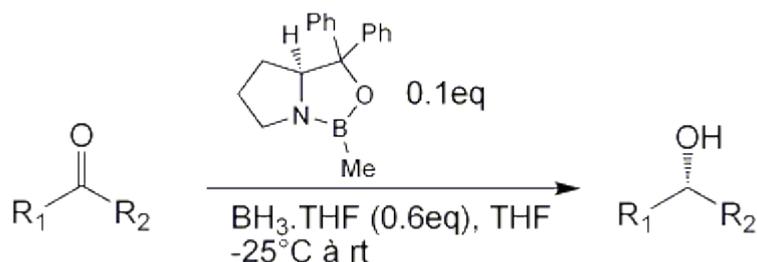
La théorie veut que lorsqu'on fait une réduction d'un dérivé carbonylé par  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{KBH}_4$  on peut additionner  $\frac{1}{4}$  d'équivalent de borate par rapport au carbonyle. En effet, il va y avoir addition de 4 carbonyles sur un bore.



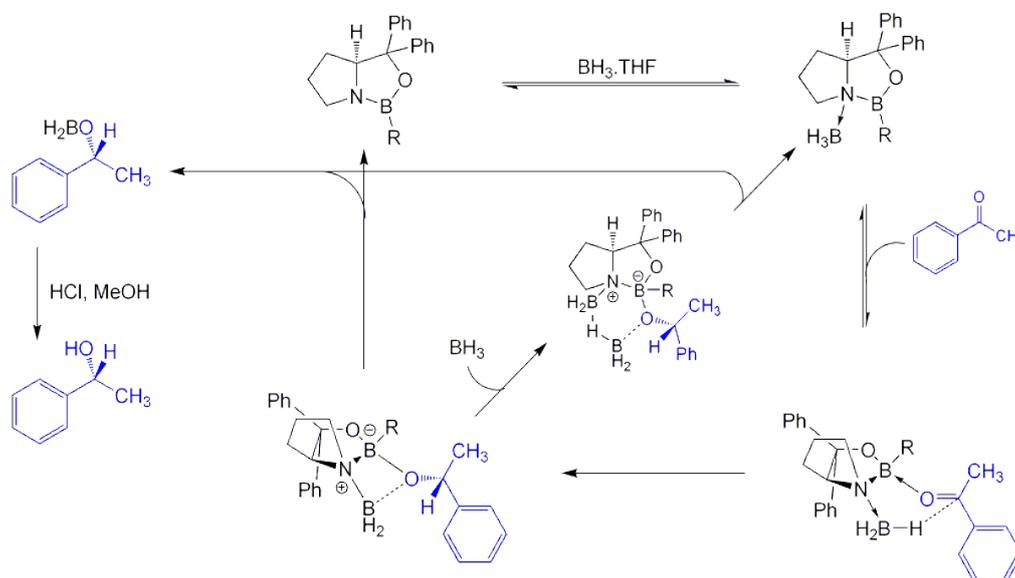
Ca c'est la théorie, car en pratique, on sait que l'addition d'un carbonyle sur le bore est facile. Deux carbonyles ça va encore. Trois ça devient dur. Voilà pourquoi on met toujours un excès de borate (2-3 équivalents).

## 7. Réduction énantiosélective de cétones en alcools (Oxazaborolidines de Corey)

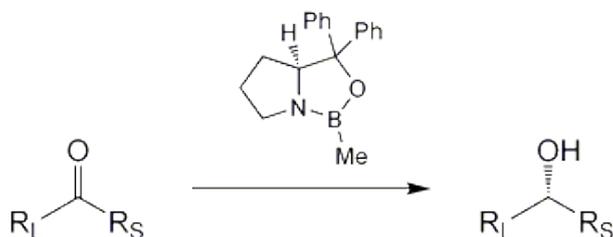
Corey et collaborateurs, proposent la réduction énantiosélective de cétones en alcools (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986). Pour cela ils utilisent des oxazaborolidines, c'est-à-dire des aminoalcools cycliques et un composé du bore. Ces oxazaborolidines sont souvent noté CBS pour Corey, Bakshi,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



Le mécanisme proposé pour cette réduction est le suivant :

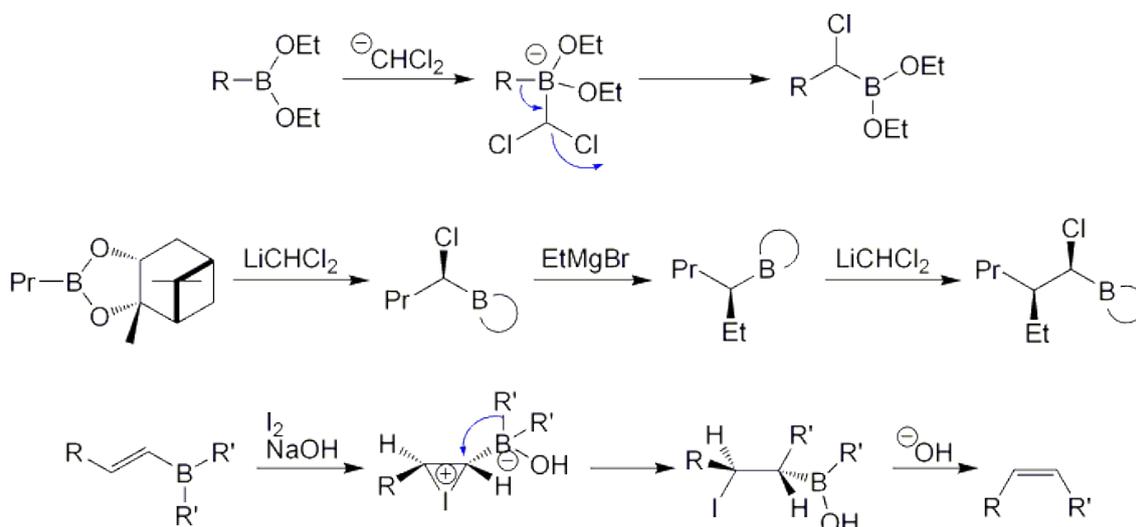


Pour connaître la configuration de l'alcool obtenu lors de la réduction, il suffit de suivre la relation suivante :



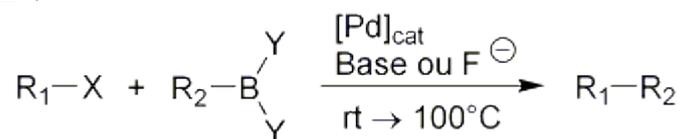
**Pour les cétones acycliques**  $R_L$  peut être : Aryle, TMS, tributylstannyl, alkyl,  $CX_3$ ,  $C^\circ CR$   
**Pour les cétones cycliques *a,b*-insaturés**  $R_L$  peut avoir une chaîne alkyle sur la double liaison, ou un halogène

## 8. Transposition Carbone-Bore-Carbone à Carbone-Carbone-Bore



### 9. Réactions de couplages

- Couplage de Suzuki :



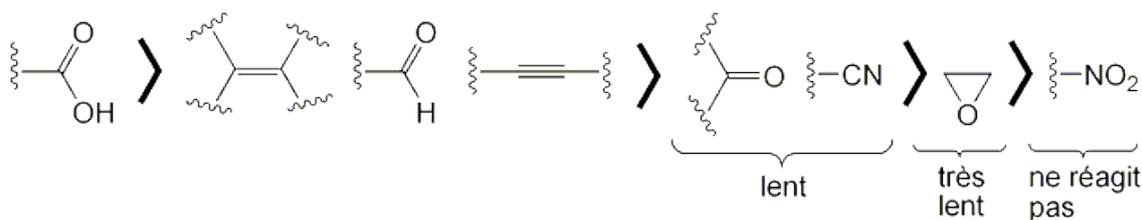
Base :  $Ba(OH)_2$ ,  $Na_2CO_3$ .

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

### 10. Réductions en tous genres

Réduction des diverses fonctions organiques par des composés du Bore.

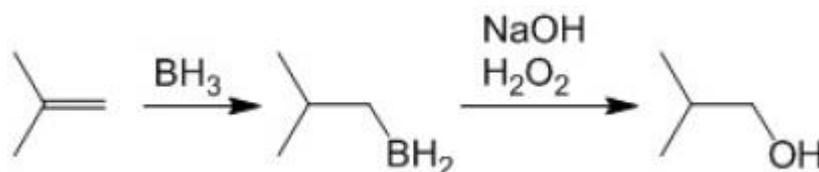
- Ordre de réactivité des différentes fonctions face à la liaison B-H.



Fonctions	NaBH <sub>4</sub> ou KBH <sub>4</sub> dans EtOH	BH <sub>3</sub> .THF	9-BBN	LiBHEt <sub>3</sub>
	si on travail dans un mélange DMF/THF 	Pas de réduction		
	si on travail dans l'éthanol 			
	Pas de réduction			
	Pas de réduction	Pas de réduction	Marche plus ou moins bien	
	Pas de réduction	Marche plus ou moins bien	Marche plus ou moins bien	+ HO-F
	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Pas de réduction
 R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H ou R <sub>2</sub> = H et R <sub>3</sub> = Alkyl ou R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = Alkyl	Pas de réduction			
	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Marche plus ou moins bien
	Pas de réduction			

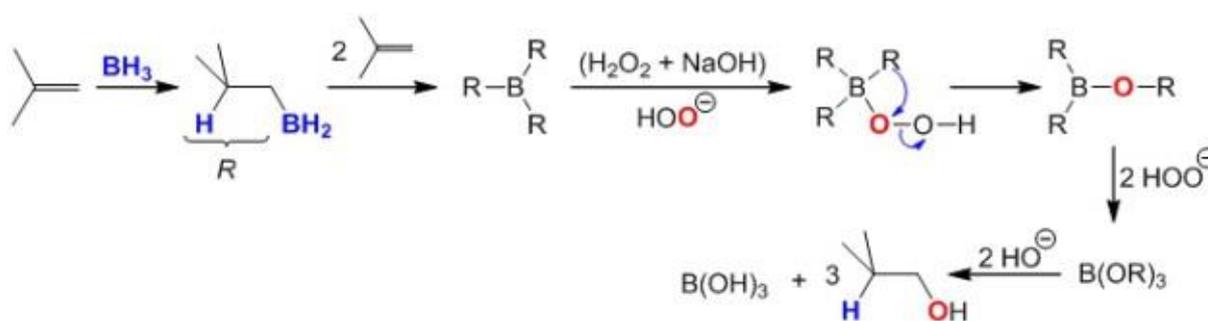
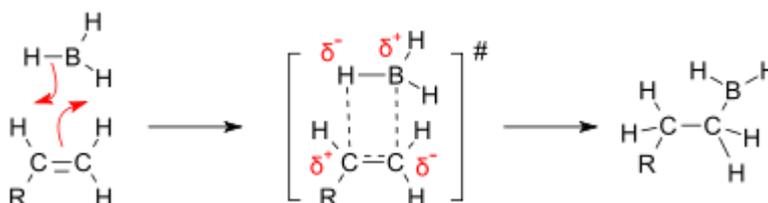
# Ce qu'il faut retenir

**Hydroboration**: cette réaction permet la formation stéréospécifique et régiosélective des alcools. On forme l'alcool le moins substitué, car le bore se met du côté le moins encombré.



## Mécanisme :

L'addition de borane sur l'alcène est une réaction concertée avec formations et ruptures de plusieurs liaisons simultanément. On peut visualiser l'étape intermédiaire en représentant un hypothétique état de transition de la façon suivante:



# Chapitre 4

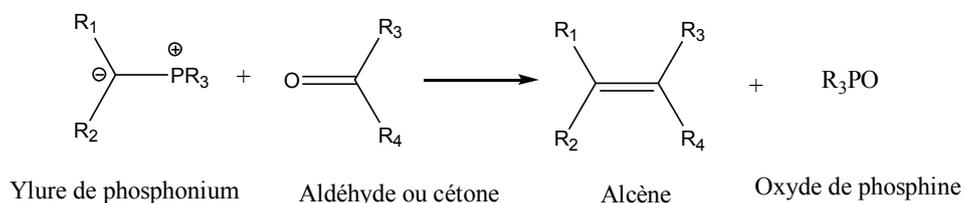
## Chapitre 1 : Réaction de Wittig et apparentées

### 1) Introduction :

Georg Wittig a reçu en 1979 le prix Nobel de chimie pour la découverte de une nouvelle méthode de synthèse d'alcènes il s'agit de la **réaction de Wittig**. Cette réaction est un cas particulier des additions nucléophiles.

### 2) Définition :

La réaction de Wittig c'est l'addition d'un **ylure de phosphore** (phosphorane) (souvent appelé **réactif de Wittig**) sur un composé carbonyle (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué).



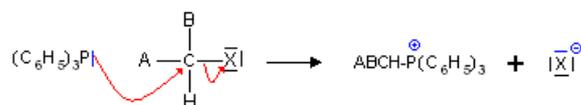
R = Ph, Ar, Alk      R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Alk, Ar, ester, etc

### 3) Mécanisme de la réaction :

Dans cette réaction, il est fait usage d'un réactif particulier dans lequel un carbanion se trouve stabilisé par un substituant adjacent contenant un phosphore positif. Pareille espèce est appelé un ylure de phosphore. Le mécanisme de cette réaction passe par des étapes :

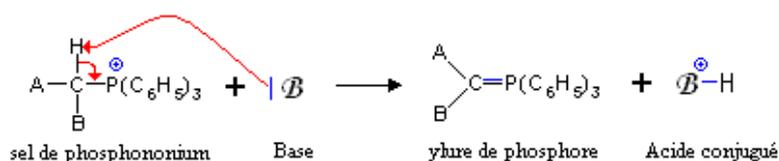
#### Etape 1 : Préparation du sel de phosphonium

Ce sel, ABCHP<sup>+</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>, est obtenu par substitution nucléophile de la **triphénylphosphine** sur un dérivé halogéné. Cette réaction est assez facile grâce à la forte nucléophilie du phosphore.



### Etape 2 : Préparation de l'ylure de phosphore

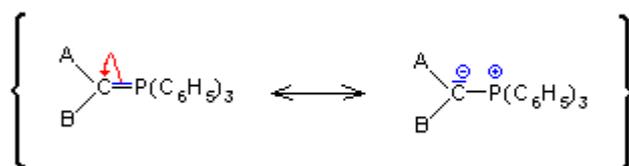
Il s'agit en fait de l'élimination de l'hydrogène lié au carbone alpha de l'atome de phosphore grâce à une base (forte).



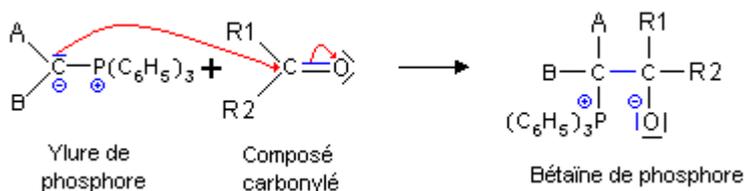
La formation de l'ylure nécessite souvent l'utilisation d'une base très forte, de type organolithien, ion amidure  $\text{R-NH}_2^-$  ou hydruure  $\text{H}^-$ . Cependant, si la chaîne carbonée possède un groupe ayant un effet mésomère attracteur (ex.  $=\text{O}$ ), stabilisant l'ylure en permettant la délocalisation du doublet porté par le carbone, une base moins forte ( $\text{OH}^-$  ou alcoolate  $\text{RO}^-$ ) peut être utilisée.

### Etape 3 : Addition nucléophile

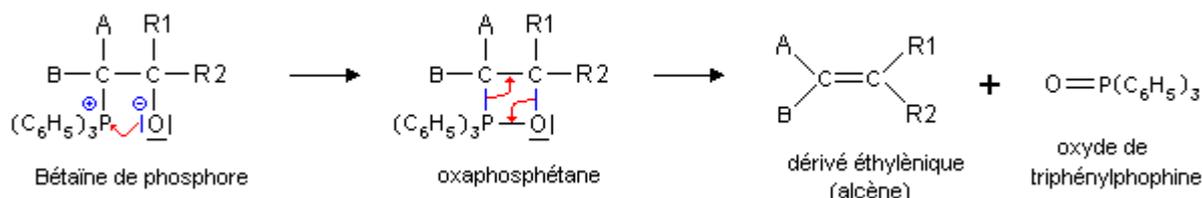
Cette addition a un mécanisme assez complexe en trois étapes. Pour des raisons de facilité, nous partons de la forme mésomère de l'ylure de phosphore où la liaison  $\text{C}=\text{P}$  double est transformée en liaison simple polarisée.



La première étape de cette addition, aussi étape cinétiquement déterminante (limitante), est l'addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur la liaison double  $\text{C}=\text{O}$ , qui produit un composé appelé bétaine de phosphore.



Cette bétaine de phosphore se cyclise alors pour donner un composé, appelé oxaphosphéthane, qui va à nouveau se réarranger pour former l'alcène et l'oxyde de triphénylphosphine.

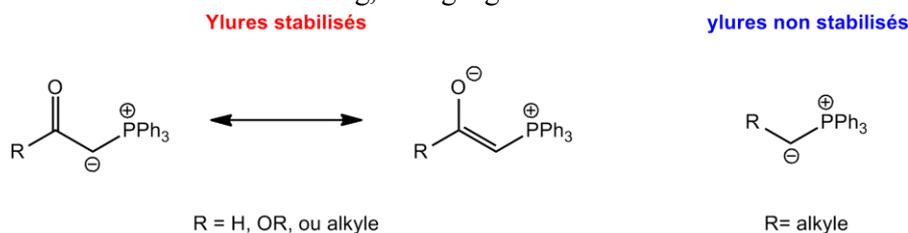


Cependant ce mécanisme est contesté pour les « Wittig non stabilisées ». L'autre mécanisme proposé est l'attaque concertée de la double liaison C=P sur la double liaison C=O (les doubles liaisons s'approchant l'une de l'autre à angle droit). Ce mécanisme permet d'expliquer que les ylures stabilisés donnent l'oléfine E et les non-stabilisés donnent l'oléfine Z.

#### 4) Stéréosélectivité de la réaction de Wittig

Dans les réactions de Wittig, On retrouve que certaines sont Z-sélectives alors que d'autres sont E-sélectives. Cette stéréosélectivité est régie par la nature des substituants de l'atome de carbone de l'ylure. On distingue alors deux catégories d'ylures : les ylures stabilisés et les ylures non stabilisés.

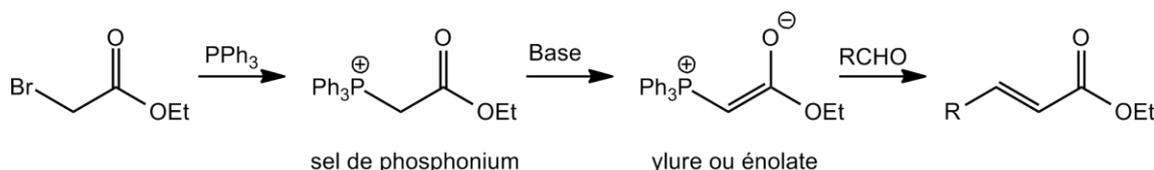
Pour la stéréochimie de la réaction de Wittig, la règle générale est la suivante :



- avec les ylures stabilisés, la réaction de Wittig est E-sélective
- avec les ylures non stabilisés, la réaction de Wittig est Z-sélective

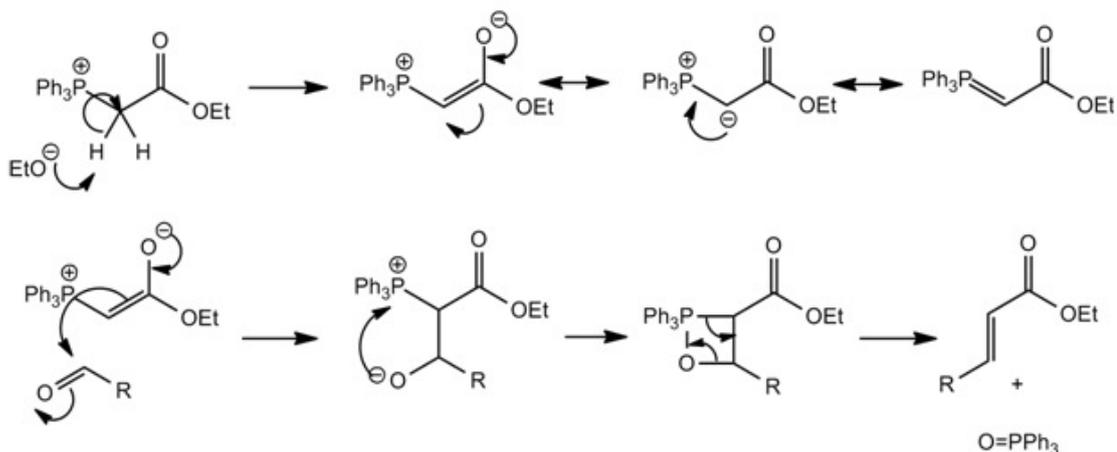
##### a) Réaction de Wittig E-sélective

Les réactifs de Wittig, des dérivés carbonyles  $\alpha$ -halogénés, se comportent comme des équivalents spécifiques d'énol lors de la préparation des composés carbonyles insaturés. Les ylures stabilisés, c'est-à-dire les ylures dont l'anion est stabilisé par une conjugaison supplémentaire, habituellement avec un groupement carbonyle, donnent des alcènes E par réaction avec les aldéhydes. Ces ylures sont généralement des énolates.

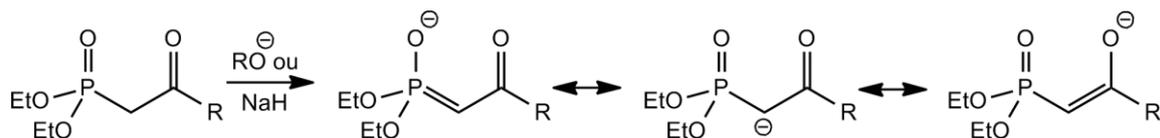


La première étape de la réaction de Wittig est tout à fait identique à une réaction d'aldolisation puisqu'elle est l'attaque d'un énolate sur un composé carbonyle électrophile. Mais au lieu de s'arrêter à l'aldol, cet adduit va jusqu'à la formation directe d'un composé carbonyle insaturé.

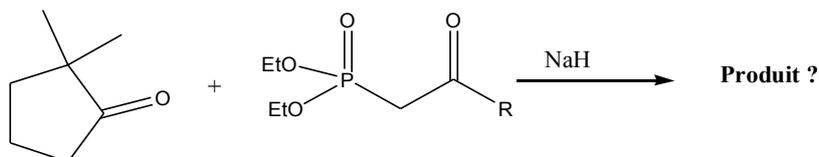
**Mécanisme :**



Ces ylures stabilisés sont effectivement stables et cette stabilité les rends peu réactifs, et il vaut souvent mieux, utiliser un phosphonate plutôt que le sel de phosphonium.

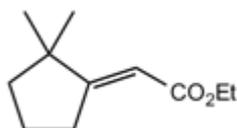


**Exemple :**



**Solution :**

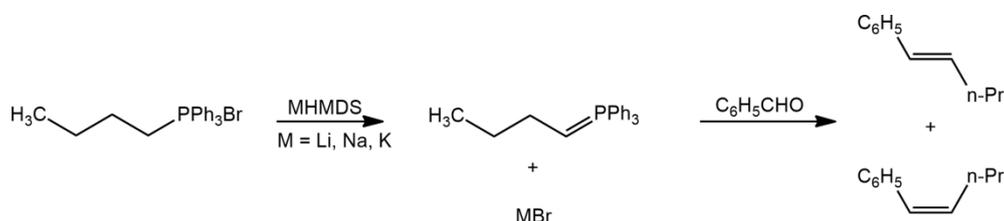
Le produit de la réaction :



**b) Réactions en absence de sels de lithium**

La sélectivité Z observée avec les groupements alkyle simples R est très complémentaire de la sélectivité E observée dans l'oléfination de Julia. En utilisant une réaction de Wittig avec un ylure non stabilisé, on peut préparer l'isomère Z, alors que l'oléfination de Julia conduit à l'isomère E.

- D'un autre côté, dans les réactions de Wittig avec des ylures non-stabilisés en présence de sels de lithium, on constate que la sélectivité cis diminue fortement.
- Ceci s'explique par l'isomérisation de l'oxophosphétane cis en phosphétane trans.
- Cette isomérisation est induite par les sels de lithium et elle est appelée dérive stéréochimique. Comme la présence de lithium est liée à l'utilisation des bases lithiées, il faut donc, pour éliminer cette dérive stéréochimique dans les réactions de Wittig avec les ylures non stabilisés, effectuer ces réactions en absence de sels de lithium, c'est-à-dire éviter l'utilisation des bases lithiées, telles que le n-BuLi ou le (LDA) et les remplacer par des bases contenant du sodium ou du potassium comme l'amidure de sodium ( $\text{NaNH}_2$ ), le tert-butylate de potassium (t - BuOK) ou l'amidure d'hexamethyldisilyl)de potassium (KHMDS). Ainsi donc, les réactions de Wittig avec les ylures non-stabilisés en absence de sel constitue une synthèse stéréosélective d'oléfine cis.



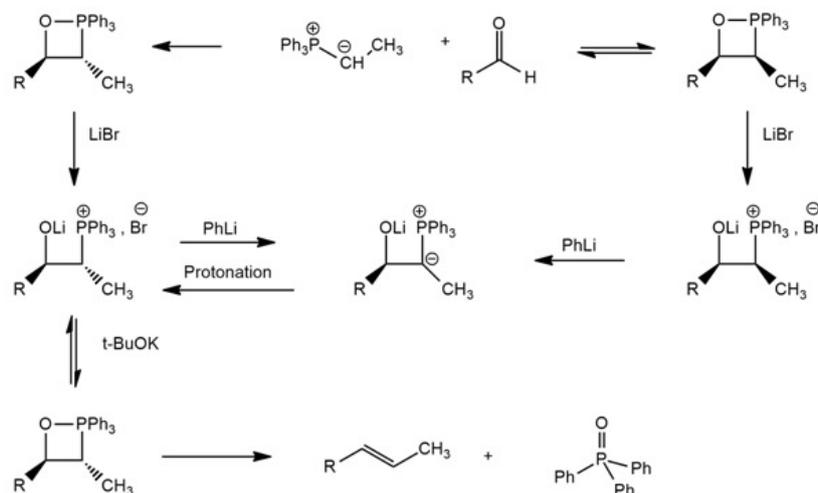
Sel	LiHMDS	NaHMDS	KHMDS
Sans	40	91	91
LiBr	29	59	55
NaBr	46	92	92
KBr	41	91	92

### c) Modification de Schlosser

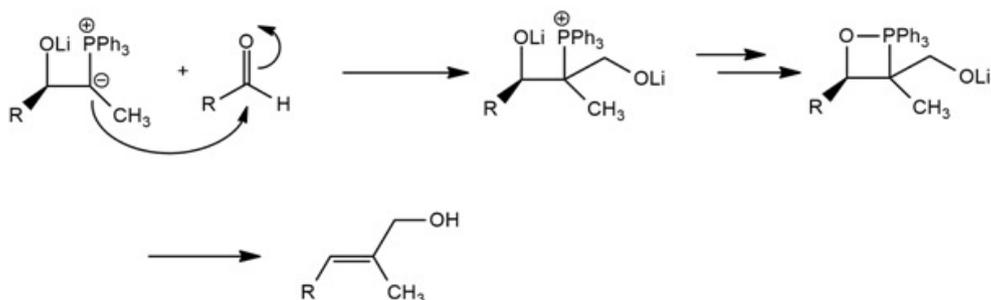
Il est possible d'obtenir une diastéréosélectivité élevée en alcène E, même à partir des ylures non stabilisés. Cette modification mise au point par Schlosser, repose sur l'utilisation de deux équivalents d'organolithiens en présence de LiBr.

Dans la première étape, le phényllithium vient déprotoner en  $\alpha$  du phosphore pour former l'ylure, qui va ensuite réagir avec l'aldéhyde pour donner les oxaphosphétanes (thréo- et érythro- ou cinétique et thermodynamique). Puis, l'addition de LiBr dans le milieu réactionnel permet la formation des lithiobétaines correspondantes. A nouveau, l'action de phényllithium permet la déprotonation au pied du phosphore pour former un nouvel ylure ; qui, à nouveau, peut réagir avec un carbonyle ou simplement donner le produit thermodynamique après

protonation, c'est-à-dire la lithiobétaine trans. Enfin, l'action de t-BuOK permet l'échange des contre-ions et donc de reformer l'oxaphosphétane qui seul pourra, après élimination, conduire à l'oléfine trans.



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



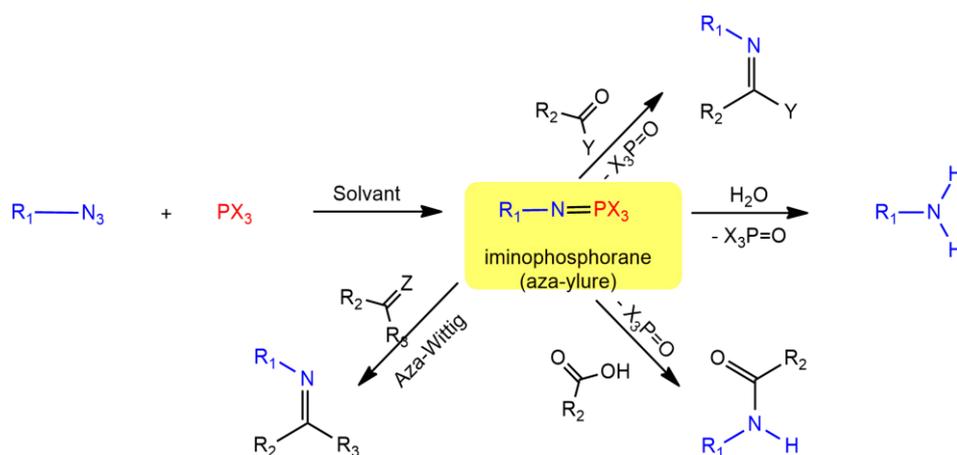
A noter que Schlosser est aussi connu par sa base. Cette base est un mélange de n-BuLi et de t-BuOK à  $-87^\circ\text{C}$  et c'est la base la plus forte qui puisse exister. Elle permet notamment de déprotoner les protons aromatiques.



étapes sont irréversibles et la formation de l'oléfine Z sera majoritaire.

### c) Réaction d'aza-Wittig

En 1919, H. Staudinger et J. Meyer ont préparé  $\text{PhN} = \text{PPh}_3$ , un aza-ylure qui était le premier exemple d'un réactif aza-Wittig. La réaction des iminophosphoranes avec les divers composés carbonyles s'appelle, la réaction d'aza-Wittig. Le produit de la réaction est une base de Schiff. Juste comme dans la réaction régulière de Wittig, le sous-produit est l'oxyde de triphénylphosphine. Pendant la dernière décennie, la méthodologie d'aza-Wittig a suscité l'attention considérable en raison de son utilité dans la synthèse des composés contenant des liaisons doubles C – N, en particulier, des hétérocycles azotés. La réaction intramoléculaire d'aza-Wittig est un outil puissant pour la synthèse des hétérocycles à 5, 6, 7, et 8 membres.

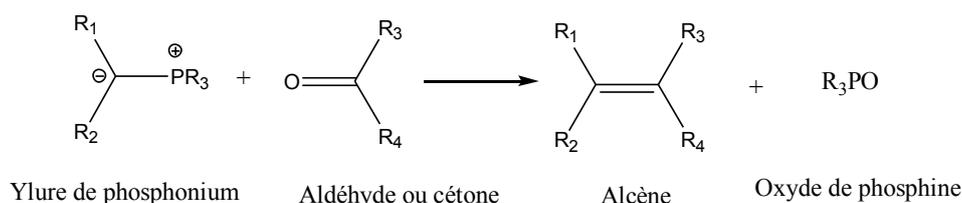


## 6) Conclusion :

- La réaction de Wittig réaction permet donc la formation de liaisons C=C à partir de dérivés carbonyles.
- Il existe plusieurs variante de la réaction de Wittig les plus représentatives c'est :
  - a) La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
  - b) La variante de Still-Gennari
  - c) Réaction d'aza-Wittig

# Ce qu'il faut retenir

La **réaction de Wittig** est une addition d'un **ylure de phosphore** (souvent appelé réactif de Wittig) sur un **composé carbonylé** (aldéhyde ou cétone) pour former des **alcènes**.

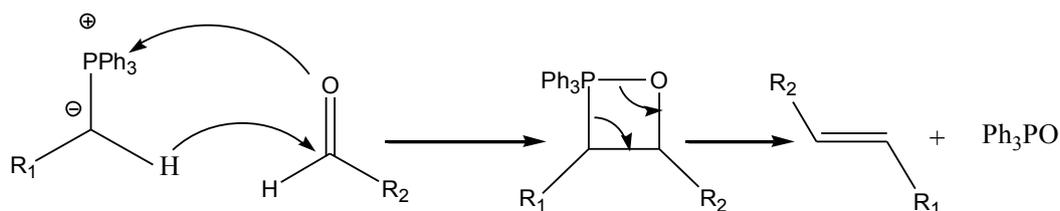


R = Ph, Ar, Alk     R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Alk, Ar, ester, etc

Elle se décompose en **3 principales étapes**:

- Préparation du sel de phosphonium *Sel de phosphonium*
- Préparation de l'ylure de phosphore *Ylure de phosphore*
- Addition nucléophile

### ○ Mécanisme globale :



La réaction de Wittig est très utilisée en synthèse car la double liaison formée est positionnée sans ambiguïté. Il est possible de créer des alcènes de **configuration Z ou E** selon les réactifs de départ:

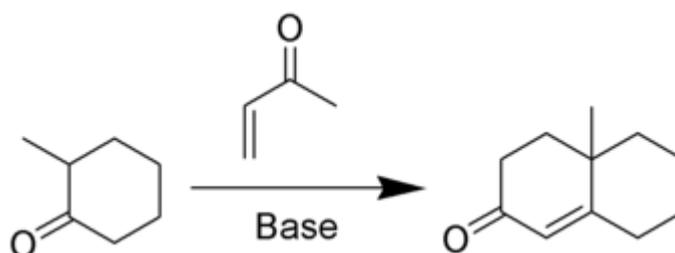
- En partant d'un **ylure non stabilisé**, le composé majoritaire obtenu est celui de configuration absolue **Z**.
- S'il s'agit d'un **ylure stabilisé**, l'alcène prépondérant est de configuration absolue **E**.

# Chapitre 5

## Chapitre 5 : Annulation de Robinson

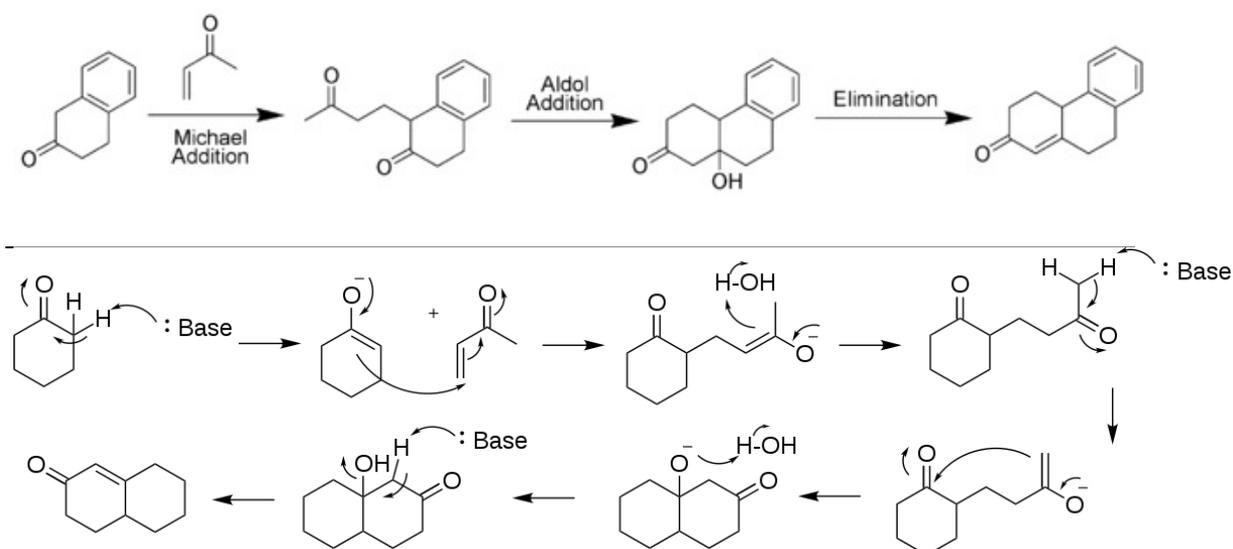
### 1. Introduction :

En chimie organique, l'**annulation de Robinson** est une réaction qui crée une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée cyclique à 6 membres à partir d'une cétone (ou aldéhyde) et de la méthylvinylcétone. La réaction tient son nom du chimiste britannique Robert Robinson qui l'a découverte à l'université d'Oxford.



### 2. Mécanisme :

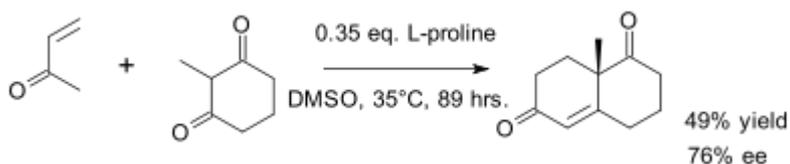
La méthylvinylcétone (ou ses dérivés) est un réactif essentiel de la réaction puisqu'elle est à la fois un accepteur de Michael et qu'elle peut prendre part à une condensation aldolique. La première étape de l'annulation est une addition de Michael suivie par une addition aldolique comme étape de cyclisation. La réaction continue par une étape de déshydratation comme dans une condensation aldolique classique pour former le cycle cyclohexénone.



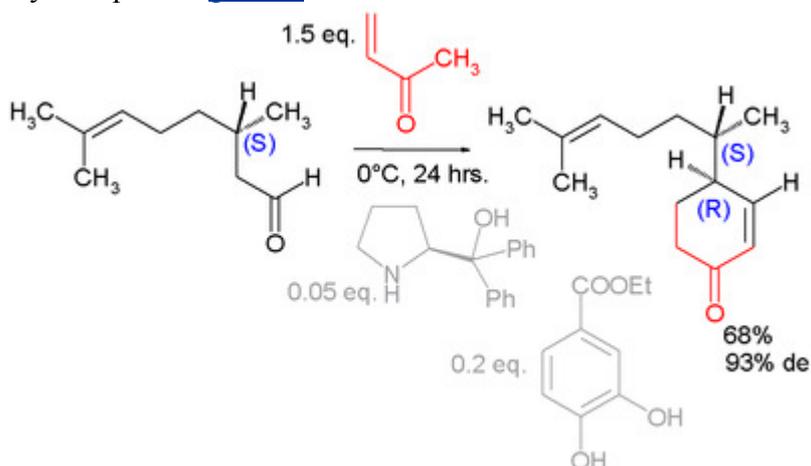
### 3. Variantes

#### 3.1. Annulation de Robinson asymétrique

L'original de Wieland-Miescher cétone est racémique et préparés dans un Robinson annulation de 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione et la méthyl vinyl cétone<sup>1</sup>. L'annulation de Robinson peut être rendue stéréosélective par l'ajout de L- ou D-[proline](#).

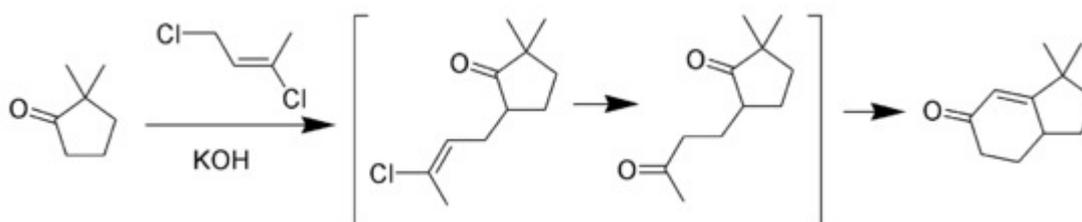


Des dérivés de la proline peuvent aussi être utilisés comme pour cette annulation asymétrique du [gérانيا](#)<sup>[6]</sup> :



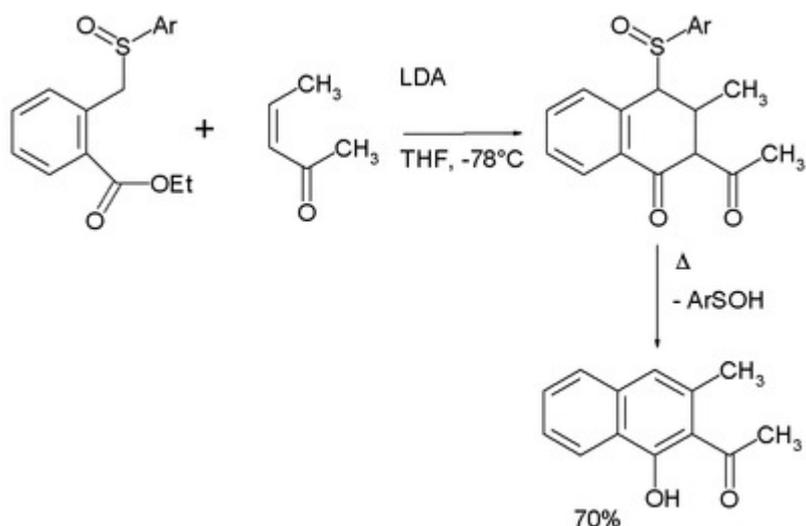
#### 3.2 Réaction de Wichterle

La **réaction de Wichterle** est une variante de l'annulation de Robinson où la méthylvinylcétone est remplacée par le 1,3-dichloro-cis-2-butène.



#### 3.3 Annulation de Hauser

La séquence réactionnelle de l'annulation de Hauser est [addition de Michael](#) - condensation de Dieckman - [élimination](#).



#### 4. Applications

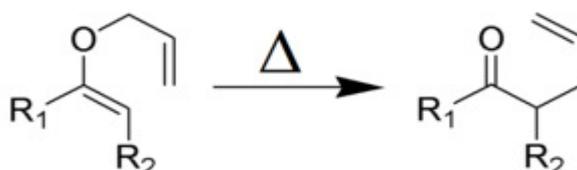
La cétone de Wieland-Miescher est le produit de l'annulation de Robinson de la 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione et de la méthylvinylcétone alors que la cétone de Hajos-Parrish est le produit de la réaction de la 2-méthyl-1,3-cyclopentanedione et de la méthylvinylcétone suivi par D-proline a catalysé la formation d'anneau.

# Chapitre 6

## Chapitre 6 : Réarrangement de Claisen

### 1. Introduction:

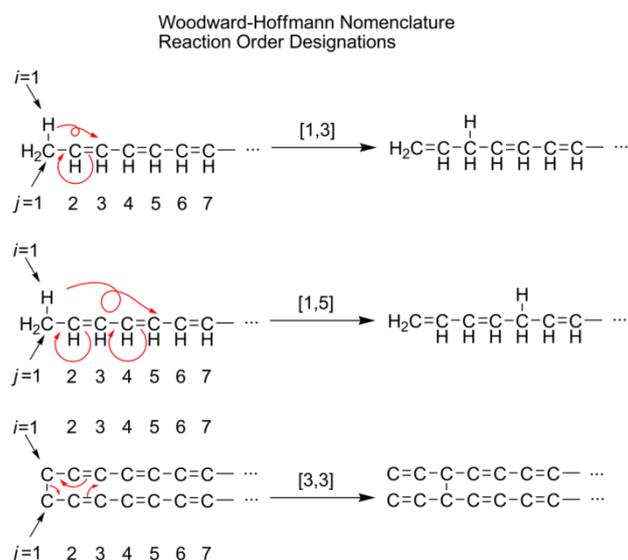
Le **réarrangement de Claisen** est une réaction chimique formant une liaison carbone-carbone, découverte par Rainer Ludwig Claisen. Lorsqu'on chauffe un vinyle éther allylique, une transposition sigmatropique-[3,3] a lieu et donne un composé carbonyle  $\gamma,\delta$  insaturé.



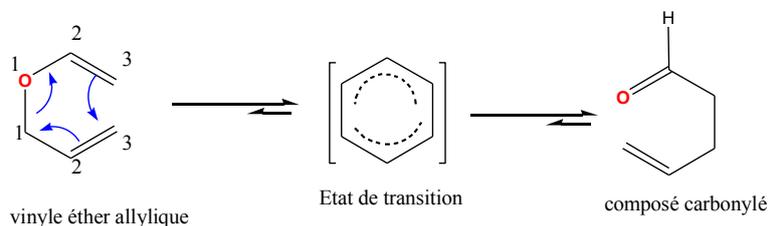
Découvert en 1912, le réarrangement de Claisen est le premier exemple relevé de réarrangement sigmatropique-[3,3]. De nombreuses études ont été publiées sur le sujet.

- **La transposition sigmatropique :**

Une transposition sigmatropique est une réaction organique au cours de laquelle la migration d'une liaison  $\sigma$  allylique est accompagnée d'une réorganisation du système  $\pi$ .



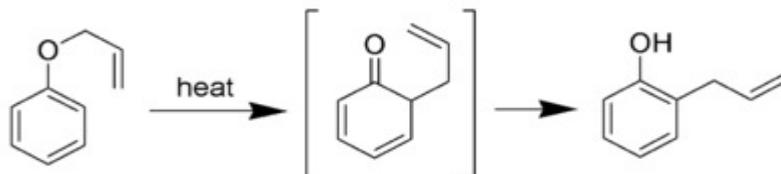
## 2. Mécanisme de réarrangement de Claisen



## 3. Variantes de réarrangement de Claisen

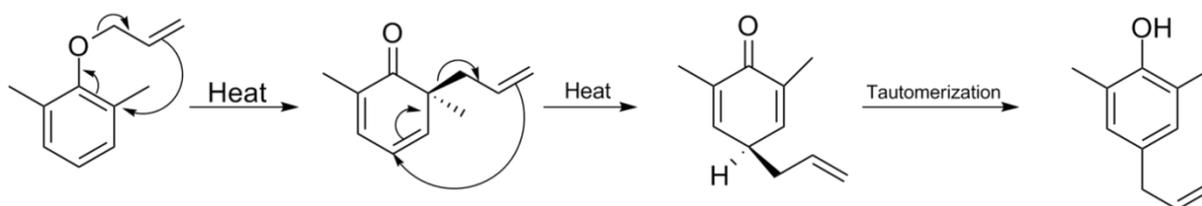
### 3.1. Réarrangement aromatique de Claisen

La variante aromatique du réarrangement de Claisen est le réarrangement [3,3]-sigmatropique d'un phényl éther allylique en un intermédiaire qui tautomérise rapidement pour donner un phénol substitué en ortho.



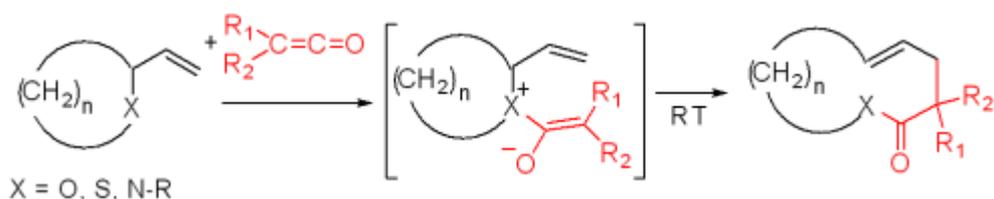
Si la position ortho est substituée, il y a déplacement vers la position para avec réretention de configuration.

#### Para-Claisen Rearrangement



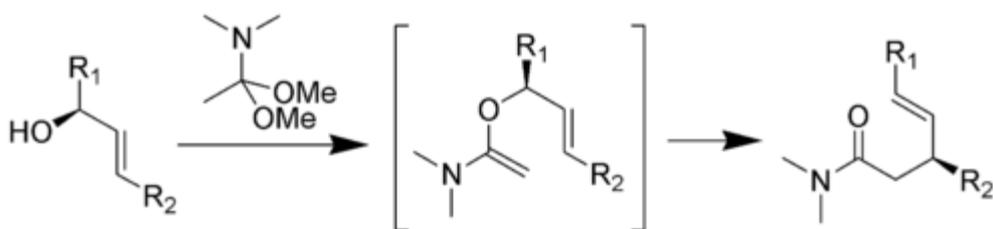
### 3.2 Réarrangement de Bellus-Claisen

Le réarrangement de Bellus-Claisen consiste en la réaction d'éther allyliques, amines ou thioéthers sur des cétones pour former des esters, amides, thioesters  $\gamma,\delta$ -insaturés.



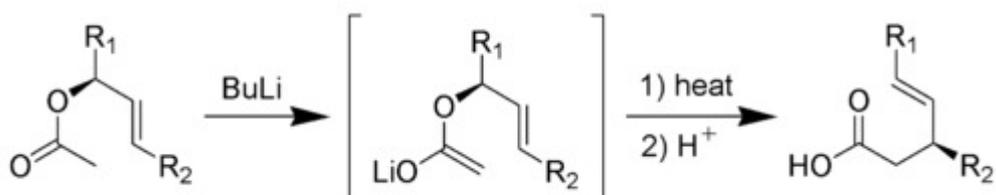
### 3.2. Réarrangement de Eschenmoser-Claisen

Le réarrangement de Eschenmoser-Claisen convertit un alcool allylique en un amide  $\gamma,\delta$ -insaturée et a été mis au point par Albert Eschenmoser en 1964.



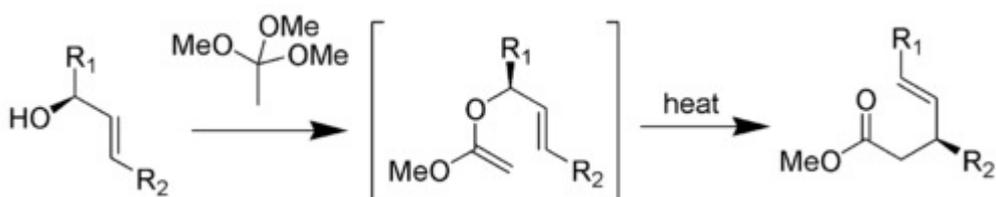
### 3.3. Réarrangement de Ireland-Claisen

C'est la réaction d'un acétate allylique avec une base forte, elle forme un acide carboxylique  $\gamma,\delta$ -insaturé.



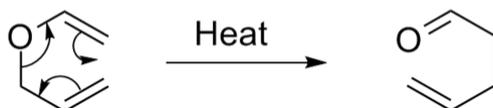
### 3.4. Réarrangement de Johnson-Claisen

Ce réarrangement consiste en la réaction d'un alcool allylique avec le orthoacétate de triéthyle ou de triméthyle pour former un ester  $\gamma,\delta$ -insaturé.

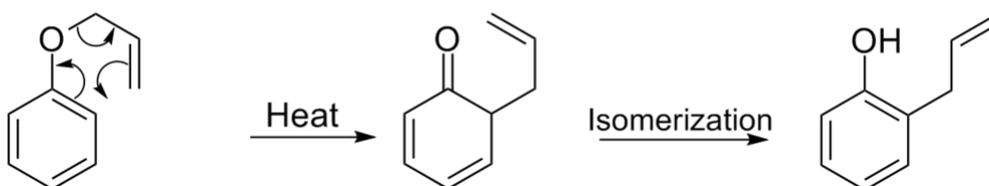


# Ce qu'il faut retenir

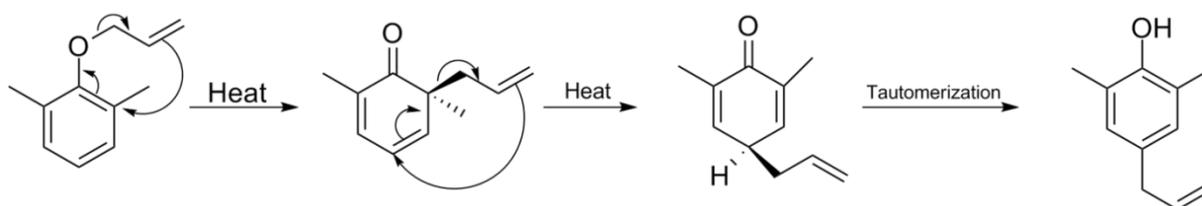
## Claisen Rearrangement of Allyl Vinyl Ether



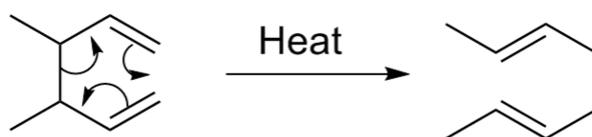
## Aromatic Claisen Rearrangement



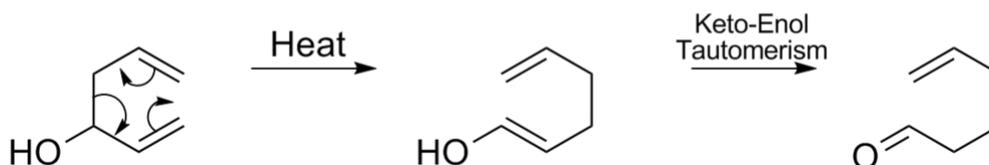
## Para-Claisen Rearrangement



## Cope Rearrangement



## Oxy-Cope Rearrangement



# Chapitre 7

## Chapitre 7 : Réaction de Diels-Alder

### 1. Généralités:

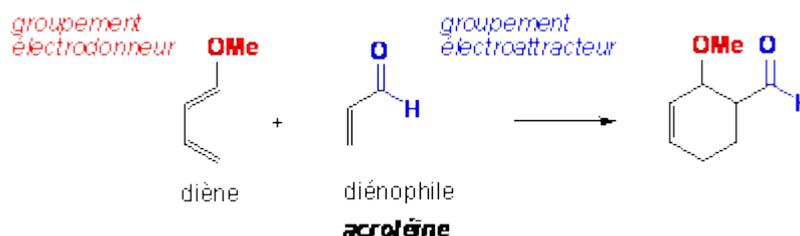
Les cycloadditions sont des réactions mettant en jeu deux partenaires. Au cours de la réaction, les deux partenaires vont se lier pour former un cycle.

### 2. Réaction de Diels-Alder :

L'exemple ci-dessus représente une cycloaddition de type [4+2] aussi appelé réaction de Diels-Alder. Réaction de [4+2] signifie qu'un des partenaires possède 4 électrons qu'il peut mettre en jeu, et l'autre possède 2 électrons. La réaction met donc globalement en jeu 6 électrons. Or pour former une liaison (ici on en forme deux) il faut 2 électrons

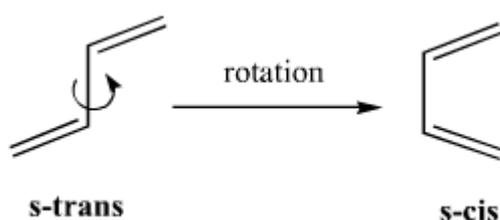


- Dans notre cas on utilise 4 électrons, il en reste 2 que l'on retrouve sous la forme d'une liaison dans la partie appartenant initialement au diène.
- Le partenaire à 4 électrons est le diène (diène, deux doubles liaisons) et le partenaire à 2 électrons est le diénophile (entité qui veut s'ajouter à un diène). Le produit de la réaction est un cycloadduit.
- En règle générale, les réactions de Diels-Alder se font entre un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électrons. Cependant, on verra qu'il existe des exceptions qui constituent les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse.
- L'acroléine est un diénophile de choix pour les réactions de Diels-Alder à demande normale, c'est-à-dire une réaction dans laquelle la HOMO du diène (possédant un groupe électrodonneur) est combinée à la LUMO du diénophile (qui lui possède un groupe électroattracteur).

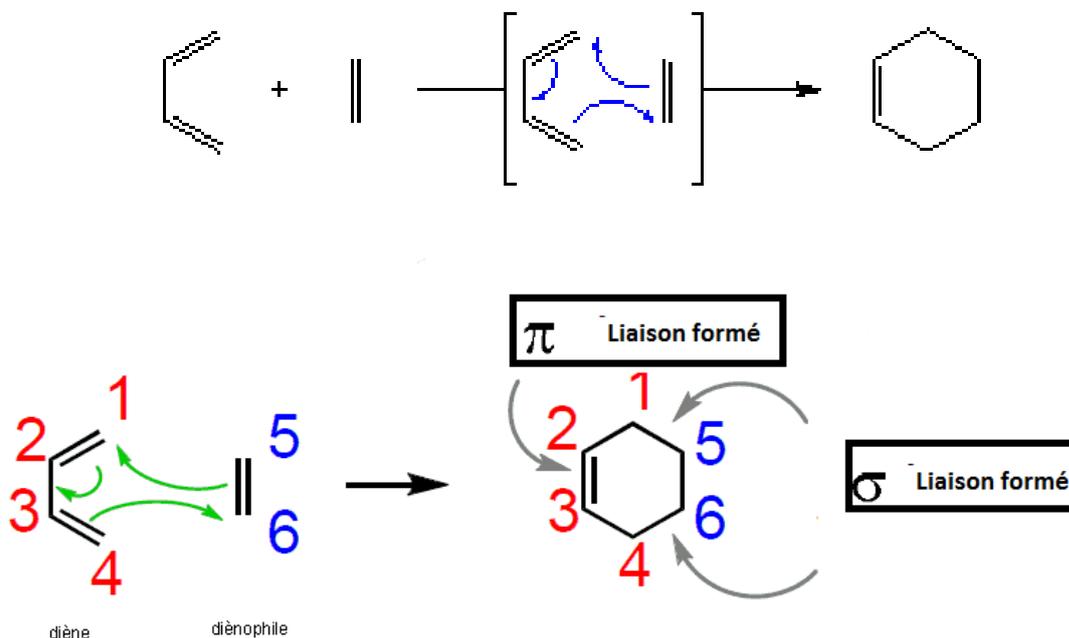


### 3. Mécanisme

Dans le mécanisme de la réaction de diels Alder il faut que le diène soit de la conformation s-cis

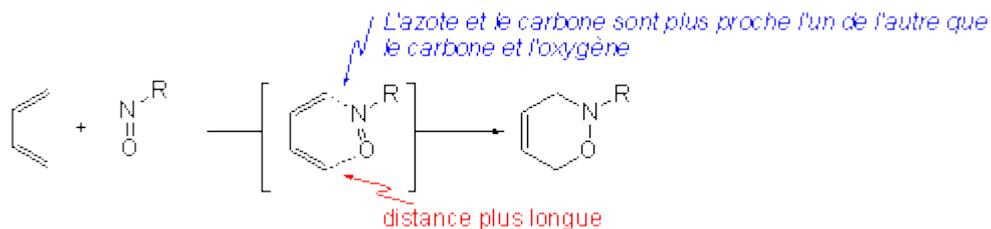


- Le mécanisme postulé pour la réaction est un mécanisme concerté :



- Le mécanisme concerté signifie que tout se passe en même temps. C'est-à-dire que les deux liaisons carbone-carbone sont formées en même temps.
- Ce mécanisme est à opposé au mécanisme *asynchrone* dans lequel une liaison se forme avant l'autre. En fait, cela provient de l'état de transition, pour lequel certains

calculs montrent que les distances qui séparent les atomes des liaisons qui vont se formées, sont différentes.



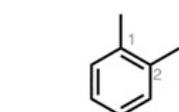
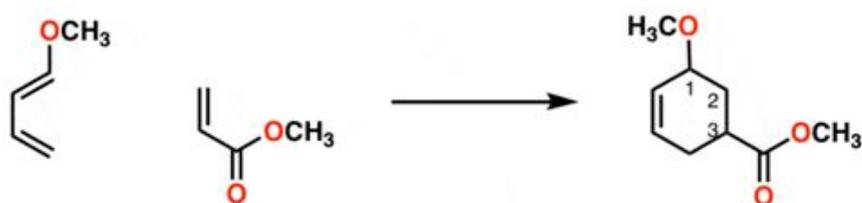
#### 4. Régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder :

La réaction régiosélectivité de Diels-Alder reaction possède deux cas importants :

##### 4.1. Premier cas : Diènes substitué dans le C-1-

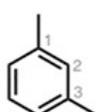


1-methoxy  
butadiene



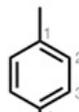
1,2-dimethylbenzene

"ortho"-



1,3-dimethylbenzene

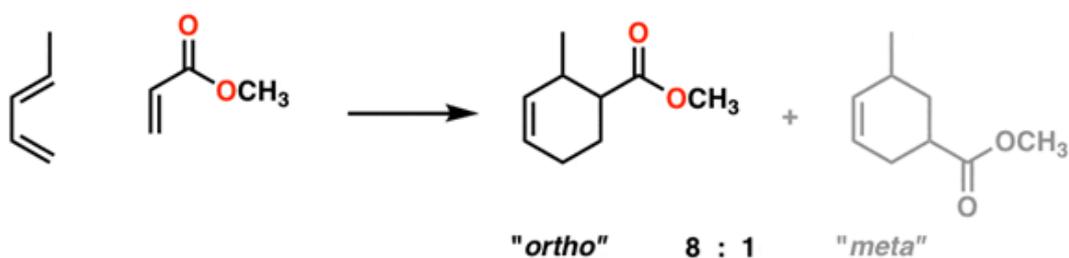
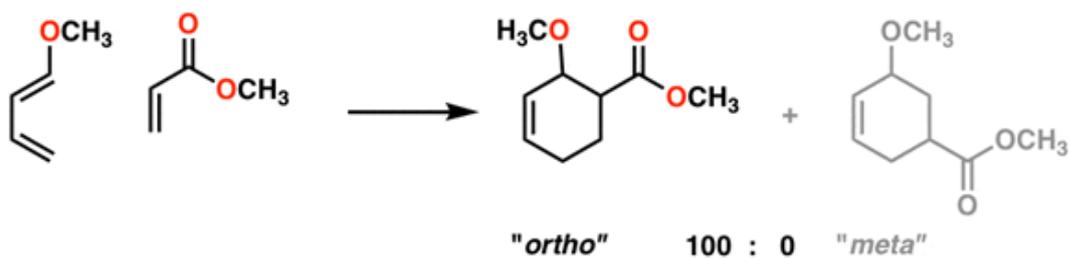
"meta"-



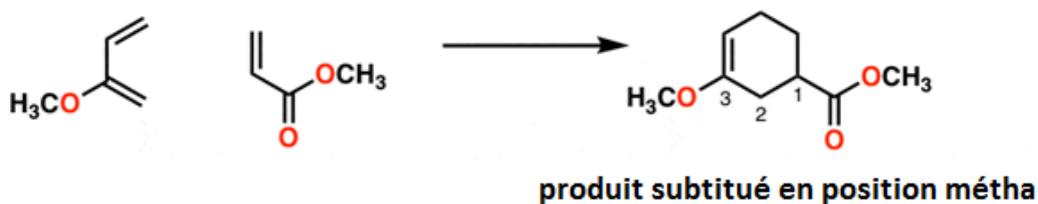
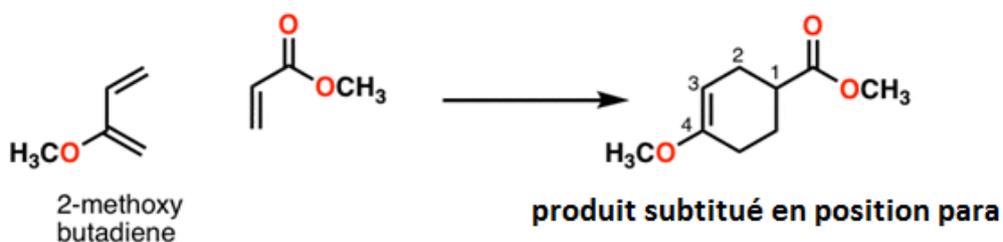
1,4-dimethylbenzene

"para"-

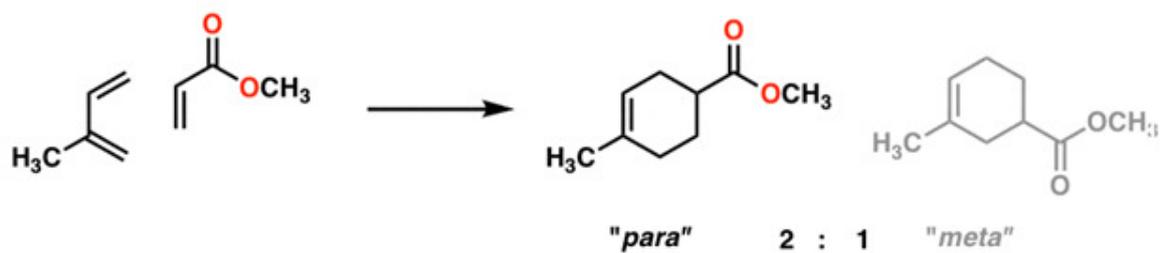
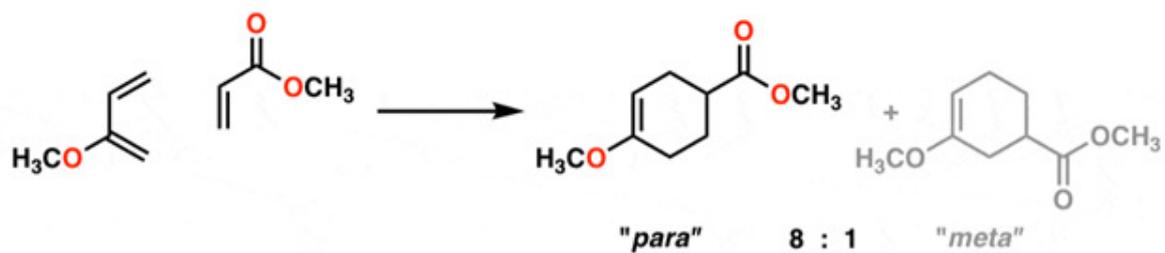
le diène substitué en position 1 favorise la formation des produits en "ortho"



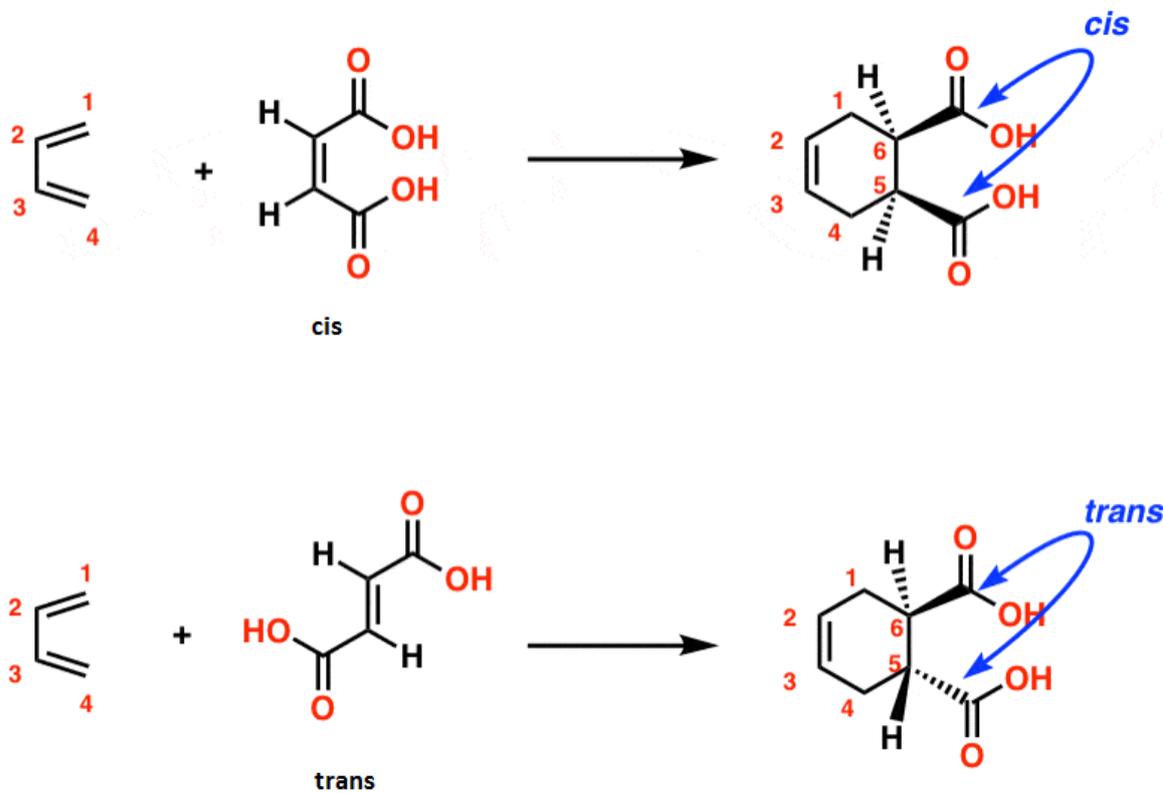
#### 4.2. Deuxième case : Diènes substitué dans le C2

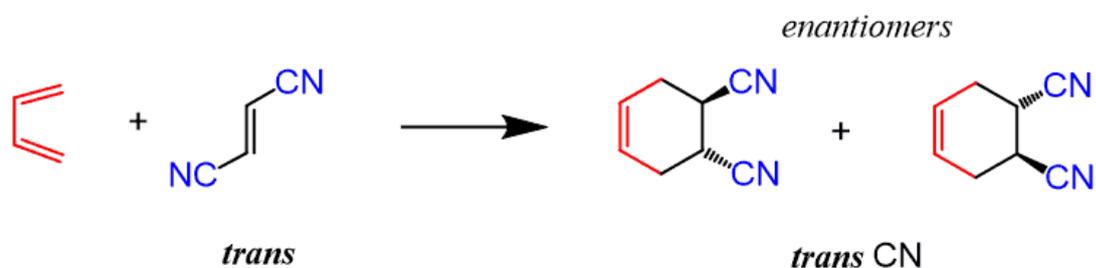
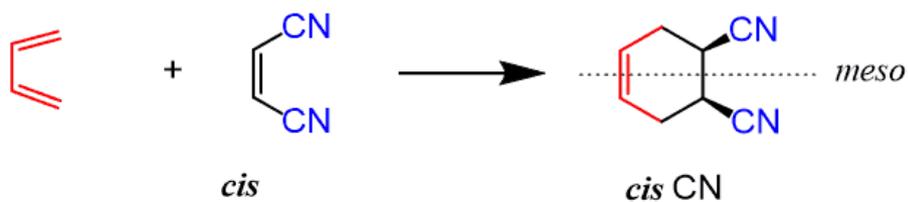


- Le produit *para* est majoritaire que le *méta*

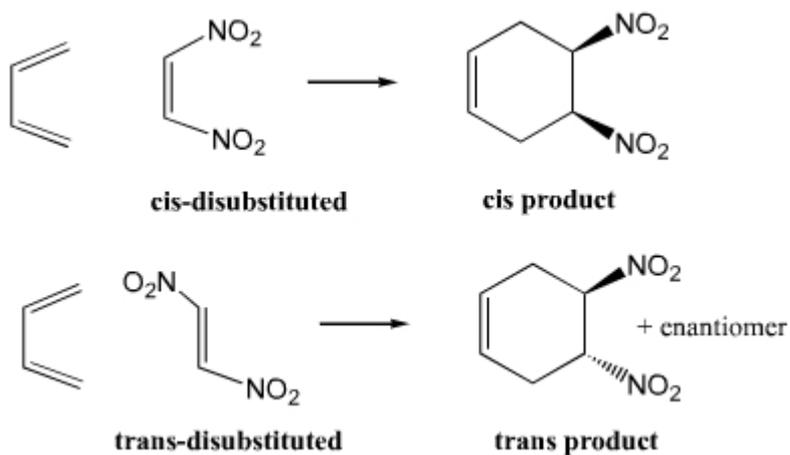


#### 4.3 Stéréochimie de la réaction de Diels Alder :

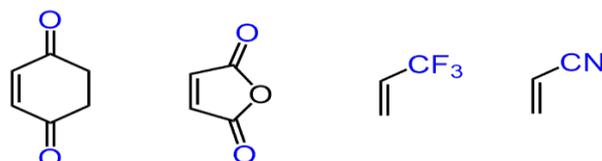
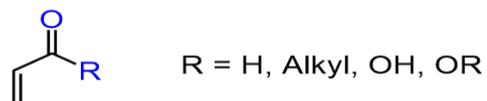




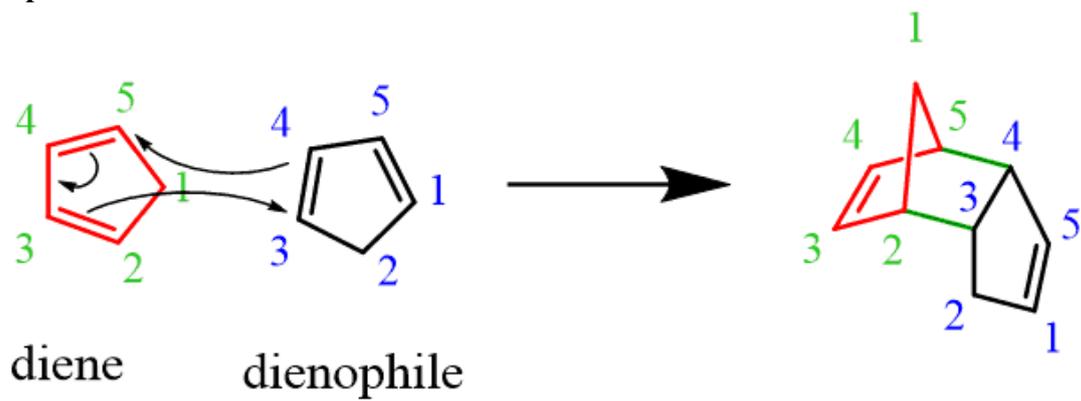
✚ Exemple :



- Les diènophile connus sont les suivant :



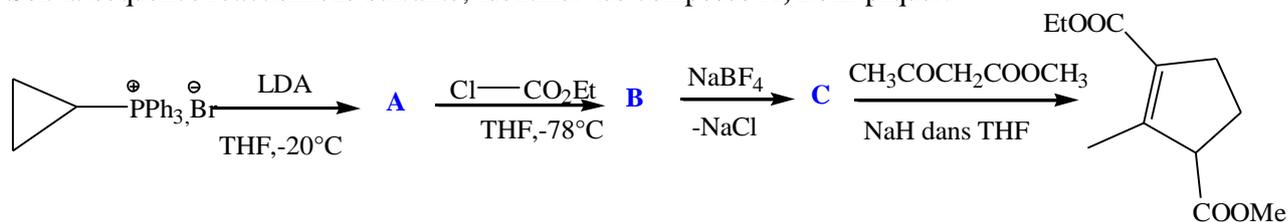
Exemple :

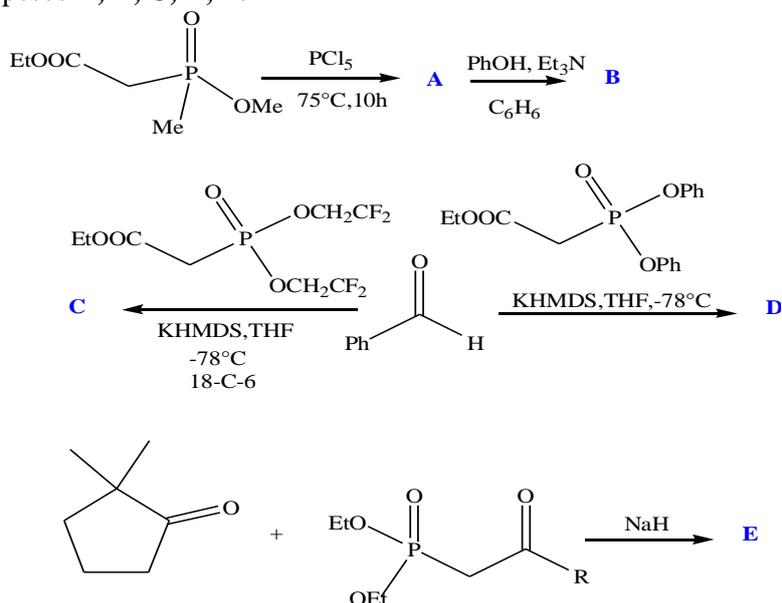


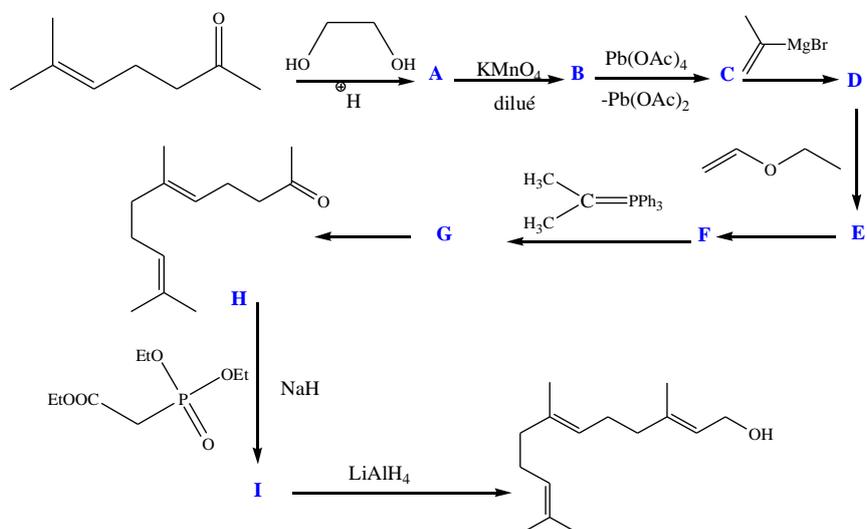
# Travaux dirigés

## Série de TD N° 1

**Exercice N° 1 :**

 Soit la séquence réactionnelle suivante, identifier les composés **A**, **B**. Expliquer.

**Exercice N° 2 :**

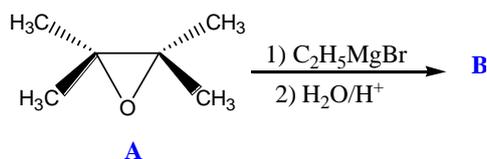
 Identifier les composés **A**, **B**, **C**, **D**, **E**.

**Exercice N° 3 :**

 Identifier les composés **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **G**, **H**, **I**. Expliquer.


## Série de TD N° 2

Exercice N° 1 :

Soit la réaction d'ouverture nucléophile de l'époxyde **A** avec un organomagnésien :



1) indiquer la configuration absolue de **A**

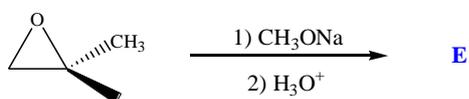
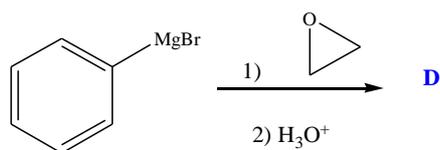
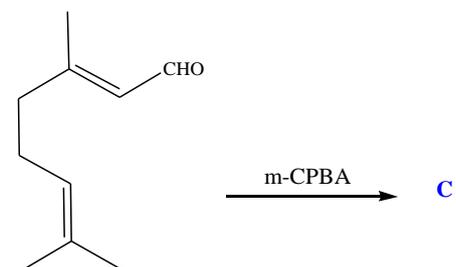
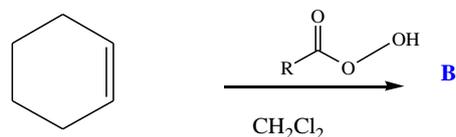
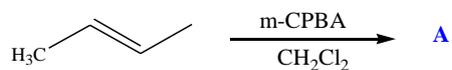
2) donner la structure et la configuration absolue de **B**, produit majoritairement obtenu.

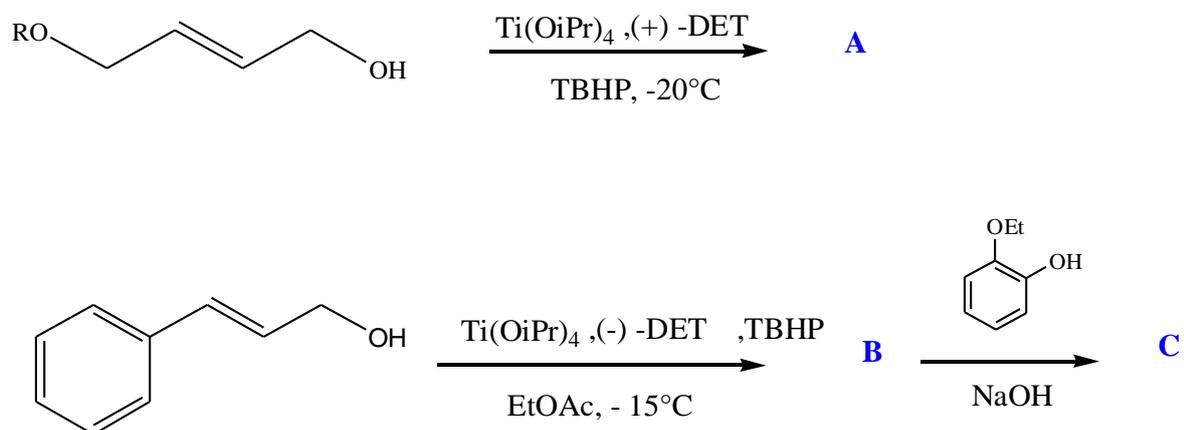
Comparer cette configuration à celle de **A**.

3) appliquer cette réaction à d'autres nucléophiles tels que  $\text{HO}^-$  et  $\text{RNH}_2$ .

Exercice N° 2 :

Identifier la structure des composés chimiques : **A**, **B**, **C**, **D**, **E**.

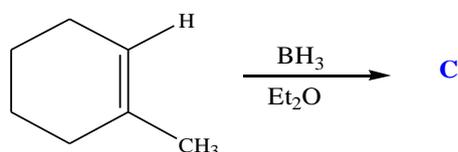
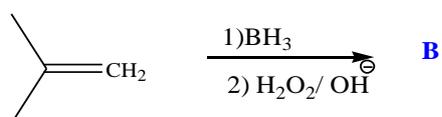
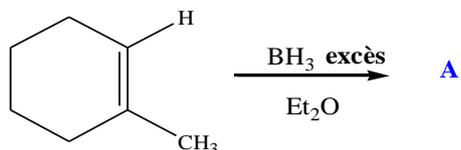


**Exercice N° 3 :**Identifier les composés **A**, **B**, **C**.

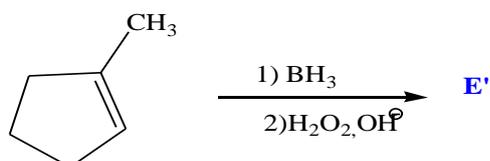
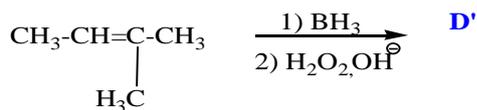
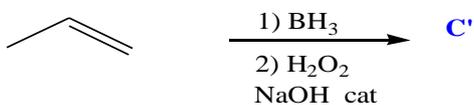
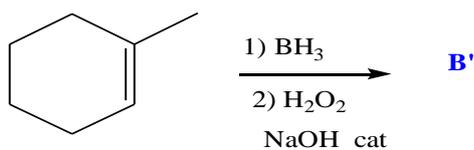
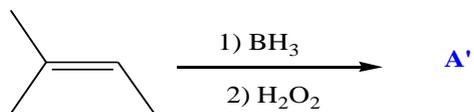
## Série de TD N° 3

**Exercice N° 1 :**

Compléter les réactions suivantes :

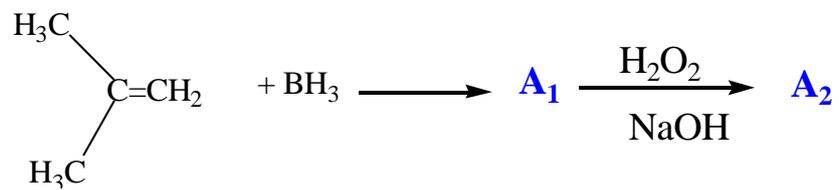
**Exercice N° 2 :**

Donner les structures des produits des réactions suivantes :



**Exercice N° 3 :**

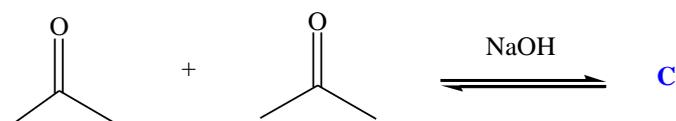
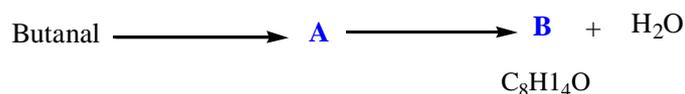
Compléter la séquence réactionnelle suivante :



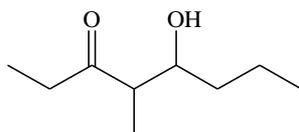
## Série de TD N° 4

**Exercice N° 1 :**

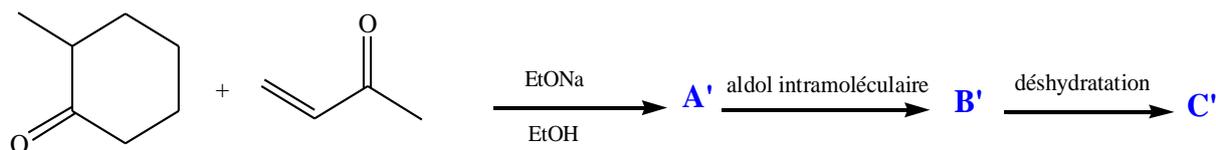
On considère l'enchaînement réactionnel ci-dessous ; Donner les structures **A**, **B** et **C**.

**Exercice N° 2 :**

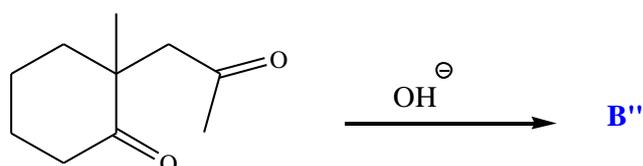
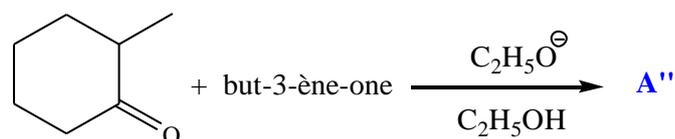
Identifier les réactifs nécessaires pour préparer le composé suivant via une réaction d'aldolisation :

**Exercice N° 3 :**

Compléter la réaction suivante (Annélation de Robinson) :

**Exercice N° 4 :**

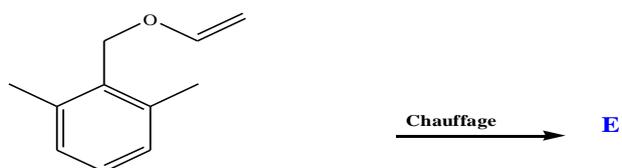
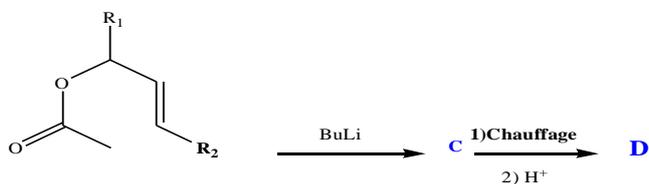
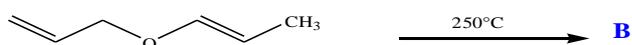
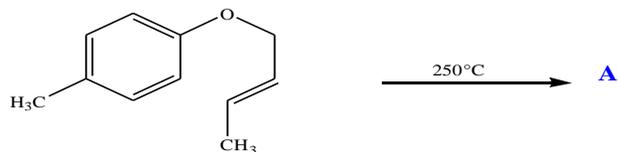
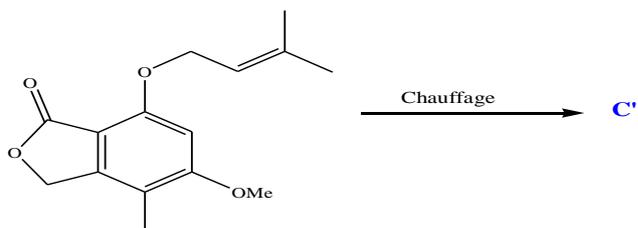
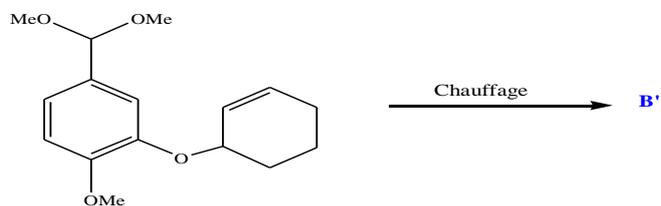
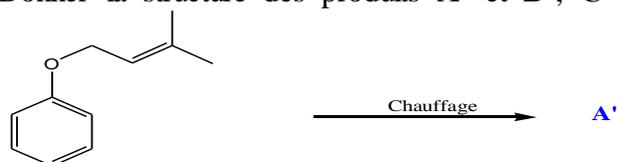
Donner les structures suivantes :



## Série de TD N° 5

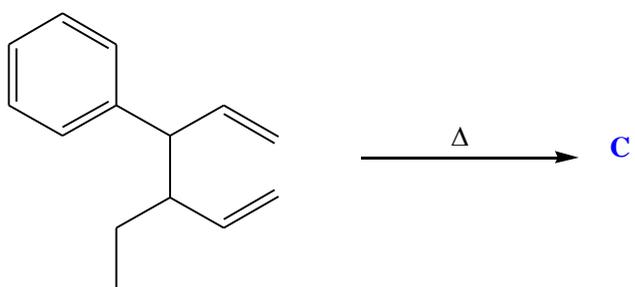
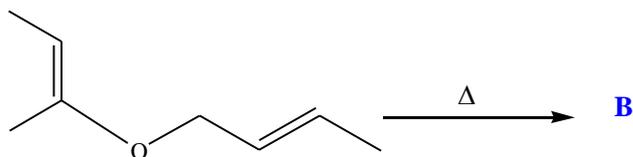
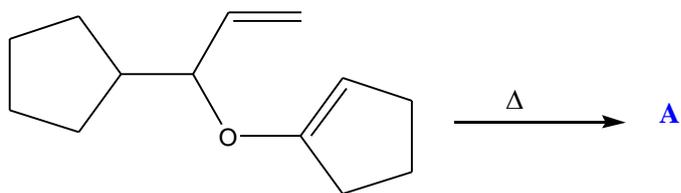
**Exercice N° 1 :**

Compléter les réactions suivantes :

**Exercice N° 2 :**Donner la structure des produits **A'** et **B'**, **C'** expliquer le mécanisme de leurs formations :

**Exercice N° 3 :**

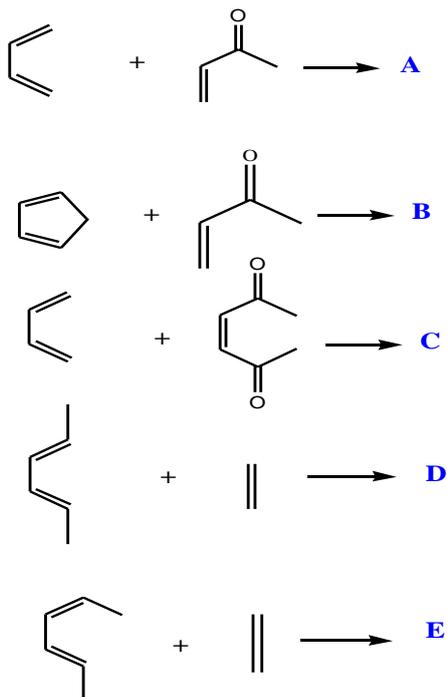
Compléter les réactions suivantes et expliquer la formation des produits : (Chauffage)



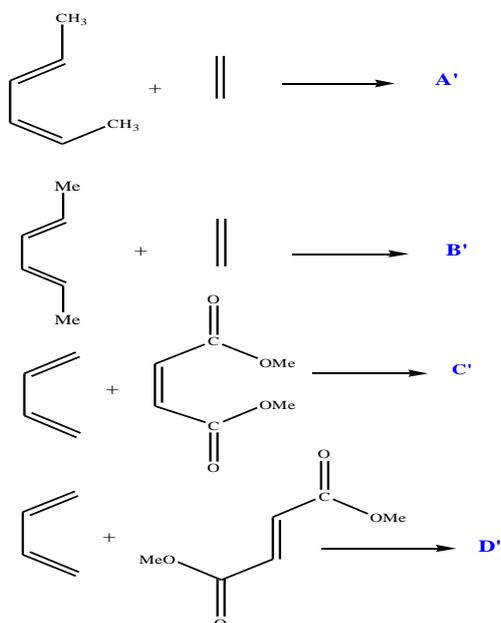
## Série de TD N° 6

**Exercice N° 1 :**

Soit les réactions suivantes : Donner la structure des produits finaux. Montrer le diène et le dienophile - Montrer les nouvelles liaisons et la liaison cassée

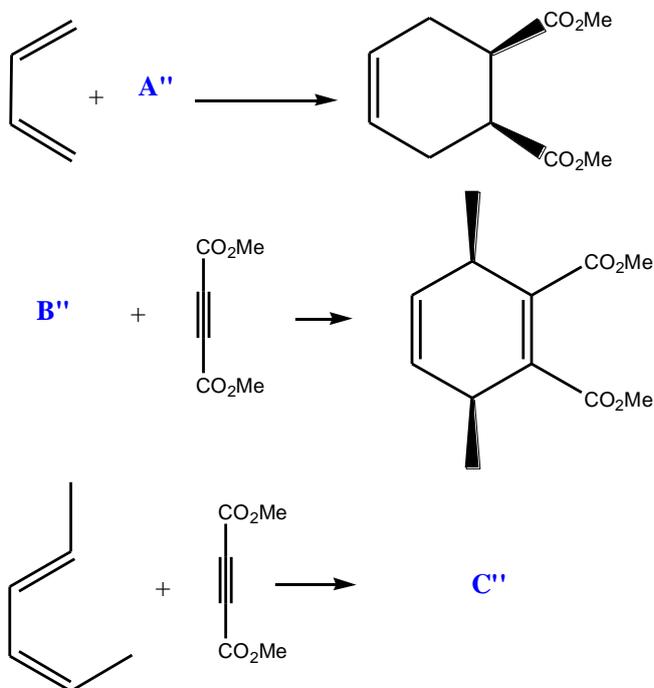
**Exercice N° 2 :**

Soit les réactions suivantes, Donner la structure et la stéréochimie des produits finaux.



**Exercice N° 3 :**

Compléter ces réactions et donner leurs mécanismes de formation :



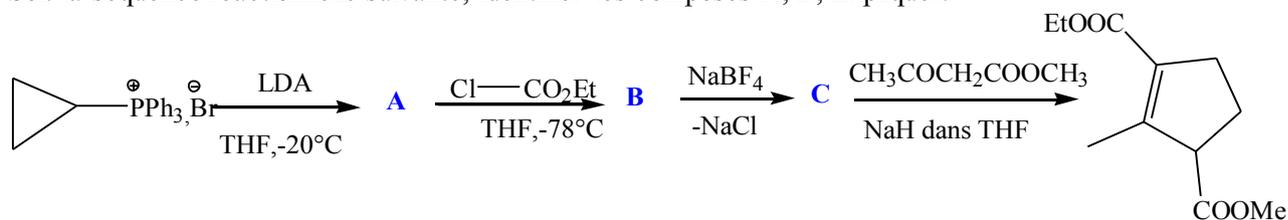
# **Solution**

## **Travaux dirigés**

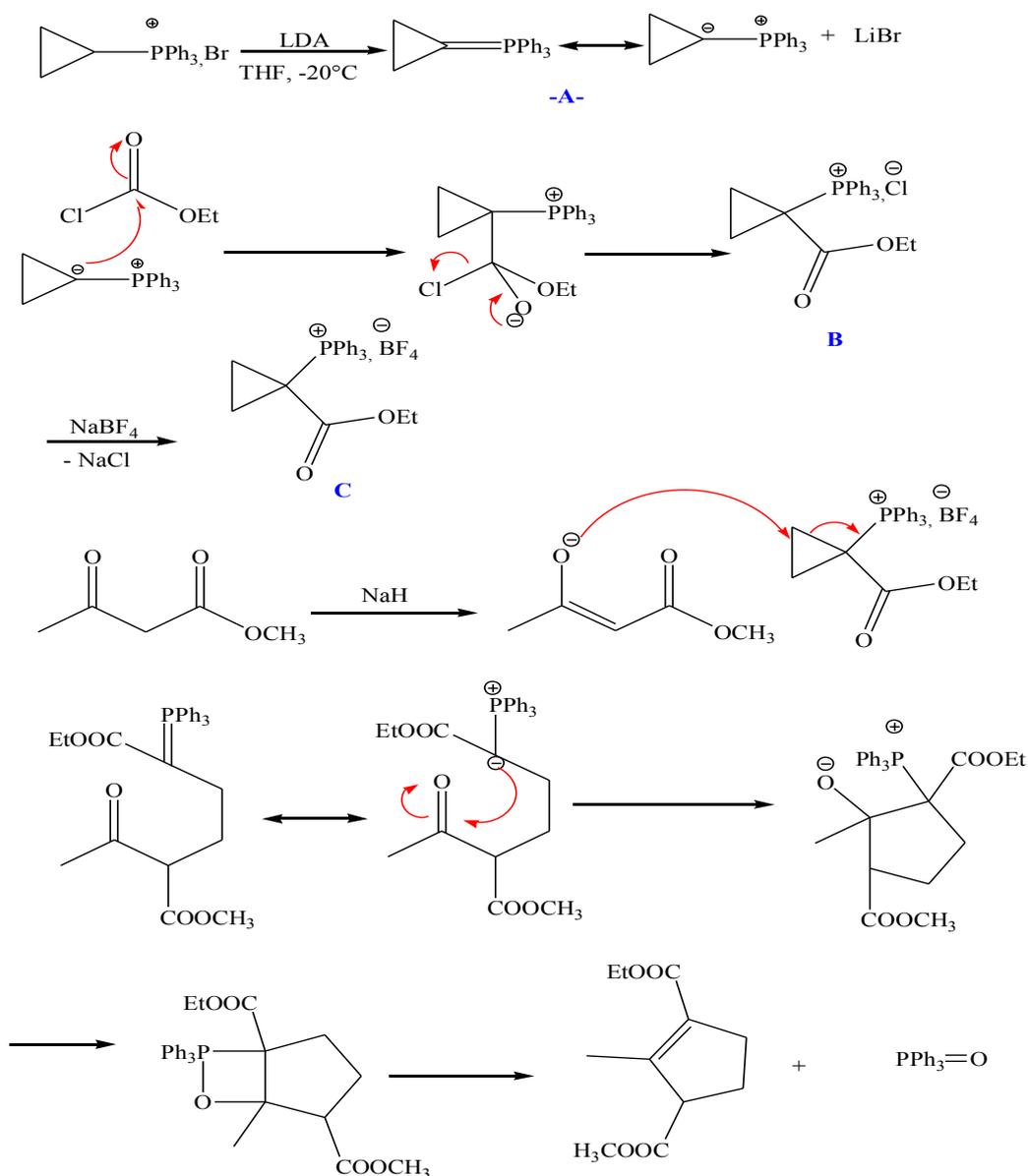
Corrigé TD N° 1

Exercice N° 1 :

Soit la séquence réactionnelle suivante, identifier les composés A, B, Expliquer.

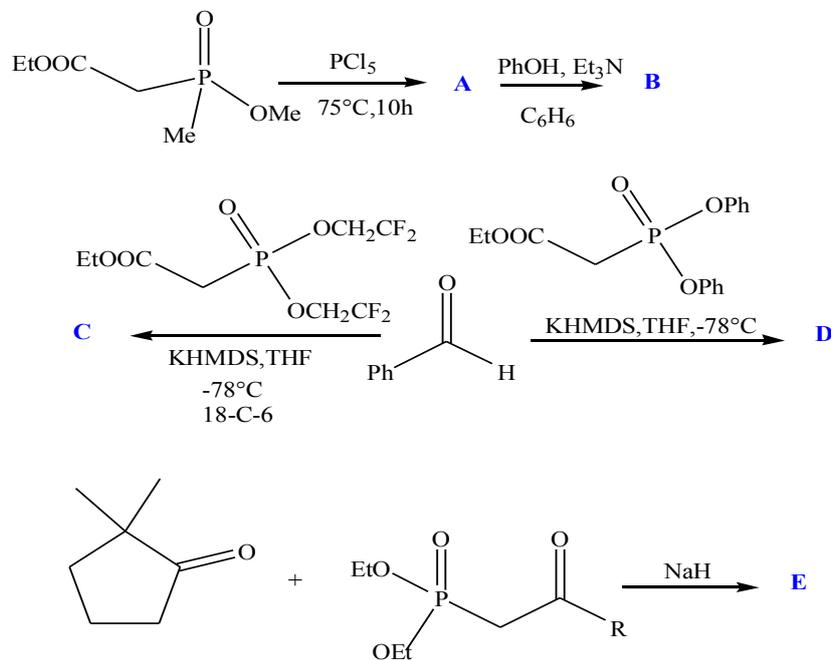


**Solution**

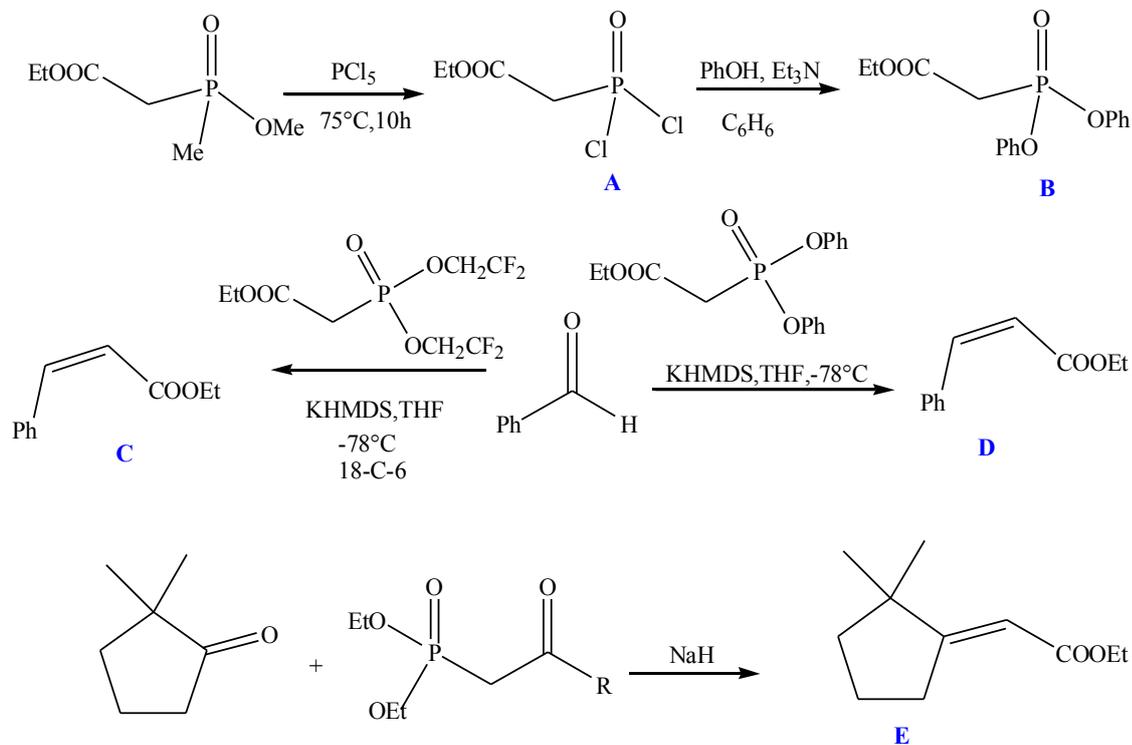


**Exercice N° 2 :**

Identifier les composés A, B, C, D, E.

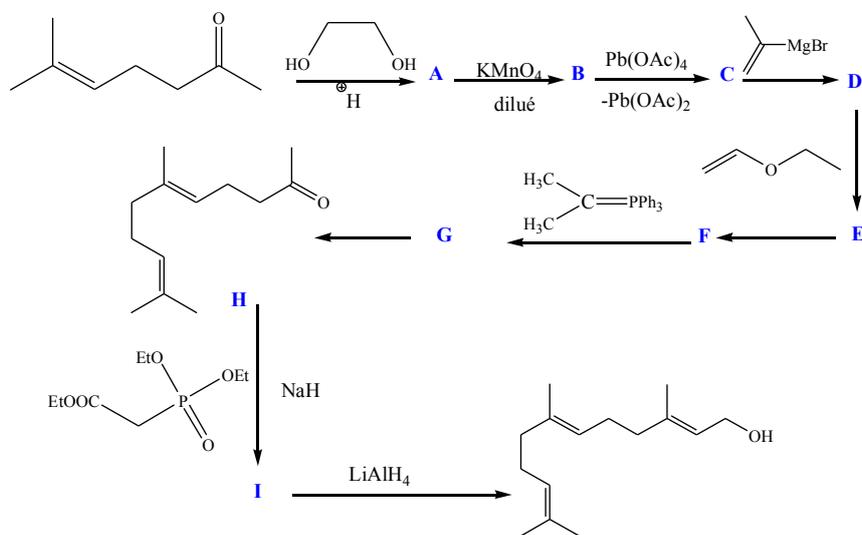


**Solution**

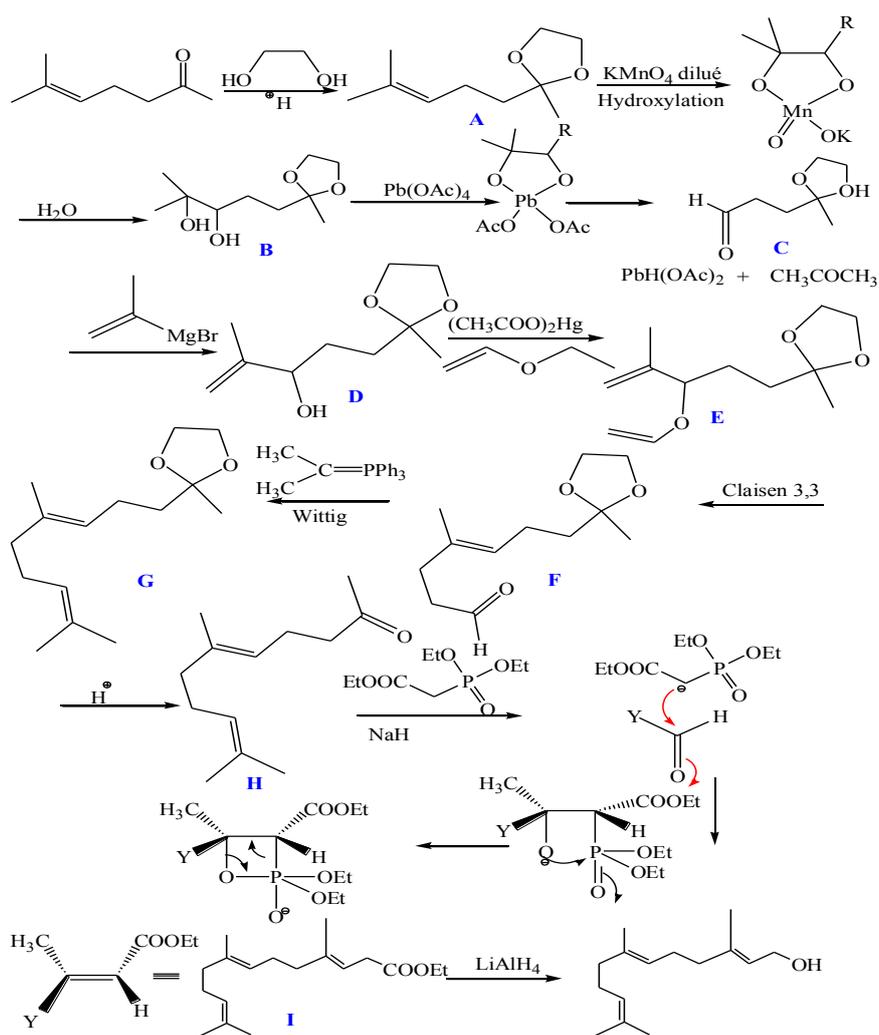


**Exercice N° 3 :**

Identifier les composés A, B, C, D, E, F, G, H, I. Expliquer.



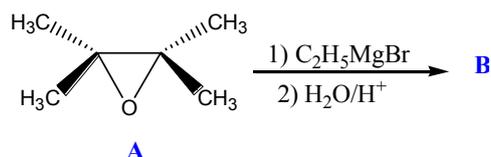
**Solution**



Corrigé TD N° 2

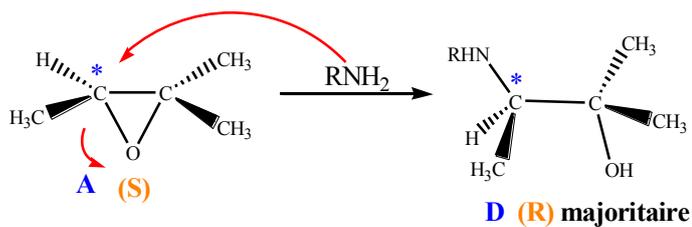
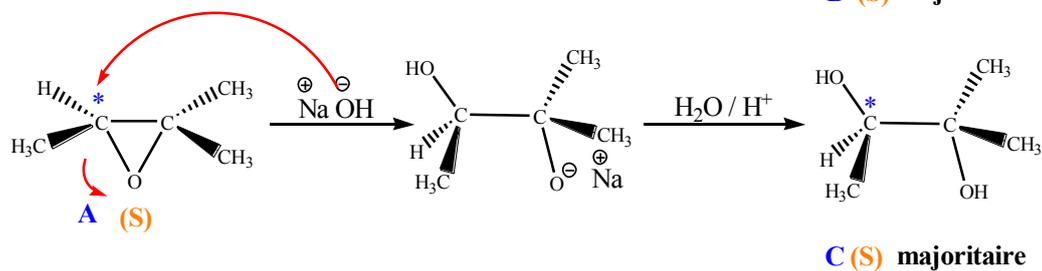
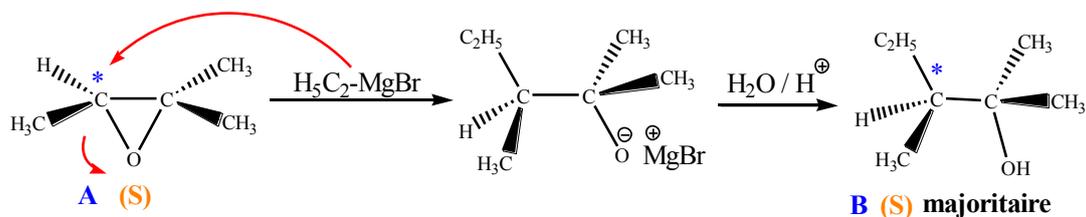
**Exercice N° 1 :**

Soit la réaction d'ouverture nucléophile de l'époxyde **A** avec un organomagnésien :



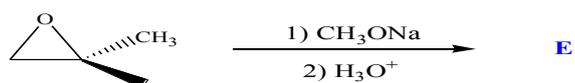
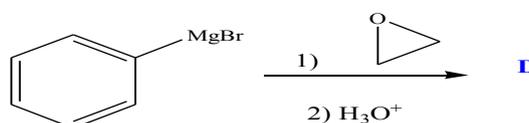
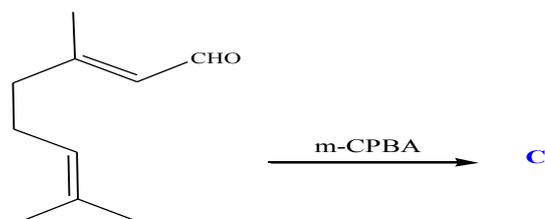
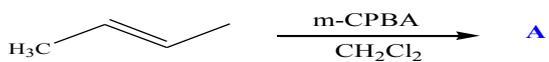
- 1) indiquer la configuration absolue de **A**
- 2) donner la structure et la configuration absolue de **B**, produit majoritairement obtenu.  
Comparer cette configuration à celle de **A**.
- 3) appliquer cette réaction à d'autres nucléophiles tels que  $\text{HO}^-$  et  $\text{RNH}_2$ .

**Solution**

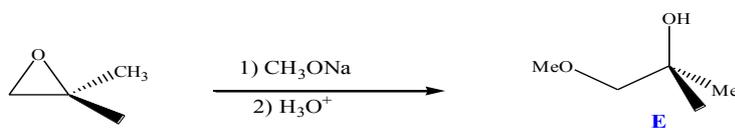
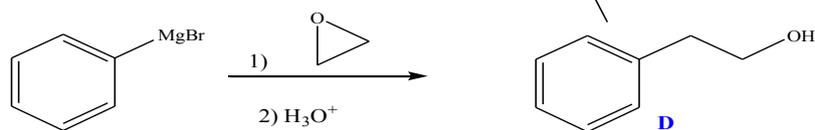
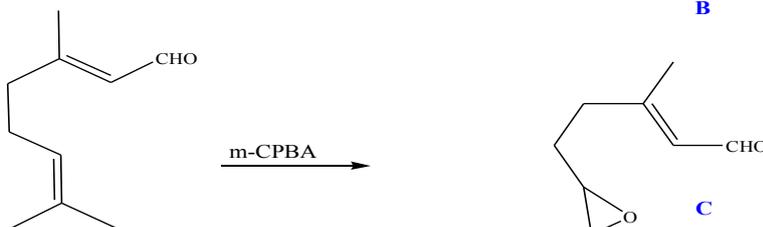
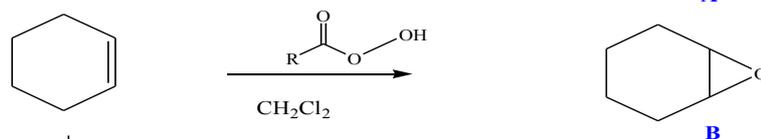
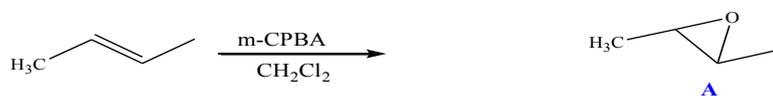


**Exercice N° 2 :**

Identifier la structure des composés chimiques : **A, B, C, D, E.**

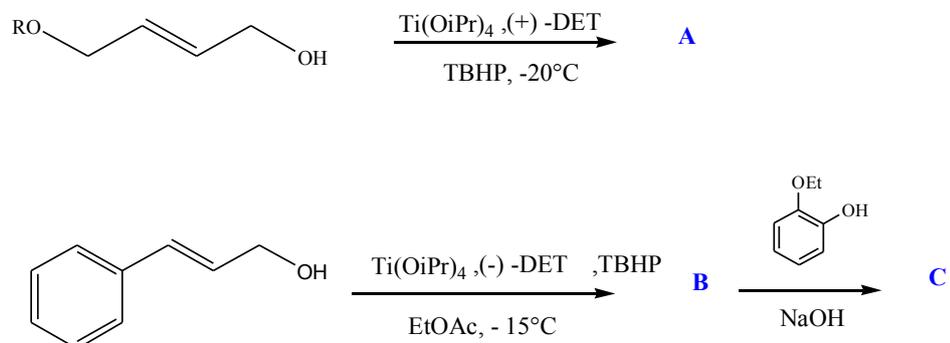


**Solution**

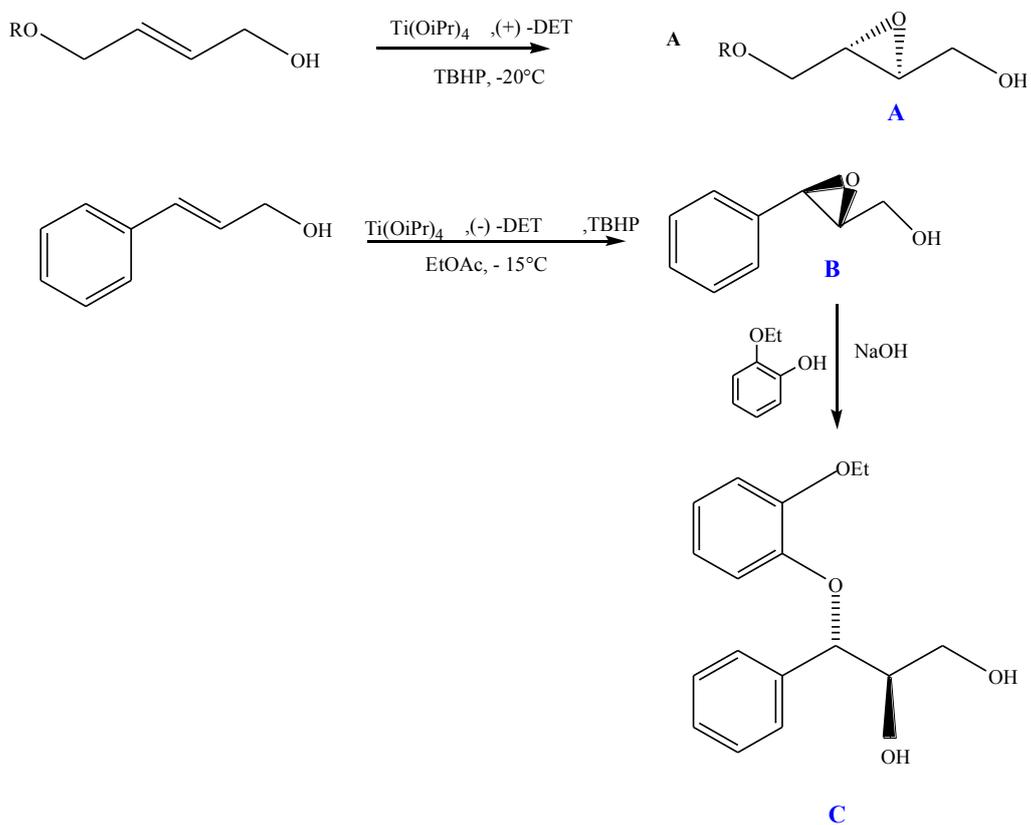


**Exercice N° 3 :**

Identifier les composés A, B, C.



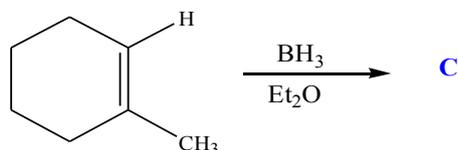
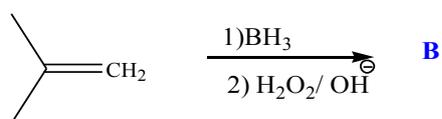
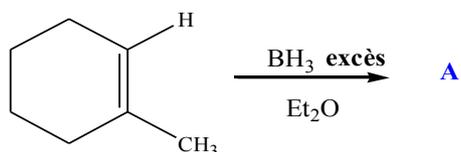
**Solution**



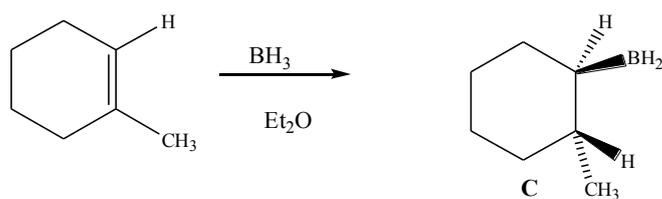
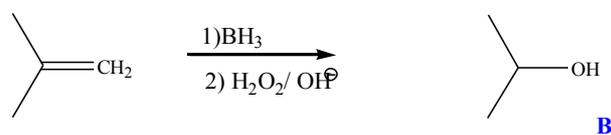
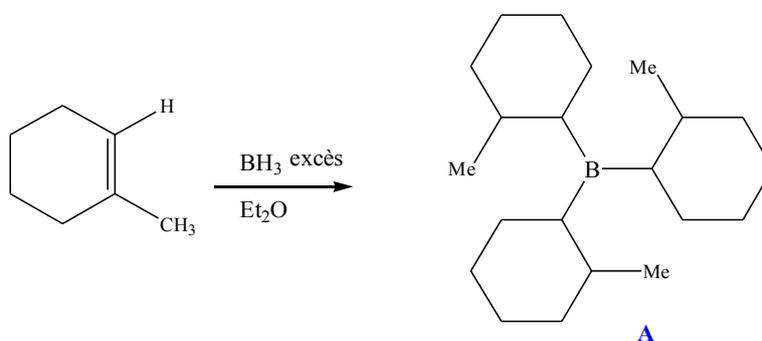
Corrigé TD N° 3

Exercice N° 1 :

Compléter les réactions suivantes :



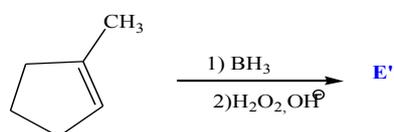
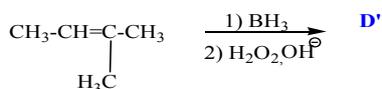
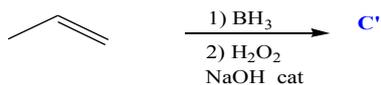
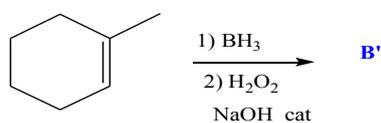
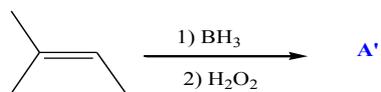
Solution



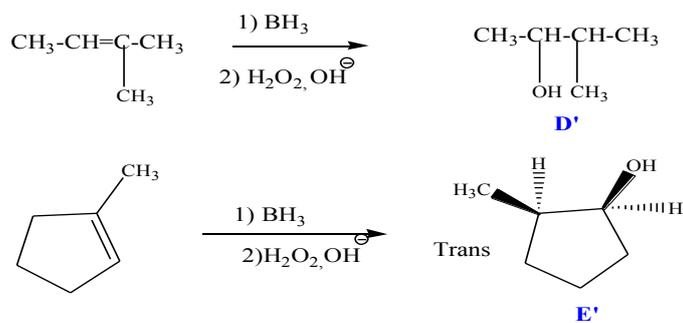
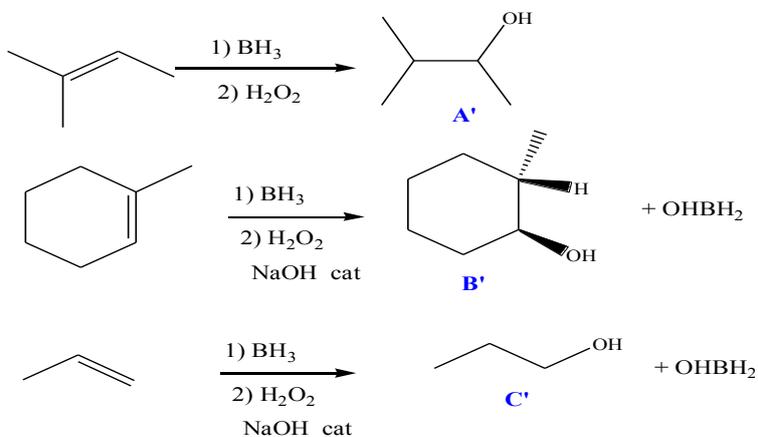
syn  
anti Markovnikov

**Exercice N° 2 :**

Donner les structures des produits des réactions suivantes :

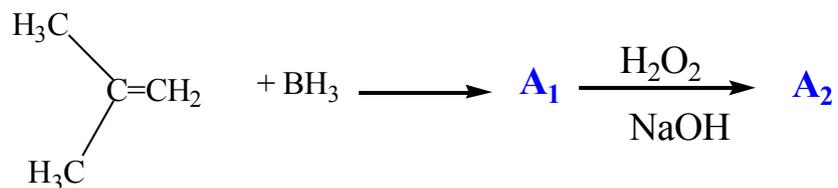


**Solution**

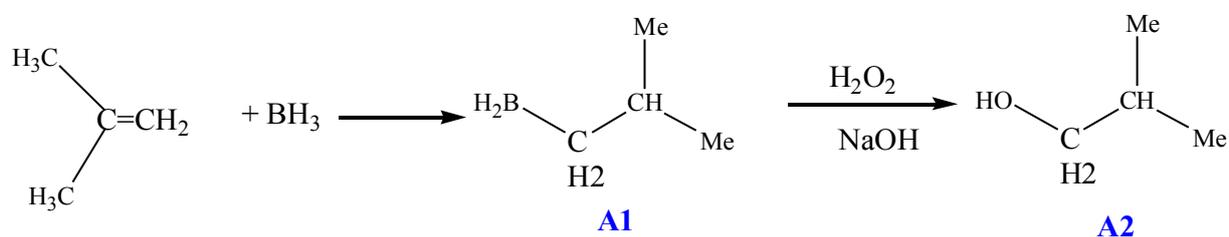


**Exercice N° 3 :**

Compléter la séquence réactionnelle suivante :



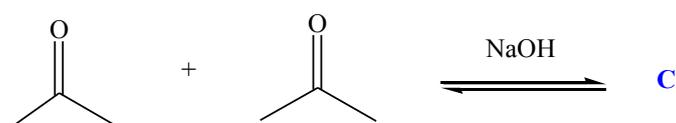
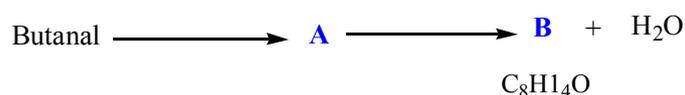
**Solution**



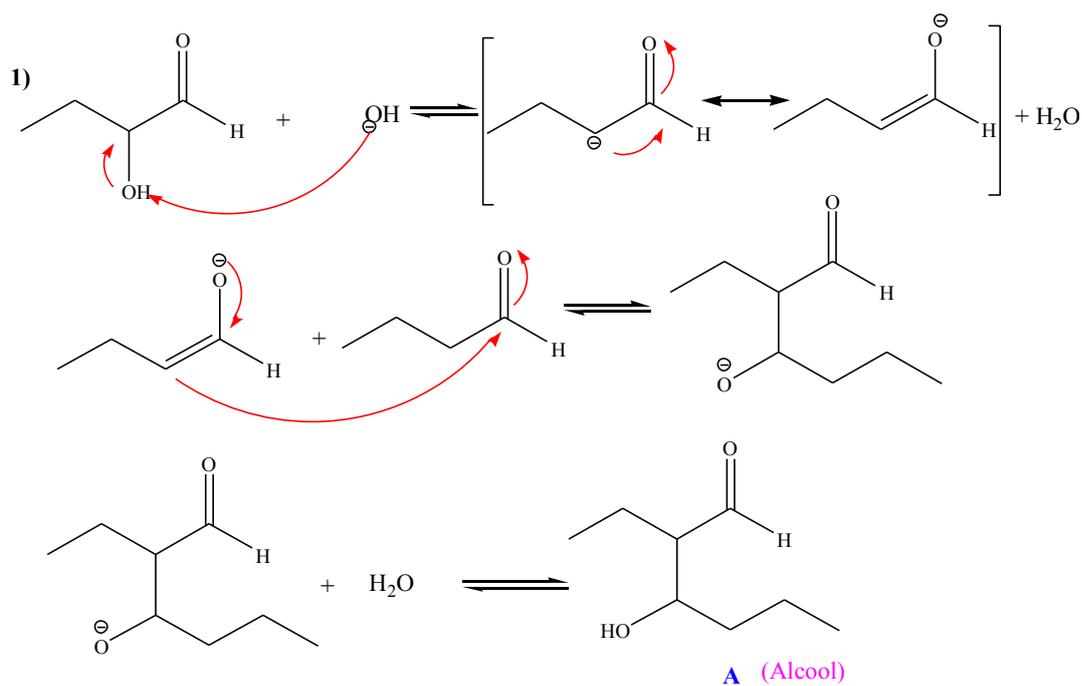
Corrigé TD N° 4

Exercice N° 1 :

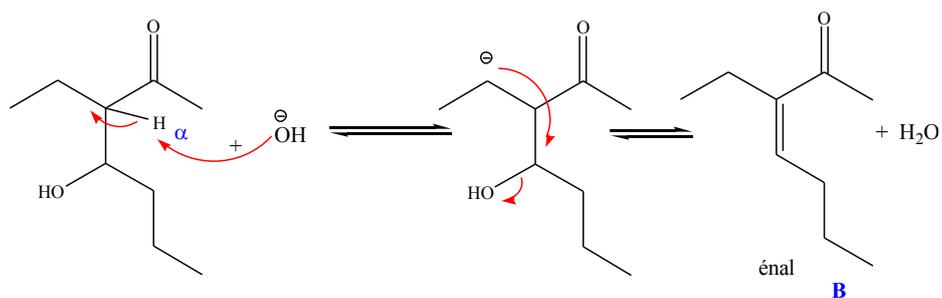
On considère l'enchaînement réactionnel ci-dessous ; Donner les structures **A**, **B** et **C**.



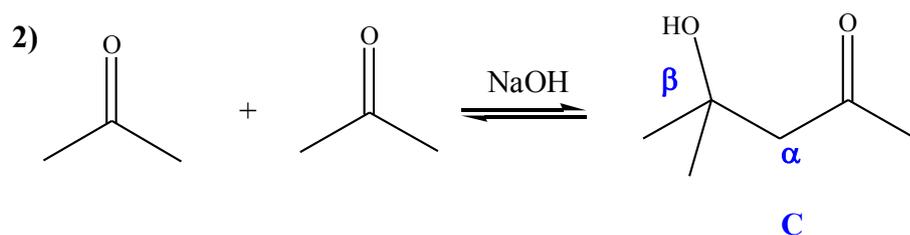
Solution



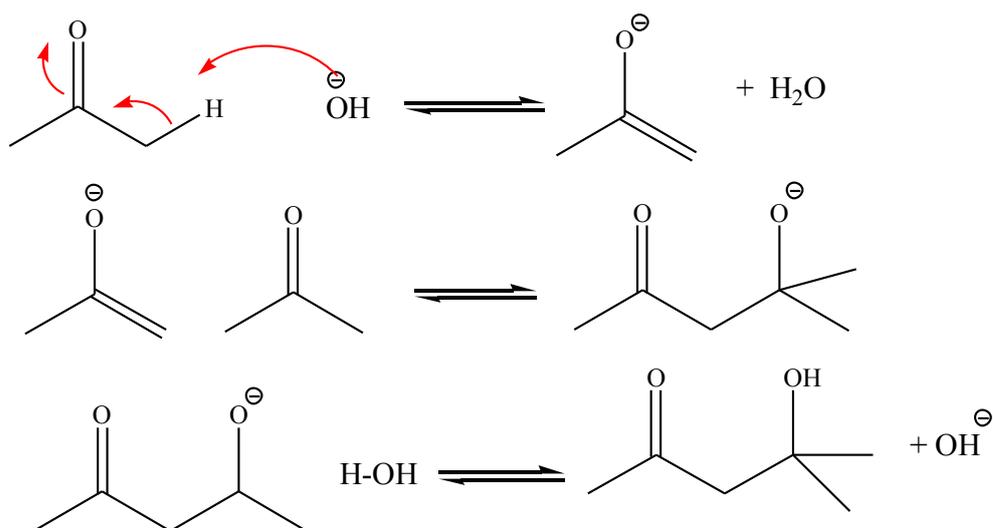
- (C'est une réaction d'aldolisation du Butanal en présence d'ion  $\text{OH}^-$ )
- En milieu basique et lors d'un chauffage il y a une élimination d'une molécule d'eau et formation d'un énal :



(C'est une crotonisation en milieu basique).

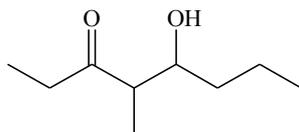


préparation d'une cétole :



**Exercice N° 2:**

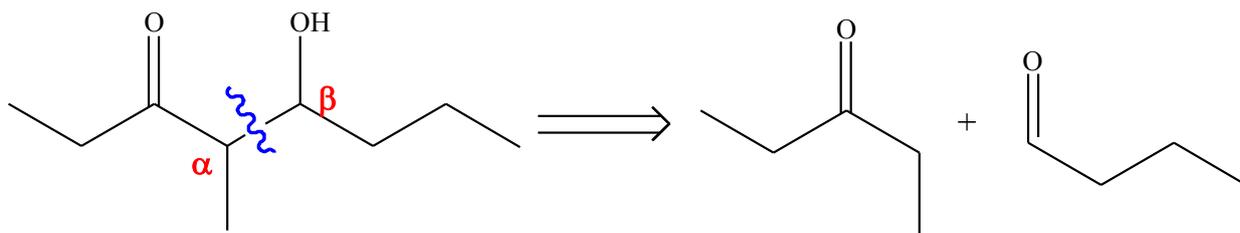
Identifier les réactifs nécessaires pour préparer le composé suivant via une réaction d'aldolisation :



**Solution**

La liaison entre le carbone  $\alpha$  et  $\beta$  est la liaison formée pendant une réaction d'aldolisation.

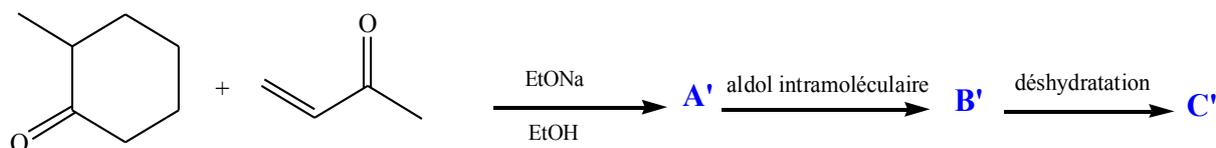
\* **Rétrosynthèse :**



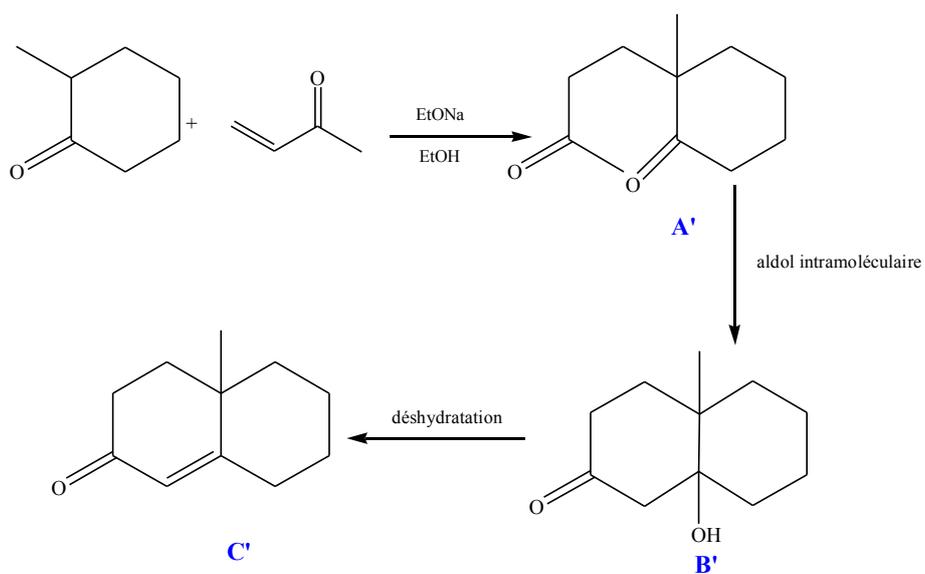
( Réaction d'Aldolisation croisée )

**Exercice N° 3 :**

Compléter la réaction suivante (Annélation de Robinson) :

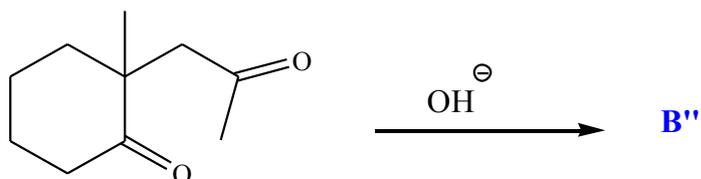
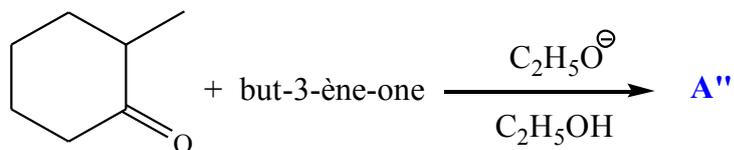


**Solution**

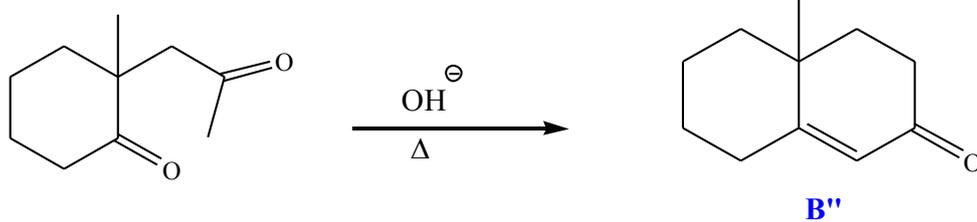
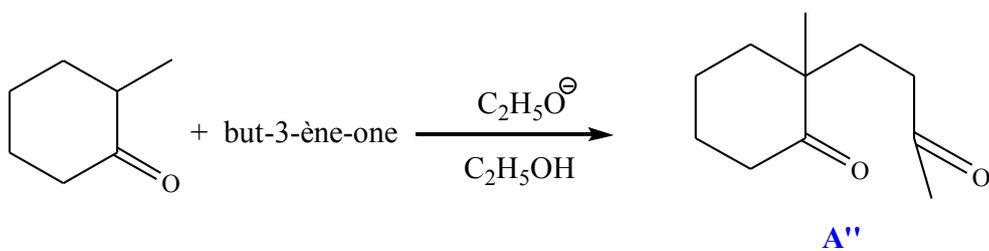


**Exercice N° 4 :**

Donner les structures suivantes :



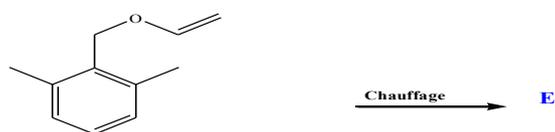
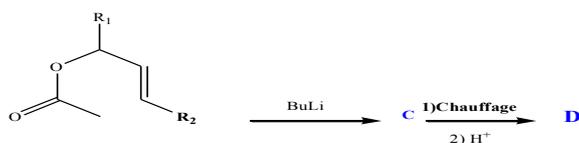
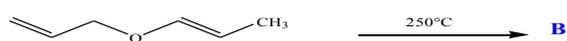
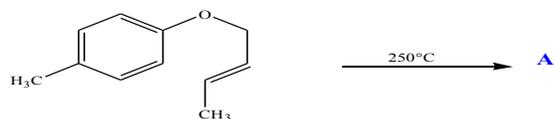
**Solution**



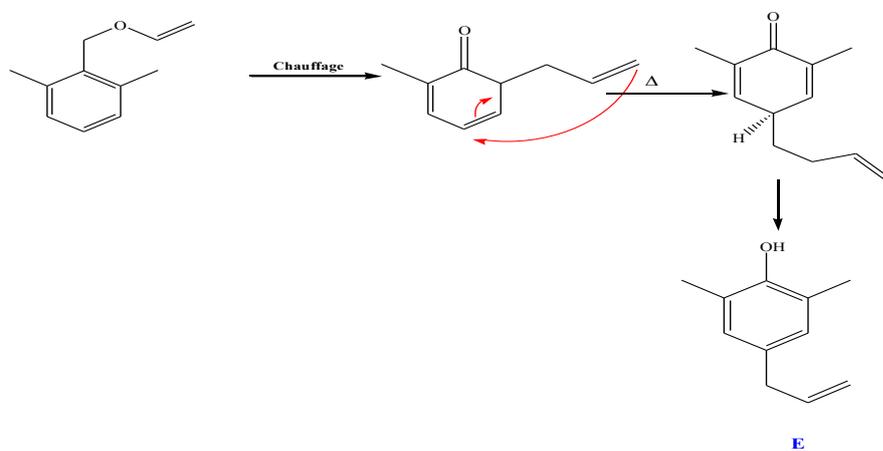
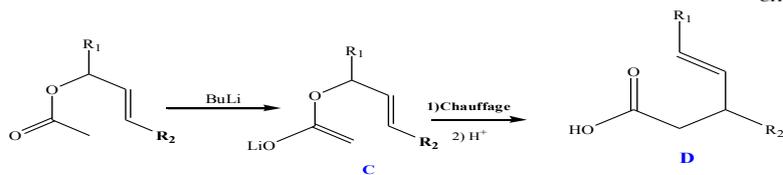
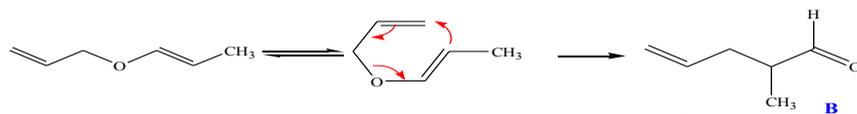
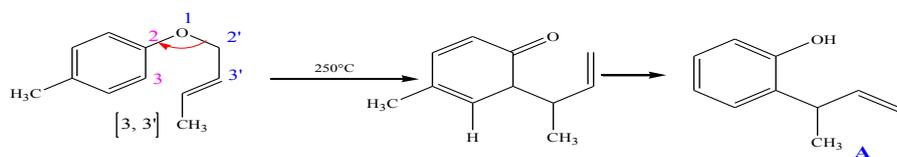
Corrigé TD N° 5

**Exercice N° 1 :**

Compléter les réactions suivantes :

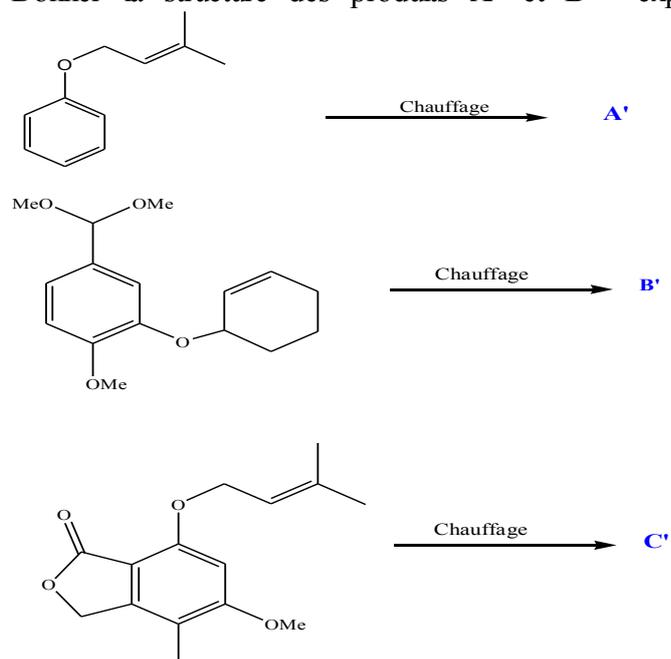


**Solution**

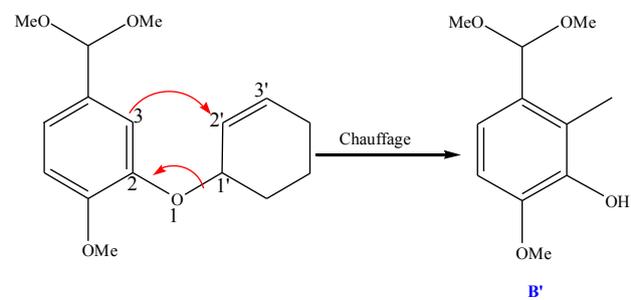
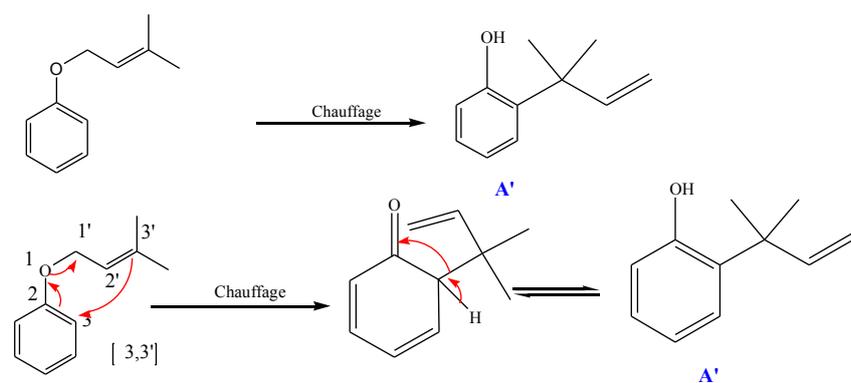


**Exercice N° 2 :**

Donner la structure des produits **A'** et **B'** expliquer le mécanisme de leurs formations :

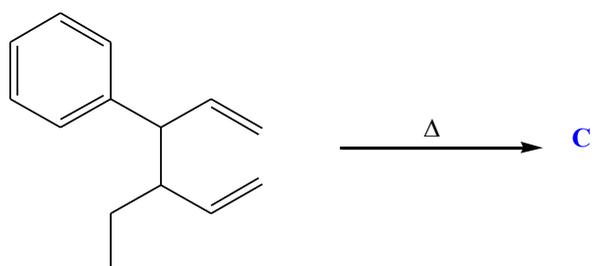
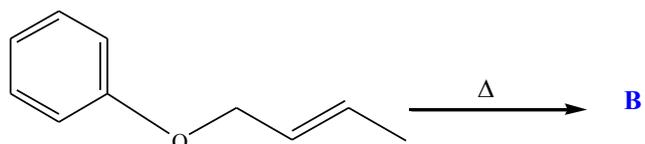
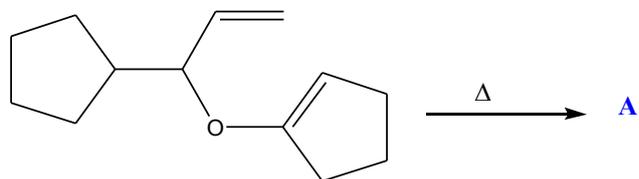


**Solution**

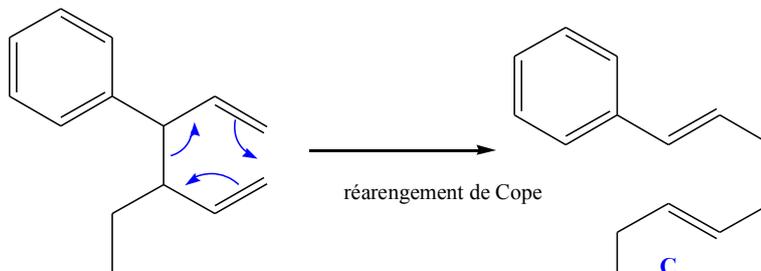
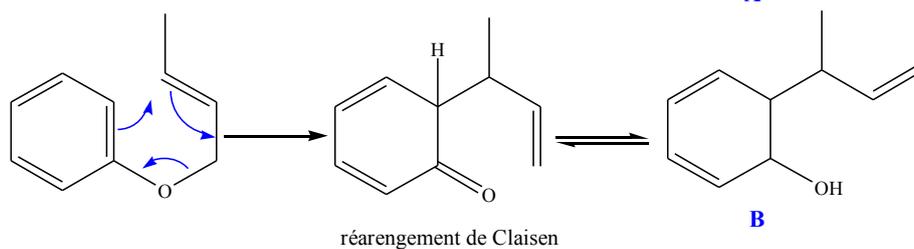
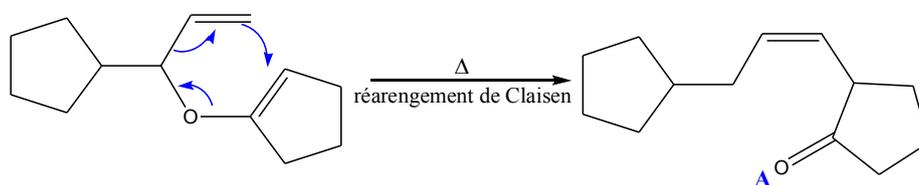


**Exercice N° 3 :**

Compléter les réactions suivantes et expliquer la formation des produits : (Chauffage)



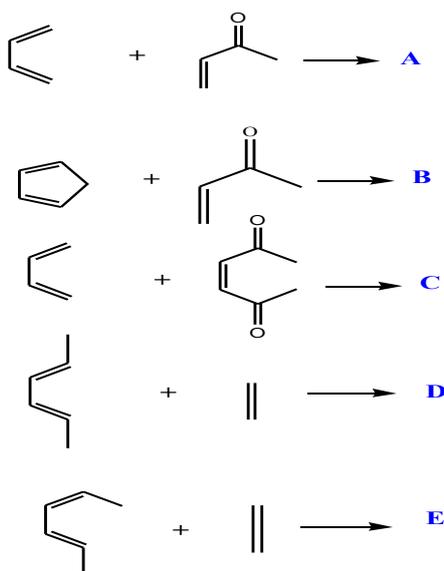
**Solution**



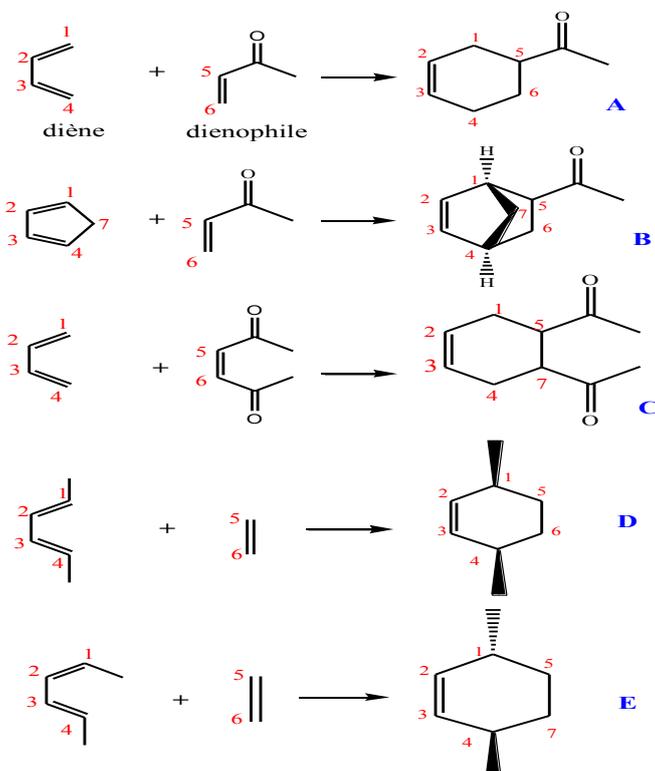
Corrigé TD N° 6

**Exercice N° 1 :**

Soit les réactions suivantes : Donnez la structure des produits finaux. Montrer le diène et le dienophile - Montrer les nouvelles liaisons et la liaison cassée



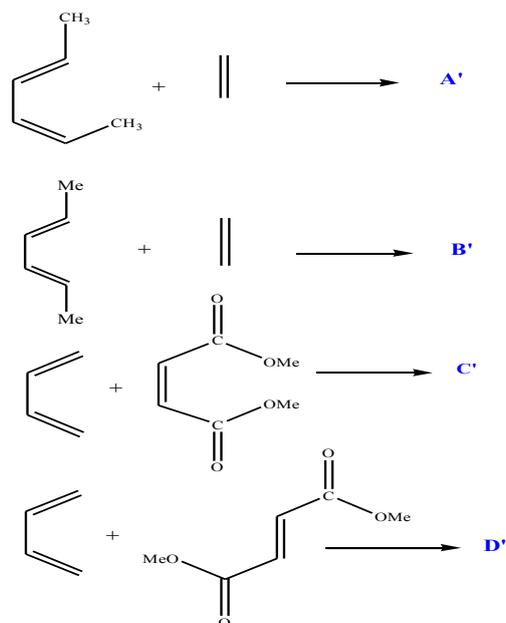
**Solution**



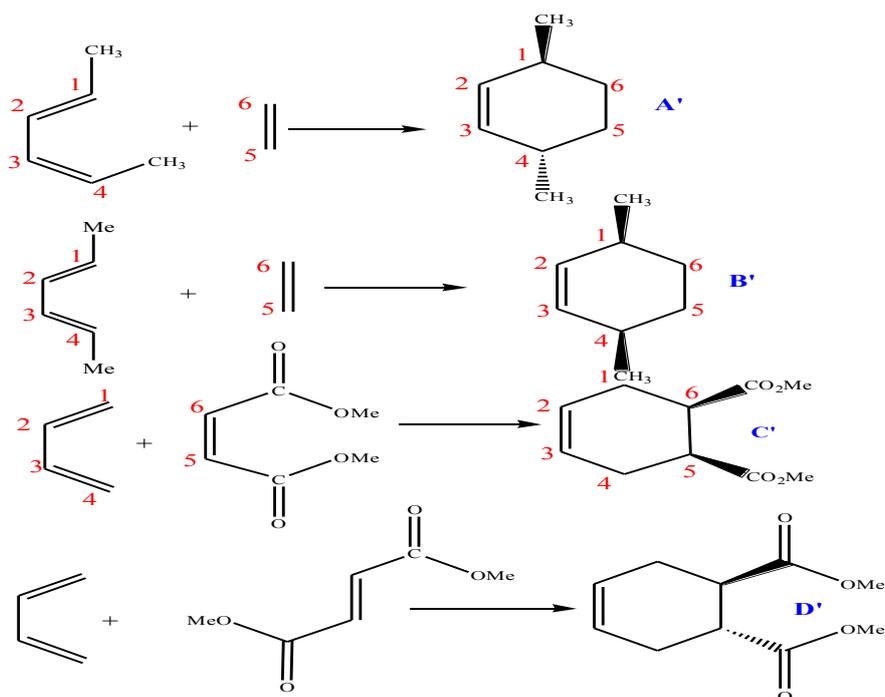
Liaisons formés	Liaisons cassées
C <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> (σ)	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> (π)
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> (π)	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> (π)
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> (σ)	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> (π)

**Exercice N° 2 :**

Soit les réactions suivantes, Donner la structure et la stéréochimie des produits finaux.

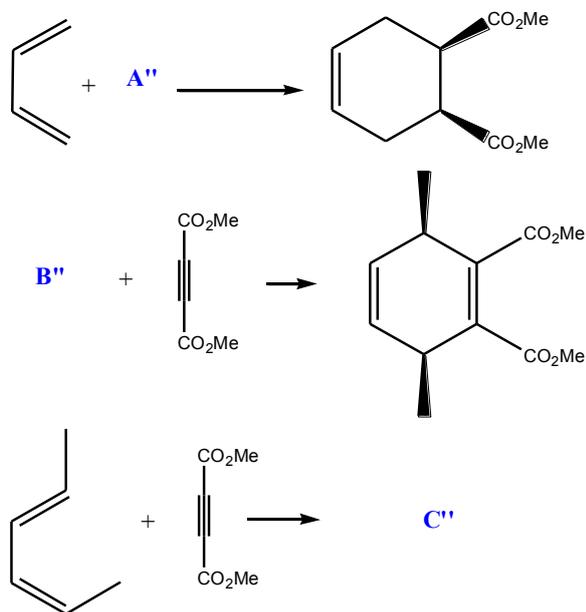


**Solution**

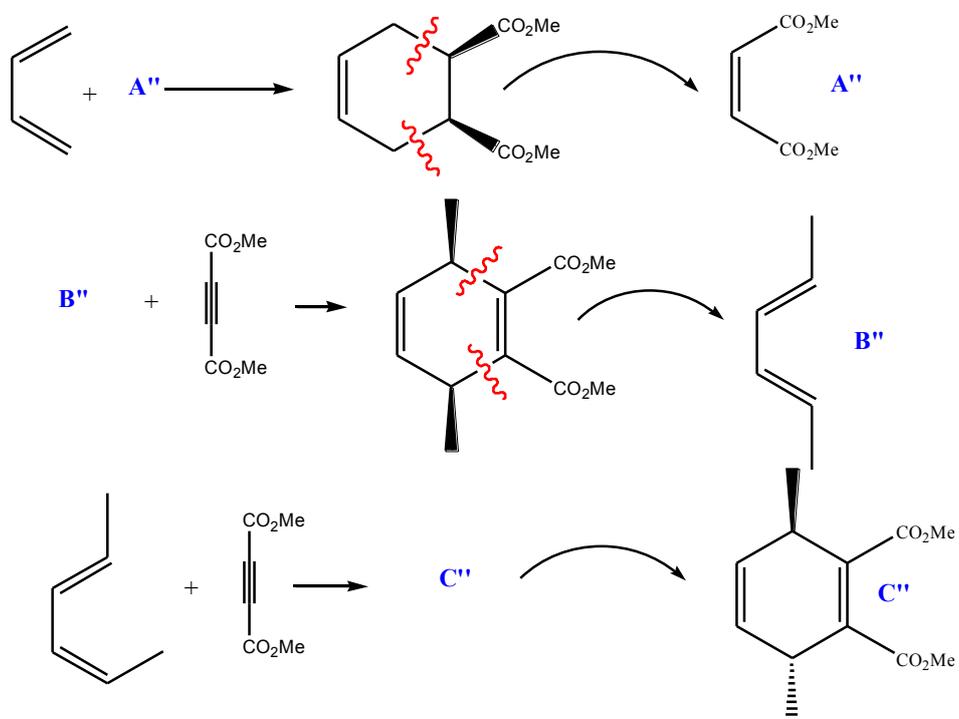


**Exercice N° 3 :**

Compléter ces réactions et donner leurs mécanismes de formation :



**Solution**



## **Bibliographie**

1. Nadège Lubin-Germain, Synthèses en chimie organique, Exercices corrigés, Édition Dunod .
2. K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore, Traité de chimie organique, Édition De Boeck
3. Ian Fleming, Les réactions péricycliques, Edition EDP Sciences,
4. Paul Arnaud, Jacques Bodiguel, Brigitte Jamart, Nicolas Brosse, Exercices résolus de chimie organique, Édition Dunod .
5. Andrew Parsons, Les concepts clés de la chimie organique, Édition De Boeck
6. Philippe Karoyan, Cours et exercices de chimie organique, Edition Ellipses.
7. Nicolas Rabasso, Chimie organique - Volume 2, Edition De Boeck .
8. Cyril Barsu, Les épreuves corrigées de chimie organique, Edition Ellipses.
9. Paul Arnaud, Chimie organique - TD - DEUG Sciences, Édition Dunod.
10. Carey, Francis A, Sundberg, Richard J, Advanced Organic Chemistry, Springer.