République Algérienne et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi- Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
***Département des* Sciences de la Matière**

POLYCOPIE DE COURS

CHIMIE ORGANIQUE AVANCEE

Master I : Chimie organique

Auteur :

BOUGUESSA SABRINA



Avant-propos

Le présent polycopié de Chimie organique avancée est conçu comme un support pédagogique destiné aux étudiants de Master 1 spécialisé en chimie organique. Conçu comme un outil d'apprentissage, ce document vise à renforcer les acquis de la licence tout en développant les compétences théoriques nécessaires à une compréhension solide de la chimie organique moderne.

La chimie organique tient une place centrale dans la recherche scientifique et l'innovation technologique. Elle constitue un socle indispensable pour la compréhension des transformations moléculaires, la conception de nouvelles molécules et matériaux, mais également pour divers domaines d'application tels que la santé, l'industrie pharmaceutique, l'agroalimentaire, les matériaux polymères et la chimie fine.

Ce document est structuré en sept chapitres essentiels, couvrant les thématiques majeures de la discipline. Chaque chapitre s'appuie sur des notions théoriques rigoureuses, illustrées par des exemples représentatifs et accompagnées de mécanismes réactionnels détaillés, permettant aux étudiants de consolider leurs acquis et de développer une réflexion critique sur les stratégies de synthèse organique.

Nous espérons que ce document constituera un outil utile et efficace, facilitant la compréhension des concepts avancés de la chimie organique et stimulant l'intérêt pour cette discipline passionnante et en constante évolution.

SOMMAIRE

***Chapitre I** : L'alkylation du carbone nucléophile. Enolates et énamines.*

***Chapitre II** : Réactions des nucléophiles carbonés sur les groupes carbonyles*

***Chapitre III:** Interconversion de groupes fonctionnels par substitution nucléophile*

***Chapitre IV** : Les composés Aromatiques.*

***Chapitre V** : Réduction du carbonyle et d'autres groupes fonctionnels .*

***Chapitre VI** : Les réactions d'oxydation*

***Chapitre VII** : Cycloadditions, réarrangements unimoléculaires et éliminations thermiques*

.

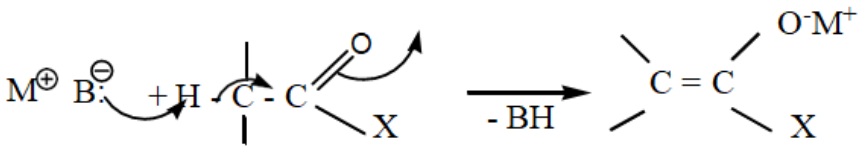
Chapitre I:

L’alkylation du carbone nucléophile. Enolates et énamines.

La formation des liaisons carbone-carbone constitue l'étape clé dans l'édification des structures moléculaires en synthèse organiques. De nombreux procédés permettant de créer ces liaisons reposent sur l'interaction d' un carbone nucléophile avec un carbone électrophile. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement à deux sortes de nucléophiles carbonés parmi les plus couramment utilisés: les ions énolates et les énamines. Nous examinerons ensuite leurs réactions vis à vis des agents alkylants, qui représentent une voie essentielles d'extension moléculaire et de diversification des structures chimiques.

Les composés carbonylés de type: cétones, aldéhydes, esters, acides carboxyliques, ainsi que amides, les nitriles et les imines présentent un caractère électrophile sur leur carbone sp^2. Toutefois, lorsqu'un atome d'hydrogène est situé en position α par rapport à une fonction carbonyle (C=O) ou imine (C=N), ces composés peuvent aussi manifester une réactivité nucléophile. Cette particularité provient du fait que les hydrogènes en α possèdent une certaine acidité et peuvent être extraits par une base. L'espèce formée correspond alors à **l'énolate**, qui constitue la base conjuguée du substrat initial.

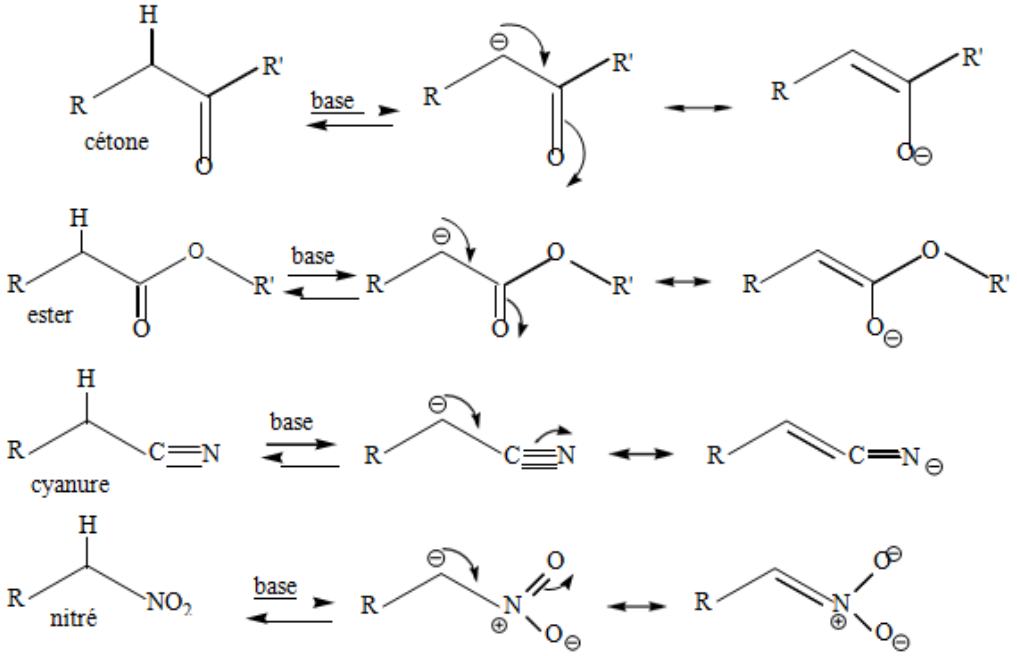
Les énolates constituent un exemple typique d'anions ambidents, présentant deux sites nucléophiles réactifs, généralement un carbone et un oxygène (ou un azote), connectés par un système conjugué.



($M^+ = Li^+, Na^+, K^+$; X = H, Alkyl, Aryl, OAlkyl, OAryl, $NR'R''$)

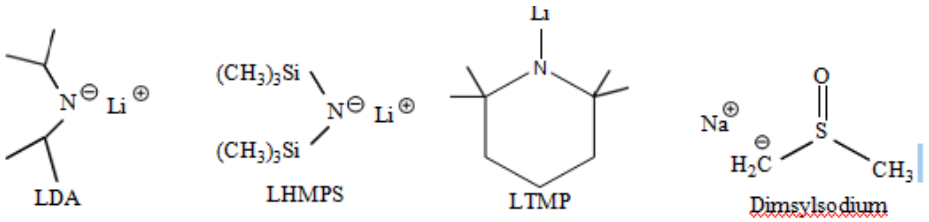
I.1.Formation des énolates

En présence d'une base, une cétone, un ester, un cyanure ou un composé nitro peuvent se transformer en énolates via une réaction réversible.



Plusieurs types de bases peuvent être utilisées pour générer des énolates :

- Des amidures peu encombrées comme KNH_2 ou $NaNH_2$;
- Des amidures encombrées et peu nucléophiles, telles que LDA, LHMDS ou LTMP ;
- Des hydrures tels que NaH ou KH ;
- Le dimsylsodium, un dérivé basique du DMSO ;
- Et certains alcoolates comme le méthanoate ou le tertiobutanoate

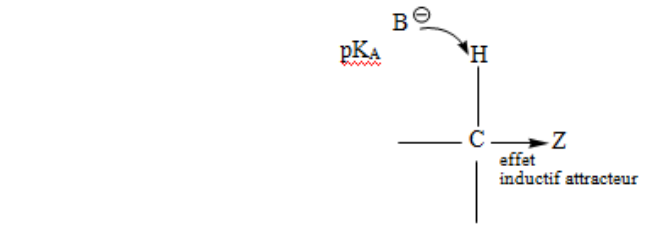


(LDA - Litium diisopropylamide, LHMDS - litium hexaméthyldisilasane, LTMP - litiumtétraméthylpipéridine)

I.1.1. Déplacement de l'équilibre

L'équilibre d'énolisation est influencé à la fois par la nature de la base employée et par la structure du composé énolisable. L'acidité du proton en

position α dépend principalement de l'effet électron-attracteur du groupe fonctionnel voisin. Plus ce proton est acide, moins la base nécessaire doit être forte.

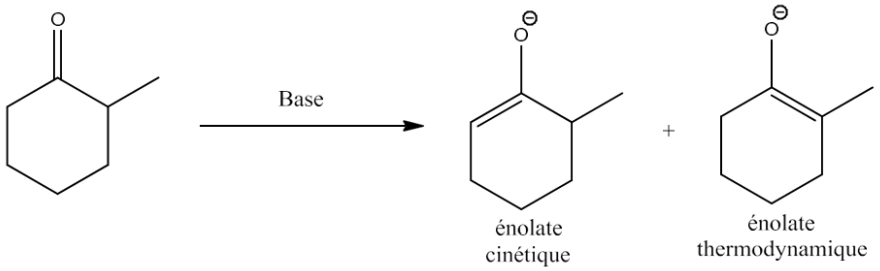


Fonction	Nitro	Cétone	Ester	Cyanure	Phényl	Hydrogène	Alkyle
(Z)	—NO_2	—CO	—COO	—CN	—Ph	—H	—CH_3
pKa	10	14	16	20	22	25	

La présence de deux fonctions électroattractrices sur un même substrat renforce l'acidité du proton α, ce qui facilite la formation de l'énolate : on qualifie alors le composé de **bis-activé**. Par ailleurs, la stabilisation de l'énolate par délocalisation électronique (résonance) favorise aussi l'énolisation.

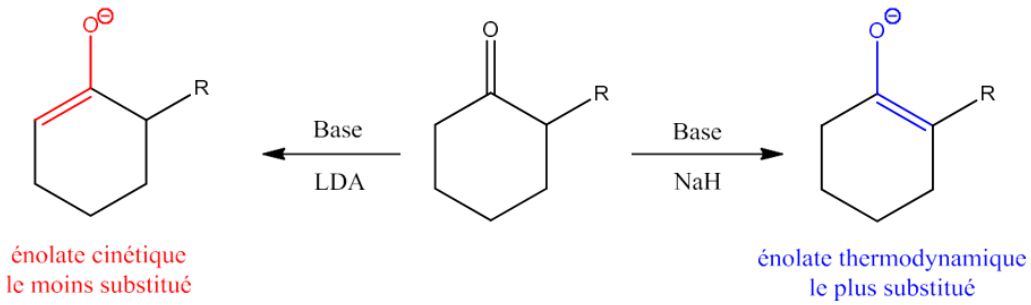
I.1.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

Une cétone dialkylique dissymétrique peut donner deux énolates régioisomères par déprotonation. Pour bien exploiter en synthèse le potentiel des ions énolates, il faut contrôler la régio-sélectivité de leur formation. Il n'est souvent pas possible de conduire la déprotonation de façon à former un énolate à l'exclusion de l'autre, mais on peut souvent choisir des conditions expérimentales qui favoriseront nettement le régioisomère voulu.



On distingue deux types d'énolates selon les conditions de formation :

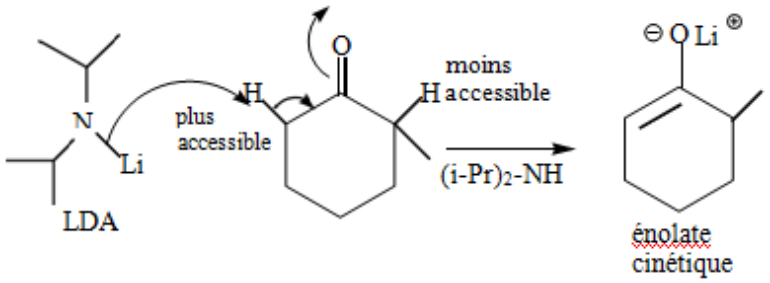
- L'énolate cinétique se forme le plus rapidement. Il résulte de l'abstraction du proton en α le moins encombré, c'est-à-dire le plus accessible stériquement.
- L'énolate thermodynamique, quant à lui, est le plus stable. Il est généralement caractérisé par une double liaison C=C plus substituée ou conjuguée (comme les composés éthyléniques).



a. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique

En conditions cinétiques, l'énolate formé est celui qui se génère le plus rapidement, généralement à partir du site le moins encombré. Pour cela, on utilise une base très forte comme le diisopropylamidure de lithium (LDA), à basse température (environ –70 °C), et avec un temps de réaction court. La base arrache alors le proton en α qui est à la fois le plus acide et le plus accessible. Donc, les conditions idéales pour le contrôle cinétique:

- Une base très forte;
- un solvant aprotique;
- pas en excès de cétone.

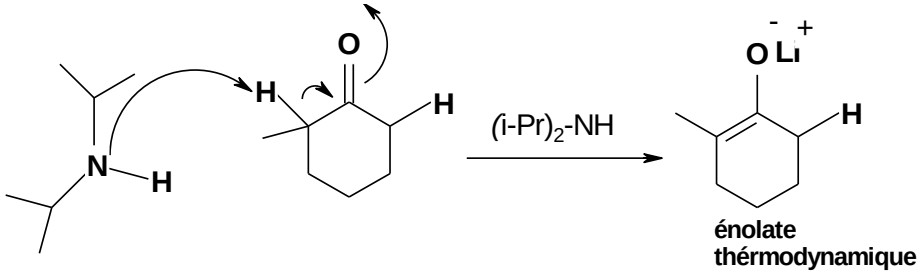


b. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique

Sous conditions thermodynamiques, l'énolate le plus stable est formé. Il s'agit généralement de la forme la plus substituée, donc plus encombrée. On utilise pour cela base moins forte (comme un hydrure ou un alcoolate), en chauffant la réaction et en laissant le système évoluer pendant un temps plus long**.**

Les conditions expérimentales qui permettent l'établissement de l'équilibre céto/énolate, donc la formation de l'énolate thermodynamique, incluent :

- L'utilisation d'une base relativement faible,
- Un solvant protique, qui facilite les transferts de protons et permet la réversibilité du système ;
- Un excès de cétone, qui peut jouer le rôle de donneur de protons dans l'équilibre.

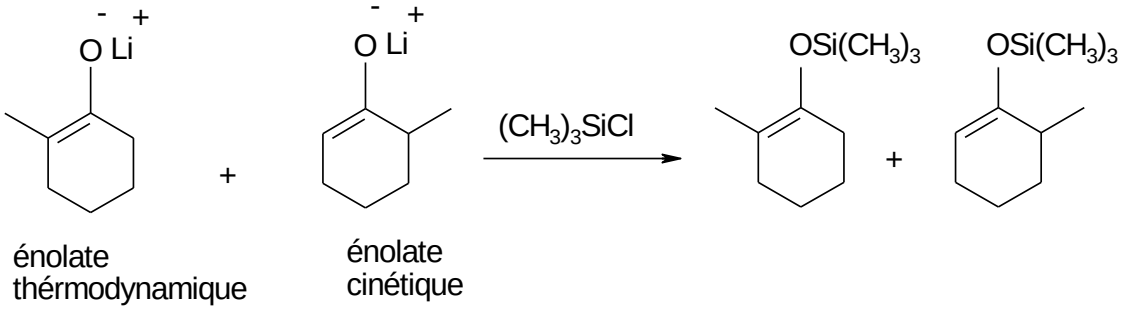


➢ En résumé:

Les conditions idéales pour le contrôle cinétique de la formation d'énolates sont celles dans lesquelles la déprotonation est **rapide, quantitative**

et **irréversibles**. On approche expérimentalement de ces conditions idéales en utilisant une base très forte, comme le disopropylamidure ou l'hexaméthyldisilylamidure de lithium, dans un solvant aprotique en l'absence d'un excès de cétone. Le lithium, comme contre-ion, est plus efficace que le sodium ou le potassium pour la formation régiosélective de l'énolates sous contrôle cinétique. Il faut utiliser des solvants aprotiques car les solvants protiques permettent l'interconversion des énolates en autorisant la protonation-déprotonation réversible, ce qui donne lieu à une composition d'énolates par contrôle thermodynamique, Un excès de cétone catalyse l'interconvertion.

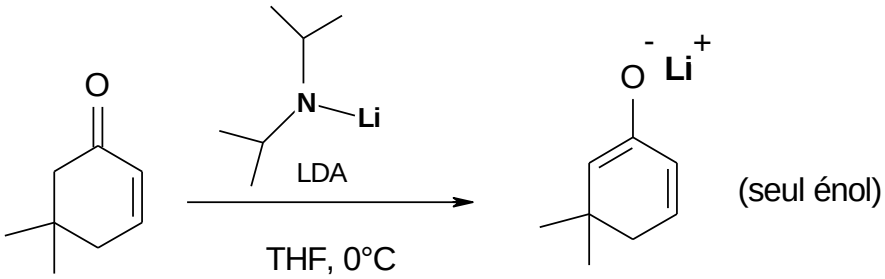
On peut fixer la composition des mélanges d'énolates en les faisant réagir avec un électrophile qui piège rapidement l'énolate. Le chlorure de triméthylsilyle est l'électrophile le plus fréquemment utilisé.



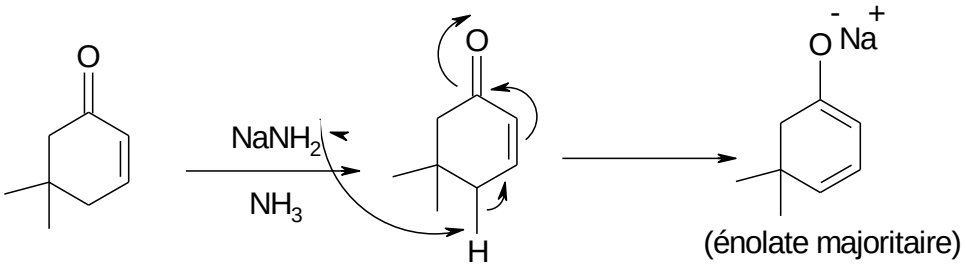
On détermine ensuite la composition du mélange d'éthers silylés d'énol par spectroscopie RMN ou par chromatographie en phase gazeuse.

c. Les composés carbonylés α-β insarurés

La déprotonation cinétiquement contrôlée des cétones a,ß-insaturées s'effectue d'habitude de préférence au niveau du carbone α' adjacent au groupe carbonyle. L'effet électro-attracteur du groupe carbonyle serait responsable de la déprotonation plus rapide sur cette position.



Cependant, dans des conditions de contrôle thermodynamique, c'est l'énolate correspondant à la déprotonation au niveau du carbone en γ qui est majoritaire.



I.2. **Réactivité nucléophile des systèmes carbonylés énolisables**

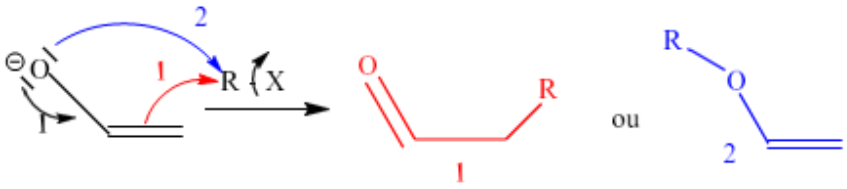
Les énolates sont des intermédiaires clés en synthèse organique, utilisés pour former des liaisons C–C dans les réactions d'alkylation, d'acylation ou de condensation. Le déroulement et l'issue de ces réactions dépendent de plusieurs paramètres :

- L'électrophile employé ;
- Le groupe partant ;
- La structure de l'énolate ;
- Le contre-ion métallique ;
- Le type de solvant.

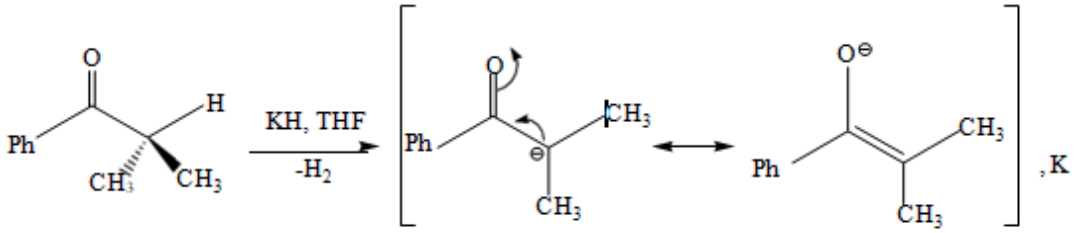
I.2.1. Alkylation des énolates.

L'alkylation des énolates met en jeu un mécanisme de type SN2, qui se produit sur un carbone sp^3 électrophile (saturé). Elle présente une particularité :

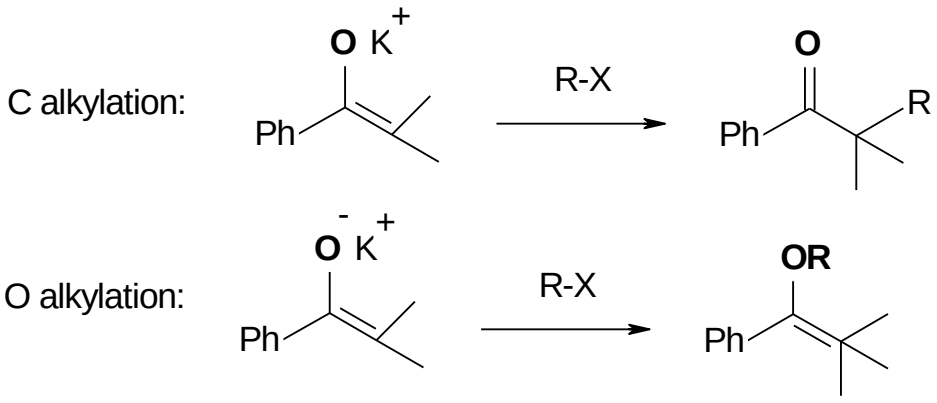
l'énolate, en tant que nucléophile ambident, dispose de deux centres nucléophiles (l'oxygène et le carbone en α du carbonyle), délocalisés au sein d'un même système conjugué.



Les anions énolates sont des nucléophiles *ambidentiques*, puisqu'ils possède deux sites réactifs différents. Le choix entre une C-alkylation ou une O-alkylation dépend essentiellement de la nature du groupe partant et du substrat électrophile R–X utilisé.



Il peut donc subir une alkylation sur l'un ou l'autre de ces deux sites.



La majeure partie de la charge négative d'un énolate se trouvant sur l'atome d'oxygène, on pourrait supposer que l'O-alkylation va dominer. Outre la densité de charge, d'autres facteurs influencent le rapport d'alkylation C/O et il est possible de fixer des conditions réactionnelles qui favoriseront l'alkylation sur le carbone. L'O-alkylation est plus marquée quand l'énolate est plus libre.

La différence de réactivité entre les deux centres nucléophiles de l'énolate peut être expliquée, dans la plupart des cas, par la **théorie HSAB** (*Hard and Soft Acids and Bases*).

Selon cette théorie :

- Le site dur de l'énolate est l'*oxygène*, car il est plus électronégatif et plus chargé ;
- Le site mou est le *carbone* en α, moins chargé et plus polarisable.

Lorsque l'énolate est mal solvaté, c'est-à-dire libre en solution, comme dans un solvant polaire aprotique (ex. : *DMF*, *DMSO*), et en présence d'un cation mou (comme K^+), la réactivité est orientée préférentiellement vers l'oxygène. Cette orientation est d'autant plus marquée si l'électrophile possède un groupe partant dur, tel qu'un sulfate ou un sulfonate.

À l'inverse, lorsque l'énolate est bien solvaté, par exemple dans un solvant polaire protique, ou en présence d'un cation dur comme l'ion lithium (Li^+), fortement coordonné à l'oxygène, la réactivité bascule vers le carbone α. Cette C-alkylation est d'autant plus favorisée si l'électrophile est un mou, comme un iodure d'alkyle.

Ainsi, l'**O-alkylation** correspond à une réaction entre espèces **dures**, tandis que la **C-alkylation** met en jeu des interactions entre espèces **molles**

a. Influence du groupe partant

Le type de groupe partant (X) dans l'électrophile R–X influence la régiosélectivité de l'alkylation de l'énolate en favorisant l'attaque sur le site dur (O) ou mou (C) selon les cas.

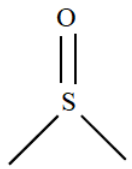
- Si X est une base **dure**, on observe plutôt une **O-alkylation**.
- Si X est une base **molle**, la réaction passe par le carbone en α → **C-alkylation**.

Groupe partant X	*Type*	*Réaction favorisée*
-O-Ts (tosylate)	Dur	O alkylation
-Cl ; -Br	Moyen	Variable (selon conditions)
-I	Mou	C alkylation

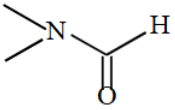
b. Influence du solvant

➢ **Solvant aprotique polaire**

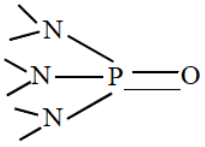
Ces solvants solvatent bien les cations, mais peu les anions. Cela fait que les ions se séparent facilement. L'alcoolate (ou l'énolate) est alors libre, peu entouré de molécules de solvant, ce qui le rend très réactif. Les solvants polaires aprotiques les plus fréquemment employés incluent : DMSO, DMF, acétone, butanone, acétonitrile, acétate d'éthyle, triéthylamine et pyridine.



DMSO



DMF



HMPA

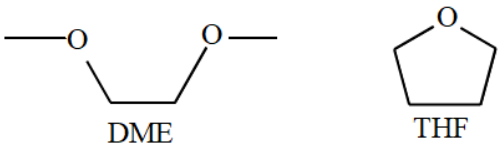
DMSO = diméthylsulfoxyde ; DMF = diméthylformamide ; HMPA= hexaméthylphosphoro-amide

➢ **Solvant protique polaire**

Les solvants polaires protiques peuvent dissocier les ions, mais ils forment des liaisons hydrogène avec l'énolate. Il est alors très solvaté, donc **moins réactif**, ce qui rend ces solvants **peu favorables** à l'alkylation.

➢ **Solvant aprotique apolaire**

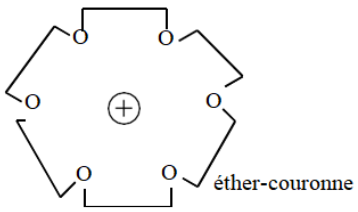
Les solvants aprotiques apolaires ne dissocient pas les paires d'ions**.**
Dans ce milieu, l'alcoolate reste fortement associé à son cation, ce qui le rend peu réactif. Quelques solvants aprotiques apolaires: pentane, hexane, cyclopentane, cyclohexane, benzène, toluène, éther diéthylique, DME, THF



DME THF

DME = diméthoxyéthane ; THF = tetrahydrofurane

Il est toutefois possible d'obtenir une réactivité proche de celle observée en solvant polaire en ajoutant une molécule capable de complexer le cation, comme les éthers-couronne.



éther-couronne

Type de solvant	***Effet sur les ions***	***Réaction favorisée***
Aprotique polaire	Dissocie et entoure le cation	O alkylation
Protique polaire	Entoure l'anion	C alkylation
Aprotique apolaire	Ne sépare pas les ions	C alkylation

c. Influence du contre-ion

Lors de la formation des énolates, les ions métalliques peuvent se lier soit au carbone, soit à l'oxygène.

- Les acides de Lewis **durs** préfèrent se coordonner à l'**oxygène**, favorisant ainsi l'**O-alkylation**.
- Les acides de Lewis **mous** se lient plutôt au **carbone**, ce qui favorise la **C-alkylation**.
- Les acides intermédiaires peuvent conduire aux deux types d'alkylation.

Contre-ion	*Type d'acide de Lewis*	*Réaction favorisée*
Na^+, Li^+, K^+, Mg^{2+}, Al^{3+}, R_3Si^+	Acides durs	O-alkylation
Hg^{2+}, R_3Pb^+,	Acides mous	C-alkylation
R_3Ge^+, R_3Sn^+	Acides intermédiaires	O- et C-alkylation

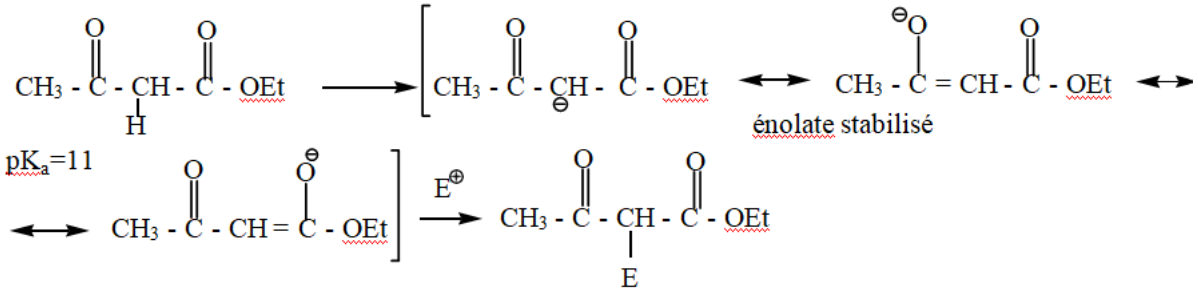
En résumé, pour favoriser une **O-alkylation**, on choisira un **solvant aprotique polaire** et un électrophile avec un **bon groupe partant** (comme les sulfonates).

Pour privilégier une **C-alkylation**, on utilisera un **solvant aprotique apolaire** et un électrophile avec un **groupe partant moins efficace** (comme les halogènes).

I.2.2.Exemples d'alkylation des énolates

a. Alkylation des énolates bisactivés

L'alkylation de composés relativement acides, comme les β-dicétones, les β-cétoesters et les esters de l'acide malonique, peut se réaliser dans des alcools utilisés comme solvants, en employant des bases faibles telles que les alcoolates métalliques. La présence de deux groupes électroattracteurs facilite la formation de l'énolate, qui provient du retrait d'un proton sur le carbone situé entre ces groupes.

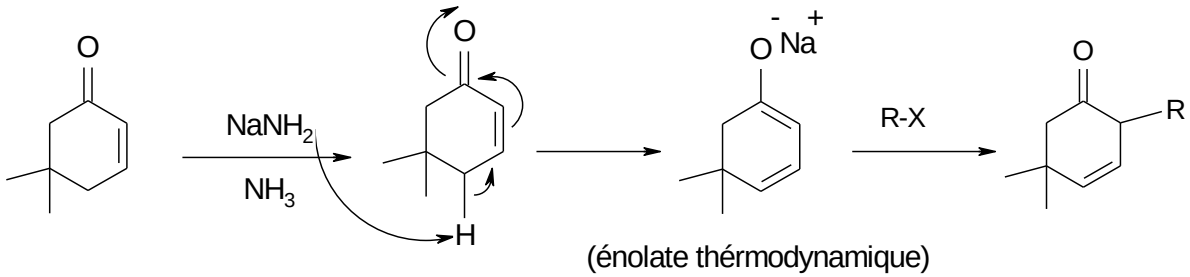


Les groupes méthylènes peuvent subir la dialkylation en présence d'une quantité suffisante de base et d'agent alkylant.

b. Alkylation des cétones α-β insaturés

Dans les énolates formés à partir des cétones α-β par ablation de protons du carbone en γ, il existe trois sites potentiels pour l'attaque des électrophiles :

l'oxygène, le carbone en **α** et le carbone en **γ.** Le site le plus favorable du point de vue cinétique, tant pour la protonation que pour l'alkylation, est le carbone en α.



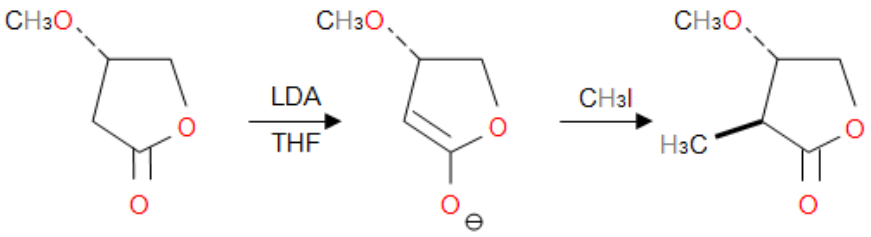
(énolate thermodynamique)

c. L'alkylation des aldéhydes, des esters, des acides et des nitriles

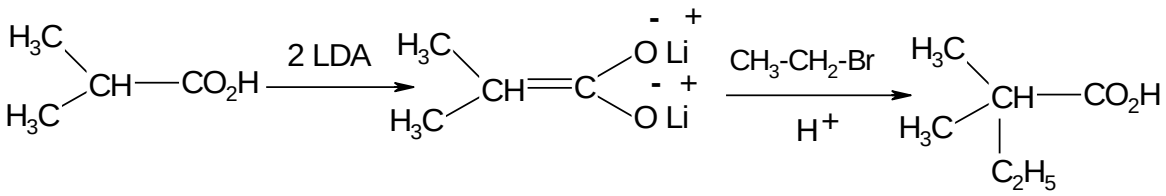
Parmi les réactions d'alkylation des composés capables de former des énolates, ce sont celles des cétones qui ont été les plus largement étudiées et utilisées. Des réactions similaires ont également été développées peur les aldéhydes, les esters et les nitriles.

- L'alkylation des énolates d'aldéhyde n'est pas très courante. L'une des limitations est que les aldéhydes sont rapidement convertis en produits de condensation aldolique par une base. Ce n'est que quand l'énolate peut être formé rapidement et quantitativement que la condensation aldolique peut être évitée. L'alkylation via les énamines fournit une méthode plus générale d'alkylation des aldéhydes. Nous reviendrons sur ces réactions plus tard.

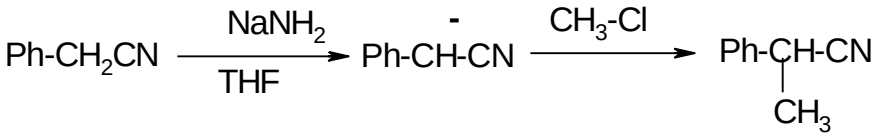
- L'alkylation des esters simples nécessite des bases fortes car les bases assez faibles comme les alcoxydes favorisent les réactions d'autocondensation de Claisen.



- Les acides carboxyliques peuvent être alkylés directement par conversion en dianions grâce à deux équivalents de base, ainsi qu'une base très forte (LDA).

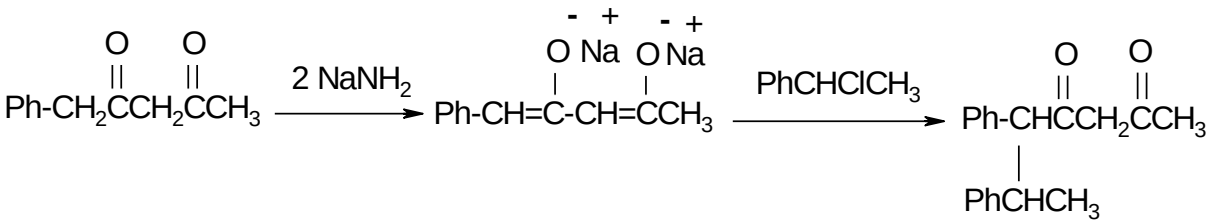


- L'alkylation des nitriles



I.3. La formation et l'alkylation des dianions

Lorsqu'on utilise une base très forte, comme un alkyllithium, une amidure de potassium ou de sodium, ou encore la diisopropylamidure de lithium, les composés 1,3-dicarbonylés peuvent subir deux déprotonations successives pour former leurs dianions. Par exemple, la réaction de la benzoylacétone avec l'amidure de sodium amène d'abord à l'énolate généré par déprotonation du groupe méthylène entre les deux groupes carbonyles. Un second équivalent de base effectue la déprotonation du groupe méthylène benzylique pour donner un dianion.

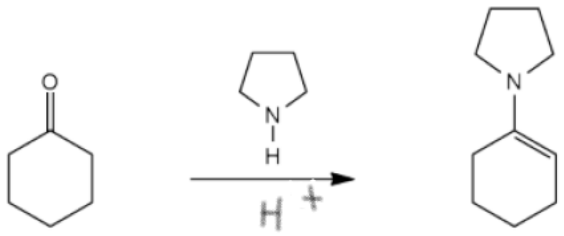


Les réactions d'alkylation des dianions s'effectuent sur le carbone le plus basique. L'alkylation du monoanion se déroulant sur le carbone situé entre les

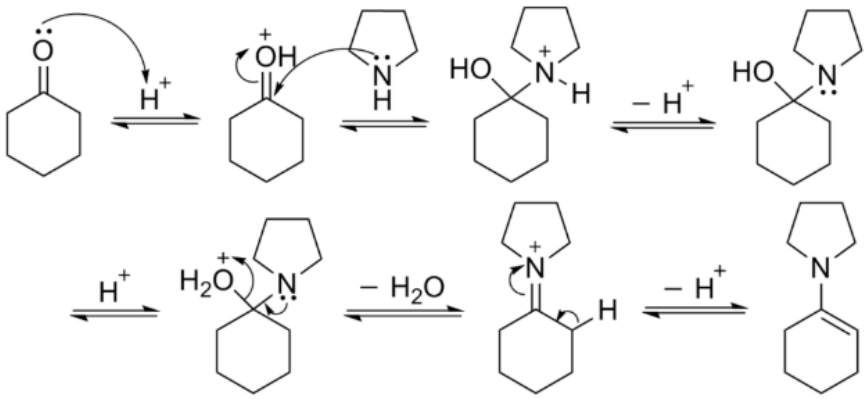
deux groupes carbonyles, comme il a été expose plus haut, Le contrôle du site de monoalkylation se fait par un ajustement du type et de la quantité de la base.

I.4. La formation et l'alkylation des énamines

Le chauffage d'une amine secondaire avec une cétone ou un aldéhyde, en présence d'un catalyseur acide, provoque une condensation avec élimination d'eau. Le produit formé est une énamine, c'est-à-dire une vinylamine substituée.

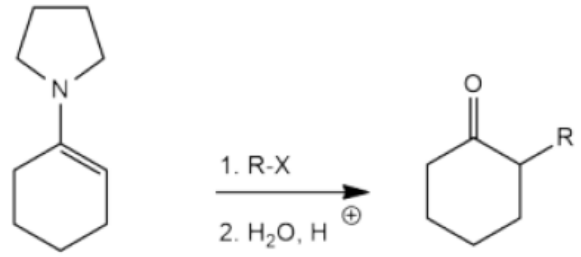


Mécanisme:

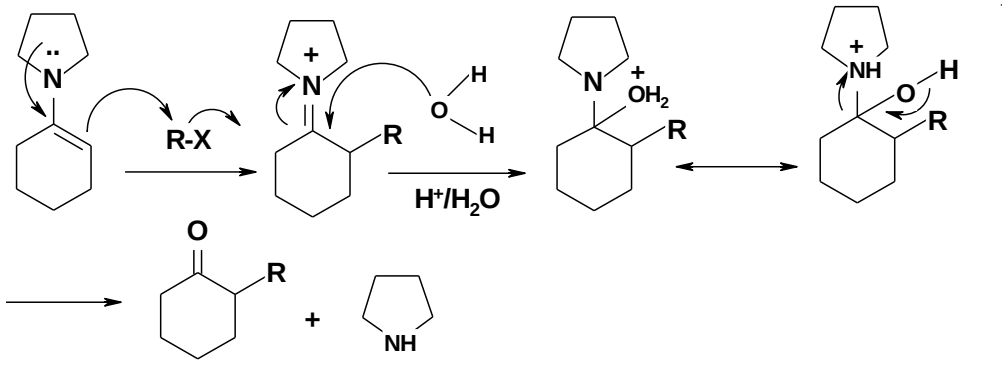


Dans une énamine, l'atome de carbone en β est un site nucléophile à cause de la conjugaison avec l'atome d'azote. La protonation des énamines a lieu sur le carbone en β et donne un ion iminium.

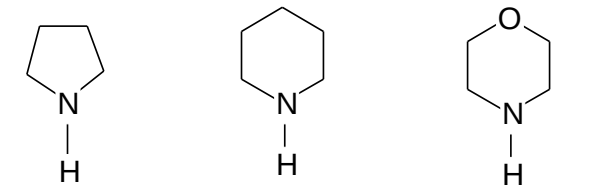
La nucleophilie des atomes de carbone en β rend les énamines utiles en synthèse dans des réactions d'alkylation. L'hydrolyse acide douce en fin de réaction, transforme l'ion iminium ou l'énamine en composé carbonylé alkylé correspondant.



Mécanisme



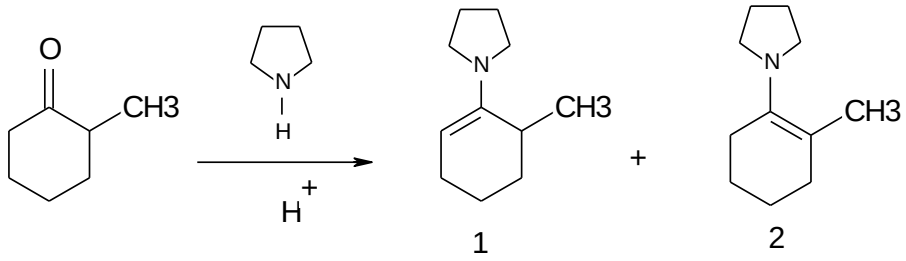
Les amines secondaires les plus souvent utilisés pour la préparation des énamines sont des amines cycliques coxvvine, la pipéridine, et la morpholine, parce leur structure cyclique rend plus nucléophile aussi bien l'amine de départ que l'énamine.



Les énamines dérivées des cyclohexanones ont suscité un intérêt particulier. Lors de la réaction entre la pyrrolidine et la 2-méthylcyclohexanone, l'énamine formée est principalement la structure **1**. La tendance à donner l'énamine la moins substituée est générale. Un effet stérique est responsable de cette préférence.

A cause de la prédominance de l'énamine la moins substituée, les allkylations ont essentiellement lieu sur le carbone en α le moins substitué. En

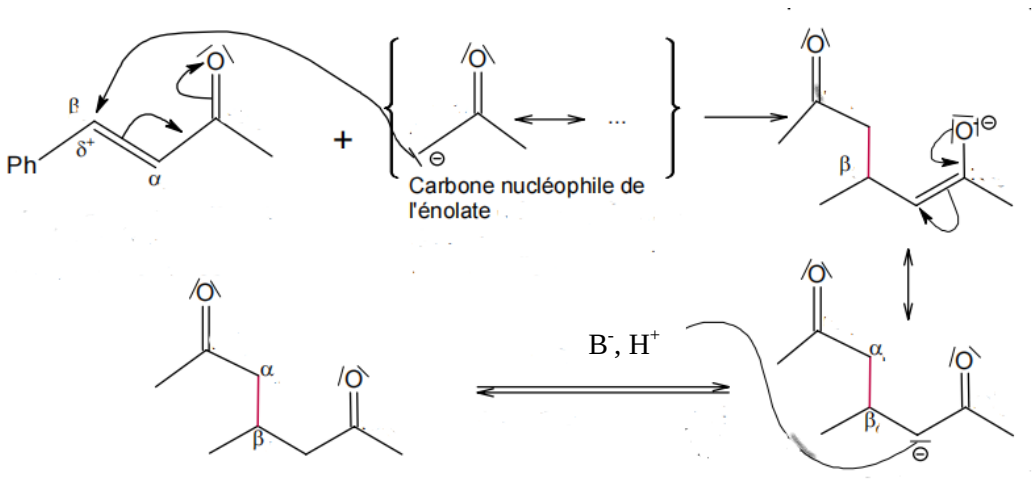
synthèse, on peut tirer un avantage de cette sélectivité pour préparer des cyclohexanones disubstituées 2,6.



I.5. Alkylation des énolates par addition conjuguée

L'addition conjugué est l'addition d'une espèce nucléophile carboné dans notre cas l'énolate sur une liaison multiple électrophile. Cette électrophile est généralement une cétone, un aldéhyde, un ester ou un nitrile α,β-insaturé, mais d'autres substituants électro-attracteurs, nitro ou sulfonyl activent également les doubles ou triples liaisons C-C. Une telles réaction est appelée **addition conjuguée** ou **réaction de Michael.** On remarque donc que le produit final de la réaction de Michaël contient **2 fonctions carbonyle C=O**, à 5 carbones de distance.

Mécanisme:



Les étapes sont toutes réversibles, avec une base en quantité catalytique, la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique de la formation de l'énolate. dans ces conditions, les nucléophiles les plus efficaces sont des

carbanions dérivés des composés assez acides, comme: les β-cétoesters ou les malonates.

Chapitre II:

Les réactions des nucléophiles carbonés sur les groupes carbonyles.

Parmi les réactions présentées dans ce chapitre figurent certaines des méthodes les plus utiles de formation de liaisons carbone-carbone en synthèse organique : **la condensation aldolique**, **Claisen**, **annélation de Robinson**, **la réaction de Wittig**, ainsi que d'autres transformations apparentées. Ces réactions ont en commun un même mécanisme fondamental : l'addition d'un nucléophile carboné sur un groupe carbonyle, permettant ainsi la création d'une nouvelle liaison C–C.

II.1. Condensation aldolique.

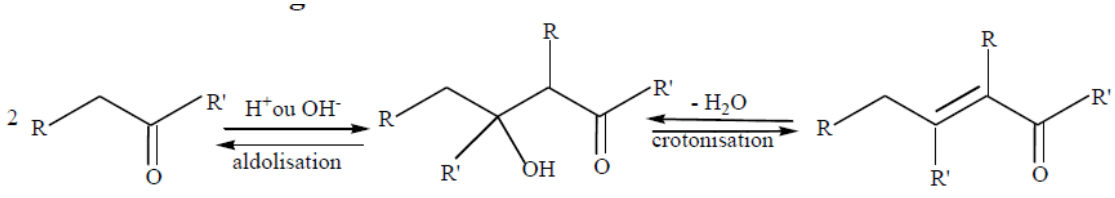
C'est une réaction catalysée par un acide ou une base, impliquant deux composés carbonylés. L'un agit comme nucléophile, l'autre comme électrophile. Il s'agit d'un cas d'autocondensation, où deux molécules identiques réagissent entre elles pour former un nouveau composé

Dans certaines conditions le produit de l'addition peut ensuite subir d'autres transformations, en particulier une déshydratation.

Le β-hydroxycétone (ou aldéhyde), communément appelé cétol ou aldols est stable à basse température. Autrement, si T>10°C, la crotonisation (élimination d'eau) est très favorisée, quasi spontanément pour conduire au dérivé carbonylé α-β insaturé thermodynamiquement plus stable.

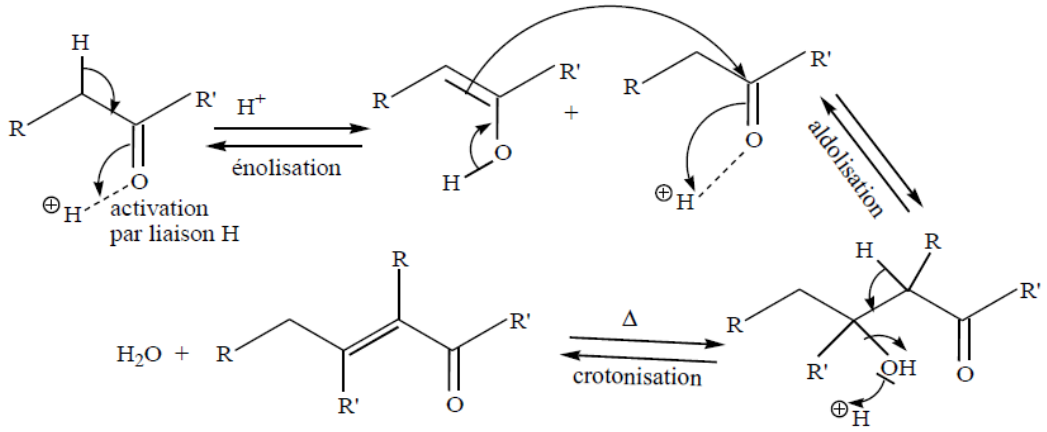
Cette réaction peut aussi se produire entre deux composés carbonylés différents ; on parle alors de **condensation aldolique mixte**.

Mécanisme général



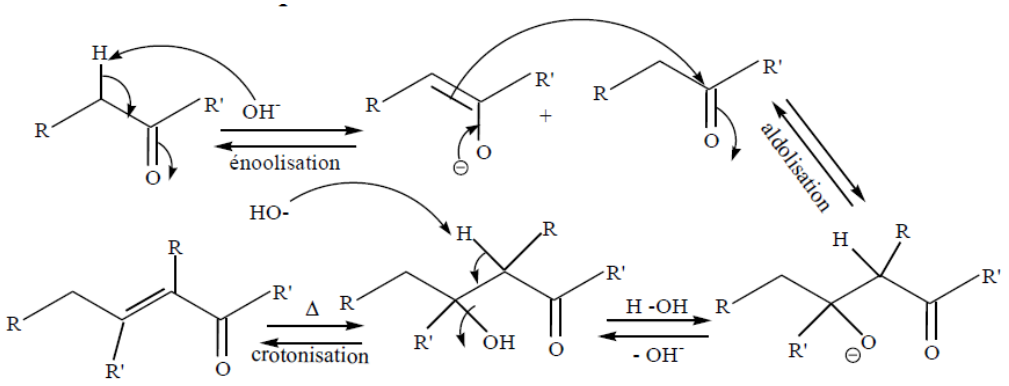
Mécanisme acido-catalysé

Le mécanisme de la réaction acido-catalysée implique la formation du tautomère énolique de composé carbonylé qui joue le rôle de nucléophile.



Mécanisme baso-catalysé

Dans des conditions de catalyse basique, il y a tout d'abord, la formation d'un ion énolate, suivie de l'addition de ce dernier sur le carbonyle.

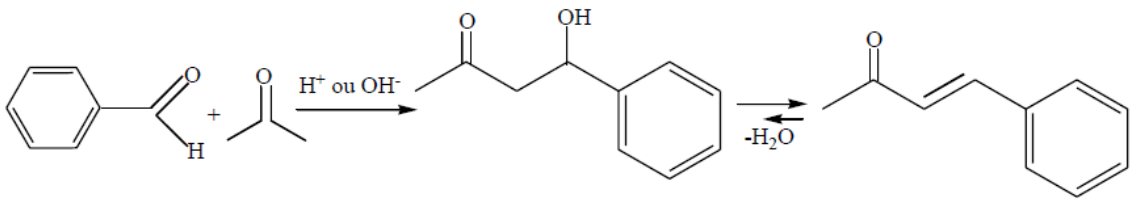


Ces réactions sont équilibrés et réversibles (elles s'effectuent sous contrôle thermodynamique).

II.2. Condensations aldoliques mixtes

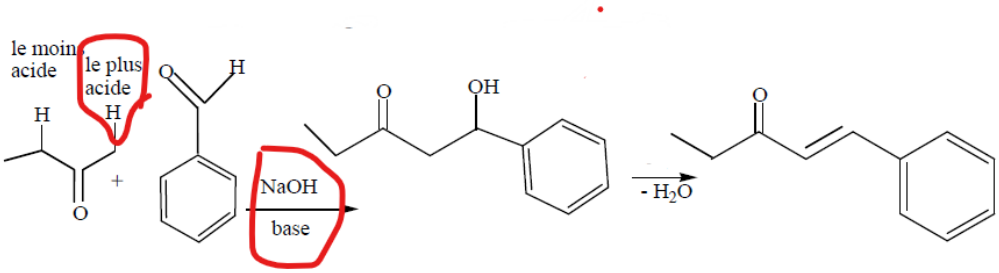
Les condensations entre deux composés carbonylés non identiques sont qualifiées de réactions aldoliques mixtes. Afin que cette réaction soit utile en

synthèse, il est nécessaire de pouvoir prédire quel composé carbonylé agira comme électrophile et lequel formera l'énolate. Une des condensations aldoliques mixtes les plus fréquentes implique un aldéhyde aromatique réagissant avec une **cétone** ou un aldéhyde aliphatique. Les aldéhydes aromatiques, n'étant pas énolisables, ne peuvent pas former d'énolates et ne jouent donc pas le rôle de nucléophile. Par ailleurs, la déshydratation du produit est fortement favorisée, car l'énone formée est stabilisée par conjugaison avec le noyau aromatique. Cette réaction est appelée condensation de **Claisen-Schmidt**.

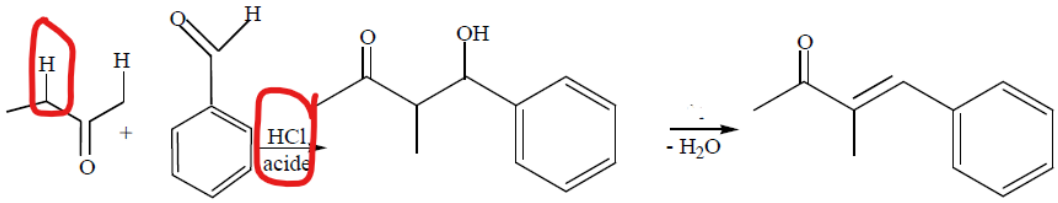


L'étude de la condensation du benzaldéhyde avec une cétone dialkylique dissymétrique indique que la catalyse basique favorise la réaction au niveau méthyle (le carbone le moins substitué), alors que la catalyse acide favorise la réaction au niveau du groupe méthylène (le carbone le plus substitué).

- Catalyse basique

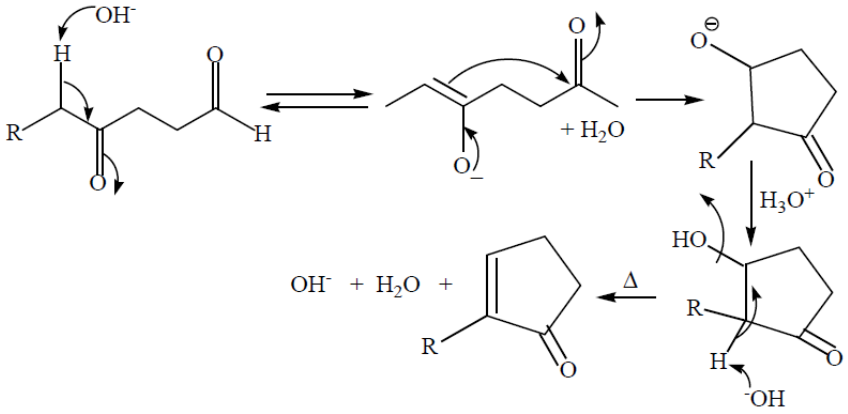


- Catalyse acide



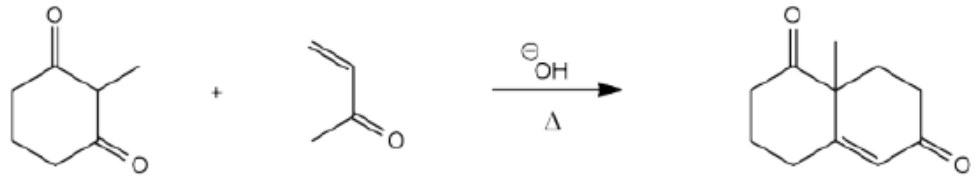
II.3. Condensation aldolique intramoléculaire et annellation de Robinson

Les méthodes permettant de réaliser la condensation aldolique peuvent être appliquées aux composés dicarbonylés dans lesquels les deux groupes sont convenablement disposés pour une réaction intramoléculaire. On peut former des cycles à 5 ou 6 carbones.

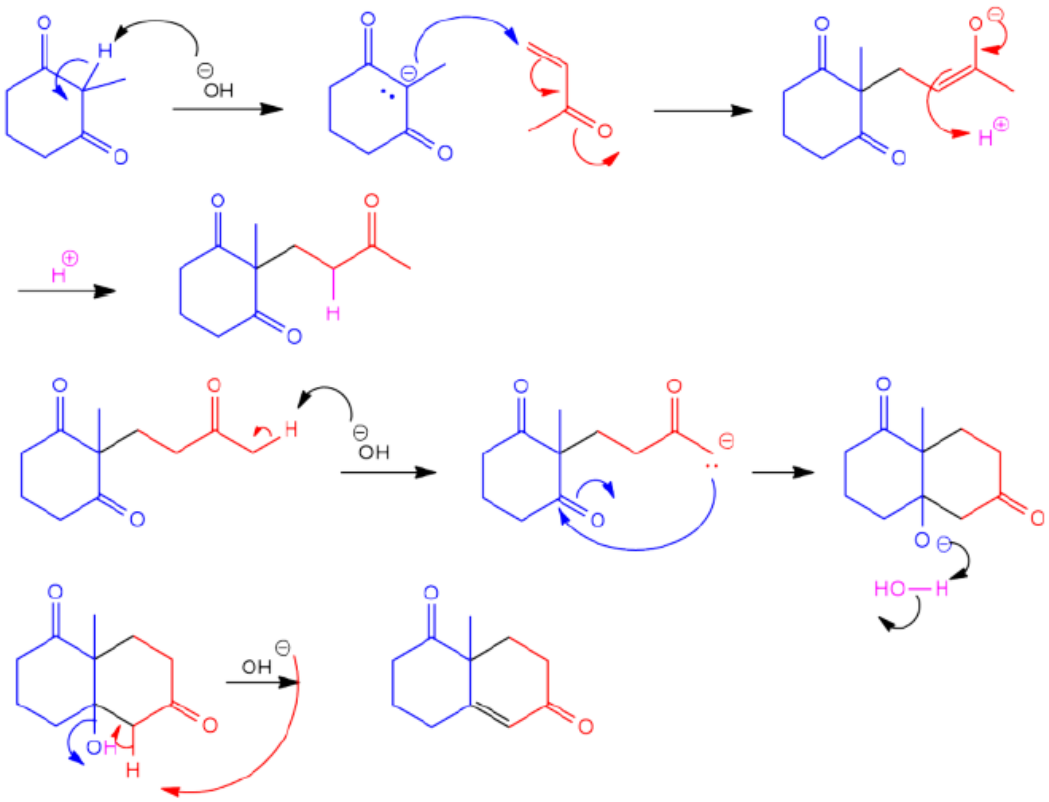


Il existe un exemple particulièrement important : **l'annellation de Robinson**. Cette procédure permet de construire un nouveau cycle à 6 chaînons à partir d'une cétone. La séquence réactionnelle commence par l'addition conjuguée de l'énolate sur la cétone méthylvinylcétone ou sur une énone similaire. Une cyclisation a lieu ensuite par condensation aldolique intramoléculaire. Une déshydratation se produit souvent donnant un dérivé de cyclohexénone.

- Exp:

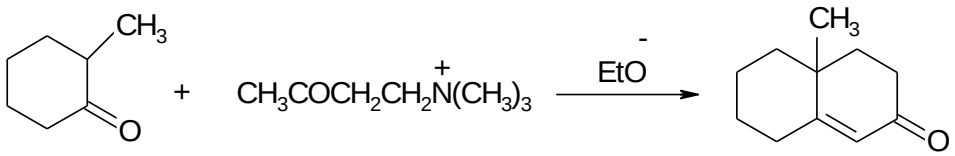


Mécanisme réactionnel:



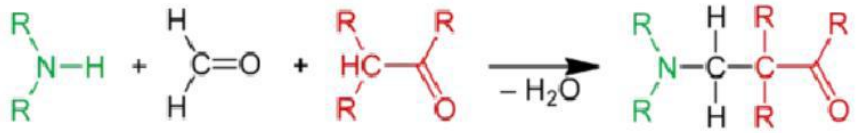
Un précurseur de la méthylvinylcétone, la 4-(triméthylamino)butan-2-one, a été utilisé comme réactif dans les premiers exemples de cette réaction. Ce composé engendre une méthylvinylcétone in situ, par une β-élimination.

Exp:

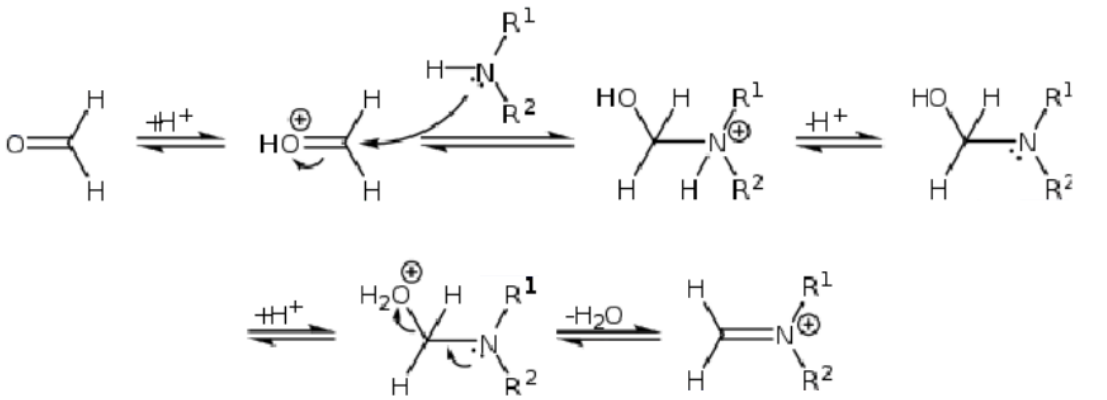


II.4. Réaction de Mannich

C' est une voie synthétique classique qui consiste à former des β-amino-cétones, dites bases de Mannich, en faisant réagir un composé carbonylé capable de s'énoliser avec un ion iminium. Elle permet d'obtenir les composés carbonylés β-*N*-méthylaminés correspondants.

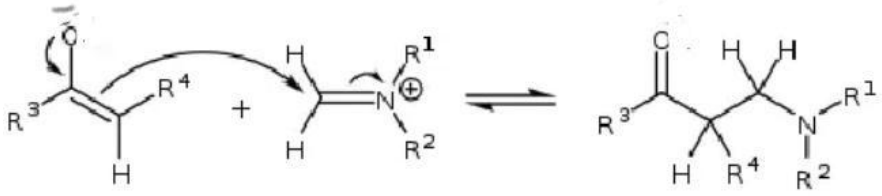


L'entité électrophile (ion iminium) est souvent produite in situ à partir du méthanal (formaldéhyde) et d'une amine.



La réaction est habituelement limitée aux amines secondaires, puisque une dialkylation peut se produire avec les amines primaires.

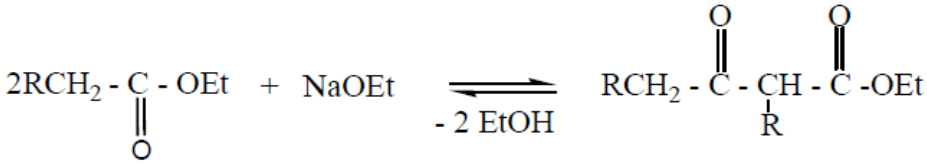
➢ **Mécanisme de la réaction:**



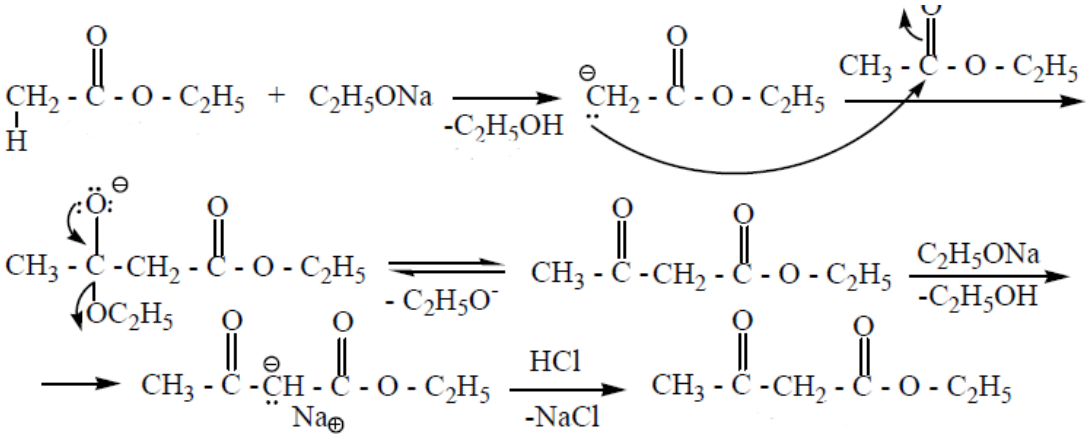
II.5. Condensation de Claisen

Les esters possédant un hydrogène en position α du groupe carbonyle peuvent, en présence d'une base de type alcoolate, donner lieu à une

condensation réversible, connue sous le nom de **condensation de Claisen**. Cette réaction conduit à la formation d'un β-cétoester.



Mécanisme de la réaction

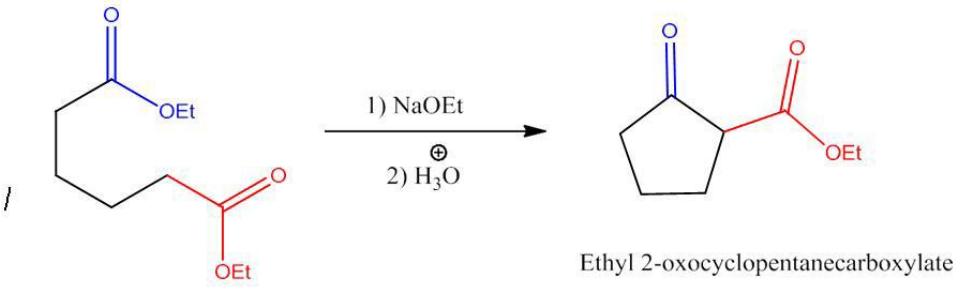


L'acétoacétate d'éthyle est plus acide qu'aucune autre des espèces présentes et il est converti en sa base conjuguée lors de l'étape finale. Il faut un équivalent complet, de base pour mener la réaction à son terme. Le β-cétoester produit est obtenu après neutralisation (traitement par H^+). En pratique, l'alcoolate utilisé comme base doit être le même que la portion alcoolique de l'ester afin d'empêcher les mélanges de produits résultant de l'interconversion d'esters.

II.6. Condensation de Dieckmann

La version intramoléculaire de la condensation des esters est la condensation Dieckmann. C'est une méthode importante pour la formation de cycles à 5 ou 6 chainons et on l'utilise occasionnellement pour la formation de cycles plus grands.

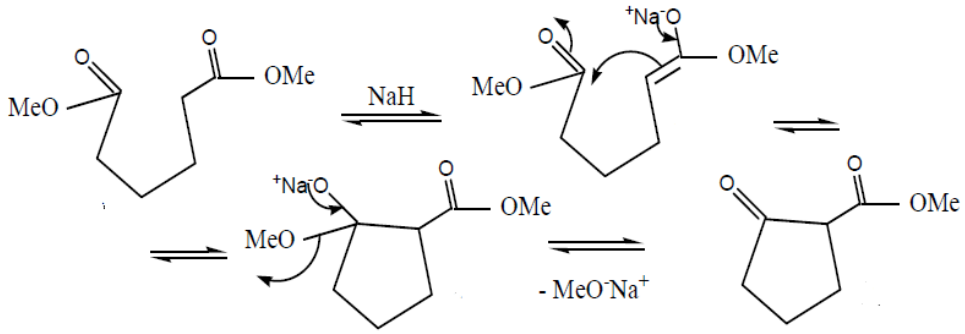
Exemples :



Diethyl hexanedioate
(1,6-Diester)

Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate

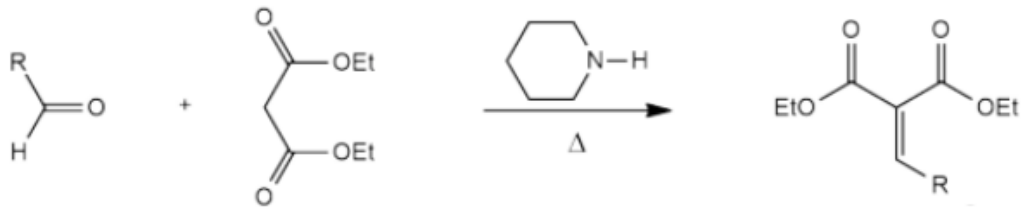
Mécanisme



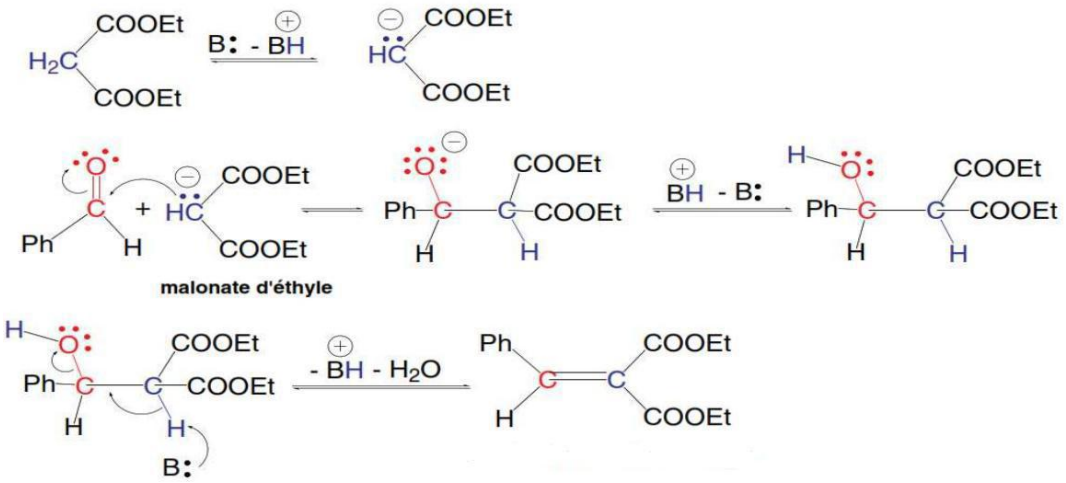
II.7. Réaction de Knoevenagel

Elle consiste à faire réagir un aldéhyde ou une cétone, de nature aliphatique ou aromatique, avec un composé portant deux groupes électroattracteurs (tels que ester, carboxyle, cyano ou nitro) fixés sur le même atome de carbone. Cette condensation permet d'obtenir une **oléfine disubstituée** stabilisée par ces groupes accepteurs.

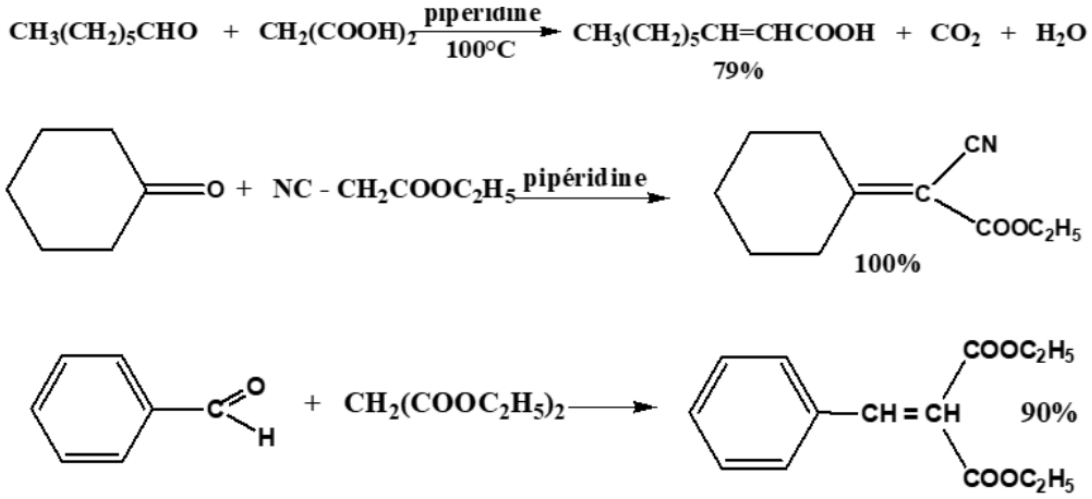
Parmi les bases couramment utilisées figurent la pyridine, la quinoléine, la pipéridine et la triéthylamine. Lorsqu'il s'agit d'aldéhydes aliphatiques, la pipéridine est généralement préférée pour mener la réaction.



Mécanisme



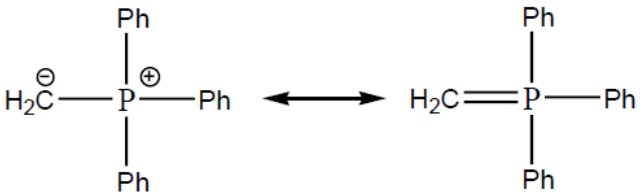
Cette réaction est couramment utilisée pour la préparation d'esters, d'acides, et de nitriles α,β-insaturés. Elle s'effectue dans un milieu faiblement basique, souvent en présence de pipéridine comme base.



II.8. La réaction de Wittig et réactions apparentées

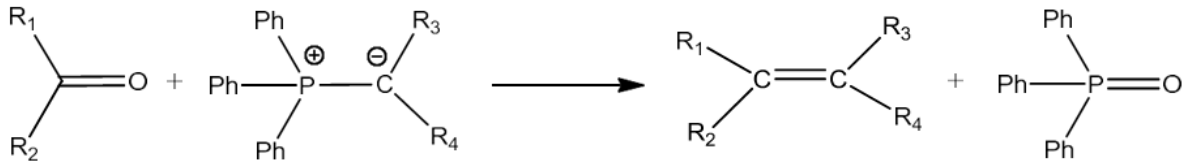
Elle consiste en l'addition d'un ylure de phosphore, un nucléophile carboné également connu sous le nom de réactif de Wittig, sur un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), aboutissant à la formation d'une double liaison carbone-carbone en remplacement du groupe carbonyle.

Un ylure est une molécule dont une structure limite de Lewis porte des charges opposées sur des atomes adjacents, Bien que cette définition regroupe d'autres classes de composés, nous nous limiterons ici aux ylures portant la charge négative sur le carbone. Les ylures de phosphore sont des composés habituellement stables, mais très réactifs. Ils peuvent être représentés par deux structures de Lewis limites, parfois appelées formes ylure et ylène. La forme ylène est pentavalente au niveau du phosphore. Les deux formes sont les suivantes :



forme "ylure" forme "ylène"

Le potentiel des ylures de phosphore en synthèse a été mis en lumière par G. Wittig, récompensé par le prix Nobel de chimie en 1979 pour avoir découvert une méthode innovante de préparation des alcènes via une réaction d'addition sur les composés carbonylés.



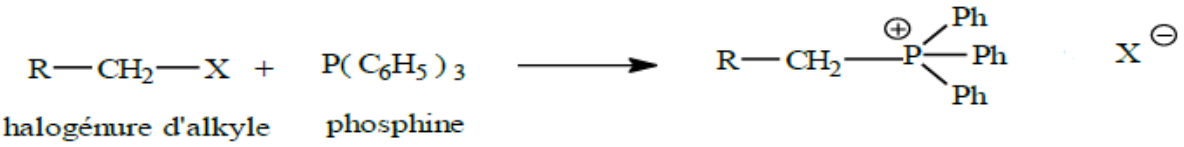
Réaction de Wittig

II.8. 1. Mécanisme de la réaction :

La réaction implique la préparation d'un ylure de phosphore, souvent synthétisé à partir de sels de phosphonium, qui sont eux-mêmes produits par la réaction entre la triphénylphosphine et un halogénure d'alkyle. Le mécanisme se déroule selon les étapes suivantes :

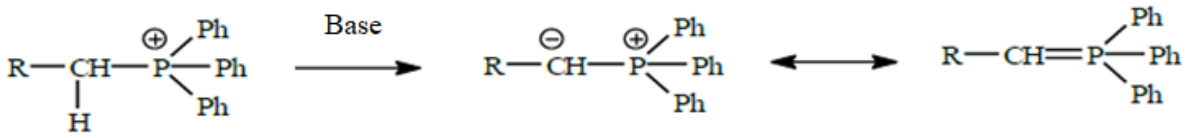
a. *Préparation du sel de phosphonium*

On prépare un sel de phosphonium quaternaire par substitution nucléophile de la triphénylphosphine sur un dérivé halogéné.



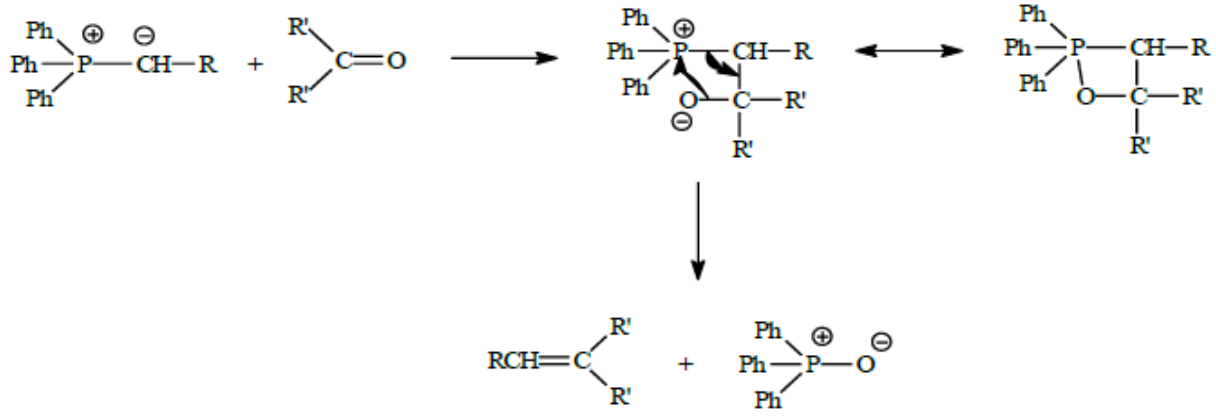
b. *Préparation de l'ylure de phosphore*

Cette étape correspond à l'élimination d'un proton sur le carbone α adjacent au phosphore, réalisée par une base forte, aboutissant à la formation d'un carbanion stabilisé par le phosphore.



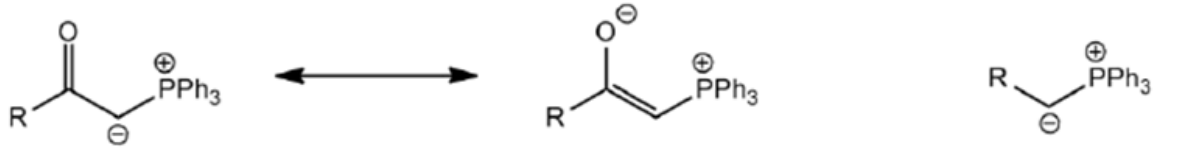
c. *Addition nucléophile*

La réaction débute par une attaque nucléophile de l'ylure de phosphore sur le groupe carbonyle, conduisant à la formation d'un intermédiaire dipolaire appelé bétaïne. Ce dernier subit une cyclisation pour former un oxaphosphétane, qui se décompose ensuite en deux produits : un alcène et de **l'**oxyde de triphénylphosphine**.**



II.8.2. Stéréosélectivité de la réaction de Wittig

La stéréosélectivité de la réaction est fortement influencée par les substituants liés au carbone de l'ylure. On classe ces derniers en deux grandes catégories : les **ylures stabilisés**, et les **ylures non stabilisés**.



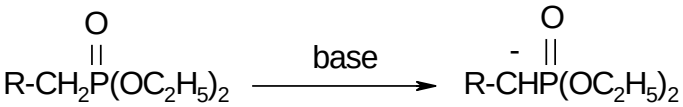
Ylures stabilisés **Ylures non stabilisés**
R=alkyl, H, aryle

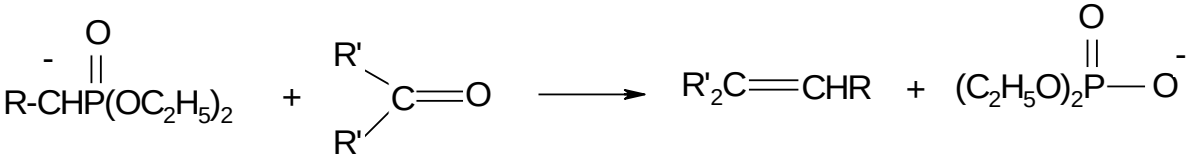
On peut généraliser en disant que les ylures stabilisés (porteurs de groupement électroattracteurs d'électrons) donnent avant tout l'alcène E , alors que les ylures stabilisés (porteurs de substituants non polaires comme: H, alkyle et aryle), sont très réactifs et donne principalement l'alcène Z.

II.8.3. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Il s'agit d'une variante de la réaction de Wittig, connue sous l'abréviation HWE. Elle implique l'utilisation des carbanions phosphonates à la place de l'ylure de phosphore. Les carbanions phosphonates sont formés par action des bases fortes sur les alkylphosphonates, eux mêmes produits par réaction d'un halogénure d'alkyle avec une phosphite d'alkyle.



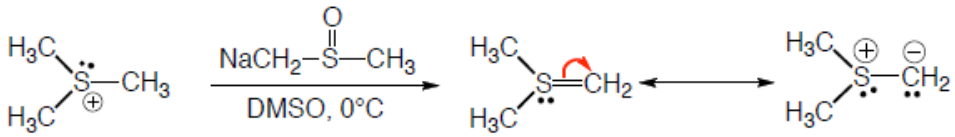




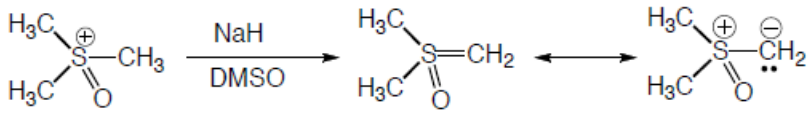
II.9. Les ylures de soufres

Ils suivent les ylures de phosphore pour leur importance en synthèse. Le méthylure de diméthylsulfonium et le méthylure de diméthylsulfoxonium sont particulièrement utiles. Ces réactifs sont préparés par déprotonation des sels de sulfonium correspondants.

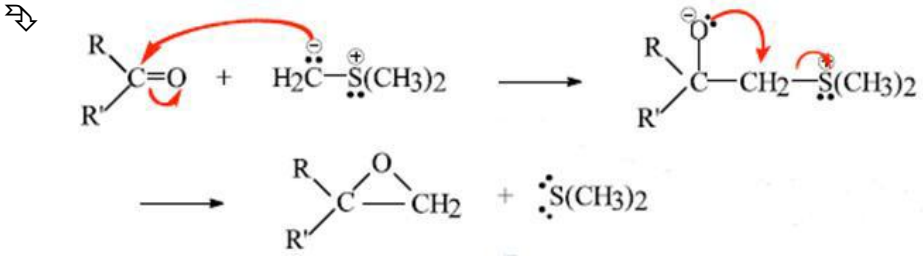
L'ylure de méthylure de diméthylsulfonium est formé par déprotonation par une base forte, comme le dimsyl sodium.

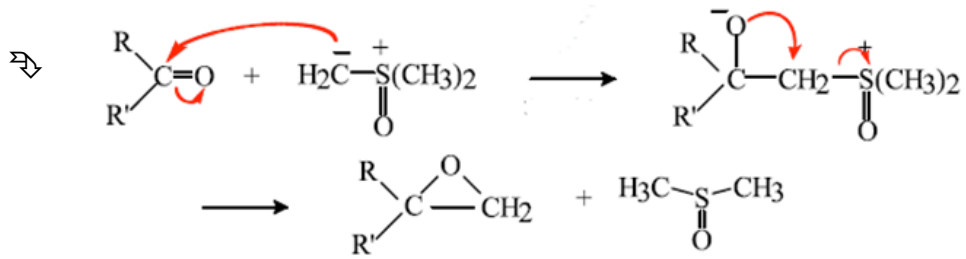


Un autre ylure de soufre important est l'analogue oxydé du précédent, préparé à partir du sel du triméthylsulfoxonium, et appelé méthylure de diméthylsulfoxonium.

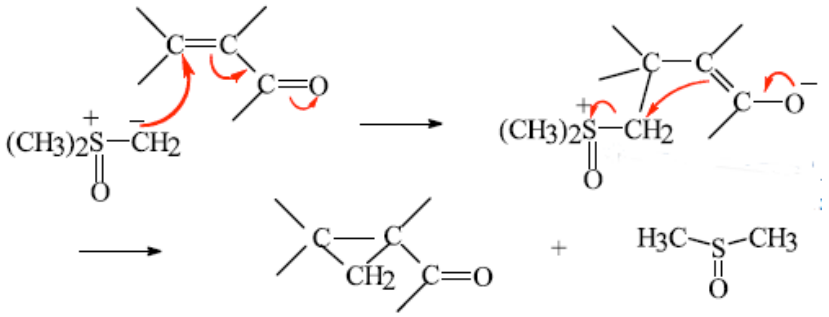


Une différence majeure existe entre les réactions des ylures de soufre et celles de leurs analogues phosphorés. Alors que ces derniers réagissent avec les composés carbonylés pour former des alcènes, le méthylure de diméthylsulfonium et le méthylure de diméthylsulfoxonium conduisent à la formation d'époxydes, notamment parce qu'ils ne subissent pas de syn-élimination à quatre centres.

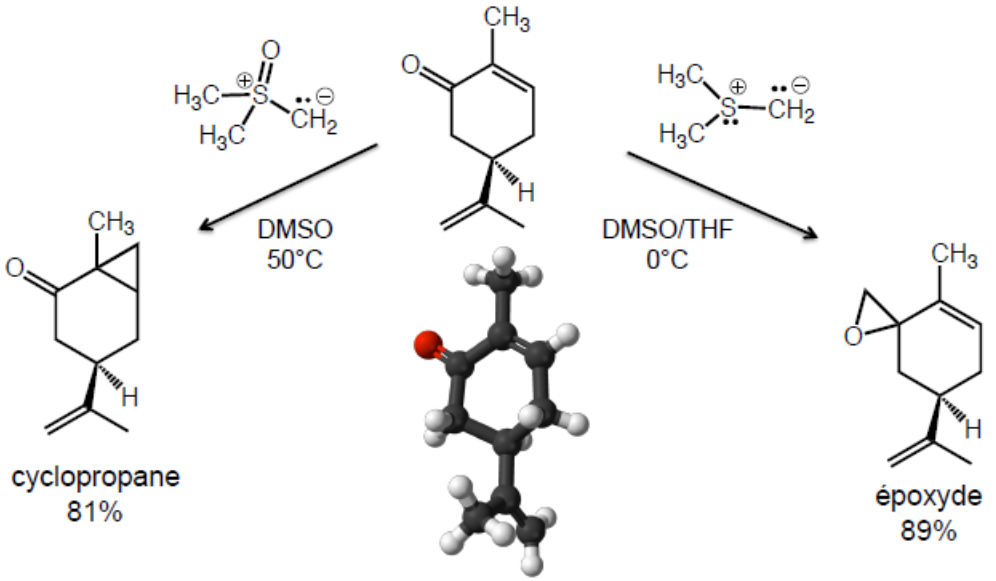




Une différence notable se manifeste dans la réactivité de ces deux composés sulfurés avec les carbonyles α,β-insaturés. L'ylure de sulfonium réagit par addition 1,2, formant un époxyde comme précédemment, tandis que celui de sulfoxonium suit une addition 1,4, aboutissant à la formation d'un cyclopropane au lieu d'un époxyde.



Exemple : l'addition d'un ylure de sulfonium ou d'un ylure de sulfoxonium sur la carvone ne donne pas le même produit.



Chapitre III:

Interconversion de groupes fonctionnels par substitution nucléophile

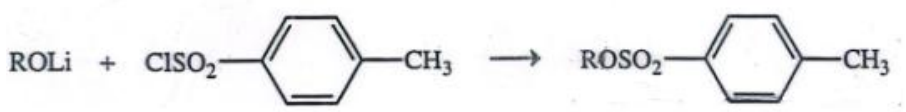
Les deux premiers chapitres ont porté sur la formation de liaisons carbone-carbone via des réactions où le carbone joue le rôle de nucléophile. Le chapitre 1 s'est concentré sur les attaques des carbanions sur des centres sp^3, tandis que le chapitre 2 a traité des réactions sur des centres sp^2, principalement les groupes carbonyles. Ce chapitre traite des nucléophiles non carbonés, souvent utilisés en synthèse organique pour réaliser des substitutions nucléophiles sur des centres sp3 ou sp2 permettant ainsi l'interconversion de différents groupes fonctionnels

III.1. Conversion des alcools en agents alkylants

La conversion d'alcools en agents alkylants est une étape clé dans la synthèse de nombreux composés organiques, permettant la création de liaisons carbone-carbone et l'introduction de groupes fonctionnels spécifiques. Plusieurs méthodes existent pour convertir un alcool en agent alkylant, dont les plus courantes sont :

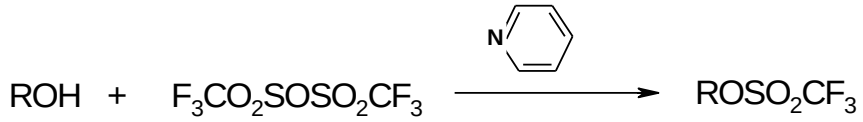
III.1.1. Esters sulfoniques

La transformation des alcool en sulfonates permet d'introduire un excellent groupe sortant sur une chaîne alkylée. les *p*-toluènesulfonate (tosylate) et métanesulfonates (mésylate) sont les plus souvent utilisés. La méthode classique d'introduire un groupe tosyle ou mésyle consiste à faire réagir l'alcool avec un chlorure de sulfonyle, généralement en présence d'une base faible. Une autre méthode de préparation des mésylates ou des tosylates consiste à transformer d'abord l'alcool en alcoolate lithié, puis à le faire réagir avec le chlorure de sulfonyle.



Les trifluorométhanesulfonates des alcools alkyliques et allyliques sont

préparés par réaction des alcools correspondant avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence de la pyridine.



III.1.2. Halogénures

La transformation des alcools en halogénures d'alkyle est une étape clé pour les réaction de formation de liaison C-C par substitution nucléophile. le choix du réactif dépend de la nature de l'alcool et des groupes fonctionnels présents. Les alcools primaires sont généralement transformés en bromures par l'acide bromhydrique concentré chaud ou en chlorures via le réactif de Lucas ($HCl/ZnCl_2$). Ces méthodes exigent des conditions acides sévères, adaptées uniquement aux substrats résistants aux acides.

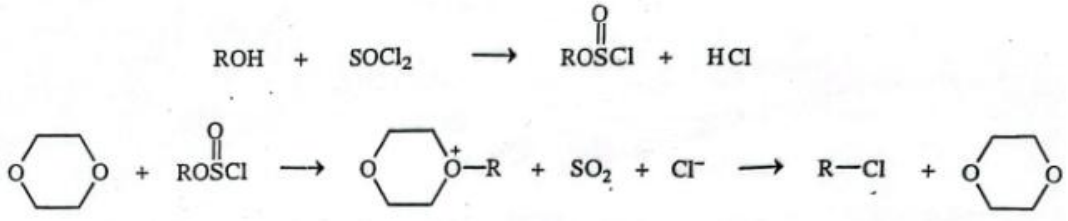
Une autre méthode générale pour transformer les alcools en halogénures d'alkyle consiste à utiliser des halogénures d'élément non métalliques tels que le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore.

a. Avec le chlorure de thionyle ($SOCl_2$)

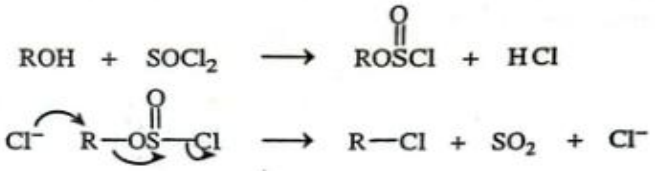
Les alcools qui ne sont pas ni sensibles aux acides, ni sujets aux réarrangements peuvent être transformés en chlorures d'alkyle par réaction avec le chlorure de thionyle. Cette réaction passe par la formation d'un intermédiaire **chlorosulfite**.

Deux mécanismes sont possibles pour la suite de la réaction:

➢ Dans des solvants nucléophiles comme le dioxane, le solvant participe à la réaction, ce qui peut conduire à une **rétention de configuration**.

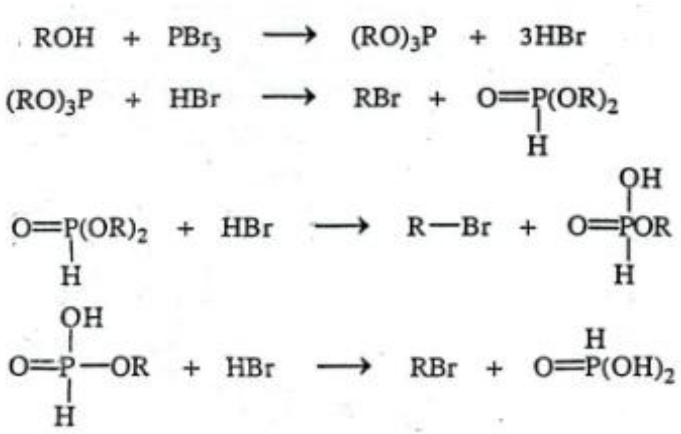


➢ En l'absence de participation de solvant, le mécanisme implique une attaque nucléophile de l'ion chlorure ce qui conduit au chlorure d'alkyle attendu présentant une **inversion de configuration**.



b. Avec le tribromure de phosphore (PBr_3)

Lorsqu'un alcool réagit avec le tribromure de phosphore (PBr_3), il se forme d'abord un phosphite, par remplacement progressif des atomes de brome par des groupes alkoxy (OR). Si la réaction est réalisée en présence d'une amine, celle-ci neutralise le HBr produit, ce qui empêche la suite de la réaction. Le phosphite formé reste alors stable et la transformation s'arrête à ce stade. En revanche, en absence d'amine, le bromure d'hydrogène formé protonne le phosphite, rendant les groupes alkyle activés pour des substitutions nucléophiles par l'ion Br^- et chaque groupe alkyle est successivement converti en halogénure d'alkyle (R–Br), selon un mécanisme de type SN2. La force motrice de cette réaction réside dans la formation d'une liaison phosphoryle (P=O) très stable ce qui rend la rupture de la liaison C–O favorable.

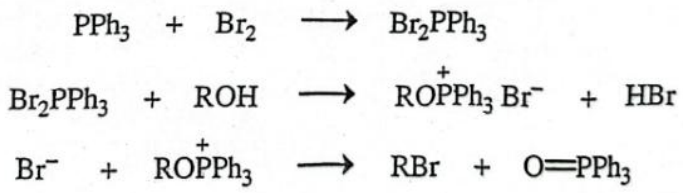


L'attaque dorsale dorsale lors de la formation de la liaison C-Br entraîne

en principe une inversion de configuration.

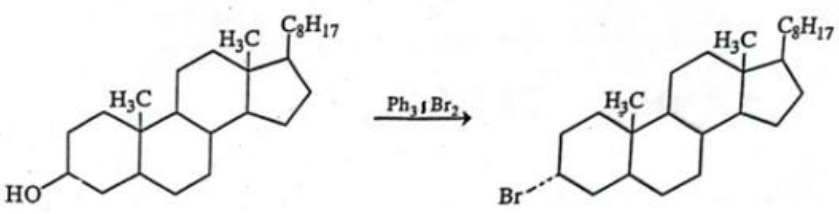
c. Avec d'autres réactifs

Une approche générale et efficace consiste à transformer les alcools en ions alcoxyphosphonium, particulièrement réactifs vis-à-vis des nucléophiles. La substitution est favorisée par la formation d'une liaison phosphoryle thermodynamiquement stable, qui constitue la principale force motrice de la réaction. Une grande variété d'espèces peut jouer le rôle d'électrophile dans le mécanisme général. Les méthodes les plus efficaces pour la synthèse des halogénures reposent principalement sur l'utilisation d'halogènes élémentaires, de sources d'halogène électrophile, ainsi que de l'azodicarboxylate de diéthyle.



La stéréochimie globale du processus est l'inversion de configuration.

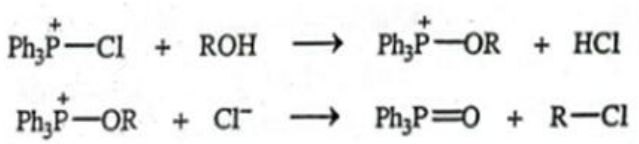
Exp:



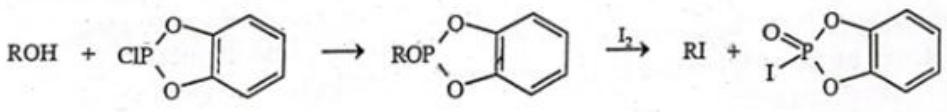
Le dichlorure de triphénylphosphine réagit de manière similaire aux alcools et permet la préparation de chlorures d'alkyle. Les méthodes les plus adoptés pour convertir un alcool en chlorure reposent sur la formation in situ d'un ion chlorophosphonium, obtenu par réaction du triphénylphosphine avec un agent chloré tel que le tétrachlorure de carbone ou l'hexachloroacétone.

Cet ion chlorophosphonium réagit ensuite avec l'alcool pour former un

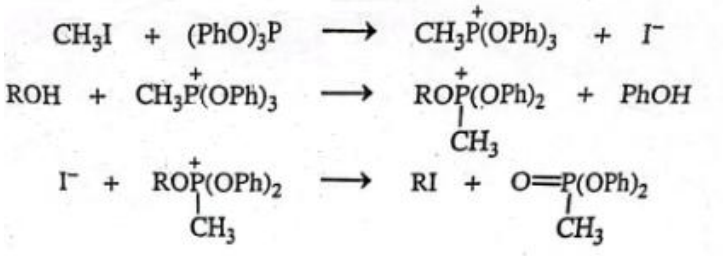
intermédiaire alcoxyphosphonium, qui subit une substitution nucléophile menant au chlorure d'alkyle.



Certains procédés de conversion des alcools en iodures reposent sur la formation d'intermédiaires alcoxyphosphonium. L'un d'eux implique la formation d'un phosphite cyclique à partir de l'alcool et de la phosphorochloridite d'o-phénylène, puis son traitement par l'iode pour obtenir l'iodure d'alkyle.

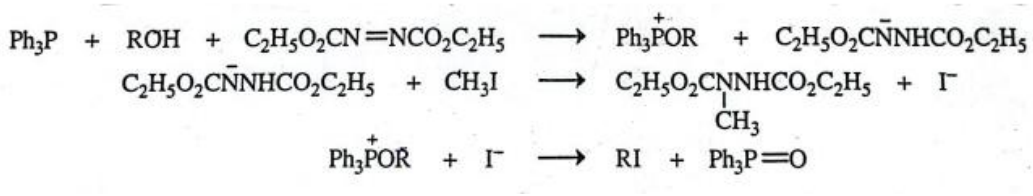


Une méthode similaire consiste à chauffer l'alcool en présence d'un adduit obtenu à partir de triphénylphosphite et d'iodure de méthyle. Cette réaction conduit à la formation d'un intermédiaire réactif de type alcoxyphosphonium, résultant du déplacement d'un groupe phénoxy sur l'atome de phosphore.

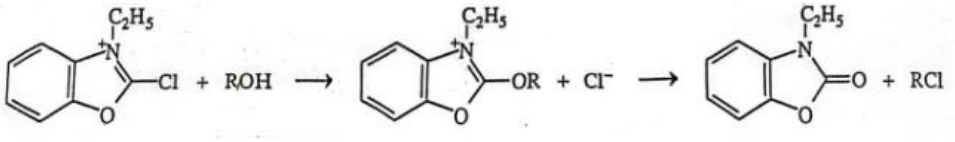


Une autre procédure très douce de conversion les alcools en iodures, fait intervenir le couple de Mitsunobu: (triphenylphosphine / l'azodicarboxylate de

diéthyle) avec l'iodure de méthyle. Cette réaction aboutit à une inversion nette de configuration.



Il existe un processus doux qui transforme les alcools en bons groupes partants grâce au cation hétérocyclique 2-chloro-3-éthylbenzoxazolium, menant un chlorure d'alkyle et la 3-éthylbenzoxazolinone.



III.2. Introduction de groupes fonctionnels par substitution nucléophile.

Les réactions de substitution nucléophile, occupent une place essentielle en synthèse organique. Parmi ces réactions, le mécanisme bimoléculaire (SN2) est particulièrement prisé, notamment parce qu'il permet une prédiction fiable de la stéréochimie des produits et évite la formation d'intermédiaires carbocations, souvent instables. Ces avantages font du mécanisme SN2 une stratégie privilégiée pour la préparation de nombreux composés organiques.

III.2.1. Effets généraux du solvant

Dans une perspective de synthèse organique préparative, le choix judicieux des conditions de réaction est crustal pour favoriser une des substitutions nucléophile efficace. L'objectif est de favoriser la rencontre réactive entre le nucléophile et le groupe partant, en accélérant la vitesse de réaction tout en réduisant la compétition avec les réactions secondaires.

a. Réactivité des groupes partants

Dans les réactions de type SN2, l'ordre général de réactivité est le suivant: :RSO_3^- (sulfonates) > I^- > Br^- > Cl^-.

- Les mésylates, tosylates, iodures et bromures sont couramment utilisés car ils offrent un bon compromis entre stabilité et réactivité.
- Les chlorures, moins réactifs, sont réservés à des substrats activés comme allyles ou benzyles.

b. Importance du solvant dans la réactivité

Plusieurs règles générales peuvent être établie concernant le rôle de solvants dans réactions de substitution nucléophile.

- **Solvants inadéquats:** hydrocarbures, hydrocarbures halogénés, éthers. Ces solvants présentent une faibles polarité, donc une mauvaise solvatation et faibles solubilité des ions.
- **Solvants faiblement polaires:** acétone et acétonitrile : un peu plus polaires, mais la solubilité des sels y reste limitée.
- **Solvants hydroxyliques (protiques):** les alcools sont de bons solvants des sels, mais entraînent une solvatation forte des anions, ce qui diminue leur nucléophilie.
- **Solvants polaires aprotiques (idéaux pour SN2):** DMF (diméthylformamide) et DMSO (diméthylsulfoxyde), HMPT (hexaméthylphosphorotriamide), NMP (N-méthylpyrrolidinone): ces solvants ont la capacité de solvater fortement les cations (Na^+, K^+...) tout en laissant les anions libres et donc plus réactif.

La forte solubilité de ces solvants dans l'eau, combinée à leur point d'ébullition élevé, peut compliquer les étapes de séparation et de purification des produits.

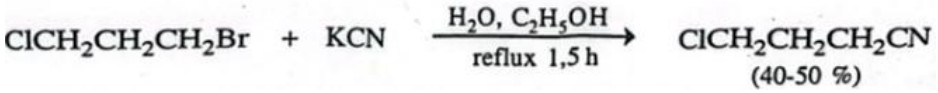
Outre l'utilisation des effets de solvant, la réactivité dans les substitutions nucléophiles peut être renforcée par l'emploi d'éthers-couronnes ou de catalyseurs à transfert de phase (des substances ioniques habituellement des sels quatérnaires d'ammonium ou de phosphonium avec un chaîne carbonés assez longe). Les éthers-couronnes, polyéthers cycliques, facilitent la réaction en complexant les cations, ce qui libère les anions et renforce leur nucléophilie.

III.2.2. Les nucléophiles azotés

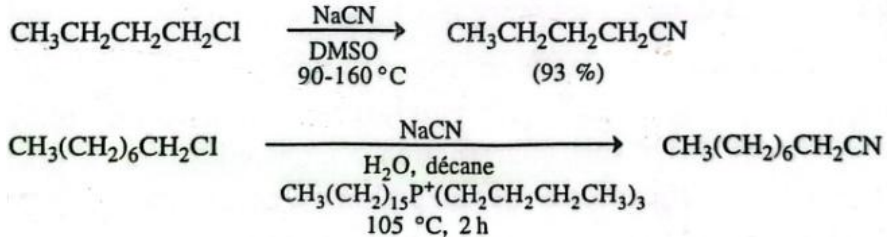
La substitution nucléophile est un outil fondamental en chimie organique pour introduire un atome d'azote dans une molécules carboné saturée. Elle permet notamment de convertir un halogénure d'alkyle ou un dérivé activé (tosylate, mésylate, etc...) en un composé azoté en utilisant un nucléophile azoté.

a. Les nitriles

Le remplacement d'un halogénure ou d'un tosylate par l'ion cyanure (NaCN ou KCN) est une réaction classique en synthèse organique. Elle permet d'allonger la chaîne carbonée d'un carbone et de former aisément des nitriles, lesquels servent de précurseurs pour la synthèse d'amines ou de dérivés d'acides carboxyliques.

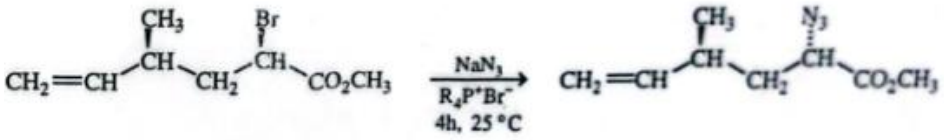


La conversion des halogénures d'alkyle en nitriles est plus rapide dans des solvants aprotique polaires comme le DMSO, où les chlorures primaires réagissent en moins d'une heure à 90–160 °C. L'utilisation d'une catalyse à transfert de phase (par exemple avec le bromure d'hexadécyltributylphosphonium) permet d'obtenir des rendements élevés.

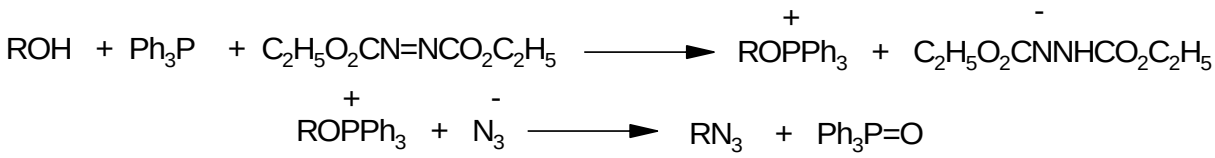


b. Les azotures

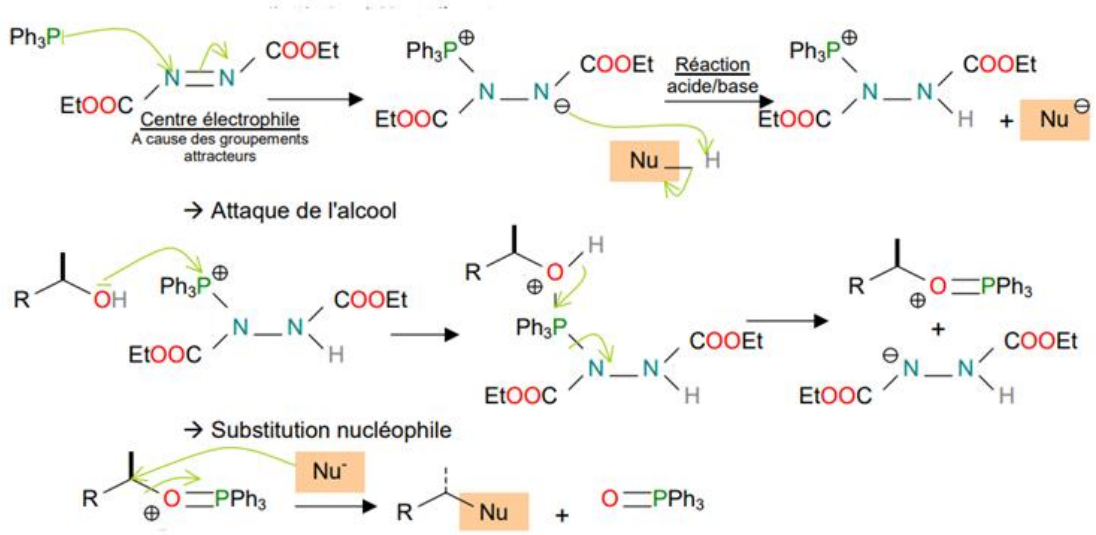
Les azotures sont des intermédiaires précieux pour la synthèse de composés azotés. Ils peuvent subir des réactions de cycloaddition ou être réduits en amines primaires. On les introduit généralement par substitution nucléophile entre des halogénure d'alkyle avec de l'azoture de sodium.



Ils peuvent aussi être préparés directement à partir des alcools en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle. Dans ces conditions la (réaction de Mitsunobu), l'acide azothydrique (HN_3) peut servir de source d'ions azoture.

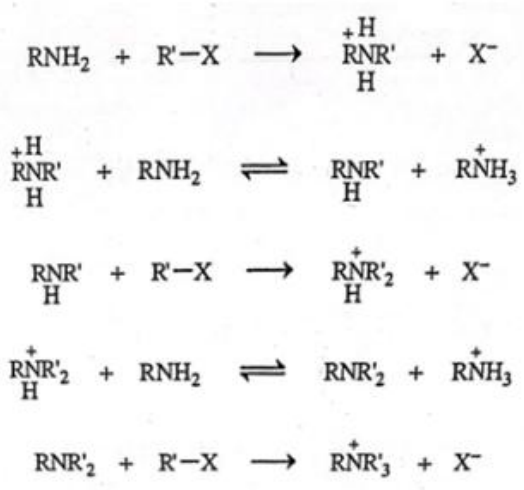


Mécanisme

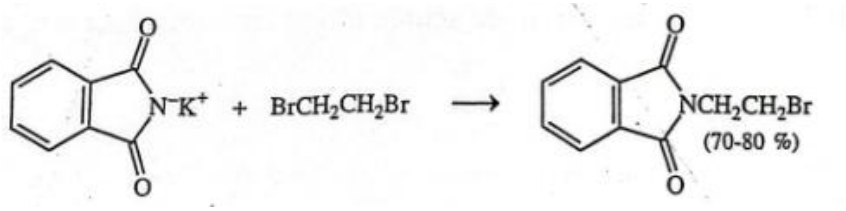


c. Les amines

l'alkylation des amines par les halogénures est une réaction difficile à contrôler en raison du risque de suralkylation qui peut aboutir au sel d'ammonium quaternaire en présence d'un excès d'halogénure d'alkyle.



Les amides sont des nucléophile relativement faible et réagissent lentement avec les halogénures d'alkyle. En revanche, leurs anions obtenus par déprotonation sont bien plus réactifs. La réaction de Gabriel, qui permet la synthèse des amines à partir du phtalimide en est une illustration.



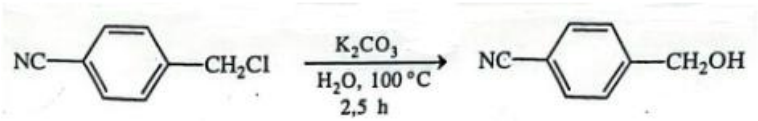
III.2.3. Les nucléophiles oxygénés

En synthèse organique, les principaux nucléophiles oxygénés sont :

- l'ion hydroxyde (HO^-) ou l'eau (H_2O) → donnent des alcools
- les ions alcoolates (RO^-) → donnent des éthers
- les anions carboxylates ($RCOO^-$) → donnent des esters

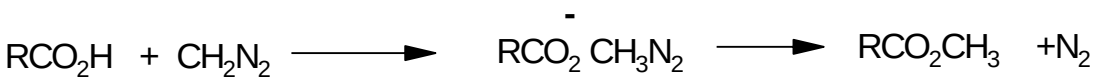
Ces espèces, en plus de leur rôle de nucléophiles, sont aussi basiques, ainsi, le choix des conditions expérimentales est crucial pour favoriser la substitution plutôt que l'élimination.

a. L'ion hydroxyde:. les halogénures de benzyle s'hydrolysent facilement en alcools benzylés avec de bons rendements.



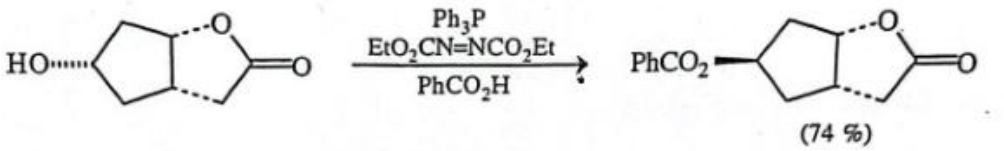
b. les ions alcoolates: La formation d'éthers par alkylation d'alcoolates est une réaction très utilisée en synthèse organique. Ainsi, les phénols sont fréquemment convertis en méthoxyarènes à l'aide d'agents alkylants tels que l'iodométhane, le tosylate de méthyle ou le diméthylsulfate, en les présence d'une base faible comme le carbonate de sodium ou de potassium

c. les anions carboxylates: Deux grandes méthodes utilisent un mécanisme de type substitution nucléophile, la première utilise le diazométhane (CH_2N_2). L'inconvénient principale de cette méthode est la toxicité du diazométane .



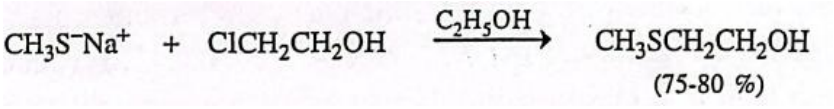
La seconde est l'alkylation des anions carboxylates par des halogénures ou des sulfonates. cette méthode est utilisée pour des travaux à grande échelles. Les anions carboxylates sont des nucléophiles peu réactifs, cependant leur réactivité peut être améliorée en utilisant des solvants aprotiques polaires ou des catalyseurs comme les éthers-couronnes. Les sels de césium sont particulièrement efficace, leurs réactivité est due à la solubilité élevée et l'absence de couplage d'ions avec l'anion.

Lorsqu'il est nécessaire d'inverser la configuration au niveau d'un centre substitué par l'oxygène, on peut l'activer par une substitution par un ion carboxylate. Ceci peut être réaliser à l'aide des réactifs de Mitsunobu.

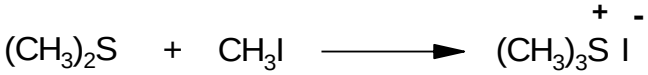


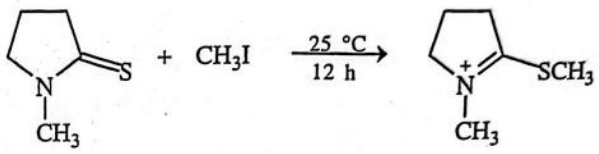
III.2.4. Les nucléophiles soufrés

Les anions thiolates, issus de la déprotonation des thiols, sont des nucléophiles puissants qui réagissent facilement avec les halogénures.

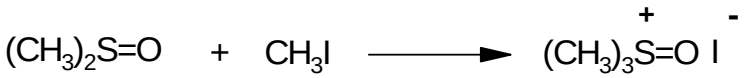


Les composés soufrés neutres sont également de bon nucléophiles, les sulfures et les thioamides réagissent avec l'iodure de méthyle en formant des sels.



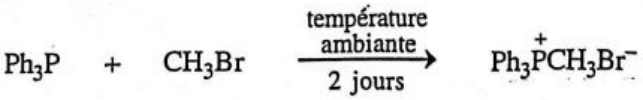


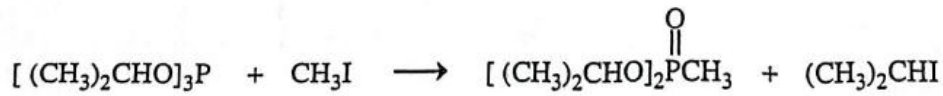
Bien que leurs nucléophilie soit réduite par la présence de l'atome de l'oxygène, les sulfoxydes peuvent être alkylés par l'iodure de méthyle. il se forme des sels de sulfoxonium, qui jouent un rôle important dans diverses transformations en synthèse.



III.2.5. Les nucléophiles phosphorés

Les composés phosphorés, qu'ils soit neutre ou anioniques, agissent comme de bon nucléophiles envers les halogénures d'alkyles. Ces réactions déjà abordés au chapitres 2, permettent notamment la formation d'intermédiaires clés comme les sels de phosphonium ou les phosphonates, essentiels dans les réactions de Wittig.



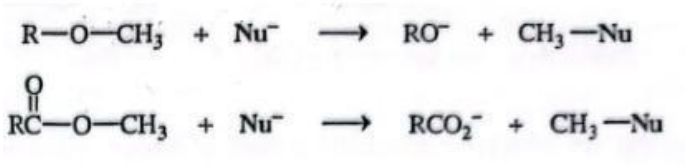


III.3. Clivage nucléophiles des liaisons carbone-oxygène des éthers et des esters.

En chimie organiques, les liaisons carbone-oxygènes dans les éthers et les esters peuvent être rompues (clivées) par des substitution nucléophiles. ces transformations sont utiles pour:

- transformer ou révéler des groupes fonctionnels masqués.
- Générer des alcools, phénols, acides carboxyliques, ou halogénures d'alkyle.

- accéder à des composés plus réactifs ou facilement modifiables.

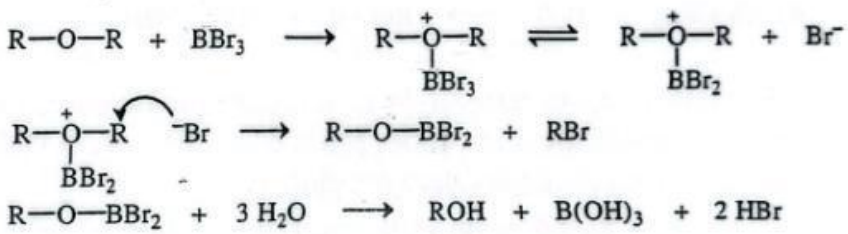


III.3.1.Clivage nucléophiles des éthers

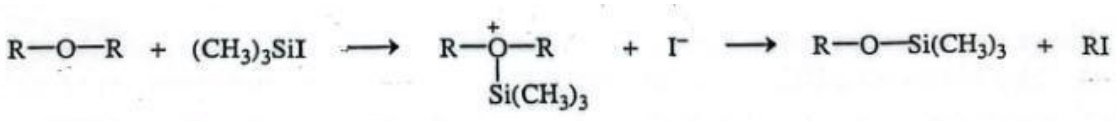
Les éthers sont généralement stables, mais peuvent être clivés dans des conditions fortes.

La scission des éthers à l'aide d'halogénures d'hydrogène concentrés (comme HBr ou HI) est une méthode classique, mais trop agressive pour les molécules polyfonctionnels, afin de préserver l'intégrité de ces composés polyfonctionnels, des réactifs plus doux ont été développés. Parmi eux, on compte le tribromure de bore, l'iodure de triméthylsilyle, ainsi que le trifluorure de bore qui est employé en présence de thiols

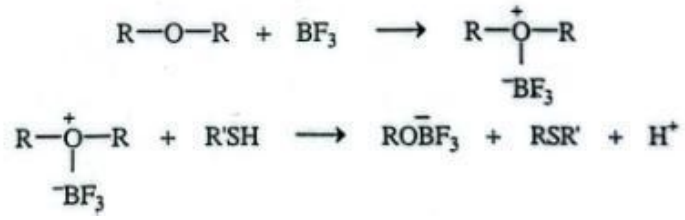
Le mécanisme de scission de l'éther par le tribromure de bore met en l'attaque nucléophile de l'ion bromure sur un adduit formé à partir de l'éther et le bore électrophile.



L'iodure triméthylsilyle est un réactif doux permettant de cliver des éthers, en particulier les éthers méthyliques, à température ambiante en quelque heures.

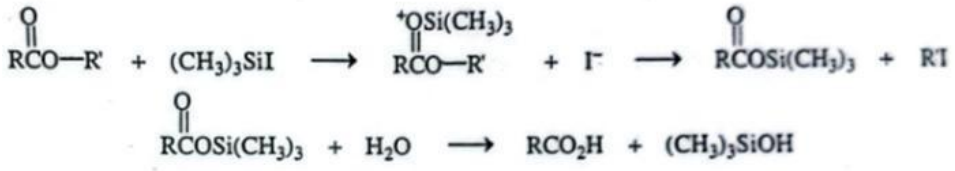


La combinaisons trifluorure de bore et un thiol alkylique permet la scission douce des éthers.



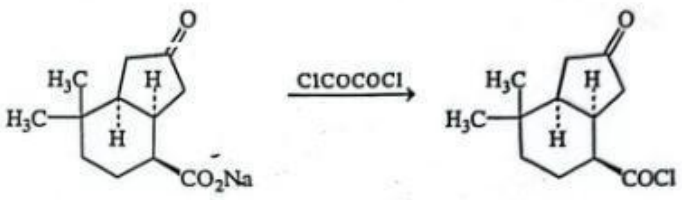
III.3.2.Clivage nucléophiles des esters

L'iodure triméthylsilyle est non seulement efficace pour la scission des éthers, mais il permet aussi la rupture rapide des esters en formant d'abord des esters triméthylsilylés, qui sont ensuite hydrolysés en acides carboxyliques dès qu'ils sont exposés à l'eau.

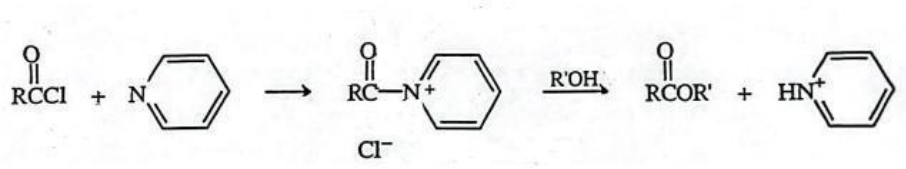


III.4. Préparation d'agents réactifs pour acylation

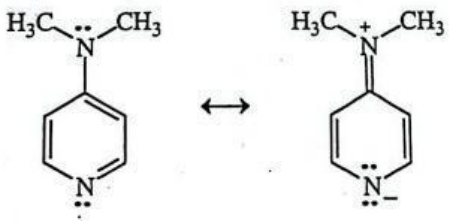
La conversion des acides carboxyliques en chlorures d'acide, agents acylants réactifs, permet de convertir les alcools en esters ou les amines en amides. Cette transformation s'effectue généralement avec du chlorure de thionyle ou du pentachlorure de phosphore. En cas de sensibilité aux acides, des conditions plus douces sont possibles avec le chlorure d'oxalyle, surtout en présence du sel sodique de l'acide, ce qui maintient un milieu neutre.



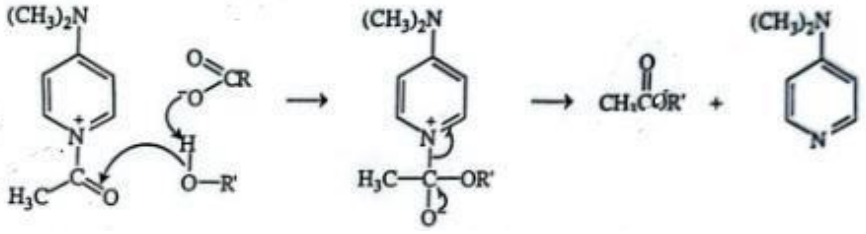
Les chlorures d'acide sont agents acylants réactifs, réagissant rapidement avec les amines. Pour les alcools, la réaction nécessite souvent un catalyseur comme la pyridine. Celle-ci forme un ion acylpyridinium, plus réactifs que le chlorure d'acide, facilitant ainsi l'acylation de l'alcool.



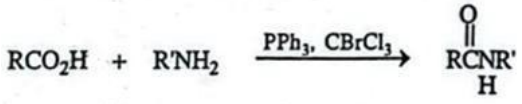
La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est un catalyseur nucléophile encore plus efficace que la pyridine. Le groupe diméthylamino, donneur d'électrons, renforce la nucléophilie et la basicité de l'azote pyridinique, augmentant ainsi la réactivité du catalyseur.



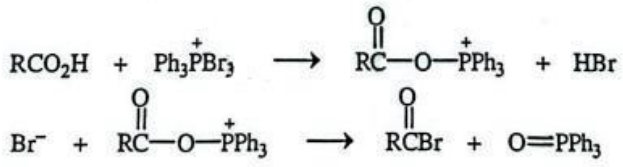
L'ajout de 5 à 10 mol % de DMAP dans les acylations par anhydrides ou chlorures d'acide accélère fortement la réaction, jusqu'à un facteur 4. Il permet notamment l'acylation efficace des alcools tertiaires et encombrés habituellement peu réactifs.



Certaines méthodes d'activation permettent de générer les halogénures d'acyles in situ, en présence du nucléophile.

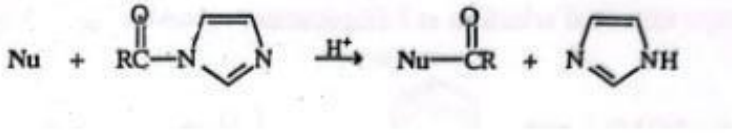


Cette réaction passe probablement par la formation d'un bromure d'acyle, le mécanisme de ces réactions est similaire à celui des conversions d'alcools en halogénures.

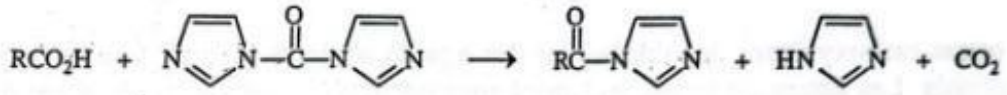


Outre les chlorures et les bromures d'acide, il existe des agents acylants plus doux et sélectifs. Les imidazolides, qui sont des dérivés N-acylés de l'imidazole, en sont un bon exemple.

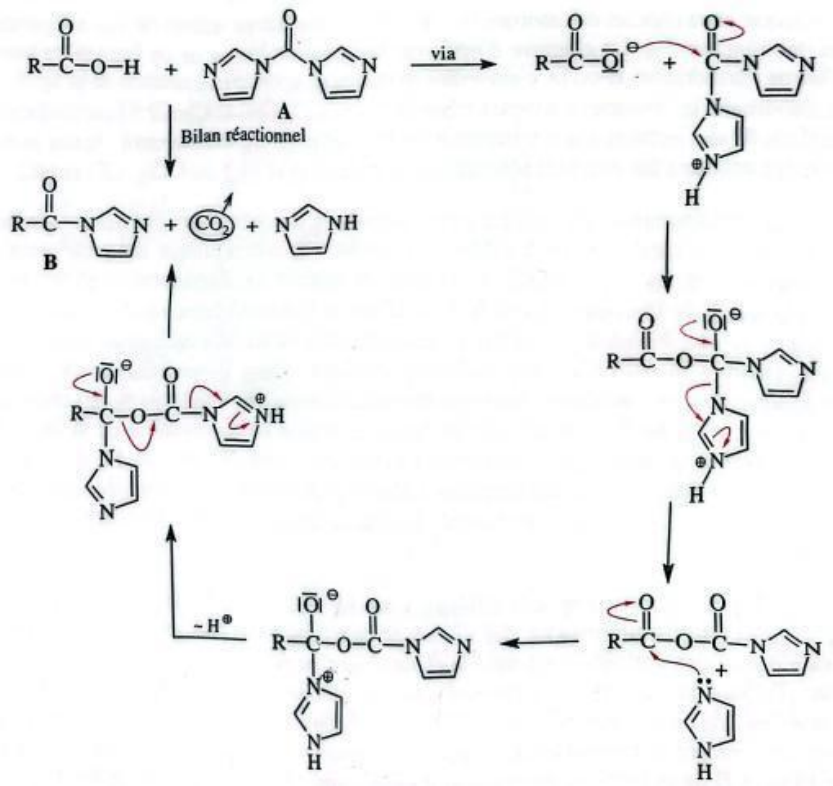
La grande réactivité des imidazolides s'explique par la faiblesse de leur liaison amide ainsi que par la capacité de protonation de l'azote de l'imidazole, ce qui en fait un excellent groupe partant.



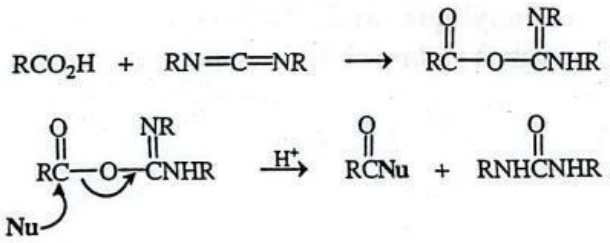
Les imidazolides peuvent être préparésdirectement à partir de l'acide carboxylique par réaction avec le carbonyldiimidazole.



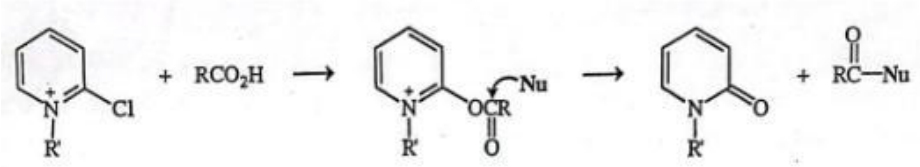
Mécanisme



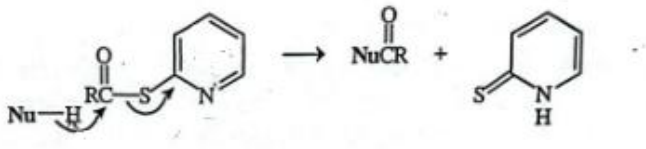
Le dicyclohéxylcarbodiimide (DCC) est un autre réactif couramment utilisé pour convertir les acides carboxyliques en agents acylants. Ce composé est largement utilisé lors de l'étape d'acylation dans la synthèse des polypeptides à partir d'acides aminés.



Le cations 2-chloropyridinium peut activer les acides carboxyliques en facilitant leur transformation en dérivés acylants réactifs. Le carboxylate attaque l'hétérocycle, ce qui provoque l'élimination du chlore. L'amine réagit ensuite avec le carbonyle activé, formant un amide tout en libérant l'hétérocycle.



Les esters carboxyliques des thiols sont plus réactifs que ceux des alcools. Les esters du pyridine-2-thiol sont encore plus réactifs, car la réaction libère un produit plus stable, notamment la pyridine-2-thione, ce qui constitue une force motrice supplémentaire.



Chapitre IV

Les réactions de substitutions aromatiques.

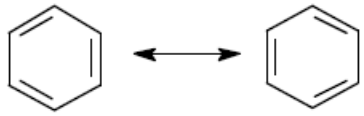
IV.1. Généralités.

Les hydrocarbures aromatiques sont des composés cycliques insaturés conjugués qui présentent des caracteristiques structurales et électroniques particulieres qui leurs confèrent une grande stabilite par rapport aux cyclènes et cyclopolyènes non aromatiques. Il en resulte des propriétés chimiques specifiques.

La molécule aromatique la plus connue est le benzène de formule brute $\mathbf{C_6H_6}$ tiré du pétrole. Il est prix comme réference des hydrocarbures aromatiques.

le benzène est représenté par:

- soit deux forme de **KEKULE**



- soit la forme de ***ROBINSON***



IV.2. Aromaticité, règle de HÜCKEL.

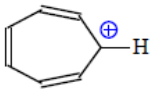
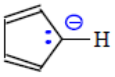
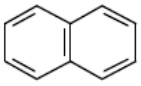
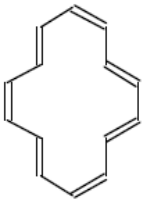
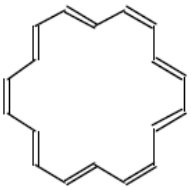
En 1931, HÜCKEL a établie une régle qui permet de prévoir pour des composés cycliques neutres ou chargés s'ils sont ou non aromatique.

l'énoncé de cette régle est le suivant:

- ***Est considéré comme aromatique tout composé cyclique plan qui possède 4n + 2 électrons p . (n = nombre entier : 0, 1, 2, 3 ...)***

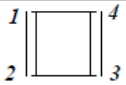
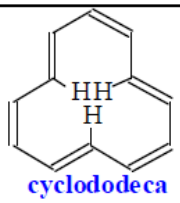
➢ Exemples **:**

Composes aromatiques (neutres ou chargés) :

nombre d'électrons π 4n + 2	2 (n = 0)	6 (n = 1)	10 (n = 2)	14 (n = 3)	18 (n = 4)
EXEMPLES	 cation cyclo-propylium	 benzène  cation cyclo-heptatriényle  anion cyclo-pentadiényle	 naphtalène	 annulène-14	 annulène-18

➢ ***A l'opposé :***

Tout composé cyclique insaturé possédant seulement 4n électrons, est considéré comme non aromatique ou anti-aromatique.

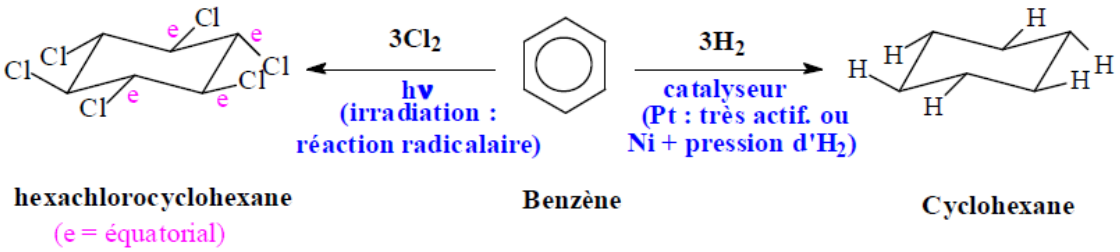
nombre d'électrons π 4n	0 (n = 0)	4 (n = 1)	8 (n = 2)	12 (n = 3)
EXEMPLES	———	 cyclobuta -1,3-diène liaisons de longueurs différentes doublets π localisés	 cycloocta tetraène non plan = doubles liaisons localisées	 cyclododeca hexaène non plan gêne stérique des 3H

IV.3. Réactivité chimique des composés aromatiques.

IV.3.1. Réactions d'addition

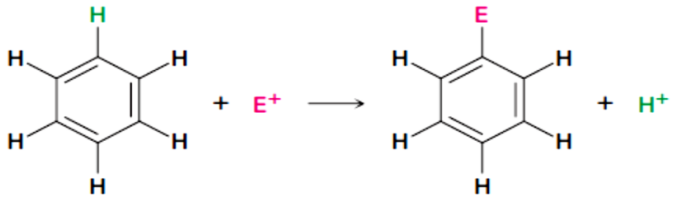
Contrairement aux alcènes qui donnent de très nombreuses réactions d'addition, les composés aromatiques très stables ne donnent que très rarement ce type de réactions et encore sous des conditions impliquant soit un catalyseur soit une réaction intiée radicalairement. Citons comme exemple:

- la chloration radicalaire du benzène sous irradiation (hν)
- l'hydrogénation cataltalysé par les métaux

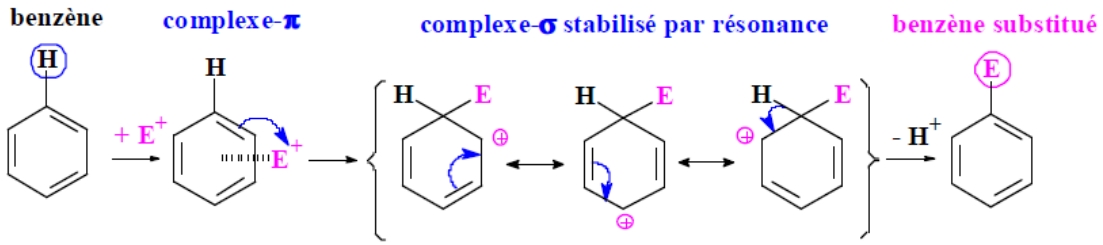


IV.3.2. Réactions de substitution électrophile aromatique

Dans de type de réaction, un atome d'hydrogène du noyau aromatique est remplacé par un groupe ou atome apporté par un électrophile, tout en gardant l'aromaticité du cycle.

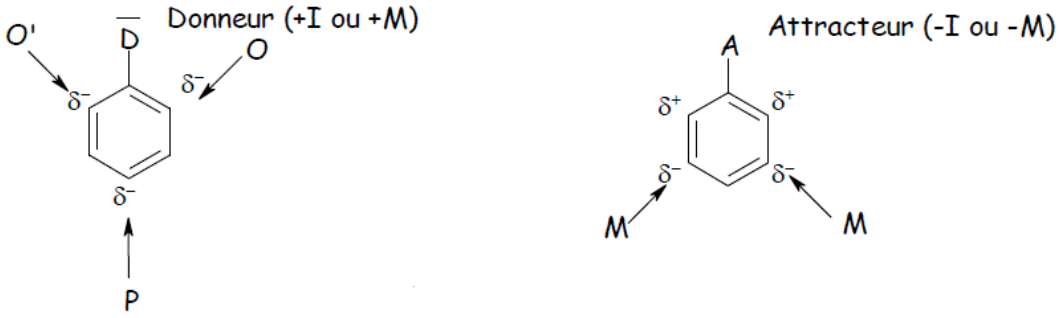


Le cycle benzénique riche en électrons est très attiré par la présence d'une substance électrophiles déficitaire en électrons $\mathbf{E}^+$. Ce mécanisme de substitution s'éffectue par la formation successive d'un complexe (σ) et d'un complexe (π) comme le montre le schéma suivant:



IV.4. Régles d'orientation de Holleman.

Lorsque le noyau benzénique est déjà substitué par un groupe R, il devient essentiel de déterminer à quelle position la substitution électrophile aura lieu. Selon la nature du groupement R, HOLLEMAN a défini des règles qui permettent de prévoir la position d'attaque de l'électrophile.

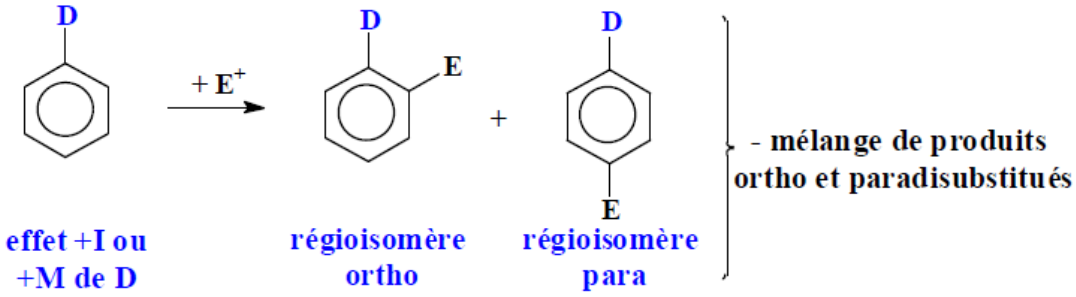


Deux cas peuvent se présenter :

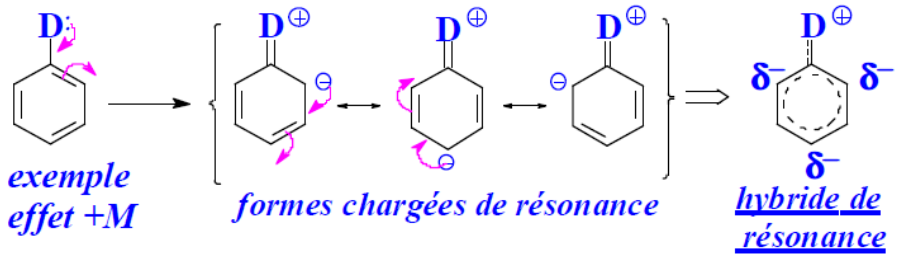
IV.4.1. Substituant R électrodonneur (effet +I et/ou +M):

Dans ce cas la règle stipule que la substitution électrophile aromatique s'oriente en ortho et para du groupe donneur D. On observe alors que cette substitution est activée, c'est à dire qu'elle s'effectue plus facilement qu'avec le benzène non substitué.

Ceci est résumé et expliqué sur le schéma suivant :

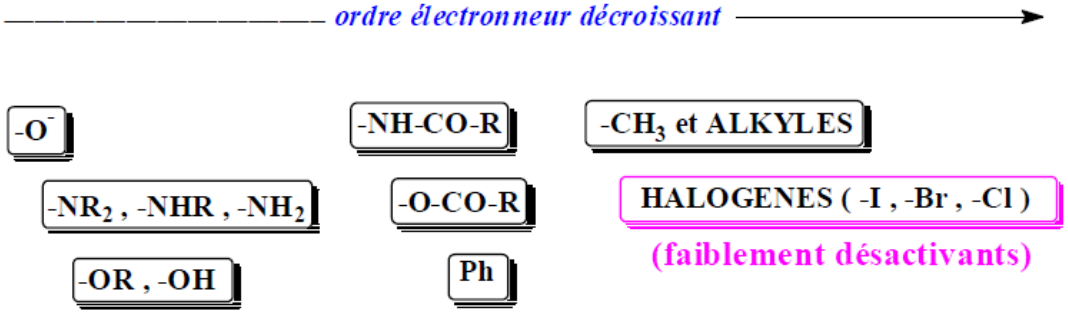


Explication :



L'hybride de résonance montre dans ce cas une forte densité électronique **(δ^-)** sur les positions ortho et para orientant l'attaque de l'électrophile $\mathbf{E^+}$ sur ces positions .

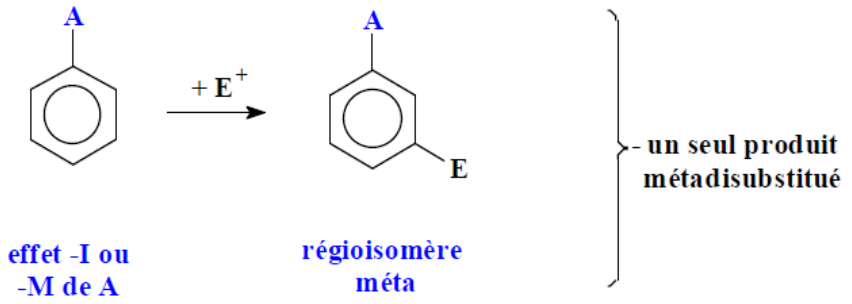
Les principaux groupes élecrtodonneurs activant la substitution électrophile aromatique sont reportés ci dessous par ordre décroissant.



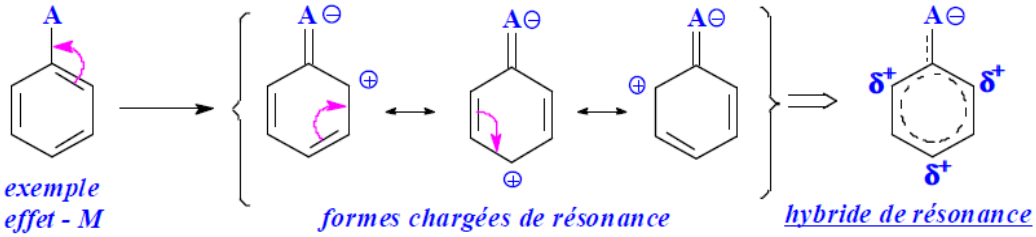
IV.4.2. Substituant R électroattracteur (effet -I et/ou -M):

La présence d'un groupement attracteur entraîne une déactivation des sites ortho et para, favorisant ainsi la substitution électrophile en position méta.

Ceci est résumé sur le schéma ci-aprés:



Explication :



On note que l'hybride de résonance montre dans ce cas une forte densité électronique **(δ^+)** sur les positions ortho et para orientant l'attaque de l'électrophile **E^+** sur les positions méta les moins défavorisés électroniquement.

Les principaux groupes élecrtoattracteurs désactivant la substitution électrophile aromatique sont reportés ci dessous par ordre décroissant.

ordre életroattracteur décroissant →

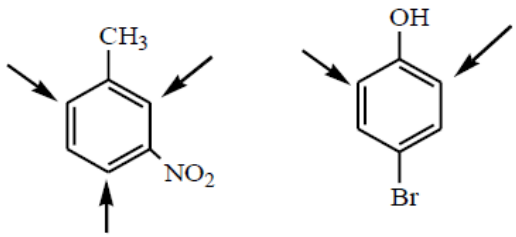
$-{}^{+}NH_3$, $-{}^{+}NR_3$ | $-NO_2$ | -CN | -COOH | -CHO | $-SO_3H$ | -COOR | -COR

IV.4.3. Compétition entre plusieurs substituants

Lorsqu'un cycle aromatique porte plusieurs substituants aux effets opposés, il devient compliqué de définir une règle générale claire. Cependant, selon les données expérimentales, on peut retenir que :

- En cas de compétition entre un groupe donneur et un groupe attracteur, c'est le groupe donneur qui détermine la direction de la substitution.
- Si plusieurs groupes donneurs sont présents, c'est le plus puissant qui oriente la substitution.

Exemple:



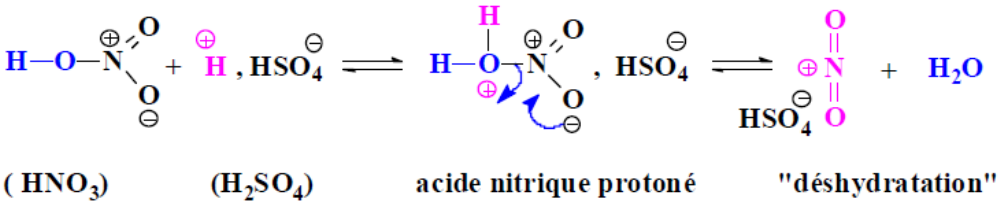
IV.5. Principales réactions de substitution électrophiles aromatiques

On peut classer les substitutions électrophiles en cinq grandes catégories.

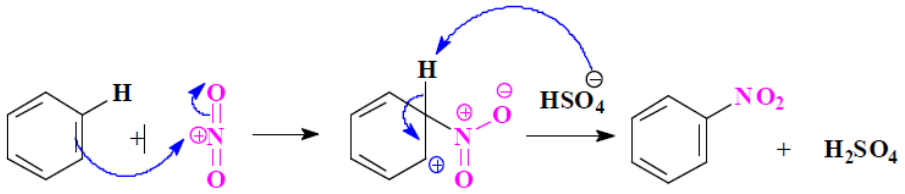
- Halogénation
- Nitration
- Sulfonation
- Alkylation
- Acylation

IV.5.1.La Nitration

La déshydratation de l'acide nitrique par l'acide sulfurique, conduit à la formation du l'ion nitronium **(NO_2^+) l'électrophile de la nitration.**

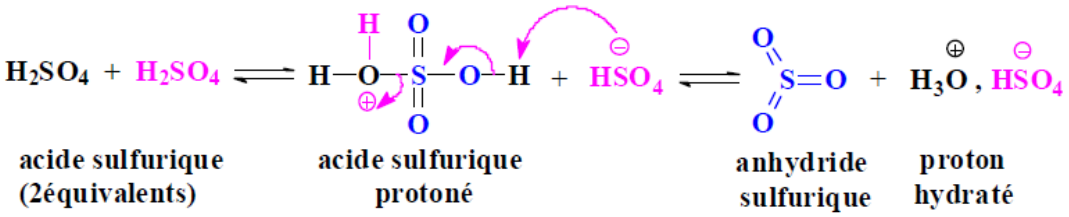


➢ **Mecanisme de la nitration du benzene**

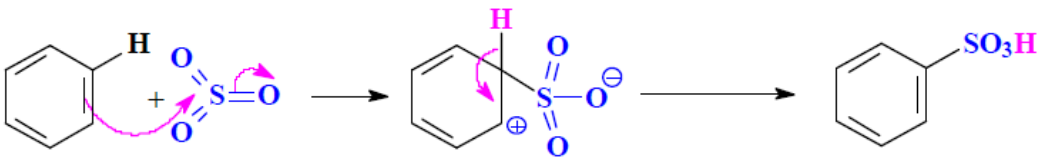


IV.5.2.Sulfonation

Dans la réaction de sufonationpar substitution électrophile aromatique, l'électrophile est l' anhydride sulfurique (SO_3). Sa formation résulte en milieu trés concentré de la déshydratation de l'acide sulfurique par lui même comme l'indique le schéma suivant:

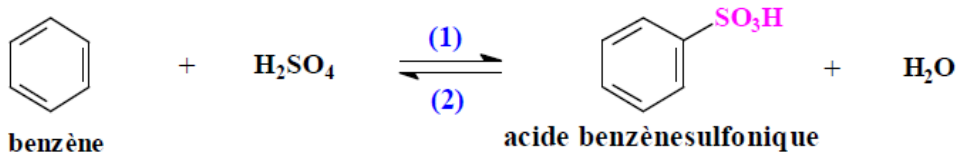


➢ Mecanisme simplifie de la sulfonation du benzene



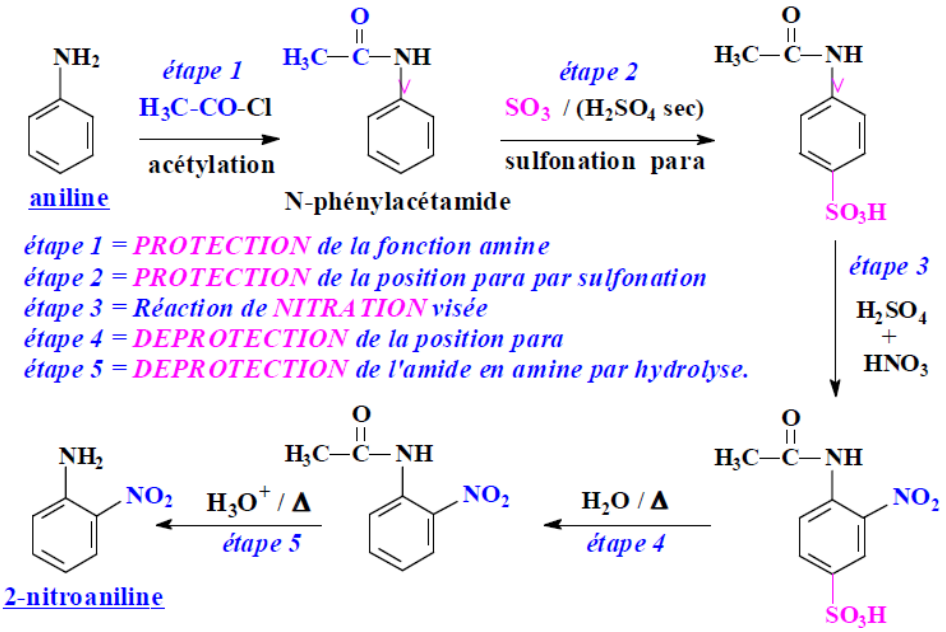
➢ **Reversibilite de la sulfonation en milieu H_2SO_4 humide**

Excepté en milieu rigoureusement sec, la réaction de sulfonation du benzène est reversible des lotrs qu'elles est réalisée en milieu acide sulfirique humide.



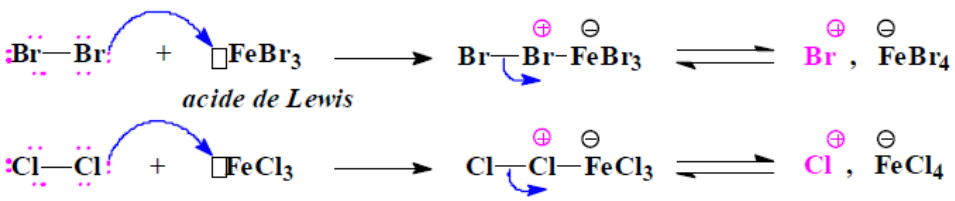
(1) sulfonation du benzène par l'acide sulfurique
(2) hydrolyse de l'acide benzènesulfonique par l'eau.

Cette réversibilité loin d'être un inconvénient peut au contraire être mise à profit dans des synthèses qui nécessitent la protection de la position para d'un composé aromatique dans le but d'éviter la formation d'un mélange à partir duquel il est souvent difficile d'isoler le produit unique désiré. Ceci est illustré ci-dessous par l'exemple de la synthèse de la 2-nitroaniline :

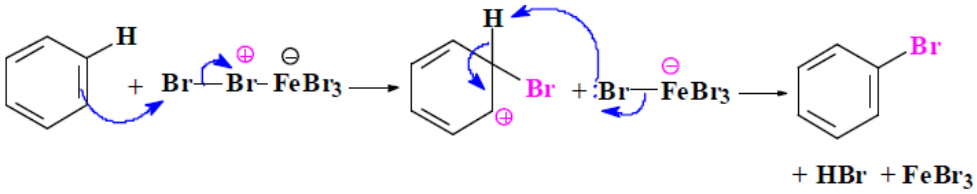


IV.5.3.Halogénation

La chloration et la bromation du benzène peuvent être effectuées par le dichlore (Cl_2)ou le dibrome (Br_2) en présence de l'acide de Lewis MX_3:



Mécanisme de l' halogénation du benzène :



Remarque:

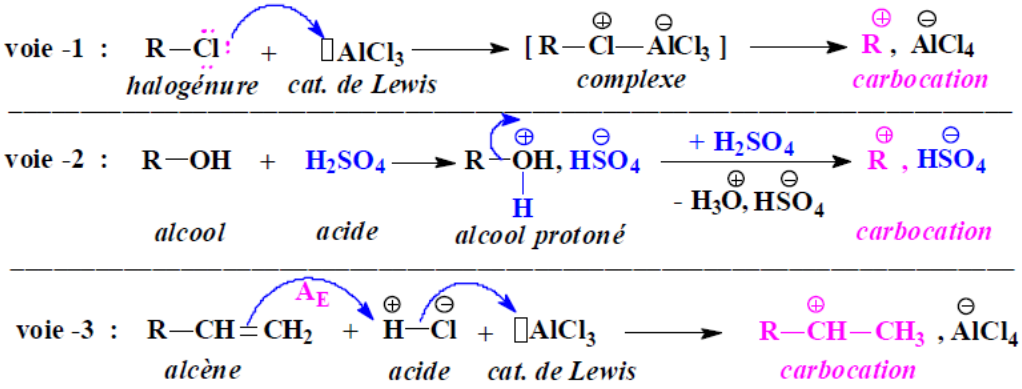
Le difluor (F_2) d'une part et le diiode (I_2) d'autre part, sont des halogènes respectivement trop et pas assez réactifs vis à vis de la substitution électrophile aromatique. l'introduction de ces deux halogénés sur un noyau aromatique impossible par cette voie, une autre stratégie est adoptée. Il s'agit de la substitution nucléophiles de sels d'aryldiazonium.

IV.5.4.Alkylation

Ces réactions d'alkylation de composés aromatiques ont été mises au point par FRIEDEL et CRAFTS. Elle nécessitent comme électrophile l'usage de carbocations.

Formation de l'électrophile :

Les carbocations utilisés comme électrophile dans ces réactions, peuvent être préparés de différentes manières (voir schéma). Soit à par action d'un acide de Lewis (MX_3) sur un halogénoalcane (RX), soit par déshydratation acide d'un alcool (ROH) soit encore par protonation d'un alcène (RCH=CH2) dans un milieu acide approprié (HX + MX_3).

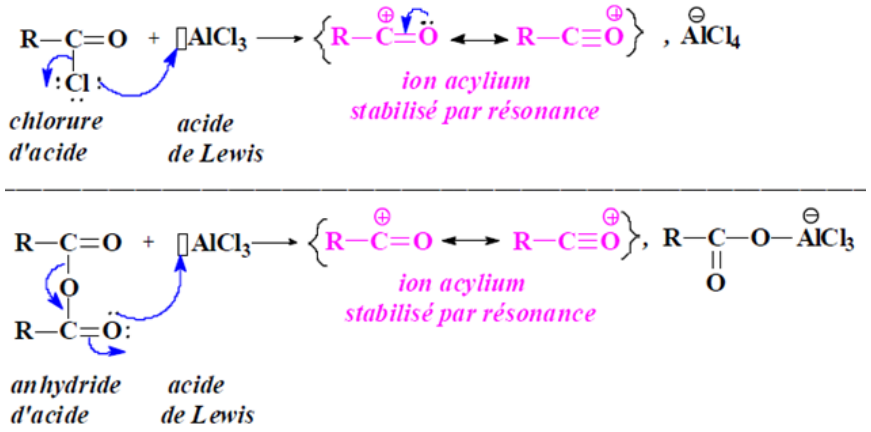


IV.5.5. Acylation

La réaction d'acylation constitue une voie d'accès aux cétones aromatiques. elle a été mise au point par **FRIEDEL ET CRAFTS,** et impliquent comme électrophile les ions de type **ACYLIUM**.

➢ **Formation de l'électrophile :**

Comme l'indique le schéma ci-dessous, les ions ACYLIUM sont préparés par action d'un acide de Lewis MX_3 soit sur un **halogénure d'acide** soit sur un **anhydrided'acide**:



VI.6. Réactions de substitution nucléophile aromatique.

Ces transformations **(SN_{Ar})** sont beaucoup moins fréquentes que les substitutions électrophiles vues précédemment. En effet, elles nécessitent des noyaux aromatiques présentant des caractéristiques particulières. Elles obéissent selon les cas, à trois types distincts de mécanisme réactionnels que nous allons examiner.

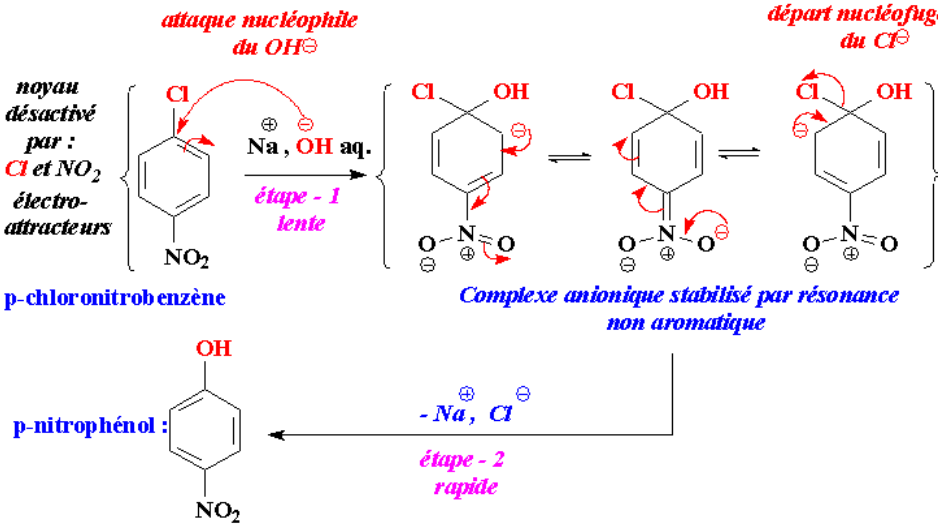
VI.6.1.Mécanisme passant par un complexe anionique intermédiaire.

Ce mécanisme est rencontré lorsque le noyau aromatique soumis à l'action d'un nucléophile, est **désactivé** et **porteur d'un groupe nucléofuge**. Un exemple typique est donné ci-dessous avec la préparation du p-nitrophénol.

➢ **Exemple de la préparation du p-nitrophénol**

Dans cet exemple , le produit de départ est le **p-chloronitrobenzène**. Les

groupes **électroattracteurs Cl** et surtout **NO_2** sont **désactivant** ce qui facilite *l'attaque nucléophile* du noyau aromatique sur le carbone porteur de l'atome de **chlore bon nucléofuge**.



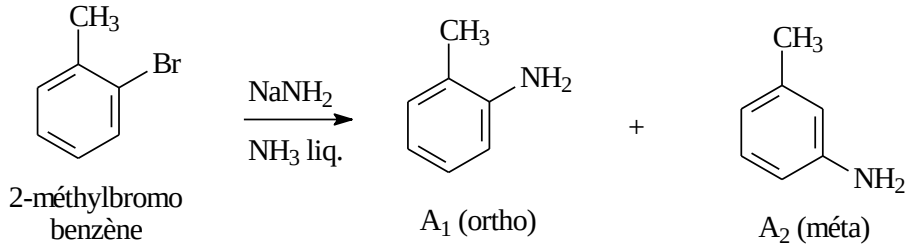
VI.6.2.Mécanisme passant par un benzyne intermédiaire.

Ceci est rencontré lorsque le noyau aromatique porteur d'un **groupe nucléofuge,** un **halogène** par exemple, est soumis à l'action d'une **base forte** comme un **amidure alcalin**. Un exemple typique est reporté ci-dessous avec la préparation du **mélange d'ortho- et de méta-toluidine**.

➢ **Exemple de préparation d'ortho- et de méta-toluidine**

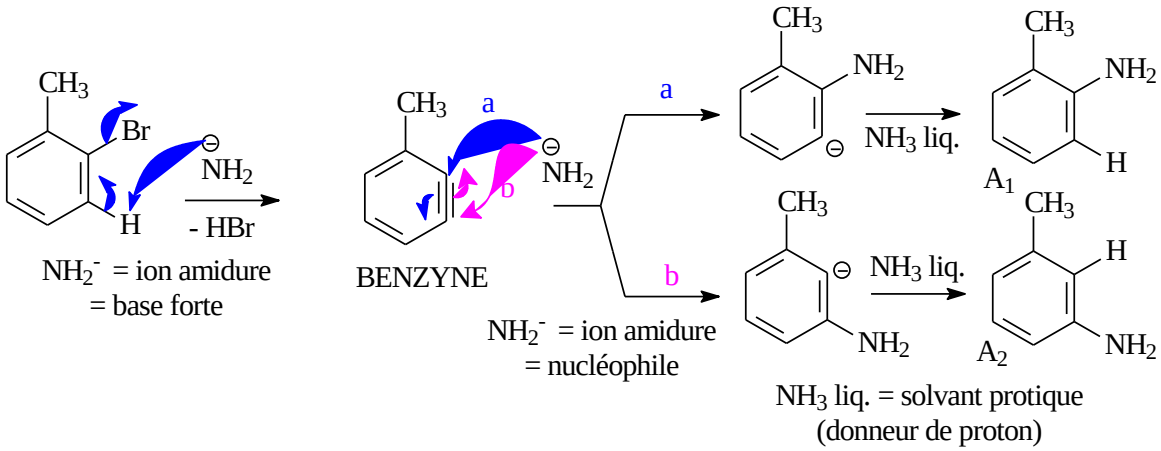
Le produit de départ est ici l'**ortho-bromotoluène** qui posséde une **faible acidité** de l'hydrogène placé en ortho du **brome électroattracteur** par ailleurs **bon nucléofuge**.

Bilan :



2-méthylbromo benzène — A_1 (ortho) — A_2 (méta)

Mécanisme : SN_{Ar} sur un composé aromatique avec passage par un benzyne intermédiaire.

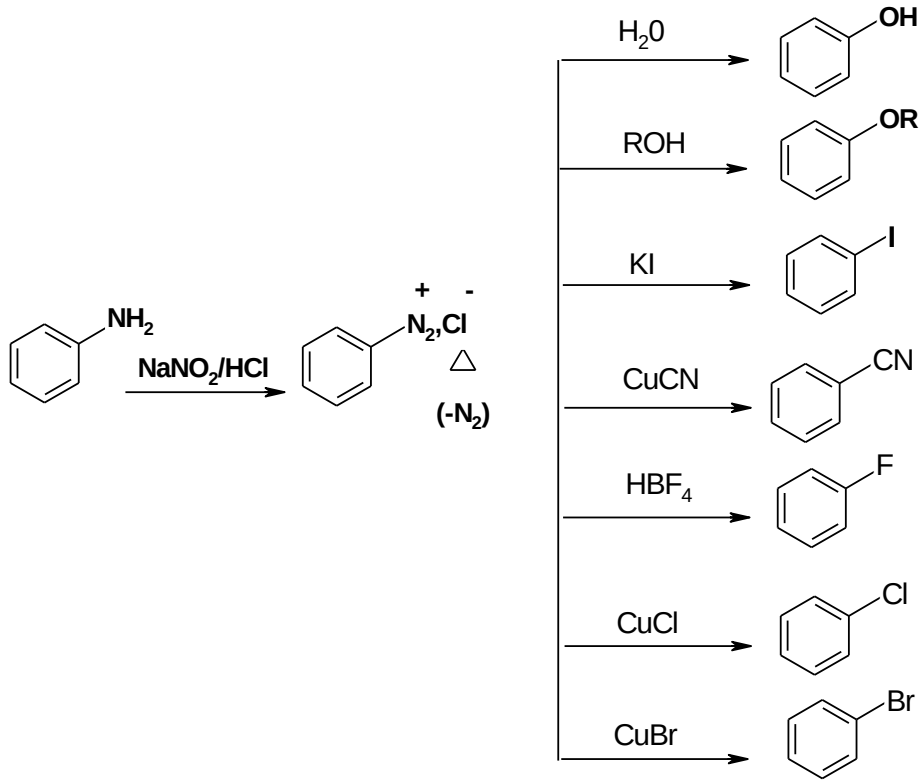


VI.6.3.Mécanisme passant par une SN_1 au départ d'un sel de diazonium.

Le produit de départ dans ce cas est un sel **d'aryldiazonium (ArN_2^+)**. Contrairement aux sels **d'alkyldiazonium (RN_2^+)**, ces sels d'aryldiazonium sont stables pour des températures voisines de 0°C et des durées données généralement de quelques mois.

La substitution du groupe **nucléofuge N_2** de ces sels de diazonium par divers groupes **nucléophiles** est une source très riche de dérivés aromatiques diversement fonctionnalisés comme l'illustre le schéma ci-après. C'est généralement par effet thermique que le départ nucléofuge de diazote est initié. L'entité aromatique électrophile subit alors l'addition nucléophile générant le dérivé aromatique substitué attendu.

A noter que cette stratégie permet l'accès à l'iodo et au fluorobenzène (ici réaction de SCHIEMANN) qui n'étaient pas accessibles par substitution électrophile du benzène en utilisant le diiode et le difluor respectivement.

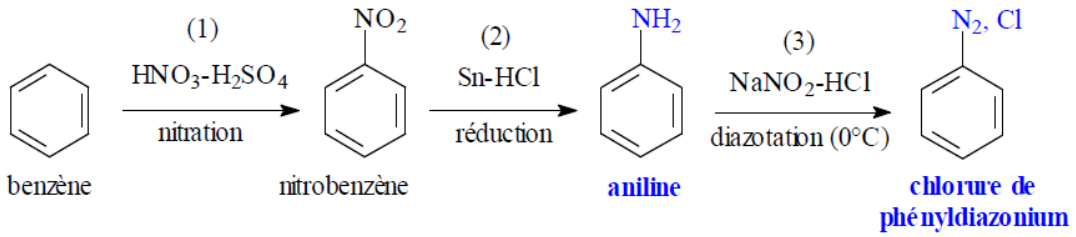


- **Préparations de l'aniline et du chlorure de phényldiazonium à partir du benzène.**

Trois étapes sont nécessaires :

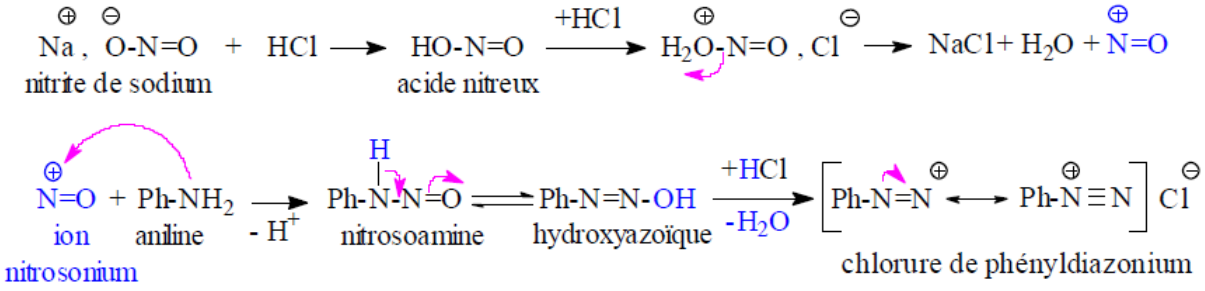
- ✓ Le benzène est tout d'abord converti en nitrobenzène par nitration (HNO_3-H_2SO_4)
- ✓ Le nitrobenzène est ensuite réduit en aminobenzène **(aniline)** par action de Sn/HCl
- ✓ Enfin le **chlorure de phényldiazonium** est obtenu par diazotation de l'aniline par

action de l'acide nitreux formé in situ par acidification du nitrite de sodium ($NaNO_2$ + HCl) :



➢ Mécanisme

La diazotation de l'aniline suit les étapes décrites ci-dessous.



VI.7. Réactivité de la chaîne latérale hydrocarbonée des composés aromatiques

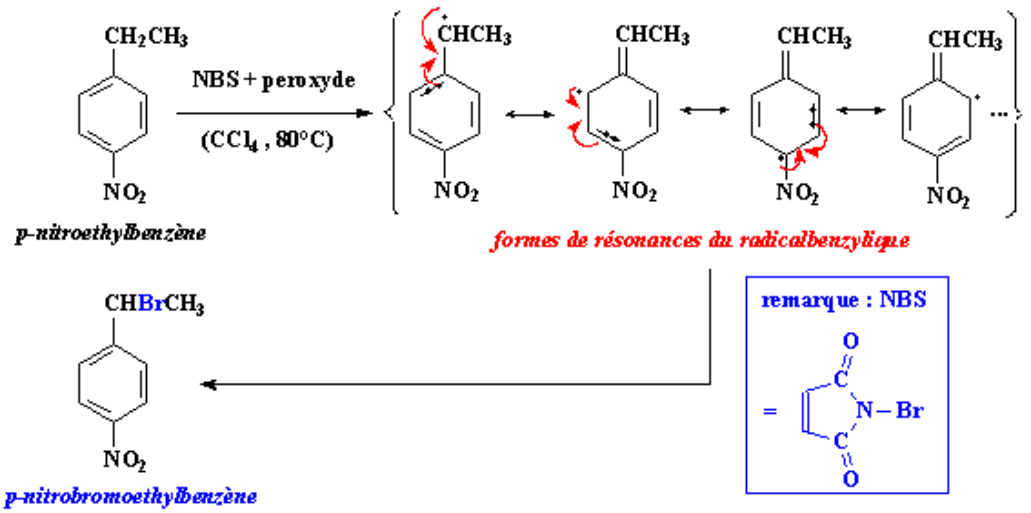
Comme nous allons le voir, divers réactifs réagissent sur la chaîne carbonée des hydrocarbures aromatiques pour conduire notamment à des dérivés halogénés et oxygénés. La réaction se fait de façon sélective sur le 1er atome de carbone de cette chaîne car cette position particulière appelée *position benzylique* correspond à des espèces stables.

VI.7.1. Dérivés aromatiques à chaîne latérale halogénées, réaction d'halogénation radicalaire.

Cette réaction d'halogénation peut être réalisée en utilisant des réactifs tels que :

Le dibrome (Br_2), le dichlore (Cl_2), le N-bromosuccinimide (NBS) etc…, elle obéit à un mécanisme de substitution radicalaire qui nécessite l'initiation de radicaux par effet thermique (chaleur), ou /et photochimique (irradiation), ou /et chimique (emploi d'initiateurs de radicaux : peroxydes etc…). Deux exemples sont proposés ci-dessous:

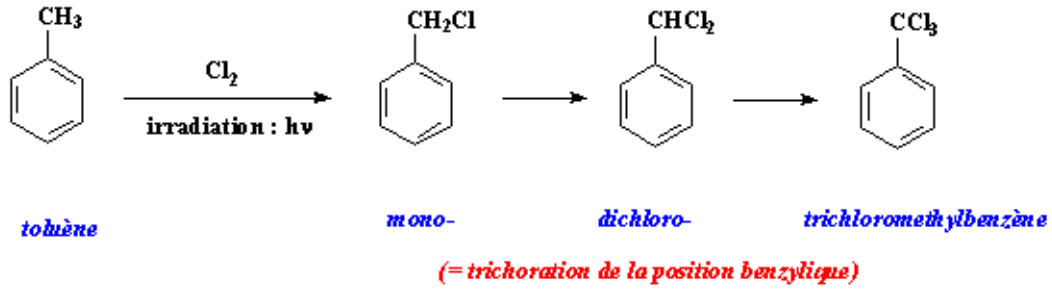
➢ **Exemple (1) : réaction de monobromation du p-nitroethylbenzène**



Sous l'effet de la température, la perte d'un radical hydrogène (-H°), issu du groupe CH_2, génère le radical benzylique stabilisé par résonance. Celui-ci fixe alors un radical Brome (Br°) fourni par le NBS sous l'action du peroxyde (peroxyde de benzoyle par exemple : Ph-CO-O-O-CO-Ph) pour donner le p-nitrobromoethylbenzène pour lequel on remarque bien la bromation en position benzylique.

➢ **Exemple (2) : réaction de trichloration du toluène.**

De la même façon le dichlore (Cl_2) fourni sous irradiation (h□) le radical chlore (Cl°) qui est beaucoup plus réactif que son homologue bromé. Il en résulte successivement la substitution radicalaire en position benzylique des 3 atomes d'hydrogène du groupe CH_3 et la formation du trichloromethylbenzène comme le résume le schéma ci-après :

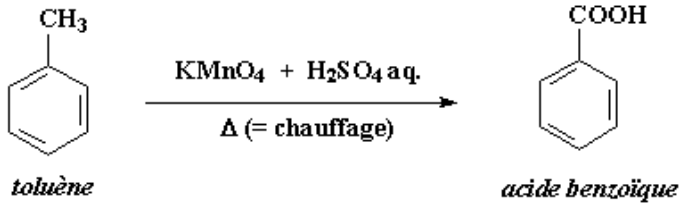


VI.7.2.Dérivés aromatiques à chaîne latérale oxygénées, réaction d'oxydation.

Ces réactions d'oxydation sont réalisées en utilisant des réactifs puissants comme : **$KMnO_4$ concentré et chaud** ou **H_2CrO_4** (issu de **$K_2Cr_2O_7$ + H_2SO_4** par exemple).

Là encore elles ont lieu sur le 1er carbone (position benzylique) de la chaîne latérale hydrocarbonée de l'aromatique quelle que soit la longueur de cette chaîne ou son degré de ramification comme l'illustrent les deux exemples présentés ci-après.

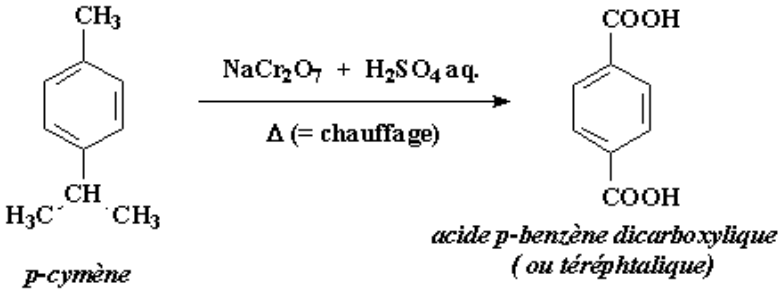
Exemple (1) : réaction d'oxydation du toluène.



toluène *acide benzoïque*

oxydation au niveau du 1er carbone de la chaînelatérale

Exemple (2) : réaction d'oxydation du p-cymène (p-isopropyltoluène).



p-cymène

acide p-benzène dicarboxylique (ou téréphtalique)

Chapitre V:

Réduction du carbonyle et d'autres groupes fonctionnels.

En chimie organique, on parle de réduction lorsqu'une molécule organique subit un gain d'hydrogène (comme la conversion d'un alcyne en alcène, ou d'une cétone en alcool), une perte d'oxygène (comme la réduction d'un acide en alcool, ou d'un amide en amine) ou le retrait d'un hétéroatome tel qu'un halogène, comme dans le cas des halogénures convertis en alcanes.

Les réducteurs ne réagissent pas uniformément avec tous les groupes fonctionnels. Par conséquent, pour les molécules comportant plusieurs sites réactifs, il est important de choisir un réducteur capable de réduire précisément la fonction désirée, en tenant compte de la sélectivité chimique et stéréochimique.

Tout comme pour les oxydations, les réductions se divisent en plusieurs types de réactions:

V.1. Addition d'hydrogène.

V.1.1. Hydrogénation catalytique

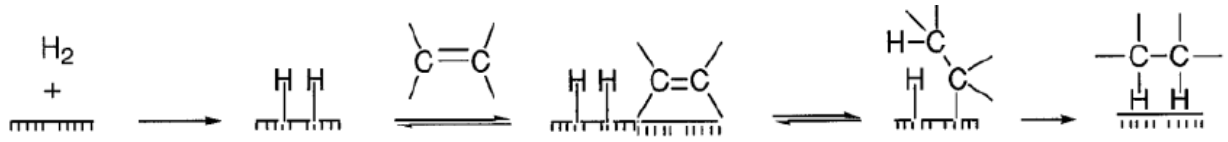
L'addition de dihydrogène aux doubles liaisons carbone-carbone se fait le plus souvent en présence d'un catalyseur métallique. Cette réaction, appelée hydrogénation, utilise de l'hydrogène moléculaire (H_2) et un métal de transition tel que le nickel, le palladium, le platine, le rhodium ou le ruthénium pour permettre la réduction de la molécule concernée.

Le catalyseur facilite l'addition de l'hydrogène moléculaire (H_2) en fixant les atomes d'hydrogène à sa surface, ce qui permet leur interaction avec la molécule à transformer. Les métaux, sous forme de solides finement dispersés ou adsorbés sur des supports inertes comme le carbone ou l'alumine, ainsi que certains complexes solubles de ces métaux, présentent une activité catalytique. Selon les conditions et le catalyseur, d'autres groupes fonctionnels sont également sujets à la réduction catalytique.

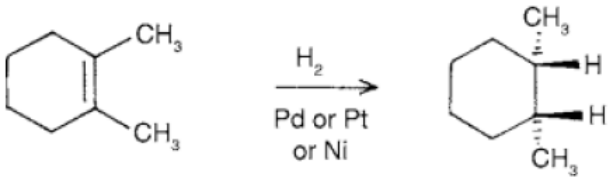
$$RCH{=}CHR + H_2 \xrightarrow{\text{catalyseur}} RCH_2CH_2R$$

Mécanisme de l'hydrogénation catalytique

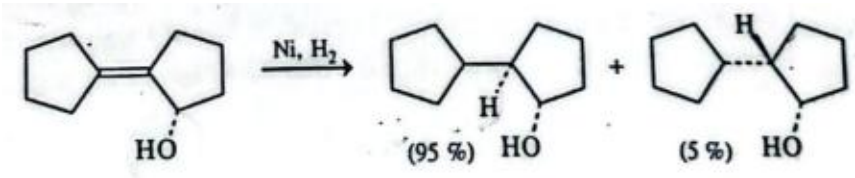
La description du mécanisme de l'hydrogénation des alcènes est restée assez vague, Les progrès de la connaissance de la chimie des catalyseurs d'hydrogénation solubles (homogène) ont permis d'extrapoler certains concepts mécanistiques aux systèmes hétérogènes. On sait que l'hydrogène est adsorbé à la surface du métal, avec lequel il formerait des liaisons métal-hydrogène. Les alcènes sont également adsorbés à la surface du métal, un hydrogène peut être transféré au alcène adsorbé mettant en jeu une liaison carbone-métal de type σ. Cette entité peut réagir avec un autre hydrure pour conduire à l'alcane.



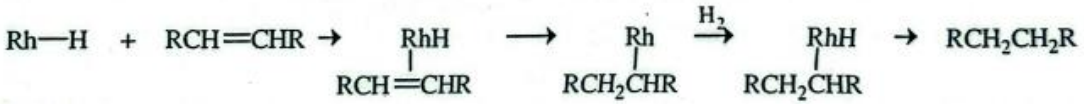
Dans la plupart des cas, les deux atomes d'hydrogène s'ajoutent du même côté du réactif (addition syn). L'adsorption à la surface du catalyseur met normalement en jeu le côté de la liaison double stériquement le moins encombré.



La stéréochimie de l'hydrogénation est influencée par la présence de groupes fonctionnels polaires qui peuvent influencer le mode d'adsorption à la surface du catalyseur. Il existe, un certain nombre de cas où la présence d'un groupe hydroxyle aboutit à ce que l'hydrogène soit introduit par la face de la molécule occupée par le groupe hydroxyle. Cela signifie que le groupe hydroxyle intervient dans l'interaction avec la surface du catalyseur.

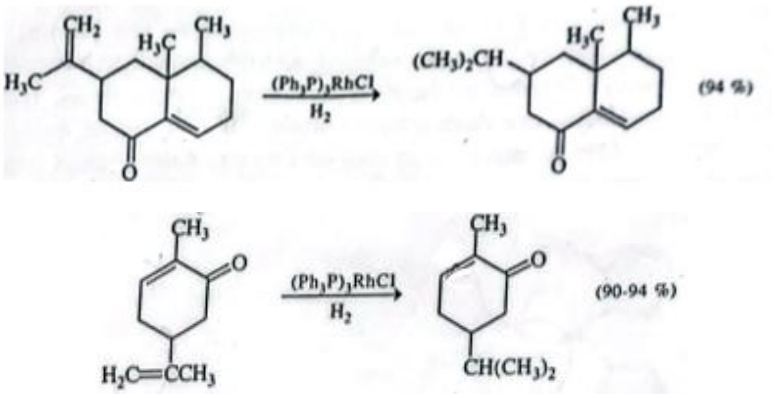


En plus des métaux de transition sous forme solide, certains complexes métalliques solubles peuvent également servir de catalyseurs d'hydrogénation, souvent avec une meilleure spécificité (complexes métalliques de Ru, de Rh,…). L'exemple le plus couramment utilisé est le tris(triphénylphosphane)chlororhodium, appelé catalyseur de Wilkinson. On pense que l'hydrogénation par les catalyseurs homogènes a lieu via la formation initiale d'un complexe π, suivie d'un transfert d'hydrogène du rhodium au carbone.

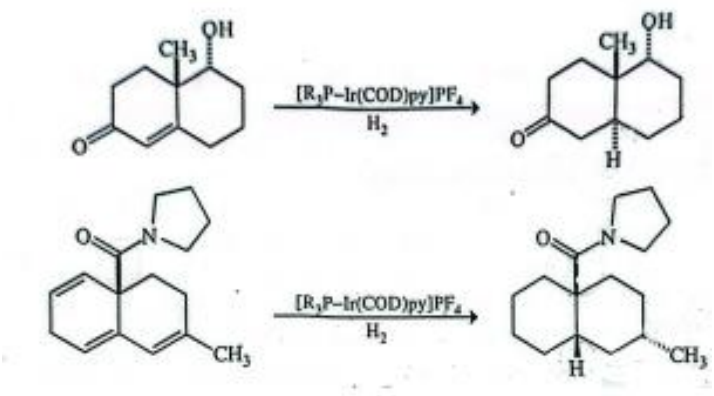


L'un des avantages des catalyseurs homogènes est leur capacité à effectuer des hydrogénations avec une grande sélectivité. Ils ciblent en priorité les doubles liaisons les moins encombrées, notamment celles situées en position terminale, lorsqu'une molécule en possède plusieurs.

- Exp: hydrogénation sélective par le chlorure de tris(triphénylphosphine) rhodium.



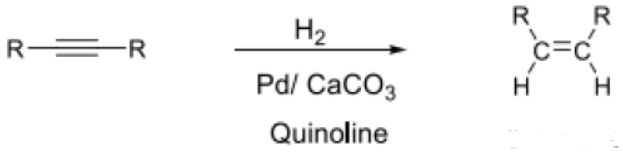
La stériochimie de la réduction par des catalyseurs homogènes est souvent gouvernées par la présence des groupes fonctionnels. Il a été trouvé que les catalysers d'ridinium étaient influencés non seulement par les groupes hydroxyles mais également par les substituants amide, ester et ethers. On pense que la stérioselectivité résulte d'une coordination précédée de l'iridinium par le groupe fonctionnel.



a. Alcynes :

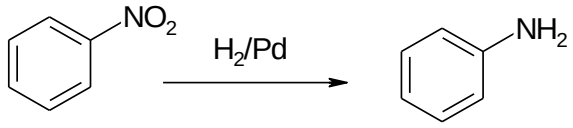
Comparés aux alcènes, les alcynes sont plus réactifs à la réduction en présence de catalyseurs métalliques courants (Pd, Pt, Ni-R) donnant directement les alcanes correspondants.

La réduction partielle des alcynes en alcène avec la stéréochimie Z peut être effectuer en présence d'un catalyseur spécialement préparé, dit *catalyseur de Lindlar* qui est un catalyseur palladium/CaCO3.



b. Composés azotés et groupement nitro

L'hydrogénation catalytique en présence de Pt ou Pd comme catalyseur permet de réduire aisément les fonction azotés tels que le nitrile, l'imine et le nitro à température ambiante.

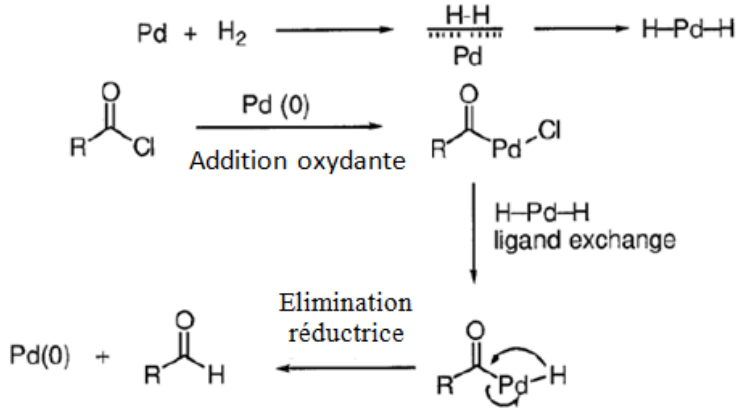


c. Composés carbonylés et dérivés.

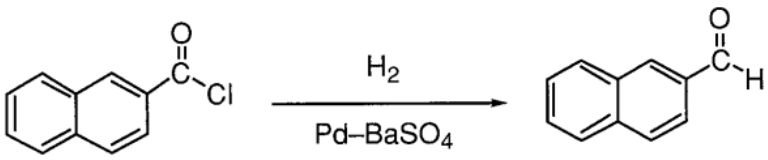
Bien que les cétones, les aldéhydes et les esters puissent être réduits en alcools, ces réactions sont en général plus lentes que celles des alcènes. La réduction des composés carbonylés se fait le plus souvent à l'aide d'hydrures métalliques

Les chlorures d'acide sont convertis en aldéhydes par une hydrogénation catalytique connue sous le nom de réduction de Rosenmund, réalisée avec du dihydrogène (H_2) en présence de palladium sur sulfate de baryum ($Pd/BaSO_4$).

Un mécanisme réactionnel a été proposé afin d'expliquer le déroulement de cette transformation.:



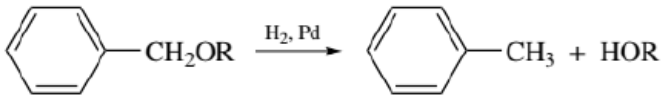
Exp:



d. Dérivés allyliques et benzyliques (alcool, éther, halogénures)

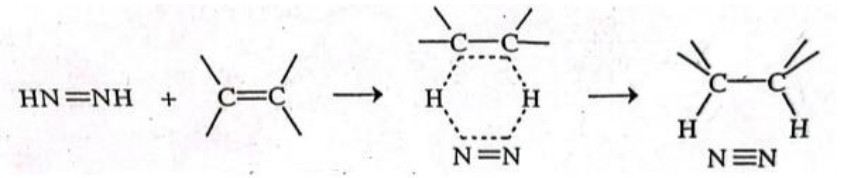
Dans certains cas, les groupes fonctionnels peuvent être entièrement enlevés et remplacés par de l'hydrogène. Ce processus est appelé hydrogénolyse.

Cette transformation s'effectue avec les composés allyliques et benzyliques de type alcool, éther et halogénures.

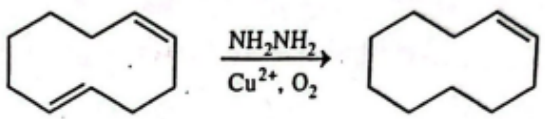


V.1.2. Hydrogénation par le diimide

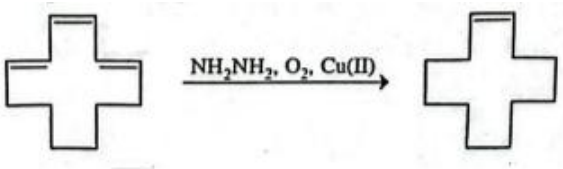
Les alcènes simples sont réduits efficacement par le diimide HN=NH (donneur d'hydrogène instable qui peut être généré uniquement in situ.



La stéréochimie syn de l'addition confirme ce mécanisme. La vitesse de la réaction avec le dimide est influencée par la tension de torsion et la tension angulaire de l'alcène. Les liaisons doubles plus tendues trans par exemple, réagissent à des vitesses accélérées.



Ce réactif réduit sélectivement les liaisons doubles terminales par rapport aux liaisons doubles internes dans les polyinsaturés.



V.2. Réactifs donneurs d'hydrure.

Généralement la réduction des composés carbonylés s'accomplit avec des réactifs donneurs d' hydrures fixé à du bore ou d'aluminium. Plusieurs réactifs de ce type sont disponibles et offrent un degrés très élevé de sélectivité.

Le tétrahydruroborate de sodium ($NaBH_4$) et l'hydrure de lithium aluminium ($LiAlH_4$) sont parmi les agents réducteurs les plus utilisés.

L'hydrure de lithium aluminium ($LiAlH_4$) est un réducteur très puissant qui transmet des ions hydrure. Il agit rapidement sur une large gamme de composés, incluant les acides carboxyliques, les esters, les amides, les nitriles, ainsi que les aldéhydes et les cétones. Du fait de sa forte réactivité, le $LiAlH_4$ réagit de manière très violente avec l'eau, les alcools, et, de façon générale, avec les solvants protiques, ce qui entraîne la production d'hydrogène moléculaire.

Ce type de réactions se déroulent donc dans des solvants anhydres aprotiques comme diéthyléther ou le THF anhydre. les produits sont libérés après hydrolyse de l'alcoolate d'aluminium en fin de réaction.

Le tableau ci après présente la tolérance des différentes fonctions organiques vis- à-vis de plusieurs agents de réduction :

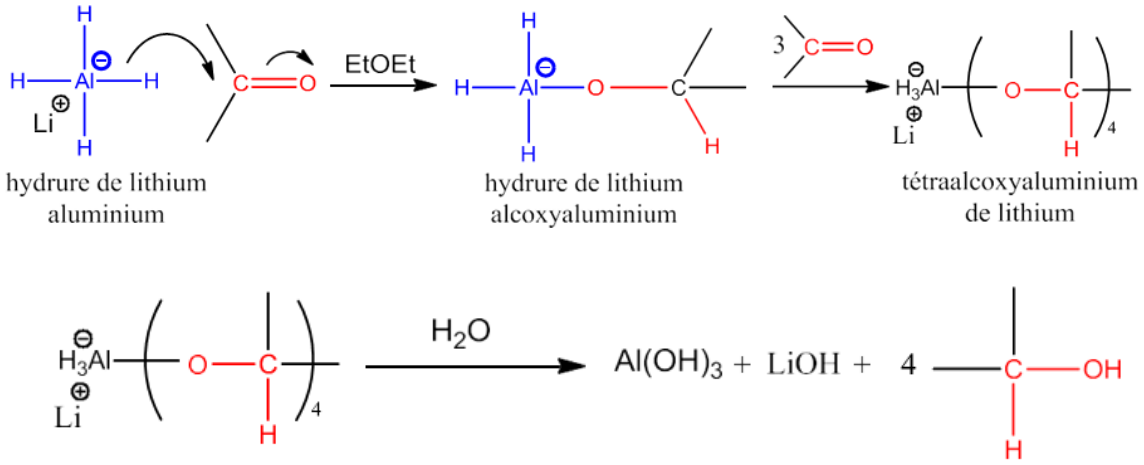
Tableau.1. Réactivité relative des agents réducteurs donneurs d'hydrures

Donneurs d'hydrure	Ion iminium	Halogénure d'acyle	Aldéhyde	Cétone	Ester	Amide	Carboxylate
$LiAlH_4$[b]	Amine	Alcool	Alcool	Alcool	Alcool	Amine	Alcool
$LiAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$[c]		Alcool	Alcool	Alcool	Alcool	Amine	Alcool
$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$[d]		Aldéhyde[e]	Alcool	Alcool	Alcool[f]	Aldéhyde[f]	pas de réaction
$NaBH4$[b]	Amine		Alcool	Alcool	Alcool[f]	pas de réaction	pas de réaction
$NaBH_3CN$[g]	Amine		Alcool[f]	pas de réaction	pas de réaction	pas de réaction	pas de réaction
B_2H_6			Alcool	Alcool	pas de réaction	Amine	Alcool[i]
AlH_3[j]		Alcool	Alcool	Alcool	Alcool	Amine	Alcool
$[(CH_3)_2CHCH(CH_3)-]_2BH$[k]			Alcool	Alcool	pas de réaction	Aldéhyde[e]	pas de réaction
$[(CH_3)_2CHCH_2-]_2AlH$[l]			Alcool	Alcool	Aldéhyde[e]	Aldéhyde[e]	Alcool

V.2.1. Les aldéhydes et les cétones

Il s'agit d'une réaction d'addition nucléophile où l'hydrure agit comme nucléophile, attaquant le carbone du carbonyle, suivi de l'addition d'un proton, les quatre hydrures pouvant être transférés. La réduction par $NaBH_4$ s'effectue habituellement en solution aqueuse ou alcoolique et les intermédiaires alcoxyboranes formés sont rapidement solvolysés.

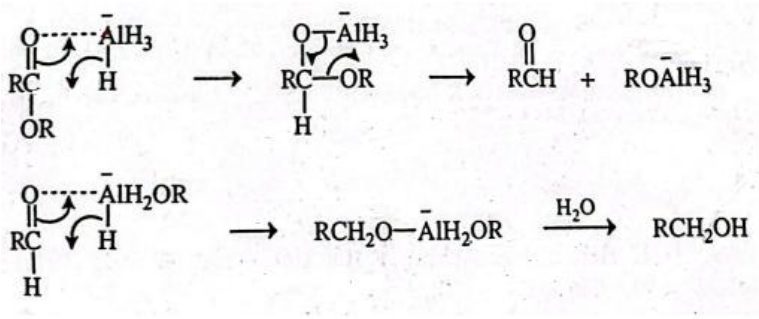
➢ Mécanisme



V.2.2. Les esters

Le $LiAlH_4$ est un réducteur puissant qui transforme les esters en alcools, le mécanisme implique une addition nucléophile d'un ion hydrure sur le carbonyle de l'ester, suivie de l'élimination du groupe alcoolate. L'aldéhyde formé intermédiairement est réduit plus rapidement que l'ester conduisant après hydrolyse à un alcool primaire attendu.

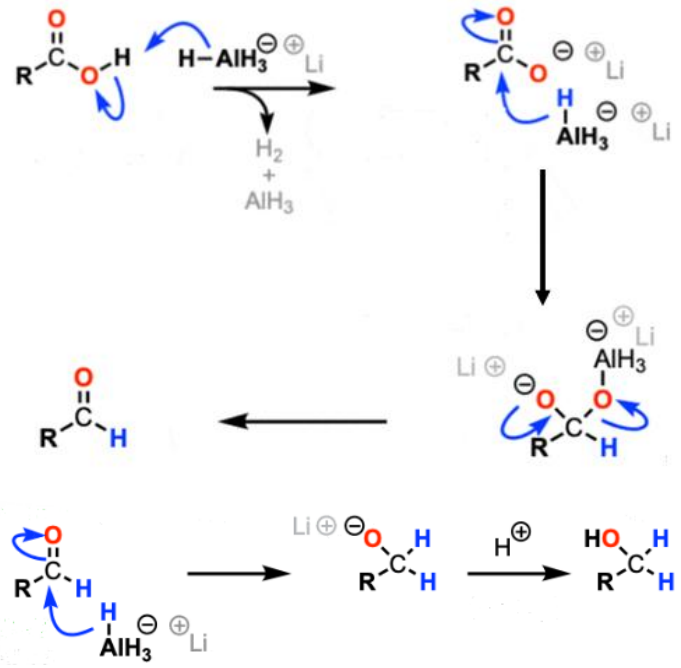
➢ Mécanisme



V.2.3. Acide carboxylique

Rappelons que $LiAlH_4$ est une base forte, La première étape consiste donc en la déprotonation de l'acide carboxylique en libérant l'hydrogène moléculaire. Les deux étapes suivantes consistent en l'addition nucléophile de l'hydrure sur le carboxylate, puis l'élimination conduisant à l' aldéhyde, qui subit rapidement une nouvelle réduction en alcool.

- Mécanisme



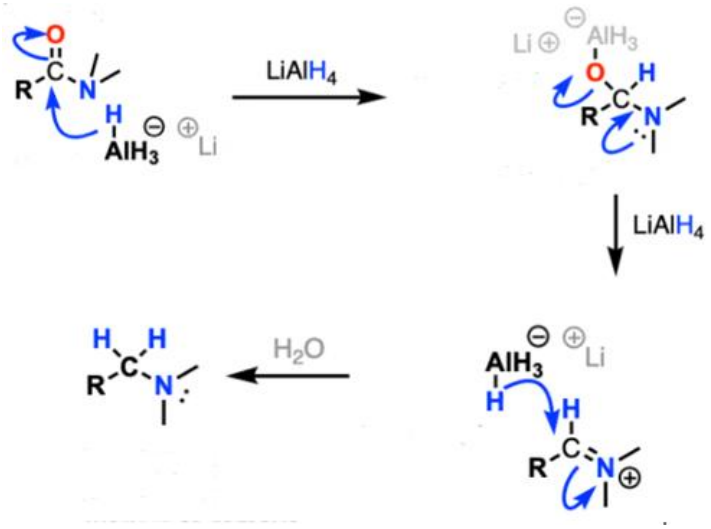
Notons que l'aldéhyde est un autre intermédiaire de cette réaction, mais la réduction ne peut être arrêtée à ce stade. Toutefois, les aldéhydes présentent une réactivité plus élevée à celle des acides carboxyliques, les esters en particulier les ions carboxylates.

V.2.4. Amides

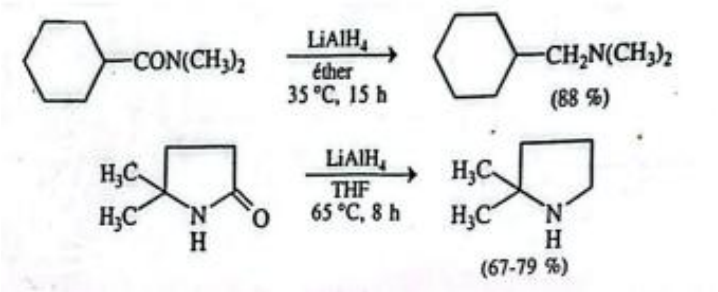
Les amides constituent une autre classe de groupes fonctionnels difficiles à réduire. $LiAlH_4$ réduit les amides en amines, mais $NaBH_4$ ne les affecte pas. Les amides primaires et secondaires subissent rapidement une déprotonation par $LiAlH_4$ fortement basique pour donner leurs bases conjuguées.

Après l'addition d'hydrure sur le carbonyle, l'élimination du groupe partant alcoxyde forme un iminium qui est ensuite réduit par un deuxième équivalent d'hydrure et le produit final obtenu après traitement hydrolyse est une amine.

- Mécanisme



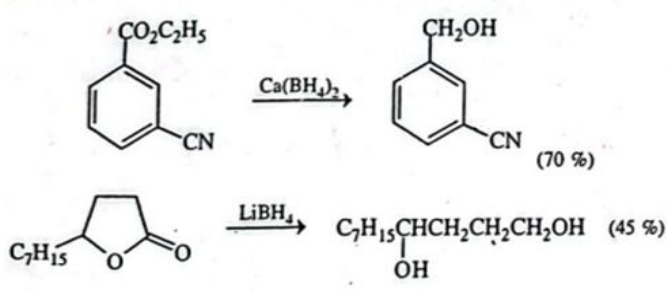
La réduction des amides est une méthode importante de la synthèse des amines



La réactivité des hydrures de bore et d'aluminium dépend de plusieurs paramètres, notamment, la nature du cation métallique ainsi que l'espèces ligands qui l'entourent. La comparaison de $LiAlH_4$, et de $NaBH_4$ a montré que le premier était plus réactifs. Cela peut être expliqué par la plus grande puissance d'acide de Lewis et à la dureté plus élevée du cation lithium. Les substances qui complexent les cations métalliques abaissent la vitesse de la réduction car elles empêchent le cation d'activer l'oxygène du carbonyle.

$LiBH_4$, et $Ca(BH_4)_2$ sont tous les deux plus réactifs que le borohydrure de sodium. Cette réactivité accrue est due au caractère d'acides de Lewis plus fort de Li^+et Ca^{+2} dont le pouvoir complexant est supérieur par rapport à Na^+.

Ces deux réactifs réduisent efficacement les esters et les lactones en alcool et diol respectivement.



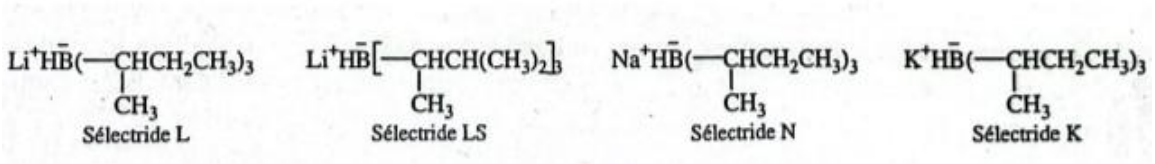
A partir de $LiAlH_4$, une importante série d'hydrures d'aluminium dans lesquels un ou plusieurs des hydrures sont remplacés par un ion alcoolate a été préparée par addition de la quantité calculée de l'alcool approprié :

$$LiAlH_4 + 2\,ROH \longrightarrow LiAlH_2(OR)_2 + 2H_2$$

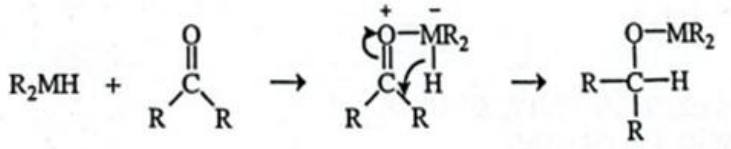
$$LiAlH_4 + 3\,ROH \longrightarrow LiAlH(OR)_3 + 3H_2$$

Ces réactifs présentent des excellentes propriété de solubilité, notamment à basse température, dans les solvants organiques et sont utiles dans certaines réductions sélectives. Le cyanoborohydrure de sodium est un dérivé utile du borohydrure de sodium. Le substituant électro-attracteur cyano réduit la réactivité et seuls les groupes iminium sont rapidement réduits par ce réactif.

Certains réactifs de type borohydrures alkylés plus volumineux que l'ion borohydrure sont également utilisés comme agents réducteurs. Dans des situations contrôlées par les facteurs stériques, ces réactifs sont beaucoup plus stéréosélectifs . Plusieurs de ces composés sont disponibles sous le nom commercial de Sélectrides, ils sont obtenus par réaction des trialkylboranes avec l'hydrure métalliques alcalins de lithium, de sodium ou de potassium.



Outre les hydrures anioniques de bore et d'aluminium, on trouve un autre type de composés neutres, les hydrures de bore (borane, BH_3) et d'aluminium (alane, AlH_3). Ces molécules contiennent aussi de l'hydrogène susceptible de migrer sous forme d'hydrure. Le borane et l'alane diffèrent des hydrures anioniques car ce sont des espèces électrophiles, la réduction par ces molécules s'effectue par un transfert intramoléculaire d'hydrure dans un complexe acide-base de type Lewis du réactif et de la substance à réduire.



Les dérivés alkylés du borane et de l'alane peuvent jouer le rôle de réactifs réducteurs de façon similaire. L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) est un réactif particulièrement utile.

V.3. Sélectivité dans les réduction chimiques

En synthèse, le choix d'un agent réducteur dépend principalement de sa sélectivité envers les groupes fonctionnels et la stériochimie. La sélectivité permet soit de réaliser une réduction partielle d'un groupement fonctionnel, soit de réduire un groupe en priorité par rapport à un autre.

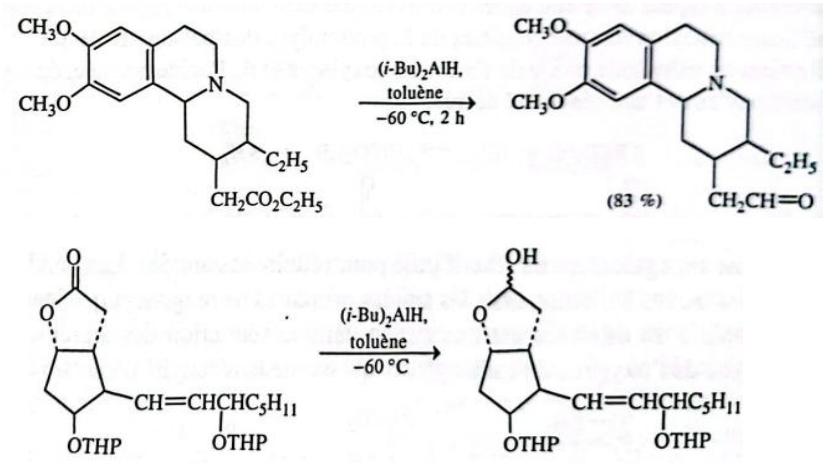
L'une des réductions partielles les plus difficiles à réaliser est la conversion des dérivés d' acide carboxylique en aldéhyde sans atteindre le stade de la réduction complète en alcool. Plusieurs méthodes ont été développées pour parvenir à cette sélectivité.

L'une d'elles consiste à remplacer certains des hydrogènes de l'hydrure du groupe III par des groupes plus volumineux, changeant ainsi la réactivité grâce

à des facteurs stériques. L'hydrure de lithium et de tri-tert-butoxyaluminium en est un exemple, il peut servir à réduire les chlorures d'acides en aldéhydes sans sur-réduction en alcools. Un autre exemple plus efficace pour les réductions sélectives est l'hydrure de sodium et de bis(2-méthoxy-éthoxy)aluminium, ce réactif présente solubilité accrue, notamment à basse et réduit les esters en aldéhydes et les lactones en lactols.

À l'heure actuelle, le réactif le plus courant pour la réduction partielle des esters et des lactones est l'hydrure de diisobutylaluminium. En travaillant à basse température avec une quantité contrôlée, il permet une réduction sélective grâce à la stabilité de l'intermédiaire formé. A des températures plus élevées, l'hydrure de diisobutylaluminium réduit les esters en alcools primaires.

➢ Exp:



Une méthode utile menant à des aldéhyde, consiste à réduire partiellement les nitriles en imines, puis à les hydrolyser en aldéhydes. L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) est le réactif de choix pour cette transformation.

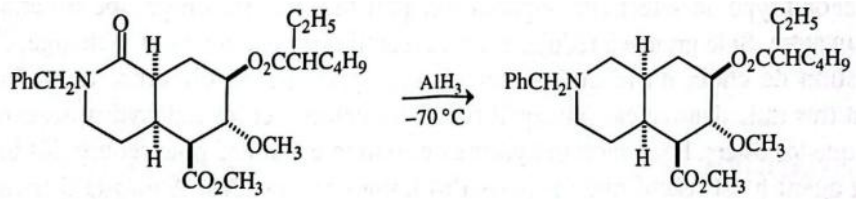
Un second type de sélectivité apparaît lorsqu'il faut réduire un groupe fonctionnel en présence d'un autre. Si le groupe à réduire est plus réactif que celui à laisser inchangé, c'est une simple question de choix du réactif réducteur approprié. Le borohydrure de sodium, par exemple, est très utile, en effet, il

réduit les cétones et les aldéhydes bien plus rapidement que les esters.

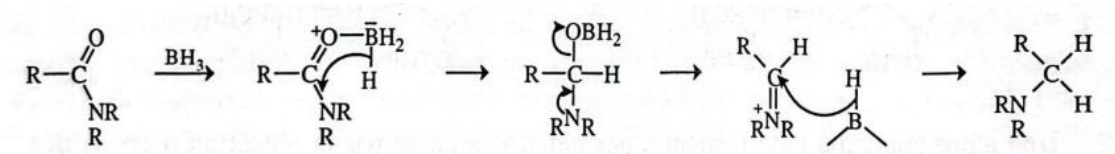
Le diborane est un autre réactif dont le profil de sélectivité est utile. Il réduit les acides carboxyliques en alcools primaires dans des conditions dans lesquelles les esters, Les groupes nitro et cyano sont inchangés.

Les amides nécessitent des conditions réactionnelles sévères pour être réduits par $LiAlH_4$. Le diborane quand à lui, réduit les amides en présence des esters et de groupes nitro.

L'alane (AlH_3) est également un réactif utile pour la réduction des amides en amines en présence de groupes esters.



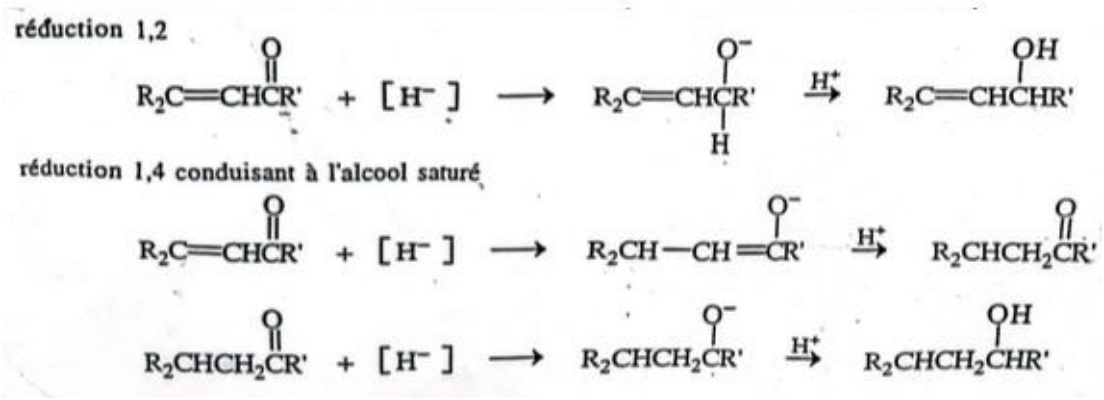
➢ Mécanisme



Un cas important de sélectivité apparaît dans la réduction des composés carbonylés α,β-insaturés. Ce type de composés peuvent subir deux voies de réduction distinctes:

✓ Réduction 1,2: attaque sur le carbonyle donnant un alcool allylique

✓ Réduction 1,4: attaque conduisant une cétone saturée qui peut ensuite être réduire en alcool saturé.

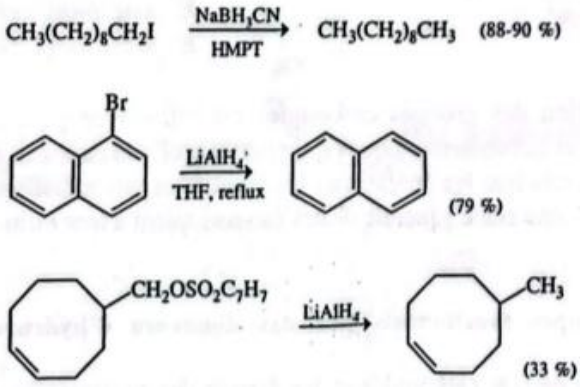


Plusieurs réactifs conduisant à une réduction 1,2 ou une réduction 1,4 exclusive ont été élaborés.

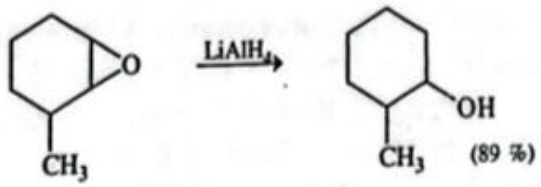
- ✓ L'utilisation de $NaBH_4$, en combinaison avec le chlorure de cérium ($CeCl_2$) aboutit à une réduction 1,2 nettes. L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) et le dialkylborane 9-BBN donnent également exclusivement une réduction du carbonyle (1,2).
- ✓ La réduction sélective de la liaison double peut être réalisée par l'hydrogénation catalytique.
- ✓ L'utilisation d'une série de réactifs préparés à partir d'agent réducteur hydrure et les sels de cuivre donnent avant tout la réduction 1,4.

V.4. Réduction d'autres groupes fonctionnels par des donneurs d'hydrures

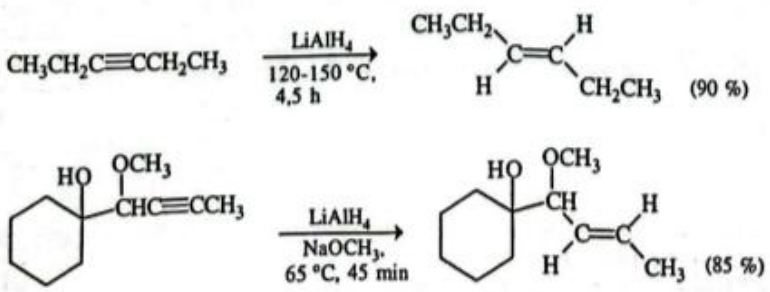
Les groupes sortants halogènes et sulfonates peuvent subir une substitution par un hydrure. les hydrures de bore comme les hydrures d'aluminium présentent cette réactivité.



Les époxydes sont convertis en alcools par $LiAlH_4$, la réaction a lieu par attaque nucléophile de l'hydrure sur le carbone le moins substitués de l'époxyde.



Les alcynes sont réduit en alcènes E par $LiAlH_4$. la réduction des alcynes par $LiAlH_4$ est fortement accélérée par le voisinage d'un groupe hydroxyle.



Chapitre VI:

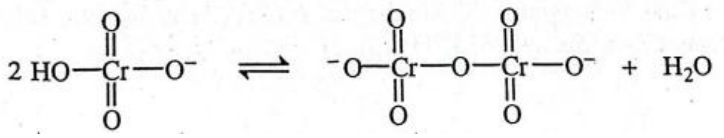
Les réactions d'oxydation

L'oxydation est une étape clé en synthèse organique, permettant de convertir un groupement fonctionnel en un autre de plus haut degrés d'oxydation. Cette partie présente les principales méthodes d'oxydation, et regroupe les oxydants en catégories afin de faciliter leur comparaison et leur utilisation rationnel.

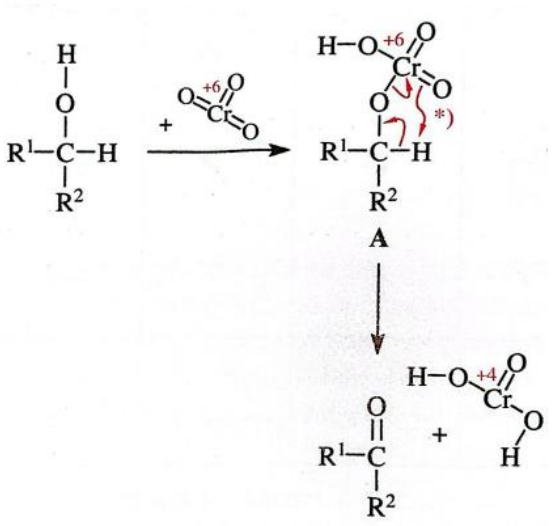
VI.1. L'oxydation des alcools en aldéhyde, cétone ou acide carboxylique

VI.1.1. Les oxydants dérivés de métaux de transition

Parmi ces réactifs, les composés du chrome (VI) sont les plus couramment employés. En solution aqueuse, leur forme varie selon le PH et la concentration: à faible concentration, on observe principalement l'ion chromate acide monomère, tandis qu'à plus forte concentration, c'est l'ion dichromate qui prédomine.

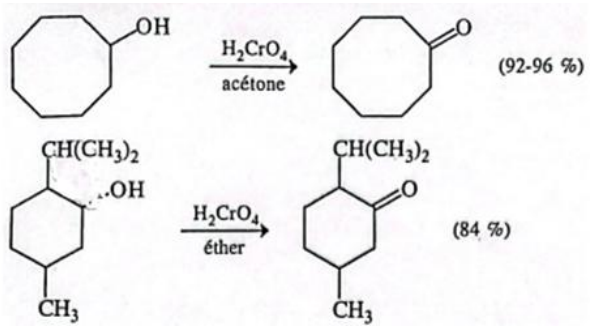


Avec les oxydants à base de CrO_3, la transformation la plus fréquent est l'oxydation des alcools en cétone ou aldéhydes, comme illustré par le mécanisme général.

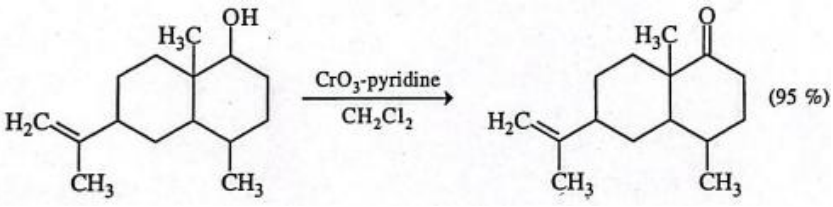


Pour l'oxydation des alcools avec du Cr(VI), diverses conditions sont possibles. Pour les alcools simples non fonctionnalisés, on utilise le réactif de Jones (solution aqueuse acide d'acide chromique), ce qui permet une réaction rapide et très peu de suroxydation.

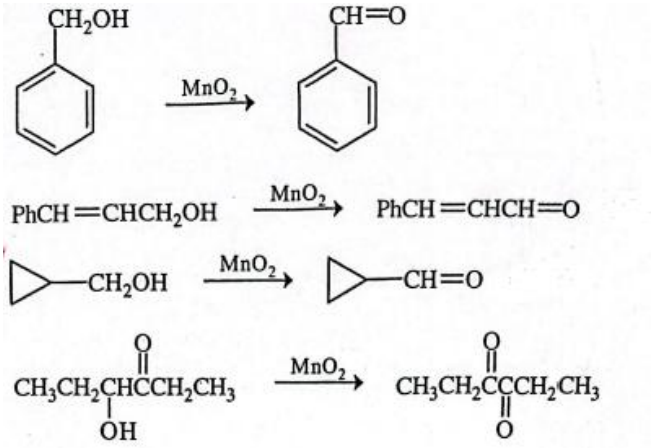
➮ Exp:



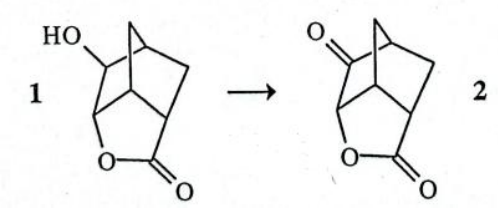
Le complexe trioxyde de chrome–pyridine (réactif de Collins) est particulièrement utile lorsque d'autres groupes fonctionnels sont sensibles à l'oxydation. Mis au point par Collins et son équipe, ce complexe est préparé à partir de CrO_3 et de pyridine, puis dissous dans le dichlorométhane. Utilisé en excès, il permet l'oxydation rapide (quelques minutes) des alcools primaires ou secondaires en aldéhydes ou cétones avec de bons rendements.



Le permanganate de potassium ($KMnO_4$) est peu employé pour l'oxydation des alcools en cétones ou en aldéhydes, car il est moins sélectif que les oxydants au chrome(VI) et provoque souvent une suroxydation, conduisant à des acides carboxyliques. En revanche, le dioxyde de manganèse (MnO_2) est un oxydant particulièrement utile grâce à sa sélectivité marquée envers les alcools allyliques et benzyliques. Le schéma ci-après montre les différentes classes d'alcools facilement oxydés par MnO_2.



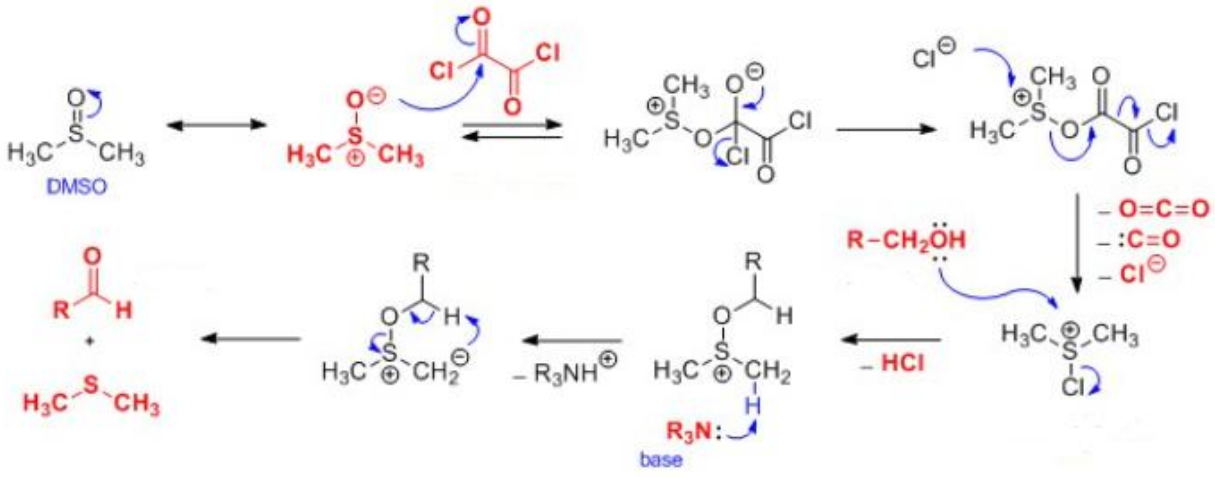
Un autre réactif notamment le tétraoxyde de réthénium (RuO_4) permet l'oxydation des alcools en cétones. l'oxydation du composé **1** en 2 a été réalisé avec succès avec ce réactif après l'échec de plusieurs autres méthodes.



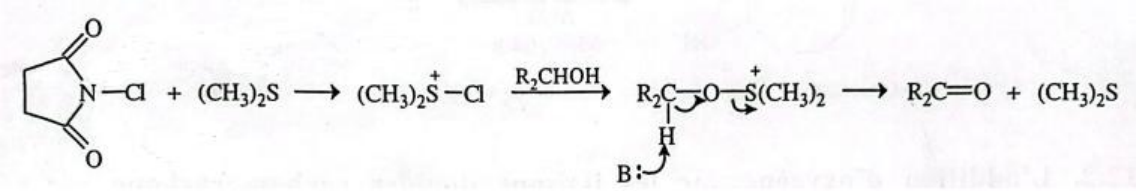
VI.1.2. Les autres oxydants

Plusieurs méthodes efficaces d'oxydation des alcools en cétones utilisent le diméthylsulfoxyde (DMSO) associé à divers réactifs électrophiles, tels que le dicyclohexylcarbodiimide, les anhydrides acétique ou trifluoroacétique, le chlorure d'oxalyle. La dernière, connue sous le nom de *l'oxydation de swern* est actuellement l'alternative la plus courante de l'oxydation par le Cr(VI).

➢ Mécanisme de l'oxydation de Swern.

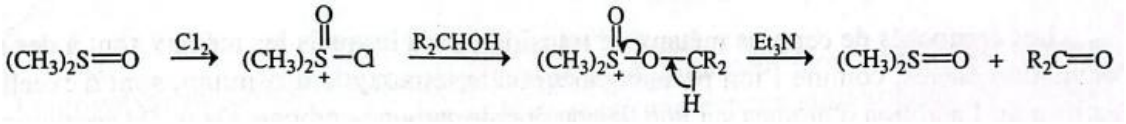


L'oxydation douce des alcools peut se faire en activant le sulfure de diméthyle avec le N-chlorosuccinimide pour former un ion chlorosulfonium. Celui-ci réagit avec l'alcool pour donner un ion alkylsulfonium, qui, en présence d'une base faible, se décompose en carbonyle avec régénération du sulfure de diméthyle.



De façon analogue, la réaction du chlore avec le DMSO à basse température forme u adduit réactif qui oxyde les alcools en cétone, tout rn

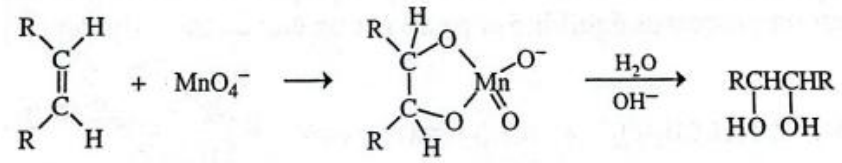
régénérant le DMSO.



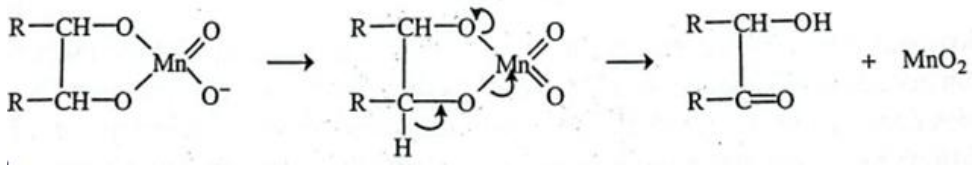
VI.2. L'addition d'oxygène sur les liaisons double carbone-carbone

VI.2.1. Les oxydants dérivés des métaux de transition

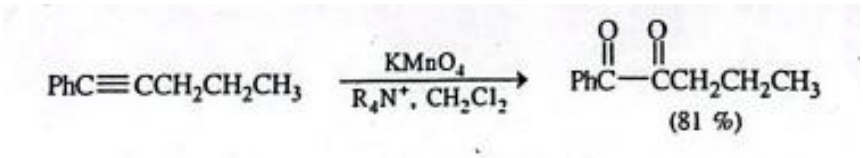
Certains composés à haut degré d'oxydation, comme le permanganate ou le tétraoxyde d'osmium, permettent l'addition d'atomes d'oxygène sur les doubles liaisons C=C. En conditions douces, le permanganate de potassium oxyde les alcènes en glycols via un intermédiaire cyclique de type ester de manganèse, conduisant à une addition syn. Un contrôle strict des conditions réactionnelles est nécessaire pour éviter la rupture de la liaison C–C par oxydation excessive du glycol.



Lors de l'oxydation des alcènes par le permanganate, on obtient aussi des cétols en plus des glycols. Leur proportion par rapport aux glycols dépend du pH, un milieu basique favorise la formation de glycols.

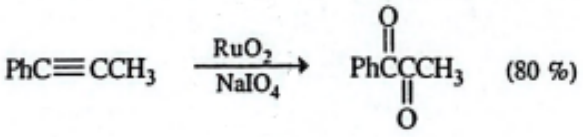


L'ion permanganate peut également être employé pour oxyder les acétylènes en diones.

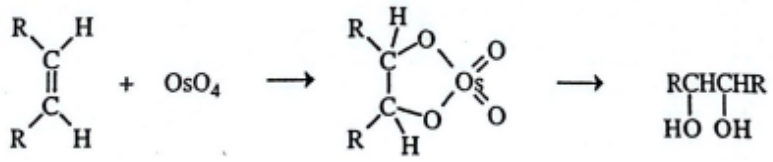


Un mélange de NaIO4 et de RuO4 utilisé en milieu hétérogène (eau +

solvant organique) constitue un oxydant très efficace.

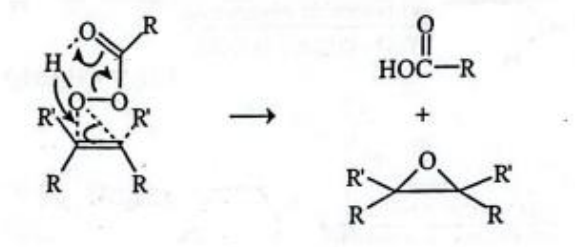


Le tétraoxyde d'osmium est un oxydant hautement sélectif qui transforme les alcènes en glycols par addition syn, via la formation d'un intermédiaire cyclique de type osmiate.

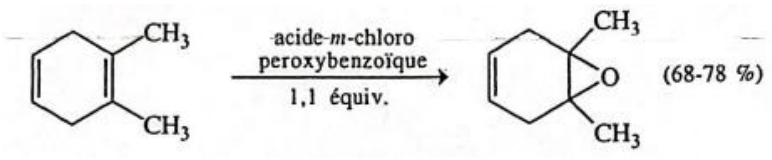


VI.2.2. L' oxydation des alcènes en époxyde

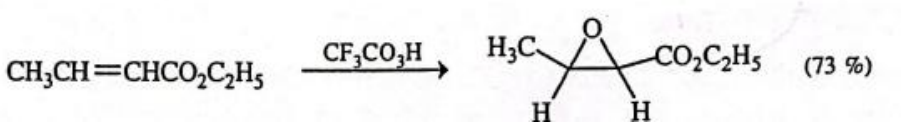
les réactifs les plus couramment utilisés pour convertir les alcènes en époxydes sont les acides peroxycarboxyliques. parmi eux, l'acide m-chloroperoxybenzoique (m-CPBA) est particulièrement pratique.



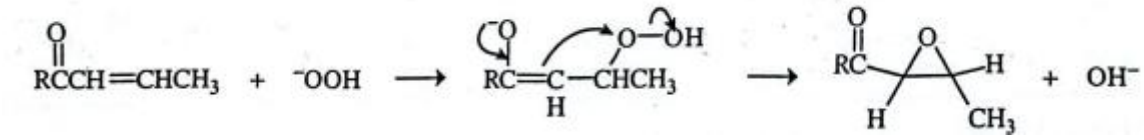
La vitesse d'époxydation augmente lorsque l'alcène porte des groupes alkyles ou d'autres substituants électrodonneurs. De même, la réactivité des peroxyacides est renforcée par la présence de substituants électroaccepteurs. Ces relations entre structure et réactivité indiquent que le peroxyacide agit comme un électrophile au cours de la réaction.



En revanche, les doubles liaisons conjuguées à des substituants fortement électroattracteurs présentent une réactivité très faible; dans ce cas, il faut recourir à des peroxyacides très oxydants, comme l'acide trifluoroperoxyacétique, pour obtenir l'oxydation.

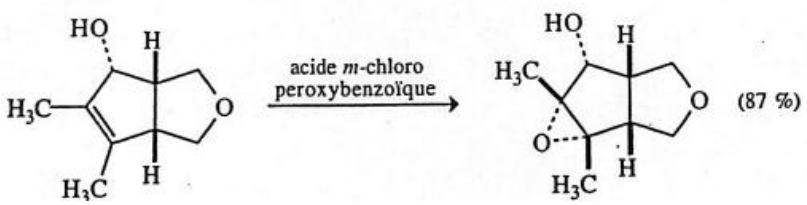


Les alcènes pauvres en électrons peuvent également subir une époxydation en présence de solution alcalines de peroxyde d'hydrogène ou d'hydroperoxyde de tert-butyle. Cette transformation se déroule selon un mécanisme distinct, faisant intervenir une addition nucléophile conjuguée.



L'époxydation par les acides peroxycarboxyliques présente une stéréosélectivité marquée, l'addition d'oxygène se produisant principalement sur la face la moins encombrée de la double liaison.

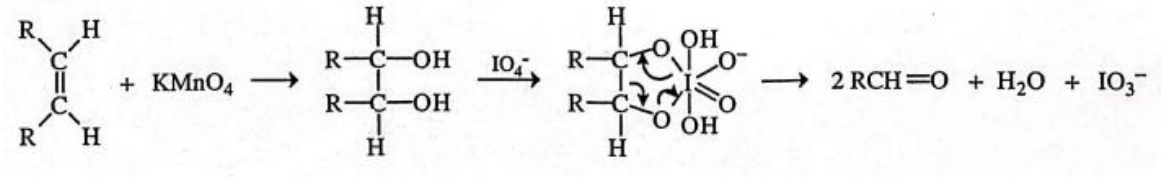
Lors de l'époxydation, les groupes hydroxyles induisent un effet orienteurs qui favorise l'addition d'oxygène du coté de la double liaison la plus voisine de ces groupes.



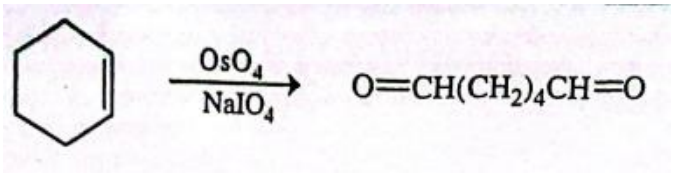
VI.3. Le clivage des liaisons double carbone-carbone

VI.3.1. Les oxydants dérivés des métaux de transition

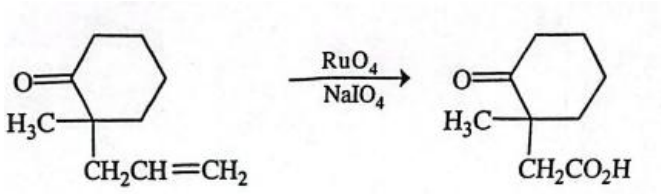
Les méthodes les plus sélectives pour rompre les liaisons doubles C=C dans les molécules organiques reposent sur des procédés utilisant des glycols comme intermédiaires. Le clivage des alcènes peut être réalisé en une seule étape, à l'aide d'une solution contenant l'ion periodate et une faible quantité catalytique d'ion permanganate. Le permanganate assure l'hydroxylation, formant ainsi le glycol, lequel est ensuite scindé par le periodate.



Associé au periodate de sodium, le tétraoxyde d'osmium permet un clivage net des alcènes.



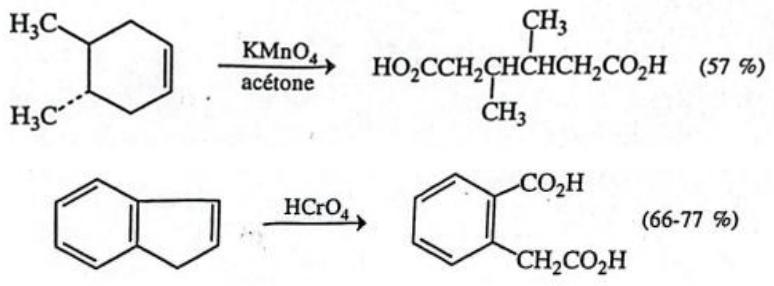
De même, un clivage oxydant efficace des doubles liaisons a été rapporté avec le tétraoxyde de ruthénium et le periodate de sodium.



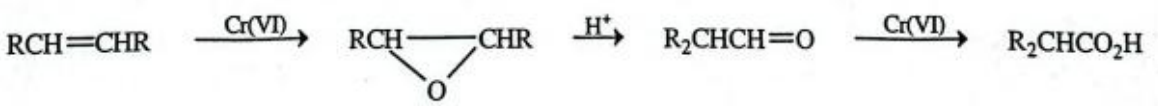
Dans ces procédés, l'osmium ou le ruthénium peuvent être employés en quantités stœchiométrique, car le periodate reoxyde le métal à l'état de tétraoxyde.

Les oxydants puissants, tels que Cr(VI) et MnO_4^-, peuvent aussi cliver les doubles liaisons, à condition qu'aucun groupe sensible ne soit présent dans la

molécule. Avec le permanganate, l'oxydation donne d'abord des diols et des cétols, qui sont ensuite convertis en acides carboxyliques ou en cétones.

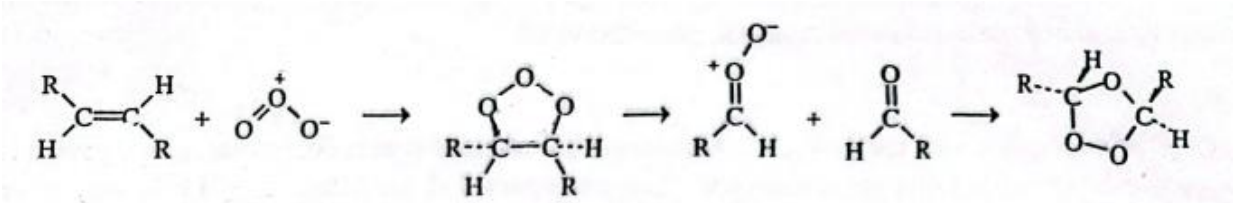


L'oxydation des alcènes par des réactifs à base de Cr(VI) permet de former des acides carboxyliques, elle passe probablement par un époxyde qui s'ouvre ensuite en glycol ou en ester de glycol, avant d'être clivé par oxydation.

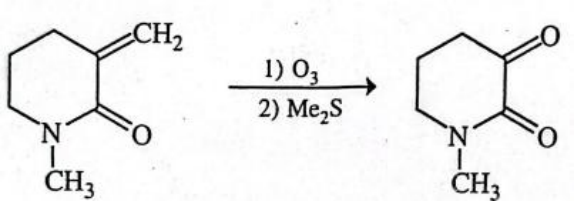


VI.3.2. L'ozonolyse

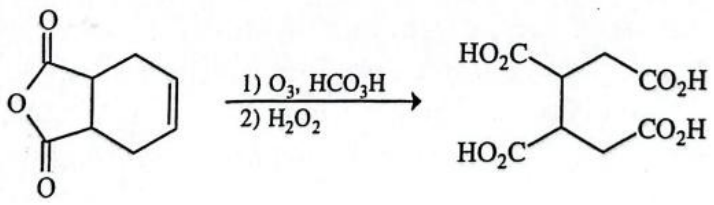
L'ozonolyse des alcènes constitue une méthode essentielle pour la rupture des doubles liaisons carbone–carbone. Le mécanisme débute par une cycloaddition entre l'alcène et l'ozone, conduisant à la formation d'un intermédiaire instable, le 1,2,3-trioxolane (ozonide primaire). Cet intermédiaire se fragmente ensuite et subit une recombinaison, donnant naissance au 1,2,4-trioxolane (ozonide secondaire). La première étape correspond à une cycloaddition dipolaire 1,3, où l'ozone intervient en tant que dipôle 1,3 fortement électrophile en raison de la présence d'atomes d'oxygène hautement électronégatifs.



Les produits finaux obtenus après ozonolyse dépendent étroitement des conditions de travail. L'hydrolyse simple conduit aux composés carbonylés et au peroxyde d'hydrogène; ce dernier peut encore réagir pour donner des produits d'oxydation secondaires. Afin d'éviter ces réactions parasites, il est recommandé d'ajouter un agent réducteur doux capable de décomposer les produits peroxydiques, le plus souvent le sulfure de diméthyle, ou du zinc en poudre.

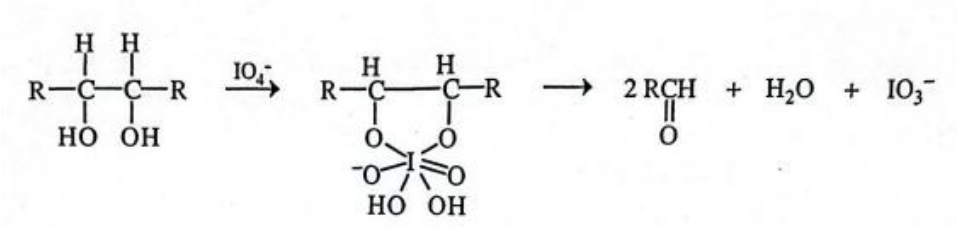


En présence d'un excès de peroxyde d'hydrogène, l'ozonolyse des alcènes conduit à l'oxydation des aldéhydes intermédiaires en acides carboxyliques avec de bon rendement.

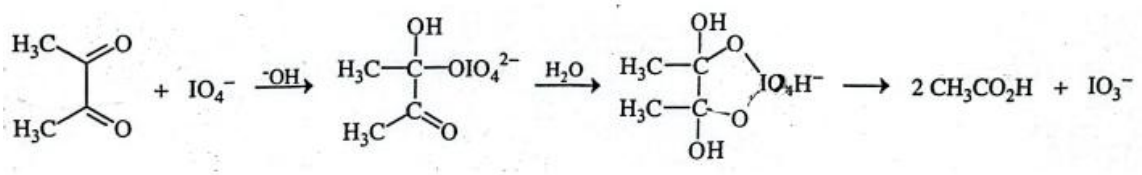


VI.4. Le clivage des glycols

les glycols peuvent subir un clivage oxydant doux, généralement réalisé avec l'ion periodate, le réactif le plus couramment employé. Ce clivage ce fait probablement par l'intermédiaire d'un adduit cyclique entre le glycol et l'oxydant.

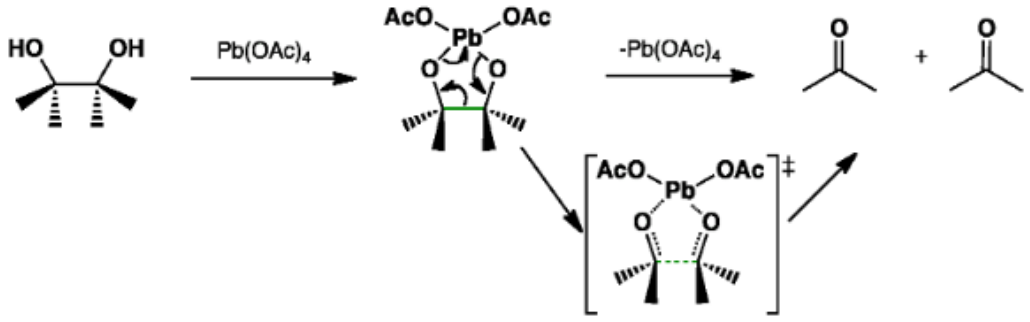


Le periodate peut également scinder certains groupement fonctionnels adjacents. Ainsi les dicétones sont transformée acides carboxylique, probablement via un intermédiaire cyclique réactif issu d'une attaque nucléophile.



Les α-aminoalcools et les α-hydroxycétones subissent eux aussi un clivage oxydant, Sans doute par un mécanisme similaire.

Le tetraacétate de plomb constitue une alternative au periodate pour le clivage des glycols, en particulier lorsque ceux-ci présentent une faible solubilité dans les milieu aqueux nécessaires aux réactions de periodate.



Chapitre VII:

Cycloadditions, et

réarrangements unimoléculaires

Une réaction péricyclique est une transformation simultanée et concertée (qui se fait en une seule étape, sans formation d'intermédiaires), ou les liaisons chimiques se rompent et se forment en même temps, et dont l'état de transition adopte une structure cyclique. Autrefois, on les appelait les « réactions sans mécanisme », car elles ne faisaient intervenir ni intermédiaires ni réactifs classiques.

Elles regroupent principalement trois grandes catégories :

- les cycloadditions, qui consistent en l'association de deux systèmes insaturés pour former un nouveau cycle.
- les réarrangements sigmatropiques, impliquant la migration d'une liaison σ au sein d'un système allylique,
- et les réactions électrocycliques, correspondant à l'ouverture ou à la fermeture de cycles,

Ces processus peuvent être initiés soit par la chaleur (voie thermique), soit par la lumière (voie photochimique). Dans le cas particulier des cycloadditions, on les note [m+n], où m et n correspondent au nombre d'électrons π engagés par chacun des systèmes insaturés.

VII.1. Les réactions de cycloaddition

Ce type de transformation peuvent être de nature intermoléculaire (entre deux molécules différentes) ou intramoléculaire (au sein d'une même molécule). Elles consistent en la combinaison de deux systèmes π insaturés distincts conduisant à la formation simultanée de deux nouvelles liaisons σ.

Parmi les réactions péricycliques, les cycloadditions constituent les seules pouvant se dérouler par voie intermoléculaire. Leur réaction inverse est appelée cycloréversion. Ces transformations se distinguent par leur caractère fortement

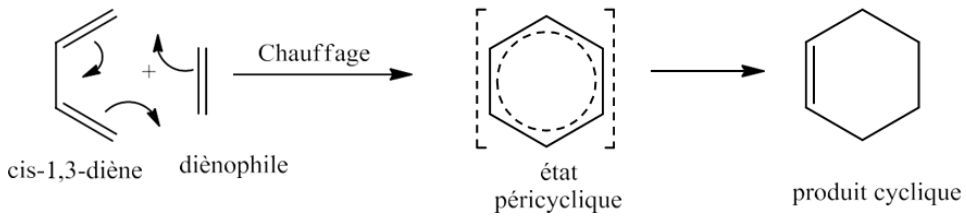
convergent et par leur grande utilité en synthèse organique, car elles permettent la construction rapide de cycles variés.

La classification des cycloadditions repose sur le nombre d'électrons π apportés par chacun des réactifs, noté [m+n].

- Un exemple classique est la réaction de Diels–Alder [4+2], qui permet la formation de cycles à six chaînons.
- Les cycloadditions dipolaires [3+2] conduisent à des cycles à cinq chaînons, souvent hétérocycliques.
- Enfin, les cycloadditions photochimiques [2+2] conduisent à des cycles à quatre chaînons.

VII.1.1. Réaction de cycloaddition [4+2]

La réaction de Diels-Alder, décrite en 1928, est une cycloaddition [4+2] permettant la formation d'un composé cyclique appelé cycloadduit. Elle se déroule en l'absence de catalyseur, généralement par chauffage, soit à sec, soit en solution dans un solvant non polaire tel que le benzène. Cette réaction implique un système diènique, apportant un 4 électrons π tel qu'un diène conjugué (1,3), un polyène conjugué, un ényne (C=C-C≡C) ou un diyne (C≡C-C≡C) en interaction avec un diénophile de type alcène ou alcyne qui contribue avec deux 2 électrons π.



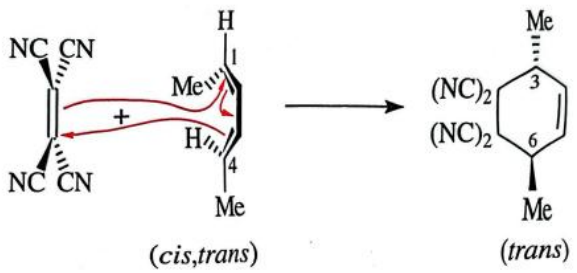
a. Stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder

Ce processus se déroule de manière concertée, par formation simultanée des deux liaisons. Lorsqu'elle met en jeu des substrats stéréogènes, elle est généralement stéréospécifique.

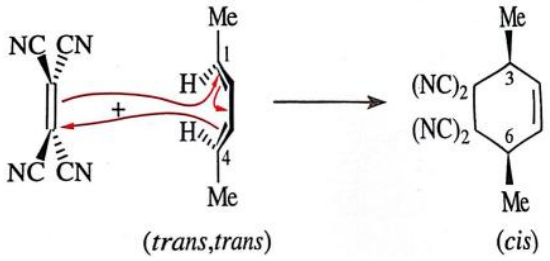
- la géométrie du diène se transmet directement au produit. Ainsi, un diène 1,4 cis,trans donne un cyclohexène avec les substituants en trans (C3–C6), en revanche, un diène 1,4 trans,trans conduit à un cyclohexène avec les substituants en cis (C3–C6).

Comme le montre les figures suivantes: le buta-1,3-diène cis, trans disubstitué-1,4 réagit en formant le cyclohexène avec une disposition trans des groupes méthyle (Exp 1), par contre, le buta-1,3-diène trans, trans disubstitué-1,4 donnant le cyclohexène avec une disposition cis des groupes méthyle (Exp 2).

Exemple 1



Exemple 2

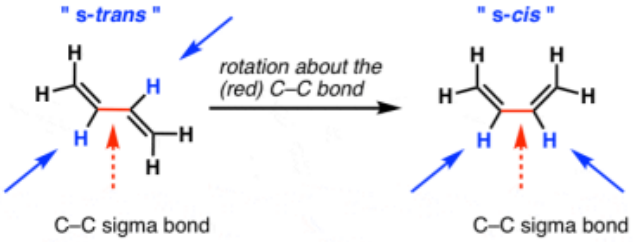


- Les diènes 1,4 cis,cis acycliques réagissent difficilement en raison de fortes répulsions stériques dans l'état de transition. En revanche, les diènes cis,cis cycliques comme le cyclopentadiène réagissent très facilement, leur conformation imposée levant les contraintes stériques.

Explication:

Pour qu'il réagisse dans une réaction de Diels-Alder, le diène doit adopter une conformation en "s-cis" (les deux doubles liaisons parallèles), dans cette

conformation, le cas des acyclique cis-cis, , les substituants situés en C1 et C4 (ici deux groupements méthyles) se rapprochent fortement, ce qui entraîne une répulsion stérique importante et la réaction est pratiquement bloquée. En revanche, pour les dienes trans-trans ou cis trans, quant le diène adopte la conformation s-cis, les substituants en C1 et C4 ne se retrouvent pas du même côté, mais plutôt alternés dans l'espace ce qui réduit énormément l'encombrement stérique.



Conformations s-cis et s-trans du diène

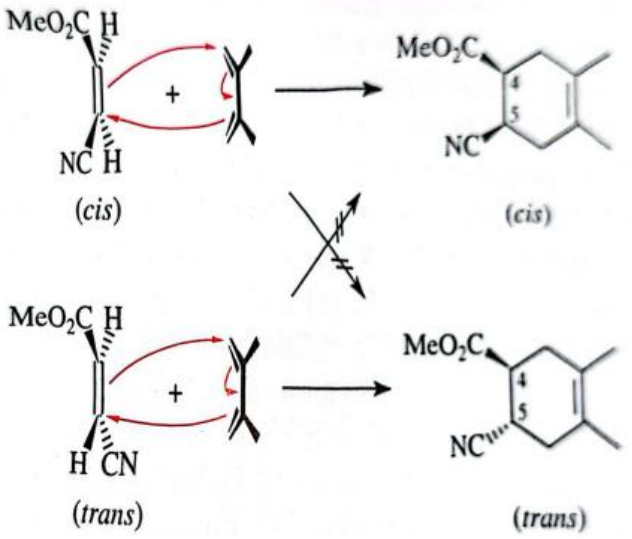


Cyclopentadiene

Diène bloqué en conformation s-cis

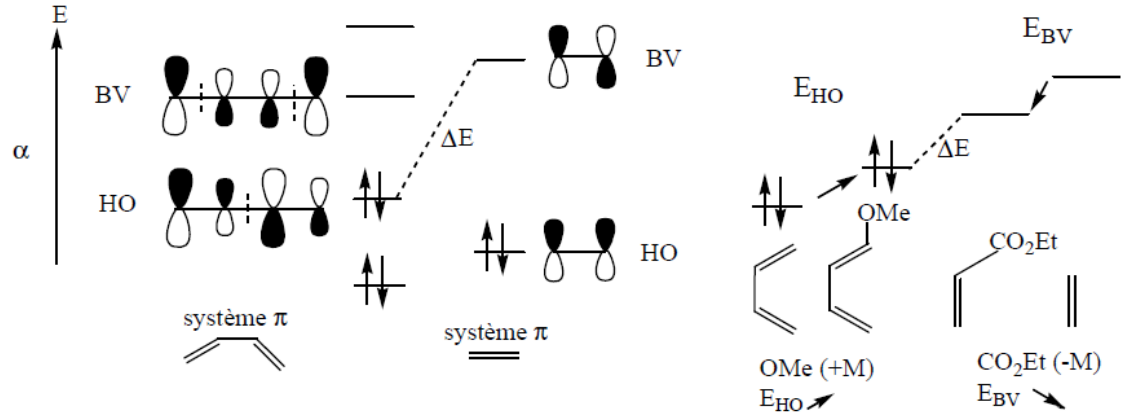
Les dienes cis-cis cycliques comme le cyclopentadiène réagissent particulièrement vite, car leurs conformation est imposée naturelement par la structure du cycle.

- Les réactions de Diels-Alder conservent non seulement la géométrie des dienes, mais aussi celle du diénophile lorsqu'il est stéréogène. Ainsi, un diénophile portant une double liaison C=C substituée de façon cis donne un un cyclohexène substitué en C4et C5 de configuration cis, tandis que le même diénophile de configuration trans conduit au produit trans correspondant.



b. Effet des substituants sur de la vitesse de la réaction de Diels-Alder

Cette transformation ne fait intervenir aucune espèce chargée, elle est gouvernée par les interactions orbitalaires, en particulier par des recouvrement entre l'HOMO (orbitale moléculaire la plus haute occupée) du diène et la LUMO (orbitale moléculaire la plus basse vacante) du diénophile. La présence des substituants électrodonneurs (+M, +I) sur le diène, augmente sa richesse électronique et par conséquent l'énergie de son HOMO, tandis que et substituants électroattracteurs (–M, –I) sur le diénophile abaissent l'énergie de sa LUMO et renforcent son caractère accepteur. Dans les deux cas, l'écart énergétique ΔE = E(HOMO diène) – E(LUMO diénophile) diminue, ce qui facilite la réaction et accélère sa vitesse.



c. Règle endo -Alder

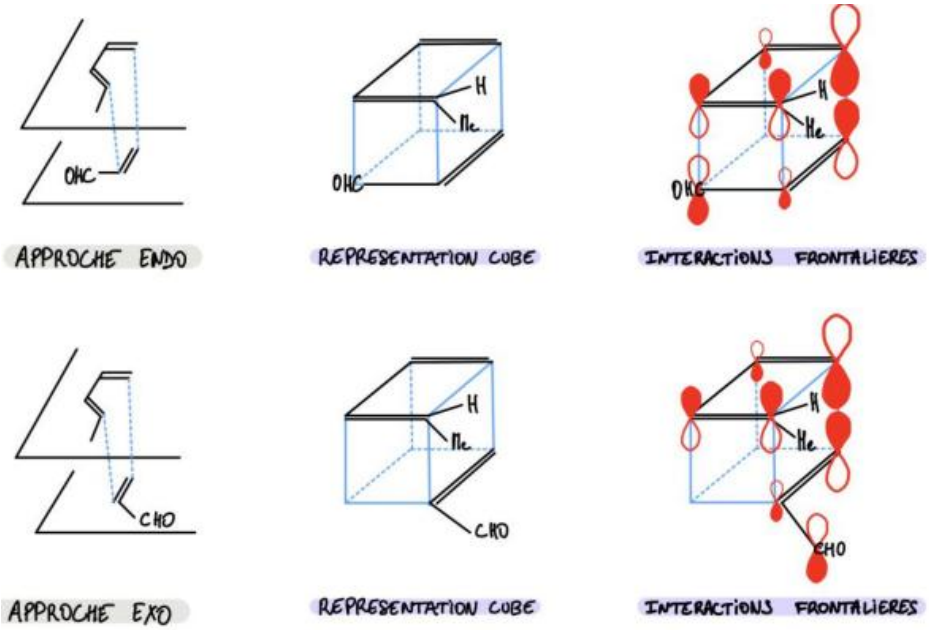
Lors d'une réaction de Diels–Alder entre un diène cyclique tel que le cyclopentadiène, et un diénophile substitué, deux adduits diastéréoisomères peuvent se former. Dans la nomenclature spécifique aux composés bicycliques pontés, l'un est désigné comme l'adduit endo, tandis que l'autre est appelé l'adduit exo. Dans la configuration endo, le groupe fonctionnel du diénophile est dirigé vers la concavité du diène, à l'opposé, l'approche exo place ce groupe fonctionnel du diénophile à l'extérieur, loin de la concavité du diène.

L'orientation endo est souvent dominante, car elle permet des interactions orbitalaires secondaires stabilisantes entre le diène et les substituants électroattracteur du diénophile. Ces interactions se visualisent clairement sur les schémas comparant les deux approches.

d. Règle endo -Alder

Lors d'une réaction de Diels–Alder entre un diène cyclique tel que le cyclopentadiène, et un diénophile substitué, deux adduits diastéréoisomères peuvent se former. Dans la nomenclature spécifique aux composés bicycliques pontés, l'un est désigné comme l'adduit endo, tandis que l'autre est appelé l'adduit exo. Dans la configuration endo, le groupe fonctionnel du diénophile est dirigé vers la concavité du diène, à l'opposé, l'approche exo place ce groupe fonctionnel du diénophile à l'extérieur, loin de la concavité du diène.

L'orientation endo est souvent dominante, car elle permet des interactions orbitalaires secondaires stabilisantes entre le diène et les substituants électroattracteur du diénophile. Ces interactions se visualisent clairement sur les schémas comparant les deux approches.



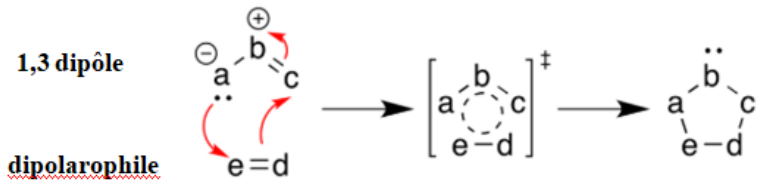
VII.1.2. Réaction de cycloaddition dipolaire [1+3]

La cycloaddition 1,3-dipolaire, également appelée réaction de Huisgen, fait partie de la grande famille des cycloadditions péricycliques. Elle repose sur l'interaction entre un 1,3-dipôle et un dipolarophile, généralement un alcène ou un alcyne, aboutissant à la formation d'un cycle à cinq atomes. Cette réaction, étudiée et systématisée par Rolf Huisgen, a joué un rôle majeur dans le développement de la synthèse des hétérocycles à cinq chaînons.

a. Les dipoles -1,3

Un 1,3-dipôle est une molécule organique pouvant être décrite par une structure mésomère zwitterionique respectant la règle de l'octet (ou sextet) et analogue aux systèmes de type allyle ou propargyle/allényle. Ces dipôles possèdent un système délocalisé de quatre électrons π répartis sur trois atomes

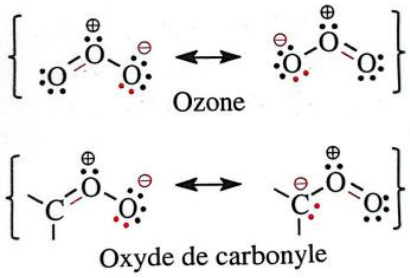
et présentent au moins une structure de résonance ou les charge opposées sont séparées par une disposition 1,3



b. Classes de 1,3-dipôles

On distingue deux grandes familles :

- ***les dipôles 1,3 de type anion allylique***: possèdent une géométrie coudée comme l'anion allylique.

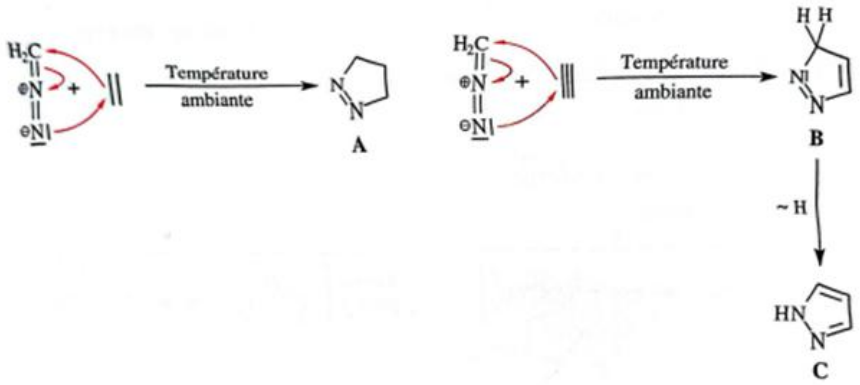


- ***les dipôles 1,3 de type anion propargylique/allényle***: distribution rappelant l'ion propargylique ou allénylique.

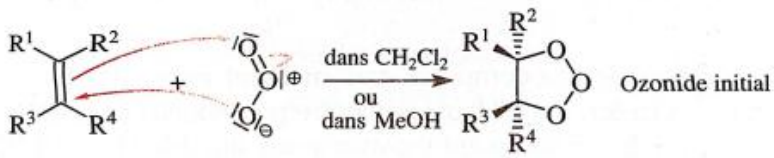


c. Quelques exemples des cycloadditions 1,3 dipolaire

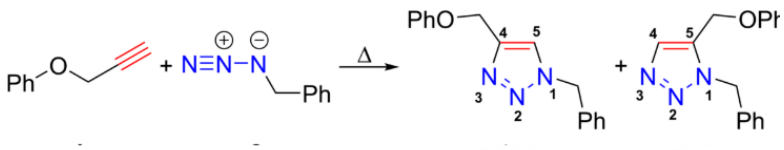
✓ le diazométhane réagit d'une par avec l'étylène pour conduire au pyrazoline **A**, et peut s'additionner sur l'acétylène en formant d'abord le pyrazole non aromatique **B**, qui se transforme ensuite en pyrazole **C** aromatique.



✓ L'ozone s'additionne sur les doubles liaison C=C pour donner un trioxolane 1,2,3 nommé ozonide initiale.



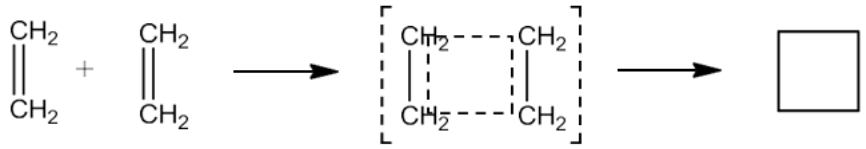
✓ Les azotures réagissent avec les alcynes pour donner des composés de type 1,2,3-triazoles par cycloaddition de Huisgen.



VII.1.3. Réaction de cycloaddition dipolaire [2+2]

Elle font partie des réactions péricycliques et consistent en la combinaison de deux systèmes insaturés, généralement des doubles liaisons C=C ou

équivalents (C=O, C=N, C=S), comportant chacun deux électrons π, pour former un cycle à quatre chaînons. Cette transformation est particulièrement intéressante car elle permet d'obtenir des structures cyclobutaniques, difficiles à atteindre par d'autres voies de synthèse.



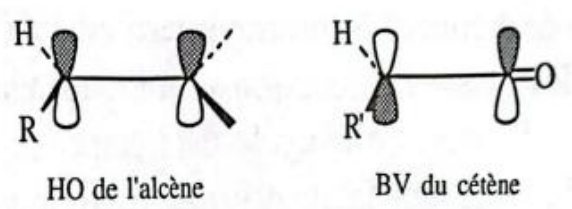
a. Règles de Woodward–Hoffmann

Selon les règles de Woodward–Hoffmann la faisabilité de cette cycloaddition dépend de la symétrie des orbitales moléculaires.

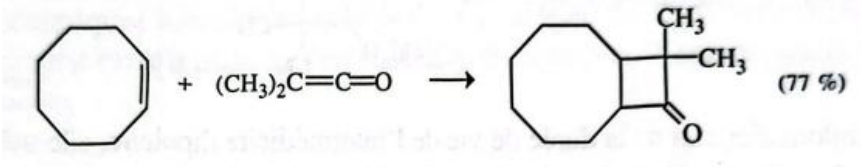
- Voie thermique : la cycloaddition [2+2] entre deux alcènes simples est interdite (non permise par symétrie), car le recouvrement suprafacial-suprafacial entre la HOMO de l'un et la LUMO de l'autre est défavorable.
- Voie photochimique : l'irradiation UV promeut un électron π d'un alcène vers une orbitale excitée, ce qui modifie la symétrie et rend la réaction permise.
- Exceptions : certains systèmes très réactifs comme les cétènes peuvent subir une cycloaddition [2+2] thermiquement, grâce à leurs orbitales particulières.

b. Réaction avec les cetènes

Parmi les cycloadditions d'intérêt en synthèse organique figurent les réactions [2+2] des cétènes avec les alcènes, cette réactions est permise si l'un des partenaires doit réagir de manière suprafaciale (même face), tandis que l'autre doit adopter une approche antarafaciale face opposées.

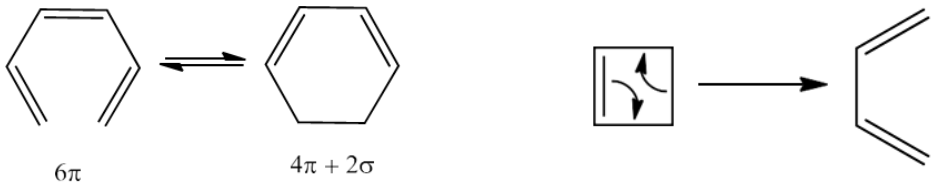


Les cétènes réagissent facilement dans les cycloadditions [2 + 2], Cette réactivité élevée s'explique d'une part par le faible encombrement stérique présent dans l'état de transition et d'autre part par le caractère électrophile de la bande vacante (BV) du groupement cétone. On obtient de meilleurs rendements quand le cétène porte un substituant attracteur d'électrons, comme un halogène.

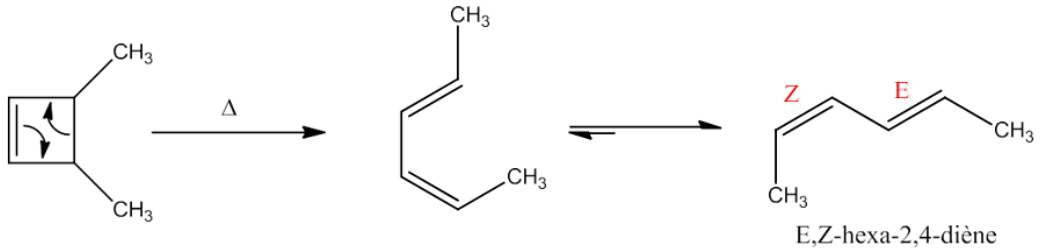


VII.2. Réactions électrocycliques

Il s'agit d'une transformation unimoléculaire conduisant à la formation d'un système cyclique à partir d'un polyène conjugué par création d'une liaison σ entre ses atomes terminaux, ce qui entraîne une réduction de deux électrons π dans le système. Ce mécanisme implique toujours la formation ou la rupture d'un cycle**.** Contrairement aux réactions de cycloaddition**,** qui mettent en jeu plusieurs systèmes π et aboutissent à la formation de plusieurs liaisons σ, la réaction électrocyclique ne concerne qu'un seul système π conjugué et entraîne la création (ou la rupture) d'une seule liaison σ entre ses extrémités



➢ Exemple: L'ouverture thermique du cis-3,4-diméthylcyclobutène conduit à la formation d'un diène conjugué, selon un mécanisme électrocyclique d'ouverture de cycle.



E,Z-hexa-2,4-diène

VII.3. Les réarrangement sigmatropiques [3,3] : réarrangement de Cope et Claisen.

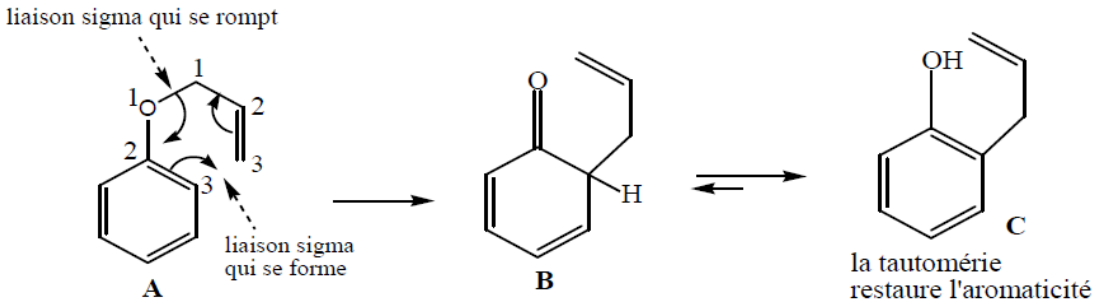
Cette réaction consiste en la migration d'une liaison σ au travers d'un système π conjugué, entraînant une réorganisation structurale de la molécule. Ce type de transformation implique généralement six électrons π et se déroule par un mécanisme péricyclique concerté, souvent facilité par la chaleur. Le réarrangement passe par un état de transition cyclique à six chaînons.

Parmi les exemples les plus connus, on trouve :

- ✓ Le réarrangement de Claisen, qui concerne les éthers allylvinyliques.
- ✓ Le réarrangement de Cope, typique des 1,5-diènes.

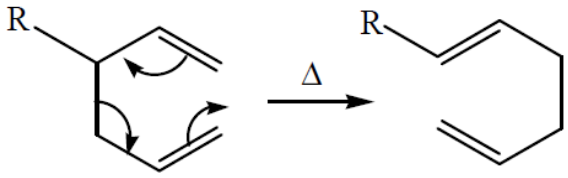
VII.3. 1.Le réarrangement de Claisen

Il s'agit d'une transposition sigmatropique [3,3] découverte par Rainer Ludwig Claisen. Lorsqu'un éther allylique de vinyle est chauffé, la liaison C–O se rompt et une nouvelle liaison C–C se forme par un mécanisme concerté passant par un état de transition cyclique à six électrons. Le produit est un composé carbonylé γ,δ-insaturé. Elle occupe une place importante en synthèse organique car elle permet de former efficacement des liaisons C–C et constituant la base de nombreuses variantes utiles, comme les réarrangements de Johnson–Claisen et d'Irland–Claisen, largement exploités dans la synthèse de produits naturels et de molécules complexes.

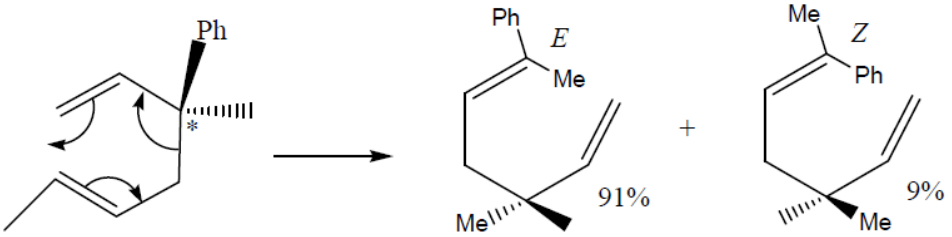


VII.3. 2. Le réarrangement de Cope

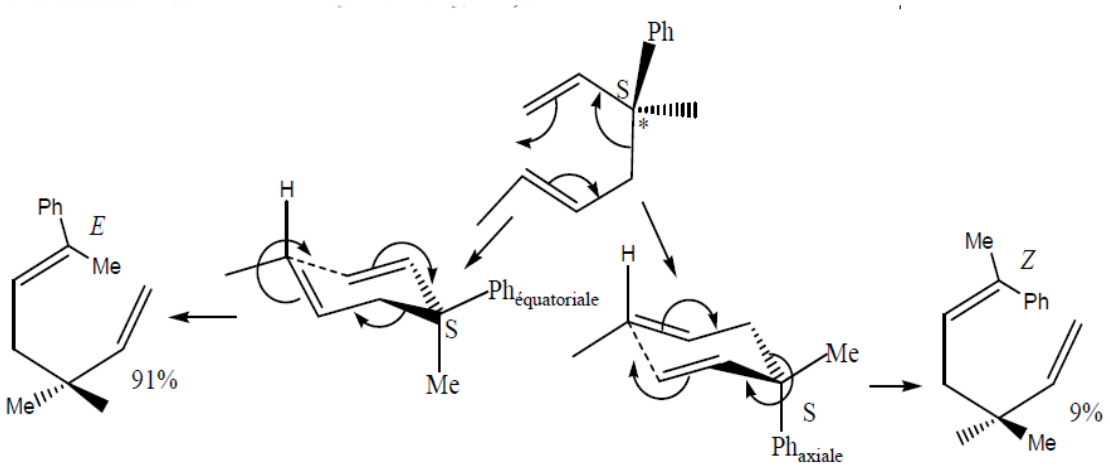
C' est une transposition sigmatropique [3,3] qui concerne les diènes-1,5. Tout comme le réarrangement de Claisen, il s'agit d'un processus concerté passant par un état de transition cyclique à six électrons. Sous l'action de la chaleur, la réorganisation des doubles liaisons conduit à un nouvel isomère de type 1,5-diène. Cette réaction est réversible et permet l'isomérisation de systèmes polyéniques, ce qui en fait un outil utile en synthèse organique pour la réorganisation de squelettes carbonés.



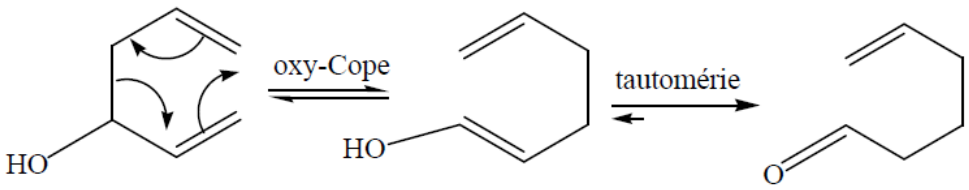
Exemple:



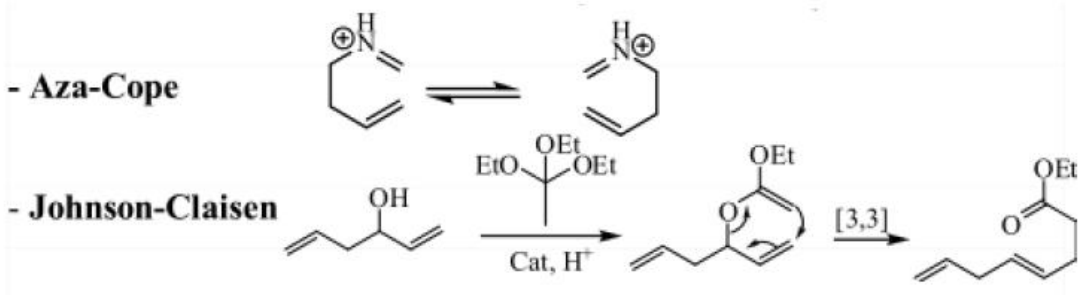
La position équatoriale du groupement Ph, plus favorable stériquement, mène à la formation de l'isomère **E**.



Le réarrangement oxy-Cope est une variante du réarrangement de Cope, caractérisée par la présence d'un groupement hydroxyle**.** Une fois ce dernier déprotoné**,** la réaction devient beaucoup plus rapide (environ **10^{15} fois**). Le produit réarrangé subit ensuite une tautomérie céto-énolique**,** déplaçant l'équilibre vers la **forme carbonylée**, plus stable thermodynamiquement.

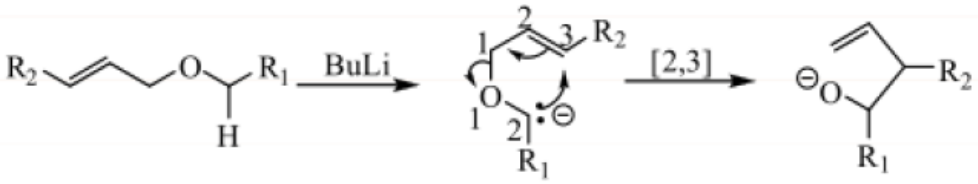


Voici l'essentiels des transpositions sigmatropiques

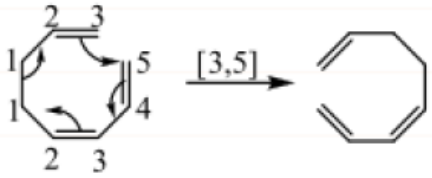


➢ **Réarrangement sigmatropique [2,3]**

- Wittig



➢ **Réarrangement sigmatropique [3,5]**



➢ **Réarrangement sigmatropique [1,5]**

R = H, Alkyle



Références bibliographiques

- Chimie organique avancée, Tome 2. Réaction et synthèses (CAREY.SUNDBERG).
- Mécanismes réactionnels en chimie organique. Méthodes synthétiques, Stéréochimie et réactions modernes (Reinhard BRUCKNER)
- Chimie organique III (Dr MOHAMED BADAOUI) 2024/2025
- Chimie organique avancée master 1 (Mamyrbékova Janat Akhanovna épse Békro) 2023-2024