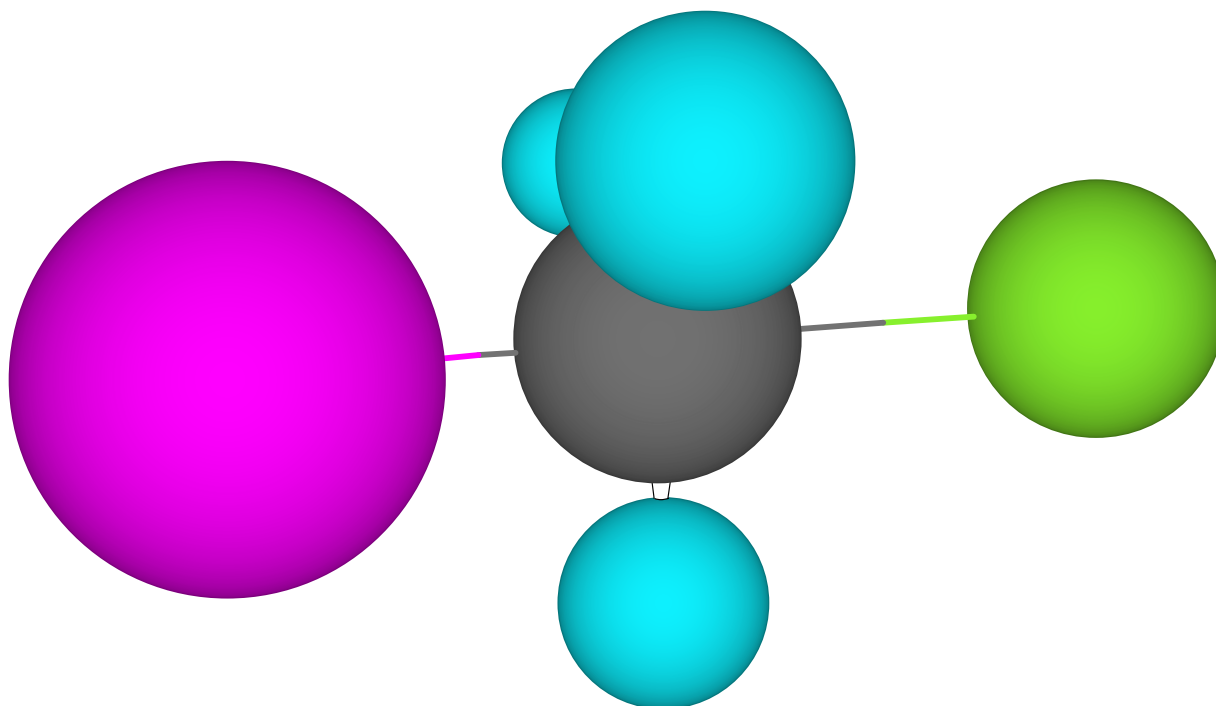


**COR 301**

**Chimie Organique II**



**La Chimie du Carbonyle et des Substitutions**

**PROFESSEUR GUILLAUME BÉLANGER**

**Tiré des notes de cours du Professeur Claude Spino**

**Université de Sherbrooke**

**2008**

<b>UNE INTRODUCTION À LA SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIÈRE SECTION : LES RÉACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Substitution nucléophile sur les carbones saturés. Aspect mécanistique (Clayden chapitre 17) .</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Mécanismes (Clayden pp. 411-422).....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Stéréochimie de la substitution nucléophile (Clayden pp. 422-423) .....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Stéréochimie du mécanisme SN2 .....	12
1.2.2 Stéréochimie du mécanisme SN1 .....	13
1.2.3 Stéréochimie du mécanisme SN2' .....	15
<b>1.3 Facteurs influençant la substitution nucléophile (Clayden chapitre 17).....</b>	<b>16</b>
1.3.1 Nucléofuge (Clayden p. 429-436) .....	16
1.3.2 Nucléophile (Clayden pp. 436-443) .....	18
1.3.3 Effet des substituants donneurs ou capables de résonance (Clayden pp. 426-729) .....	21
1.3.4 Effet de la conformation du site de la substitution .....	26
1.3.5 Effet du solvant (Clayden pp.428-429) .....	28
1.3.6 Transfert de phase.....	32
<b>COMPRENDS-TU SANS DESSIN ? .....</b>	<b>34</b>
<b>1.4 Réactions en compétition avec la substitution nucléophile (Clayden pp. 443-444) .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5 Problèmes dans le Clayden .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Substitution nucléophile sur les carbones saturés: applications synthétiques (Hornback, chapitre 9.1-9.11).....</b>	<b>41</b>
<b>2.1 Les électrophiles: préparation des halogénures d'alkyles.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2 Addition des composés oxygénés .....</b>	<b>50</b>
2.2.1 Addition de l'eau: préparation d'alcools .....	50
2.2.2 Addition des alcools: préparation d'éthers.....	51
2.2.3 Addition des carboxylates: préparation d'esters .....	55
<b>2.3 Addition des composés soufrés .....</b>	<b>57</b>
<b>2.4 Addition des composés azotés: préparation d'amines.....</b>	<b>59</b>
<b>2.5 Addition des composés phosphorés.....</b>	<b>65</b>
<b>2.6 Effet anchimérique .....</b>	<b>66</b>
<b>2.7 Addition de l'hydrure (H<sup>-</sup>).....</b>	<b>68</b>
<b>2.8 Addition du cyanure (NC<sup>-</sup>) .....</b>	<b>69</b>
<b>2.9 Addition des composés organométalliques (R<sub>3</sub>C<sup>-</sup>) (Clayden chapitre 9, p. 211-218) .....</b>	<b>70</b>
2.9.1 Formation d'organométalliques (Clayden chapitre 9) .....	71

2.10 Problèmes dans le Clayden (chapitre 17) .....	76
<b>DEUXIÈME SECTION : LES CARBONYLES.....</b>	<b>77</b>
<b>3. Préparation des carbonyles.....</b>	<b>78</b>
3.1 Oxydation des alcools (Clayden chap 24, 637-641).....	78
3.1.1 Les oxydants à base de chrome (VI).....	79
3.1.2 Les oxydants à base d'autres métaux.....	83
3.1.3 Les oxydants à base de non-métaux. ....	86
3.1.4 Oxydation d'alcools allyliques (Clayden p.875) .....	91
3.2 Oxydation avec clivage d'un lien carbone-carbone (Clayden p. 936-939) .....	92
3.3 Oxydation allylique (pp. 564 et 645) .....	98
3.4 Hydrolyse d'alcyne.....	99
<b>4. Additions nucléophiles sur les carbonyles: aldéhydes et cétones (Clayden, chapitre 6) .....</b>	<b>101</b>
4.1 Réactivité de la fonction carbonyle. ....	101
4.1.1 Additions électrophiles et nucléophiles.....	101
4.1.2 Différence de réactivité entre cétones et aldéhydes.....	102
4.2 Addition nucléophile des composés oxygénés et sulfurés (chapitre 14) .....	102
4.3 Addition d'hydrures (H <sup>-</sup> ) (Clayden chapitre 6, pp. 139-141) .....	114
4.3.1 Hydrures métalliques.....	114
4.3.2 Hydrures provenant d'un lien C-H.....	117
4.3.2.a La réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley .....	117
4.3.2.b La réaction de Cannizzaro .....	119
4.3.2.c Réduction biosynthétique .....	120
4.4 Addition des nucléophiles carbonés : le cyanure (C <sup>-</sup> N) (Clayden, chapitre 6) .....	121
4.5 Addition des nucléophiles carbonés : les organométalliques (R <sub>3</sub> C <sup>-</sup> ) (Clayden chapitre 6, p. 142 et chapitre 9) .....	123
4.5.1 Réactions des organométalliques.....	123
4.5.2 Stéréochimie d'addition des nucléophiles sur les carbonyles (Clayden chapitre 34, pp. 887-895).....	128
4.5.3 Les ylures (Clayden chapitre 14, pp. 357-358).....	140
4.6 Addition nucléophile des composés azotés (Clayden chapitre 14, pp. 350-354) .....	146
4.6.1 Formation d'imines .....	146
4.6.2 Formation d'énamines.....	146
4.6.3 Amination réductive et déamination oxydative.....	147
4.7 Addition-1,4 ou addition de Michael (Clayden chapitre 10) .....	148
4.8 Addition sur des analogues de la fonction cétone ou aldéhyde. ....	152
4.8.1 Réduction d'imines et de nitriles (Clayden p 354-355) .....	152

4.8.2 Addition de réactifs de Grignard sur les imines et les nitriles (Clayden 301, 351).....	155
<b>4.9 Problèmes dans le Clayden :.....</b>	<b>156</b>
<b>5. Additions nucléophiles sur les carbonyles: acides carboxyliques et leurs dérivés (Clayden, chapitre 12 et 14).....</b>	<b>157</b>
<b>5.1 Réactivité de la fonction acide et de ses dérivés.....</b>	<b>157</b>
<b>5.2 Addition de nucléophiles oxygénés et soufrés (Clayden chapitre 12).....</b>	<b>158</b>
5.2.1 Formation d'esters.....	158
5.2.2 Formation de chlorures d'acyle ou d'anhydrides (Clayden p. 294).....	161
5.2.3 Formation de thioacides et thioesters. ....	163
<b>5.3 Addition de nucléophiles azotés (Clayden chapitre 12 et 14).....</b>	<b>164</b>
5.3.1 Formation d'amides (Clayden p. 284-286).....	164
5.3.2 Synthèse peptidique (Clayden p. 651, 1171, 1475-1478).....	167
<b>5.4 Substitution nucléophile par l'eau (hydrolyse) (Clayden chapitre 12).....</b>	<b>168</b>
<b>5.5 Addition d'hydrures (H<sup>-</sup>) (Clayden chapitre 12, pp. 297-301).....</b>	<b>170</b>
5.5.1 Réduction des différents groupements carbonyles.....	170
5.5.2 Sélectivité des réductions: nature de l'hydrure (Clayden chapitre 24, pp. 617-621).....	175
<b>5.6 Addition de réactifs organométalliques (R<sub>3</sub>C<sup>-</sup>).....</b>	<b>179</b>
5.6.1 Addition aux esters.....	179
5.6.2 Chlorures d'acyles.....	180
5.6.3 Acides carboxyliques.....	180
5.6.4 Addition-1,4 (ou de Michael).....	181
<b>5.7 Addition nucléophile sur des analogues soufrés et phosphorés.....</b>	<b>181</b>
5.7.1 Dérivés de l'acide sulfurique.....	181
5.7.2 Dérivés de l'acide phosphorique.....	183
<b>5.9 Problèmes dans le Clayden.....</b>	<b>184</b>
<b>6. Les énols, les énolates et leurs réactions (Clayden, chapitres 22, 26, 27, 28 et 29).....</b>	<b>185</b>
<b>6.1 Mécanisme, sélectivité et équilibre des énols et énolates (Clayden chapitre 22).....</b>	<b>186</b>
6.1.1 Énols et énolates.....	186
6.1.2 Conditions thermodynamiques ou cinétiques.....	188
6.1.3 Stéréochimie et effets stéréoélectroniques.....	190
<b>6.2 Condensation aldolique, de Claisen et autres réactions (Clayden chapitres 27 et 28)....</b>	<b>193</b>
6.2.1 La réaction d'aldol (Clayden pp. 689-699).....	193
6.2.2 Condensation de Claisen (Clayden chapitre 28).....	199
6.2.3 Fragmentation des composés β-dicarbonyles.....	205

6.2.4 Décarboxylation (Clayden pp. 678-679) .....	206
<b>6.3 La réaction d'alkylation .....</b>	<b>208</b>
6.3.1 Les composés $\beta$ -dicarbonyles (Clayden pp. 676-679) .....	208
6.3.2 Les dianions des composés $\beta$ -dicarbonyles (Clayden p.683).....	210
6.3.3 Alkylation vs acylation (Claisen) et (C)- vs (O)-alkylation .....	211
6.3.4 Énamines (Clayden pp. 671-674) .....	212
<b>6.4 Autres carbones nucléophiles stabilisés (Clayden pp. 664-667) .....</b>	<b>214</b>
<b>6.5 Problèmes dans le Clayden .....</b>	<b>218</b>

## UNE INTRODUCTION À LA SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS

La vie est faite de molécules. Ces molécules sont, à leur tour, faites presque exclusivement avec du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote, du soufre et du phosphore. Quelques métaux, tels le fer, le sodium, le potassium, le magnésium et le zinc s'y retrouvent en petites quantités. Toutes ces molécules, qui forment la famille des produits organiques naturels, se rassemblent et s'assemblent entre elles pour former la cellule, qu'on peut définir comme la plus petite unité vivante.

Les cellules fabriquent deux grandes classes de molécules : les **métabolites primaires** sont responsables des fonctions de bases comme la respiration et la division et ils forment la charpente de la cellule. Parmi eux, on retrouve les protéines (donc les acides aminés), les acides nucléiques (ADN, ARN, donc les sucres et les phosphates) et les acides gras qui forment la membrane cellulaire; les **métabolites secondaires** sont responsables des fonctions périphériques (qui peuvent être tout de même vitales) telles que la communication intercellulaire, la défense, la régulation des cycles catalytiques. On retrouve donc dans cette catégorie les hormones, les acides gras spécialisés, les vitamines, les neurotransmetteurs, etc.

Si les métabolites secondaires se retrouvent généralement en moindre 'quantité' dans la cellule (par exemple, les hormones sont en très basse concentration), leur variété structurale dépasse largement celle des métabolites primaires. Il y a autant de structures différentes de métabolites secondaires qu'il y a d'espèces vivant sur terre. Autrement dit, bien qu'il n'y ait que 20 différents acides aminés pour faire toutes les protéines de la vie, il existe des milliers d'hormones et de vitamines différentes.

C'est pour cela que les chimistes catégorisent les produits naturels par structure et par voie biosynthétique. Il est peut-être surprenant d'apprendre que des milliers, voire des millions, de produits différents peuvent être fabriqués par la nature via seulement quelques voies biosynthétiques. Il y a la voie des polyacétates (acide gras, prostaglandines, leukotriènes, flavonoïdes, etc.), la voie isoprénique (terpènes, stéroïdes, et plusieurs unités mixtes), la voie des acides aminés, la voie des alcaloïdes et la voie de acides shikimiques (produits aromatiques un peu spécialisés). Il en existe aussi quelques autres.

La nature a près de 400 000 000 d'années d'expérience dans la fabrication des métabolites. Alors, pourquoi apprendre à fabriquer ces produits dans le laboratoire? La raison n'est pas simple mais le chimiste capable de synthétiser des produits organiques possède le pouvoir d'interagir avec la vie de façon tout à fait unique. Les grandes découvertes médicales, par exemple, sont souvent liées étroitement avec la fabrication de produits organiques. Pensons, bien sûr, à la pilule contraceptive qui a eu un impact social colossal. Mais, plus scientifiquement parlant, l'étude de phénomènes biologiques nécessite souvent des produits de synthèse et aussi, bien sûr, une compréhension à l'échelle moléculaire que seule la chimie organique peut apporter. L'utilité de la synthèse organique ne s'arrête pas à la médecine. Des

produits comme les additifs alimentaires, les parfums, les insecticides, et plusieurs autres ont vu le jour grâce à la synthèse de produits organiques.

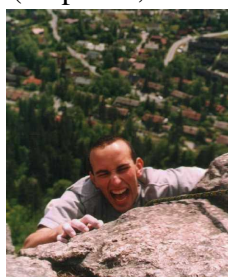
Le cours COR301 vous initiera donc à la synthèse organique. Comme pour l'étude d'une langue seconde, il nous faut d'abord apprendre le vocabulaire (les réactions chimiques). Puis, nous devons apprendre la syntaxe du langage (les mécanismes des réactions). Comme la syntaxe donne à l'apprenti linguiste les règles pour former des phrases avec les mots, les mécanismes de réaction donne à l'apprenti chimiste les règles pour construire des suites de réactions (la synthèse n'est qu'une suite de réactions). Êtes-vous surpris d'apprendre qu'on ne peut pas faire n'importe quelle réaction sur n'importe quelle molécule? Et oui, la plupart des molécules peuvent réagir de plusieurs façons différentes et le travail du chimiste consiste à contrôler la réaction, c'est à dire à obliger la molécule à réagir de la manière désirée.

Vous savez que vous pouvez connaître tout le vocabulaire d'une langue et ne pas savoir la parler. La clé du succès repose dans la **pratique** de la langue. La même chose s'applique en synthèse organique. Faites des problèmes et pratiquez la synthèse. C'est la seule manière de maîtriser le sujet.

Tout comme le maître linguiste fait de la poésie, lorsque vous maîtriserez la synthèse organique, vous pourrez fabriquer des composés d'une complexité surprenante. Vos synthèses seront qualifiées d'élégantes, belles, efficaces, imaginatives... plein de qualificatifs qui paraissent peu scientifiques.

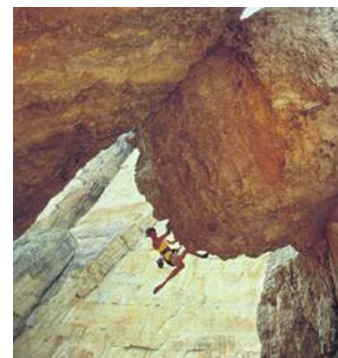
Et pourtant, il s'agit bien de cela. En COR301, je vous enseignerai l'aspect scientifique des réactions et des mécanismes. Je vous initierai à l'art de la synthèse mais je ne pourrai pas vous l'enseigner. Vous devrez la pratiquer. La synthèse d'une molécule est pire que l'ascension d'une montagne. Il existe plusieurs routes possibles qui ne sont pas toutes aussi bonnes les unes que les autres.

Seule l'expérience dicte à l'alpiniste la bonne voie (ou plutôt, une bonne voie). Certaines voies ne mènent nulle part...



...d'autres seront extraordinairement impressionnantes...

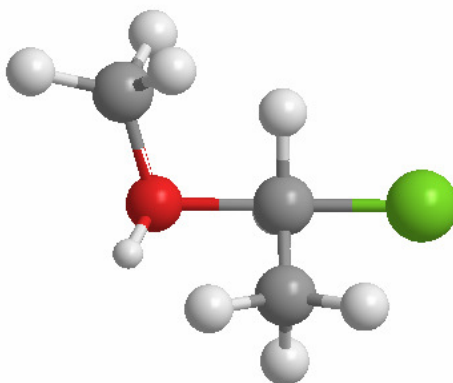
Bienvenue dans le monde excitant de la synthèse organique!



## PREMIÈRE SECTION : LES RÉACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE

Les réactions de substitution nucléophile sur des carbones hybridés  $sp^3$  sont parmi les plus connues et les plus étudiées. Nous verrons d'abord l'aspect mécanistique de cette réaction dans le chapitre 1. Bien que le mécanisme soit simple, les facteurs qui l'influencent ne le sont pas. Entre autres, nous verrons que quatre mécanismes sont en constante compétition dans ces réactions et il faudra apprendre ce qui les influence et quel mécanisme prévaut dans quelle situation.

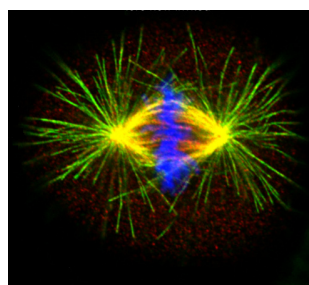
Puis, au chapitre 2, nous donnerons des exemples d'application des réactions de substitution en synthèse. Nous listerons les exemples par type de nucléophile, H-, -CN, O-, N- etc.



Les réactions de substitution nucléophile sont extrêmement utiles pour fabriquer des liens carbone-carbone ou des liens carbone-hétéroatome (O, N, S, P etc.). Dans l'exemple suivant, la spongistatin 1, isolée d'éponges marines, présente une activité anti-cancer sous la barre du nanomolaire ( $10^{-9}$  molaire). Les cellules cancéreuses humaines de type mélanome, pulmonaire, et cervicale sont particulièrement sensibles à son action. Les spongistatines en général agissent en inhibant la mitose cellulaire après avoir sélectivement interagi avec les microtubules. Cependant, les spongistatines ne sont disponibles qu'en infime quantité (400 kilos d'éponge fourni environ 13.8 mg de spongistatin 1). Leur synthèse devient alors inévitablement très intéressante.



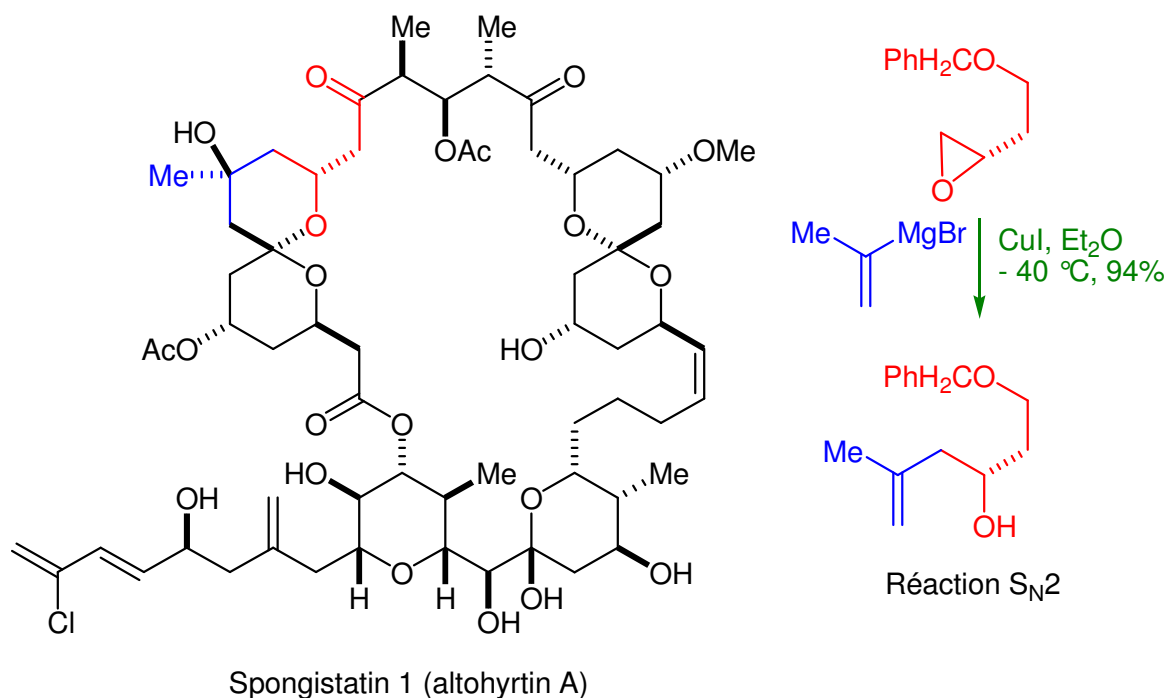
Éponge genre *spongia*



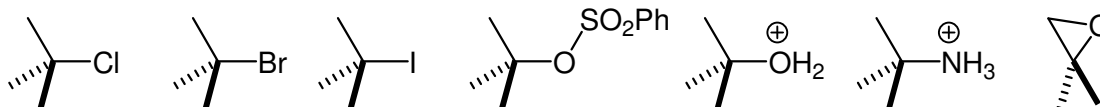
microtubules lors de la mitose



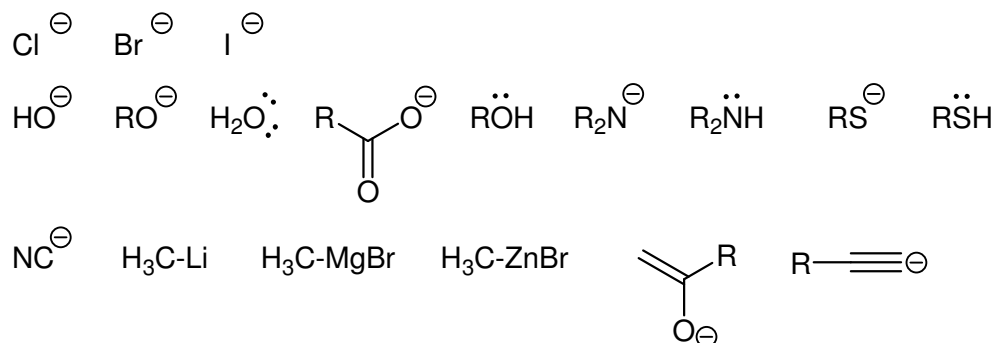
Synthèse d'une partie de la spongistatin 1 par Janine Cossy du CRNS à Paris, France.



Les nucléofuges sont généralement des espèces neutres ou chargées positivement qui ont un lien faible avec le carbone. Le schéma suivant liste quelques-uns des plus fréquemment rencontrés.



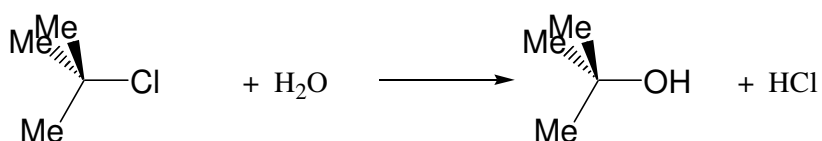
Les nucléophiles sont beaucoup plus nombreux et sont catégorisés selon l'atome qui sert de nucléophile (H, C, N, O, S, P, etc.). Ils peuvent être neutres ou chargés négativement.



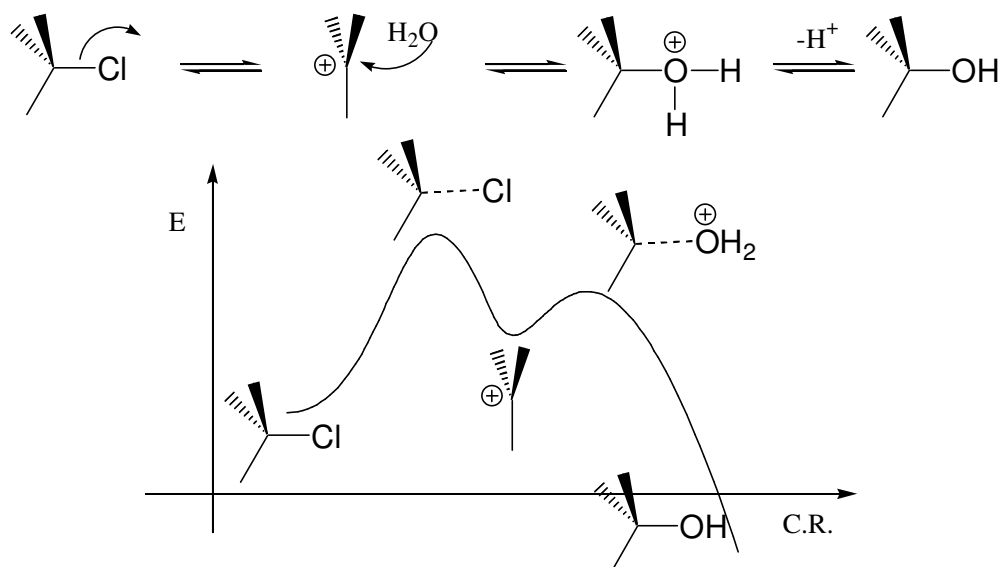
## 1. Substitution nucléophile sur les carbones saturés. Aspect mécanistique (Clayden chapitre 17)

### 1.1 Mécanismes (Clayden pp. 411-422)

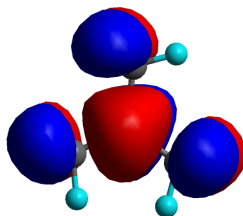
Un carbone saturé (ou hybridé  $sp^3$ ) peut être électrophile s'il est lié à un hétéroatome plus électronégatif tel que les halogènes, l'oxygène, le soufre. Ces groupements servent alors de **nucléofuges (groupements partants)**. Il y a deux mécanismes possibles selon la nature du substrat, la nature du groupement partant ainsi que la nature du solvant. Le premier mécanisme que nous allons étudier est celui de la Substitution Nucléophile unimoléculaire ou  $S_N1$ . Ce mécanisme comporte deux étapes bien distinctes soit, d'abord, le départ du groupement partant suivi de l'attaque du nucléophile. Par exemple, l'hydrolyse du 2-chloro-2-méthylpropane.



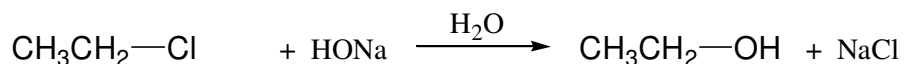
Cette réaction a été étudiée en détail et sa vitesse globale ne dépend que de la concentration du substrat mais pas de la concentration du nucléophile (dans ce cas, l'eau). Donc l'expression de la vitesse se lit comme suit:  $v=k[\text{Me}_3\text{CCl}]$  et cette réaction est du premier ordre. Seul le substrat est impliqué dans **l'étape déterminante** (étape la plus lente), d'où le nom 'unimoléculaire' ( $S_N1$ ). Le mécanisme commence par le départ du chlore pour générer un carbocation qui sera ensuite très rapidement neutralisé par le nucléophile. Le diagramme d'énergie présente donc deux barrières d'activation. La première, plus élevée, correspond au départ du groupement partant. Sa hauteur augmente surtout avec la force du lien carbone-nucléofuge et avec l'énergie de solvation du nucléofuge et du carbocation. La valeur de la deuxième barrière d'activation dépend plutôt de l'énergie de solvation du nucléophile et du carbocation ainsi que de l'effet stérique empêchant l'approche des deux molécules. Cette énergie d'activation est souvent faible puisque le nouveau lien carbone-nucléophile qui se forme procure une forte stabilisation durant l'attaque du nucléophile. Puisque cette énergie est faible, l'attaque du nucléophile est très rapide en comparaison avec la vitesse d'**hétérolyse** du lien carbone-nucléofuge et donc la vitesse globale ne dépend que de cette dernière.



Vous pouvez visualiser en 3-D l'orbitale 'p' du cation *t*-butyle si vous possédez le logiciel Chem3D. Double cliquez sur la structure suivante. Ignorez les orbitales que vous voyez sur les 3 méthyles. La délocalisation de l'orbitale 'p' dans les méthyles déforme l'orbitale mais ne change rien aux principes qui la gouvernent.

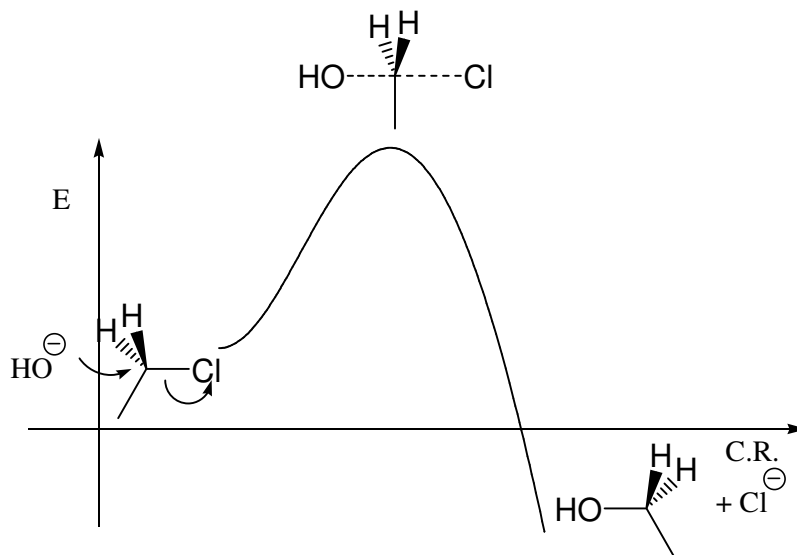


Le second mécanisme, celui de la Substitution Nucléophile bimoléculaire ou  $S_N2$ , ne comporte qu'une seule étape durant laquelle le départ du nucléofuge est concerté avec l'attaque du nucléophile. Par exemple, l'hydrolyse du chloroéthane par l'ion hydroxyle dans l'eau. Contrairement au chlorure de *t*-butyle, le chlorure d'éthyle réagit très lentement avec l'eau et on doit ajouter des ions hydroxydes qui sont beaucoup plus réactifs. Nous verrons plus tard pourquoi il en est ainsi.

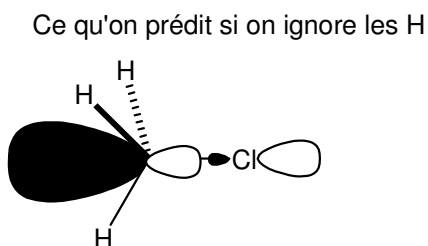


La vitesse de la réaction ci-haut dépend de la concentration du substrat et de celle du nucléophile (dans ce cas, l'ion hydroxyde). La vitesse s'exprime donc comme:  $v=k[\text{Me}_2\text{CHCl}][\text{NaOH}]$  et cette réaction est dite de second ordre. Les deux partenaires, i.e. le substrat et le nucléophile, sont impliqués dans l'étape déterminante, d'où le nom de bimoléculaire ( $S_N2$ ). Le mécanisme débute par l'attaque du nucléophile sur l'orbitale antiliante du lien C-Cl. Ceci affaiblit le lien C-Cl qui se brise en même temps que le lien C-O se forme. Les deux liens sont formés/brisés de façon **concertée**. Les deux liens ne

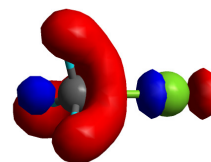
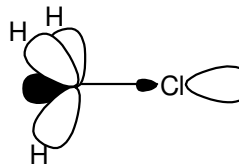
réagiront pas nécessairement de façon synchronisée et normalement, le bris du lien carbone-nucléofuge précède légèrement la formation du lien carbone-nucléophile, ce qui donne lieu à une barrière énergétique d'activation. Le diagramme d'énergie aura donc une barrière d'activation correspondant à un **état de transition** ayant le lien carbone-nucléophile pas tout à fait formé et le lien carbone-nucléofuge presque brisé.



Vous pouvez visualiser en 3-D l'orbitale antiliante du chlorure de méthyle si vous possédez le logiciel Chem3D. Double-cliquez sur le schéma suivant. Dans ce cas particulier, l'orbitale vous semblera bizarre à cause d'une délocalisation dans les 3 liens C-H. Ignorez ce fait. Cela déforme l'orbitale mais ne change rien aux principes qui la gouvernent.



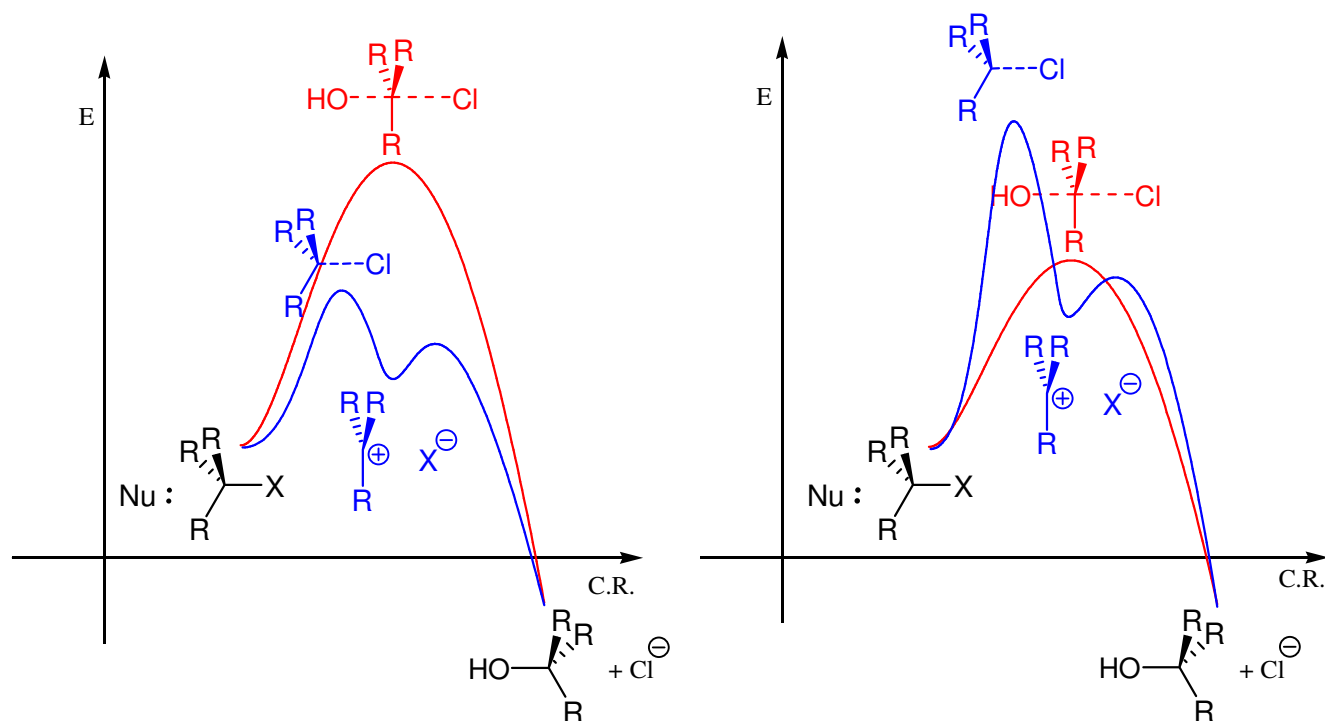
Ce qu'on obtient en réalité dû à la délocalisation de l'orbitale dans les liens C-H



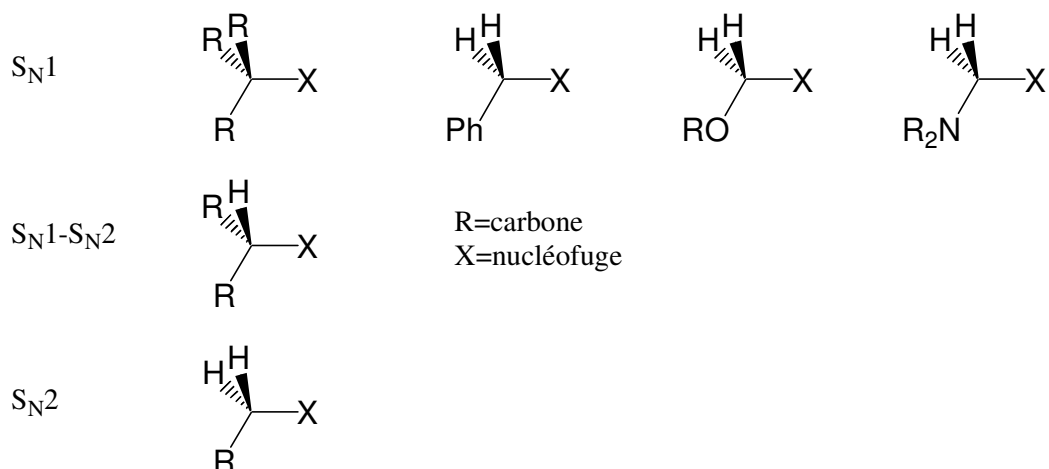
(Cliquez pour visualiser en 3D)

Ces deux mécanismes de substitution ( $S_N1$  et  $S_N2$ ) sont en fait en compétition pour chaque réaction. Si les facteurs (que nous verrons en détail à la section 1.3) qui influencent le mécanisme font en sorte

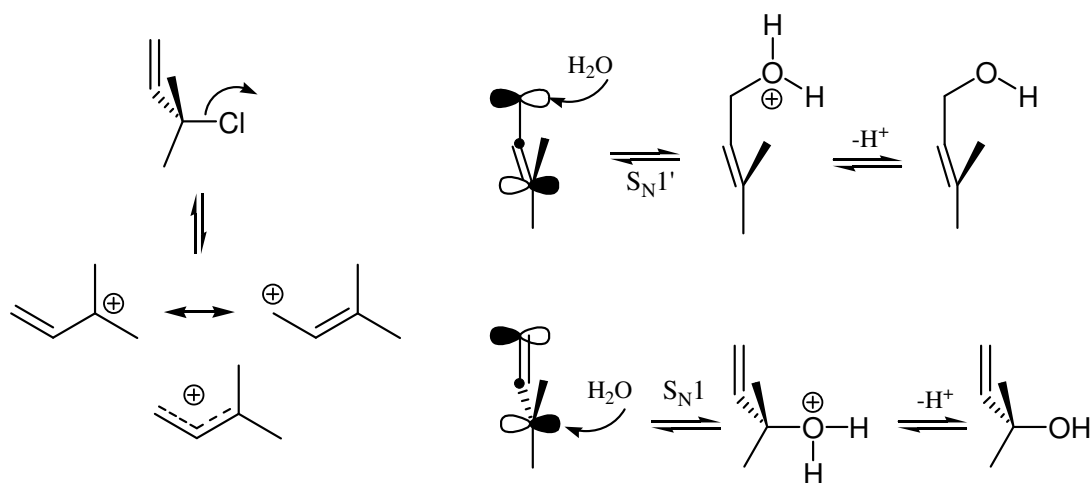
que l'état de transition menant au carbocation ( $S_N1$ ) est plus bas en énergie que l'état de transition menant au produit  $S_N2$ , la réaction passera par un chemin réactionnel  $S_N1$ . Si au contraire, l'inverse est vrai, la réaction empruntera la voie  $S_N2$ . Les facteurs sont : la nature du nucléofuge et du nucléophile, la stabilité relative du carbocation, les restrictions conformationnelles du substrats, la nature du solvant et la température. Il possible, en changeant l'un ou l'autre de ces facteurs, qu'une réaction qui empruntait le chemin  $S_N1$  change et emprunte le chemin réactionnel  $S_N2$  (et vice versa).



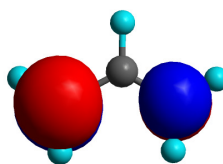
De façon générale, le mécanisme  $S_N1$  est favorisé lorsque le carbocation est stable, i.e. sur les carbones tertiaires et certains carbones secondaires, sur les carbones benzyliques, en alpha d'un éther et sur les autres carbones adjacents à un groupe capable de stabiliser une charge positive (voir schéma suivant). De plus, l'effet stérique des carbones tertiaires défavorise le mécanisme  $S_N2$ . Par contre, la voie  $S_N2$  est favorisée lorsque la réaction a lieu sur un carbone primaire et certains carbones secondaires. Dans ces cas, l'effet stérique est réduit et la formation du carbocation est lente ou impossible. Cependant, il y a beaucoup d'autres facteurs qui influencent la voie prise par une réaction de substitution tels que le solvant, la nature du groupement partant et du nucléophile. Nous les verrons séparément dans les prochaines sections. La figure suivante montre les substrats propices à suivre le mécanisme indiqué à gauche. Ceci n'est pas une règle absolue.



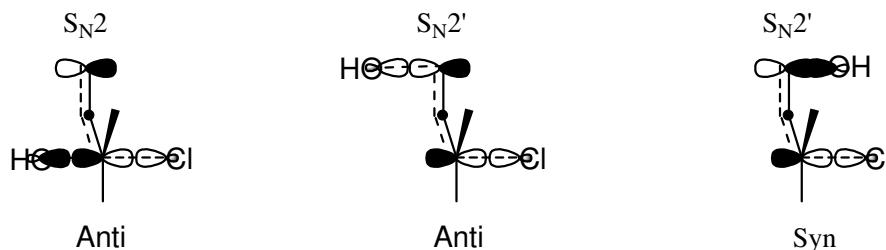
Lorsque le substrat est allylique ou propargylique, la réaction de substitution peut se faire au carbone distant du groupement partant avec transposition de la double ou triple liaison. Lorsqu'il y a transposition, nous parlons alors d'un mécanisme  $S_N1'$  ou  $S_N2'$  selon le cas. Dans le mécanisme  $S_N1'$ , le carbocation est délocalisé (résonance) sur les trois carbones. L'attaque du nucléophile procède alors sur un ou l'autre des carbones selon des critères que nous verrons plus tard. Des mélanges sont souvent obtenus.



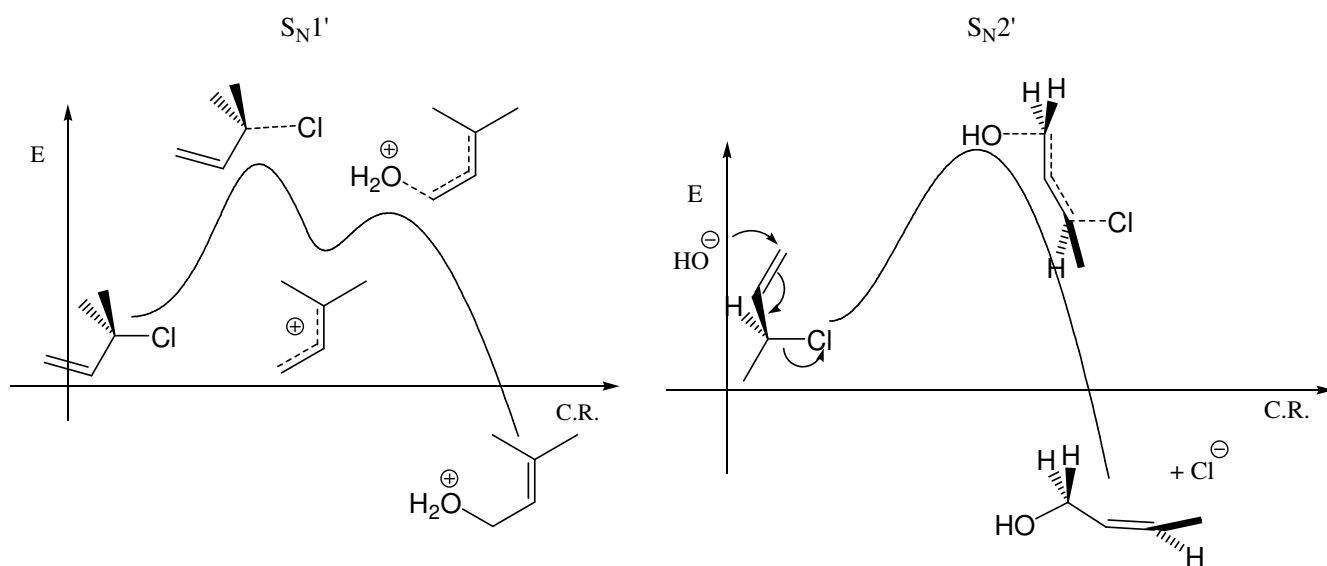
(Double cliquez sur le schéma suivant pour visualiser l'orbitale vide du cation allylique)



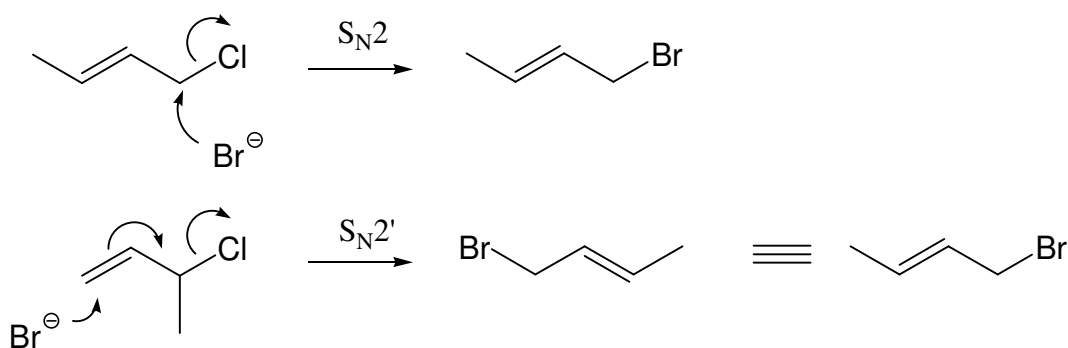
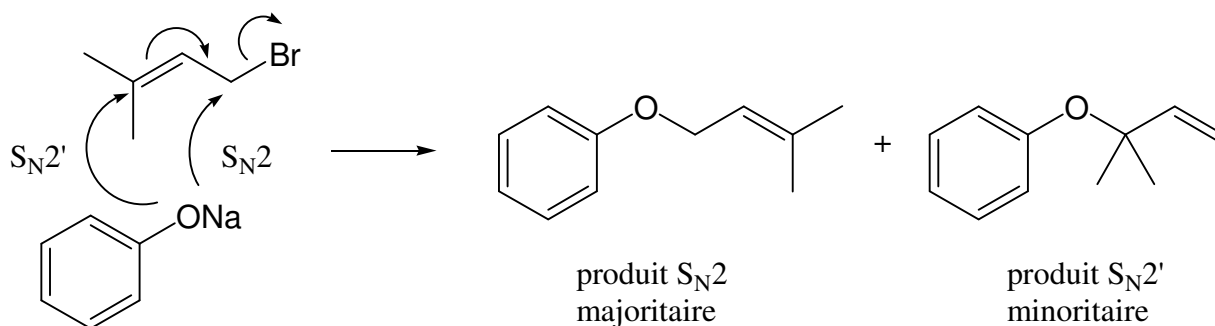
Dans le mécanisme  $S_N2'$ , toutes les orbitales sont alignées de façon appropriée et le bris du lien C-Cl se fait en même temps que la formation du lien C-O. Il y a trois possibilité d'attaque, soit l'attaque  $S_N2$  (nécessairement antipériplanaire), l'attaque  $S_N2'$  *anti* et l'attaque  $S_N2'$  *syn* au groupement partant.



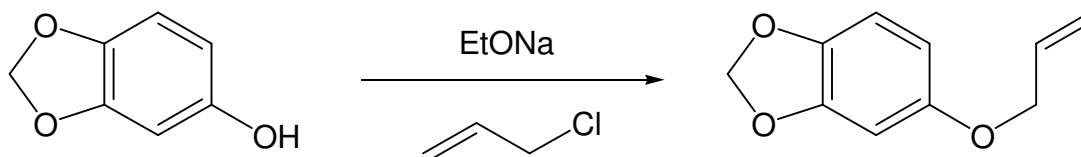
Énergétiquement parlant, les réactions avec transposition ne sont pas différentes des réactions sans transposition de la double liaison. Les réactions  $S_N2'$  sont peut-être légèrement plus énergétiques car elles nécessitent l'alignement de 5 atomes plutôt que 3.



Lorsque le composé allylique est dissymétrique, la **régiochimie** d'attaque du nucléophile, c'est-à-dire la sélectivité d'attaque sur un des deux carbones, est dictée par deux facteurs, un stérique, l'autre électronique. Dans la compétition  $S_N2$  vs  $S_N2'$ , les deux facteurs vont dans le même sens. L'effet stérique ralentit l'attaque sur le carbone le plus substitué et le produit de  $S_N2$  possède la double liaison la plus substituée, donc la plus stable. Lorsque que la substitution est égale de part et d'autre, on obtient souvent un mélange.



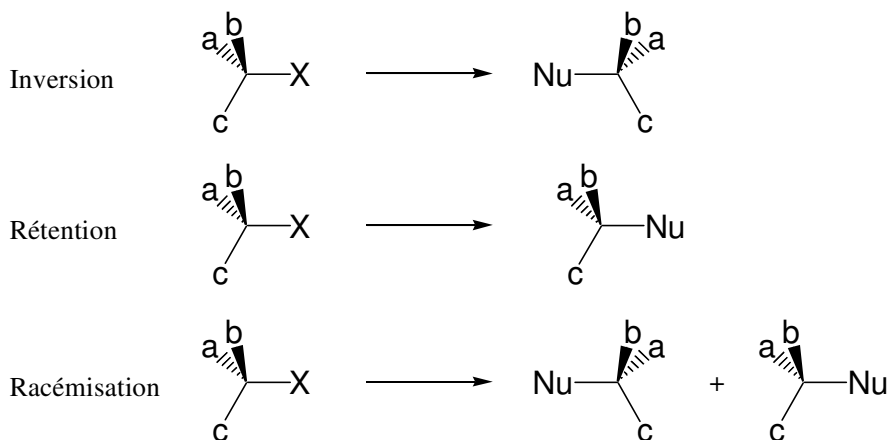
Apprentissage par problème (APP) 1.1: Vous avez fait la réaction d'éthérisation suivante au laboratoire. Comment faites-vous pour savoir si la réaction passe par un mécanisme  $S_{N2}$  ou  $S_{N2'}$ ? Décrivez une expérience quelconque qui pourra vous aider à déterminer si la réaction passe par un mécanisme  $S_{N2}$  ou  $S_{N2'}$ .



## 1.2 Stéréochimie de la substitution nucléophile (Clayden pp. 422-423)

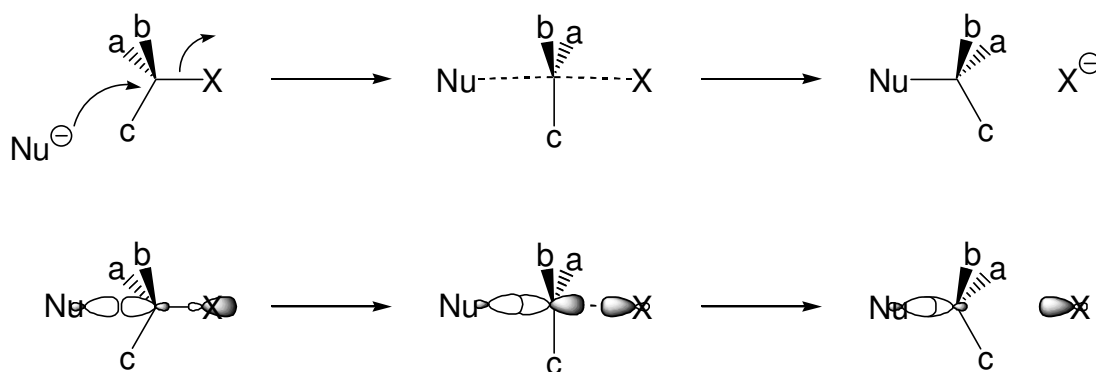
Le site de la substitution nucléophile peut être un carbone saturé chiral. Si c'est le cas, la substitution peut donner lieu à trois possibilités: rétention ou inversion de la **configuration** (complète ou partielle) du carbone chiral ou racémisation du centre chiral. Le mécanisme de la substitution jouera un rôle déterminant dans le contrôle de la stéréochimie. D'ailleurs, c'est à partir d'études sur la stéréochimie des produits de substitution nucléophile que l'on est arrivé à déterminer les différents mécanismes de substitution.



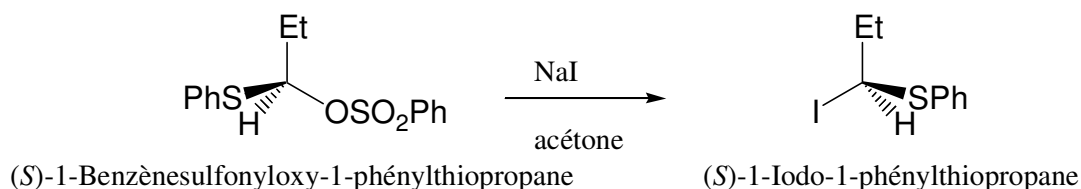
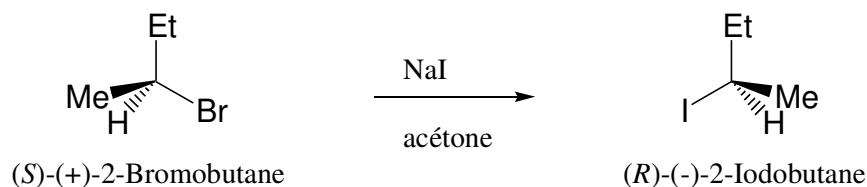


### 1.2.1 Stéréochimie du mécanisme $S_N2$

Comme la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire est concertée, la formation du nouveau lien se fait simultanément au bris du lien carbone-nucléofuge (C-X). Il y a donc un état de transition mais aucun intermédiaire. Le nucléophile n'a pas le choix d'approcher du côté opposé au nucléofuge. L'orbitale pleine du nucléophile va interagir avec l'orbitale antiliante du lien C-X et va contribuer à briser ce dernier. Le mécanisme  $S_N2$  procède nécessairement avec inversion complète de la stéréochimie du carbone chiral.

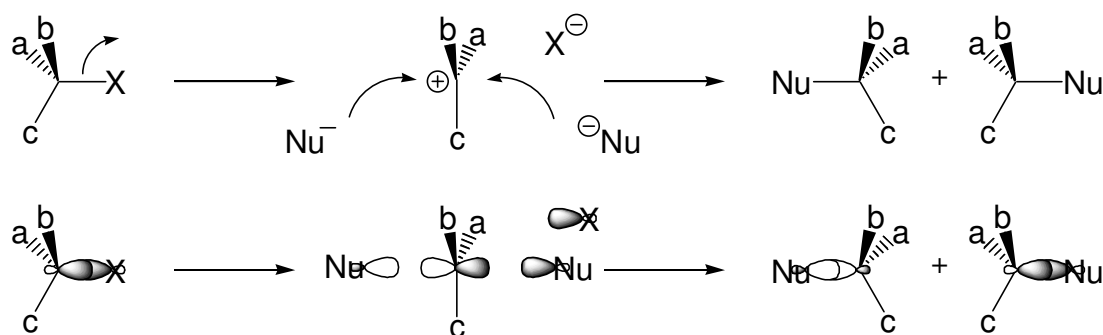


C'est l'observation de cette inversion de la stéréochimie qui a permis de conclure à la concomitance du bris du lien C-X et de la formation du lien C-Nu. Par exemple, la réaction du (*S*)-(+)-2-bromobutane avec l'iodure de sodium dans l'acétone donne uniquement le (*R*)-(-)-2-iodobutane [Notez qu'un changement de notation *R* à *S* n'indique pas nécessairement une inversion de configuration comme le montre la substitution du *S*-1-benzènesulfonyloxy-1-phénylthiopropane. Ces préfixes sont conventionnels et dépendent des atomes ou groupes d'atomes qui sont attachés au carbone chiral].

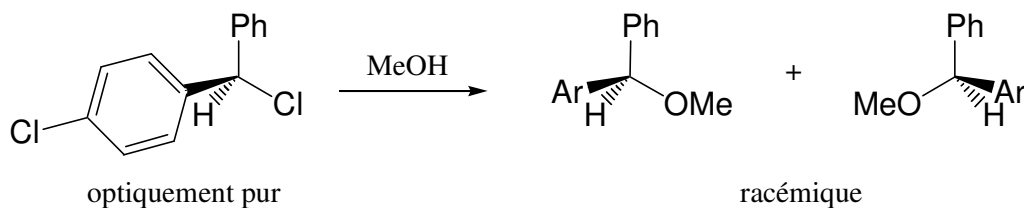


### 1.2.2 Stéréochimie du mécanisme $S_N1$

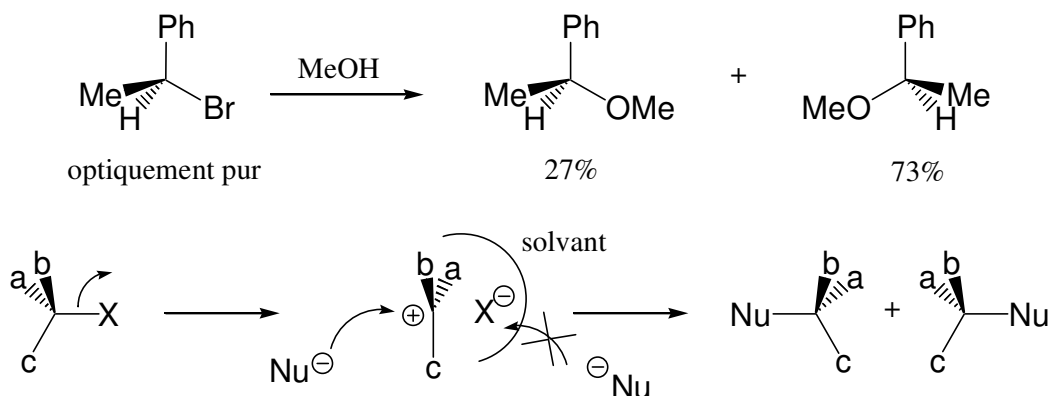
Les réactions qui procèdent par un mécanisme  $S_N1$  comportent deux étapes avec la formation d'un intermédiaire carbocation. Un carbocation a une géométrie plane due à l'hybridation  $sp^2$  du carbone portant la charge. Cette façon d'arranger les atomes minimise la répulsion entre les différents substituants autour du carbone. Par ce fait même, le nucléophile pourra attaquer de chaque côté du carbocation avec autant de probabilité et on observera une racémisation. En absence de tout autre environnement chiral (solvant, centre chiral proche, etc.) il y aura 50% de chaque énantiomère produit et le mélange obtenu est un **mélange racémique**.



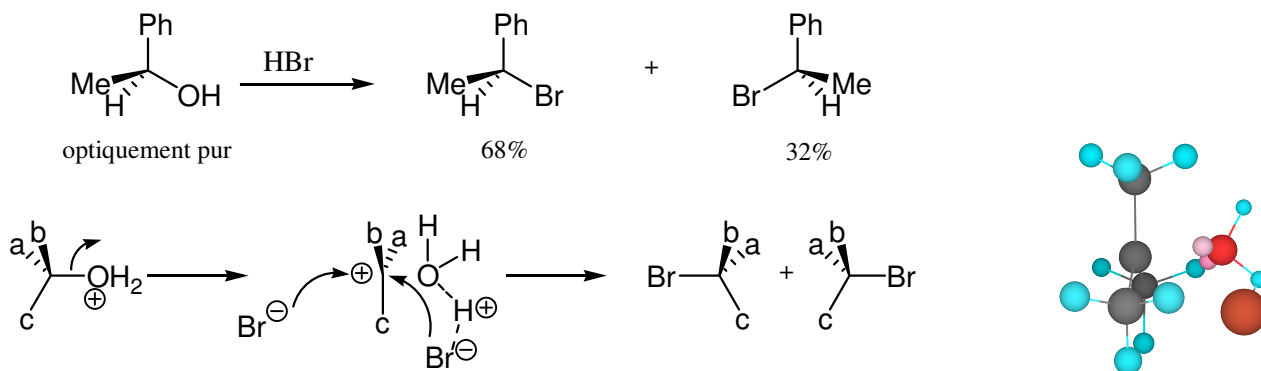
La méthanolyse du chlorure de (*S*)-1-*p*-chlorophénylbenzyle donne un mélange équimolaire de (*R*)- et de (*S*)-1-méthoxy-1-*p*-chlorophénylbenzyle, i.e. un mélange racémique. C'est d'ailleurs à cause de ce genre d'observation de racémisation de la configuration absolue des produits que l'on a pu déterminer le mécanisme en deux étapes de la réaction  $S_N1$ . Notez que la **solvolyse** est une réaction de substitution dans laquelle le solvant joue le rôle du nucléophile.



Il est cependant possible d'obtenir une racémisation incomplète du substrat de départ lors d'une substitution unimoléculaire. Cela se présente lorsque le nucléofuge reste près du carbocation, emprisonné dans une cage de solvant, avant que n'attaque le nucléophile. Si l'attaque nucléophile est très rapide, une inversion partielle se produira puisque le nucléofuge va stériquement bloquer la face du carbocation qu'il occupait originalement. Par exemple, lors de la solvolysse du bromure de méthylbenzyle, on observe plus d'inversion que de rétention de configuration.



Il se peut aussi que le nucléofuge ait une interaction favorable, de coordination, avec le nucléophile qui est par conséquent "livré" sur la même face que le nucléofuge. On aura alors plus de rétention que d'inversion. Ces cas ne sont pas facilement prévisibles et ils sont plutôt rares.

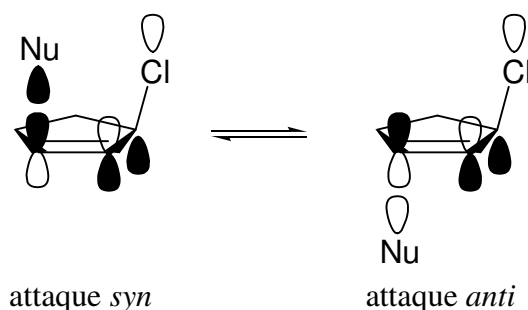


(Double cliquez sur la figure pour visualiser en 3-D la livraison de Br sur le cation)

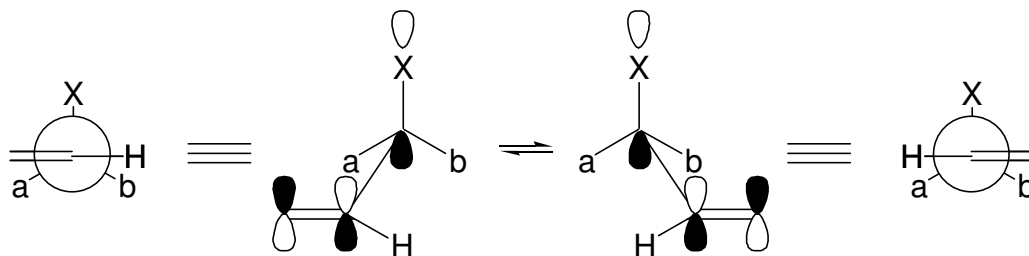
### 1.2.3 Stéréochimie du mécanisme $S_N2'$

D'abord, disons que la stéréochimie d'une réaction passant par un mécanisme  $S_N1'$  est prédite de la même façon que celle passant par un mécanisme  $S_N1$ . La vaste majorité du temps, la stéréochimie est perdue et une racémisation se produit.

Le résultat stéréochimique de la réaction passant par un mécanisme  $S_N2'$  cependant est plus compliqué. Il y a deux effets importants : l'effet stérique et l'effet électronique. L'effet stérique dicte que le nucléophile va attaquer du côté opposé au groupement partant (attaque *anti*). L'effet électronique varie beaucoup et est très nuancé, mais normalement dicte que la réaction devrait se produire du même côté que le groupement partant. On peut se représenter la double liaison comme attaquant la liaison anti-liante du lien C-X et ceci 'draine' les électrons vers ce côté, laissant l'autre dénué d'électrons et donc plus facile à attaquer par le nucléophile. Cet effet est normalement plus fort que l'effet stérique. Le composé correspondant à l'attaque *syn* est donc souvent majoritaire. Cependant, il ne faut pas se surprendre lorsque des mélanges sont obtenus. Il est plus facile de comprendre le phénomène d'abord sur un composé cyclique, car la rotation des liens n'est pas possible.

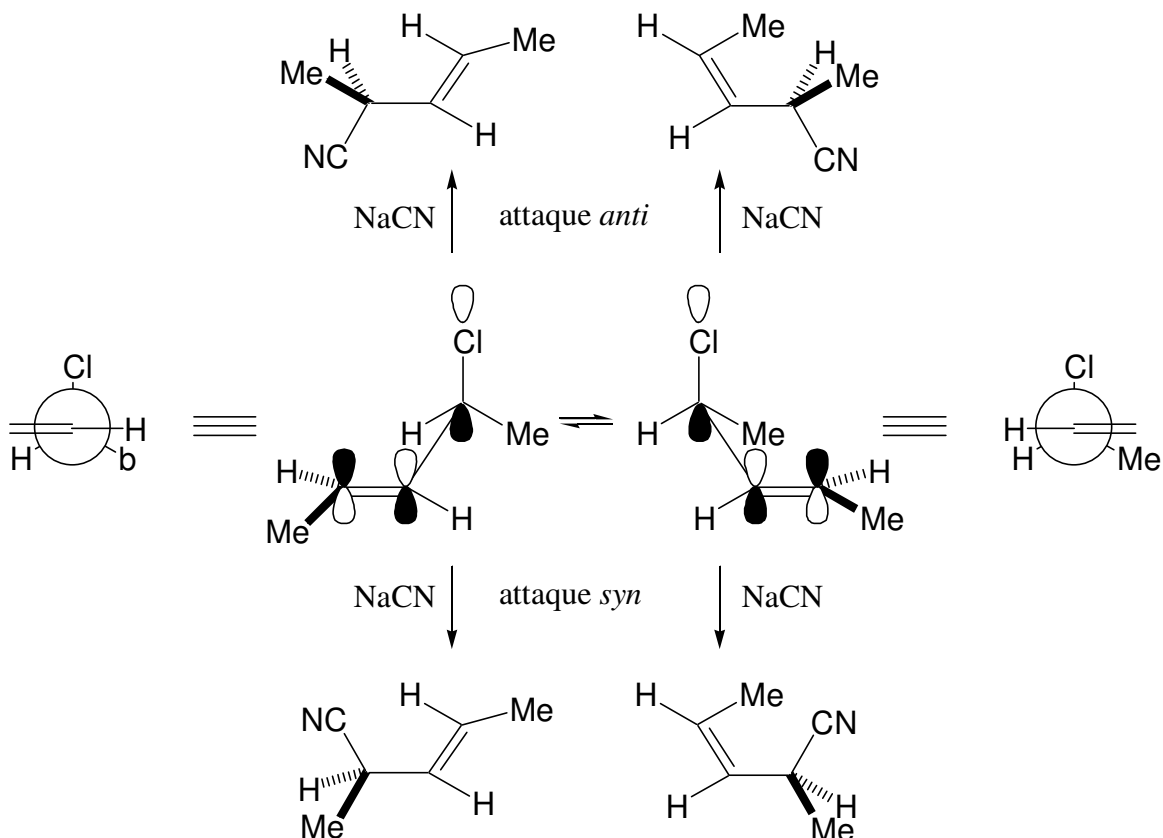


Lorsque le composé allylique n'est pas cyclique, la rotation des liens doit être considérée. Les orbitales de la double liaison peuvent s'aligner de deux façons avec l'orbitale  $\sigma^*$  du groupement partant. Sur laquelle des ces deux conformations l'attaque *syn* se fera-t-elle? Est-ce que cela revient au même?



Pas du tout, les deux attaques sont bien différentes. Voyons avec un vrai exemple. Le cyanure peut attaquer les deux conformations réactives du (2*S*,3*E*)-2-chloropent-3-ène et chacune de deux façons

différentes. Notez que les quatre produits sont différents. Il y en a deux avec la double liaison *E* (ou *trans*) et deux avec une double liaison *Z* (ou *cis*). Familiarisez-vous avec les différents produits et comment ils sont formés.



### 1.3 Facteurs influençant la substitution nucléophile (Clayden chapitre 17)

#### 1.3.1 Nucléofuge (Clayden p. 429-436)

Généralement, les bons groupes partants sont les bases conjuguées d'acides forts (i.e. des bases faibles). D'autres groupes ne deviennent de bons nucléofuges qu'après protonation. C'est le cas des ions hydroxyle ( $\text{HO}^-$ ), alcoyle ( $\text{RO}^-$ ), et amidure ( $\text{R}_2\text{N}^-$ ) qui sont de mauvais groupes partant. Une fois protoné, le groupe se dissocie facilement puisque la molécule formée est neutre. Les acides correspondants ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{R}_2\text{NH}$ ) sont des bases conjuguées d'acides forts et de très bons nucléofuges. Le tableau suivant liste la relation entre le pKa des acides et la labilité des différentes bases conjuguées (nucléofuges) correspondantes.

La relation entre la labilité des groupes partants et l'acidité de leur acide conjugué est approximative mais bien réelle puisque cette relation est basée sur la stabilité des espèces en solution. Dans les deux

cas, l'espèce partante est la même. La labilité d'un nucléofuge dépend de la stabilité d'un groupe partant et de son partenaire carbocation, tandis que l'acidité vise le même groupe et un proton. Il y a donc une petite différence, réelle mais faible. La solvataion du nucléofuge affecte grandement son habileté à agir comme groupe partant. Par exemple, les halogénures sont d'excellents groupements partants dans des solvants comme l'éther, le dichlorométhane, l'eau et le méthanol. Ils sont par contre nettement moins bons dans des solvants non-polaires comme l'hexane. Les deux mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$  fonctionnent mieux avec de bons groupes partants, mais plus la stabilité du nucléofuge augmente, plus la substitution suivra un mécanisme  $S_N1$ .

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'électronégativité d'un élément n'est pas un guide de sa labilité comme nucléofuge. Par exemple, le fluor, qui est très électronégatif et donc qui stabilise les électrons dans ses orbitales, n'est pas un bon nucléofuge. Le problème réside dans la force des liens. Le lien C-F est fort car les orbitales partagées entre les deux atomes sont de même énergie. L'énergie requise pour le briser est trop élevée. L'iode, dont les orbitales de valence se retrouvent à un niveau énergétique supérieur à celui du carbone, crée, en général, un lien faible avec celui-ci. Malgré une électronégativité faible, l'iodure est un excellent groupe partant. La nature étant ce qu'elle est, nous verrons plus loin que l'iodure est aussi un excellent nucléophile... Mais une chose à la fois!

Relation entre la labilité du nucléofuge et la force de l'acide conjugué.

<u>Groupe partant</u>	<u>pKa de l'acide conjugué</u>
I <sup>-</sup>	<0
Br <sup>-</sup>	<0
Cl <sup>-</sup>	<0
Me <sub>2</sub> S	<0
H <sub>2</sub> O	<0
TsSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<0
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.2
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	4.8
NC <sup>-</sup>	9.1
NH <sub>3</sub>	9.2
PhO <sup>-</sup>	10
RNH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> NH, R <sub>3</sub> N	10
EtS <sup>-</sup>	10.6
HO <sup>-</sup>	15.7
MeO <sup>-</sup>	15.2
H <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	36
H <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	49

### 1.3.2 Nucléophile (Clayden pp. 436-443)

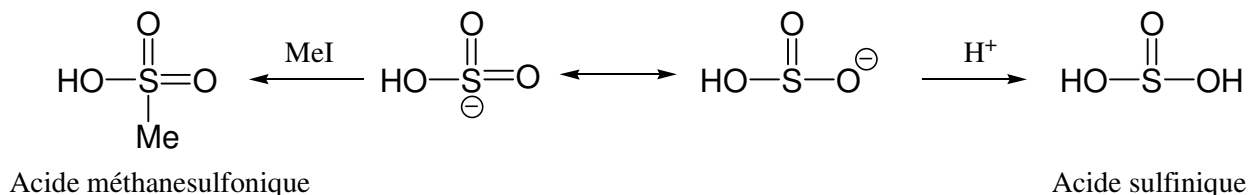
La réaction de substitution nucléophile unimoléculaire ( $S_N1$ ) n'est pas affectée par la nature du nucléophile car ce dernier n'est pas impliqué dans l'étape déterminante du mécanisme (à quelques exceptions près). Cependant, la substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N2$ ) est grandement affectée par la force du nucléophile. Tout comme on avait fait la corrélation entre avec la labilité des nucléofuges et l'acidité des acides conjugués, il est possible de faire la corrélation entre la nucléophilie et la basicité des différentes bases conjuguées. Cependant, il y a des différences plus marquées dont il faut tenir compte. La différence entre une base et un nucléophile réside dans leur capacité à s'associer avec un proton, dans le premier cas, et avec un électrophile autre qu'un proton dans le deuxième cas (le plus souvent un carbone). Le proton est un électrophile très dur qui préfère les bases dures comme les alcoxydes, le fluorure et les amidures. Ces derniers ont des acides conjugués faibles et ce sont donc des bases fortes, des espèces réactives. Cependant, leur caractère nucléophile n'est pas aussi marqué que leur caractère basique. Ce sont des nucléophiles marginaux qui, plus souvent qu'autrement, vont donner lieu à des réactions secondaires. La réactivité n'est donc pas nécessairement une mesure de la nucléophilie ou de la basicité.

À l'intérieur d'une même rangée du tableau périodique, la dureté augmente de gauche à droite. L'électronégativité aussi, impliquant que les ions négatifs des éléments plus à droite d'une même rangée sont plus stables. Les carbanions sont plus réactifs et meilleurs nucléophiles que les amidures. Ces derniers sont moins stables, plus réactifs et meilleurs nucléophiles que les alcoxydes et les fluorures.

Cependant, lorsque l'on descend au sein d'une même famille du tableau périodique, la basicité est inverse de la nucléophilie des groupements. Par exemple, l'ion chlorure est beaucoup moins nucléophile que les ions bromure et iodure. Pourtant, ces derniers sont moins basiques que l'ion chlorure (le solvant joue aussi un rôle crucial dans cette corrélation et l'ion chlorure peut devenir un meilleur nucléophile dans des conditions où il est moins solvato; *vide infra*). L'ion fluorure est une base forte puisqu'il s'associe bien au proton.  $F^-$  est un mauvais nucléophile. De même, les ions thiolates sont moins basiques que leurs équivalents oxygénés bien qu'ils soient en général beaucoup plus nucléophiles. Il faut se rappeler que les électrophiles en question sont souvent des carbones partiellement positifs beaucoup plus mous que les protons. Les anions mous comme les iodures et les thiolates sont donc très bien adaptés à ce genre de réactions.

Il faut faire la différence entre **réactivité** et **nucléophilie** ou **basicité**. La réactivité d'une molécule est basée sur sa stabilité en solution. Par contre, la nucléophilie et la basicité représentent la préférence d'un réactif pour un site mou ou dur. Ce dernier est un choix de réaction tandis que la réactivité est un état, une caractéristique. Un ion peut être très réactif et mauvais nucléophile ce qui est le cas des amidures par exemple. De même, un bon nucléophile n'est pas nécessairement très réactif, comme c'est le cas de l'iodure ou des thiolates.

Les ions ambidents, comme l'ion sulfinate, offrent deux sites de réaction sur la même molécule. La relation entre nucléophile et base s'exprime ici de façon éloquente. Par exemple l'ion bisulfite  $\text{HSO}_3^-$  réagit avec un proton pour donner l'acide sulfonique  $\text{H}_2\text{SO}_3$ . Par contre la réaction avec l'électrophile  $\text{MeI}$  donne l'acide méthane sulfonique par substitution du soufre sur l'iodure de méthyle. Ce phénomène s'explique par la dureté de l'oxygène qui offre un site plus favorable au proton comparativement au soufre, plus mou, qui préfère réagir avec l'électrophile mou. La molécule n'a pourtant qu'une seule et même force de réactivité.



À titre de comparaison, le tableau suivant fournit une liste de nucléophiles avec leur vitesse respective de réaction pour la substitution nucléophile  $\text{S}_{\text{N}}2$  de l'iodure de méthyle dans le méthanol.

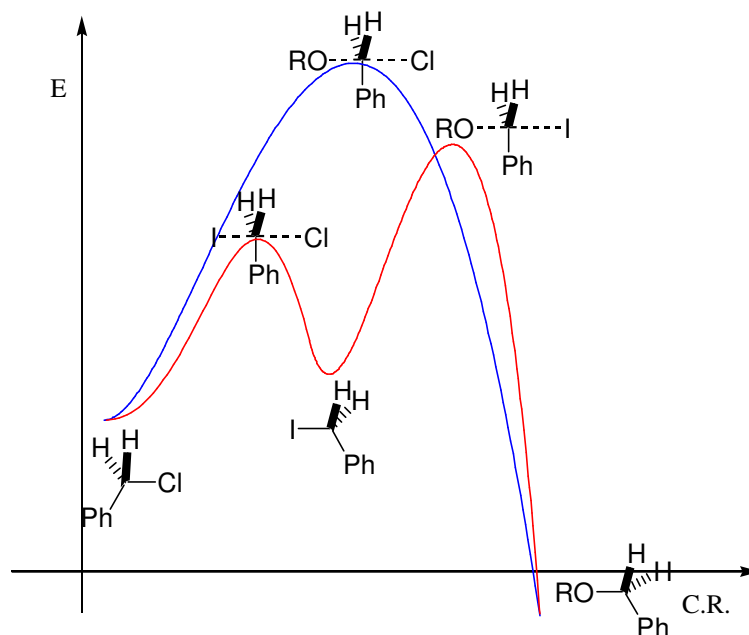
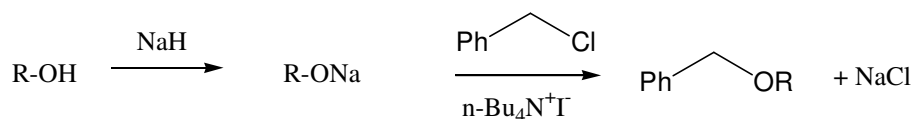
Vitesse relative de la  $\text{S}_{\text{N}}2$  de l'iodure de méthyle avec différents nucléophiles

<u>Nucléophile</u>	<u>k<sub>2</sub> (relatif)</u>
$\text{CH}_3\text{OH}$	1
$\text{F}^-$	$5 \times 10^2$
$\text{MeCO}_2^-$	$2 \times 10^4$
$\text{Cl}^-$	$2.3 \times 10^4$
$(\text{MeO})_3\text{P}$	$1.6 \times 10^5$
Pyridine	$1.7 \times 10^5$
$\text{NH}_3$	$3.2 \times 10^5$
$\text{Me}_2\text{S}$	$3.5 \times 10^5$
$\text{PhNH}_2$	$5 \times 10^5$
$\text{PhSH}$	$5 \times 10^5$
$\text{PhO}^-$	$5.6 \times 10^5$
$\text{N}_3^-$	$6 \times 10^5$
$\text{Br}^-$	$6 \times 10^5$
$\text{MeO}^-$	$2 \times 10^6$
$\text{NC}^-$	$5 \times 10^6$
$\text{Et}_2\text{NH}$	$1 \times 10^7$
$\text{Ph}_3\text{P}$	$1 \times 10^7$
$\text{I}^-$	$2 \times 10^7$
$\text{PhS}^-$	$8 \times 10^9$



L'iodure et les thiophénolates ou les thiolates sont parmi les meilleurs nucléophiles pour les réactions  $S_N2$ . Il faut tout de même faire attention lorsque l'on compare les nucléophiles entre eux car la nature de l'électrophile peut affecter l'ordre du tableau. De plus, le solvant et l'effet stérique vont jouer un rôle important. Par exemple le *tert*-butylate est volumineux et, même s'il est plus basique que le méthanoate ( $pK_a$  18 et 15.2 respectivement), il est beaucoup moins nucléophile compte tenu de sa grosseur. En effet, la réaction acide-base est beaucoup moins sensible à l'effet stérique que la réaction de substitution puisque le proton est un site beaucoup plus petit qu'un carbone.

Un bon nucléophile peut être aussi un bon nucléofuge. C'est le cas de l'iodure par exemple. Ceci peut être expliqué par la polarisabilité du nuage électronique de ce groupement. Il est bon nucléophile car il est mou et polarisable. L'iodure est souvent moins bien solvato que les autres nucléophiles chargés. Lorsqu'il déplace un chlorure sur un chlorure d'alkyle, par exemple, l'équilibre est déplacé vers l'iodure d'alkyle et l'ion chlorure et ceci malgré le fait que le lien C-Cl est plus fort que le lien C-I. En effet, l'ion chlorure étant plus dur et mieux solvato est moins bon nucléophile et ne déplacera pas l'iodure sur l'alkyle. D'un point de vue cinétique (vitesse de réaction), l'attaque d'un iodure est rapide et efficace. Par contre, ses liens avec le carbone sont souvent faibles car ses électrons sont sur un niveau orbitalaire plus élevé. Il peut donc à son tour servir de nucléofuge. Grâce à cette caractéristique, l'iodure est souvent utilisé comme intermédiaire dans les substitutions nucléophiles. Le chlorure de benzyle, par exemple, réagit lentement avec les alcoolates. Pour accélérer la réaction on ajoute une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium. L'iodure, qui est un meilleur nucléophile qu'un alcoolate, déplace le chlorure rapidement. Par la suite, l'alcoolate déplace l'iodure plus rapidement car celui-ci est aussi meilleur nucléofuge que le chlorure. Nous avons donc accéléré la réaction en accélérant l'étape lente, i.e. le déplacement du chlorure. Le lien C-Cl étant plus fort que le lien C-I, le chlorure est moins bon nucléofuge et sa réaction avec l'alcoolate est plus lente. Sa réaction avec l'ion iodure est suffisamment rapide parce que l'ion iodure est un meilleur nucléophile que l'alcoolate. Ce dernier est souvent mieux solvato et ses électrons mieux retenus. Par contre, une fois l'iodure de benzyle fabriqué, l'alcoolate déplace celui-ci plus rapidement car le lien C-I est plus facile à briser. La force du lien C-O empêche l'iodure de déplacer l'alcoolate ( $RO^-$ ) qui est d'ailleurs un bien mauvais nucléofuge.



### 1.3.3 Effet des substituants donneurs ou capables de résonance (Clayden pp. 426-729)

Nous avons déjà étudié les facteurs qui influencent la vitesse des réactions de substitution nucléophile. Mais quels sont les facteurs qui régissent le mécanisme? C'est-à-dire, pourquoi une réaction de substitution procède-t-elle par un mécanisme  $S_N2$  ou  $S_N1$ ? Il est bien sûr difficile de répondre à cette question. Cependant, il y a des cas évidents et facile à comprendre. Ces deux mécanismes sont toujours en compétition. Il suffit parfois de changer de solvant pour qu'une réaction  $S_N2$  devienne soudainement  $S_N1$  et vice versa. Nous verrons chaque facteur en détail mais les généralités suivantes sont de mises:

Le mécanisme  $S_N1$  intervient lorsque le nucléophile est faible, le nucléofuge est fort et le carbocation est stable. Le  $S_N2$  intervient lorsque le nucléophile est fort, le nucléofuge est faible et le carbocation est instable. En général, le mécanisme  $S_N1$  est favorisé lorsque l'intermédiaire carbocation est particulièrement stable. La vitesse de réaction varie de façon importante en fonction des substituants sur le carbone portant la charge. La vitesse relative de l'hydrolyse d'un bromure R-Br par l'eau en alcool varie comme suit:

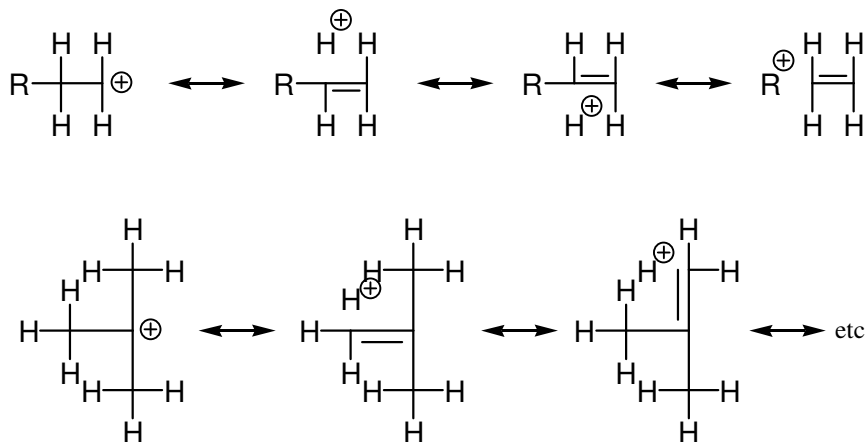
$\text{CH}_3\text{Br}$  1

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$  1

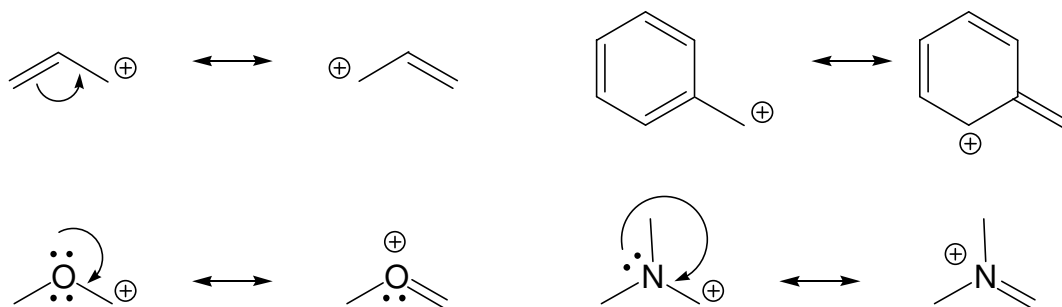
$\text{Me}_2\text{CHBr}$  12

$\text{Me}_3\text{CBr}$  1,200,000

Cela est dû à la stabilité du carbocation formé dans la première étape qui est l'étape lente donc déterminante. Plus cette étape est favorisée, plus la réaction est rapide. Les carbocations tertiaires sont les plus stables tandis que les carbocations primaires sont les moins stables. Les raisons principales de leur stabilité est l'effet inductif donneur des alkyles et l'hyperconjugaison. Pour un carbocation primaire, il n'y a que 3 formes d'hyperconjugaison alors que le cation *t*-butyle en a 9. L'hyperconjugaison n'est rien de plus qu'une forme limite de résonance qui confère un certain caractère négatif aux carbones en  $\alpha$  du carbocation.



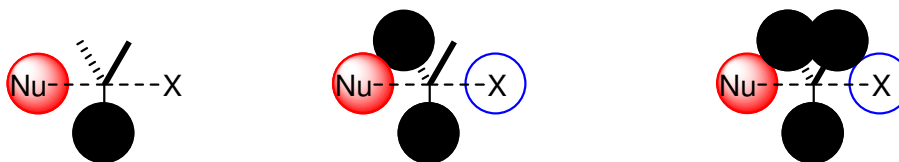
La réaction  $S_N1$  est aussi favorisée lorsque le carbocation possède un ou plusieurs groupements donneurs ou autrement stabilisants en  $\alpha$ . Par exemple, les groupements vinyloxy, aryles, éthers, amines, ou tout autre groupement contenant un hétéroatome capable d'agir comme  $\pi$ -donneur.



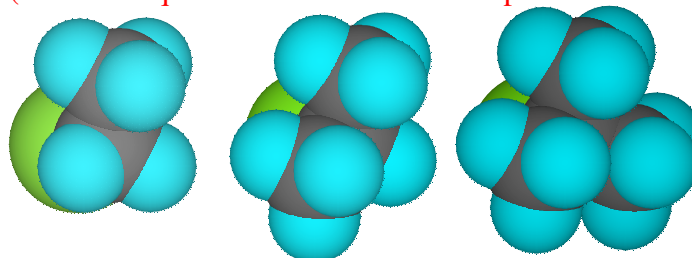
Le mécanisme  $S_N2$  est favorisé lorsque l'attaque du nucléophile n'est pas empêchée, stériquement ou autrement. La vitesse diminue rapidement avec la substitution du carbone électrophile à cause de l'effet stérique. Un bon nucléophile réactif et un carbocation moins stable mais peu encombré seront autant de bonnes conditions pour un mécanisme  $S_N2$ .

Vitesses relatives de déplacement S<sub>N</sub>2 par NaOH

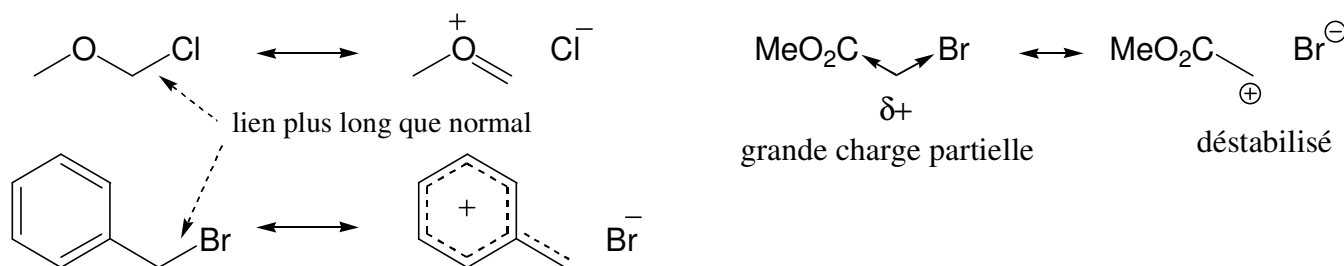
CH <sub>3</sub> Br	30
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	1
RCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	0.4
Me <sub>2</sub> CHBr	0.002
Me <sub>3</sub> CBr	0.001
Me <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> Br	0.00001



(Double cliquez sur le schéma suivant pour visualiser)



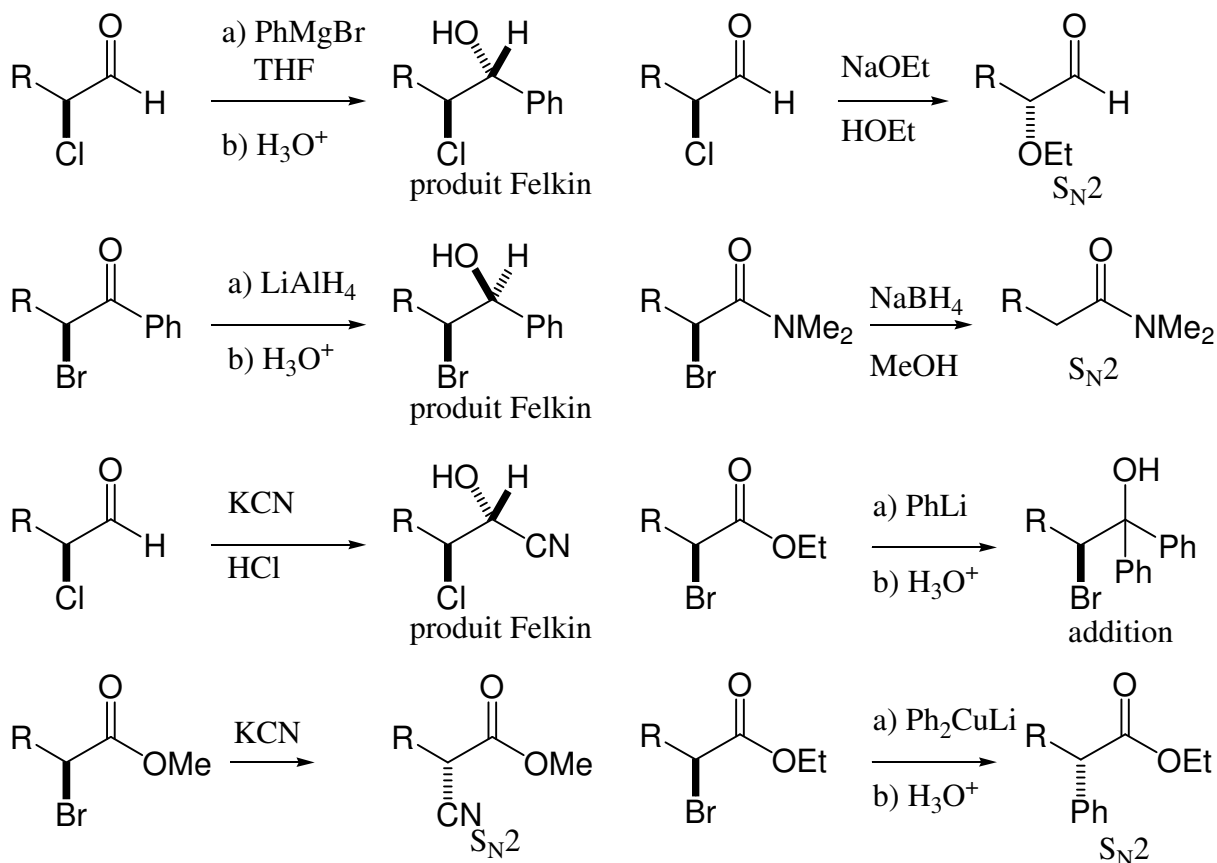
Cependant, les substituants capables de donner une paire d'électrons accélèrent aussi la réaction S<sub>N</sub>2 puisqu'ils favorisent en quelque sorte le départ du groupe partant. L'état de transition est partiellement chargé et les groupements donneurs peuvent le stabiliser. L'effet principal est l'affaiblissement du lien carbone-nucléofuge par le substituant donneur. Naturellement, si l'effet donneur du substituant est trop grand, la réaction passera par un mécanisme S<sub>N</sub>1. De plus, un groupement électroattracteur comme un ester accélère la réaction en induisant une plus grande charge positive sur le carbone réactif. L'accélération est donc cinétique (vitesse de réaction) et non pas thermodynamique (force du lien). Notez que ce groupement déstabilise une charge positive et la réaction procédera rarement par S<sub>N</sub>1 dans ces cas-là.



Vitesses relatives de déplacement S<sub>N</sub>2

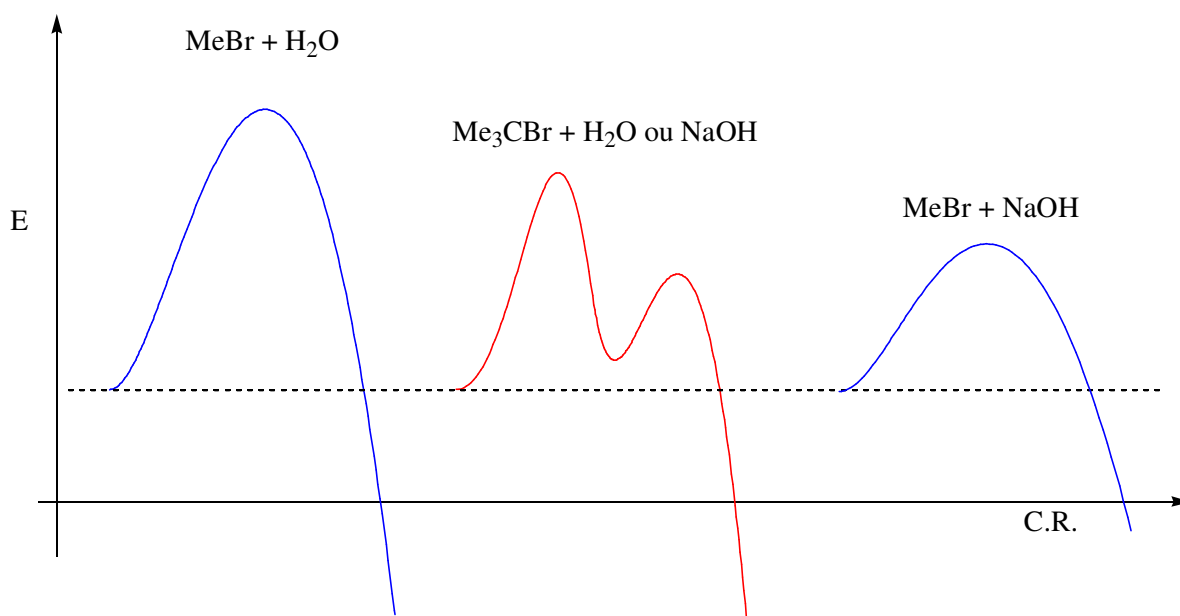
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	1
CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	40
MeCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	100
PhCH <sub>2</sub> Br	120
MeOCH <sub>2</sub> Br	400

Notez que la S<sub>N</sub> avec des organométalliques et des hydrures sur un α-halo carbonyle est la plupart du temps plus lente que l'addition sur le carbonyle lui-même. Par contre, d'autres nucléophiles vont substituer l'halogène sans toucher au carbonyle. Le schéma suivant montre plusieurs exemples qui devraient clarifier la situation. Essentiellement, les cétones et aldéhydes sont plus réactifs que l'halogénure. Cependant, la S<sub>N</sub>2 se produira avec des nucléophiles qui réagissent réversiblement avec le carbonyle (OR, NR<sub>2</sub>, SR, etc.). La seule exception est le cyanure qui donne la cyanohydrine (la substitution de l'halogénure est une réaction secondaire ici). Les acides carboxyliques et dérivés sont moins réactifs que les cétones et aldéhydes et vont subir la substitution de l'halogène avec la plupart des nucléophiles sauf les organométalliques et LiAlH<sub>4</sub>. Les cuprates et NaBH<sub>4</sub> vont réagir avec l'halogénure via une S<sub>N</sub>2 (c.f. chapitres 3 et 4 pour les réactions sur les carbonyles).

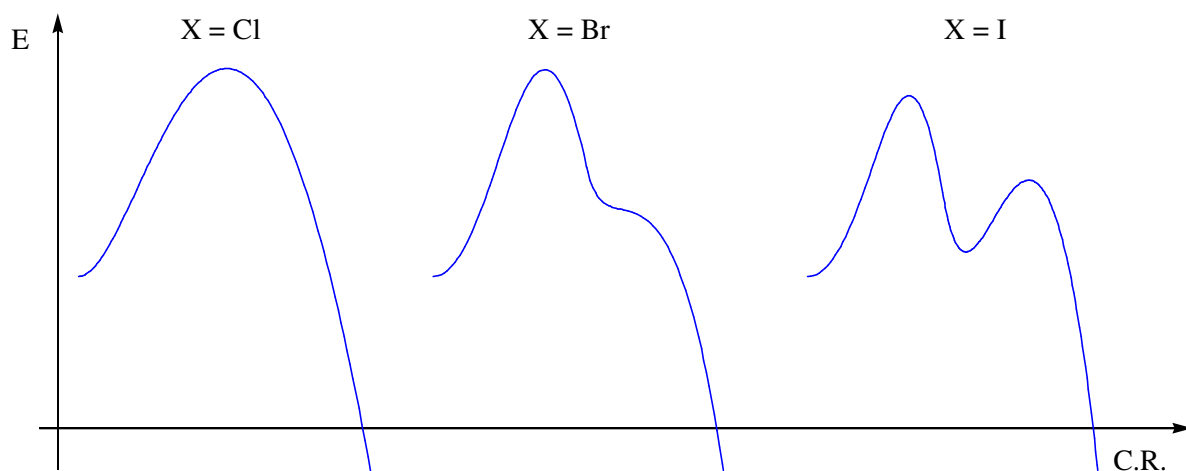


Il faut bien comprendre que les mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$  sont des mécanismes en compétition constante. Il suffit d'avoir des conditions où le nucléofuge part plus vite que le nucléophile attaque pour obtenir un mécanisme  $S_N1$  et vice versa pour  $S_N2$ . En fait, il est possible qu'une même réaction passe par les deux mécanismes. Il s'agirait alors de conditions de réaction où le départ du nucléofuge procède à une vitesse semblable à celle de l'attaque du nucléophile.

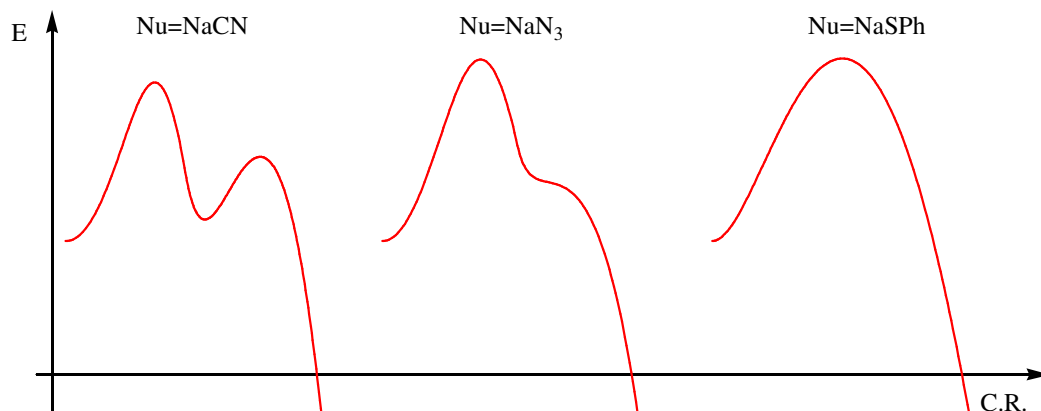
Reprenons les vitesses relatives d'hydrolyse des trois derniers tableaux. Il est fort probable que le bromure de *t*-butyle ne subisse qu'une substitution unimoléculaire ( $S_N1$ ) peu importe le nucléophile choisi. Par contre, le bromométhane subit l'hydrolyse par l'eau ou l'ion hydroxyde probablement par un mécanisme  $S_N2$ . Voici de quoi aurait l'air cette comparaison sur un diagramme d'énergie (les comparaisons sont qualitatives seulement). On voit clairement que la vitesse de réaction des  $S_N2$  est dépendante de la réactivité du nucléophile contrairement à la vitesse des  $S_N1$ . C'est pourquoi le bromométhane s'hydrolyse très lentement dans l'eau, plus lentement que le bromure de *t*-butyle, mais plus rapidement que ce dernier dans l'hydroxyde de sodium aqueux.



A titre d'exemple, prenons la réaction de déplacement  $S_N2$  du 1-chlorostyrène par l'ion cyanure. Cette réaction passe par un mécanisme  $S_N2$  (diagramme de gauche). La même réaction avec le 2-bromostyrène passe encore par un  $S_N2$  mais presque à la limite de la formation d'un carbocation (diagramme du centre). Enfin, avec l'iodure, la réaction est de type  $S_N1$  car maintenant le nucléofuge est bon et la formation du carbocation précède l'attaque par l'ion cyanure.



Au contraire, si on part avec une réaction normalement  $S_N1$ , il est possible de la rendre  $S_N2$  en changeant, par exemple, la réactivité du nucléophile. L'iodure de benzyle réagit avec l'ion cyanure de façon  $S_N1$ . Cependant, avec de meilleurs nucléophiles comme l'azoture et l'ion phénolate, le mécanisme devient vite  $S_N2$ . Nous pourrions faire des scénarios similaires en changeant le nucléophile, le nucléofuge, le solvant ou le substrat.

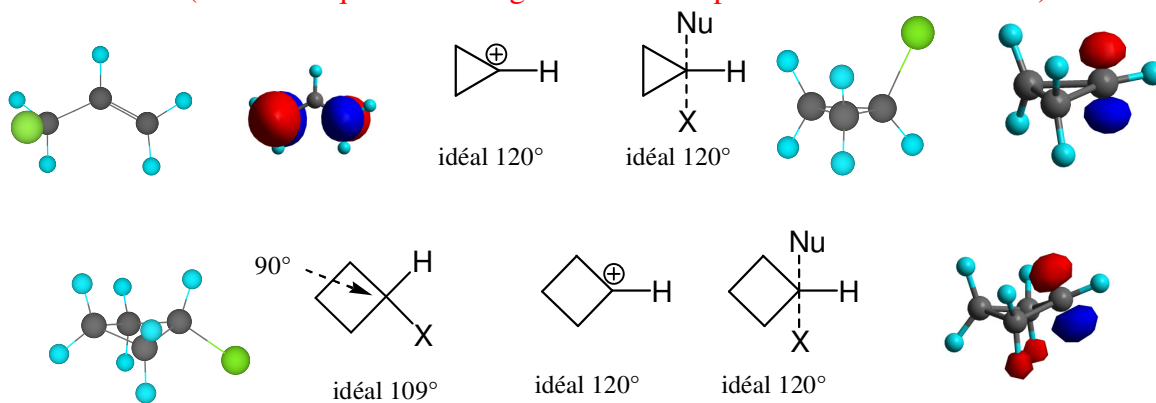


#### 1.3.4 Effet de la conformation du site de la substitution

Les composés cycliques offrent un site de réaction qui peut différer des composés acycliques puisque la tension, l'angle et la longueur des liens peuvent varier. Les cycles à 3 et 4 membres possèdent

des angles de liaison de 60 et 90° respectivement. L'angle idéal d'un tétraèdre est de 109.5° et le fait d'hybrider le carbone  $sp^2$  (angle idéal de 120°) lors des réactions  $S_N1$  ou  $S_N2$  ne fait qu'empirer une situation déjà très tendue. Donc les deux réactions se font plus difficilement, à une vitesse réduite et avec des rendements moins bons que les réactions semblables sur les composés acycliques correspondants.

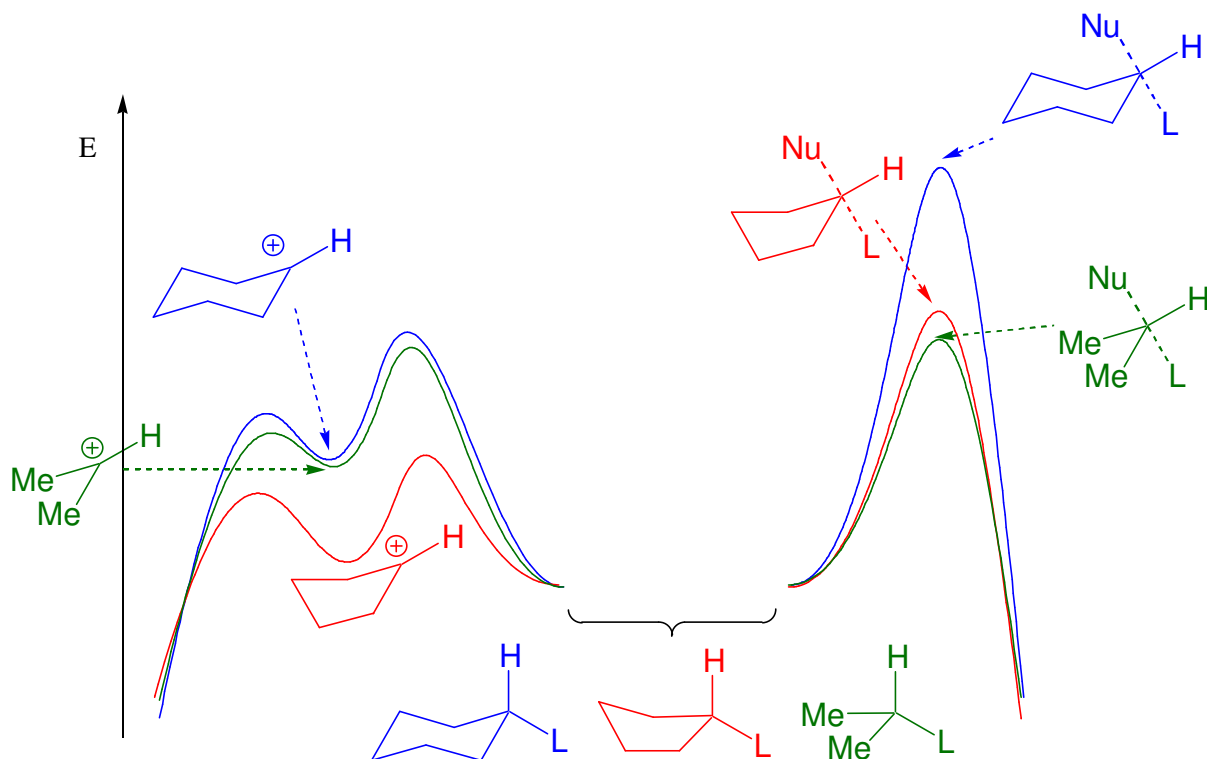
(Double cliquez sur les figures suivantes pour visualisation en 3-D)



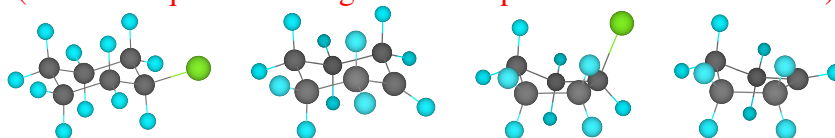
Les cycles à 5 membres n'offrent pas de différence significative à la réaction  $S_N2$  par rapport aux composés acycliques puisqu'il y a déjà des interactions transannulaires éclipsées déstabilisantes par rapport au composé acyclique correspondant. Ces interactions ne sont que remplacées par d'autres à l'état de transition. Cependant, la réaction  $S_N1$  gagne en vitesse car le carbocation enlève certaines interactions éclipsées dans la molécule de départ. Pour les cycles à 6 membres, c'est l'inverse. La réaction  $S_N1$  se fait à une vitesse comparable à celle des composés acycliques puisque le carbocation enlève certaines interactions gauches mais le cycle à six membres est déjà libre d'interactions transannulaires sérieuses. C'est la vitesse des réactions  $S_N2$  qui diminue parce que le nucléophile crée maintenant des interactions transannulaires qui n'étaient pas présentes sur le cycle de départ.

Les cycles de 7 à 11 membres ont des vitesses  $S_N2$  presque identiques à celles des composés acycliques. Cependant la vitesse des réactions  $S_N1$  augmente puisque le départ du groupe X relâche certaines tensions et interactions transannulaires (n'oubliez pas que seuls les cycles à 6 et 14 membres peuvent adopter des conformations libres d'interactions et de tensions). Les macrocycles, i.e. les cycles de 12 membres ou plus ressemblent aux composés acycliques pour ce qui est des deux types de substitution nucléophile.





(Double cliquez sur les figures ci-bas pour visualisation en 3-D)

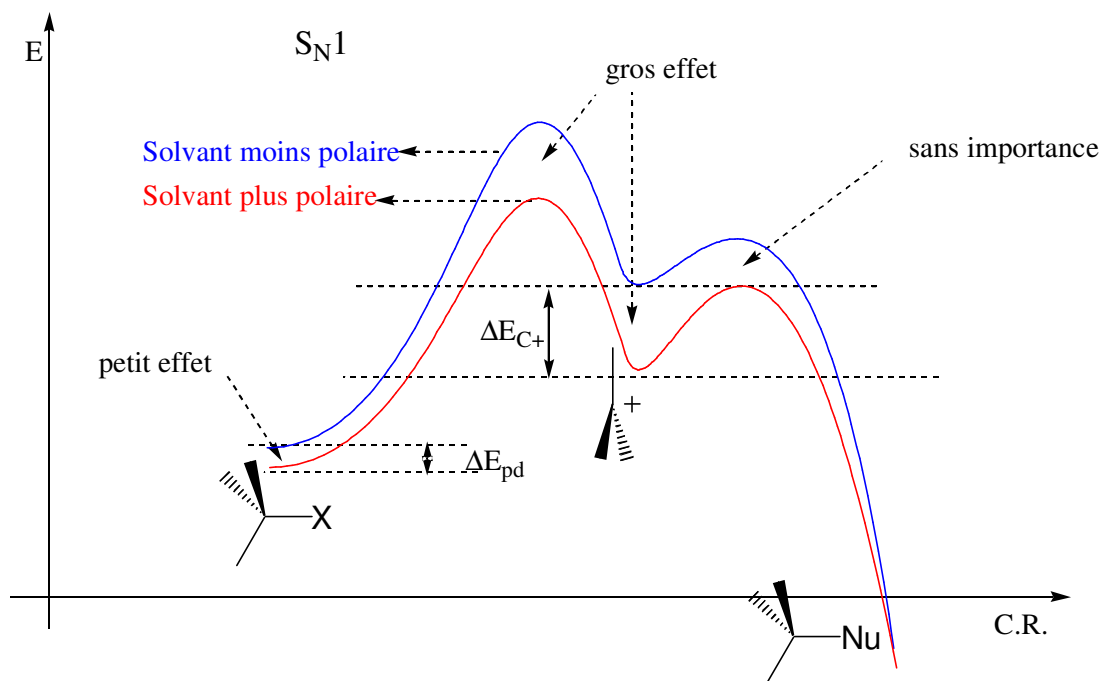


### 1.3.5 Effet du solvant (Clayden pp.428-429)

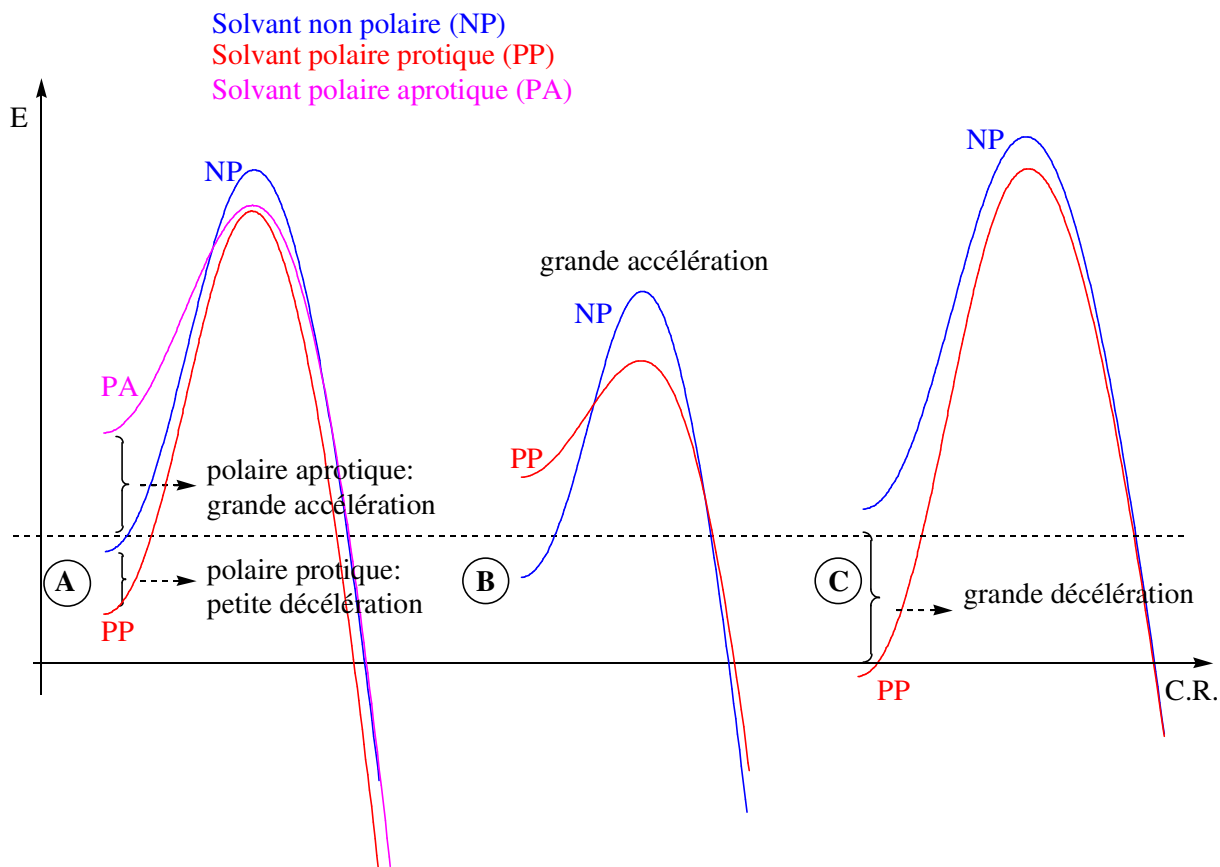
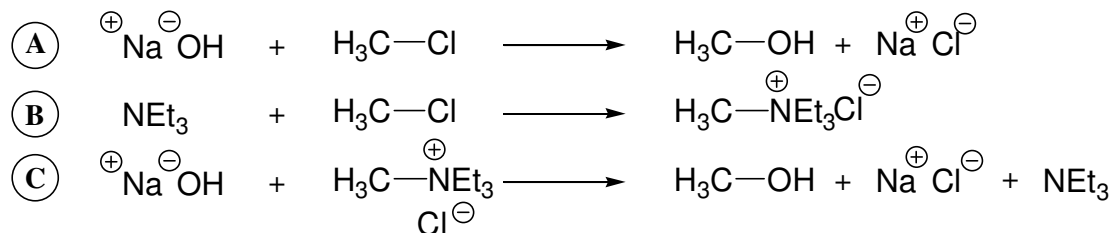
Les réactions  $S_N$  sont des processus hétérolytiques, i.e. le bris des liens se fait de façon ionique où un des atomes part avec les deux électrons laissant derrière un carbone appauvri en électrons. Elles ont lieu en solution et le solvant aura un effet drastique sur la vitesse des réactions par la solvataion des espèces ioniques impliquées. Les interactions dipolaires et hydrophobes du solvant avec les différents produits de départ, intermédiaires, états de transition et produits finaux vont jouer un rôle stabilisant ou déstabilisant et vont influencer le cours et la vitesse des réactions.

Règle générale, plus un solvant est polaire, plus il pourra stabiliser, solvater des espèces chargées. Au contraire, les solvants non-polaires vont déstabiliser les espèces chargées. Mais il est important de comprendre quelles espèces influencent la vitesse et le cours d'une réaction pour conclure si le solvant aura un effet marqué. Seuls les intermédiaires ou produits impliqués dans la ou les étapes déterminantes pourront affecter la vitesse globale de réaction par leurs interactions avec le solvant.

La réaction  $S_N1$  est favorisée par les solvants très polaires puisque son étape lente consiste en la formation d'une espèce chargée, le carbocation. Par exemple, le 2-méthyl-2-bromopropane subit la solvolysse 1000 fois plus rapidement dans l'eau que dans l'éthanol puisque ce dernier est moins polaire. D'autre part, les solvants polaires augmentent aussi la vitesse des réactions  $S_N2$  puisque l'état de transition est aussi partiellement chargé. Cependant, leur influence est moindre et dépend de la nature du nucléophile comme on va le voir plus loin. Le nucléophile n'influence pas la réaction  $S_N1$ .



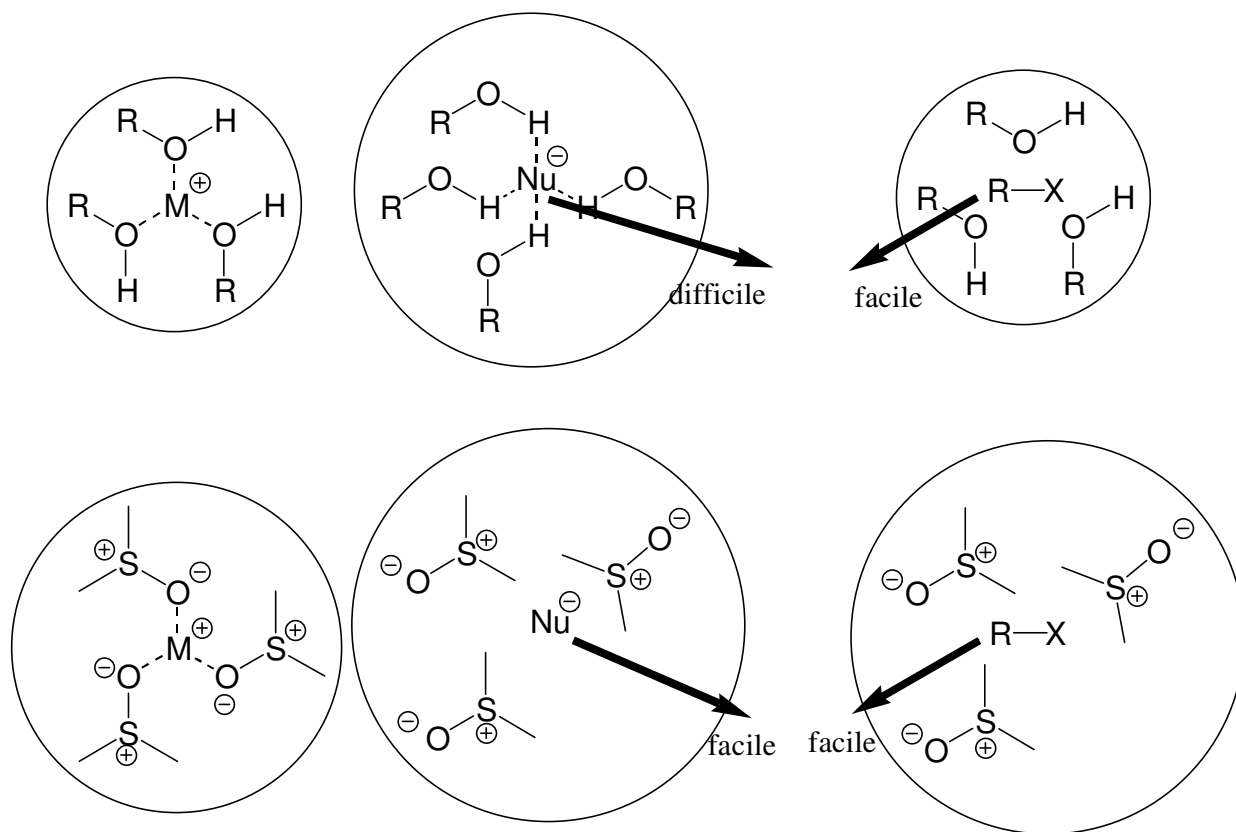
Puisque la vitesse de la réaction  $S_N2$  est directement proportionnelle à la concentration du nucléophile, sa solvation ainsi que celle de l'électrophile affecteront la vitesse de la substitution. Si le nucléophile est chargé, comme l'éthanoate de sodium, ou si le substrat est chargé, comme un sel de sulfonium, ou encore si les deux sont chargés, alors un solvant **polaire protique** solvatera ceux-ci et diminuera la vitesse de la réaction en empêchant le nucléophile de s'approcher du substrat.

$S_N2$ 

L'état de transition étant seulement partiellement chargé, le solvant polaire solvatera mieux les produits de départ que l'état de transition. La diminution de la vitesse de la réaction est encore plus grande quand le solvant est polaire et protique. Si le nucléophile et l'électrophile sont chargés, la diminution de la vitesse sera beaucoup plus marquée. Un solvant moins polaire augmentera la vitesse de la réaction. Pour les substrats et nucléophiles neutres, il y a une augmentation de la vitesse de réaction comme vu précédemment.

Nous avons mentionné les solvants polaires protiques. Ce sont des solvants polaires possédant un lien X-H et capables de faire des ponts hydrogènes avec des espèces chargées. Le méthanol, l'eau, l'éthanol, les thiols, les amines primaires et secondaires etc. sont des solvants polaires protiques. La

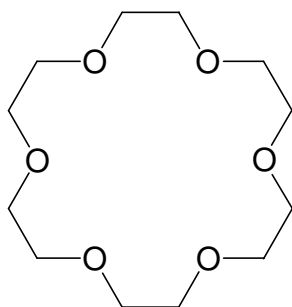
sphère de solvatation est d'autant plus ferme qu'il y a de ponts hydrogènes. Le nucléophile et/ou le substrat ont alors de la difficulté à sortir de la cage de solvant pour réagir avec l'électrophile. Il existe aussi des solvants **polaires aprotiques** qui sont très bons pour solvater des contre-ions positifs comme le sodium, le lithium etc. mais relativement peu efficaces pour solvater les nucléophiles chargés négativement. C'est le cas des solvants comme le sulfoxyde de diméthyle (DMSO), l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) et le *N,N*-diméthylformamide (DMF). Ces solvants ont comme effet net d'accélérer grandement les réactions  $S_N1$  et  $S_N2$  même lorsqu'un nucléophile est chargé. On parle alors d'un nucléophile "à nu" (naked ion) qui est beaucoup plus réactif que normalement.



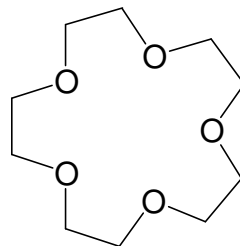
Par exemple, la substitution nucléophile de l'azoture de sodium sur l'iodure de méthyle procède 100,000 fois plus rapidement dans le DMF que dans le méthanol. Il y a aussi un renversement dans l'ordre habituel des nucléophiles. Par exemple, l'ion chlorure qui est normalement moins nucléophile que l'iodure dans les solvants comme le méthanol, l'eau, ou l'éther, devient plus nucléophile que l'iodure dans le DMSO. Cela est dû au fait que l'ion chlorure est beaucoup moins solvaté que l'ion iodure dans les solvants qui comportent un groupement positif relativement mou comme le soufre.

### 1.3.6 Transfert de phase

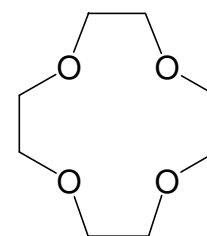
Il arrive parfois que certains nucléophiles inorganiques (e.g. NaOH, KI, NaCN) soient insolubles dans les solvants comme l'éther, le dichlorométhane, et même le DMSO. Ils sont souvent solubles dans l'eau mais le substrat organique, lui, ne l'est pas. C'est le cas, par exemple, de la réaction entre le bromure d'éthyle (insoluble dans l'eau) et le cyanure de potassium (insoluble dans les solvants organiques). La catalyse par transfert de phase pour la substitution nucléophile peut alors être utilisée. Dans ces conditions, l'eau et un solvant organique immiscibles sont en contact dans un ballon de réaction et agités fortement pour maximiser la surface de contact. Le cyanure de potassium est dissout dans l'eau tandis que l'électrophile se trouve dans la phase organique. Puis, on ajoute un agent de transfert de phase. Il y en a plusieurs, mais parmi les plus populaires on retrouve les éthers couronnes. Ces derniers sont des macrocycles possédant des oxygènes liés entre eux par des ponts alcanes, souvent éthanes.



18-C-6

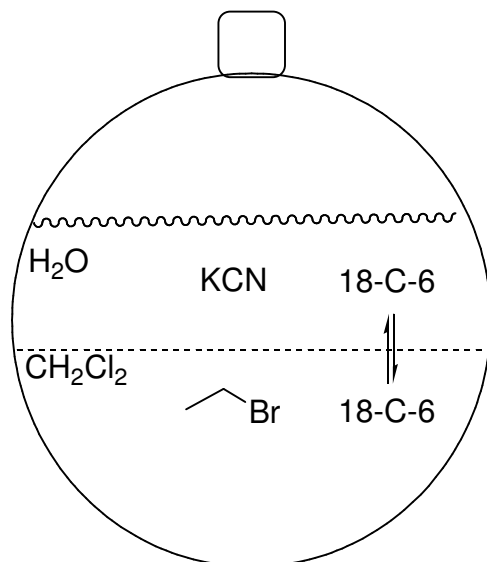


15-C-5

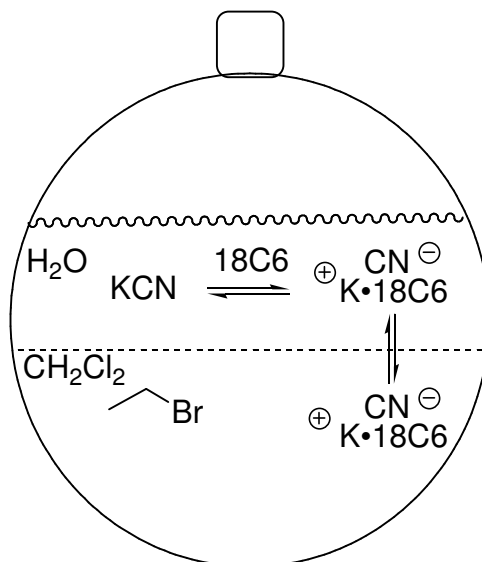
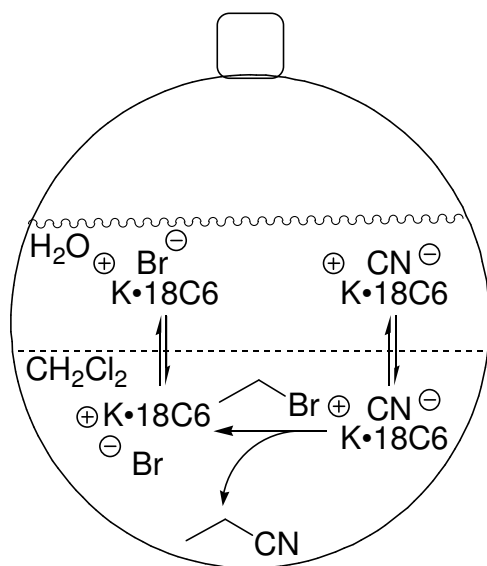
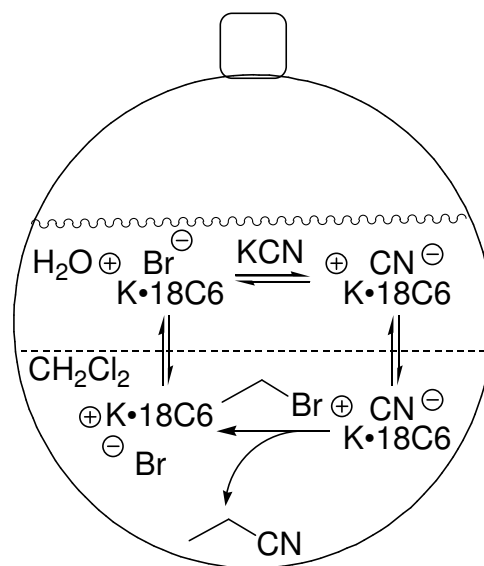


12-C-4

En présence d'ions comme le potassium, le sodium et le lithium, l'éther couronne chélate l'ion à l'intérieur de sa cage polaire avec les oxygènes. Les éthers couronnes de grosseurs différentes sont plus ou moins sélectifs pour les ions qui ont un diamètre idéal pour la complexation. Le 18-C-6 (pour 18 atomes-couronne-6 oxygènes) est sélectif pour les ions potassium. Dans sa conformation préférée, tous les oxygènes pointent vers l'ion à l'intérieur et les ponts hydrophobes éthanes sont orientés vers l'extérieur. Cela rend le complexe soluble à la fois dans les solvants organiques et l'eau. Il s'établit un équilibre de concentration entre les deux phases et les ions peuvent ainsi passer d'une phase à l'autre. Autrement dit, le complexe KCN•18-C-6 est partagé entre la phase aqueuse et organique. Cela a pour effet de permettre la réaction avec l'électrophile dans la phase organique.



Ballon réactionnel : départ

Complexation du KCN  
avec 18-C-6 et solubilisation  
du KCN•18-C-6 dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Réaction du KCN avec le  
bromoéthane et retour du  
KBr•18-C-6 à l'eauÉchange du KBr complexé avec le  
KCN pour régénérer du KCN  
complexé et du KBr libre

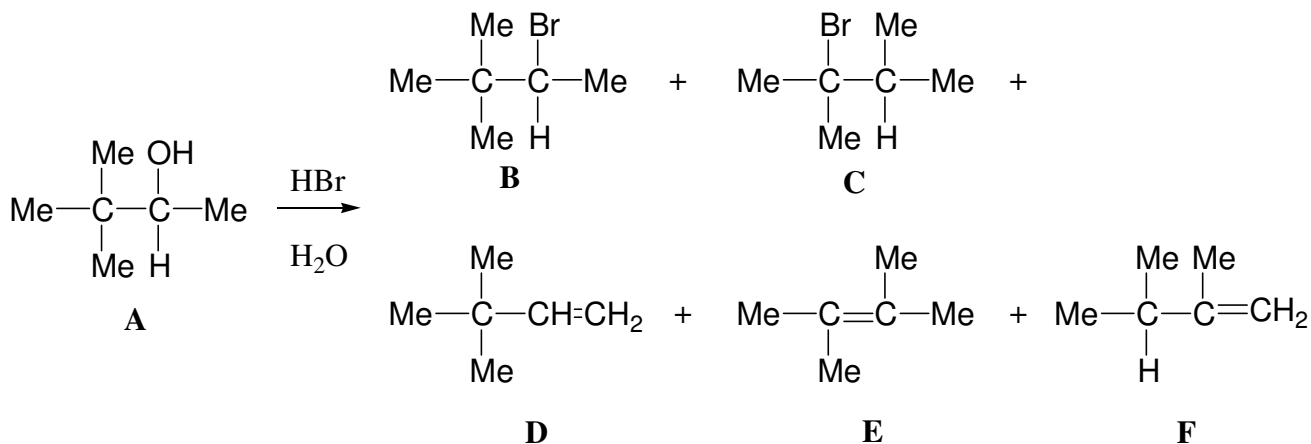
De plus, l'éther couronne a un effet accélérateur puisqu'il laisse derrière un nucléophile "nu" i.e. non-solvaté et libre de son contre-ion. Lors de la substitution, l'ion cyanure est remplacé par un ion bromure. Une fois la S<sub>N</sub>2 terminée, le complexe KBr•18-C-6 revient dans l'eau et échange un bromure pour un cyanure et le cycle recommence (encore une fois, ceci est un équilibre et la réaction étant rapide, l'équilibre est rapidement déplacé vers les produits finaux).

**COMPRENDS-TU SANS DESSIN ?**

- a) Dessinez en 3-D un cycle à 7 et à 8 membres. Il y a plusieurs conformations possibles, discutez-en. Placez deux groupements quelconques (méthyles par exemple) et regardez ce qui leur arrive lorsque vous changez la conformation de la molécule.
- b) Montrez, à l'aide d'un dessin 3-D, pourquoi la réaction  $S_N1$  est accélérée sur les cycles à 8 membres.
- c) Dessinez en 3-D l'hydroxyde de sodium dans le méthanol. Montrez la coordination de l'ion hydroxyde avec le méthanol et la solvatation de l'ion sodium. Pour les besoins de la cause, mettez 4 molécules de méthanol pour solvater une molécule de sodium et la même chose pour l'ion hydroxyde. Ne montrez qu'une seule couche de solvant dans chaque cas.
- d) Dessinez en 3-D l'ion benzylium (carbocation benzylique fait à partir du chlorure de benzyle) avec toutes les orbitales impliquées dans la résonance. Montrez tous les hydrogènes.

### 1.4 Réactions en compétition avec la substitution nucléophile (Clayden pp. 443-444)

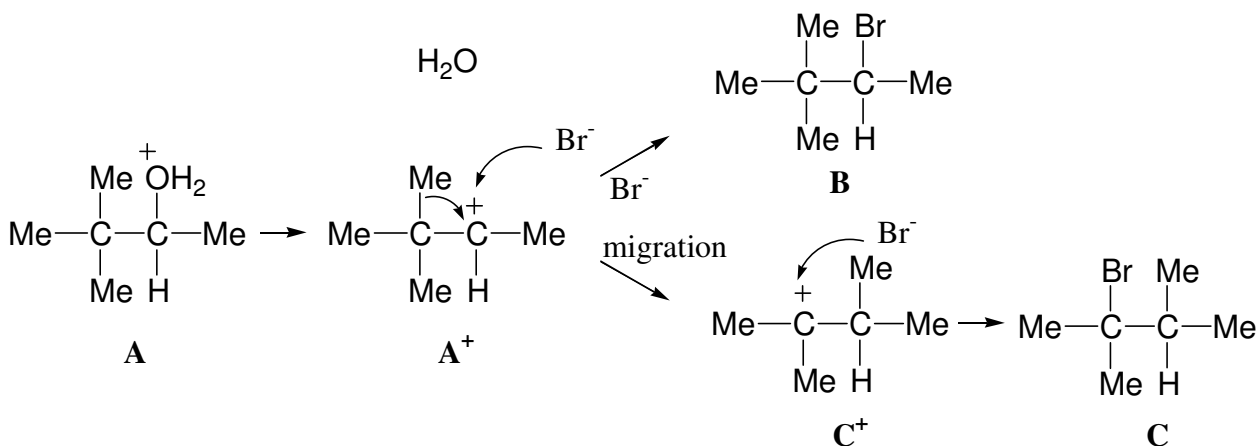
Les réactions de  $S_N$  que nous venons de voir donnent souvent de bons rendements et peu de produits secondaires. Ce n'est pas toujours le cas. Il y a maintes complications pour certaines réactions ou pour certains substrats en particulier. Les deux types de réactions souvent en compétition avec la substitution sont **l'élimination** et les **réarrangements**. Par exemple, observons les résultats obtenus avec la substitution du 3,3-diméthylbutan-2-ol par l'acide bromhydrique.



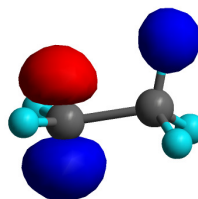
Cette réaction conduit au 3,3-diméthyl-2-bromobutane **B** comme produit majoritaire mais aussi à une grande proportion de divers produits secondaires. Les 4 autres produits sont des produits de réarrangement et d'élimination. Nous allons maintenant voir d'où ils proviennent. D'abord établissons le mécanisme de la réaction comme étant  $S_N1$  puisque le site d'attaque est encombré, le bromure est un nucléophile moyen et l'eau est un solvant polaire, donc favorisant la formation de charge. Le départ de l'eau, après protonation, constitue donc la première étape et ceci donne lieu au carbocation comme intermédiaire. Ce carbocation a un temps de vie appréciable et si l'attaque du nucléophile n'a pas lieu immédiatement, il peut être sujet à plusieurs autres réactions.

D'abord, il y a le réarrangement d'un méthyle qui migre sur le carbocation secondaire pour en donner un nouveau, celui-là tertiaire. Ce genre de réarrangement procède généralement à une vitesse légèrement plus faible que celle de l'attaque d'un nucléophile, mais il peut parfois y faire compétition. La force motrice de ce réarrangement est bien sûr la stabilité accrue du carbocation tertiaire par rapport à celle du carbocation secondaire. Ce nouveau carbocation est, lui aussi, sujet aux mêmes lois que le premier, i.e. qu'il peut additionner l'ion bromure pour donner le second produit **C**, ou se réarranger encore, ou subir l'élimination d'un proton.

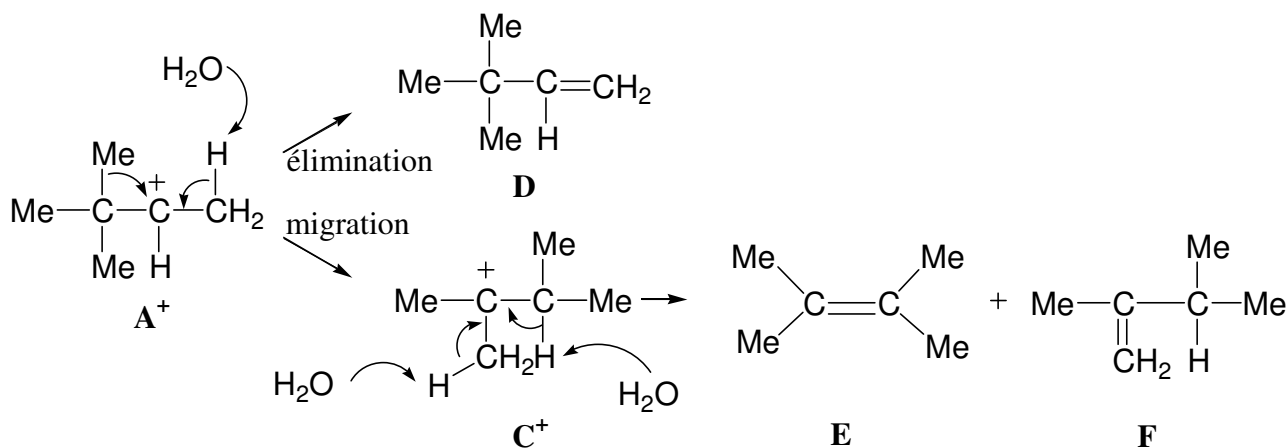




(Double cliquez sur la figure ci-bas pour visualiser l'alignement du lien C-H avec l'orbitale p du carbocation).

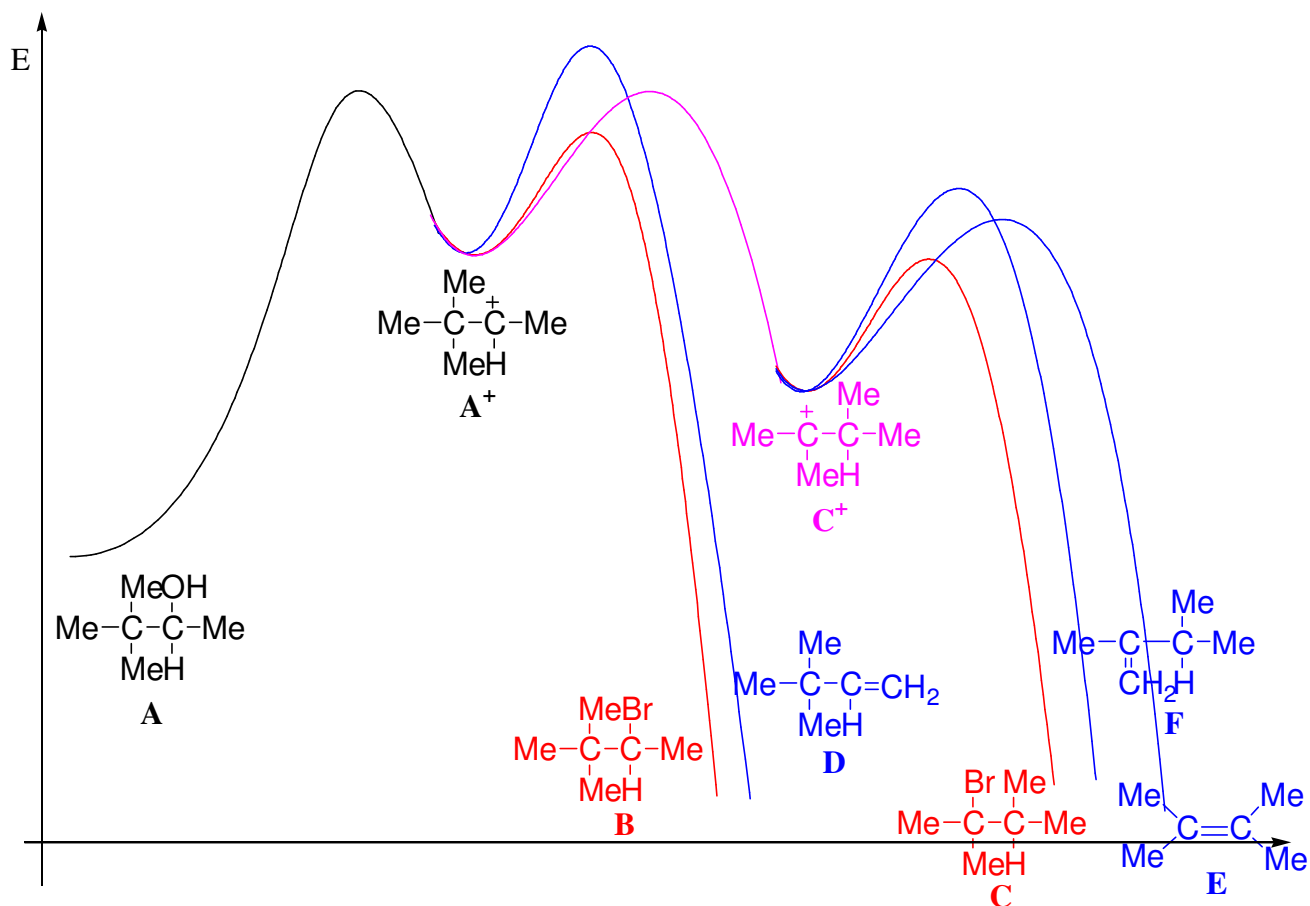


L'élimination d'un proton provient de la dualité nucléophilie - basicité. Chacun peut se comporter comme une base ou comme un nucléophile, et cela dépend des conditions de réaction et de la nature du nucléophile et de l'électrophile. L'ion bromure est un ion beaucoup plus nucléophile que basique puisque HBr est un acide fort. Cependant, l'eau dans le milieu peut servir de base pour arracher un proton et donner l'alcène correspondant. Chaque carbocation peut subir cette élimination pour donner les 3 différents alcènes observés **D-F**. Lorsque l'élimination se produit sur un carbocation, le mécanisme est appelé **E1** par analogie à  $S_N1$ . La réaction E2 est aussi possible comme on va le voir plus loin. La réaction E1 a la même étape déterminante que la  $S_N1$ , i.e. la formation du carbocation, et sa vitesse est donc indépendante de la concentration de la base utilisée.



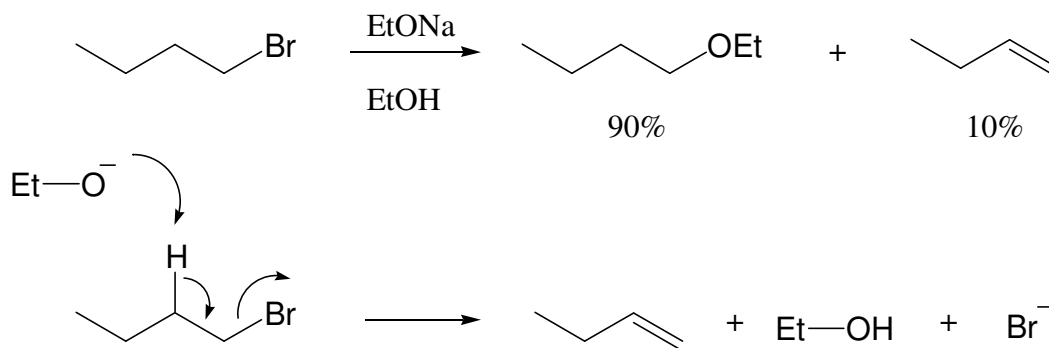
Il est évident que seulement certains substrats donneront un mélange de produits aussi complexe. D'abord, il doit y avoir des protons en β disponibles pour l'élimination. Ensuite, la migration doit produire un carbocation aussi stable ou plus stable que le premier. L'apparition des différents produits est explicable en termes d'énergies d'activation relatives des différents processus en compétition. La réaction présentée ici n'est pas à l'équilibre. Si elle l'était, les produits les plus stables seraient majoritaires. En conditions cinétiques, les produits formés le plus rapidement seront majoritaires. Puisque le 3,3-diméthyl-2-bromobutane **B** est majoritaire, on doit conclure que sa formation est plus rapide que celle des produits de réarrangement ou d'élimination. Par contre, le 2,3-diméthyl-3-bromobutane **C** est produit en plus grande quantité que les 3 autres produits minoritaires et il faut donc que le réarrangement soit plus rapide que l'élimination. Le carbocation tertiaire étant plus stable que le carbocation secondaire, sa formation est irréversible.

N'oubliez pas que l'étape lente est la formation du premier carbocation. Le reste ne contribue pas à la vitesse globale de la réaction. Cependant, le ratio des produits est nécessairement dépendant des vitesses des réactions subséquentes. La vitesse globale =  $k [R-X]$  seulement. Le ratio des produits de réarrangement **C+E+F** par rapport à **B+D** dépend seulement des vitesses relative de la migration du méthyle  $A^+ \rightarrow C^+$  et de la formation des produits **B** et **D**. Le ratio des produits **C**, **E** et **F** dépend de leur vitesse relative de formation.

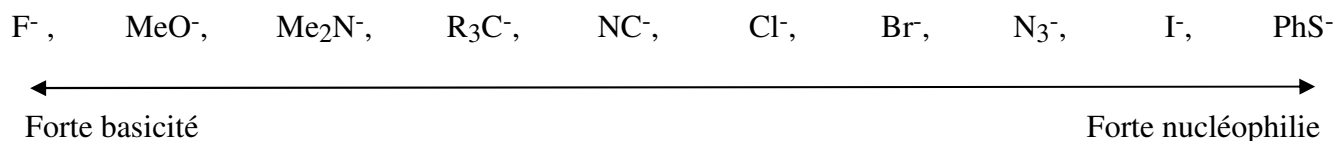


Augmenter la température a pour effet de diminuer la sélectivité d'une réaction. Puisque l'élimination et les réarrangements sont souvent secondaires, le fait d'augmenter la température augmente la quantité de produits d'élimination ou de réarrangement. En fait, une plus haute température n'augmente que la quantité du produit normalement minoritaire.

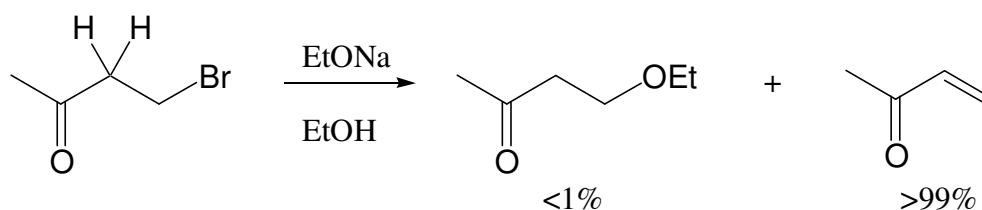
Les réarrangements sont impossibles avec la réaction S<sub>N</sub>2 puisqu'il n'y a pas d'intermédiaire carbocationique. Cependant, la réaction d'élimination est en compétition avec la substitution et elle peut même devenir majoritaire. La réaction S<sub>N</sub>2 requiert souvent un nucléophile plus puissant que ceux utilisés pour les réactions S<sub>N</sub>1, comme les alcoolates par exemple, qui sont alors aussi de bonnes bases. L'arrachement du proton se fait donc de façon concertée avec le départ du groupe partant et, par analogie au mécanisme S<sub>N</sub>2, on parle alors d'un mécanisme E2.



Le pourcentage de produits d'élimination varie avec la basicité du nucléophile. En contrepartie, la basicité d'un composé varie avec sa dureté. Le proton étant un électrophile dur, plus la base (nucléophile) est dure, plus elle a d'affinité pour le proton, i.e. plus elle est basique plutôt que nucléophile. Une base forte sur un substrat encombré donne donc beaucoup de produits d'élimination. Un bon nucléophile sur un substrat peu encombré donne beaucoup de substitution.



Comme la réaction  $\text{S}_{\text{N}}2$ , la réaction  $\text{E}2$  est bimoléculaire, i.e. que sa vitesse dépend à la fois de la concentration de la base et de celle de l'électrophile. La température a le même effet que sur les autres réactions et une augmentation de celle-ci donne souvent un surcroît d'élimination. Le nucléofuge joue un rôle important sur le cours de la réaction. L'iode donne plus d'élimination que le brome et que le chlore avec des ratios relatifs d'environ 400 : 60 : 1. C'est pour cela que les iodures sont moins utilisés dans les réactions de substitution. On peut comprendre cet effet en pensant que l'iode étant un meilleur groupe partant, le proton adjacent devient un acide plus fort. L'acidité du proton est donc importante aussi. Par exemple, un substrat ayant un proton relativement acide donnera beaucoup, voire même exclusivement, d'élimination.



Dans la prochaine section, nous verrons plusieurs exemples de chacun des facteurs dont nous avons parlé jusqu'ici. Ces facteurs n'agissent jamais seuls. Chacun affecte la réaction différemment mais le

chimiste ne voit que le résultat global de tous ces effets. C'est pourquoi la prédiction de ratio de produits ou de mécanisme de réaction est presque toujours difficile. Il est plus facile d'expliquer les différences entre deux résultats selon les variations des conditions de réaction.

### **1.5 Problèmes dans le Clayden**

Chap 17 : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8\*, 9, 10, 11\*, 12\* (\* important)

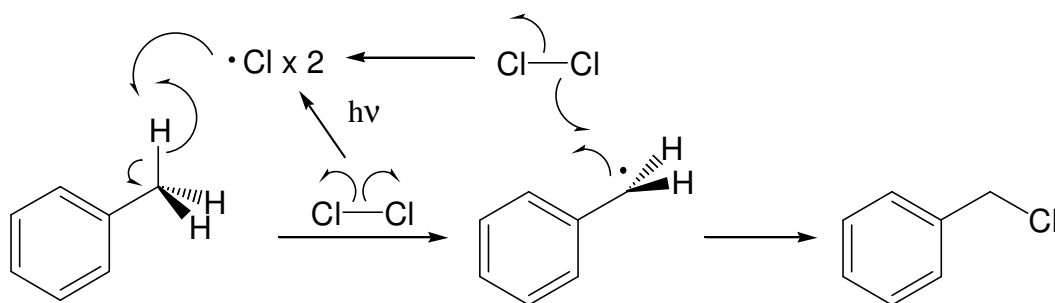
## 2. Substitution nucléophile sur les carbones saturés: applications synthétiques (Hornback, chapitre 9.1-9.11).

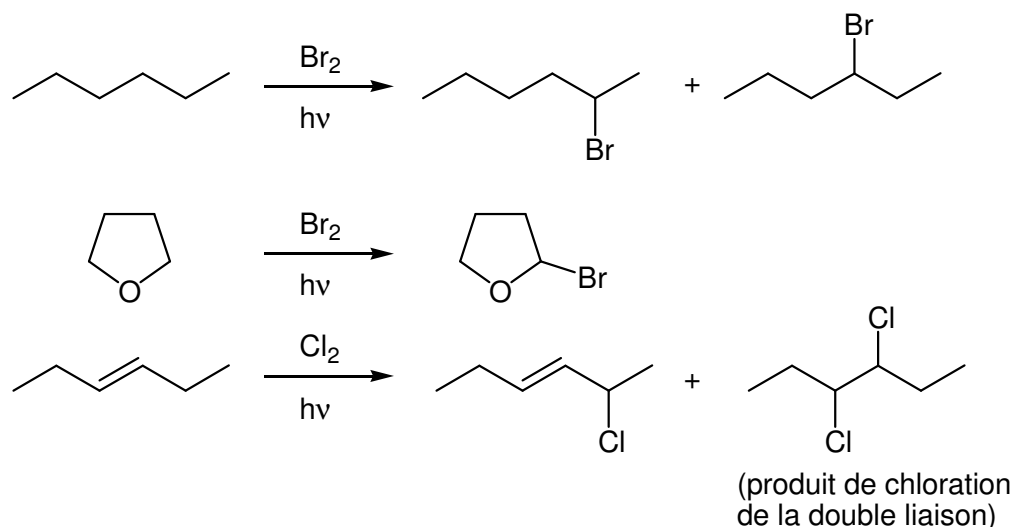
Ce chapitre traite des différents types de substitutions nucléophiles qui sont utiles en synthèse organique. Le nucléophile (Nu) est essentiellement une base de Lewis capable de donner des électrons. Pour la réaction  $S_N1$ , la réactivité du Nu n'est pas un facteur décisif et plusieurs nucléophiles, même faibles, vont réagir avec le carbocation. La réaction  $S_N2$ , elle, requiert un Nu fort puisque celui-ci attaque un carbone non-chargé et participe à l'éjection du nucléofuge. Par contre, les deux types de réaction nécessitent de bons groupes partants.

Il y a un grand nombre de combinaisons possibles de Nu et nucléofuge mais cela ne veut pas dire que toutes les réactions sont utiles d'un point de vue synthétique. Certaines ne procèdent pas à une vitesse acceptable, d'autres ne donnent pas de bons rendements ou donnent lieu à de multiples réactions secondaires. Par exemple, un nucléofuge peut nécessiter des conditions acides pour réagir et ces conditions peuvent être destructives pour le reste de la molécule. C'est souvent le cas des groupements hydroxyles qui ne sont pas de bons groupes partants sauf en conditions acides. Nous allons donc étudier les combinaisons Nu-nucléofuge utiles en synthèse.

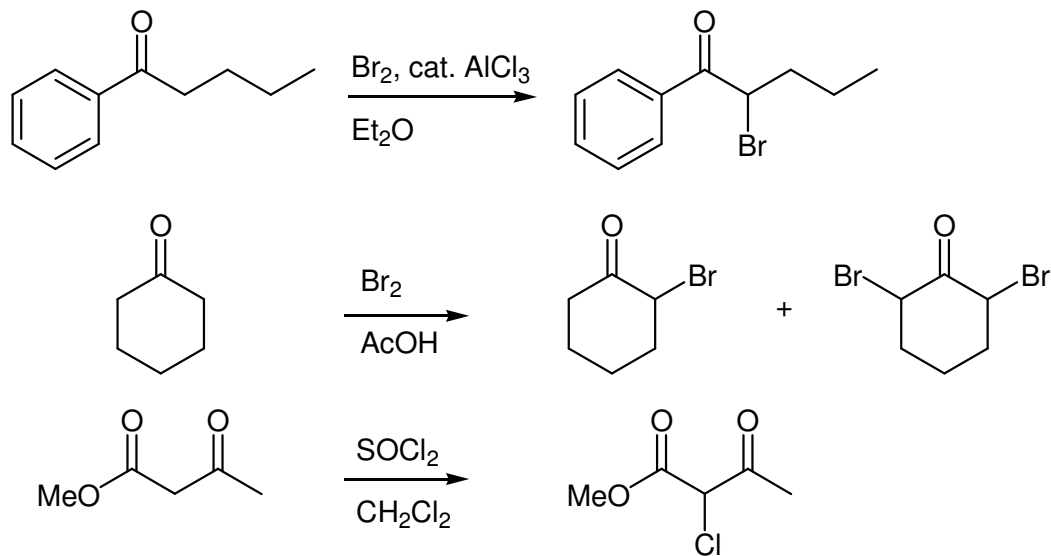
### 2.1 Les électrophiles: préparation des halogénures d'alkyles.

Les halogénures d'alkyles sont très utiles en synthèse organique. Ils jouent le double rôle de nucléophile et de nucléofuge. Ils jouent en quelque sorte le rôle "d'activateur" de certaines fonctions comme le groupement hydroxyle. Ce dernier est un mauvais nucléofuge (sauf s'il est protoné) et sa transformation en halogénure avant d'effectuer une réaction de substitution est désirable. La préparation d'halogénures d'alkyles est donc souvent faite à partir des alcools correspondants, bien qu'il soit possible de les fabriquer à partir d'alcane par réaction radicalaire. Par exemple, la photolyse du toluène en présence de chlore ou de brome fonctionne pour donner l' $\alpha$ -halogénotoluène correspondant. Seuls les hydrogènes allyliques, benzyliques, ou activés de façon similaire réagissent chimiosélectivement. Les autres donnent des mélanges ou ne réagissent pas.

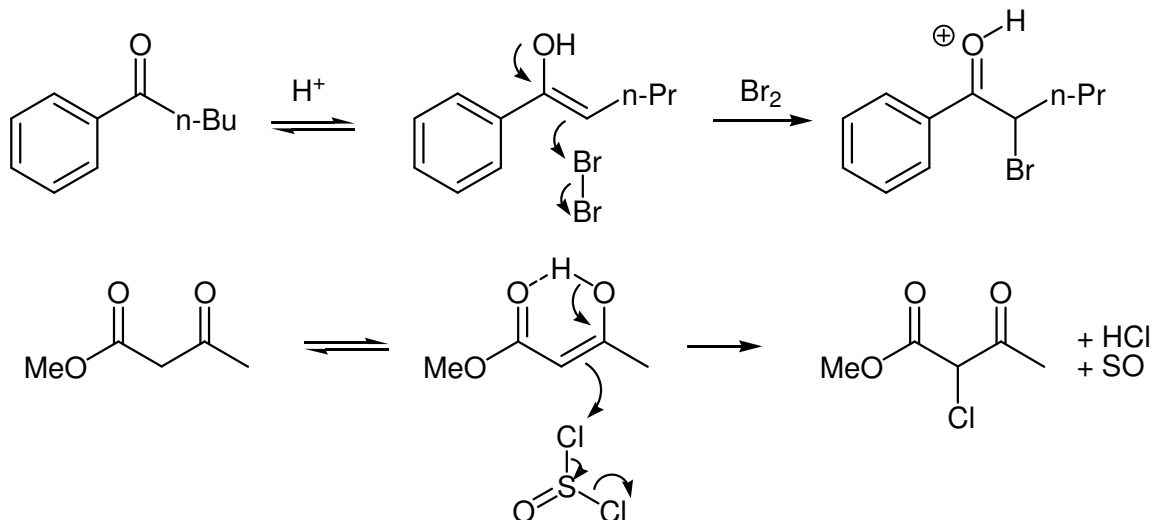




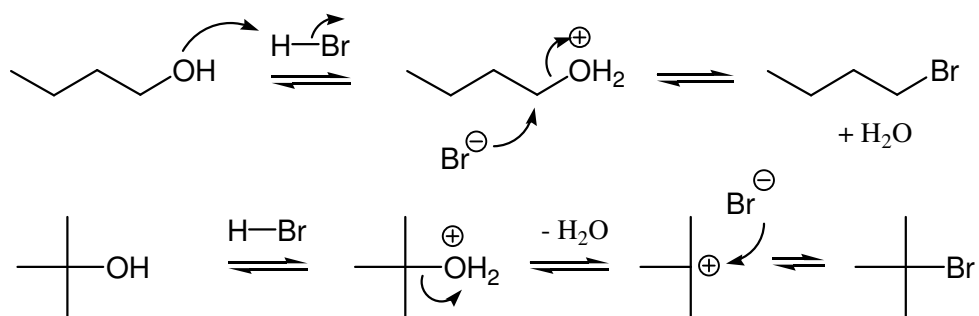
Les composés carbonylés sont facilement halogénés. Il suffit de les mélanger avec du chlore gazeux ou du brome pour qu'une réaction instantanée prenne place. Les cas plus difficiles peuvent se faire en ajoutant une quantité catalytique de base ou d'un acide de Lewis dans le but de faciliter la formation de l'énol ou de l'énolate et d'en augmenter la concentration. D'autres réactifs, comme le chlorure de thionyle, peuvent être utilisés comme source de  $\text{Cl}^+$ . Le schéma suivant donne quelques exemples.



La forme énol (ou l'énolate, dépendamment des conditions de réaction) est presque toujours impliquée. La catalyse acide ou basique sert à augmenter la concentration en énol (ou énolate) du composé carbonylé.

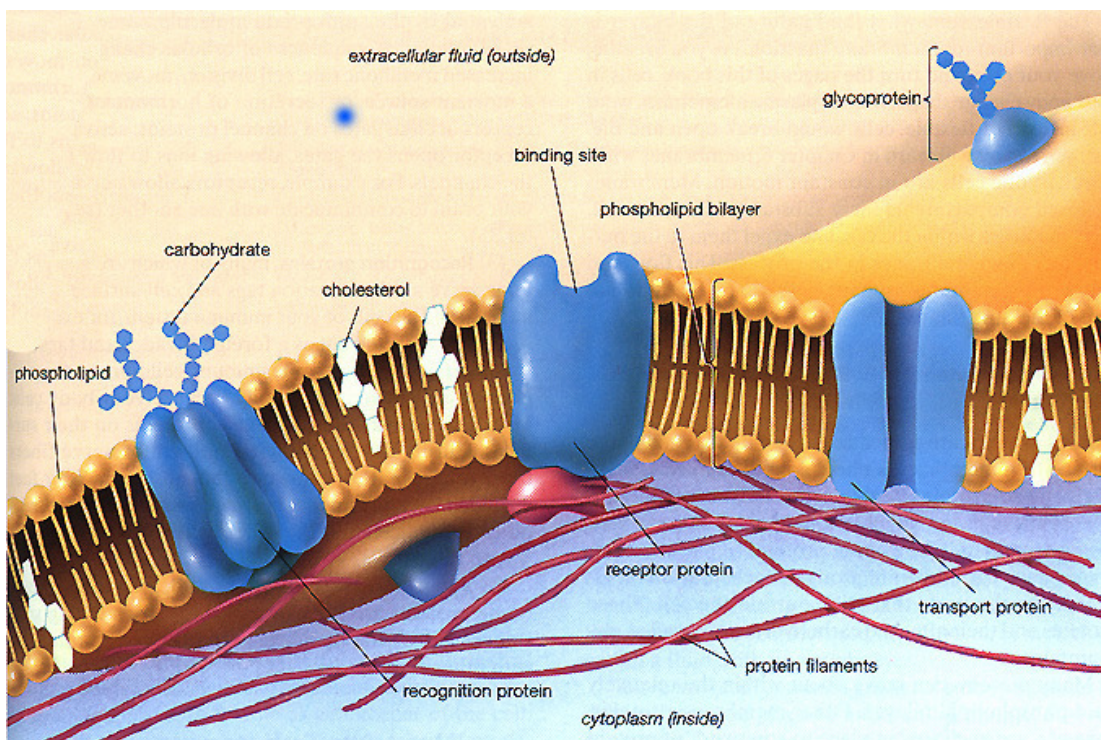
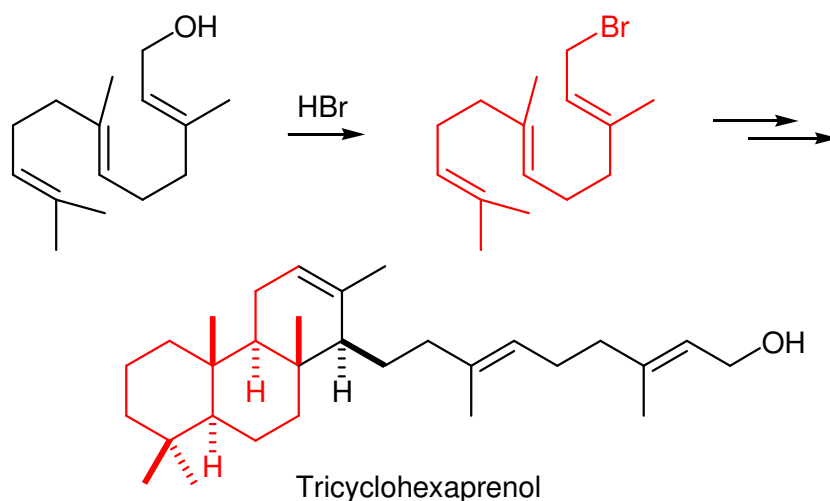


Le traitement d'alcools avec un acide halohydrique donne l'halogénure d'alkyle correspondant par substitution de l'eau. L'acide le plus fort donne souvent les meilleurs résultats puisque la vitesse de la réaction est proportionnelle à la concentration d'alcool protoné (ce dernier est le nucléofuge). L'eau est un excellent groupe partant (ne pas confondre avec  $HO^-$ ) et la réaction avec les alcools primaires et secondaires procède via un mécanisme  $S_N2$  tandis que les alcools tertiaires réagissent selon un mécanisme  $S_N1$ . Les rendements avec l'acide bromhydrique sont élevés puisque l'acide est fort et la protonation de l'alcool est favorisée. L'acide chlorhydrique donne des rendements plus faibles car l'acide est moins fort.

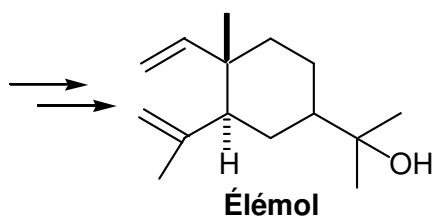
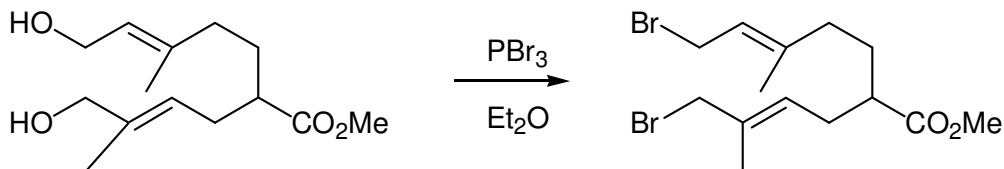
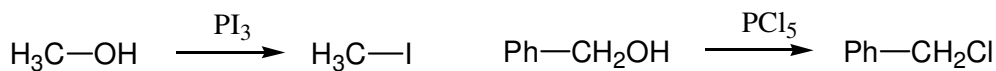
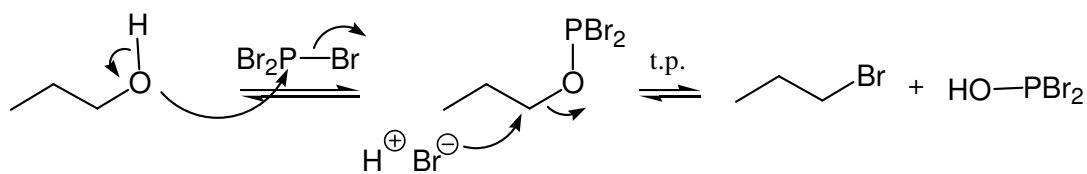


Cette méthode a le désavantage de nécessiter l'utilisation d'acides concentrés et peu de molécules sont stables dans de telles conditions. La méthode est utilisée principalement pour transformer des alcools simples en halogénures d'alkyle simples. Ces derniers sont utilisés comme substrats lors de synthèses de molécules plus complexes, comme c'est le cas dans la synthèse du tricyclohexaprénol, un précurseur des stéroïdes impliqué dans l'évolution des membranes biologiques. Le cholestérol, par exemple, est essentiel à l'intégrité des membranes de plusieurs cellules animales.

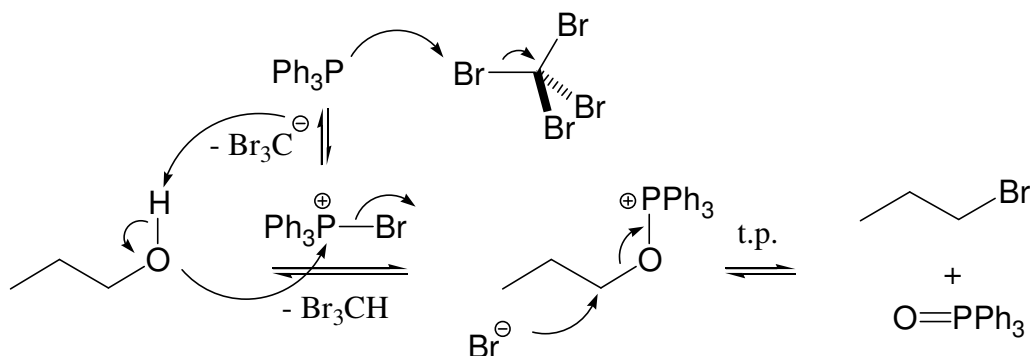




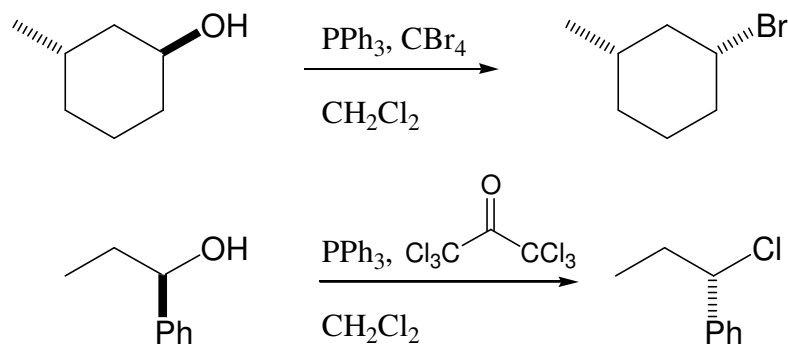
Pour préparer les chlorures on utilise donc plus souvent le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) et les composés halophosphoriques comme le  $\text{PCl}_3$  et le  $\text{PCl}_5$ . D'ailleurs, le  $\text{PBr}_3$  et  $\text{PI}_3$  donnent aussi de bons rendements en bromure et en iodure correspondants avec l'avantage d'être moins acides que l'acide bromhydrique ou iodhydrique et donc moins réactifs vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels dans la molécule. Une synthèse de l'élémol, un monoterpène constituant de plusieurs huiles essentielles d'arbres australiens et de la région du Golf du Mexique, utilise la double transformation d'alcool en bromure avec du  $\text{PBr}_3$ . Cependant, comme on peut le voir, la réaction génère tout de même 1 équivalent d'acide halohydrique correspondant qui peut nuire dans le cas de composés très sensibles aux acides.



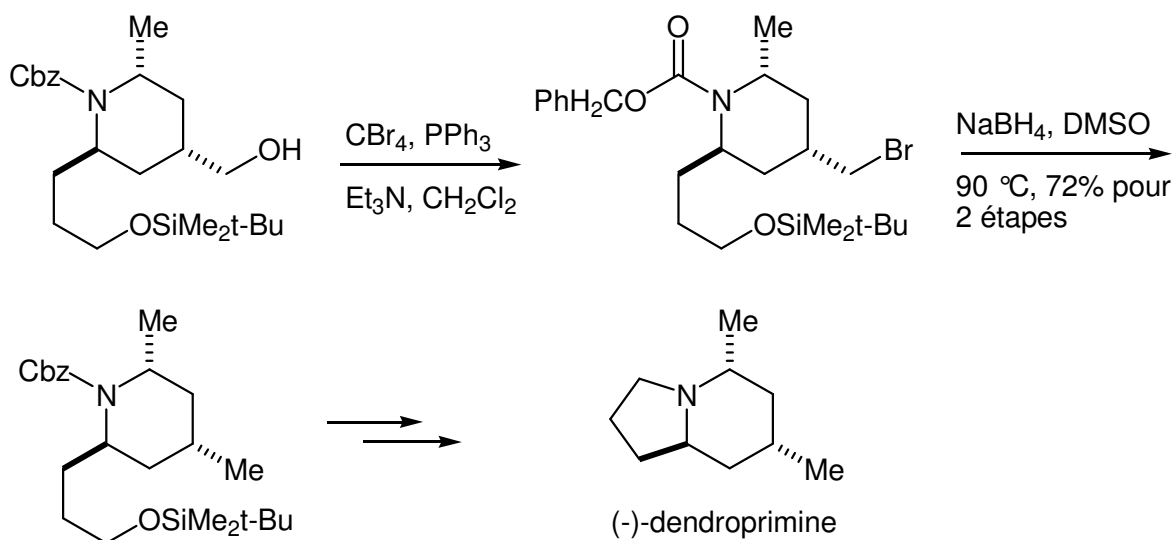
Pour contrer ce problème, on utilise des réactions de type **Mitsunobu** (du nom de son inventeur japonais). Dans cette réaction, une phosphine (souvent la triphénylphosphine) est activée par un électrophile (souvent  $\text{CBr}_4$ , phosgène, hexachloroacétone). Le phosphore est capable de faire jusqu'à cinq liens grâce à ses orbitales 'd' vacantes. L'alcool vient donc attaquer l'intermédiaire phosphonium et déplace l'halogénure qui vient, à son tour, déplacer l'oxyde de triphénylphosphine par un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$ . La force motrice est la formation du lien P-O qui est un lien fort.



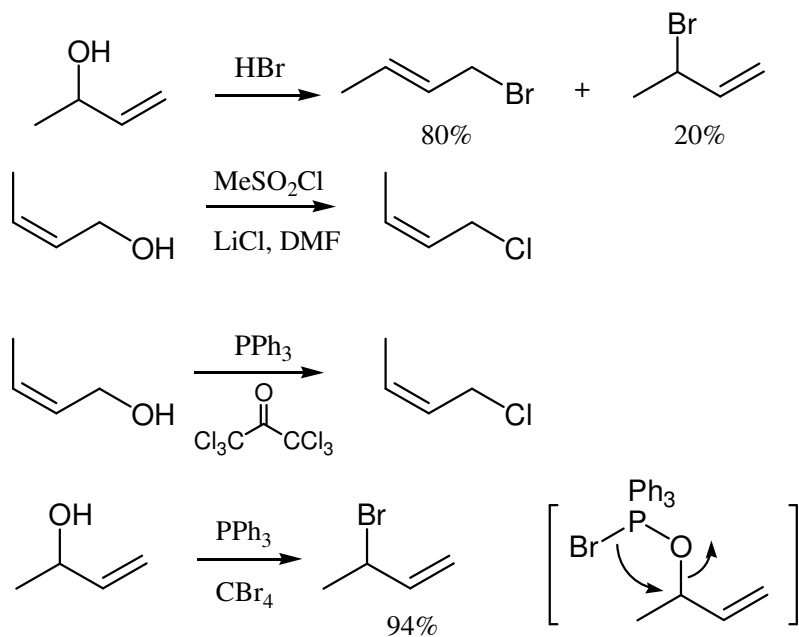
Les alcools tertiaires ne réagissent pas dans cette réaction. Remarquez que la stéréochimie d'un alcool secondaire chiral sera nécessairement inversée dû au mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$ .



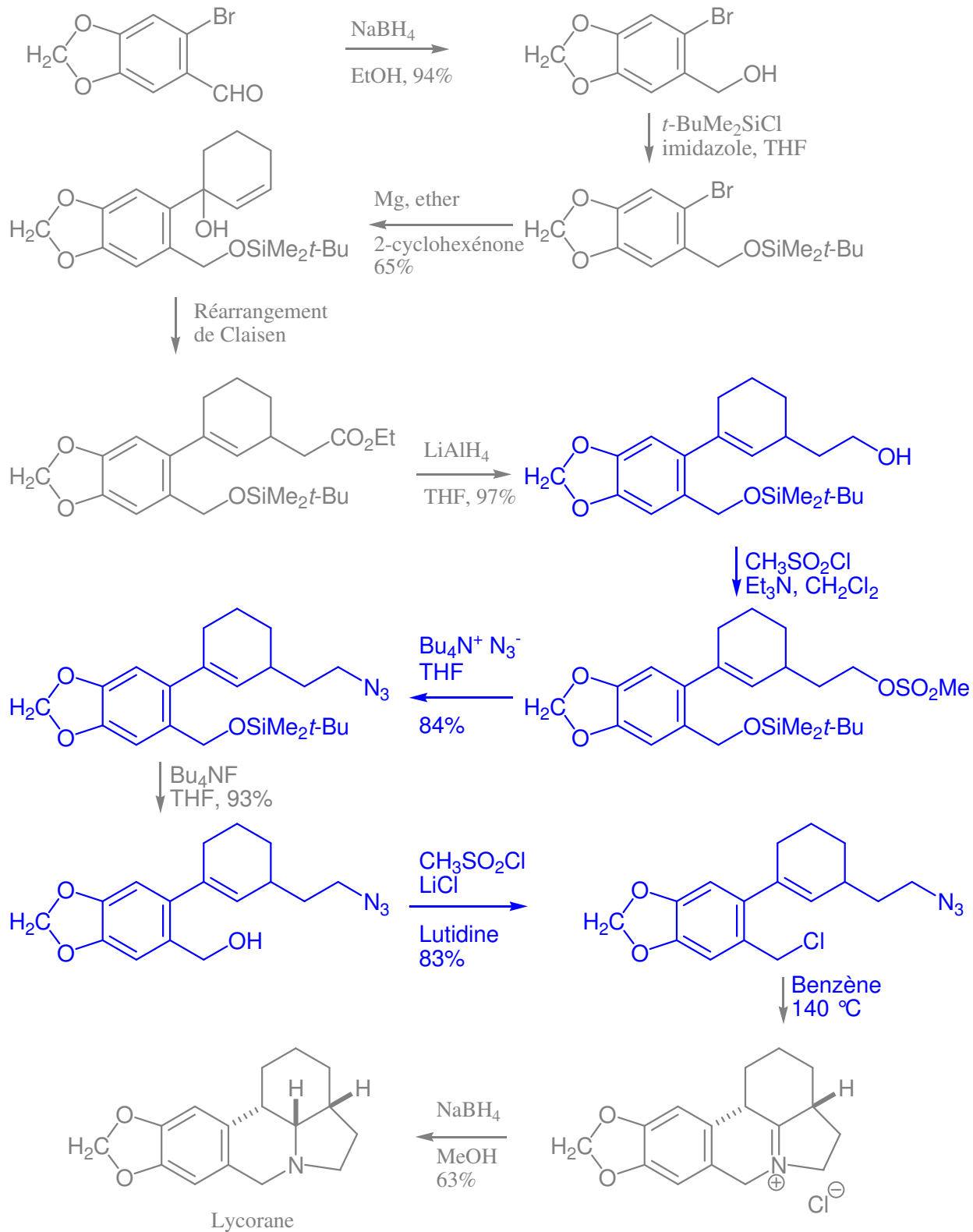
Ces conditions sont très souvent utilisées en synthèse organique parce qu'elles sont douces. Par exemple, dans leur synthèse de (-)-dendroprimine, Katsumara et ses collaborateurs ont réduit un alcool en groupement méthyle via le bromure, qui est un meilleur groupement partant (pour la réduction elle-même, voir section 2.7). Les conditions douces de Mitsunobu permettent la formation du bromure en présence d'autres groupements sensibles comme un éther silylé et un carbamate.



La transformation d'un alcool allylique (ou propargylique) en halogénure allylique (ou propargylique) soulève la question de régiosélectivité d'attaque (S<sub>N</sub>2 vs S<sub>N</sub>2' ou bien S<sub>N</sub>1 vs S<sub>N</sub>1'). Comme discuté au chapitre 1, le degré de substitution sur la double liaison et sur la position allylique détermine la régiosélectivité. Normalement, le nucléophile (dans ce cas-ci, l'halogénure) attaquera la position la moins encombrée. Les deux premiers exemples du schéma suivant le démontrent. Le premier exemple implique certainement un mécanisme S<sub>N</sub>1' tandis que le deuxième implique un mécanisme S<sub>N</sub>2. Cependant, la réaction impliquant le phosphore (réactions de type Mitsunobu) donne presque toujours le produit de S<sub>N</sub>2 même lorsque l'alcool allylique de départ est secondaire. La raison n'est pas bien connue. Peut-être que l'halogénure est livré à partir de l'atome de phosphore.

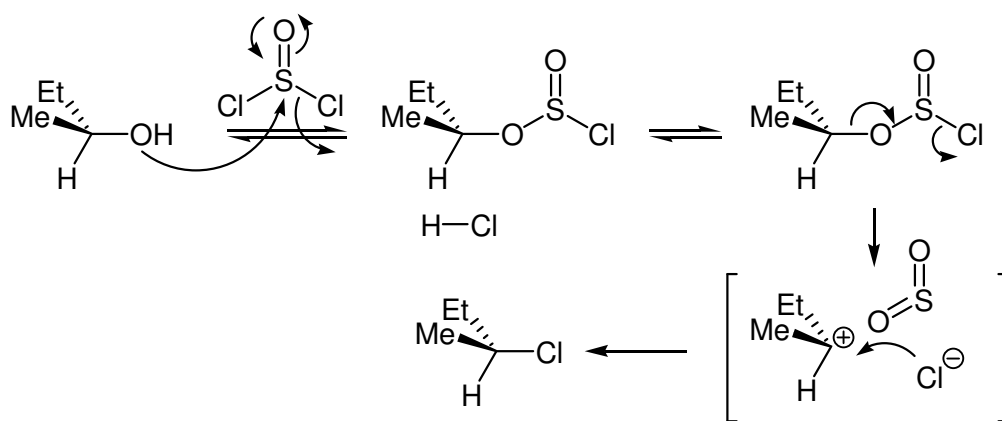


Les alcools benzyliques sont aussi facilement transformés en chlorures benzyliques en utilisant le chlorure de mésylate (ou tosylate, PhSO<sub>2</sub>Cl), comme dans la synthèse du lycorane au schéma suivant. Le lycorane est un parent de la lycorine, alcaloïde présent dans les bulbes de jonquilles et autres plantes de la famille amaryllis (Amaryllidaceae). La lycorine inhibe la biosynthèse de l'acide ascorbique (vitamine C), la division cellulaire, l'ADN polymérase et la synthèse de protéine.

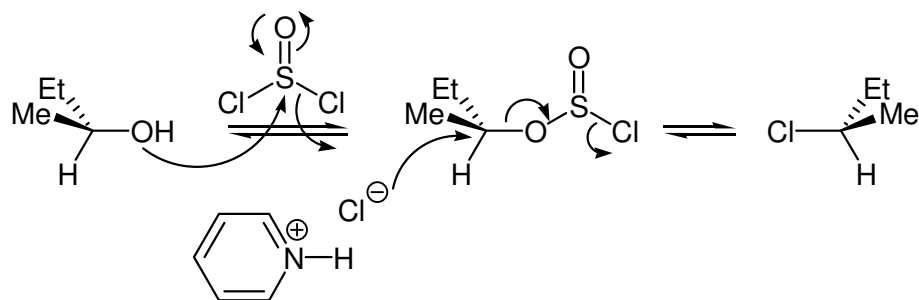


La transformation des alcools en chlorures avec le chlorure de thionyle procède par un mécanisme  $S_N1$  ou  $S_N2$  selon les substrats et les conditions de réaction. Dans la pyridine, on observe une inversion de la configuration de l'alcool de départ alors que dans l'éther une rétention de la stéréochimie presque complète a lieu. Cela est dû au fait que le départ du dioxyde de soufre est très rapide dans l'éther et que l'ion chlorure n'a pas le temps d'attaquer par mécanisme  $S_N2$ . Lorsque le dioxyde de soufre est formé, un autre ion chlorure se forme aussi à l'intérieur de la cage de solvation. Cet ion chlorure attaque très rapidement l'ion carbonium sur la face d'où il est issu avant que le carbocation n'ait pu subir une rotation. On dénomme ce mécanisme  $S_{Ni}$  pour **substitution nucléophile interne**. La pyridine, par contre, forme un sel avec le HCl libéré créant ainsi un chlorure beaucoup plus nucléophile qui attaque via un mécanisme  $S_N2$  et donne de l'inversion.

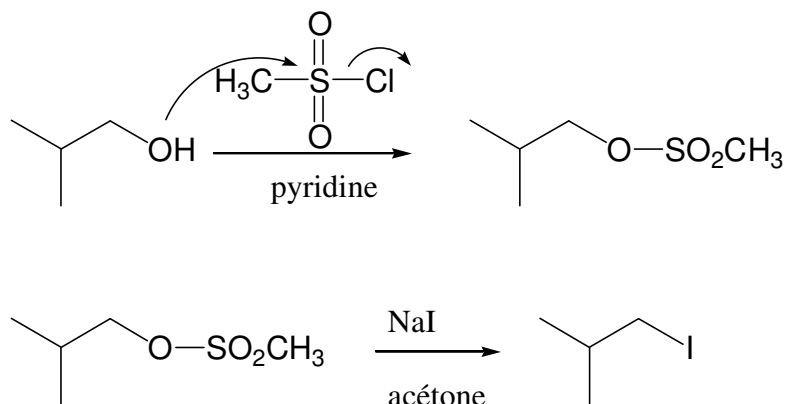
Dans l'éther



Dans la pyridine



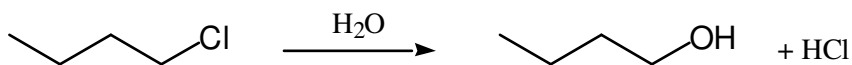
Finalement, une autre façon d'activer le groupement hydroxyle est de le transformer en sulfonate à partir de chlorure de sulfonyle. Une base faible comme la triéthylamine est ajoutée pour piéger l'acide chlorhydrique formé. Les sulfonates peuvent aussi servir de groupes partants ou être transformés en chlorures, bromures ou iodures d'alkyles par l'action du sel de sodium correspondant dans l'acétone. Cette dernière réaction se nomme la réaction de **Finkelstein**. Les sulfonates les plus utilisés sont le *p*-toluène sulfonate (groupement tosylo) et le méthane sulfonate (groupement mésylo).



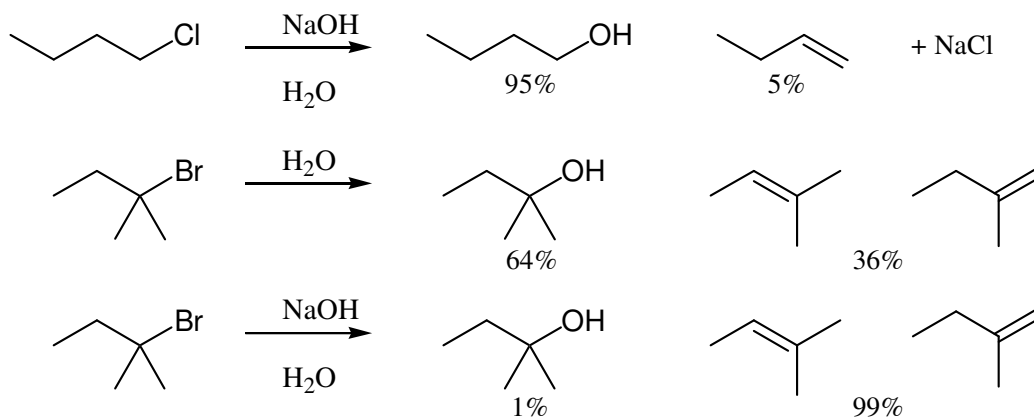
## 2.2 Addition des composés oxygénés

### 2.2.1 Addition de l'eau: préparation d'alcools

La substitution d'un groupe partant par l'eau pour préparer des alcools n'est pas une méthode très utilisée. La plupart du temps, c'est l'inverse qui est fait, i.e. que les halogénures d'alkyles et d'autres groupes partants sont souvent préparés à partir des alcools. Cependant, lorsque le composé halogéné peut être préparé facilement à partir de l'alcane par halogénéation radicalaire (voir section 2.1.1), la substitution de l'eau procure l'alcool correspondant dans de bons rendements. Elle procède lentement avec un mécanisme inverse de celui de la formation d'halogénures à partir d'alcools.

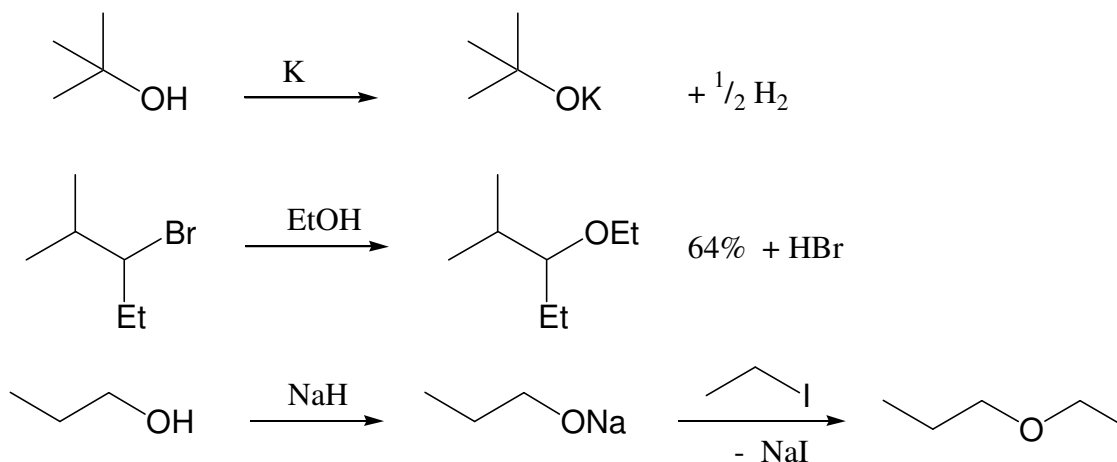


Si on utilise un meilleur nucléophile comme l'ion hydroxyle (HO<sup>-</sup>), la vitesse globale de réaction augmente. Cependant, l'ion hydroxyle est plus basique que l'eau et on observe souvent plus de produits secondaires d'élimination. Dans le cas de la substitution d'halogénures tertiaires par l'eau, la réaction suit un mécanisme S<sub>N</sub>1 et les réactions secondaires d'élimination ainsi que les réarrangements peuvent aussi survenir. Plus le substrat est encombré, plus il donnera lieu à l'élimination puisque le proton est beaucoup plus petit que le carbone électrophile et donc moins sensible aux effets stériques. De plus, si le nucléophile est une base forte, comme l'ion hydroxyle, la réaction d'élimination peut devenir majoritaire.



### 2.2.2 Addition des alcools: préparation d'éthers

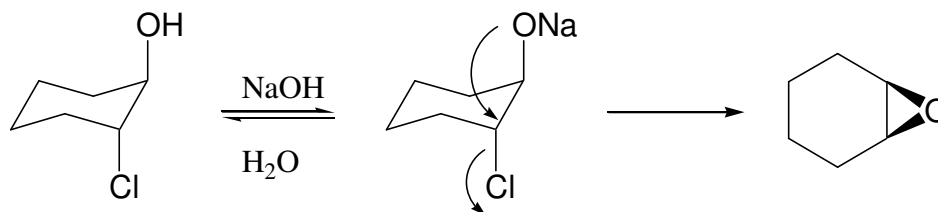
On peut préparer des éthers de façon analogue à la préparation d'alcools en utilisant les alcools plutôt que l'eau comme nucléophiles. La réaction se produit normalement en conditions neutres avec des rendements acceptables. Dans certains cas, l'utilisation des alcoolates, plus nucléophiles, est requise pour de meilleurs rendements. Les alcoolates sont généralement préparés à partir des alcools et d'un métal comme le sodium, le lithium ou le potassium, ou encore à partir d'une base forte comme les hydrures de sodium, lithium, ou potassium. La substitution nucléophile des alcoolates sur les halogénures est essentiellement irréversible et est appelée la synthèse de **Williamson**.



Remarquez que l'on peut préparer des époxydes de cette façon lorsque l'alcool nucléophile est présent à la position adjacente à l'halogénure. La version intramoléculaire de cette réaction conduit à la formation des cycles à trois, cinq ou six membres. La formation de cycles à quatre membres est possible mais plus difficile. Notez que la formation de l'époxyde dans un cycle à six membres requiert

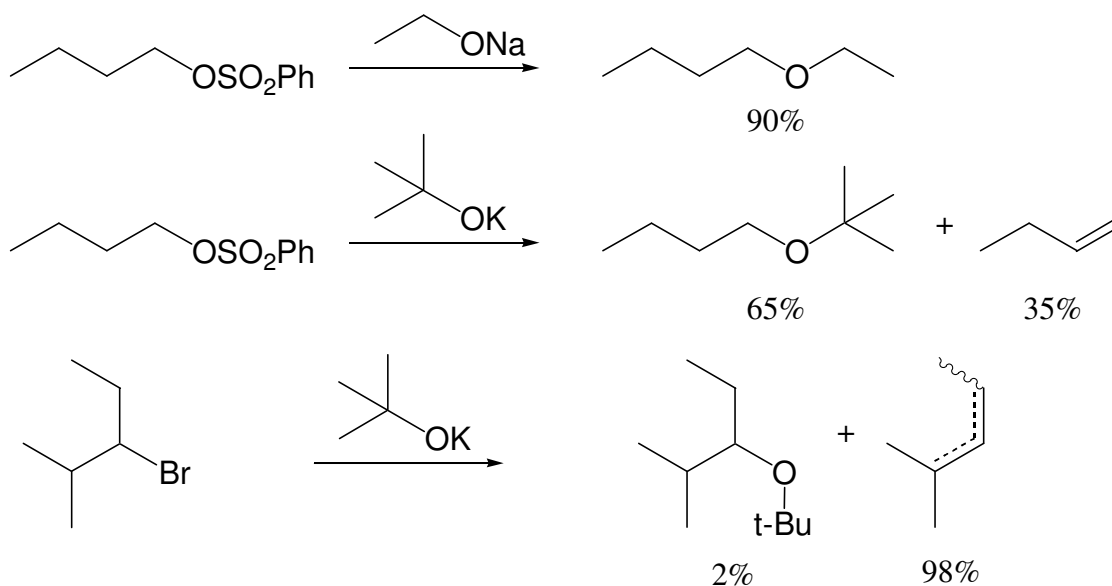


l'orientation axiale des deux groupements attaquant et partant. Cette orientation est nécessaire pour l'attaque antipériplanaire ( $180^\circ$ ).



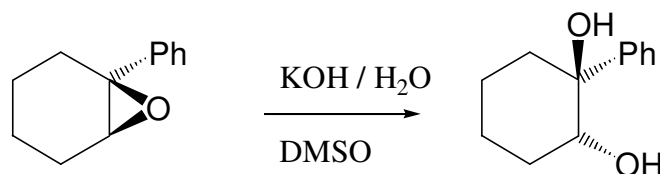
L'effet du solvant est marqué sur ces réactions de substitution. La substitution du chlorure de propane par l'éthanoate de sodium procède à 60% dans l'éthanol mais plus rapidement et à 95% dans le DMSO. Comme il a déjà été discuté, le solvant protique retarde l'attaque du nucléophile (ponts hydrogène) tandis que le DMSO l'accélère par chélation du contre-ion, ici le sodium, laissant l'éthanoate moins solvate, donc plus réactif.

Les produits d'élimination peuvent devenir majoritaires si le nucléophile est aussi une base forte. Les substrats primaires et secondaires donnent de bons rendements de substitution, mais les électrophiles tertiaires encombrés conduisent aux produits d'élimination. De même, si le nucléophile est lui-même encombré, il y aura plus d'élimination. Ceci s'explique par la grosseur du carbone électrophile comparativement à celle du proton.

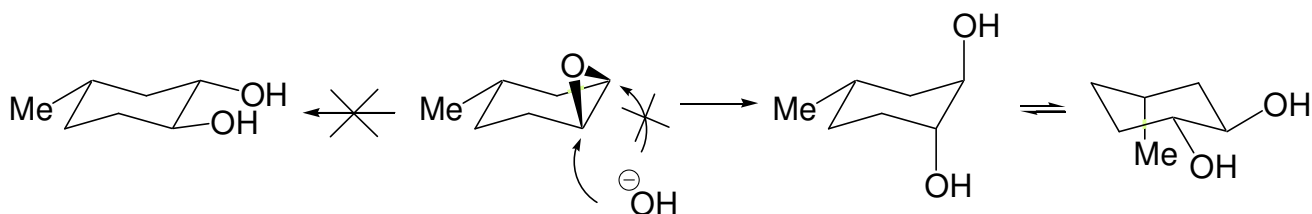


Les éthers (R-O-R) subissent rarement la réaction de substitution. Les époxydes sont une exception et ils sont sujets à l'ouverture par un nucléophile oxygéné. Les époxydes, comme les cyclopropanes, possèdent une tension de cycle élevée, ce qui les rend beaucoup plus réactifs que les éthers normaux.

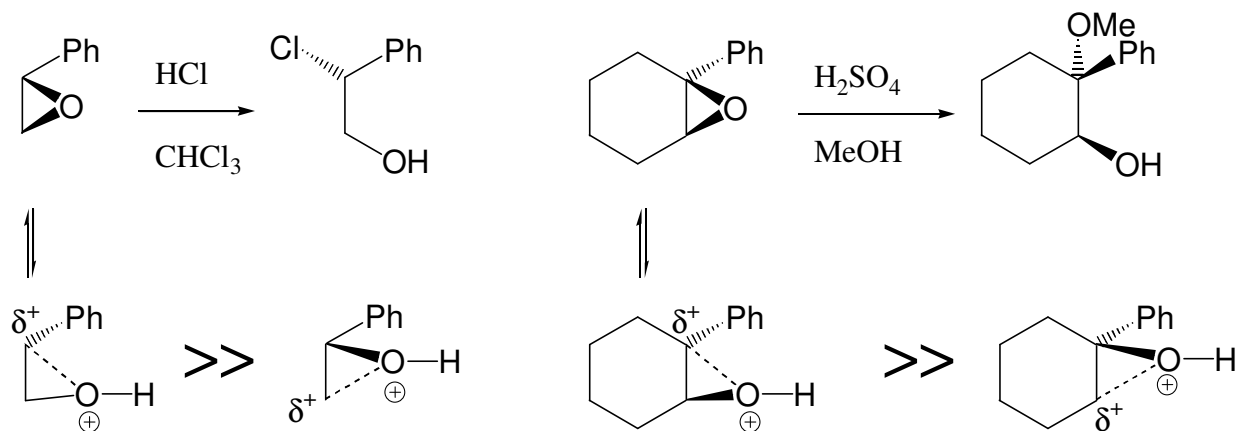
L'ouverture en milieu basique passe par un mécanisme  $S_N2$  et le nucléophile attaquera donc le carbone le moins encombré. La stéréochimie de l'époxyde sera alors inversée.



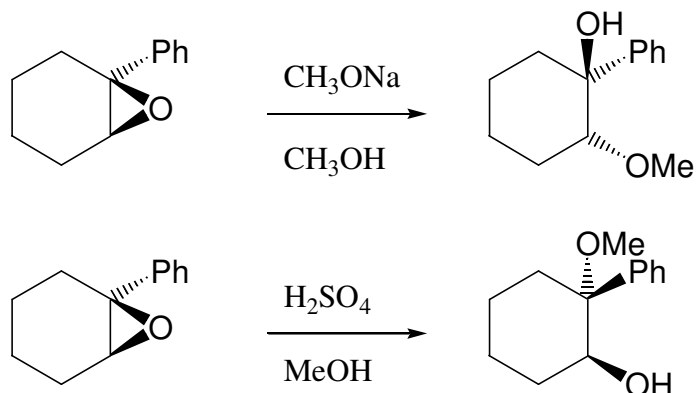
L'ouverture des époxydes sur les cyclohexanes se fait de la même façon que leur formation, c'est-à-dire que le nucléophile et l'alcoolate résultants doivent se retrouver dans la position axiale immédiatement après l'attaque. Le cyclohexane peut par la suite changer de conformation. L'attaque sur un époxyde dont la conformation est figée est donc dirigée vers un seul des deux carbones possibles, celui qui donnera lieu à l'ouverture diaxiale.



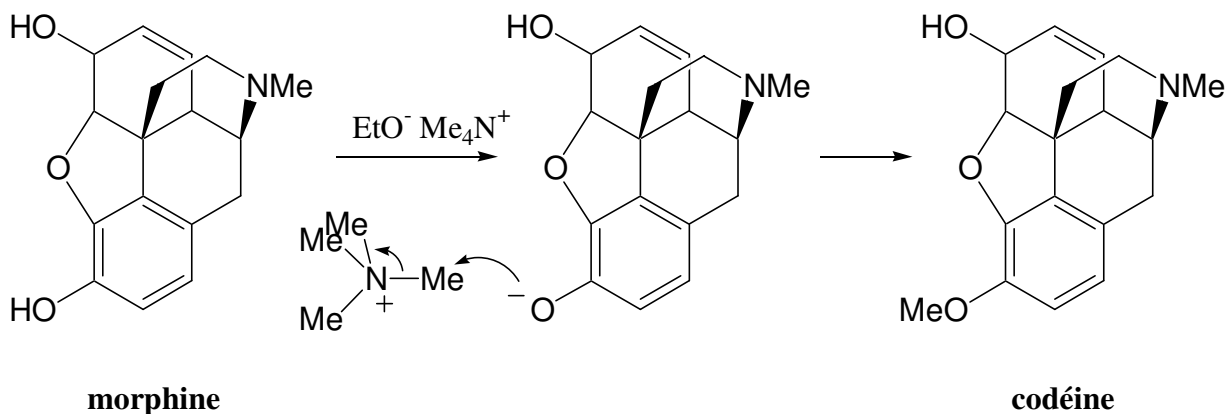
L'ouverture est aussi possible en milieu acide. Le mécanisme de la réaction est probablement  $S_N2$  dans la plupart de ces cas puisque la stéréochimie de l'époxyde est inversée. Cependant, la régiochimie correspond à l'attaque sur le carbone le plus substitué, c'est-à-dire celui capable de stabiliser le mieux une charge positive, rappelant un mécanisme  $S_N1$ . La réalité est probablement un mécanisme  $S_N2$  avec un lien C-O très allongé du côté du carbone le plus substitué ou le plus apte à porter une charge partielle positive.



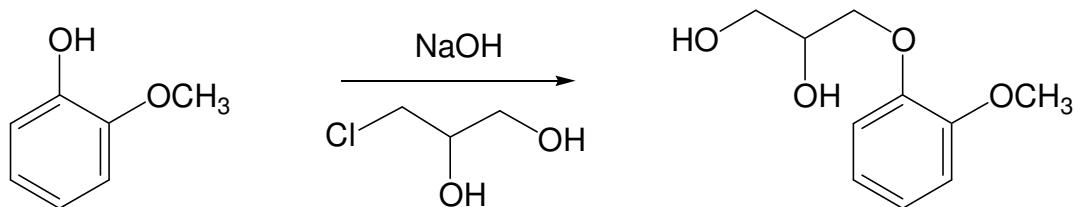
Les époxydes sont aussi sujets à l'ouverture par un alcoolate (milieu basique) ou un alcool (milieu acide). Le mécanisme d'ouverture est identique à celui discuté à la section 2.2.1. Notez donc la complémentarité des méthodes (acide ou basique) pour fabriquer les deux régioisomères suivants.



Les éthers sont préparés chimiosélectivement par la réaction de Williamson. Lorsque deux alcools d'acidités différentes sont traités avec une base, le plus acide des deux forme l'alcoolate et devient par le fait même meilleur nucléophile que l'autre. Un exemple est donné avec la morphine transformée sélectivement en codéine.

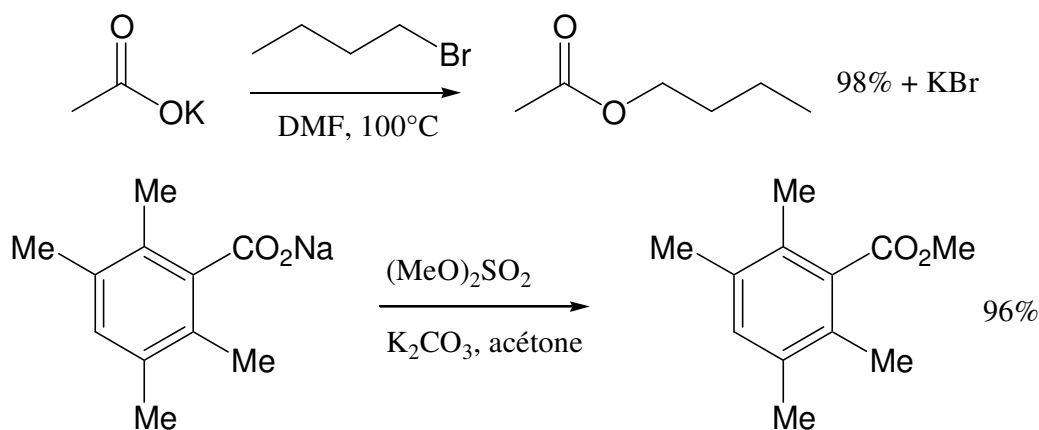


Apprentissage par problème (APP) 2.1: Vous allez faire la réaction d'éthérisation suivante au laboratoire. Dans le problème suivant, dessinez les différents produits qui peuvent être formés, prédisez celui qui est formé majoritairement et expliquez sa formation.

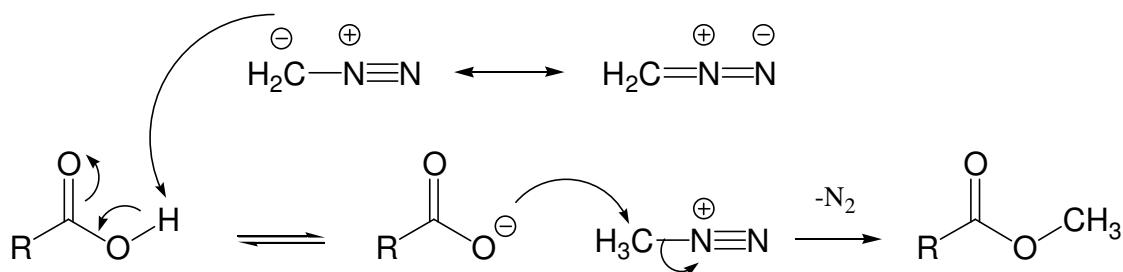


### 2.2.3 Addition des carboxylates: préparation d'esters

Les esters sont généralement fabriqués à partir de l'acylation d'un alcool, i.e. la réaction de ce dernier avec le carbonyle approprié. Une façon complémentaire de les fabriquer est de faire réagir l'anion carboxylate avec un halogénure d'alkyle. La réaction requiert habituellement un solvant très polaire aprotique comme le DMF et des températures élevées. Le diméthyle sulfate, l'iodure de méthyle, et le triméthylxonium de trifluoroborate sont des agents de méthylation très puissants qui réagissent avec les ions carboxylates.

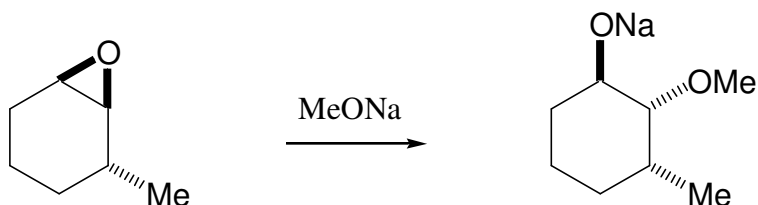


Le diazométhane est un agent méthyland tout aussi puissant qui fonctionne en milieu neutre. En présence d'un acide carboxylique, le diazométhane est protoné et l'azote devient le nucléofuge, l'un des meilleurs que l'on connaisse.



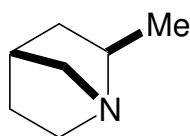
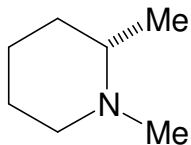
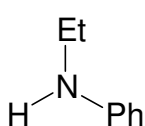
COMPRENDS-TU SANS DESSIN ?

e) Dessinez en 3-D l'attaque du méthanoate de sodium sur l'époxyde suivant.

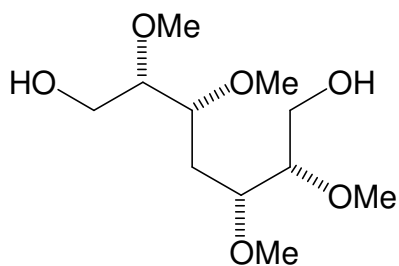


f) Sur ce même dessin, dessinez en 3-D l'autre régiochimie d'attaque et expliquez pourquoi elle ne se produit pas.

g) L'azote hybridé  $sp^3$  inverse facilement sa configuration à 25 °C. Dessinez en 3-D les deux configurations de l'azote si possible pour chaque molécule suivante.

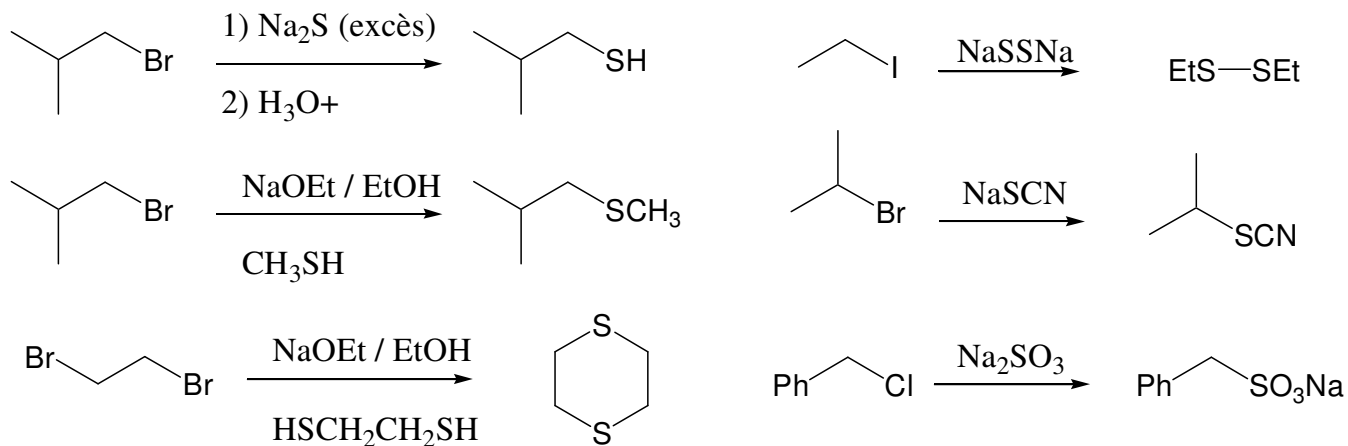


h) Il est difficile en regardant cette molécule de savoir si elle possède un axe  $C_2$  de symétrie. Dessinez-la en conformation zig-zag 2-D et dites si oui ou non elle possède un axe  $C_2$  de symétrie.

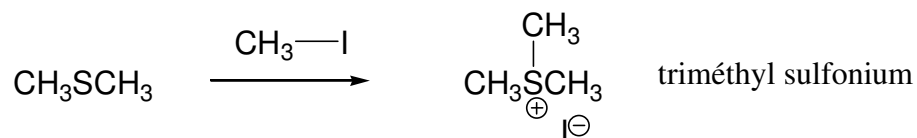


### 2.3 Addition des composés soufrés

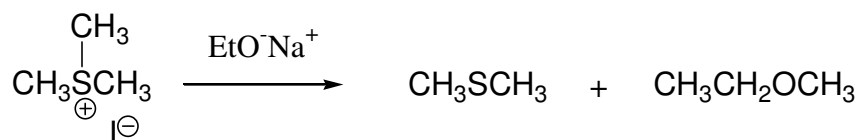
Les thiols et les thiolates sont de très bons nucléophiles et leurs réactions de substitution fonctionnent généralement bien. Le mécanisme de réaction est identique à celui de la synthèse de Williamson avec les alcools et les alcoolates. On obtient ainsi des thiols ou des thioesters. Vu la faible basicité du soufre, il est très rare de trouver des produits secondaires d'élimination. Les produits de réarrangement, par contre, peuvent être présents.



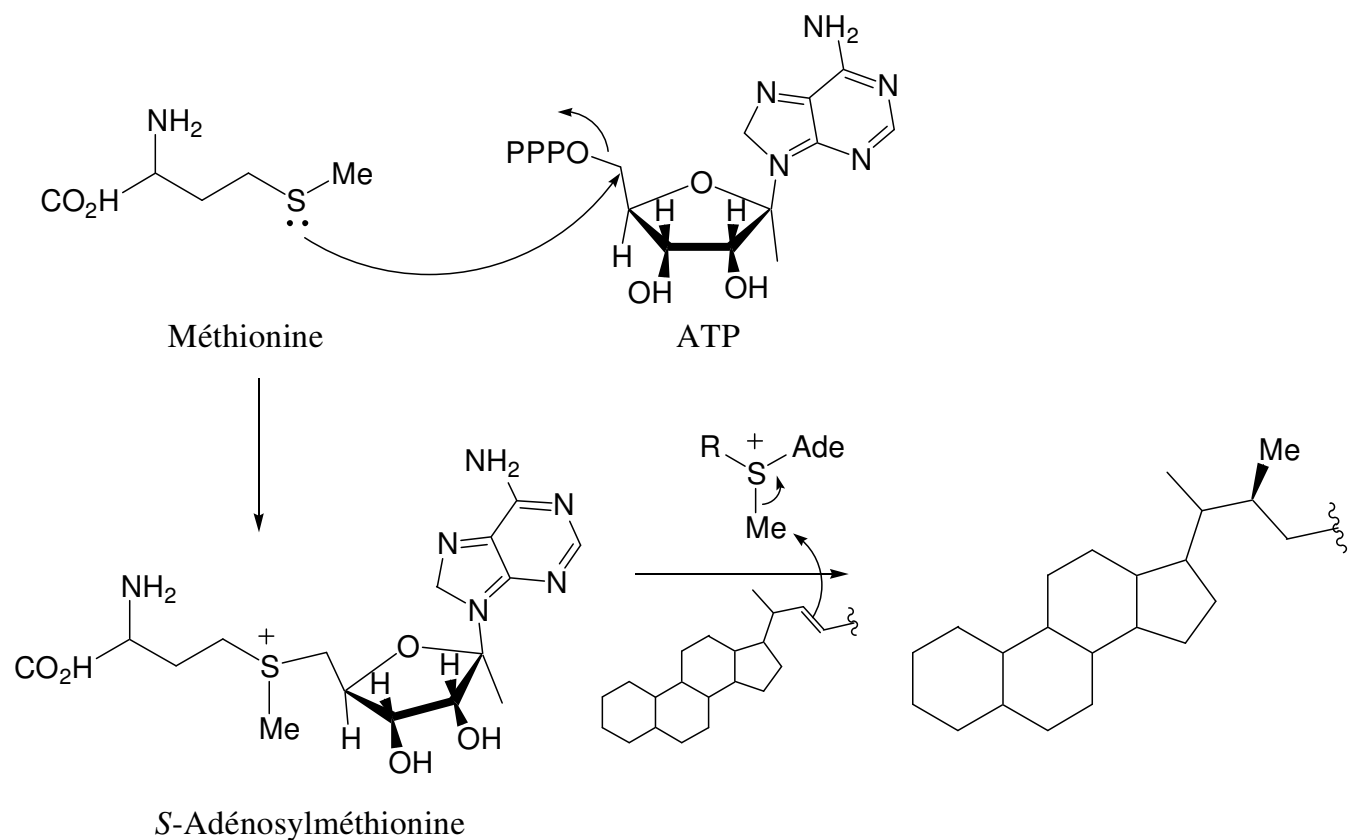
Contrairement aux analogues oxygénés, les thioéthers (sulfures) sont de bons nucléophiles eux-mêmes. Sous certaines conditions, ils peuvent substituer une fonction halogène. Cette réaction donne des espèces chargées appelées ions sulfonium. Bien sûr, les ions thiolates sont des meilleurs nucléophiles parce qu'ils sont plus réactifs que les thiols ou les sulfures. Tout de même, l'alkylation des sulfures est rapide et très souvent complète.



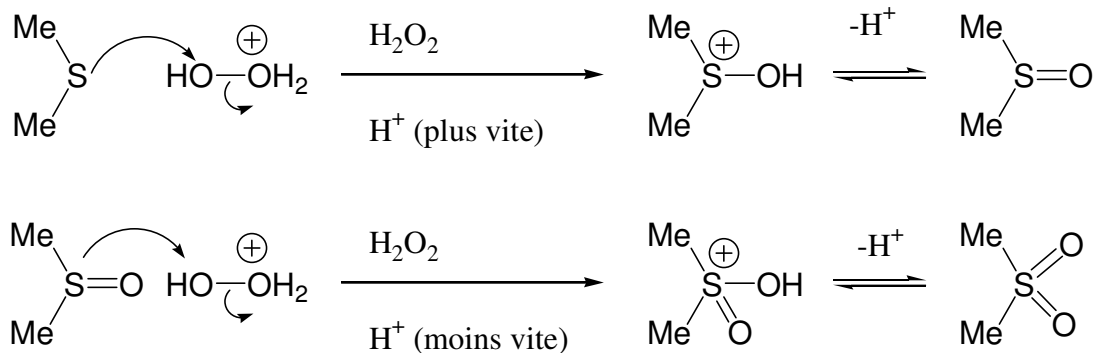
En revanche, les ions sulfonium sont eux-mêmes de très bons agents alkylants puisque le soufre est devenu un bon nucléofuge. Un nucléophile peut attaquer un des trois groupements et relâcher un sulfure de dialkyle. Quoiqu'il soit possible, en théorie, d'effectuer la transformation à partir de l'halogénure d'alkyle directement, il est tout de même rare de procéder de cette façon en synthèse. Cependant, les sels de sulfonium sont très utiles en synthèse pour d'autres types de réactions que nous verrons à la section 4.5.4.



Ce type de transfert de groupements alkyles est très important en biologie puisque la *S*-méthyl adénosylméthionine (SAM) est l'agent méthylant biologique de plusieurs systèmes vivants et ceci implique un ion sulfonium tel que montré. Beaucoup de métabolites secondaires tels les stéroïdes sont méthylés par la SAM.

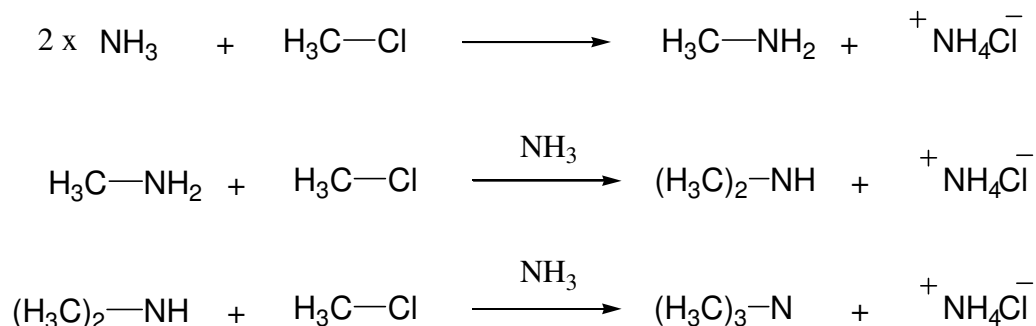


L'oxydation des disulfures en sulfoxydes et sulfones peut être considérée comme une substitution nucléophile. L'attaque du soufre sur le peroxyde d'hydrogène en milieu acide fonctionne bien puisque le peroxyde d'hydrogène, l'eau et les éthers en général sont de meilleures bases que les sulfures. Puisque les sulfures sont plus faciles à oxyder que les sulfoxydes résultants, il est possible d'arrêter la réaction en contrôlant la stoechiométrie des réactifs et les conditions de réaction.



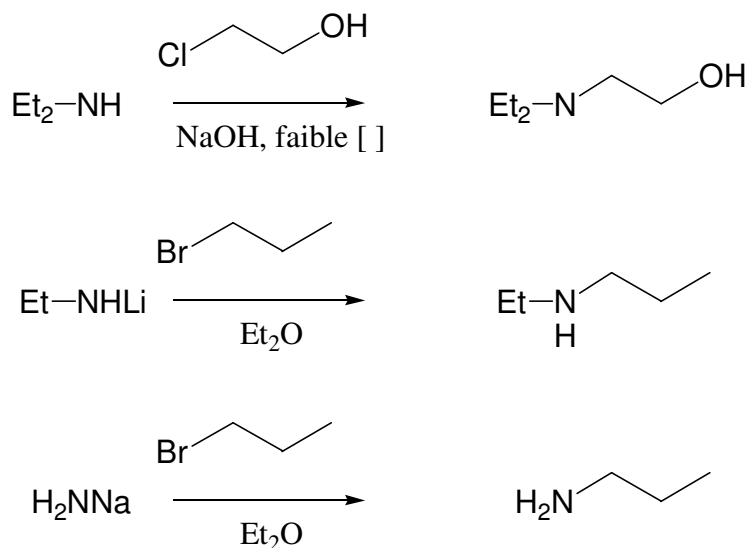
## 2.4 Addition des composés azotés: préparation d'amines

L'ammoniac et les amines primaires ou secondaires réagissent avec les halogénures d'alkyles pour donner des amines primaires, secondaires et tertiaires respectivement. On doit utiliser un excès d'ammoniac pour empêcher la formation d'un mélange d'amines primaires, secondaires, et même tertiaires puisque chaque produit formé est à son tour un nucléophile. Un équivalent d'amine est protoné par l'acide qui est libéré dans la réaction. Généralement, les amines secondaires sont les plus nucléophiles suivies des amines primaires et de l'ammoniac dû à l'effet donneur des alkyles. Les amines tertiaires sont moins nucléophiles que l'ammoniac à cause de l'effet stérique.

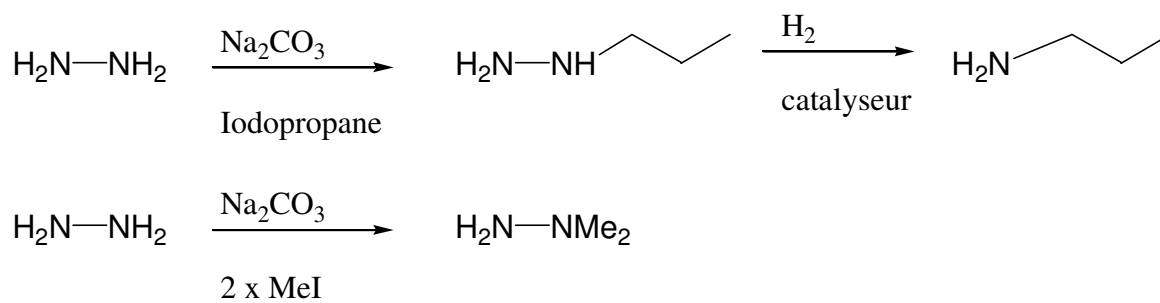


Les amines secondaires ou tertiaires peuvent être sélectivement préparées en contrôlant les concentrations et les conditions de réaction et en utilisant une base externe (e.g.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) pour enlever l'acide qui se forme. Cependant, il est beaucoup plus efficace de préparer ces amines en utilisant la base conjuguée de l'amine. Les amines primaires peuvent aussi être préparées à partir de l'amidure de métal. Cependant, les réactions de substitution à partir des amidures de métal sont souvent accompagnées de réactions secondaires d'élimination à cause du caractère basique prononcé des amidures.

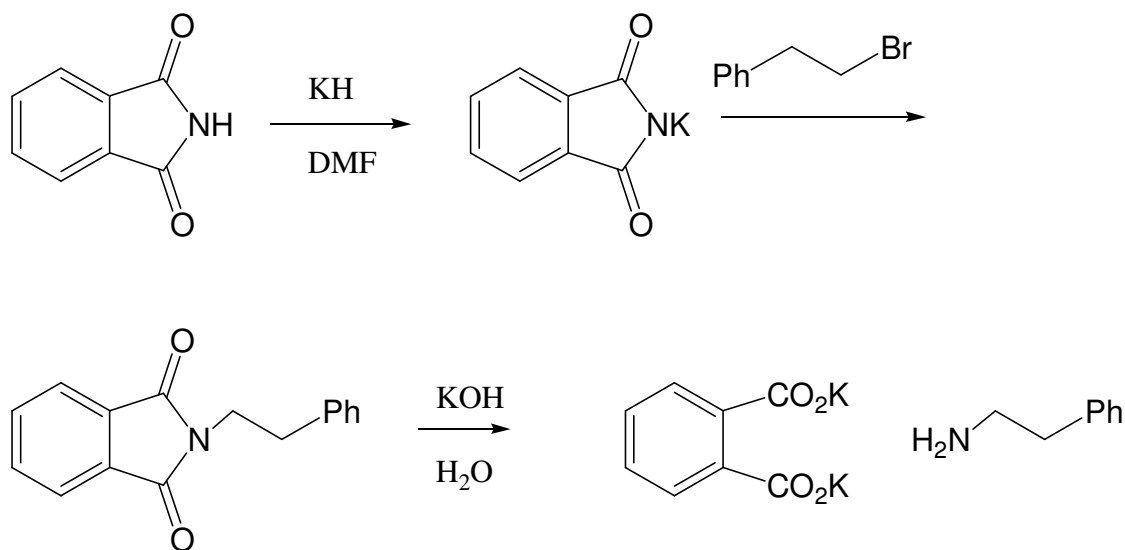




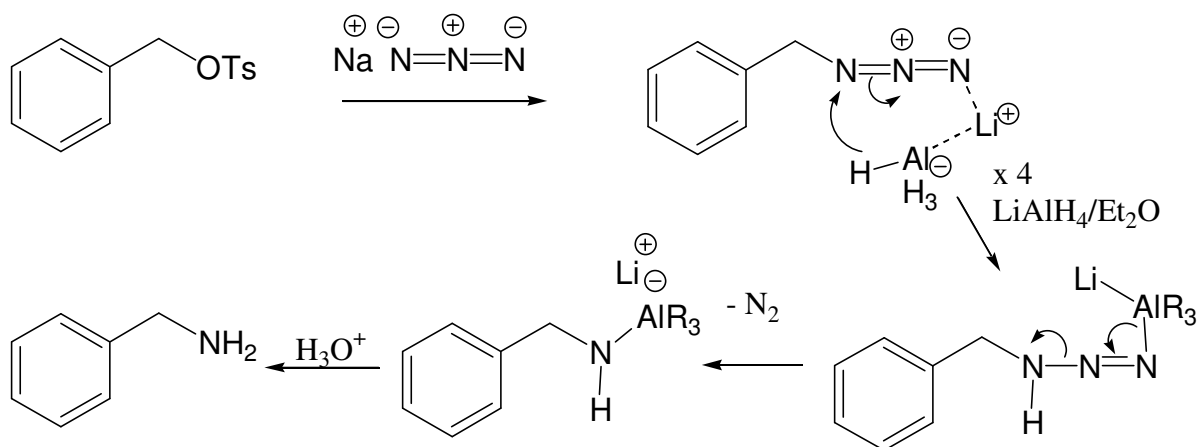
Les **hydrazines** sont aussi de très bons nucléophiles. Puisque les deux azotes peuvent être alkylés, la stoechiométrie et les conditions de réaction doivent être bien contrôlées. Si plus d'un équivalent d'agent alkylant est utilisé, un des azotes est alkylé deux fois avant même que l'autre ne réagisse. Ceci est dû à la nucléophilie accrue de l'azote mono-alkylé grâce à l'effet inductif donneur de l'alkyle.



La fabrication d'amines primaires par la méthode de **Gabriel** s'effectue très efficacement sans trace d'amines secondaires ou tertiaires. Cette stratégie utilise l'anion du phthalimide dans le DMF. L'anion phthalimide est un bon nucléophile mais ne peut que substituer une seule fois les halogénures d'alkyles. L'amide obtenu est ensuite hydrolysé en amine primaire.

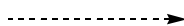
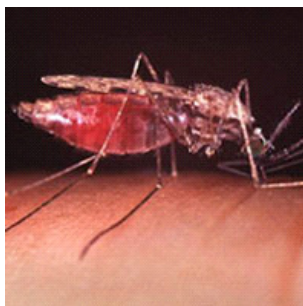
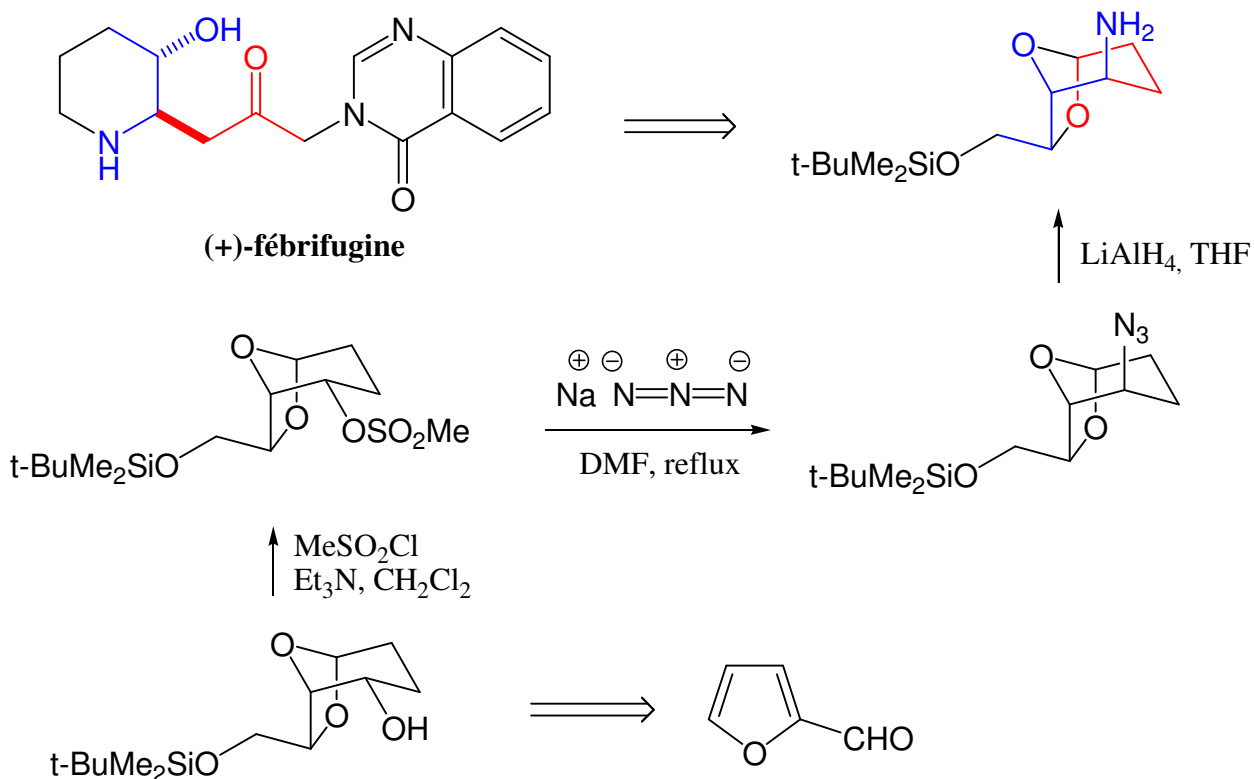


Les amines possèdent un caractère basique prononcé. Ceci résulte donc en un pourcentage élevé d'élimination lors des réactions de substitution. Certains chimistes ont mis au point des nucléophiles azotés beaucoup moins basiques dans le but de diminuer ces réactions secondaires. Par exemple, l'ion **azoture** est très nucléophile mais peu basique. Les azotures de bas poids moléculaire sont explosifs et doivent donc être manipulés avec précautions. Il suffit de réduire l'azoture d'alkyle résultant pour obtenir l'amine primaire.

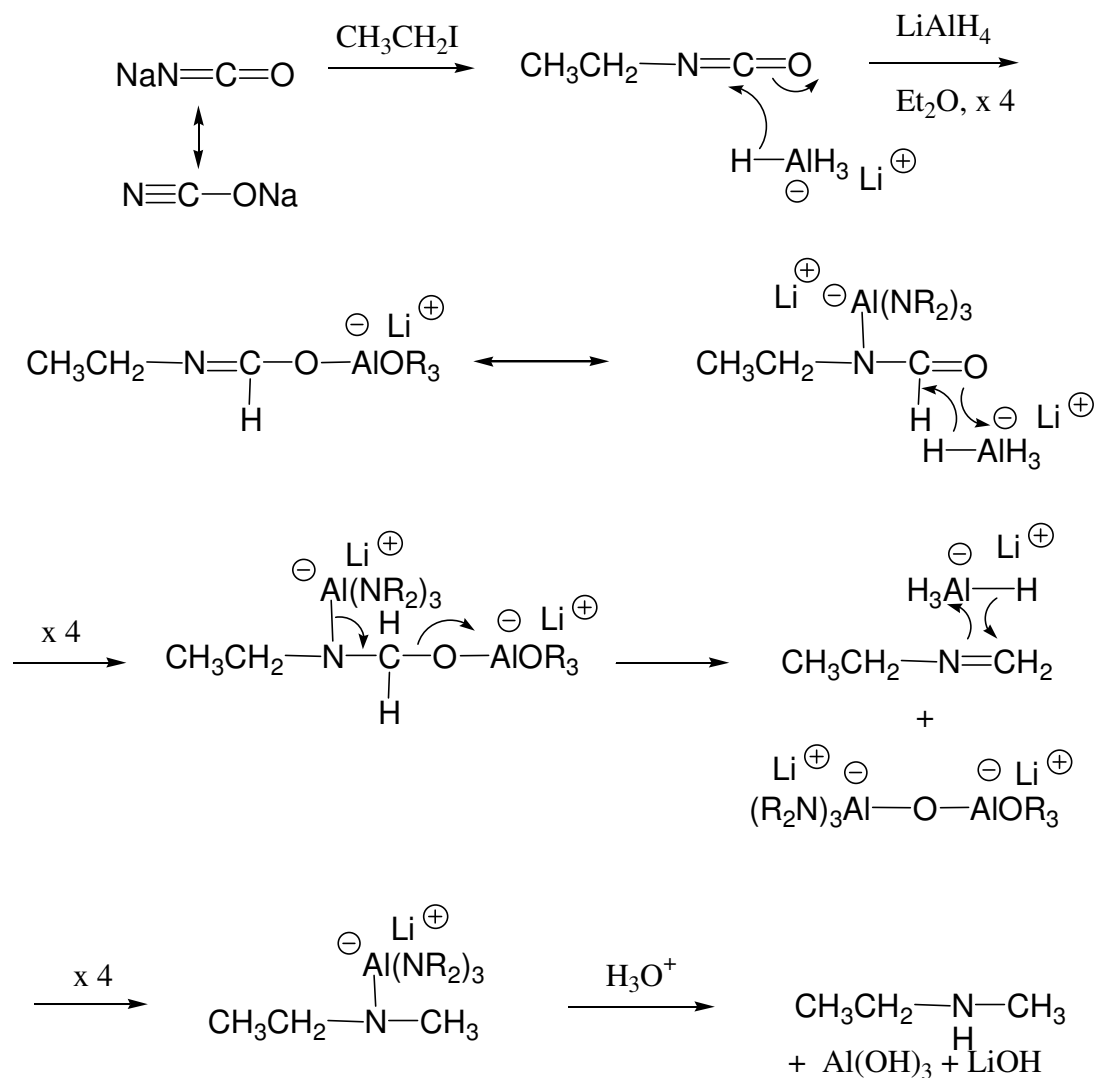


Des chercheurs de l'Université Tohoku au Japon ont utilisé l'azoture de sodium pour installer une amine primaire dans le but de compléter la synthèse totale de la (+)-fébrifugine. Ce composé est un agent anti-plasmodique (anti-malarien). Le paludisme, ou malaria, est causée par un parasite du genre *Plasmodium* qui est transmis par l'entremise des moustiques femelles. Lors d'une contamination, le parasite voyage dans les vaisseaux sanguins et infecte les cellules du foie (hépatocytes), puis les globules rouges. Notez que le groupement partant que les chercheurs ont utilisés est le méthanesulfonate

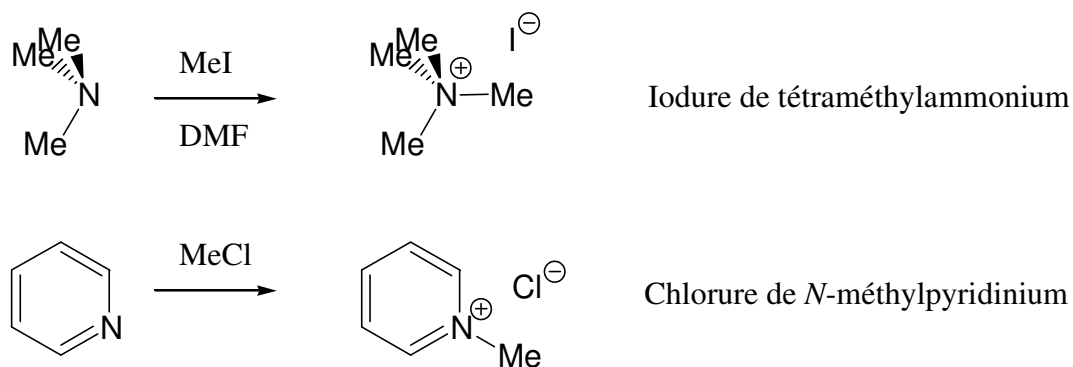
(mésylate) et qu'il le fabrique à partir de l'alcool correspondant. Notez aussi que l'alcool doit posséder la configuration inverse de celle de l'amine puisque la  $S_N2$  par l'azoture inverse la stéréochimie.



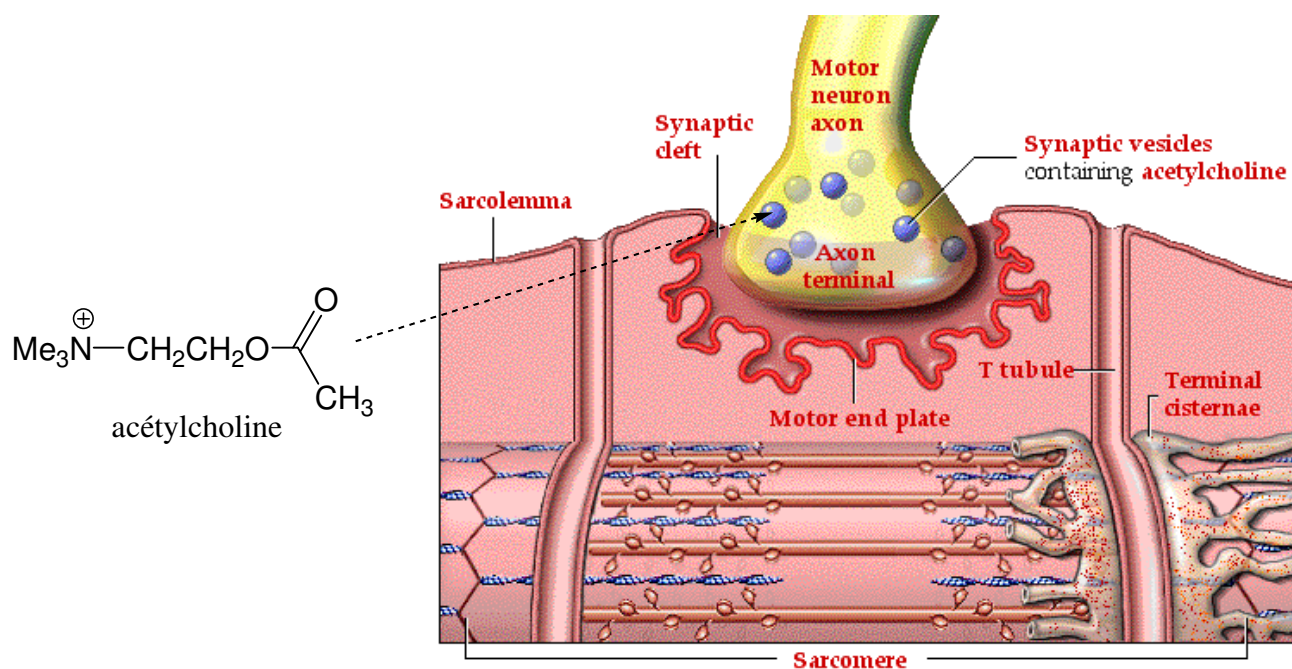
L'utilisation de l'isocyanate de sodium est une méthode efficace pour former des amines secondaires sélectivement. Ce nucléophile réagit rapidement avec les halogénures d'alkyles pour donner un isocyanate d'alkyle qui subit une réduction avec un hydrure pour conduire aux *N*-méthylalkylamines.



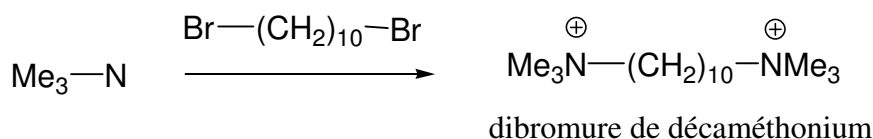
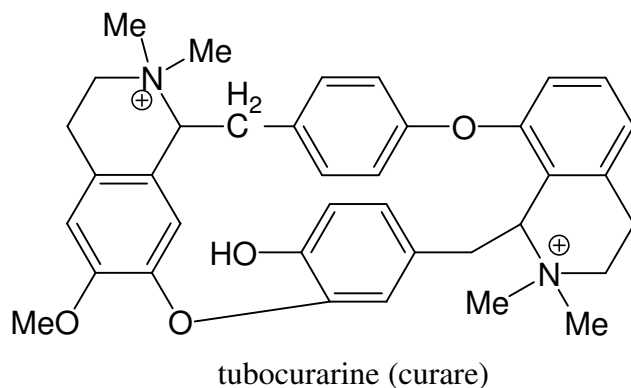
De façon similaire aux dérivés du soufre, il est possible d'alkyler les amines tertiaires pour en faire des sels d'**ammonium quaternaires**. Ces composés sont des solides stables pour la plupart mais peuvent participer comme groupements partants dans des réactions d'élimination. Nous étudierons ces réactions en détails en Chimie Organique III.



Les sels d'ammonium quaternaires sont d'importants intermédiaires dans les systèmes biologiques. L'acétylcholine, par exemple, est un neurotransmetteur. Il permet au signal électrique neuronal, causé par la différence de potentiel ionique, de voyager entre les neurones. L'acétylcholine est sécrétée de petites vésicules situées dans les relais synaptiques.

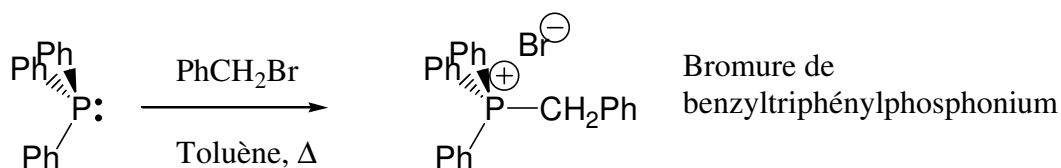


D'autres sels d'ammonium sont de puissants inhibiteurs de transmission neuronale ou des relaxants musculaires, comme la tubocurarine (le curare) isolée du chonodendron. Elle est responsable de l'effet hautement toxique des flèches empoisonnées qu'utilisent certaines tribus indiennes de la région amazonienne. Le dibromure de décaméthonium est un relaxant musculaire non naturel utilisé en médecine. Ces ions ammonium sont séparés par la même distance que les ions ammonium de la tubocurarine.

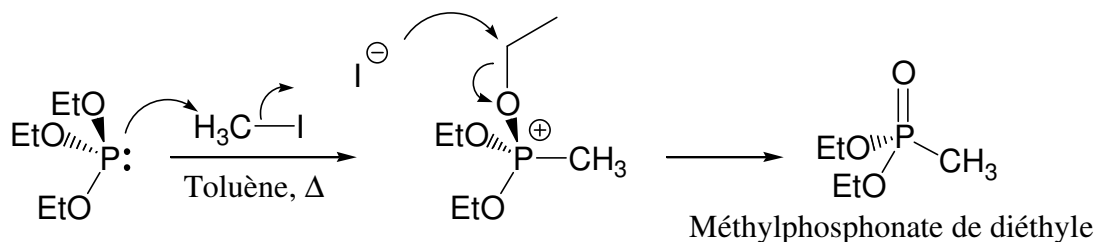


## 2.5 Addition des composés phosphorés

Les phosphines et les phosphites sont d'excellents nucléophiles avec une réactivité comparable à celle des iodures et des bromures. Le phosphore n'est pas basique et les réactions de compétition sont très rares. Les aryl- et alkylphosphines ainsi que les arylphosphites donnent des sels de phosphonium qui sont utiles dans la réaction de Wittig que nous allons étudier au chapitre 6.

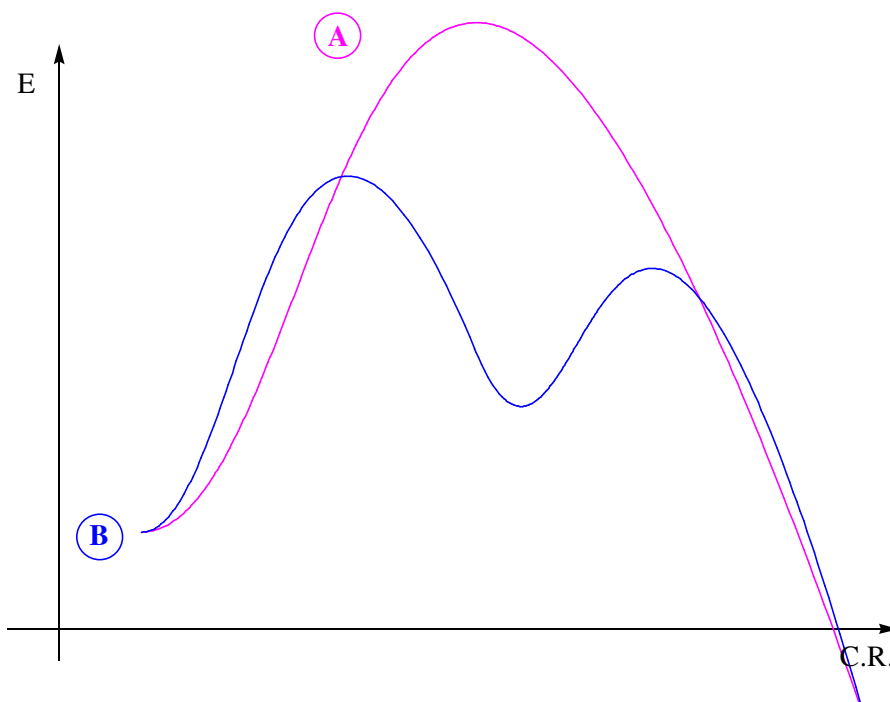
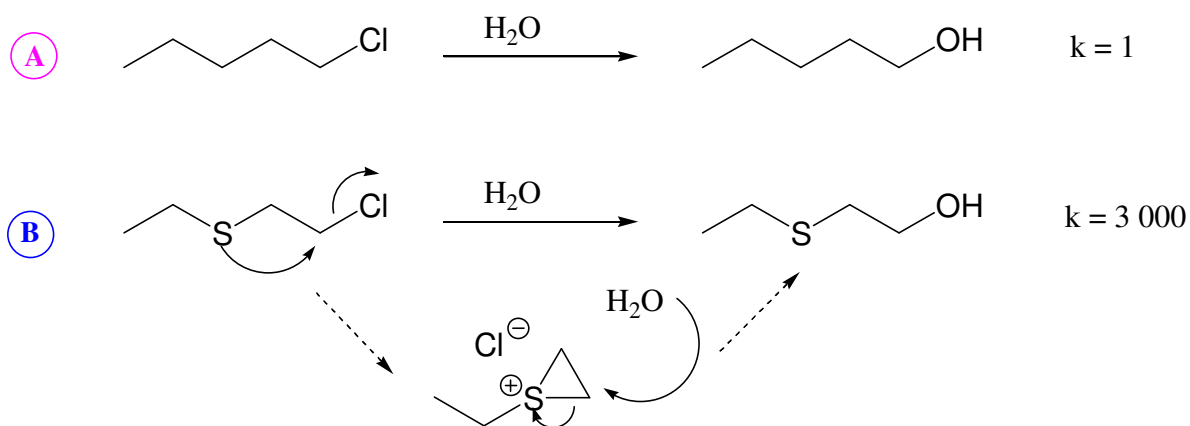


L'alkylation des trialkylphosphites, par contre, donne lieu à la formation de phosphonates plutôt que de sels de phosphonium. Ceci est dû à la force du lien double P=O dont la formation suit la réaction de l'halogénure libéré avec le groupement alcoxy sur le phosphore. Cette réaction est appelée la réaction d'**Arbuzov**. Les arylphosphites ne peuvent pas subir cette réaction car une substitution S<sub>N</sub>2 sur un aromatique n'est pas possible.



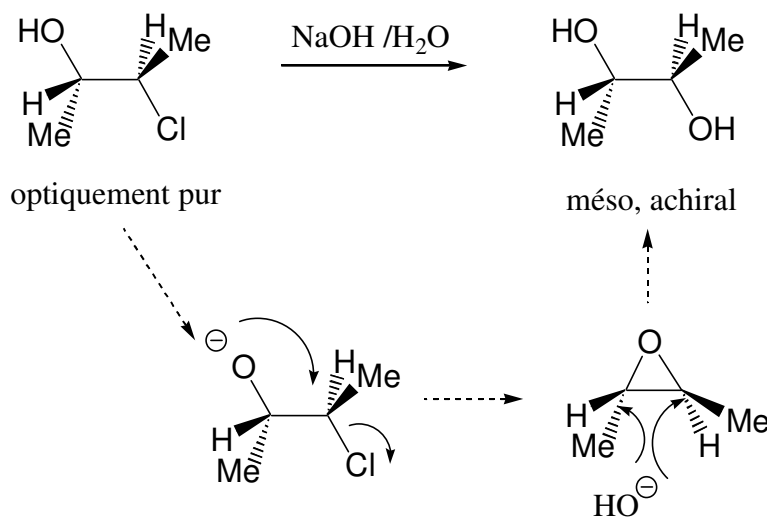
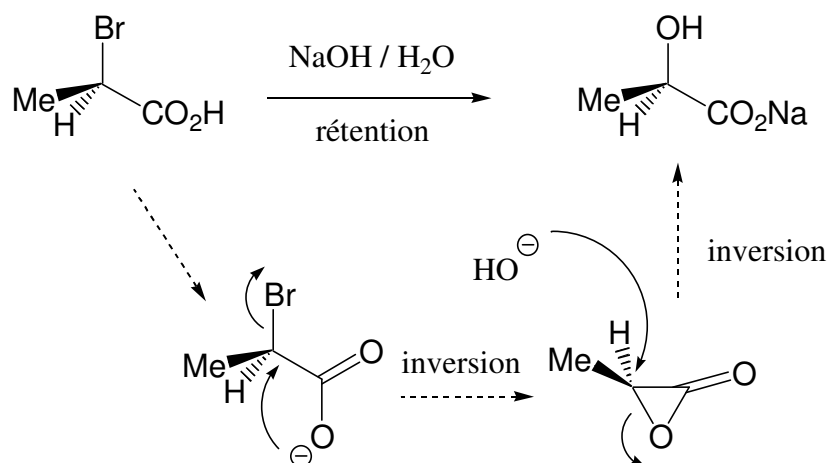
## 2.6 Effet anchimérique

Nous avons souvent discuté de l'accélération entropique des réactions intramoléculaires. Certains substrats peuvent bénéficier de l'aide intramoléculaire d'un groupement voisin qui agit comme nucléophile et nucléofuge. On parle alors d'**assistance anchimérique** ou de **participation du groupe voisin**. Le résultat est une accélération de la vitesse globale de la réaction de substitution ainsi qu'une stéréosélectivité particulière. Par exemple, le 1-chloropentane s'hydrolyse 1000 fois moins rapidement que le 1-chloro-3-thiapentane. Le soufre est trop loin pour exercer un effet inductif quelconque. Le soufre agit donc comme un nucléophile interne provoquant la formation d'un sel de sulfonium cyclique à 3 membres.



Cette cyclisation est beaucoup plus rapide (cinétique) que l'hydrolyse du chlore par l'eau. Cependant, le sel de sulfonium est un très bon nucléofuge et la réaction avec l'eau relâche la tension de cycle. La réaction s'en trouve donc globalement accélérée.

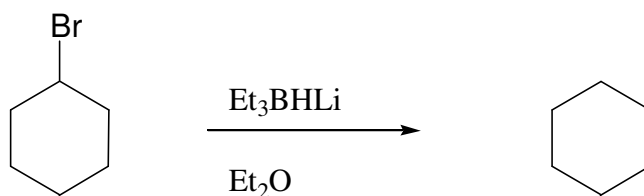
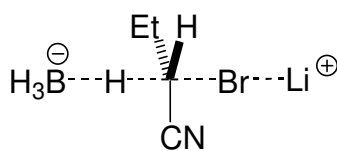
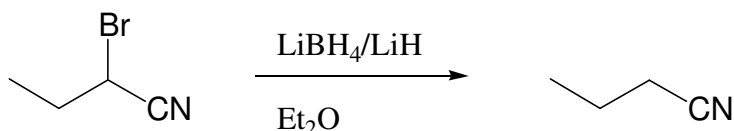
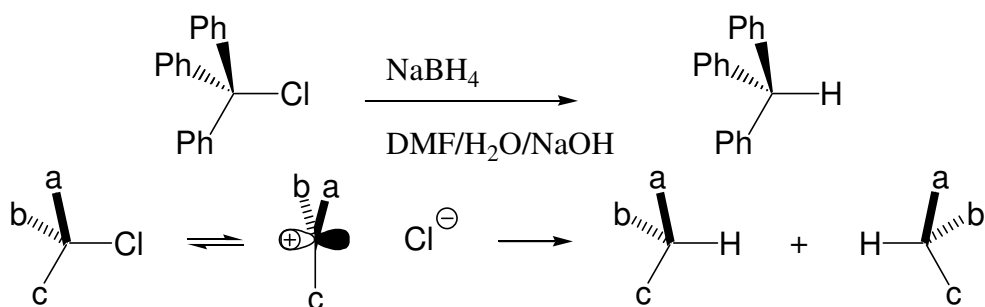
L'étude de la stéréochimie procure aussi une évidence pour ce genre de phénomène. Par exemple, l'acide (*R*)-2-bromopropanoïque subit une hydrolyse pour donner le (*R*)-2-lactate de sodium. Ceci est l'équivalent d'une réaction  $S_N2$  avec rétention complète de la stéréochimie. Un mécanisme  $S_N1$  aurait donné de la racémisation. On ne peut que conclure que le carboxylate déplace le bromure par un mécanisme  $S_N2$  et l'intermédiaire époxyde se fait à son tour déplacer par l'ion hydroxyle. De même, le 3-chloro-2-butanol optiquement pur est hydrolysé pour donner le composé méso, optiquement inactif. Ceci montre bien que l'hydrolyse passe d'abord par l'époxyde symétrique qui, lui, peut s'ouvrir sur n'importe quel des deux carbones pour mener au même produit final.



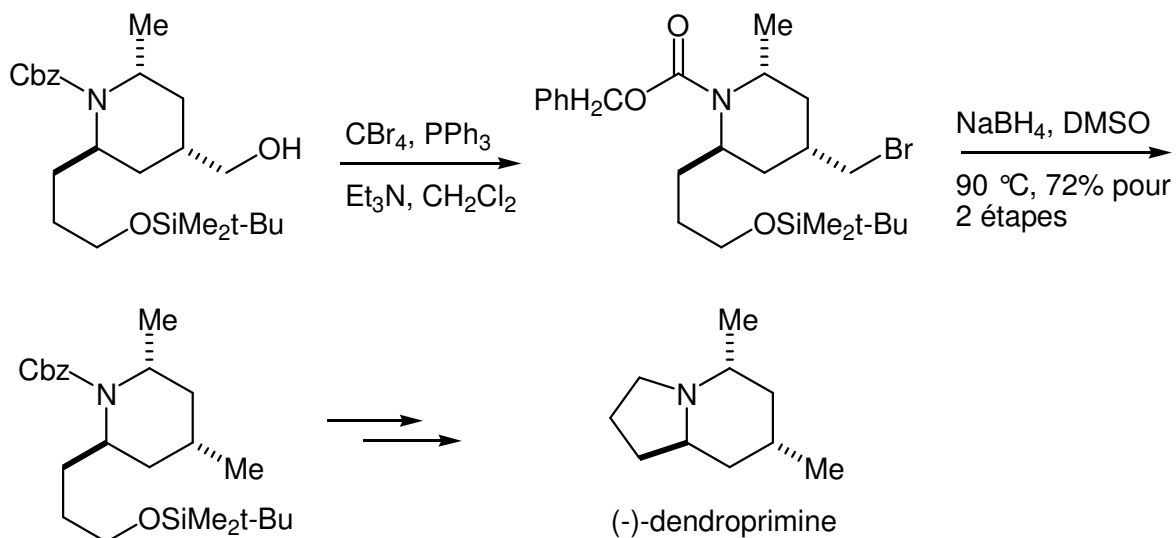


## 2.7 Addition de l'hydrure (H<sup>-</sup>)

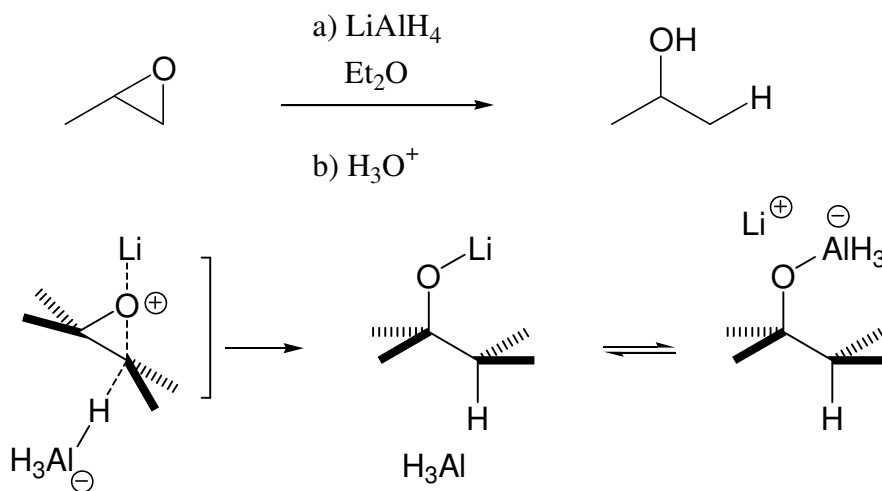
Il est possible de réduire les halogénures d'alkyles ou les sulfonates avec l'hydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH<sub>4</sub>). La réaction procède par un mécanisme S<sub>N</sub>2. On peut aussi introduire un deutérium si on utilise le LiAlD<sub>4</sub>. Les époxydes sont aussi de bons substrats pour donner les alcools correspondants. Bien sûr d'autres fonctions réductibles telles que les carbonyles, les cyanures, les azotures, etc. ne doivent pas être présentes dans la molécule puisque LiAlH<sub>4</sub> est puissant et il les réduira. Le NaBH<sub>4</sub> peut être utilisé dans ces cas, mais ce dernier est beaucoup moins réactif et ne fonctionne qu'avec les halogénures benzyliques ou en α d'un groupement électro-attracteur comme un nitrile, un ester etc. Enfin, le triéthylborohydrure de lithium est un excellent nucléophile qui réduira les halogénures d'alkyles et les sulfonates efficacement. On le nomme le 'super hydride'.



Rappelez-vous la réduction du bromure lors de la synthèse de la (-)-dendroprimine. Le bromure a été fabriqué par la réaction de Mitsunobu à partir de l'alcool correspondant. La réduction a été complétée en utilisant le borohydrure de sodium dans le DMSO. Le LiAlH<sub>4</sub> ne peut être utilisé ici parce qu'il réduirait le carbamate (O-C(O)-N) aussi.



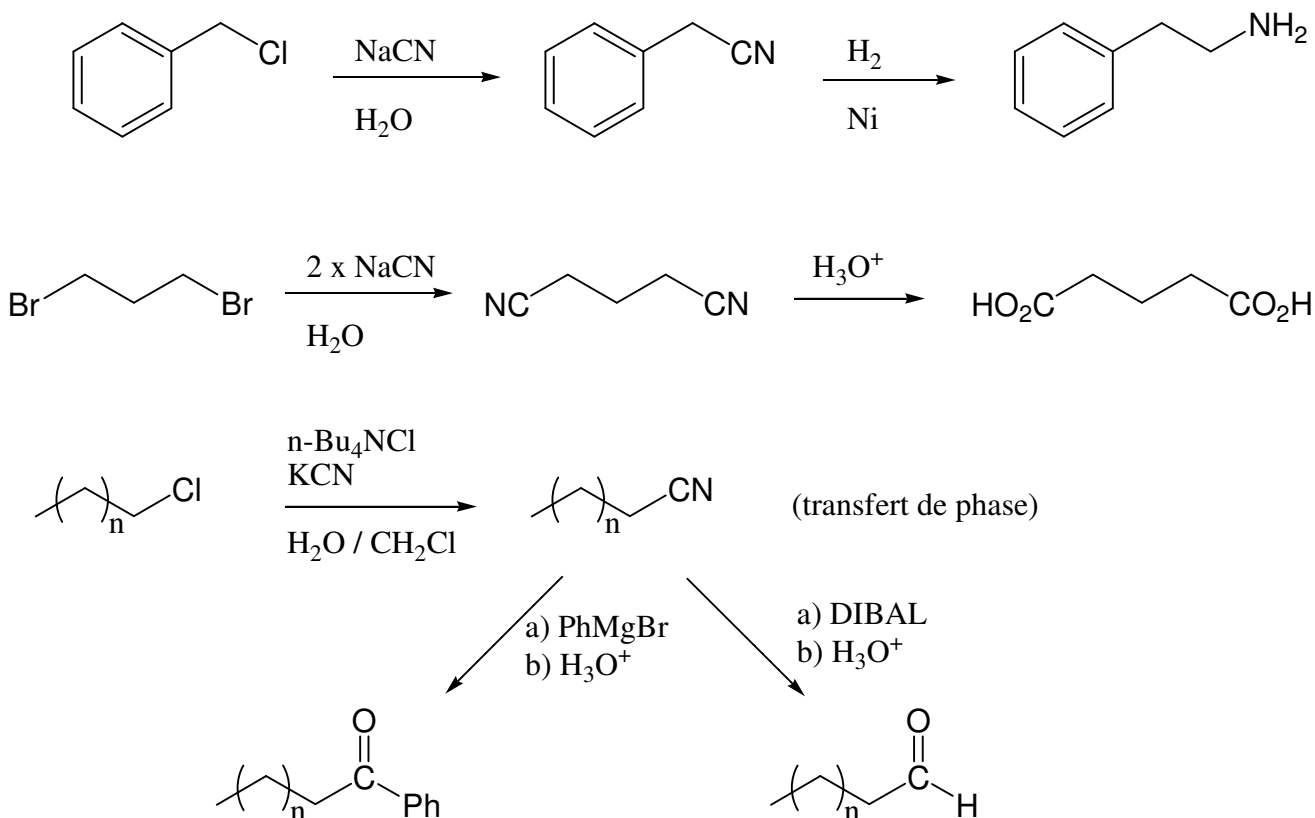
Les époxydes peuvent aussi être réduits par réaction avec le  $\text{LiAlH}_4$  ou le super hydride. La plupart du temps, la régiochimie de la réduction correspond à l'attaque du côté le moins encombré (i.e. souvent le côté le moins substitué) de l'époxyde. Par exemple, l'oxyde de propylène est réduit en alcool isopropylique par le  $\text{LiAlH}_4$ .



## 2.8 Addition du cyanure ( $\text{NC}^-$ )

La substitution des halogénures d'alkyles par le cyanure constitue une méthode pour l'extension d'une chaîne de carbone par une unité équivalente à l'acide carboxylique. Le cyanure est un nucléophile de réactivité similaire à celle de l'iodure. La réaction procède généralement par mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}2$ , donc plus facilement sur des substrats  $1^\circ$  et  $2^\circ$ . Le cyanure de potassium et le cyanure de sodium sont les plus communs. Ceux-ci sont très insolubles dans la plupart des solvants organiques sauf le DMSO et certains

alcools. Les alcanes et autres produits organiques n'étant pas solubles dans l'eau, cette réaction de substitution s'est avérée problématique jusqu'à l'invention des réactions avec transfert de phase. Nous avons décrit en détails cette technique avec les cyanures à la section 2.3.6.



## 2.9 Addition des composés organométalliques (R<sub>3</sub>C<sup>-</sup>) (Clayden chapitre 9, p. 211-218)

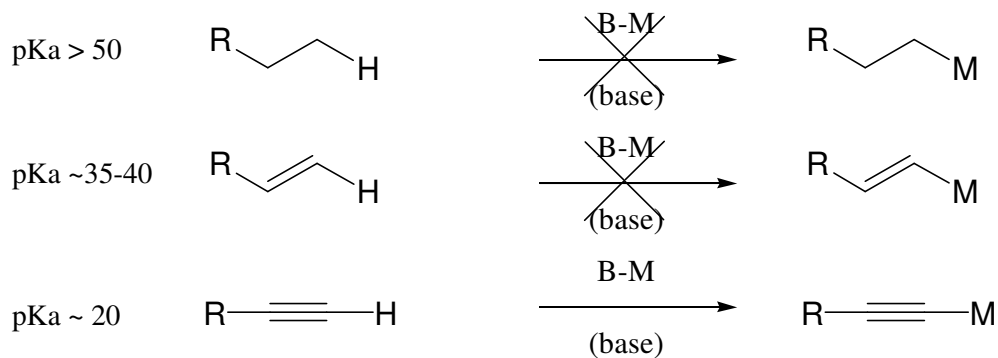
La formation de liens carbone-carbone est une des tâches les plus importantes en synthèse de produits naturels. En effet, les squelettes des produits organiques sont formés principalement d'atomes de carbone. De plus, le carbone peut être chiral, ce qui rajoute une difficulté à la synthèse des produits organiques. Les réactions d'addition d'organométalliques sur les carbonyles sont parmi les plus utilisées en synthèse de produits naturels. La variété de métaux disponibles et les différentes propriétés qu'ils imposent au carbone sur lequel ils sont liés font en sorte que chaque type d'organométallique possède une réactivité particulière qui nous permettra d'effectuer des réactions de façon **chimiosélective**. C'est-à-dire que certains organométalliques préféreront réagir avec certains types de carbonyles ou analogues. Voyons d'abord comment on fabrique les organométalliques.

### 2.9.1 Formation d'organométalliques (Clayden chapitre 9)

La plupart des liens carbone-métal sont très polarisés avec une charge partielle négative sur le carbone parce que le carbone est souvent plus électronégatif. Le degré de caractère ionique du lien peut être estimé par la différence d'électronégativité. Par exemple, la table suivante nous donne une indication du caractère ionique des liens C-M les plus communs.

<u>Lien carbone-métal</u>	<u>Différence d'électronégativité</u>	<u>Caractère ionique</u>
C-K	1.8	51%
C-Na	1.7	47%
C-Li	1.6	43%
C-Mg	1.3	34%
C-Zn	0.9	18%
C-Cd	0.8	15%
C-Hg	0.6	9%

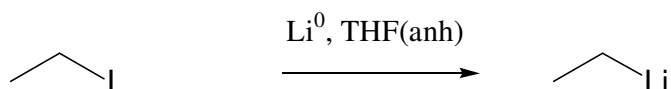
Plus le caractère ionique est grand, plus la réactivité est grande. Cependant, la différence de réactivité peut aussi dépendre de la **dureté** ou de la **mollé** relative des organométalliques. Les organométalliques les plus utilisés, et par conséquent utiles, sont les organolithiens et magnésiens. Ils sont faciles à préparer mais doivent l'être dans des conditions totalement anhydres. Pour ce faire, les solvants de réaction sont séchés à l'aide d'absorbants ou de réactifs tel le sodium métallique ou l'aluminohydruure de lithium. Dans la grande majorité des cas, on prépare l'organométallique à partir de l'halogénure d'alkyle et le métal(0) car les alcanes et les alcènes ne possèdent pas d'hydrogène suffisamment acide pour réagir avec une base. Les seules exceptions sont les alcynes terminaux dont le proton est acide ( $pK_a \sim 20$ ).



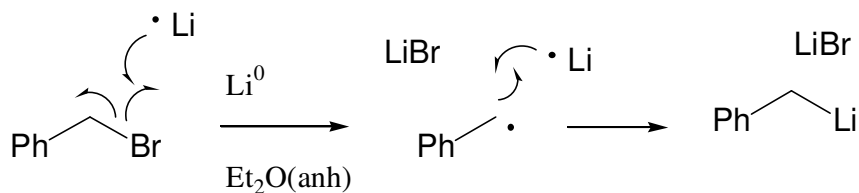
Le mécanisme de formation de l'espèce organométallique est radicalaire avec deux équivalents d'un métal monovalent (Li, Na, K) ou un équivalent d'un métal divalent (Mg, Zn). Les cuivreux, les cadmiens

et les mercuriens sont préparés par échange métal-métal à partir du magnésien ou du lithien correspondant.

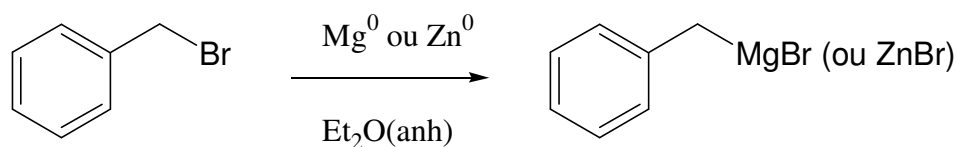
Le lithium métallique n'est pas très réactif et les iodures sont utilisés le plus souvent comme produit de départ. Les bromures et les chlorures fonctionnent tout de même mais les fluorures ne sont jamais utilisés car le lien C-F est trop fort et la réaction ne procède pas. Le sodium et le potassium métallique sont beaucoup plus réactifs et leur réaction avec les halogénures est très exothermique. Une fois fabriqués, les organosodiques et les organopotassiques sont beaucoup plus réactifs que les organolithiens et donc moins fréquemment utilisés.



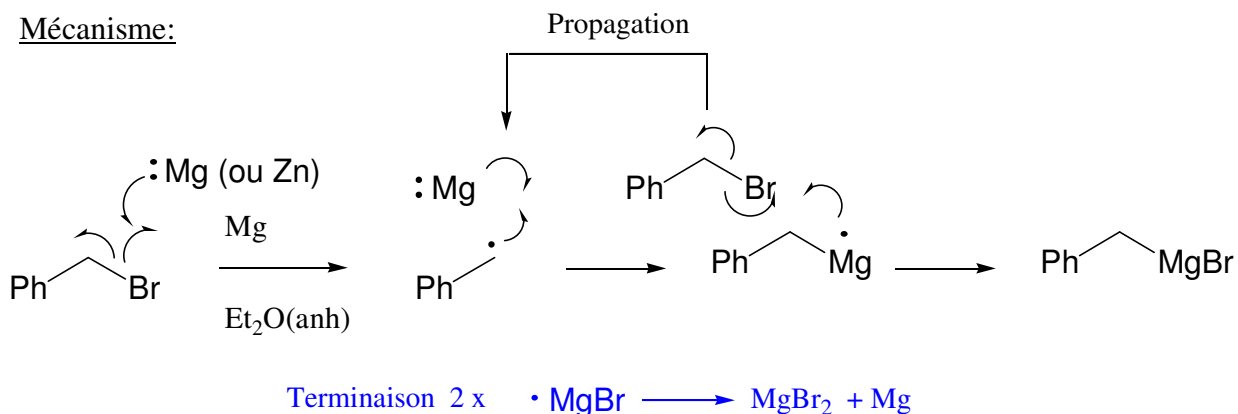
Mécanisme:



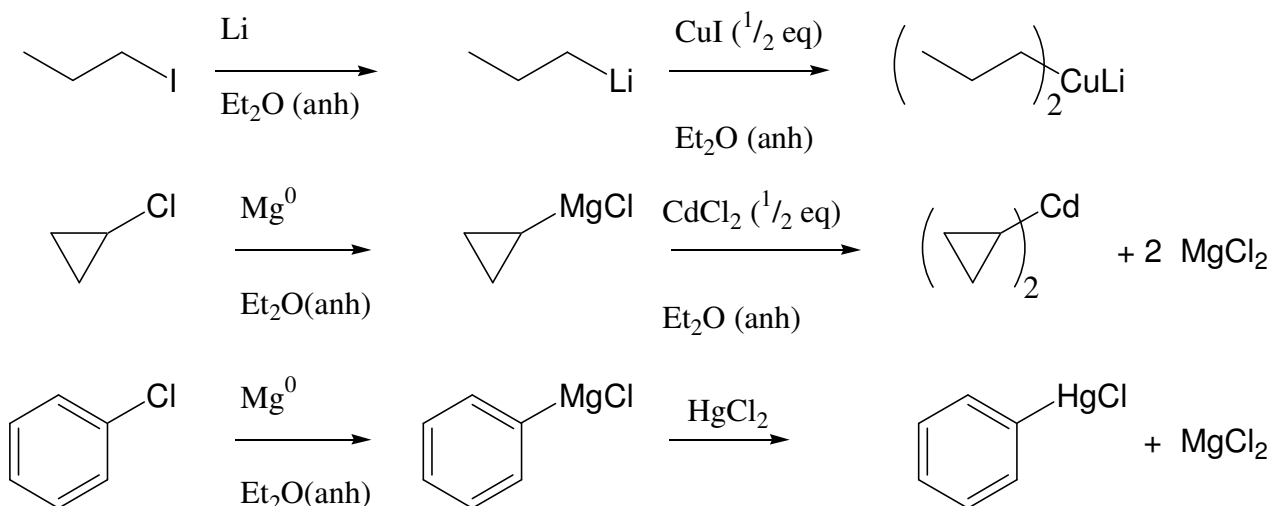
Les réactifs de Grignard (les organomagnésiens) et les organozinciques sont fréquemment utilisés en synthèse organique parce qu'ils sont relativement faciles à préparer et qu'ils ont une réactivité moyenne. Leur synthèse se fait dans le THF ou l'éther anhydride en ajoutant l'iodure, le bromure, ou le chlorure lentement sur des morceaux de magnésium métallique.



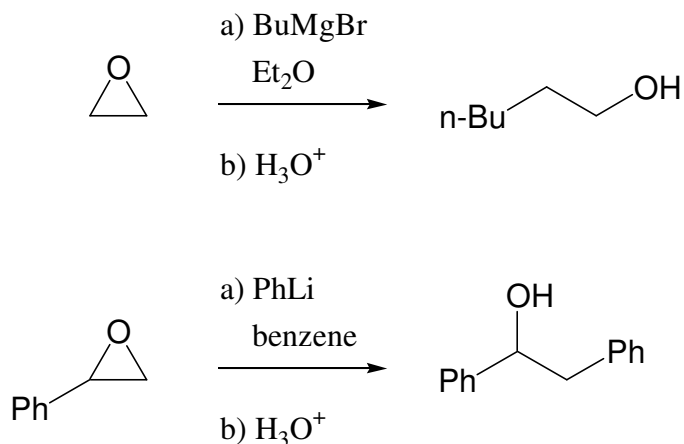
Mécanisme:



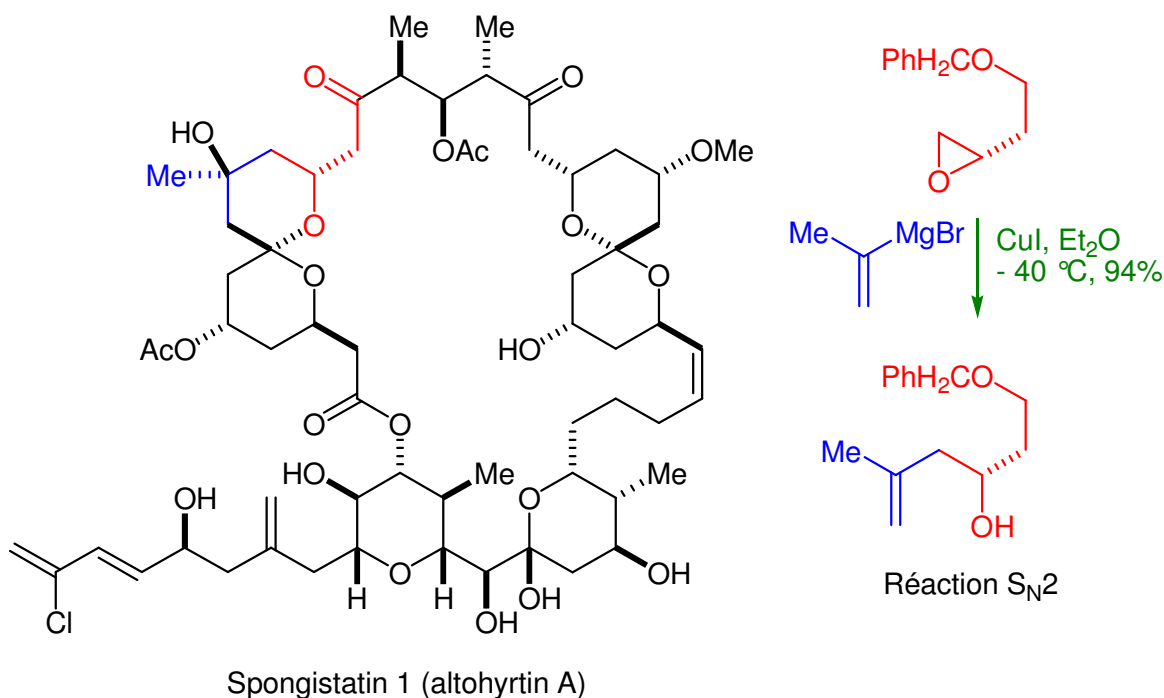
Les organocuvivres, organocadmiens, et organomercureux sont normalement préparés à partir des organolithiens ou –magnésiens. La réaction est un déplacement  $S_N2$  sur un sel du métal désiré. Deux équivalents du réactif de Grignard ou de l’organolithien sont requis pour fabriquer les **dialkylcuprates** et les **dialkylcadmiens** tandis que les **alkylmercures** sont fabriqués avec un seul équivalent. Remarquez que le cuivre est chargé négativement dans les dialkylcuprates et c’est pourquoi il traîne avec lui le contre-ion lithium, ce qui n’est pas le cas du cadmium et du mercure.



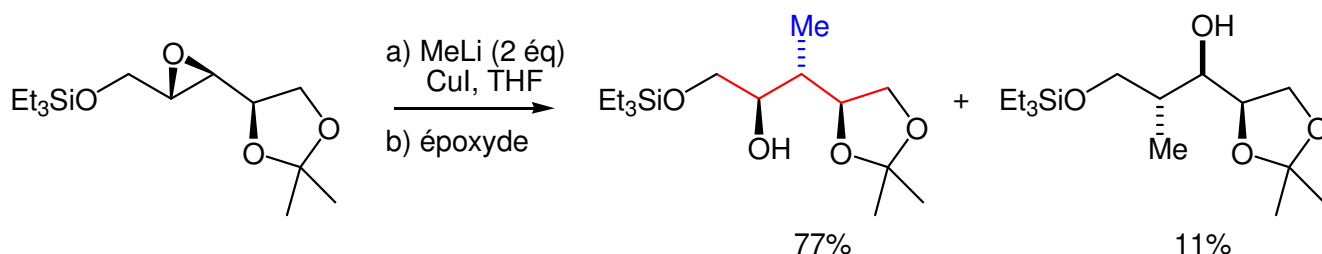
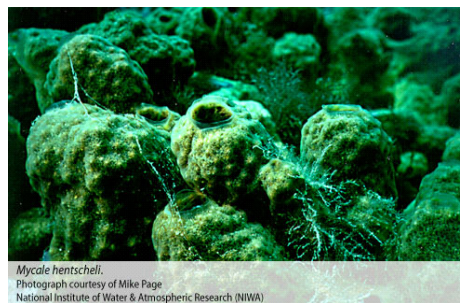
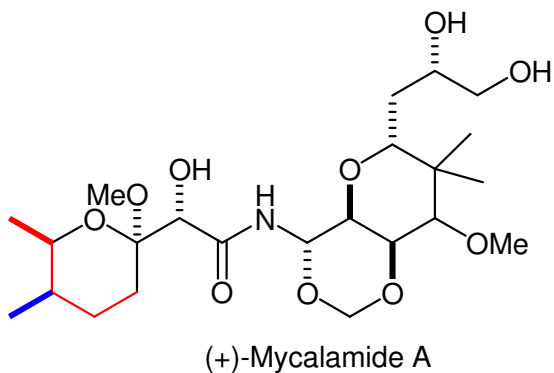
Les réactifs de Grignard et autres organométalliques comme les composés du lithium, sodium, potassium, sont très versatiles dans leurs réactions avec les carbonyles. Cependant, leur utilité est plutôt limitée dans la substitution nucléophile sur des carbones saturés. Le problème réside dans leur grande basicité. Ils promeuvent souvent l’élimination pour donner l’alcène plutôt que le produit de substitution. Une exception est leur réaction avec les époxydes. Les époxydes sont des électrophiles durs, ce qui les rend compatibles avec les organoterreux qui sont, eux, des nucléophiles durs. La réaction produit un alcool.



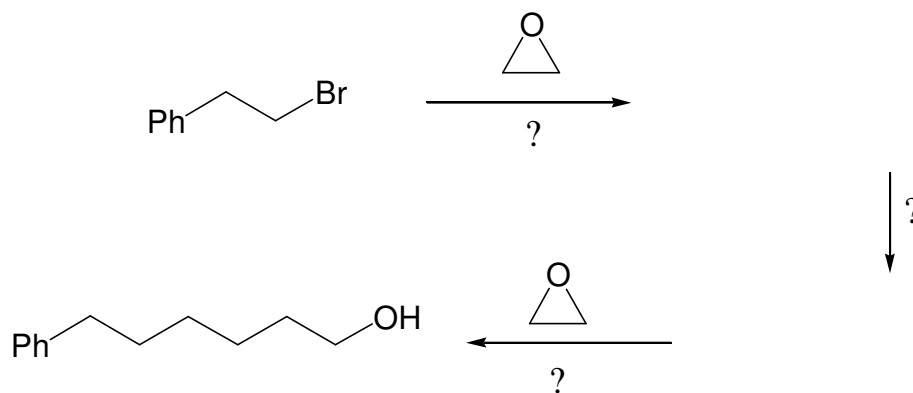
Les réactifs de cuprate sont particulièrement adaptés à la réaction de substitution car, contrairement aux autres réactifs organométalliques, ils sont très peu basique. La réaction d'ouverture d'époxydes par un réactif de cuprate a été judicieusement utilisée par Jannine Cossy dans une synthèse partielle de la spongistatin 1 (voir introduction au début de la section 1). L'époxyde suivant a réagi à 94% avec l'isopropénylcuprate pour donner le produit de substitution, l'alcool correspondant.



Une synthèse de la mycalamide A utilise aussi la  $S_N2$  par les réactifs de cuprate sur un époxyde. La mycalamide A est un inhibiteur de l'activation des cellules-T (thymus) et est donc utilisé comme agent immunosuppresseur. Il rivalise d'efficacité avec le FK-506.



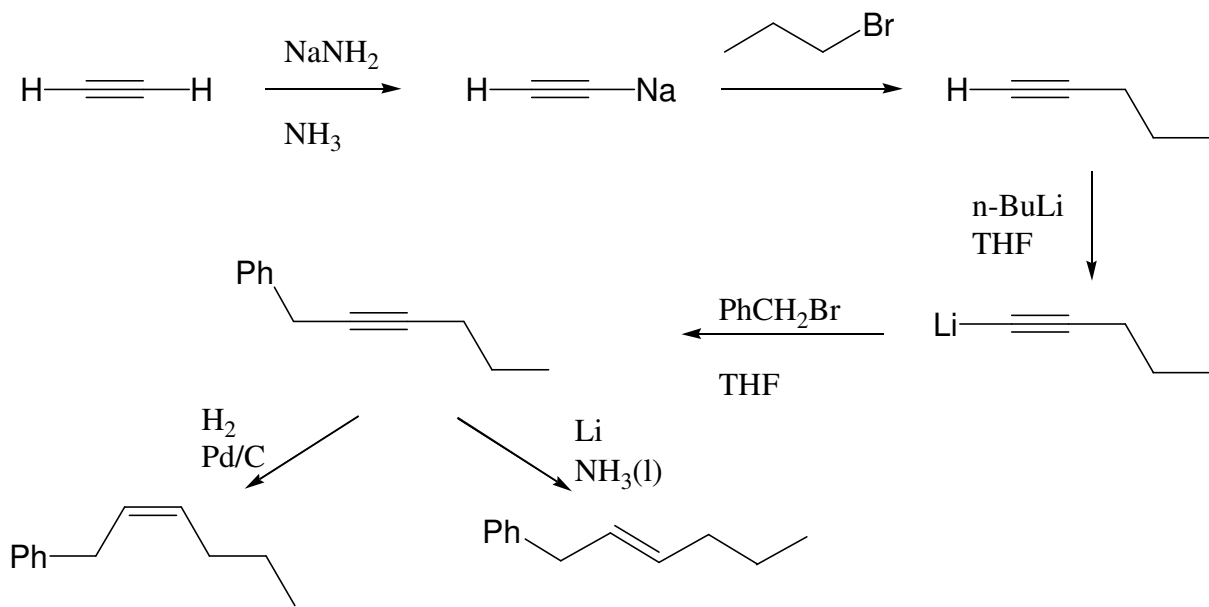
Apprentissage par problème (APP) 2.2: Comment peut-on utiliser l'oxyde d'éthylène pour allonger la chaîne carbonée du 2-bromo-1-phényléthane de 4 carbones pour donner le 6-phényl-1-hexanol? (indice : plus d'une étape).



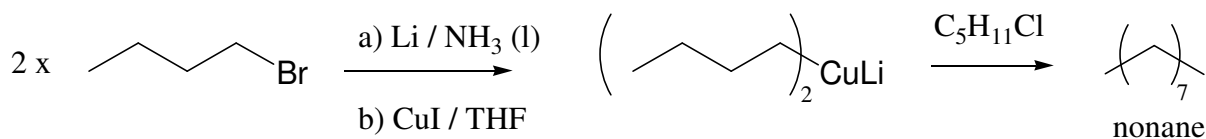
Contrairement aux autres réactifs de Grignard, les métaux d'acétylures s'additionnent très bien aux haloalcane. L'acétylénure est un nucléophile plus mou que ses homologues vinyliques ou alcanes. L'anion acétylure est d'ailleurs plus stable et moins réactif. Cette méthode permet d'allonger les chaînes alcanes de deux carbones ou plus. L'acétylène peut servir de 'connecteur' entre deux chaînes carbonées puisqu'il possède deux protons acides. Le proton des alcynes ( $pK_a \sim 15-17$ ) est arraché avec une base forte comme le LDA ou le *n*-BuLi dans l'éther ou le THF, ou encore avec l'amidure de sodium dans



l'ammoniac liquide. Les alcynes sont très versatiles et peuvent servir à fabriquer une multitude d'autres groupements fonctionnels. En autres, ils peuvent être réduits en alcènes et hydrolysés en cétones.



Les haloalcanes peuvent être substitués par l'intermédiaire d'organocuprates. La méthode de choix consiste en la fabrication de dialkylcuprates comme nous venons de le voir.



## 2.10 Problèmes dans le Clayden (chapitre 17)

Chap 17 : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8\*, 9, 10, 11\*, 12\*

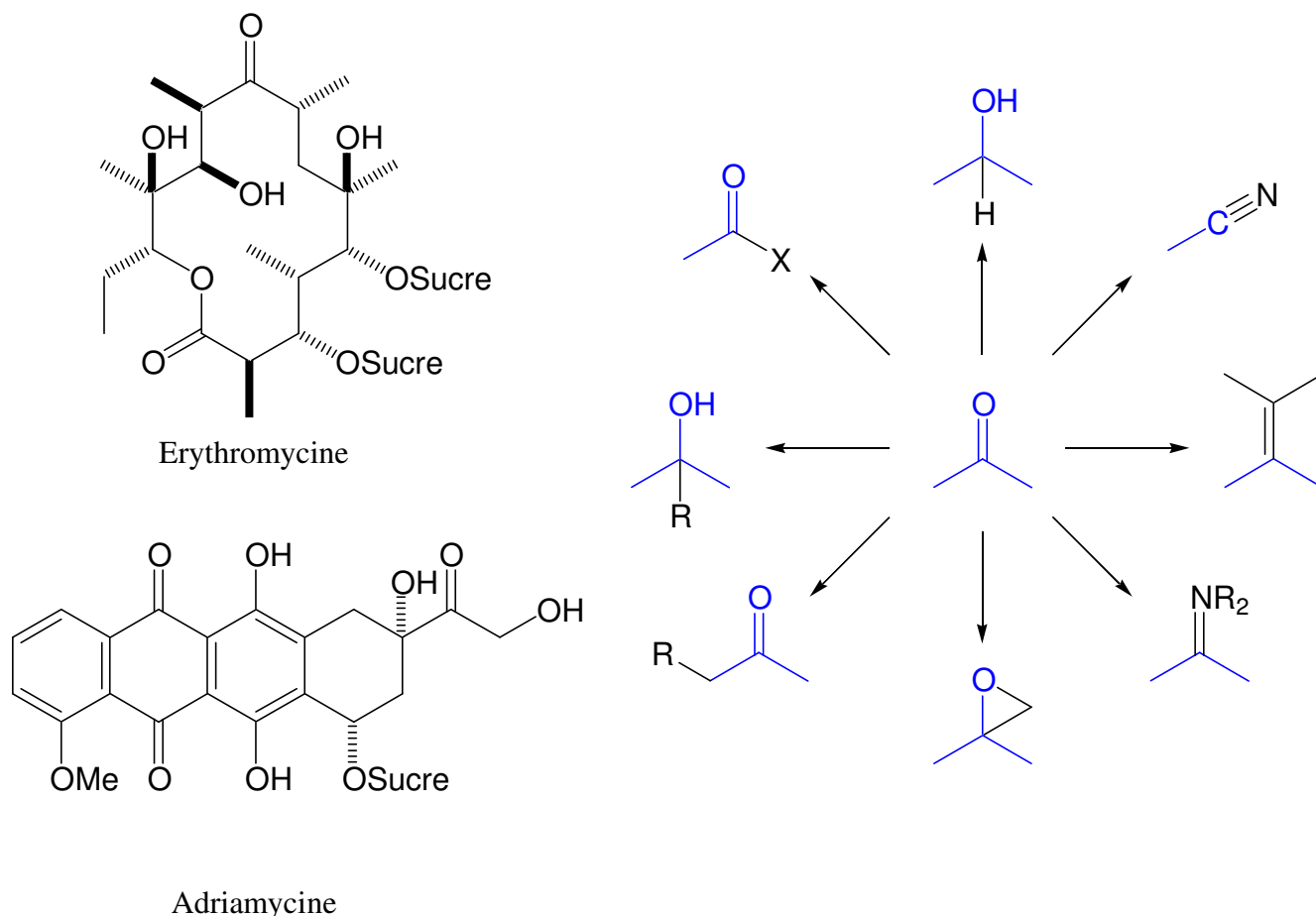
(Ce sont les mêmes problèmes que pour le chapitre 5 de vos notes de cours).

(\* important)

## DEUXIÈME SECTION : LES CARBONYLES

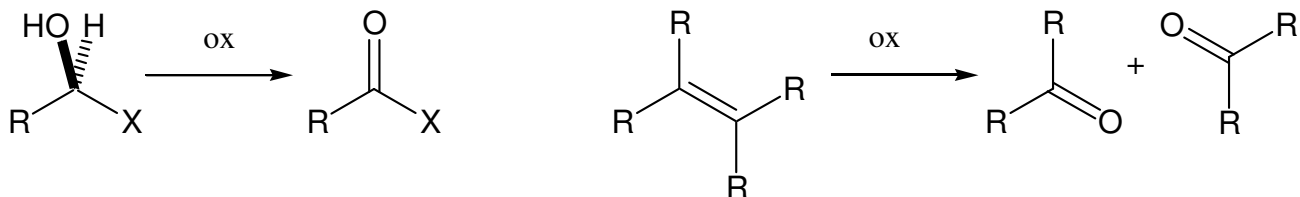
Les carbonyles se retrouvent fréquemment dans les produits naturels. L'érythromycine, par exemple, contient une cétone et une lactone (ester cyclique). Cet antibiotique est appliqué sur les yeux des bébés naissants pour prévenir les infections après l'accouchement. L'adriamycine est un des agents antinéoplastiques les plus utilisés lors des traitements de chimiothérapie chez les patients atteints d'une tumeur cancéreuse. Il possède une *p*-quinone et une cétone. Des millions d'autres produits naturels ou synthétiques, biologiquement actifs, possèdent un carbonyle dans leur structure. Il est donc clair qu'il nous faut apprendre à fabriquer les carbonyles.

Cependant, les carbonyles sont aussi d'importants **intermédiaires synthétiques**. Cela veut dire que le **groupement fonctionnel carbonyle** possède une grande réactivité, aujourd'hui relativement prévisible, et qu'il est donc aisé de *transformer le carbonyle en d'autres groupements fonctionnels*. Le carbonyle nous permettra même de fabriquer un nouveau lien entre deux carbones (ces liens sont cruciaux car les carbones forment le squelette, la structure de base des produits naturels). Il existe plus d'une douzaine de types de carbonyles. Nous apprendrons à les fabriquer et à les transformer.



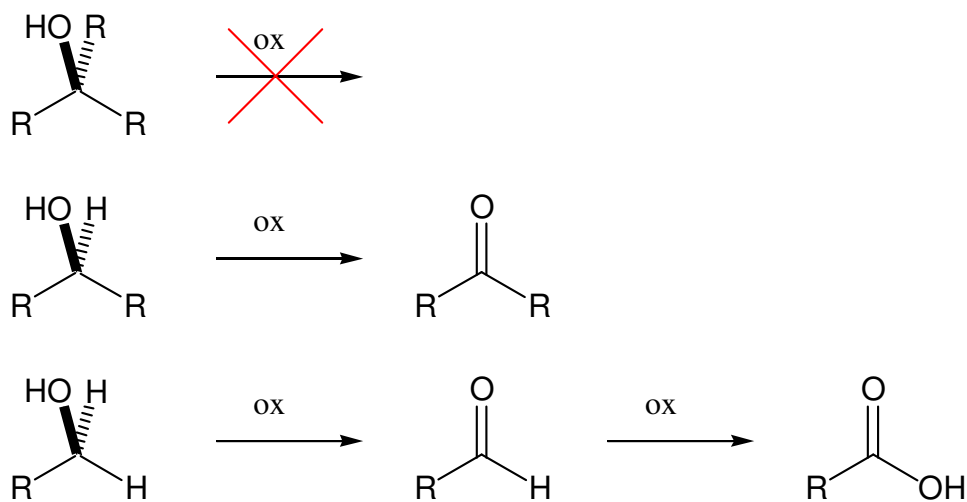
### 3. Préparation des carbonyles

Si le carbonyle est l'une des fonctions réactives les plus utilisées en chimie organique, il est vrai aussi qu'elle est l'une des fonctions pour laquelle il y a le plus de méthodes de préparation. Dans ce chapitre, nous verrons la préparation des carbonyles en général. Donc, ce chapitre sera divisé en méthodes et non par type de carbonyle, comme c'est le cas pour les autres chapitres. Nous verrons l'oxydation des alcools, le clivage oxydatif des doubles liaisons, etc.



#### 3.1 Oxydation des alcools (Clayden chap 24, 637-641)

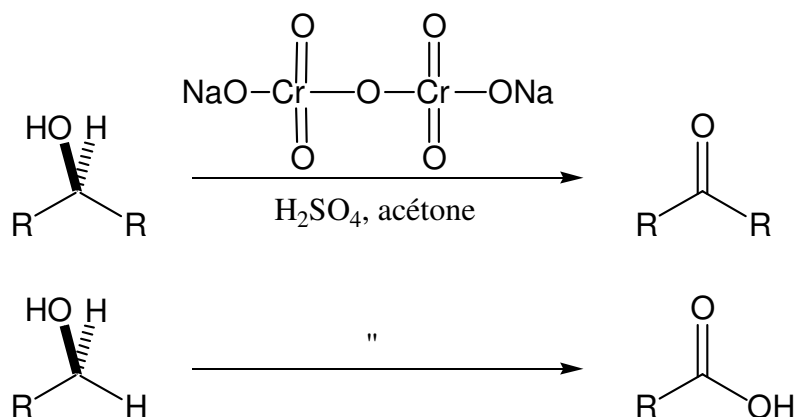
L'oxydation des alcools est la méthode la plus fréquemment employée pour générer les carbonyles. Les aldéhydes, les cétones et les acides carboxyliques sont les trois types de carbonyles qui peuvent être générés par cette méthode. Les esters, amides, nitriles et autres proviennent de la transformation des acides carboxyliques. Seuls les alcools secondaires et primaires peuvent être oxydés en carbonyle avec les réactifs usuels. Les alcools tertiaires ne possèdent pas d'hydrogène au carbinol et sont inertes aux agents oxydants. Les alcools secondaires donnent toujours une cétone lorsqu'ils sont oxydés. Les alcools primaires, eux, peuvent produire un aldéhyde ou un acide carboxylique, dépendamment de la méthode et de l'oxydant. Les agents oxydants sont très nombreux et certains d'entre eux sont chimiosélectifs, c'est-à-dire qu'ils oxydent certains types d'alcools uniquement.



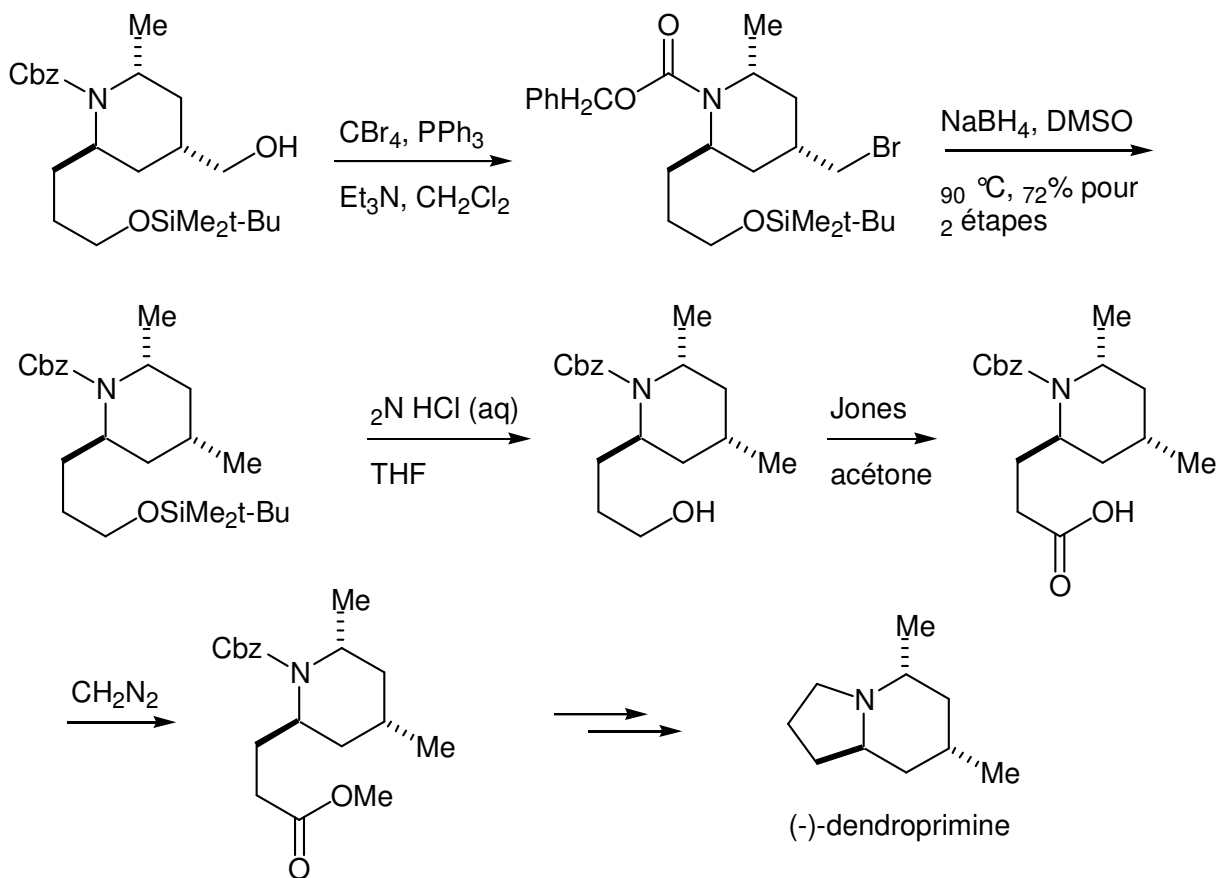
Il est judicieux de diviser cette section par type d'oxydant. Chacun possède des caractéristiques particulières et procède par des mécanismes différents. Cependant, plusieurs réactifs sont utilisés pour la même tâche et ne constituent qu'une des 'armes' dans l'arsenal du chimiste de synthèse.

### 3.1.1 Les oxydants à base de chrome (VI).

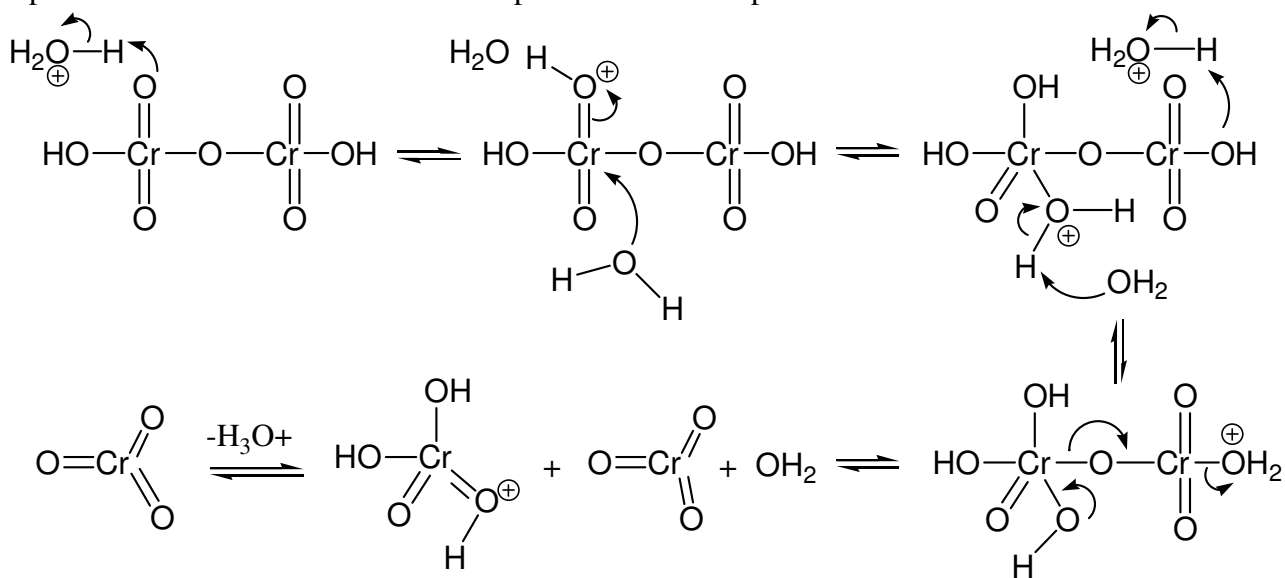
Ce sont peut être les oxydants les plus utilisés en chimie de synthèse. Pourtant, ils sont toxiques et normalement peu chimiosélectifs. Par contre, ils oxydent presque tous les types d'alcools car la force motrice de la réaction (conversion du Cr(VI) en Cr(IV)) est élevée. Il existe plusieurs conditions d'oxydation différentes qui utilisent le chrome. Le dichromate de sodium ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) dans l'acide sulfurique (le **réactif de Jones**) fonctionne avec tous les alcools qui ne sont pas sensibles aux conditions acides. Les alcools primaires sont oxydés jusqu'à l'acide carboxylique avec ce réactif.



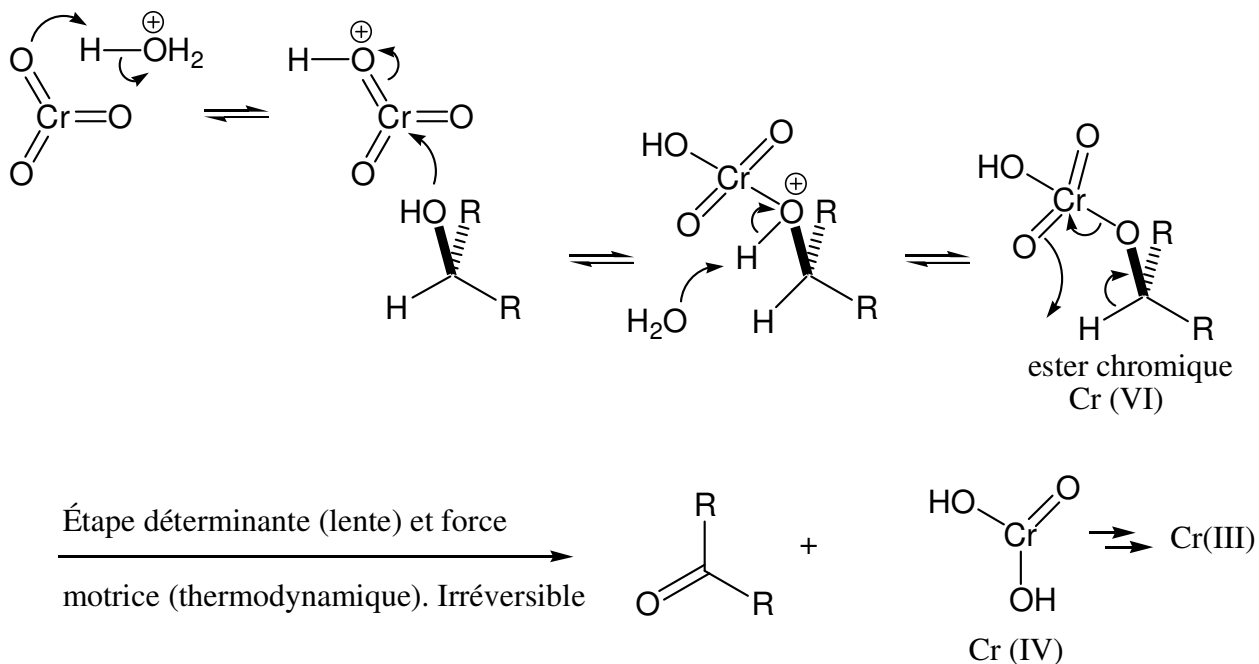
Comme nous l'avons vu au chapitre 2, la synthèse de la (-)-dendroprimine (isolé d'une petite fleur *Dendrobium primulinum*) se continue avec la déprotection de l'alcool primaire à l'aide de HCl. Puis l'alcool est oxydé en acide carboxylique par le réactif de Jones dans l'acétone (d'ailleurs, lorsque la réaction est terminée, on élimine l'excès de réactif de Jones en rajoutant de l'isopropanol car celui-ci s'oxyde en... acétone). L'acide est ensuite estérifié en ester méthylique par le diazométhane. Nous verrons le reste de cette synthèse dans le chapitre 5.



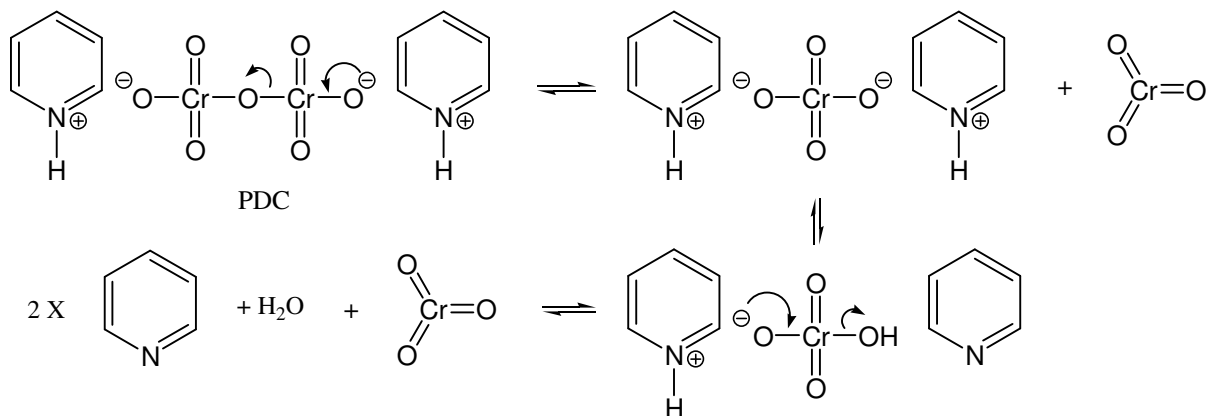
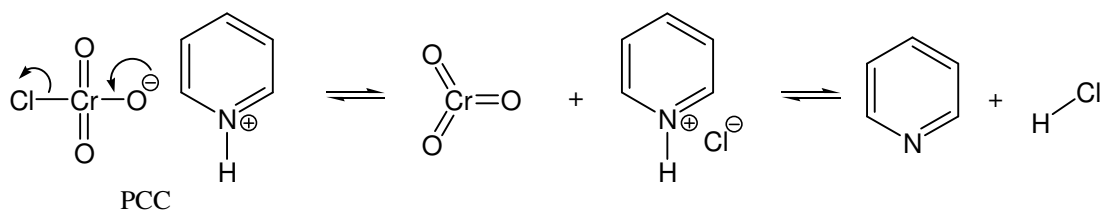
Nous verrons ce m\u00e9canisme en d\u00e9tails puisqu'il est typique des oxydations avec le chrome. L'eau scinde le dichromate en oxyde de chrome  $\text{CrO}_3$ . Notez que les \u00e9tapes de protonation et d\u00e9protonation ne se passent pas n\u00e9cessairement en m\u00eame temps. Il est probable, en fait, qu'elles soient toutes ind\u00e9pendantes. Je les dessine comme ceci pour sauver de l'espace.



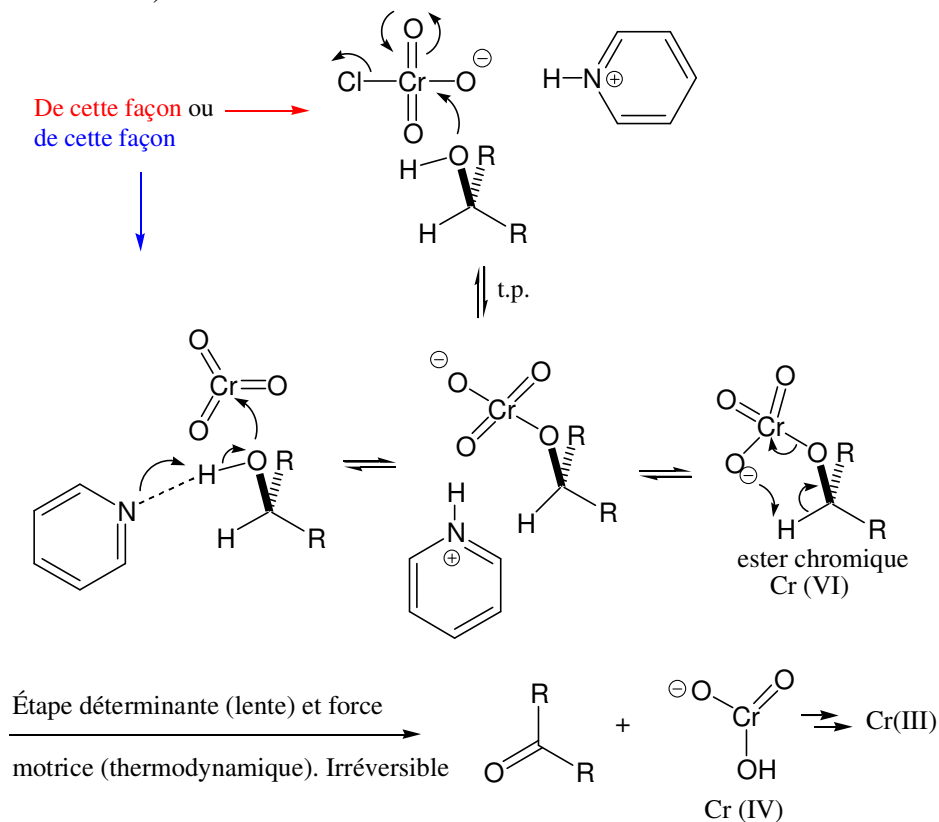
Puis, l'alcool attaque le chrome pour former un ester chromique. L'élimination de l'acide chromeux est l'étape déterminante (la plus lente) de la réaction. C'est-à-dire que l'étape lente détermine la vitesse globale de la réaction. La force motrice de la réaction est le passage du chrome de l'état d'oxydation +6 à l'état d'oxydation +4. Cette réduction du chrome est irréversible (autrement dit, l'étape inverse demanderait trop d'énergie pour se produire) alors que toutes les autres étapes sont réversibles. Notez que l'état d'oxydation (IV) du chrome n'est pas un état stable et il se produit une dismutation qui résulte en la formation d'une ou des espèces Cr(III).

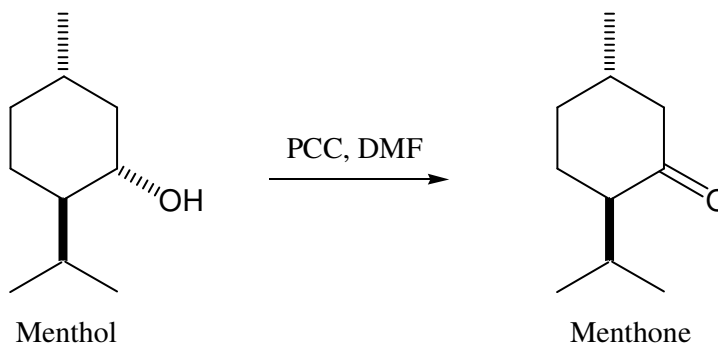


Les alcools qui s'avèrent plus sensibles à l'acide peuvent être oxydés à l'aide du chlorochromate de pyridinium (PCC, de l'anglais : pyridinium chlorochromate) ou le dichromate de pyridinium (PDC, de l'anglais : pyridinium dichromate). Le mécanisme de ces oxydations est très similaire à celui du réactif de Jones avec la seule différence que le milieu réactionnel est très peu acide (le pKa du pyridinium est environ 9). Dans le cas du PCC, le trioxyde de chrome n'est même pas préalablement protoné dans ce milieu, mais la pyridine formée assiste l'attaque sur le trioxyde chrome en faisant un pont hydrogène avec le proton de l'alcool. Ceci rend l'alcool plus nucléophile (la pyridine ne peut pas déprotoner l'alcool complètement car elle n'est pas assez basique).

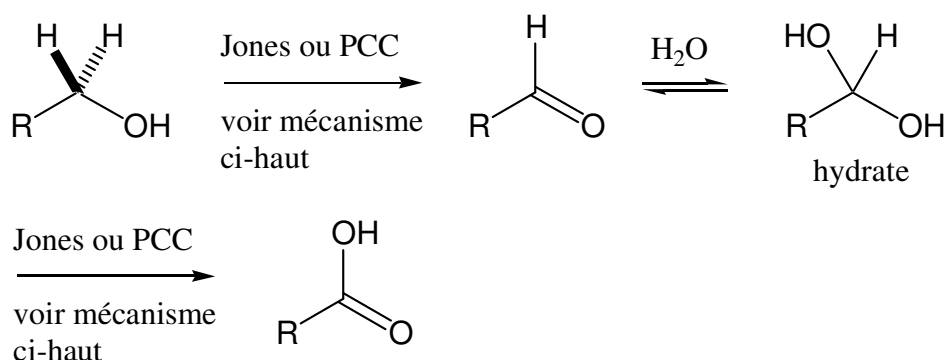


Alternativement, il est possible que l'alcool attaque directement le chlorochromate et qu'après un transfert de proton, le même intermédiaire soit formé (les deux alternatives sont indiquées en bleu et en rouge sur le schéma suivant).





L'oxydation des alcools primaires en acides carboxyliques requiert deux équivalents de l'agent oxydant, quel qu'il soit. L'aldéhyde est d'abord formé, puis en présence d'eau, ce dernier forme un **hydrate**. L'hydrate subit l'oxydation de la même manière que l'alcool de départ, et je ne répéterai pas le mécanisme ici. Faites le mécanisme vous-même à partir de l'hydrate. Vous verrez que la présence d'un deuxième **hydroxyle** (groupement OH) mène directement à l'acide carboxylique.

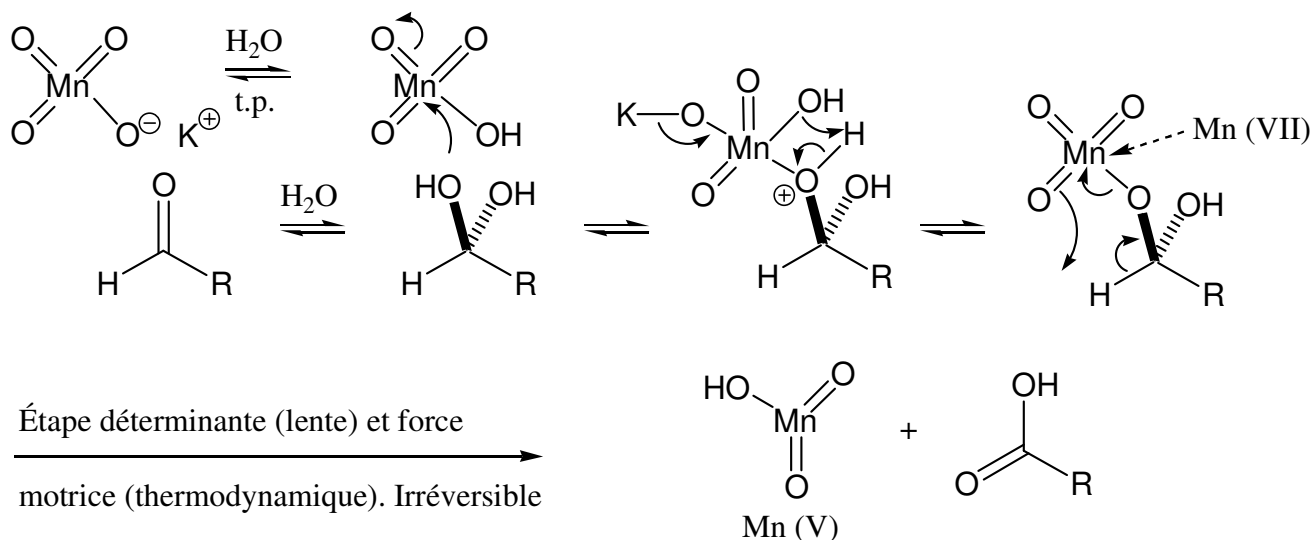


Est-il possible d'arrêter l'oxydation à l'aldéhyde? Oui. Une façon d'arrêter la réaction à l'aldéhyde est de la faire en absence d'eau. Sans eau, l'hydrate ne peut se former et l'aldéhyde devient alors très difficile à oxyder. Le PDC dans le dichlorométhane sec est une méthode particulièrement adaptée pour cette tâche.

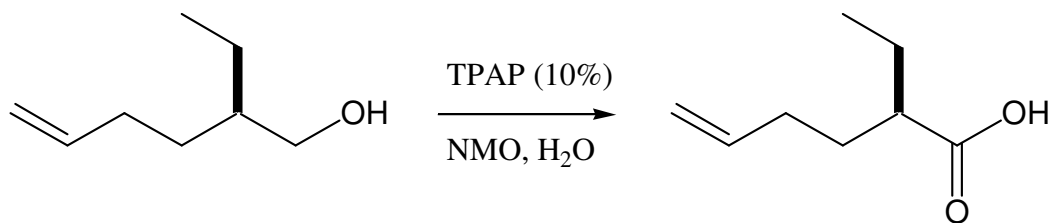
### 3.1.2 Les oxydants à base d'autres métaux.

Le ruthénium et le manganèse sont aussi d'excellents agents oxydants. Le permanganate de potassium sert principalement à oxyder les alcools primaires et les aldéhydes en acides carboxyliques. Son mécanisme d'action est le même que celui des oxydants à base de chrome, à l'exception près que le manganèse passe de l'état d'oxydation +7 à l'état d'oxydation +5. Cependant, vous verrez à la section 3.3 que le manganèse(VII), dans certaines conditions, peut oxyder des alcanes en carbonyles.

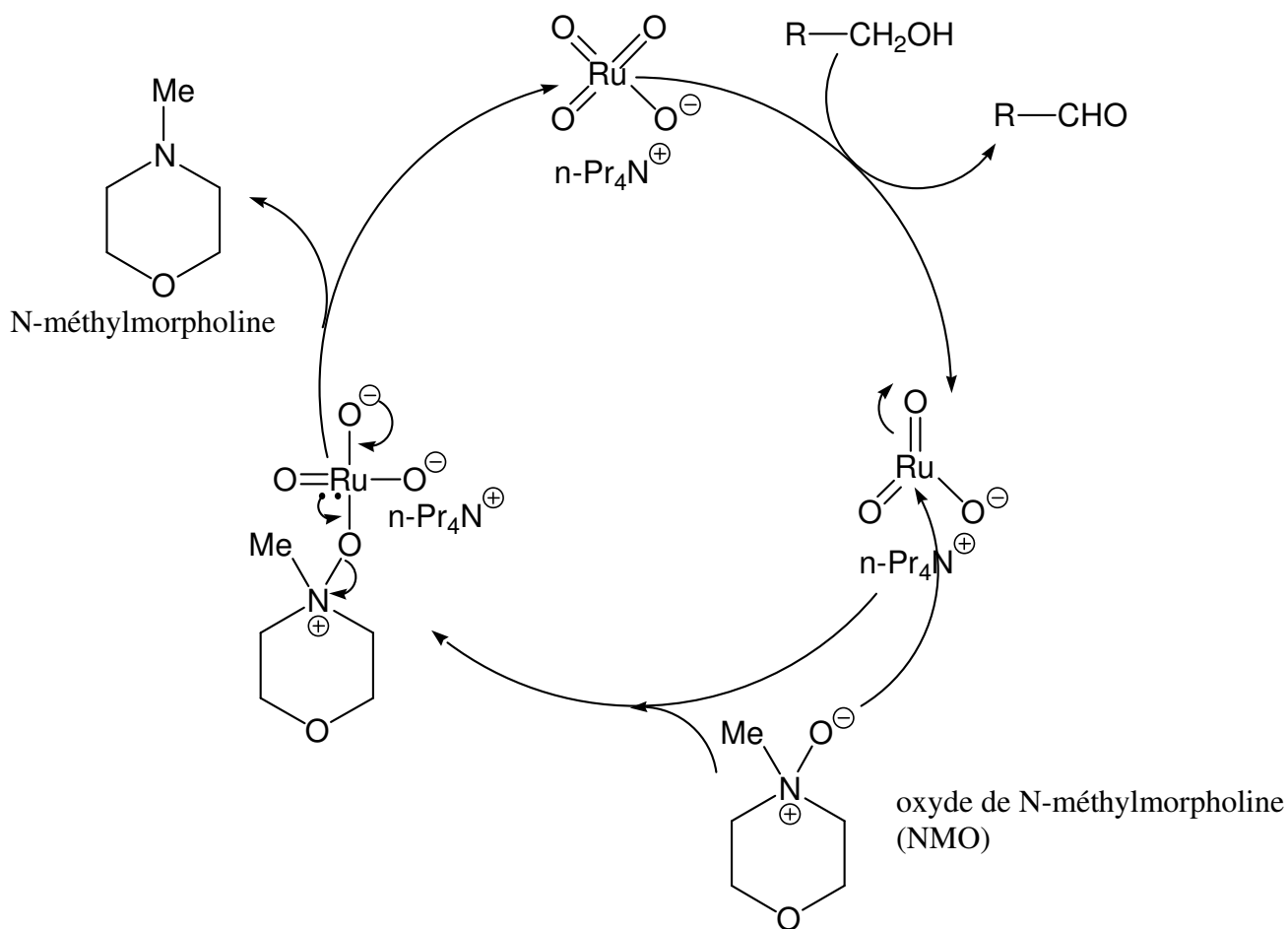




Le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP, de l'anglais : tétrapropylammonium perruthenate) possède aussi un métal à l'état d'oxydation +7. Il est très efficace pour oxyder les alcools primaires en aldéhydes ou en acides carboxyliques. De plus, il offre un grand avantage sur les autres systèmes : le ruthénium est utilisé en quantité catalytique.

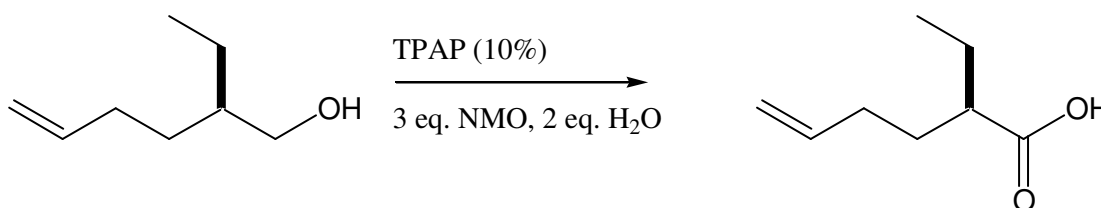
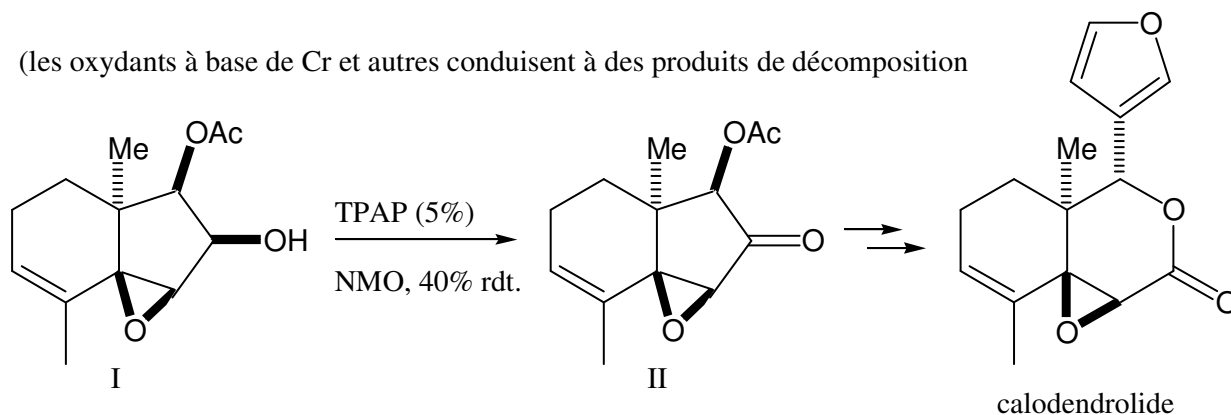


Le schéma qui suit montre le cycle catalytique de cette réaction d'oxydation. Dans un premier temps, l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde par le Ru(VII) qui passe alors à l'état d'oxydation +5. Le mécanisme de cette réaction est identique au mécanisme présenté ci-haut pour le permanganate. Puis l'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO, de l'anglais : *N*-methyilmorpholine oxide) réagit avec le Ru(V). Le bris du lien N-O (lien faible) lors de la perte du fragment *N*-méthylmorpholine constitue la force motrice de cette réaction. Le ruthénium est donc réoxydé en Ru(VII) et peut re-entrer le cycle catalytique. En théorie, une molécule de perruthénate peut oxyder toutes les molécules d'alcool. En pratique, on met de 1 à 10% de perruthénate. Notez que le NMO, lui, est utilisé en quantité stoechiométrique et est l'oxydant ultime.

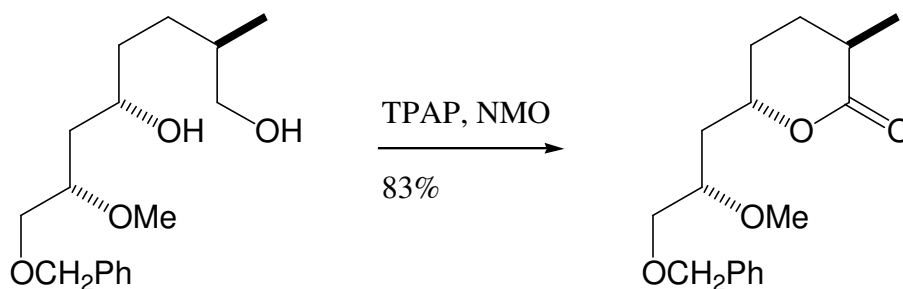


Le ruthénium offre des conditions d'oxydation très douces comme en témoigne l'oxydation de l'alcool **I** en cétone. Le TPAP-NMO mène à un rendement moyen alors que les autres réactifs à base de chrome ou celui de Swern (voir section 3.1.3) ne conduisent qu'à des produits de décomposition. La cétone a ensuite été transformée en calodendrolide, un membre de la famille de limonoïdes. Ces composés sont des triterpènes dégradés en  $\text{C}_{26}$  qui possèdent une certaine activité antinéoplastique et insecticide (anti-apétante).

(les oxydants à base de Cr et autres conduisent à des produits de décomposition)

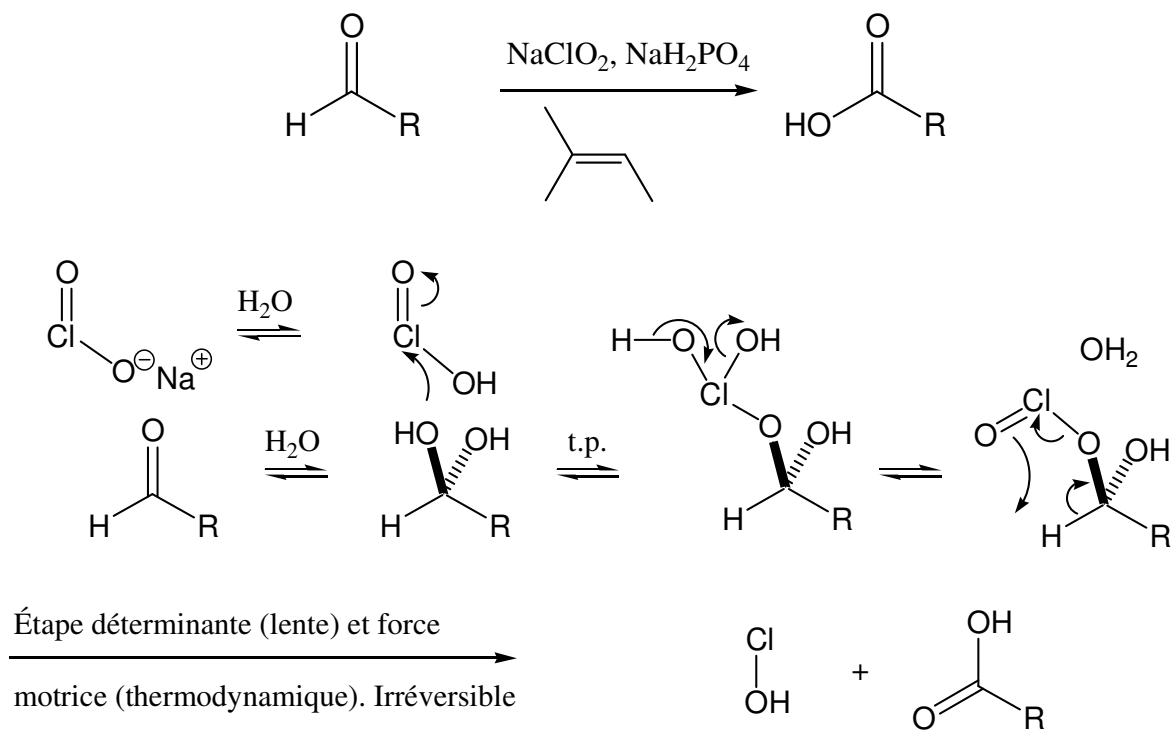


Apprentissage par problème (APP) 3.1: Les alcools primaires s'oxydent plus rapidement que les alcools secondaires. Utilisez cette information pour proposer une séquence d'étapes pour la formation de la lactone suivante (vous pouvez consulter les sections 2.2 sur la formation d'hémiacétal). Il n'est pas nécessaire de faire le mécanisme pour chaque étape dans la réaction.

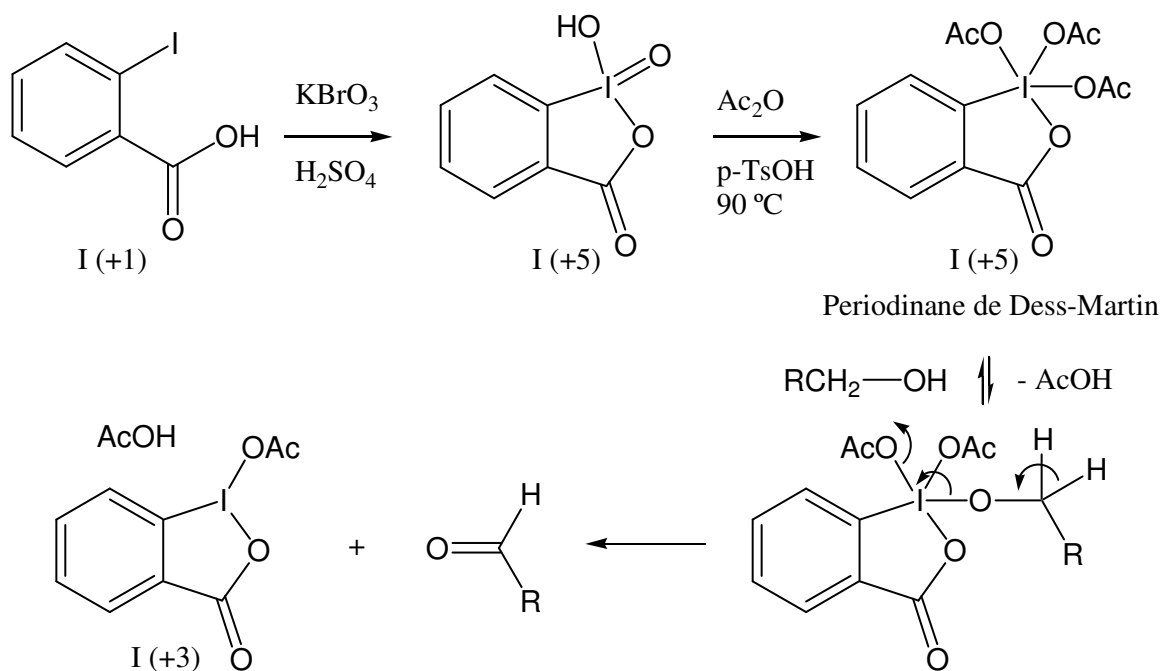


### 3.1.3 Les oxydants à base de non-métaux.

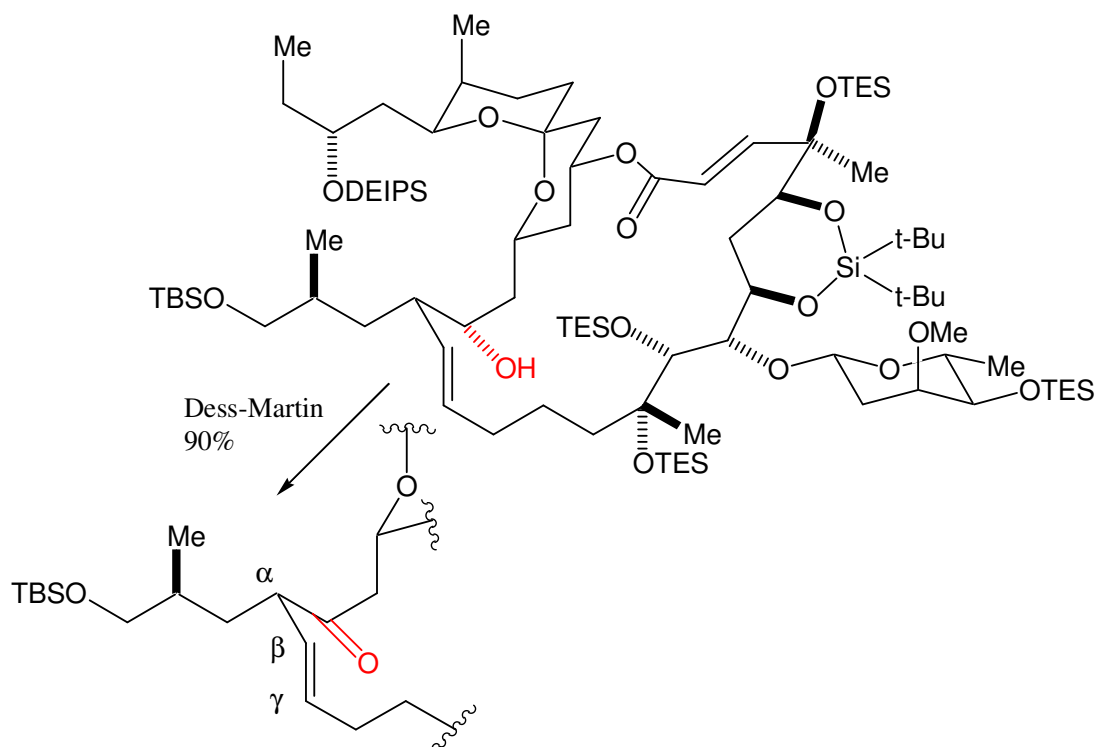
Les oxydants à base de métaux sont souvent très réactifs et requièrent des conditions de réaction acides, basiques ou autrement drastiques (le perruthénate est peut être une exception à cette règle). C'est pourquoi plusieurs oxydants à base de soufre ou d'halogène (Cl, Br, I) ont été inventés. Les chlorites sont les plus répandus et, parmi eux, on retrouve principalement le **chlorite de sodium** ( $\text{NaOCl}_2$ ). Cet agent oxydant convertit efficacement les aldéhydes en acides carboxyliques. Le phosphate est un tampon pour prévenir un excès d'acidité pendant la réaction et l'alcène est un inhibiteur de radicaux pour prévenir les réactions secondaires causées par la présence de radicaux libres.



Les oxydants à base d'iode deviennent de plus en plus populaires. Les oxydes d'iode sont appelés les **periodinanes** et le plus connu est celui développé par Dess et Martin. Il oxyde les alcools en aldéhydes ou cétones, selon le cas, jamais en acides carboxyliques. Il offre des conditions très douces d'oxydation.

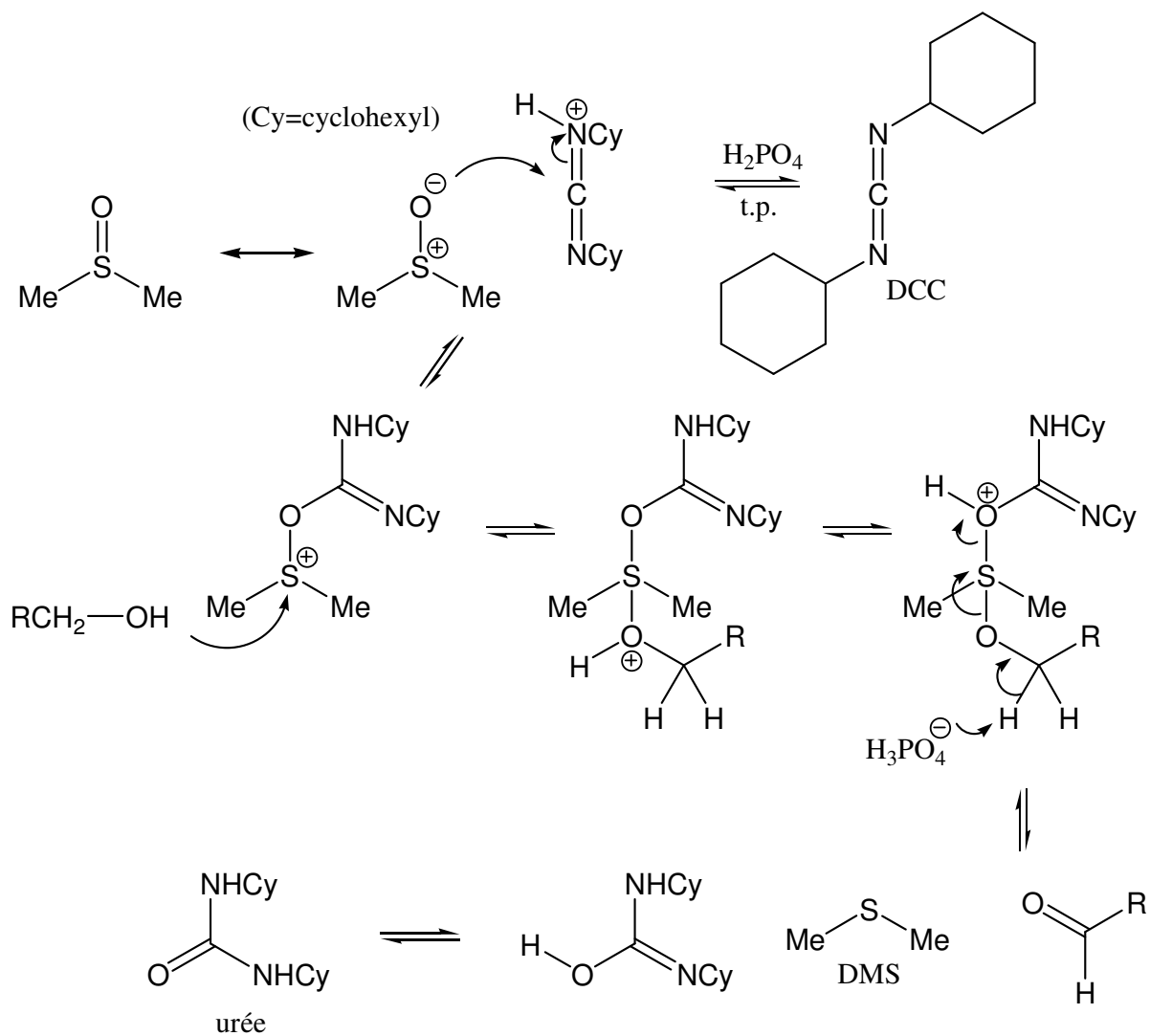


La douceur des conditions de réaction est évidente dans l'exemple suivant. La synthèse de la cytovaricine de D. A. Evans requiert l'oxydation d'un alcool secondaire en cétone en présence d'une multitude d'autres groupements fonctionnels tels que les éthers silylés, les cétales, les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. De plus, la double liaison en  $\beta,\gamma$  de la cétone produite ne migre pas pendant la réaction pour donner l'énone conjuguée qui est beaucoup plus stable.

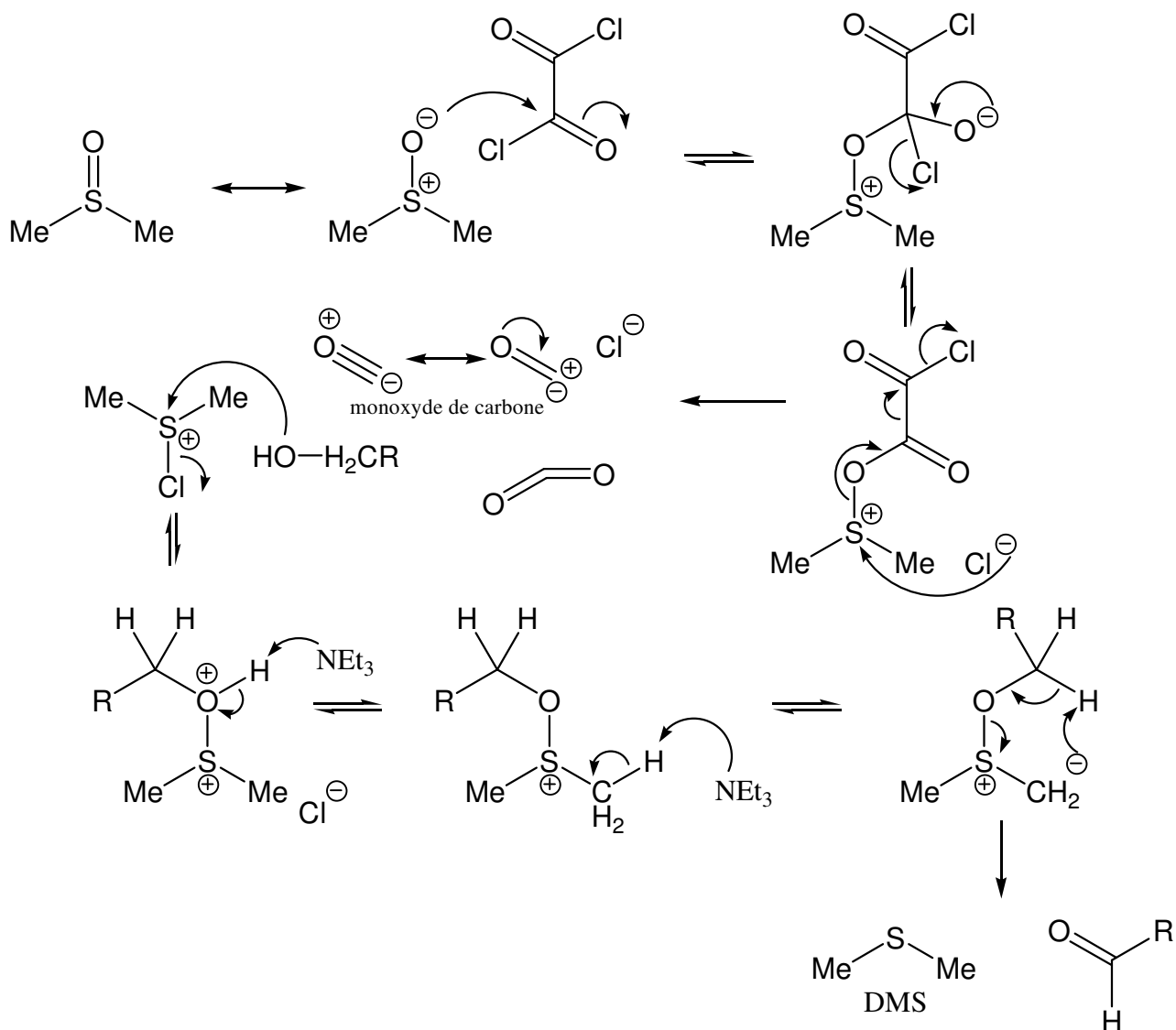


Les oxydations à base de soufre existent depuis longtemps. Ces réactions prennent avantage du lien S=O très polarisé du diméthylsulfoxyde (DMSO, de l'anglais dimethylsulfoxide), ce qui rend l'oxygène assez nucléophile. On activera donc le lien S=O en convertissant l'oxygène en groupement partant. Une des premières oxydations à base de soufre fut développée par Moffatt. Cette réaction est peu utilisée maintenant car elle implique des réactifs dispendieux et encombrants. Depuis, beaucoup de conditions analogues ont été développées avec pour différence l'agent activant et l'acidité ou la basicité du milieu réactionnel. La version la plus populaire est l'oxydation de Swern qui est réalisée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans des conditions légèrement basiques et très douces.

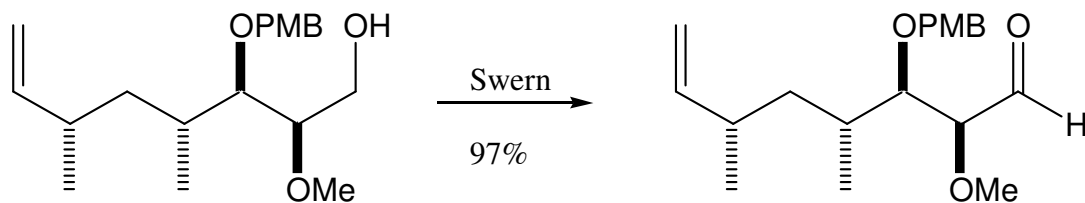
## Oxydation de Moffatt



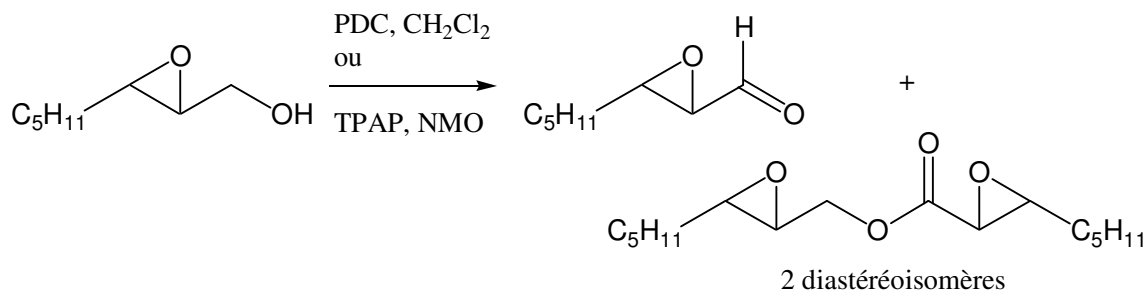
## Oxydation de Swern (Clayden p. 1272)



Les exemples d'oxydation qui utilisent le soufre abondent. En voici quelques-uns. Les alcools primaires sont toujours oxydés en aldéhydes et, d'ailleurs, il n'est pas possible d'oxyder les aldéhydes en acides carboxyliques par cette méthode.

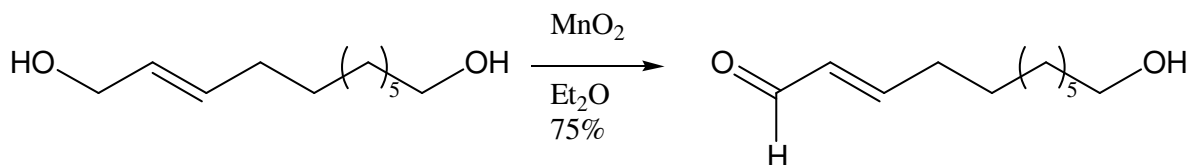
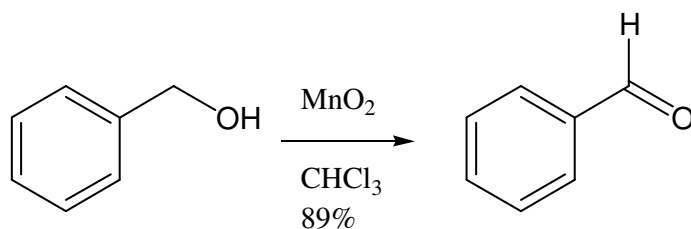


La molécule suivante donne un produit secondaire important qui accompagne l'aldéhyde désiré. Ce produit secondaire provient de la suroxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique suivie d'une condensation avec l'alcool de départ (consultez la section 3.2.1 sur la formation d'ester). Cependant, les conditions de Swern conduisent seulement à l'aldéhyde puisque l'oxydation à l'acide n'est pas possible.

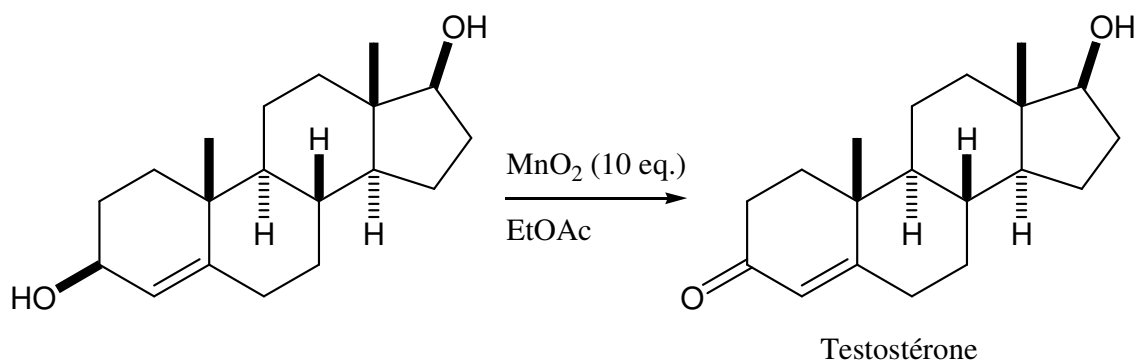


### 3.1.4 Oxydation d'alcools allyliques (Clayden p.875)

Les alcools allyliques, propargyliques et benzyliques sont des composés contenant respectivement un groupement hydroxyle en alpha d'une double liaison (**allylique**), d'une triple liaison (**propargylique**) ou d'un noyau aromatique (**benzylique**). Bien que ces alcools soient oxydables avec les mêmes réactifs que nous avons vus précédemment, il est possible de les oxyder **chimiosélectivement** avec le dioxyde de manganèse. Aucun autre alcool présent dans la molécule ne sera oxydé par le dioxyde de manganèse mais tous les alcools allyliques, propargyliques ou benzyliques seront oxydés. Le mécanisme réactionnel n'est pas bien connu mais il est clair que les électrons  $\pi$  de la double liaison doivent jouer un rôle important puisque les alcools ordinaires ne sont pas normalement oxydés.

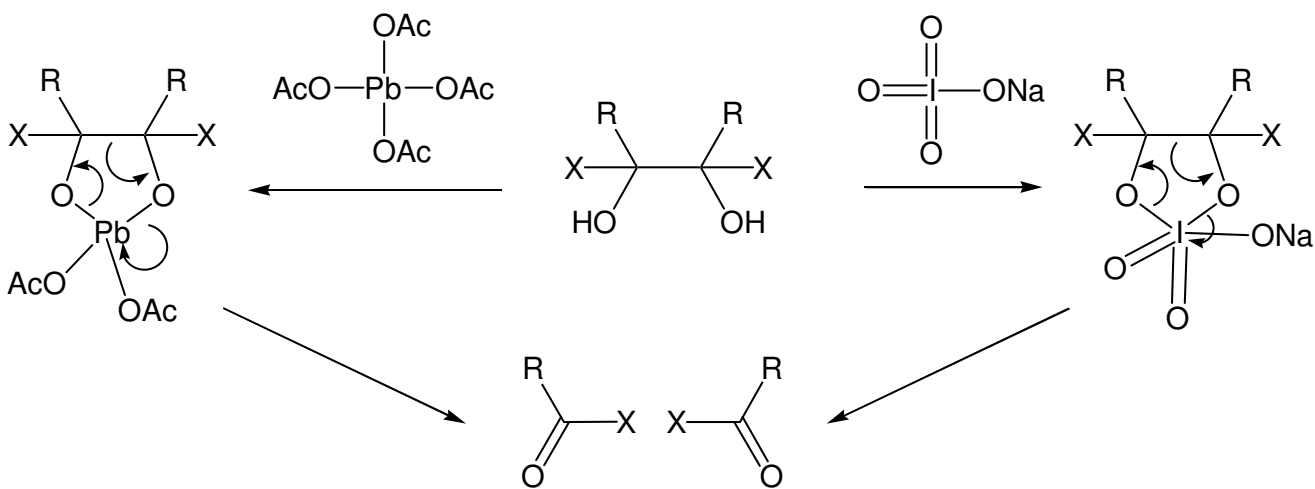




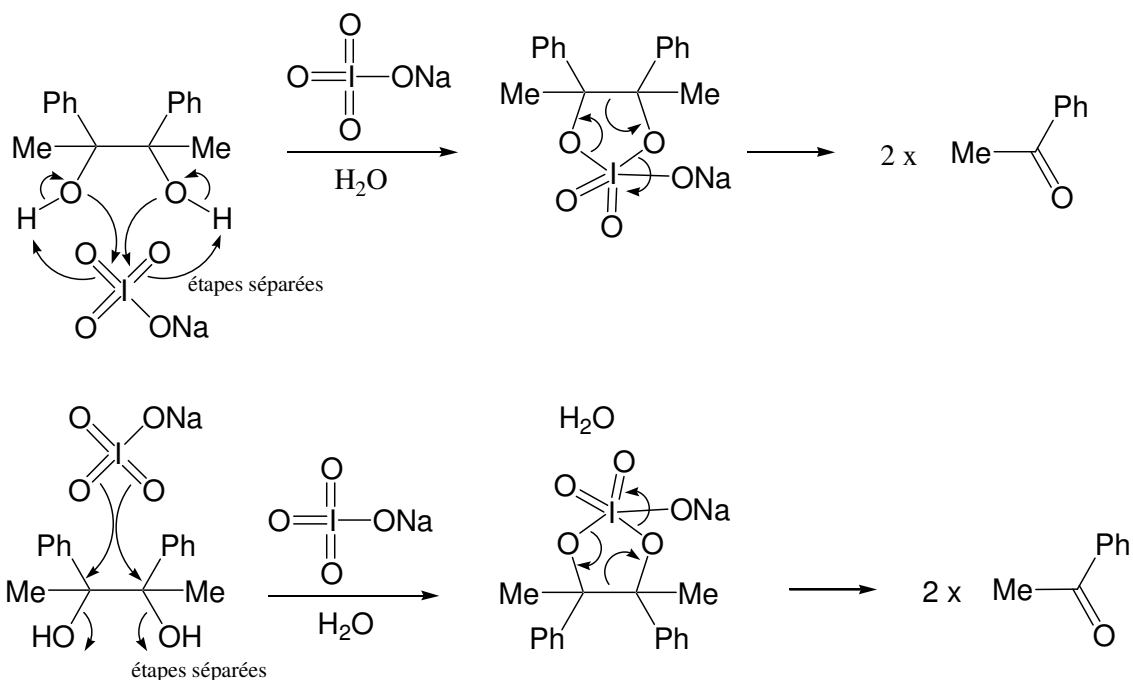


### 3.2 Oxydation avec clivage d'un lien carbone-carbone (Clayden p. 936-939)

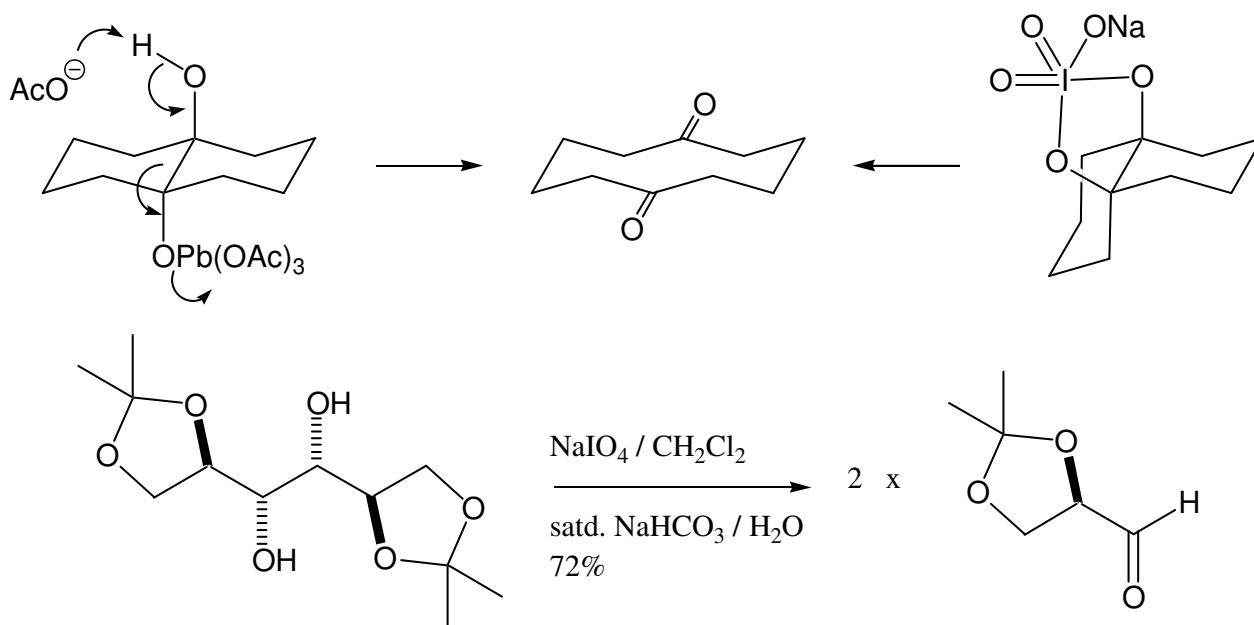
Les diols vicinaux se scindent en deux composés carbonylés lorsque traités avec le periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ), le permanganate de potassium ( $\text{KMnO}_4$ ) ou le tétraacétate de plomb ( $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ). Le mécanisme dans chaque cas est semblable et implique une élimination *syn* cyclique la plupart du temps. Les premières étapes consistent en la formation d'un intermédiaire periodate ou plombique cyclique.



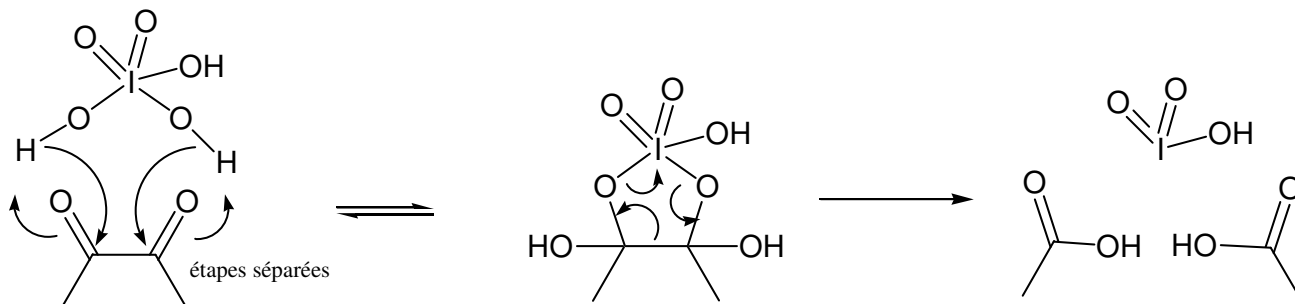
Apprentissage par problème (APP) 3.2 : Quelle(s) expérience(s) pratique(s) pourriez-vous utiliser pour trancher entre les deux mécanismes proposés ci-dessous?



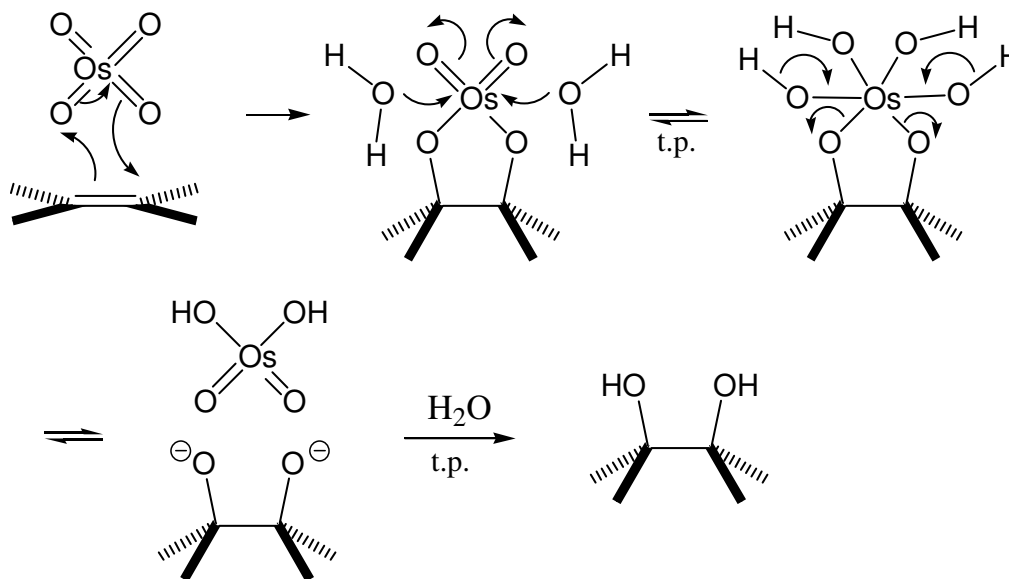
Le *trans*-9,10-décalinediol n'est pas sensible à l'oxydation au periodate. Par contre, il subit un clivage oxydatif avec l'acétate de plomb, mais beaucoup plus lentement que le *cis*-9,10-décalinediol. Cela démontre bien que l'étape d'élimination passe par un intermédiaire cyclique. Dans le cas du plomb, l'élimination peut se faire sans l'implication de l'intermédiaire cyclique mais comme l'élimination requiert alors une base (probablement l'acétate), la réaction est plus lente.



L'acide periodique coupe également les dicétones en acides carboxyliques. Cependant, les expériences de marquage à l'oxygène 18 montrent que les deux nouveaux atomes d'oxygène proviennent du periodate, comme le suggère le mécanisme suivant.

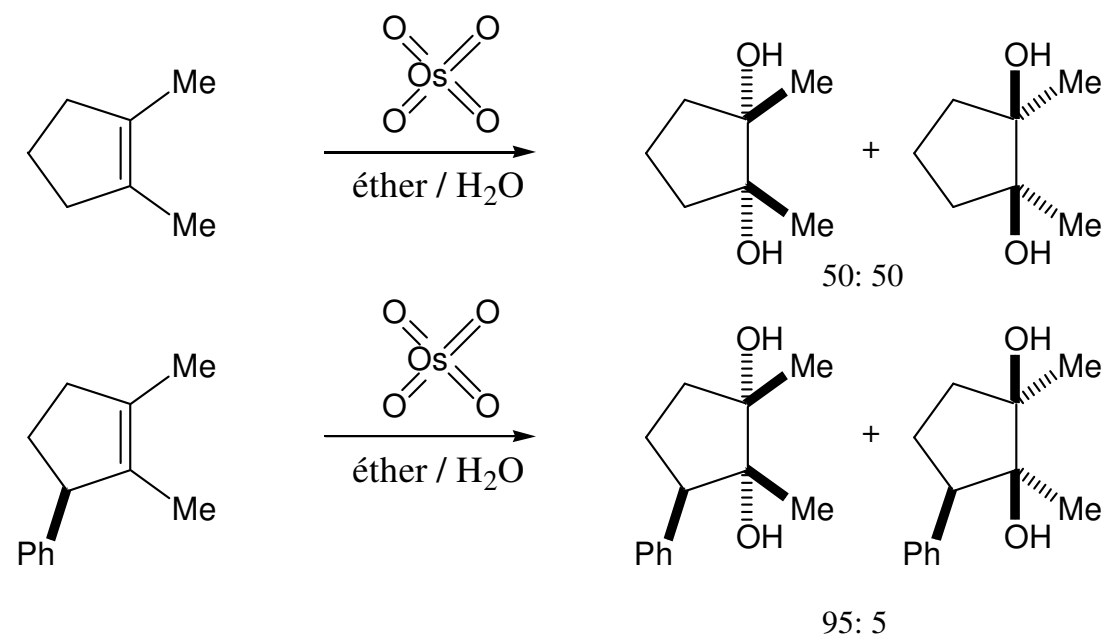


Il est possible d'obtenir un diol directement à partir de la dihydroxylation d'un alcène en utilisant des oxydes de métaux comme le permanganate de potassium  $\text{KMnO}_4$ , le tétraoxyde d'osmium  $\text{OsO}_4$  ou le perruthénate  $\text{RuO}_4^-$ .

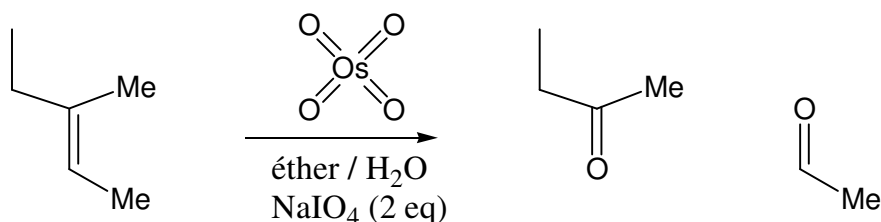


Le tétraoxyde d'osmium est le réactif le plus utilisé pour cette transformation. Le ruthénium coûte cher, par contre, l'osmium est très toxique. Il est très doux, très sélectif pour les alcènes et il agit de façon **stéréospécifique**. Dans la réaction suivante (en haut du schéma), par exemple, les deux groupements hydroxyles se retrouvent sur la même face de la molécule dû au mécanisme d'addition tel que montré dans le schéma précédent. Notez que le produit est racémique car le réactif est incapable de différencier les deux faces de la molécule. La réaction est donc diastéréospécifique mais non-énantiosélective. La réaction en bas du schéma est stéréospécifique et stéréosélective puisque les deux

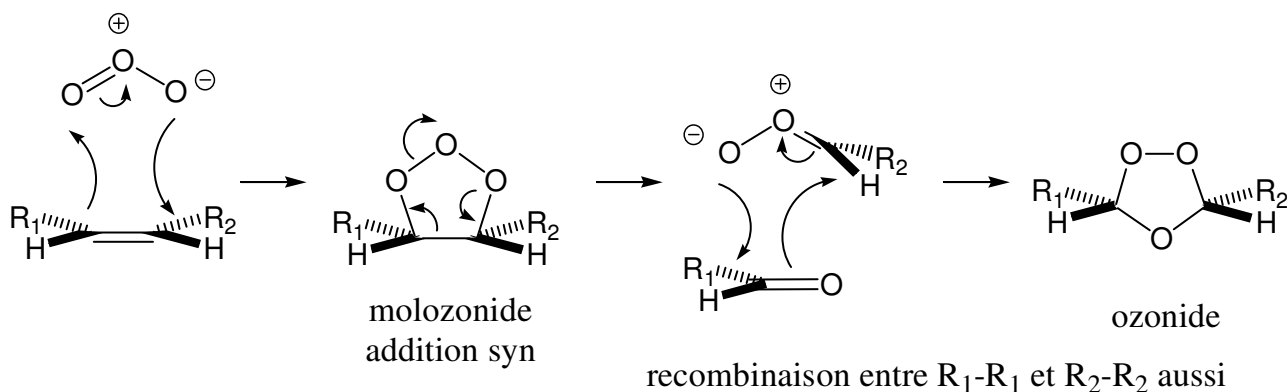
faces de la molécule sont différenciables et l'attaque de l'osmium se fait préférentiellement sur l'une d'elles.



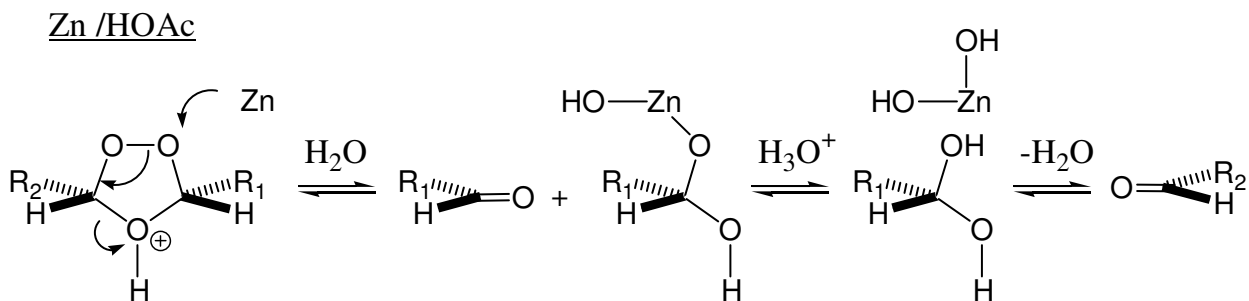
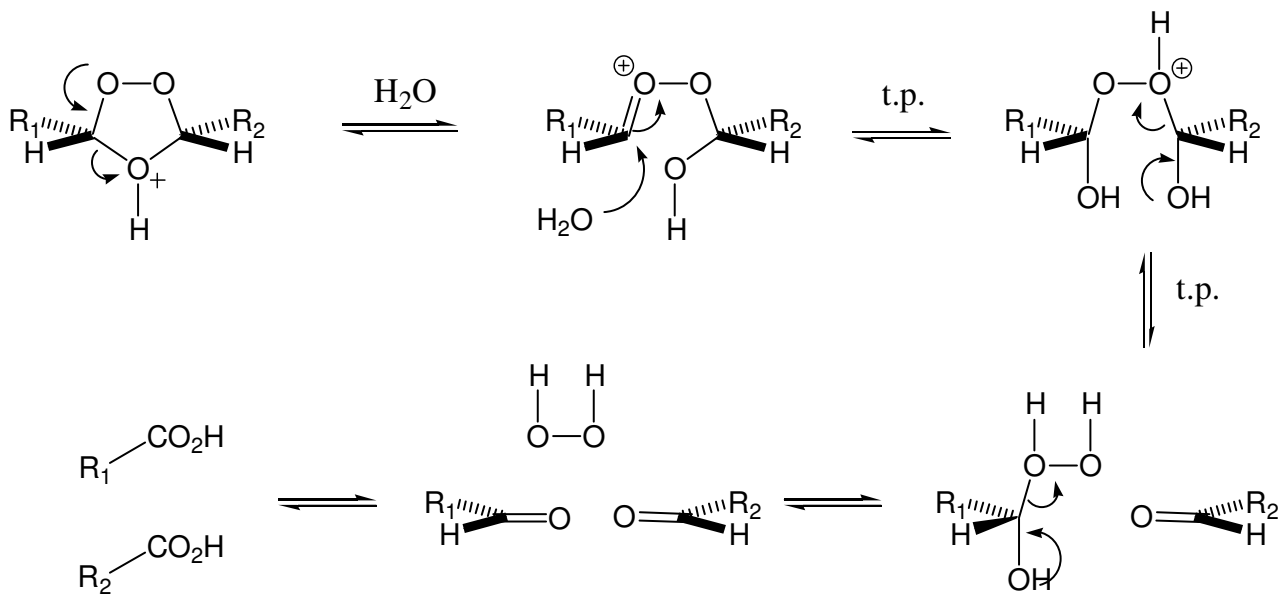
Le tétraoxyde d'osmium peut être utilisé en conjonction avec le periodate de sodium pour cliver les alcènes en deux carbonyles, via le diol. En fait, c'est le periodate qui clive le diol en carbonyles selon le mécanisme ci-dessus. Si deux équivalents de periodate sont utilisés, le tétraoxyde d'osmium peut être utilisé en quantité catalytique puisqu'un équivalent de  $\text{IO}_4^-$  servira à réoxyder l'osmium.

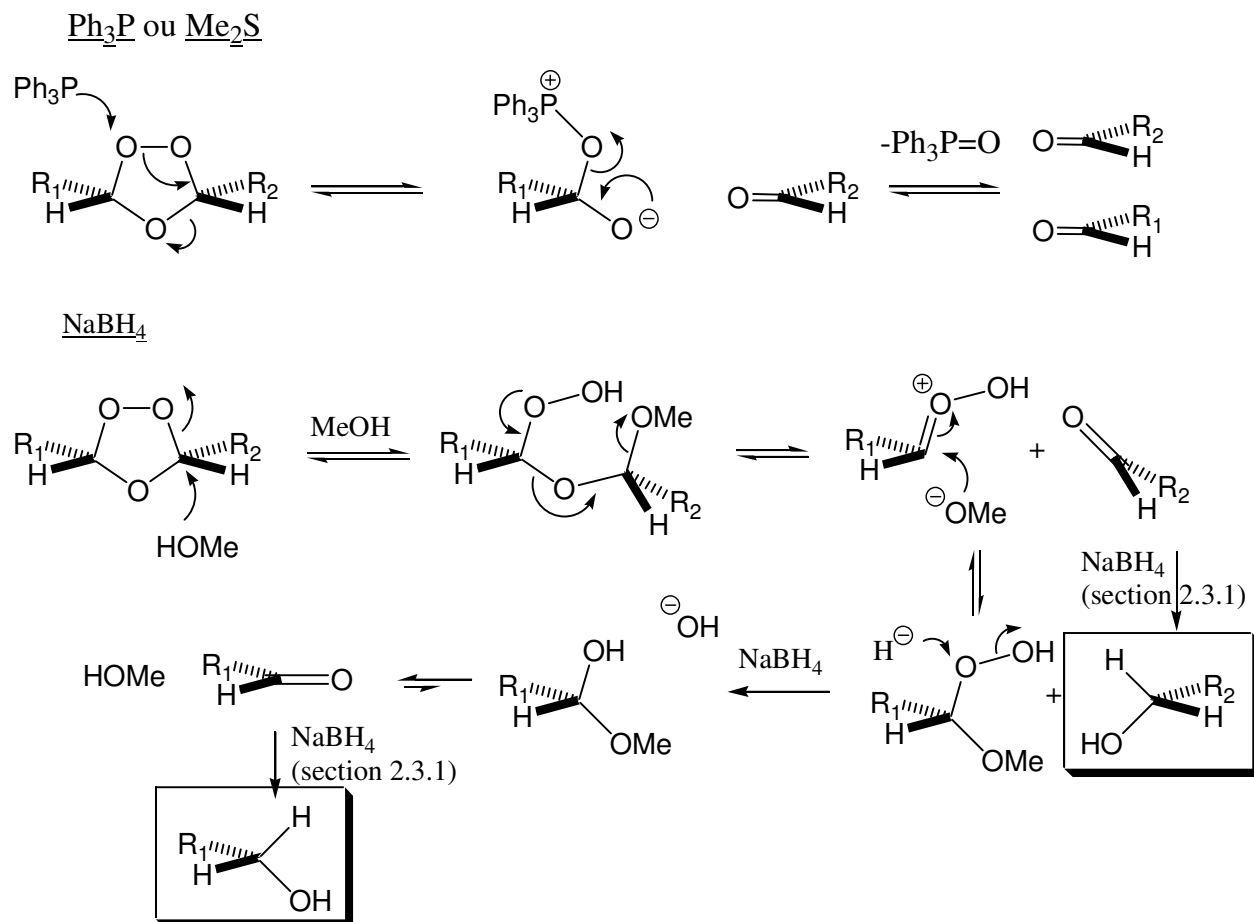


L'ozone est fabriqué en faisant passer de l'oxygène sec à travers un arc électrique. Des concentrations allant jusqu'à 4% d'ozone peuvent être produites et l'air prend l'odeur caractéristique des arcs électriques (dû à l'ozone). L'ozone est un agent dipolaire qui additionne très rapidement sur les alcènes pour donner initialement un intermédiaire appelé molozone. Celui-ci réarrange en ozonide ou, dans certains cas, en un ozonide polymérique. Ces derniers sont rarement isolés mais plutôt transformés directement en produit par l'action de l'eau ou d'agents réducteurs.

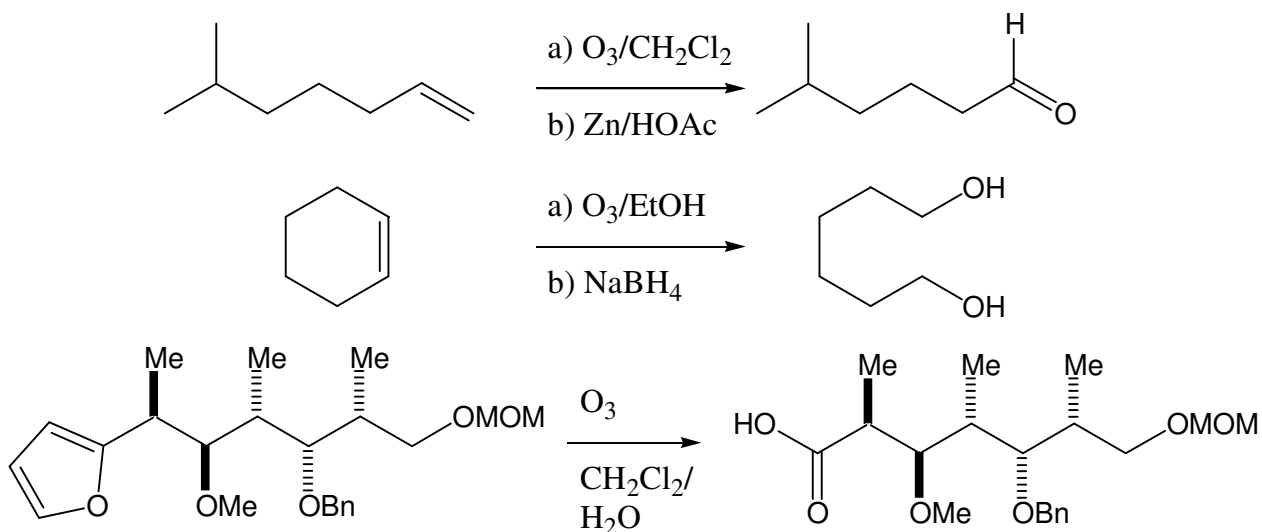


L'eau hydrolyse l'ozonide pour former deux carbonyles et une molécule de peroxyde d'hydrogène. Si un aldéhyde est formé, il sera oxydé en acide carboxylique par le peroxyde. Il convient alors d'ajouter un agent réducteur comme le zinc métallique ou de faire un "work-up" en conditions réductrices avec la triphénylphosphine ou le diméthylsulfure ou bien encore l'hydrogène sur catalyseur de palladium. Des alcools peuvent être formés en choisissant le borohydure de sodium comme agent réducteur.





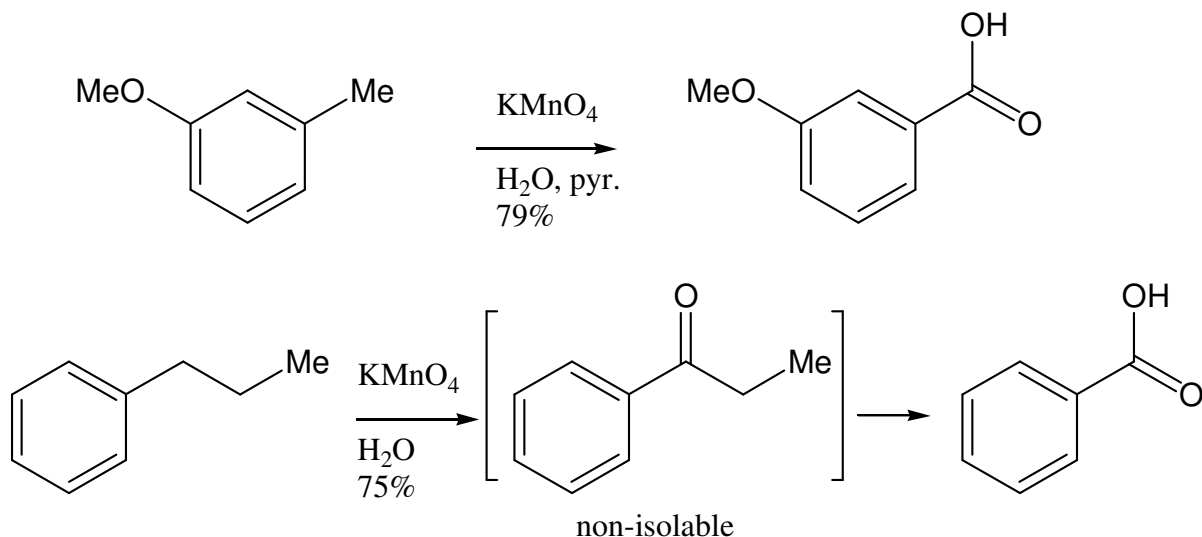
L'ozone est un réactif très électrophile. Les doubles liaisons les plus riches en électrons vont donc réagir plus rapidement, sauf si l'effet stérique vient perturber cet ordre. La réaction est souvent conduite dans le dichlorométhane ou l'éthanol comme solvant à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Quelques exemples sont fournis.



### 3.3 Oxydation allylique (pp. 564 et 645)

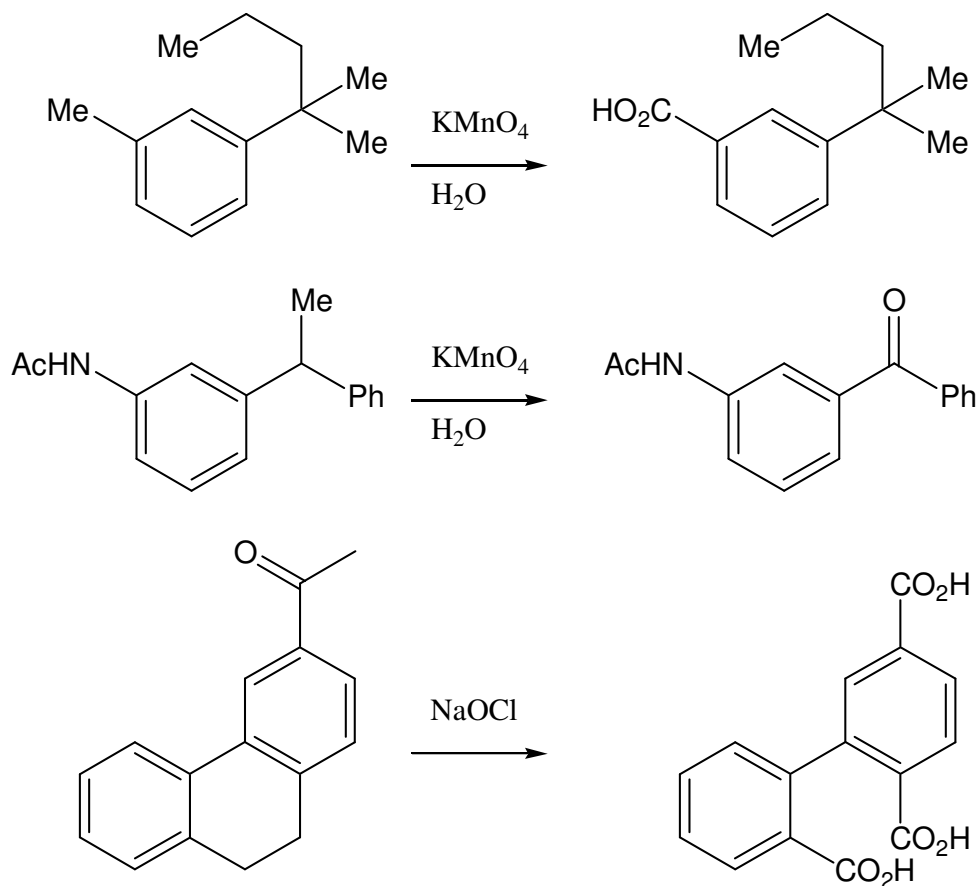
Certains oxydants puissants, comme le manganèse et le chrome, sont capables d'oxyder des groupements alkyles directement en alcool, en cétone ou en acide carboxylique. Cependant, ces groupements alkyles doivent être en position allylique, propargylique ou benzylique.

Le  $\text{KMnO}_4$ , l'acide dichromique et l'hypochlorite de sodium, clivent de façon oxydative (clivage oxydatif) les alkyles benzyliques en acides benzoïques correspondant. Les groupements méthyles sont d'abord oxydés en alcool, puis en aldéhyde, et enfin en acide carboxylique. L'aldéhyde n'est pas isolable. Un alkyle plus substitué est d'abord oxydé en alcool, puis en cétone, mais celle-ci n'est pas isolable non plus et l'arylalkylcétone est oxydée en acide carboxylique. Il faut comprendre que la première oxydation qui transforme le méthyle ou l'alkyle en alcool benzylique est plus difficile que les oxydations subséquentes. Il est donc logique qu'un oxydant, suffisamment puissant pour oxyder une position benzylique, oxyde facilement les intermédiaires alcools et aldéhydes qui sont produits.



Presque toutes les chaînes alkyles peuvent être clivées à l'exception des groupements *t*-butyles qui ne sont pas touchés. Si un groupement phényle se trouve en  $\alpha$  de la position benzylique, alors la diarylcétone est produite et isolée. Le ou les groupements alkyles peuvent faire partie d'un cycle comme dans l'exemple au bas du schéma suivant.

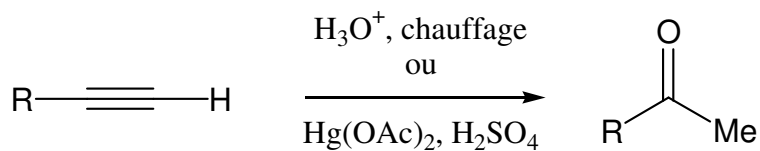
Il est important de noter que du point de vue de la synthèse de produits naturels, il serait illogique d'introduire une chaîne alkyle complexe (par la substitution électrophile aromatique, par exemple, que vous avez vue en chimie organique I) et ensuite de la cliver oxydativement. Il serait plus logique d'introduire un simple méthyle pour cela.



Le mécanisme n'est pas complètement élucidé. Cependant, l'oxydation montre un effet isotopique du deutérium de 6.4 (voir en annexe), ce qui met en évidence soit un intermédiaire radicalaire (Ar-CHR $\cdot$ ) ou encore cationique (ArCHR $^+$ ). Les deux cas expliquent l'effet isotopique et sont en accord avec l'ordre de facilité d'oxydation des alkyles qui est : -CH<sub>2</sub>Ar > -CHR<sub>2</sub> > -CH<sub>2</sub>R > -CH<sub>3</sub>.

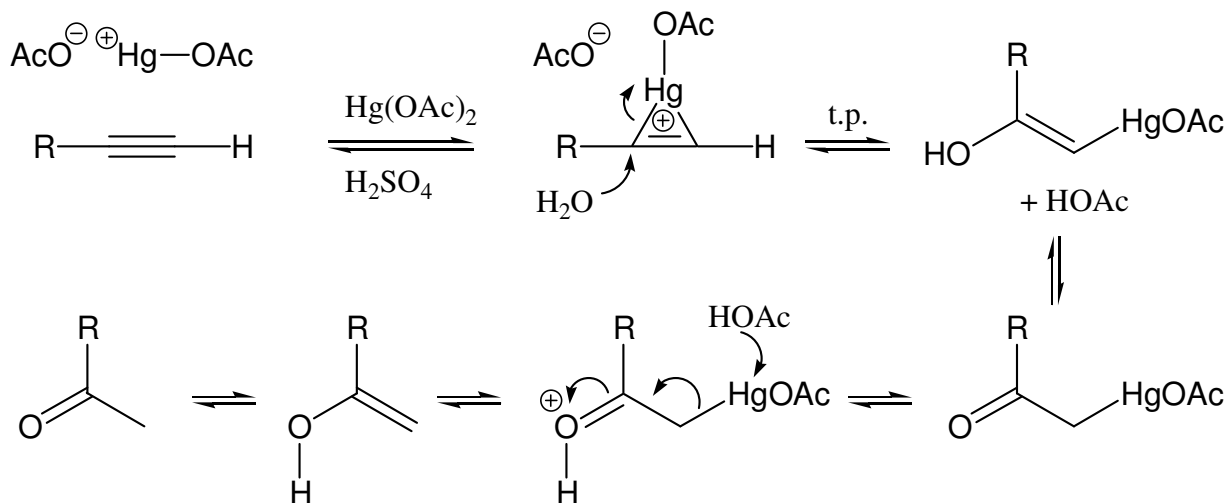
### 3.4 Hydrolyse d'alcynes

Les alcynes terminaux conduisent à une méthylcétone lorsqu'ils subissent l'hydrolyse. Bien qu'il soit possible d'hydrolyser un alcyne simplement avec de l'eau et un acide fort, il est préférable d'utiliser un sel de mercure. La réaction se nomme **l'oxymercuration** des alcynes.

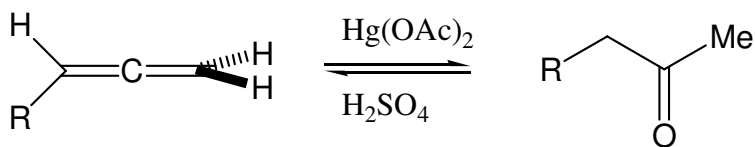




Le mécanisme est décrit ci-dessous. Vous verrez en détails l'oxymercuration des alcènes et des alcynes en chimie organique III. L'attaque de l'eau sur l'ion mercurium se fait là où la charge positive est la plus développée (i.e. sur le carbone le plus substitué).

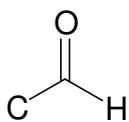


Apprentissage par problème (APP) 3.3 : Les allènes sont des molécules qui ressemblent aux alcynes en ce sens que le carbone central est lui aussi hybridé sp. Leur oxymercuration mène aussi à une cétone. Proposez un mécanisme pour cette réaction?

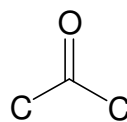


#### 4. Additions nucléophiles sur les carbonyles: aldéhydes et cétones (Clayden, chapitre 6)

Les aldéhydes et les cétones sont des carbonyles flanqués de groupements alkyles, aryles ou d'hydrogènes. Les aldéhydes ont toujours un hydrogène (le formaldéhyde en a deux) et un groupement carboné tandis que les cétones ont 2 groupements carbonés.



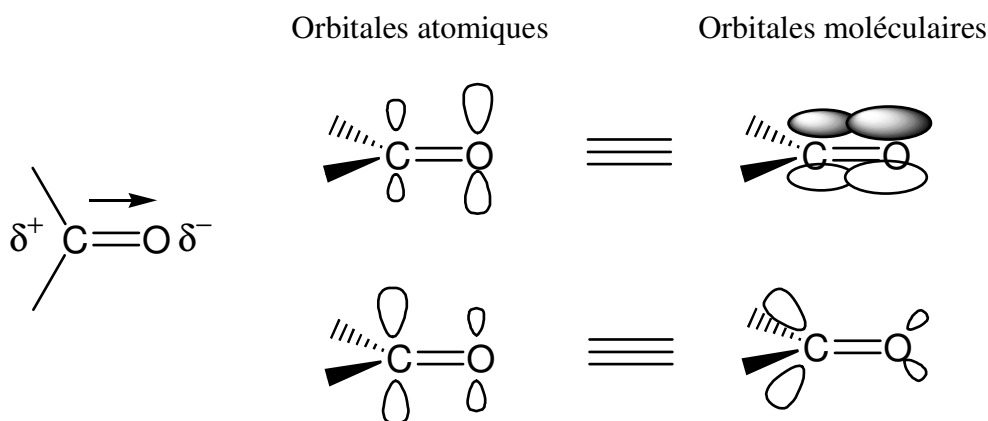
Aldéhyde



Cétone

#### 4.1 Réactivité de la fonction carbonyle.

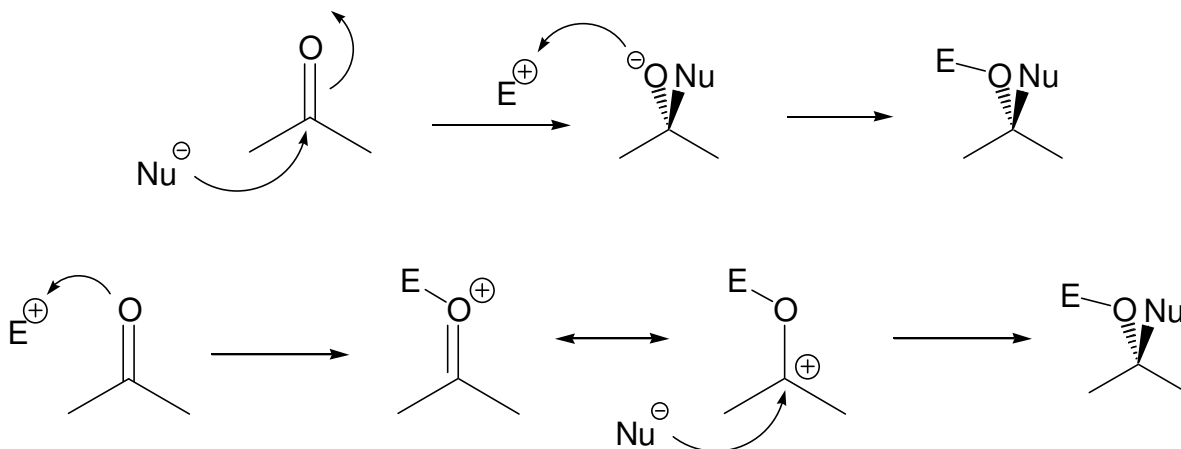
La réactivité du lien C=O peut être comprise en analysant sa polarité. Comme l'oxygène est plus électronégatif, il y a une densité d'électrons plus élevée sur ce dernier. Ceci génère un dipôle permanent dans la direction de l'oxygène. Le lien  $\pi$  est le plus réactif et se compose d'une orbitale liante et d'une orbitale antiliante. L'orbitale liante est riche en électrons sur l'oxygène et réagira avec des électrophiles. L'orbitale antiliante est dépourvue d'électron avec un coefficient plus grand sur le carbone et réagira avec des nucléophiles. Il est donc évident que l'oxygène réagira avec des électrophiles alors que le carbone sera attaqué par des nucléophiles.



##### 4.1.1 Additions électrophiles et nucléophiles.

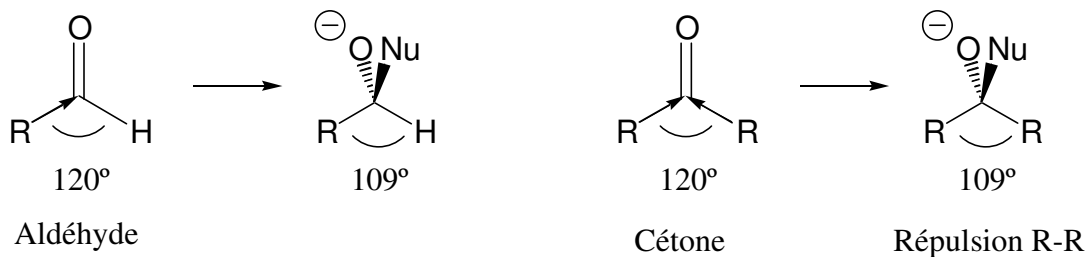
Le carbonyle peut réagir selon 2 mécanismes différents, c'est-à-dire que l'addition d'un nucléophile peut précéder l'addition de l'électrophile, ou encore que la réaction peut se faire par addition préalable d'un électrophile sur l'atome d'oxygène suivie par l'attaque du nucléophile sur le carbone. Le nucléophile dans le mécanisme 1 devra être plus réactif que son homologue dans le mécanisme 2.

L'électrophile dans le mécanisme 2 devra être plus fort que son homologue dans le mécanisme 1. Il est donc possible d'avoir une addition catalysée par une base ou un acide. NOTEZ que la réaction, peu importe son mécanisme, s'appelle "addition nucléophile sur un carbonyle" puisque la transformation la plus importante est l'addition sur le carbone.



#### 4.1.2 Différence de réactivité entre cétones et aldéhydes.

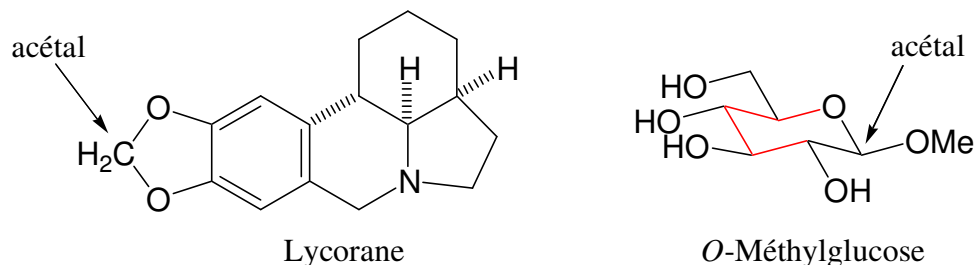
Plus le carbone sera déficient en électrons, plus le carbonyle sera réactif. Il s'ensuit que les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones à cause de l'effet donneur des groupements alkyles. Aussi, les cétones sont plus stériquement encombrées. De plus, après l'addition du nucléophile, l'angle entre les groupements sur le carbone diminue. Donc, l'effet stérique entre eux augmente, et comme cet effet est pire entre deux groupements alkyles qu'entre un alkyle et un hydrogène, le produit d'addition sur les cétones est moins stable (donc la réaction est moins favorisée).



## 4.2 Addition nucléophile des composés oxygénés et sulfurés (chapitre 14)

Apprentissage par problème (APP) 4.1: La lycorine est un alcaloïde présent dans les bulbes de jonquilles et autres plantes de la famille *amaryllis* (*Amaryllidaceae*). Elle inhibe la biosynthèse de

l'acide ascorbique (vitamine C), la division cellulaire, l'ADN polymérase et la synthèse de protéine. Si vous vouliez synthétiser le lycorane (parent de la lycorine) ou si vous vouliez synthétiser un glycoside (dérivé du glucose, par exemple), alors il vous faudrait savoir fabriquer des cétaux ou acétaux.

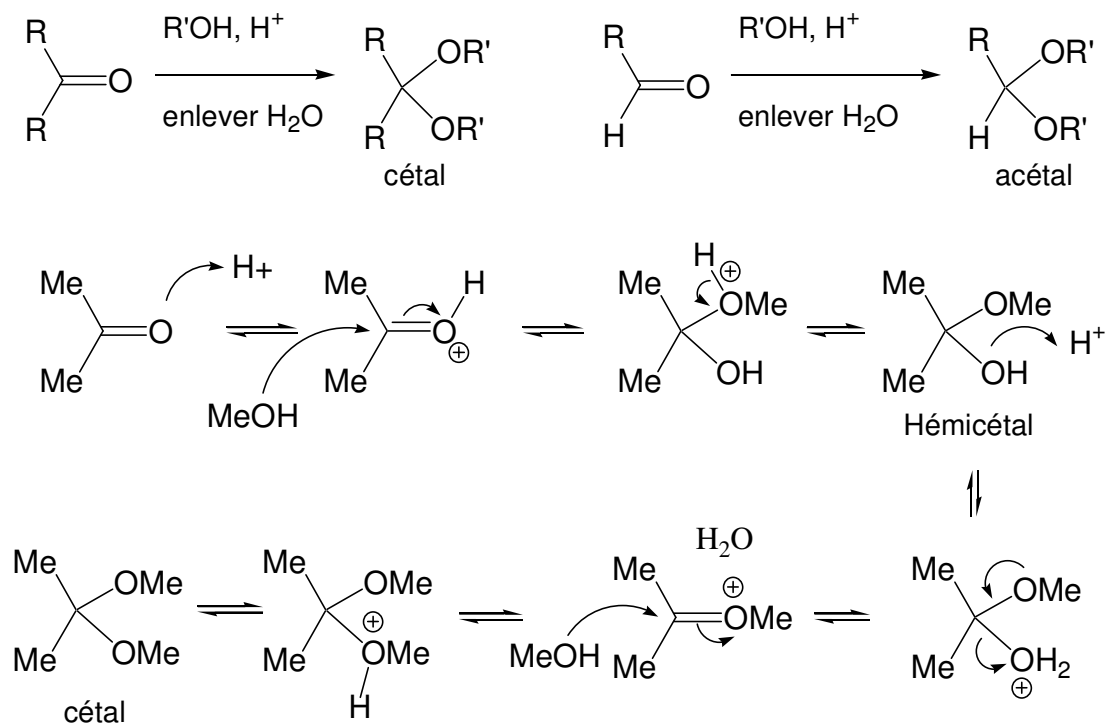


Un cétaux et un acétal se composent d'un carbone portant **deux liens simples avec l'oxygène**. Les deux autres liens du carbone d'un acétal doivent être avec un hydrogène et un carbone (ou deux hydrogènes), tandis que le carbone d'un cétaux doit être lié avec deux autres carbones. Tout le reste peut être n'importe quoi. Par exemple, le lycorane et le *O*-méthylglucose possèdent chacun un acétal, le premier portant deux hydrogènes et l'autre un hydrogène et un carbone. Le fait que ce carbone et un des oxygènes de l'acétal soit liés (en rouge), ne change en rien la fonction acétal.

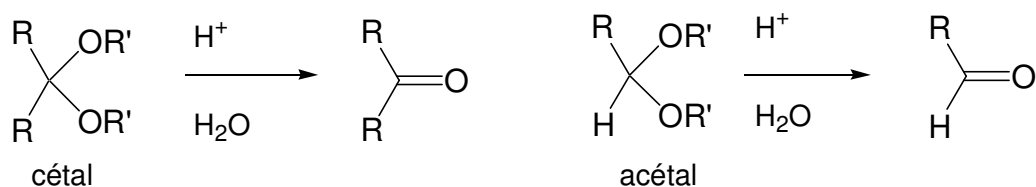


Certains composés oxygénés, comme les alcools, et certains composés sulfurés, comme les thiols, sont autant des acides faibles que des bases et des nucléophiles peu réactifs. En présence d'un aldéhyde ou d'une cétone, ils ne réagiront pas, sauf si une trace d'acide ou de base est présente. Nous commençons d'abord avec l'addition d'alcools sur un carbonyle pour donner initialement un hémiacétal puis un acétal dans le cas d'aldéhydes et un hémicétal puis un cétaux dans le cas des cétones. Bien que la formation d'un lien sigma carbone-oxygène soit favorable d'un point de vue enthalpique (énergie des liens), les hémiacétaux et hémicétaux sont généralement instables et l'équilibre tend vers les produits de départ i.e. les cétones (ou aldéhydes) et alcools. La raison principale est une entropie moins élevée et une meilleure solvation du système à deux molécules (produits de départ) plutôt qu'une seule molécule (hémicétal ou hémiacétal). La formation de l'acétal final passe par la protonation de la fonction OH sur l'hémiacétal. Le départ de H<sub>2</sub>O est favorisé par la présence du groupement donneur alkoxy (OR) qui stabilise le carbocation qui en résulte. Par la suite, une autre molécule d'alcool vient se fixer sur le carbone de l'ion carbonium pour donner, après perte d'un proton, l'acétal désiré. Le mécanisme est identique pour les cétaux. Cependant il est rare que l'équilibre penche en faveur des produits finaux (encore une fois pour des raisons d'entropie de réaction) et pour forcer la réaction à se compléter, il faut

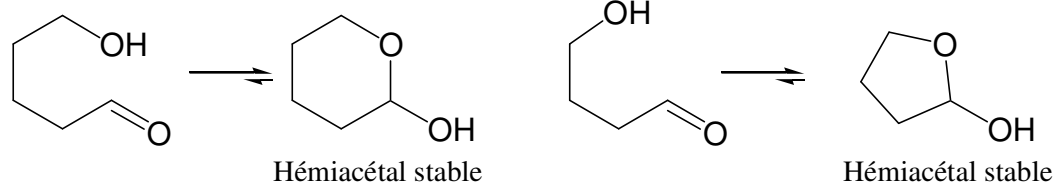
retirer l'eau du milieu par distillation ou piégeage, ou bien encore mettre un large excès de l'alcool ou distiller l'acétal lors de sa formation.



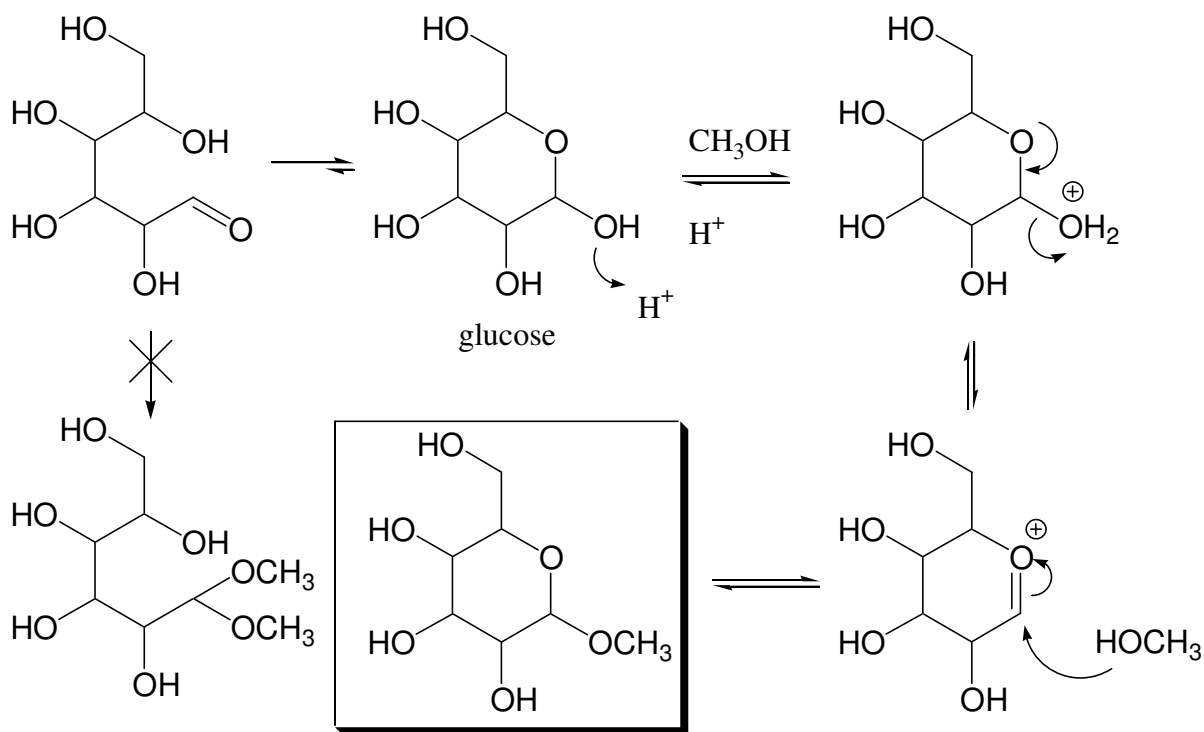
La réaction inverse, l'hydrolyse des cétales et acétales, passe par le mécanisme exactement inverse et doit être réalisée en présence d'eau. L'hydrolyse jouit d'un avantage puisque l'équilibre tend naturellement vers les produits carbonylés. Il est donc inutile de retirer l'alcool formé pendant la réaction.



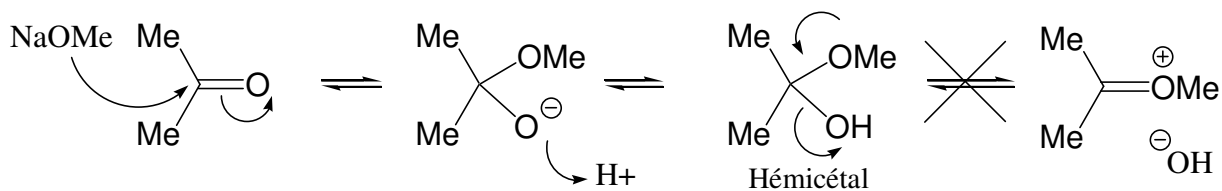
Seuls les hémiacétales ou hémicétales cycliques sont stables grâce à l'entropie de réaction qui est plus faible. Les hémiacétales à cinq membres sont particulièrement stables et ces molécules existent souvent à plus de 99% sous forme hémiacétal. Ici, au lieu de convertir deux molécules en une, on convertit une molécule en une, ce qui explique l'entropie plus basse.



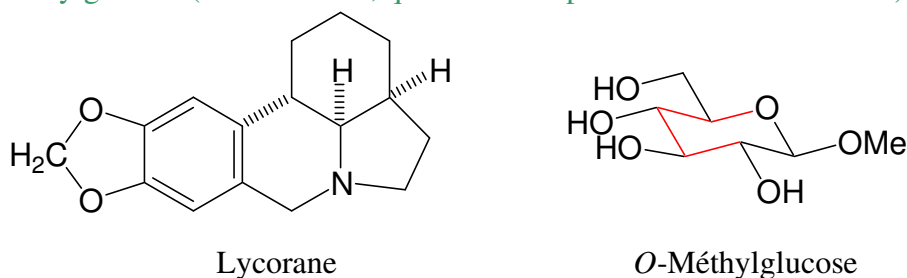
Les sucres sont des hémiacétals cycliques stables. Leur réaction avec un alcool en présence d'acide donne lieu à un acétal cyclique (plutôt qu'un acétal acyclique) puisque la formation d'un composé cyclique est généralement favorisée grâce à son entropie moins élevée. La formation du composé acyclique, i.e. la formation de l'acétal avec deux molécules d'alcools, est entropiquement défavorisée parce qu'elle convertit trois molécules en deux (en comptant l'eau formée).



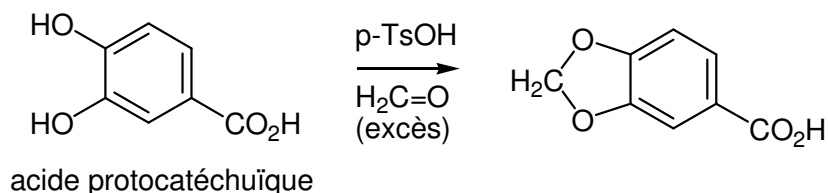
La catalyse basique donne lieu à des hémiacétals ou hémicétals qui ne peuvent pas continuer à réagir pour donner un acétal ou un cétal. Ceci est dû au groupement hydroxyle (OH) qui n'est pas un suffisamment bon groupe partant dans ces conditions et ne permet donc pas la génération de l'ion carbonium nécessaire à l'achèvement de la réaction. Ceci est aussi vrai pour les cétals et acétals: ceux-ci sont stables en milieu basique, même fort, et ne peuvent donc pas être hydrolysés en milieu basique.



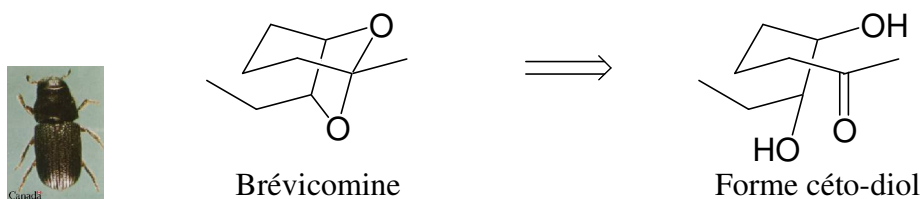
APP 4.1 (suite): maintenant que vous connaissez les cétales et acétales, comment prépareriez-vous la lycorine et le *O*-méthylglucose (autrement dit, quels sont les précurseurs de ces acétales).



Vous vous rappelez de la synthèse du lycorane par Pearson et son groupe (voir chapitre 2). Leur produit de départ est issu de l'acide protocatéchuïque (un des monomères du tannin, entre autres). La formation de l'acétal se fait avec le formaldéhyde en excès. Le reste de la synthèse sera vu au chapitre 5.

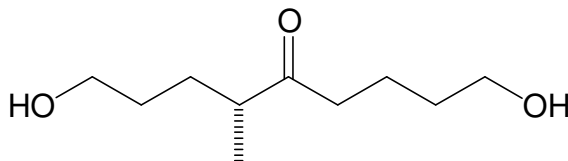


APP 4.2: La brévicomine est une phéromone d'agrégation de la coquerelle des pins de l'ouest (Western Pine beetle). La coquerelle est un fléau car elle attaque les pins en faisant, pour ses œufs, des galeries qui peuvent atteindre une taille de 90 cm. Il est donc intéressant de pouvoir synthétiser la phéromone qui peut être utilisée comme agent de contrôle de cet insecte. La brévicomine contient elle-même une fonction cétal (pouvez-vous l'identifier?), ce qui veut dire qu'elle pourrait être formée par la cétalisation du céto-diol correspondant. Mais comment la cétone pourra-t-elle survivre à toutes les réactions requises dans la synthèse?



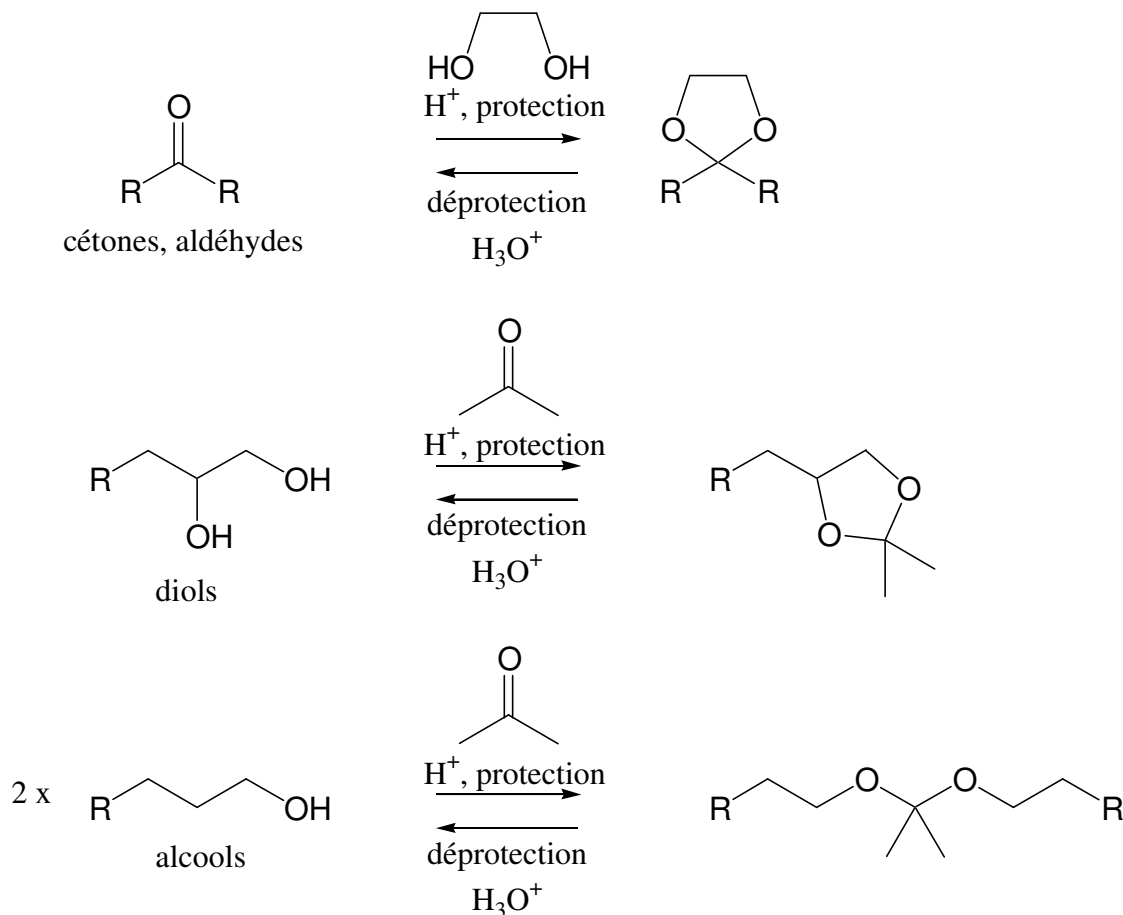
COMPRENDS-TU SANS DESSIN ?

- i) Montrez l'équilibre en les deux formes chaises du *O*-méthylglucopyranose.
- j) Dessinez une autre conformation de la brévicomine. Tournez-la ensuite de  $+120^\circ$  sur l'axe 'z', puis amusez-vous à la tourner d'autres façons.
- k) Dessinez en 3 dimensions le lycorane (voir p.103).
- l) Dessinez la forme cétal du diol suivant. Montrez la conformation la plus stable dans laquelle chaque oxygène est axial par rapport à l'autre cycle.
- m) Dessinez l'autre conformation chaise-chaise du même cétal (i.e. par changement de conformation des deux chaises).



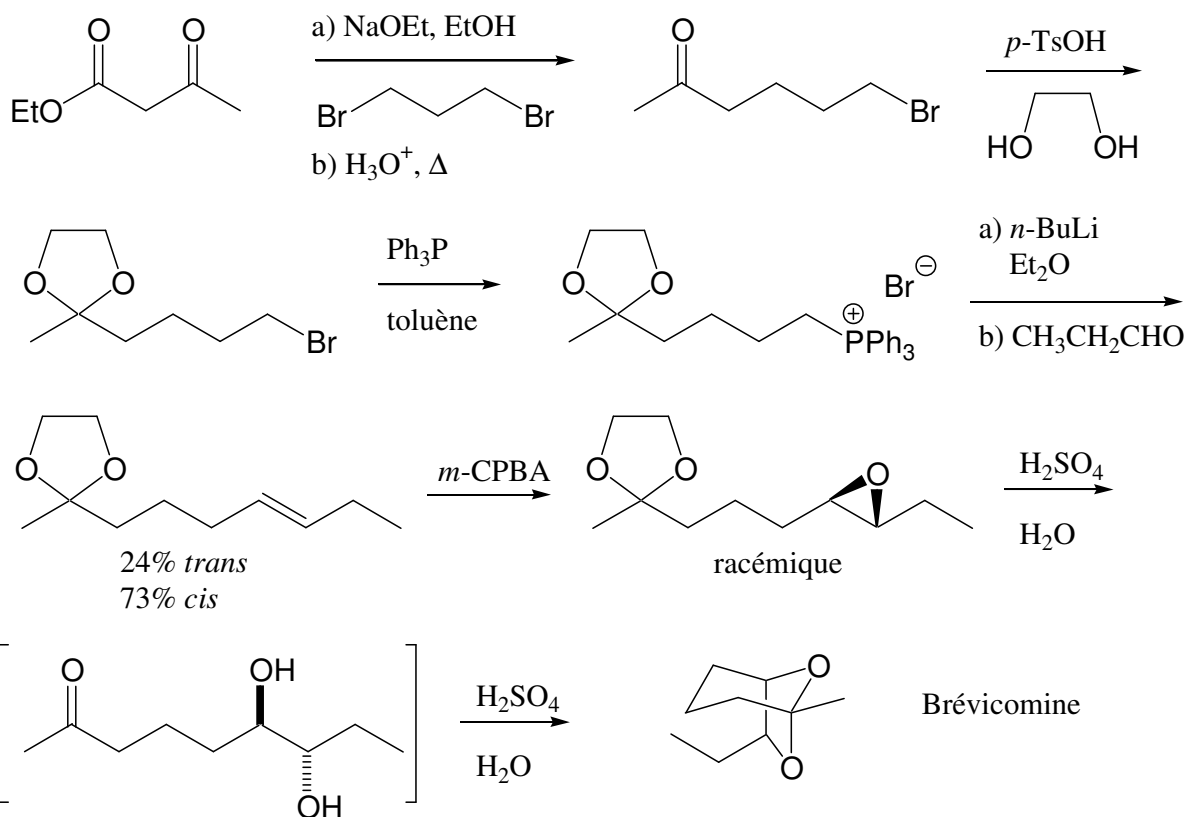


Puisque les cétales et acétales sont stables en milieu basique, même fort, mais qu'ils sont hydrolysables en milieu acide aqueux, il est parfois intéressant d'utiliser l'acétal ou le cétal comme groupement protecteur temporaire d'un aldéhyde, d'une cétone, ou même d'un alcool (ou diol) qui pourrait réagir en milieu fortement basique ou nucléophile durant une séquence synthétique. En fait, les cétales et acétales sont surtout utilisés comme **groupement protecteur** en synthèse organique puisque les fonctions carbonyle et alcool sont parmi les plus réactives. L'acétal représente une forme masquée, protégée des fonctions carbonyle et alcool.

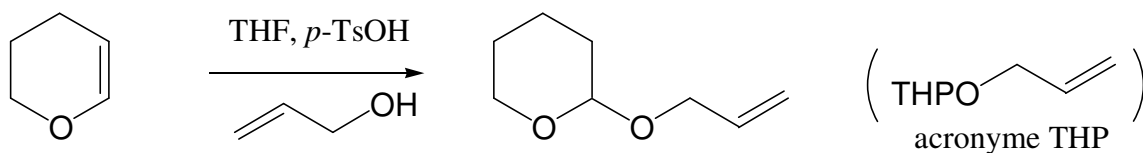


La synthèse de la brévicomine débute avec l'acétoacétate d'éthyle commercialement disponible. Le produit de départ est alkylé et décarboxylé (chapitre 3). La fonction cétone ne résistera pas à la réaction de Wittig (section 4.5.4) que les auteurs ont planifiée. Donc, ils la protègent sous forme de cétal cyclique. Ce dernier est stable en milieu fortement basique. Le réactif de Wittig est préparé et la réaction de Wittig donne un mélange d'alcènes *cis* et *trans*. Seul le *trans* est époxydé car la stéréochimie de l'époxyde est importante pour la brévicomine. L'ouverture de l'époxyde (chapitre 6) donne le céto-diol et puisque ce dernier se retrouve en conditions acides, il cyclise spontanément (pourtant, il y avait de

l'eau dans le milieu réactionnel, alors comment se fait-il que le cétal se soit formé quand même? Réponse: il est cyclique! L'équilibre tend vers les produits finaux et il n'y a nul besoin d'enlever l'eau).

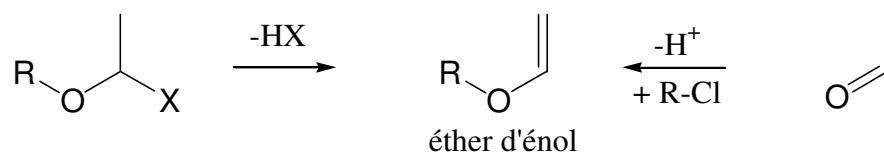


APP 4.3 Le tétrahydropyrane est l'un des groupes protecteurs les plus utilisés pour la protection d'alcools normaux. Voici comment on le forme. Écrivez son mécanisme.

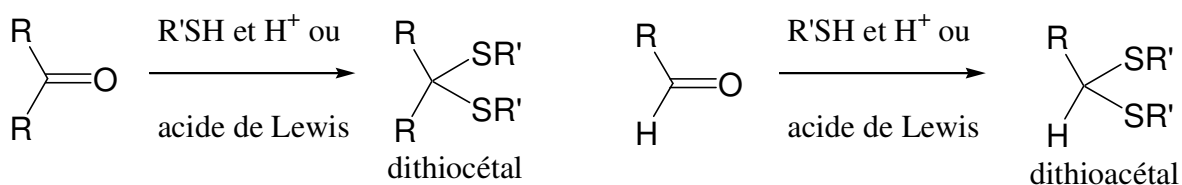


Vous venez de voir que les acétals et cétales peuvent aussi être formés à partir d'un **éther d'énol**. L'éther d'énol est souvent produit à partir d'un carbonyle. Il s'agit donc de la même réaction, à toute fin pratique, sauf que l'éther d'énol est un intermédiaire. Cependant, cette façon de faire présente deux différences: elle requiert une quantité stoechiométrique de l'acide, et il n'y a pas d'eau ou d'alcool produit, donc nul besoin de déplacer l'équilibre en enlevant l'eau.

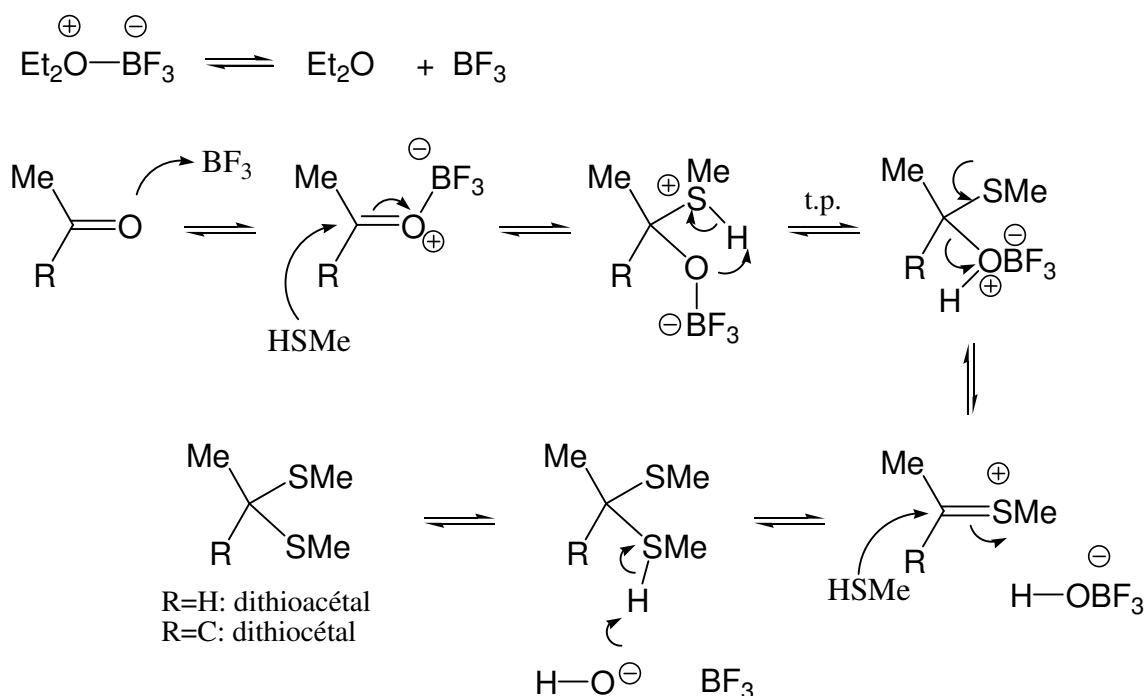
Ces réactions sont à titre informatif seulement.



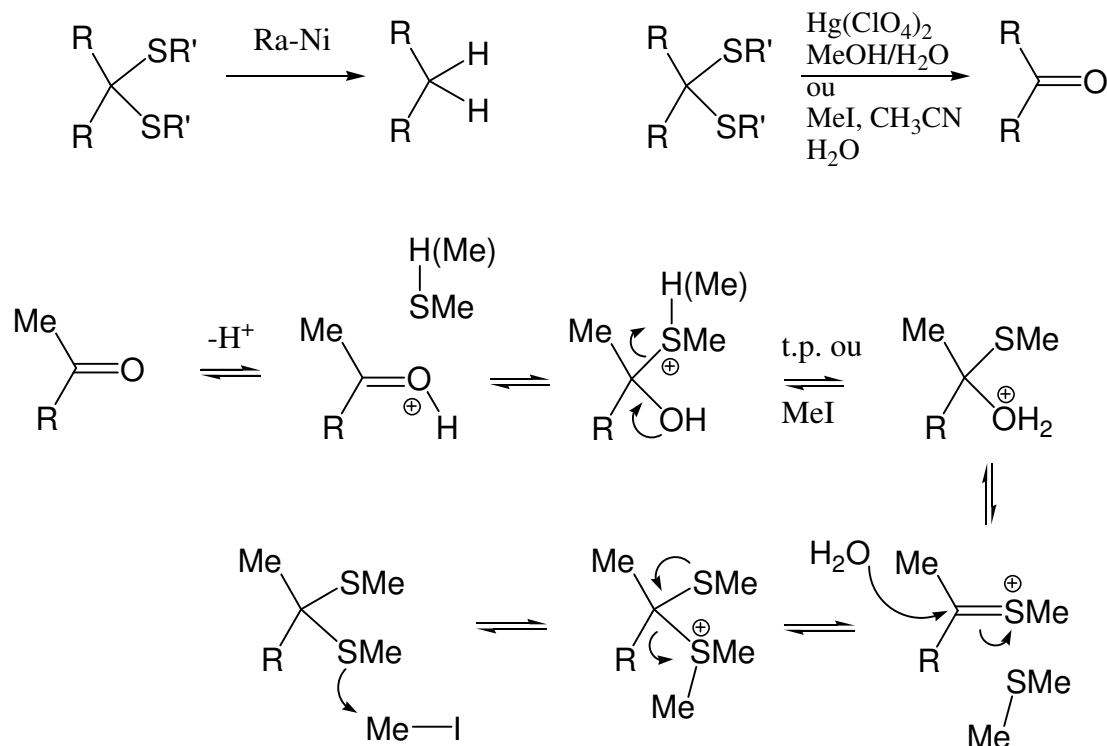
Les thiols sont beaucoup plus nucléophiles que leurs homologues oxygénés. Ceci est dû au doublet d'électrons libres qui est moins bien retenu et donc plus disponible. On parle de bases de Lewis **molles** alors que les alcools sont des bases plus **dures** (on étudiera ce concept plus en détails au chapitre 6).



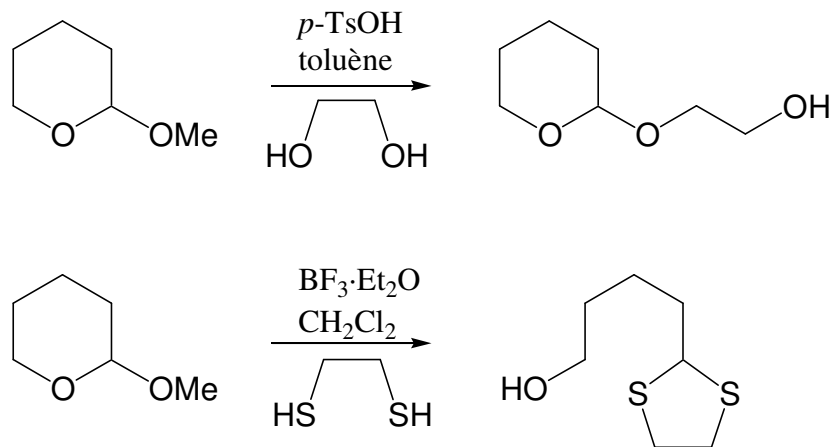
Les acides de Brønsted comme le HCl, de même qu'un acide de Lewis comme le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , peuvent catalyser la formation d'hémithioacétals et de dithioacétals (ou d'hémithiocétals et dithiocétals dans le cas des cétones). Les protons sont des acides durs et normalement les bases molles, comme les thiols, vont préférer les acides de Lewis plus mous. Un carbonyle protoné est plus dur qu'un carbonyle chélaté avec un acide de Lewis. Les dithioacétals et dithiocétals sont stables en milieu basique tout comme leurs homologues oxygénés.



Contrairement aux cétales et acétales, les dithioacétales et dithiocétales peuvent être réduits en alcanes par le nickel de Raney (Ra-Ni). Leur hydrolyse en cétones ou aldéhydes requiert des conditions spéciales avec le mercure ou l'iodométhane mais nous ne verrons pas le mécanisme de ces réactions. Ceci est encore dû au fait que le soufre est une base molle et la protonation des dithioacétales et dithiocétales est lente et difficile.

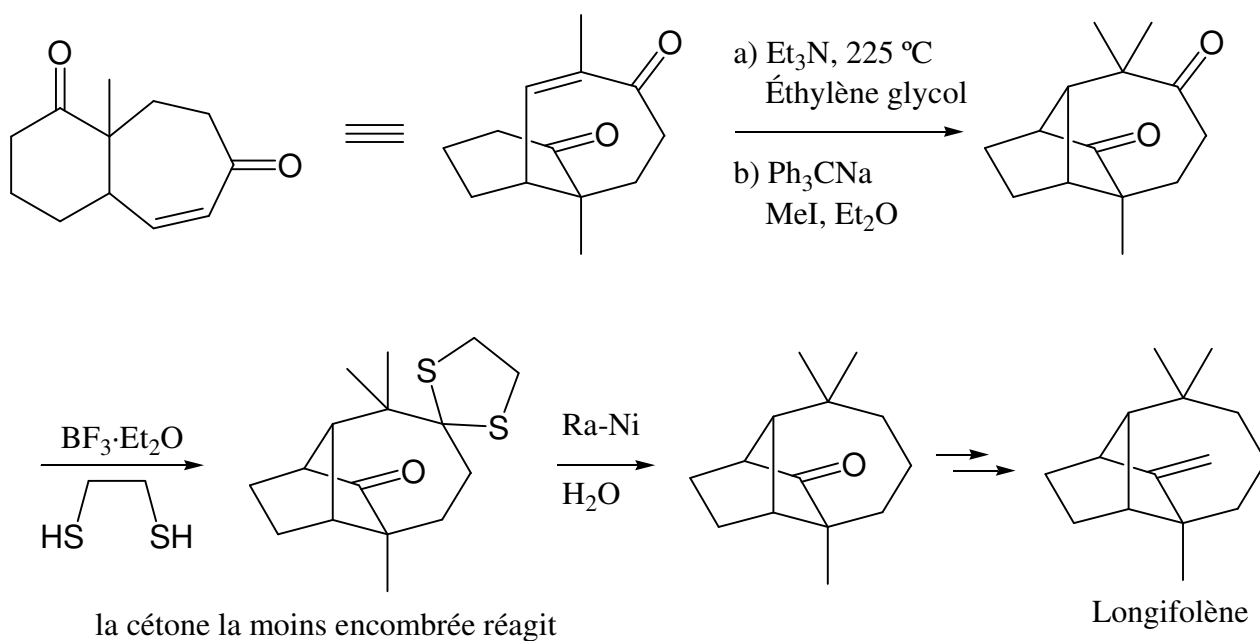


APP 4.4 Comment expliquez-vous la différence entre ces deux réactions?



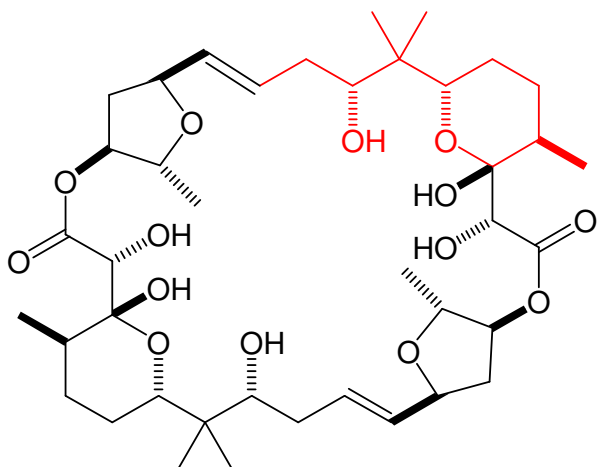
APP 4.5 Quels avantages pouvons nous tirer du fait qu'un dithiocétal est réductible en alcane?

Les produits naturels contenant un dithioacétal ou dithiocétal sont plus rares que ceux contenant un acétal ou un cétal. Cependant, les thioacétals sont très utilisés en synthèse organique car ils sont d'excellents groupes protecteurs. Ils ont l'avantage d'être alkylés (section 3.4) et d'être réduits en alcanes. Par exemple, le longifolène (un constituant des huiles essentielles du pin qui est utilisé en parfumerie pour son odeur de 'bois de pin et de balsam' et aussi comme plastifiant dans certaines résines synthétiques) est synthétisé à partir d'une réaction de Michael (chapitre 3). Par la suite, un des carbonyles est réduit en alcane via un dithiane. En regardant le logifolène, on s'aperçoit qu'il est dénué de groupes fonctionnels et qu'il est nécessaire d'en introduire pour sa synthèse (puisque seuls les groupes fonctionnels réagissent). Il faut donc bien se débarrasser de (réduire) ces groupements fonctionnels par la suite. Les dithiocétals sont excellents pour cela.



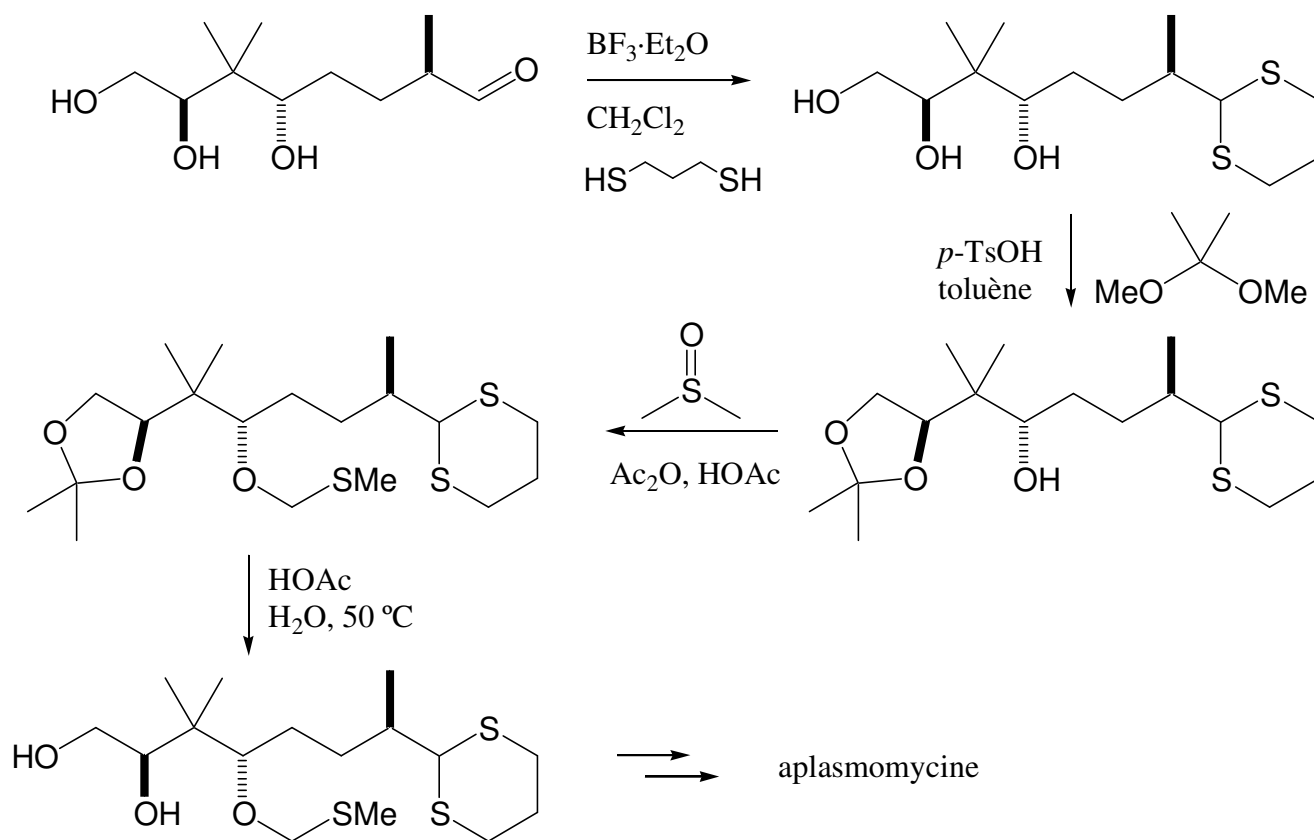
APP 4.6 Quels avantages pouvons nous tirer du fait que les dithiocétals s'hydrolysent différemment des cétals?

Voici un autre exemple qui montre l'utilisation des cétals et dithiocétals dans la même synthèse. La cible est l'aplasomycine et puisque la synthèse est très longue, je ne vous en montre qu'une petite portion. Notez les caractéristiques et les différences entre cétals et dithiocétals : l'aldéhyde de départ ne réagit qu'avec les soufres; la formation du cétal ne dérange pas du tout le thioacétal déjà en place (les soufres ne se protonent pas facilement); l'alcool restant peut être manipulé sans danger et ensuite le cétal est enlevé sélectivement (sans enlever le dithiocétal); l'inverse aurait pu se produire, i.e. qu'on aurait pu, si on l'avait voulu, enlever le dithiocétal sans hydrolyser le cétal.



Aplasmomycine

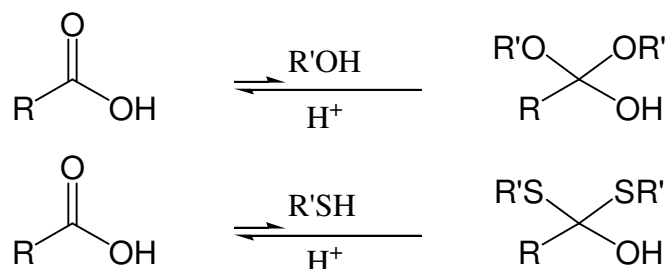
Antibiotique, inhibiteur de croissance des bactéries Gram-positives, obtenu d'une streptomycette *griseus* isolée des sédiments d'eau peu profonde dans la Baie de Sagami au Japon. L'antibiotique est coordonné à un atome de bore et fonctionne par effet ionophorique, i.e. par transport de cations métalliques à travers les membranes cellulaires.



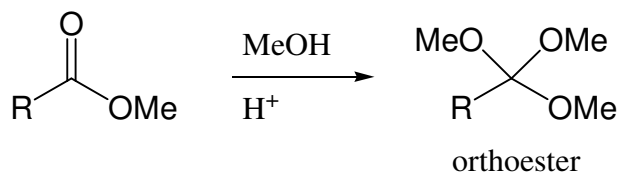
APP 4.7 Pourquoi la réaction d'acétalisation du diol-1,2 ci-haut n'a pas plutôt produit le cycle à 6-membres en acétalisant le diol-1,3?

APP 4.8 Proposez un mécanisme pour la formation du monothioacétal RO-CH<sub>2</sub>-SMe ci-haut en sachant que (à partir de) l'intermédiaire formé est (Me-S=CH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>

Avez-vous remarqué que la réaction d'acétalisation fait partie du chapitre sur les aldéhydes et cétones et pas du chapitre des acides carboxyliques et leurs dérivés? C'est parce que la formation d'acétal sur un acide carboxylique n'est pas possible. Il est facile de voir que le produit de droite est en fait un hémiacétal et qu'il perdra une molécule d'eau pour donner un ester (voir section 4.2.1)



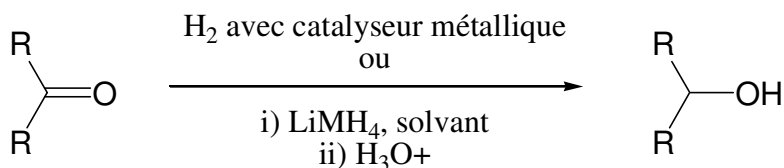
Il est possible de fabriquer des orthoesters à partir d'esters par une réaction qui s'apparente beaucoup à la réaction d'acétalisation. Les orthoesters sont beaucoup moins stables à l'acide aqueux que les acétals ou les cétals. On peut imaginer fabriquer des dithioorthoesters mais ces composés sont rarement utilisés.



### 4.3 Addition d'hydrures (H<sup>-</sup>) (Clayden chapitre 6, pp. 139-141)

#### 4.3.1 Hydrures métalliques

La réduction des cétones et aldéhydes mène aux alcools secondaires et primaires respectivement. Le bilan est une addition d'une molécule de H<sub>2</sub> sur la double liaison. Cette réaction est un pivot de la synthèse organique puisque les fonctions carbonyles et alcools sont parmi les plus communes dans les produits naturels. De plus, ces deux fonctions sont des intermédiaires synthétiques des plus utiles car non seulement elles se transforment l'une en l'autre (carbonyle en alcool, alcool en carbonyle) mais en une multitude d'autres fonctions.



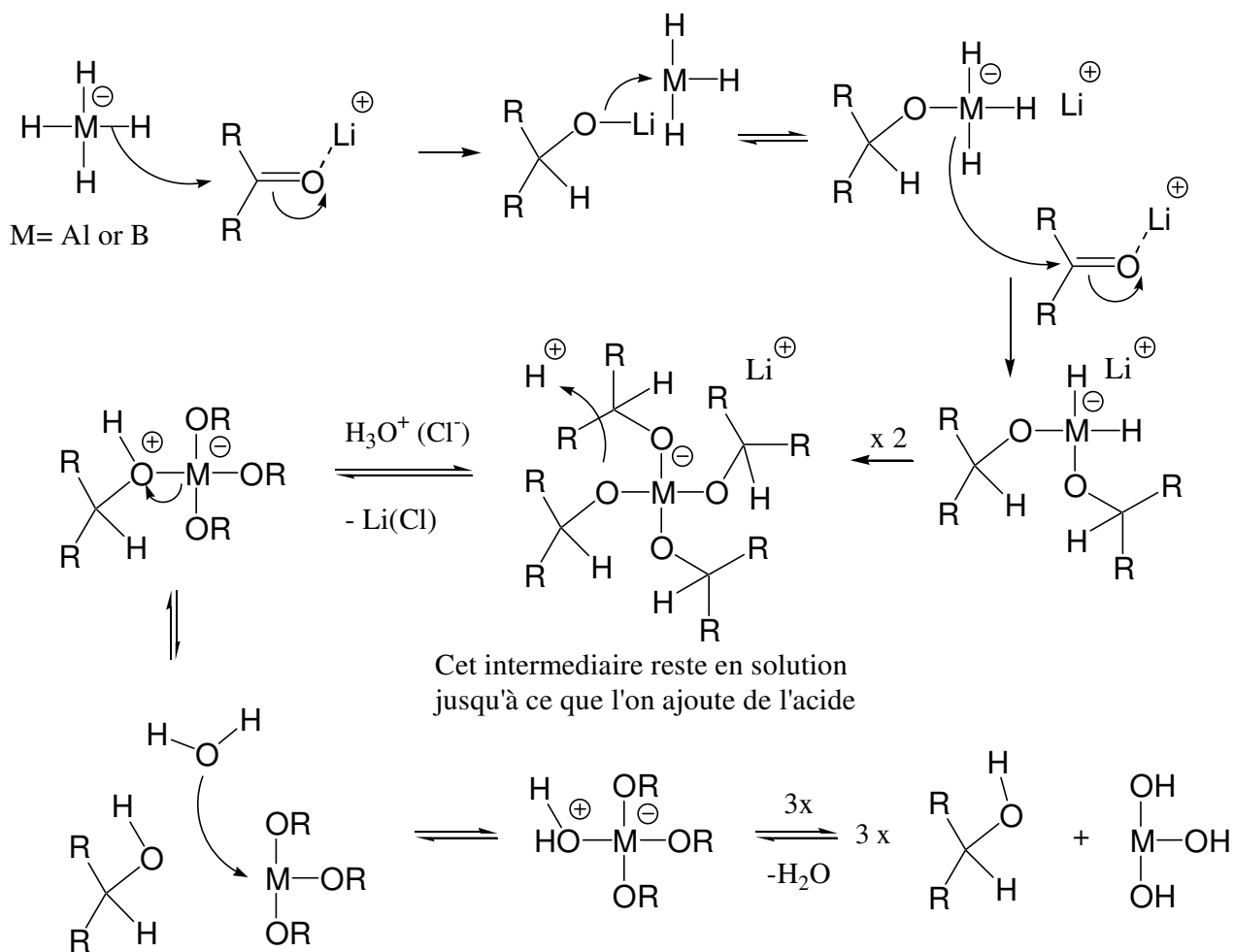
Cependant, l'utilisation de l'hydrogène moléculaire est moins fréquente car cela requiert un catalyseur métallique avec une pression d'hydrogène. Généralement, on utilise les hydrures métalliques qui sont des sources d'ion hydrure  $H^-$ . L'hydrure peut être soit une base forte ou un nucléophile, dépendamment de l'ion métallique auquel il est associé. Certains hydrures basiques ne réduisent même pas les carbonyles mais réagissent violemment avec l'eau pour donner de l'hydrogène et MOH dans une réaction acide-base. C'est le cas des hydrures de lithium, sodium et potassium. Cependant les hydrures de bore et d'aluminium sont fréquemment employés et sont de très bons nucléophiles. Le borohydrure de lithium ( $LiBH_4$ ) ou de sodium ( $NaBH_4$ ) sont des réactifs très doux qui ne réduisent efficacement que les cétones et aldéhydes, mais qui sont des bases très faibles. On peut les utiliser dans du méthanol ou de l'eau puisque la réaction acide-base est lente. L'eau à pH 3 ou moins réagira avec ces hydrures pour donner  $H_2$  et l'acide borique  $B(OH)_3$ . L'aluminohydrure de lithium ( $LiAlH_4$ ) est un nucléophile puissant qui réduit toute fonction carbonyle mais qui est aussi une base forte puisqu'il réagit violemment avec l'eau ou avec des acides pour donner  $H_2$  et  $Al(OH)_3$ . Le solvant de réduction doit donc être exempt d'humidité ou de toute source d'alcool car la réaction acide-base est plus rapide que l'attaque sur le carbonyle.

Ces hydrures sont des sources de  $H^-$  car le métal est moins électronégatif que l'hydrogène. L'aluminium, étant le moins électronégatif, possède le lien M-H le plus faible et le plus polarisé donc le plus réactif. La différence entre la basicité et la nucléophilie est souvent reliée au caractère mou ou dur de l'acide ou de la base et de l'électrophile ou du nucléophile. Le proton est un des acides les plus durs et les hydrures de lithium, sodium ou potassium sont des bases dures. Le carbonyle est relativement plus mou et préférera réagir avec les hydrures de bore ou d'aluminium qui sont beaucoup plus mous.

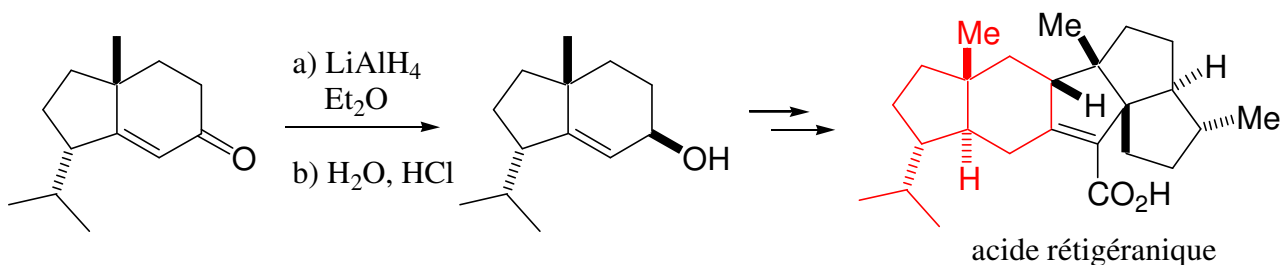
Le mécanisme est identique pour tous les hydrures métalliques et commence par une attaque de l'hydrure sur le carbonyle. Cette attaque peut se produire quatre fois puisqu'il y a quatre ions hydrures autour du métal. Cela donne lieu à une espèce aluminat ou borat qui est stable et reste en solution jusqu'à ce que l'on ajoute de l'acide, le plus souvent du HCl aqueux. Chaque alcoolate se protone et l'eau déplace l'alcool quatre fois jusqu'à production d'acide borique ou d'oxyde d'aluminat, selon le cas.

Notez que les réductions par le  $NaBH_4$  dans le méthanol donne lieu à des intermédiaires borates qui se solvolysent immédiatement dans le milieu réactionnel. L'ajout d'acide aqueux facilite l'isolation du produit final mais n'est pas nécessaire pour hydrolyser les borates.



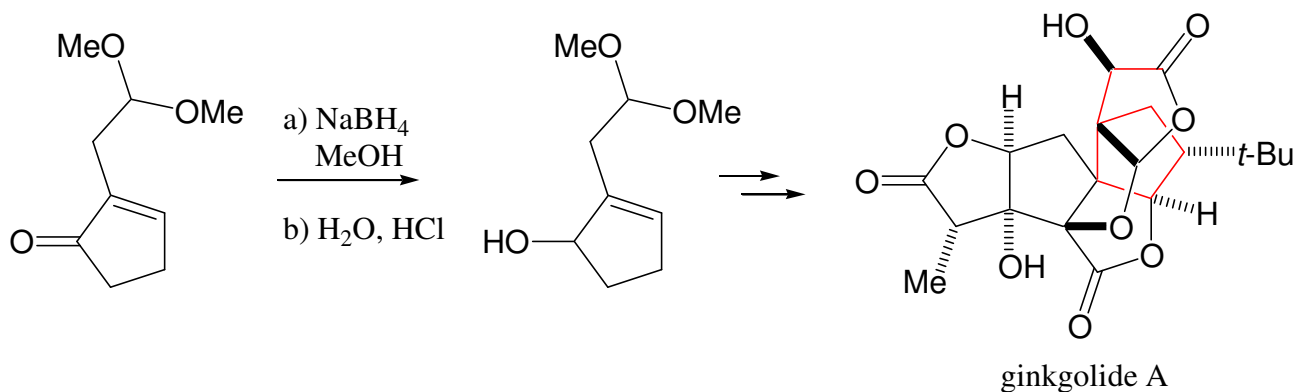


Voici des exemples de réduction par des hydrures métalliques. L'acide rétigéranique est un triterpène isolé d'un lichen poussant dans les hauteurs de l'Himalaya. À l'époque, son squelette carboné était inhabituel et représentait un défi synthétique. Cet acide a quelques propriétés biologiques et empêche la croissance chez certaines plantes.



Le ginkgolide (*Ginkgo biloba* (*Ginkgoaceae*)) est un arbre chinois très ancien dont les extraits ont des propriétés neuroprotectrices. Le ginkgolide B est un antagoniste du facteur d'activation des plaquettes, impliqué dans l'artériosclérose, et active la circulation du sang. C'est pourquoi il est devenu

si populaire depuis 15 ans. Plusieurs études ont démontré que le ginkgo biloba protège les vaisseaux sanguins et augmente leur élasticité.

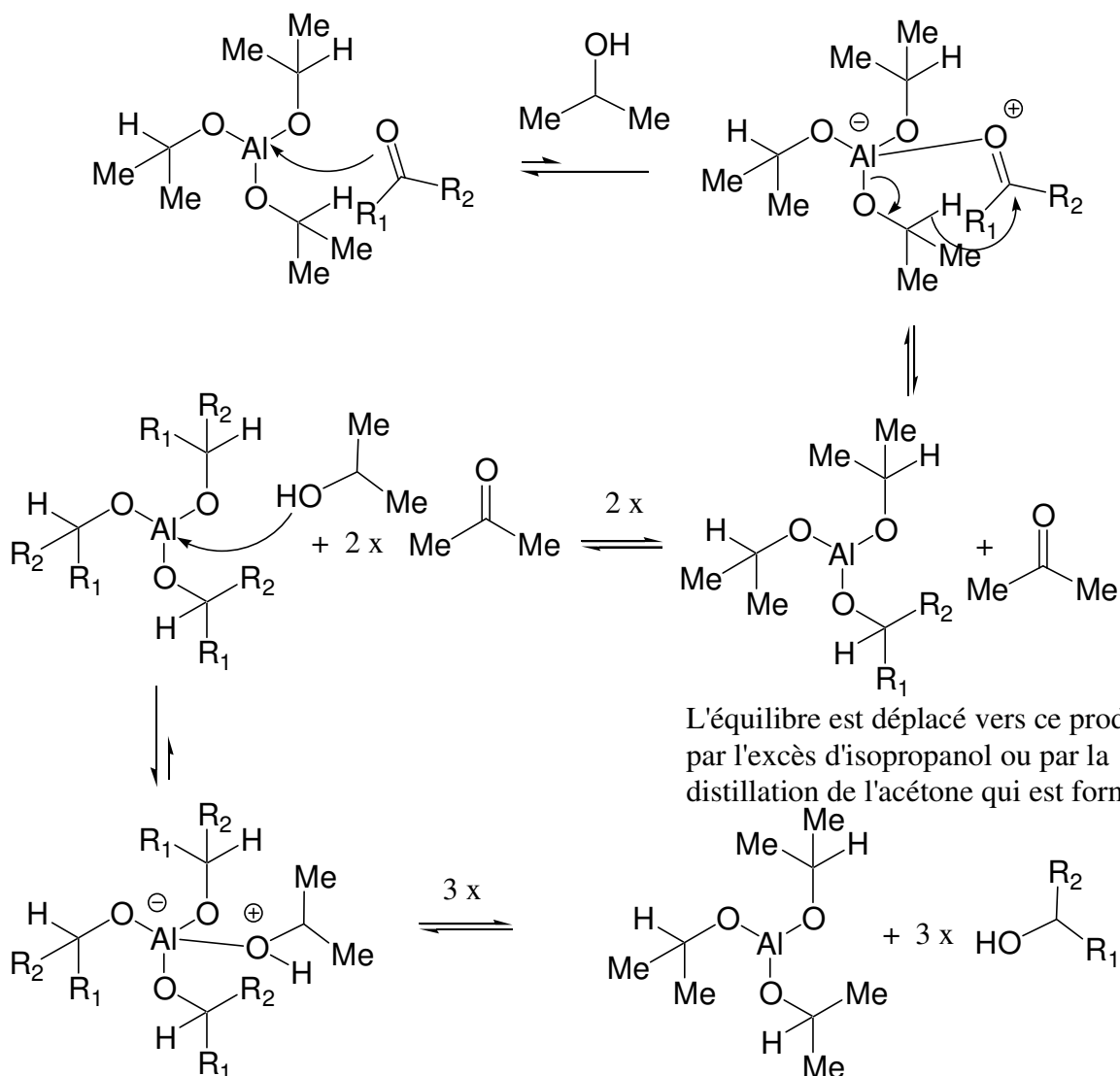


#### 4.3.2 *Hydrures provenant d'un lien C-H*

Certains liens C-H, sous certaines conditions de réaction, constituent une source d'hydrures capables de réduire un carbonyle. Souvent cette réaction implique la dismutation de deux carbonyles, c'est à dire qu'un des carbonyles est réduit alors que l'autre est oxydé.

##### 4.3.2.a *La réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley*

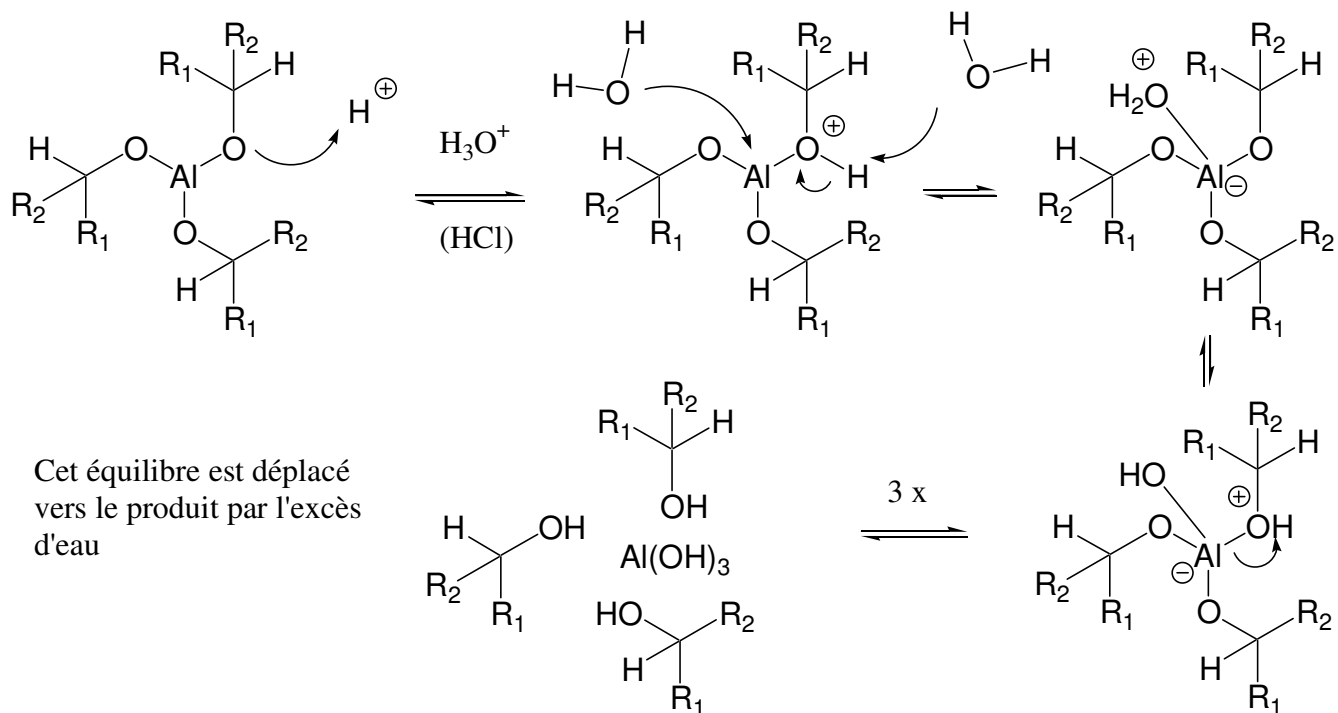
Une cétone et un alcool ou un aldéhyde et un alcool peuvent s'échanger un hydrure sous certaines conditions avec le résultat que l'alcool est oxydé en carbonyle et la cétone est réduite en alcool (ou l'aldéhyde est réduit en alcool). Cependant, un catalyseur comme un acide de Lewis est requis pour la réaction. La plupart du temps, le triisopropanate d'aluminium dans l'isopropanol est utilisé comme agent oxydant. En principe, la réaction peut fonctionner avec une quantité catalytique de  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  dans l'isopropanol puisqu'un équilibre peut s'établir entre  $\text{Al}(\text{OCHR}_1\text{R}_2)_3 + 3 i\text{PrO}$  et  $\text{Al}(i\text{PrO})_3 + 3 \text{HOCHR}_1\text{R}_2$ . Cependant, cet équilibre est lent et il est souvent plus rapide de mettre 1 équivalent de  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  et de traiter ensuite le mélange réactionnel avec de l'acide dans l'eau pour détruire l'excès de réactif et pour hydrolyser l'aluminate en alcool désiré. Cette dernière réaction procède par un mécanisme similaire à celui d'hydrolyse des aluminates ou borates lors de la réduction de carbonyles par les hydrures métalliques.



L'équilibre est déplacé vers ce produit par l'excès d'isopropanol ou par la distillation de l'acétone qui est formée

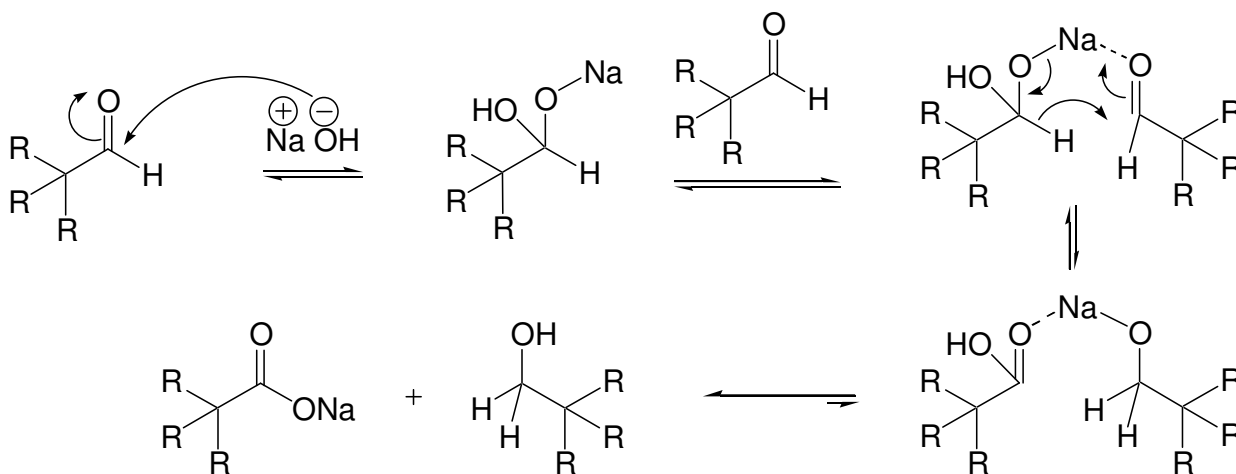
Cet équilibre aussi est déplacé vers ce produit par l'excès d'isopropanol ou par la distillation de l'acétone formée

L'échange entre l'isopropanol et l'alcool désiré encore sur l'aluminium peut être très lent, surtout si l'alcool désiré possède des groupements  $R_1$  et  $R_2$  volumineux. Si c'est le cas, on ajoute de l'acide dans l'eau après que la réduction soit terminée pour accélérer la dernière étape.



#### 4.3.2.b La réaction de Cannizzarro

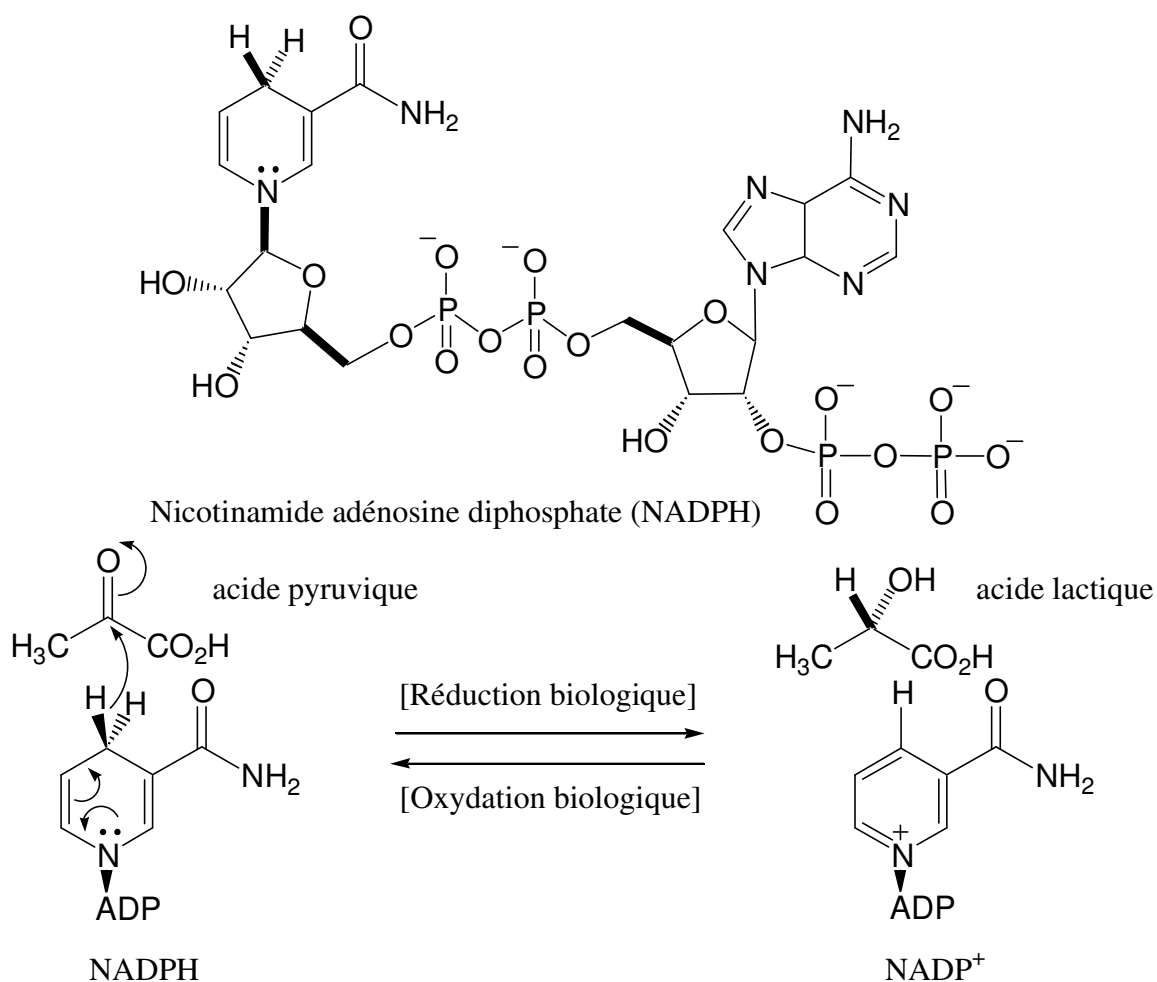
La réaction de Cannizzarro ressemble beaucoup à la réaction de Meerwein-Pondorf-Verley, à la différence qu'elle s'effectue en conditions basiques (habituellement à chaud) entre deux aldéhydes. L'intermédiaire impliqué dans la réaction d'échange d'hydrure est presque identique à celui impliqué précédemment. La réaction commence par l'addition d'ion hydroxyde à un aldéhyde, suivie d'échange d'hydrure pour produire 0,5 équivalent d'alcoolate (aldéhyde réduit) et 0,5 équivalent d'acide carboxylique.



La réaction est rendue irréversible par l'échange de proton final entre l'acide carboxylique et l'alcoolate, pour générer le carboxylate et l'alcool. Cette réaction est peu utilisée en synthèse puisqu'elle implique un rendement maximal de 50% en alcool ou en acide, dépendamment du produit désiré, et les conditions réactionnelles sont assez drastiques.

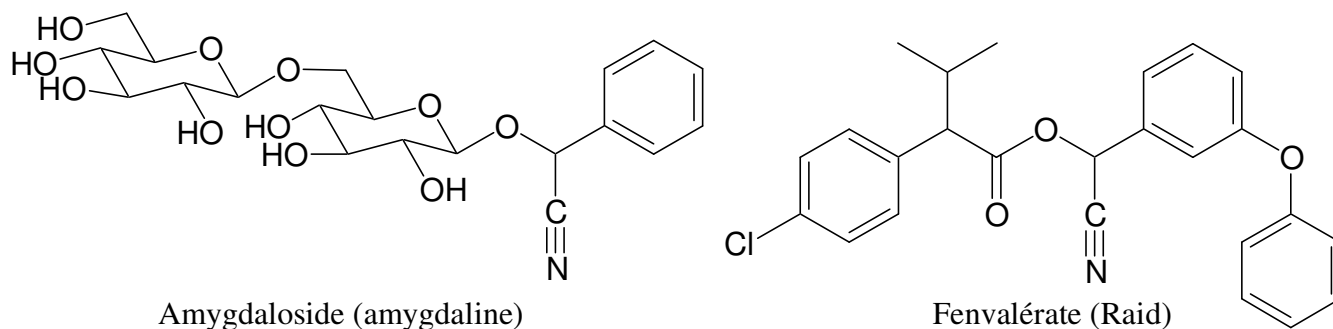
#### 4.3.2.c Réduction biosynthétique

La réduction des carbonyles en biosynthèse ou dans le métabolisme occupe une place centrale dans à peu près tous les cycles biologiques. Plusieurs réducteurs biologiques existent dont le Nicotinamide Adénosyl DiPhosphate ou NADPH et le Flavine Adénosyl Dinucleotide ou FAD. Ces deux réducteurs sont des co-facteurs à l'intérieur d'un système enzymatique complexe capable de réductions énantiosélectives. Par exemple, la réduction de l'acide pyruvique en acide (*S*)-lactique par le NADPH procède avec 100% de stéréosélectivité.

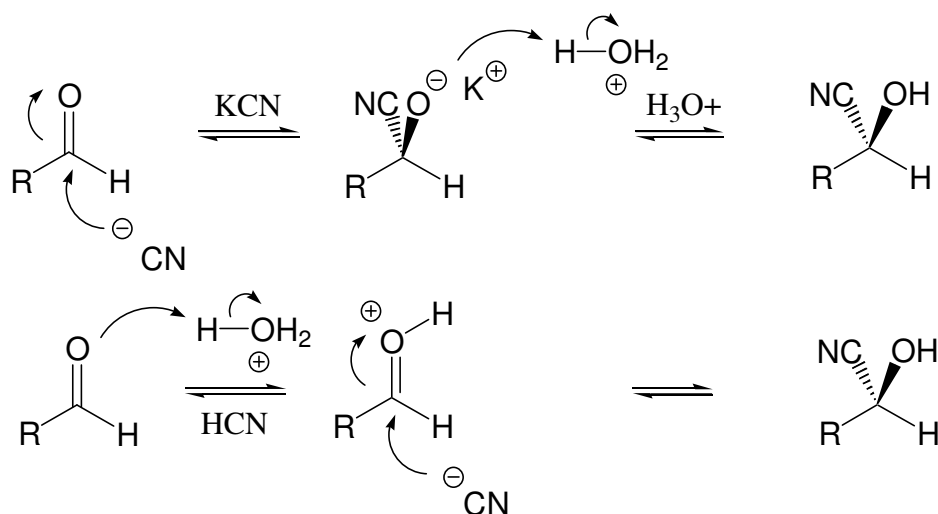


#### 4.4 Addition des nucléophiles carbonés : le cyanure ( $^-\text{CN}$ ) (Clayden, chapitre 6)

Le groupe cyano (aussi appelé nitrile) ne se retrouve pas très fréquemment dans les produits naturels. L'amygdaline ou amygdaloside est le principe toxique présent dans les graines de nombreuses rosacées : amandes amères, graines de Cotoneaster. Nous verrons plus loin comment cette structure libère l'ion cyanure qui est extrêmement toxique. Le fenvalérate, un pesticide commercial très répandu (e.g. on le retrouve dans les produits 'Raid'), contient aussi un nitrile.

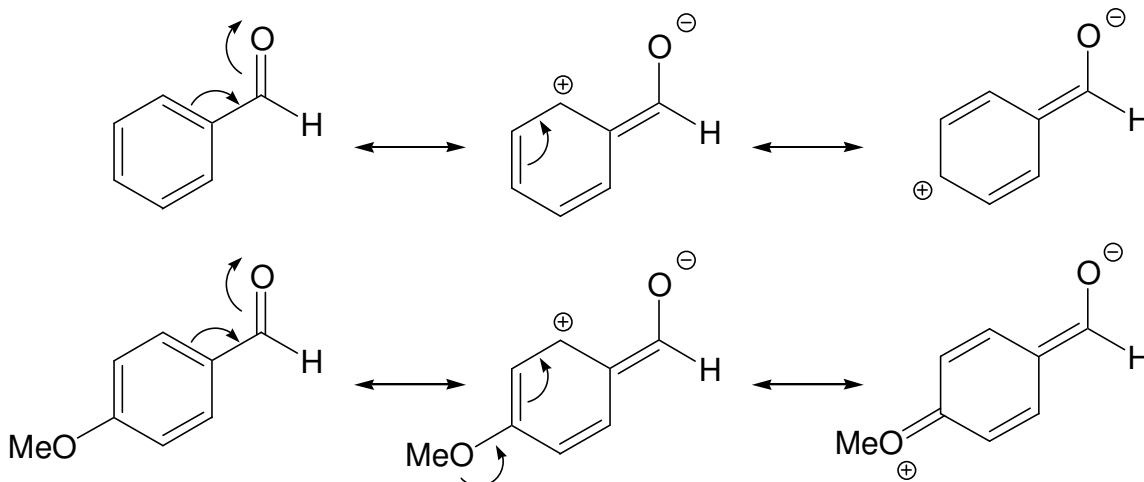


La réaction d'addition de l'ion cyanure sur les cétones et aldéhydes produit des cyanohydrines très utiles en synthèse. Cette réaction peut être réalisée par catalyse en milieu basique ou acide et est une réaction d'équilibre. Les cyanohydrines ne sont pas très stables et leur formation est très dépendante de la nature de l'aldéhyde de départ. Les cétones ne forment presque jamais de cyanohydrines stables, à part quelques-unes comme l'acétone et les trihalogénocétones.

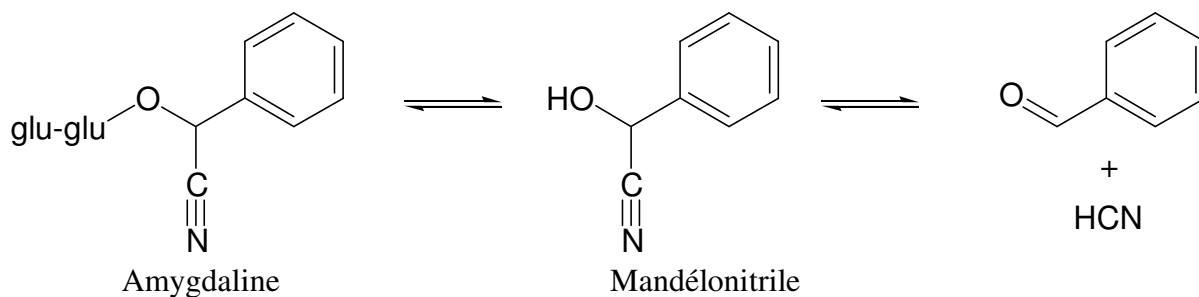


Le benzaldéhyde est plus réactif que le *p*-méthylbenzaldéhyde, qui est plus réactif que le *p*-méthoxybenzaldéhyde, qui est plus réactif que le *p*-*N,N*-diméthylaminobenzaldéhyde. Ce résultat peut

être expliqué par la donation d'électrons par le cycle aromatique. Plus celui-ci est riche en électrons, plus le carbone du carbonyle l'est aussi et moins le carbonyle est réactif. Le *p*-*N,N*-diméthylaminobenzaldéhyde est le moins réactif car l'azote est meilleur  $\pi$ -donneur que l'oxygène.

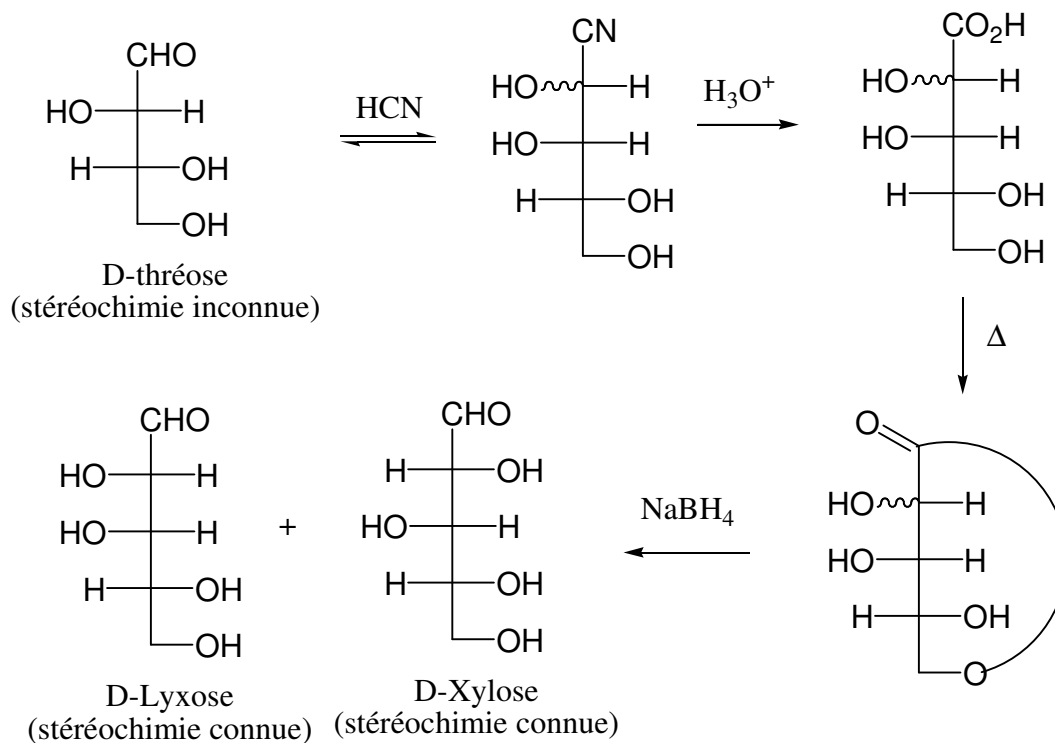


Au cours de la digestion des amandes, l'hydrolyse des liaisons glycosides permet la libération du mandélonitrile, une cyanohydrine, qui est ensuite hydrolysée en libérant l'ion cyanure. L'ion cyanure se fixe sur l'hémoglobine préférentiellement à l'oxygène de l'air, ce qui inhibe la respiration et provoque la mort en quelques minutes.



La formation de cyanohydrines est très utile en synthèse organique. La réaction la plus courante est l'hydrolyse du nitrile en acide carboxylique par l'action de l'acide dans l'eau. Notez que de réaliser ces deux réactions constitue l'équivalent d'ajouter l'ion ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) à un carbonyle. Vous n'êtes pas sans savoir que cet ion est impossible à générer (ou à tout le moins, extrêmement difficile). Nous verrons plus loin que l'ion cyanure peut aussi se transformer en groupement  $\text{-CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  et d'autres encore.

La réaction s'est avérée très utile dans l'homologation des sucres de Kiliani-Fischer. Cette séquence servait à déterminer la stéréochimie absolue des glucides inconnus en les homologuant d'un carbone et en pouvant ainsi les comparer avec les pentoses connus comme le xylose et le lyxose.

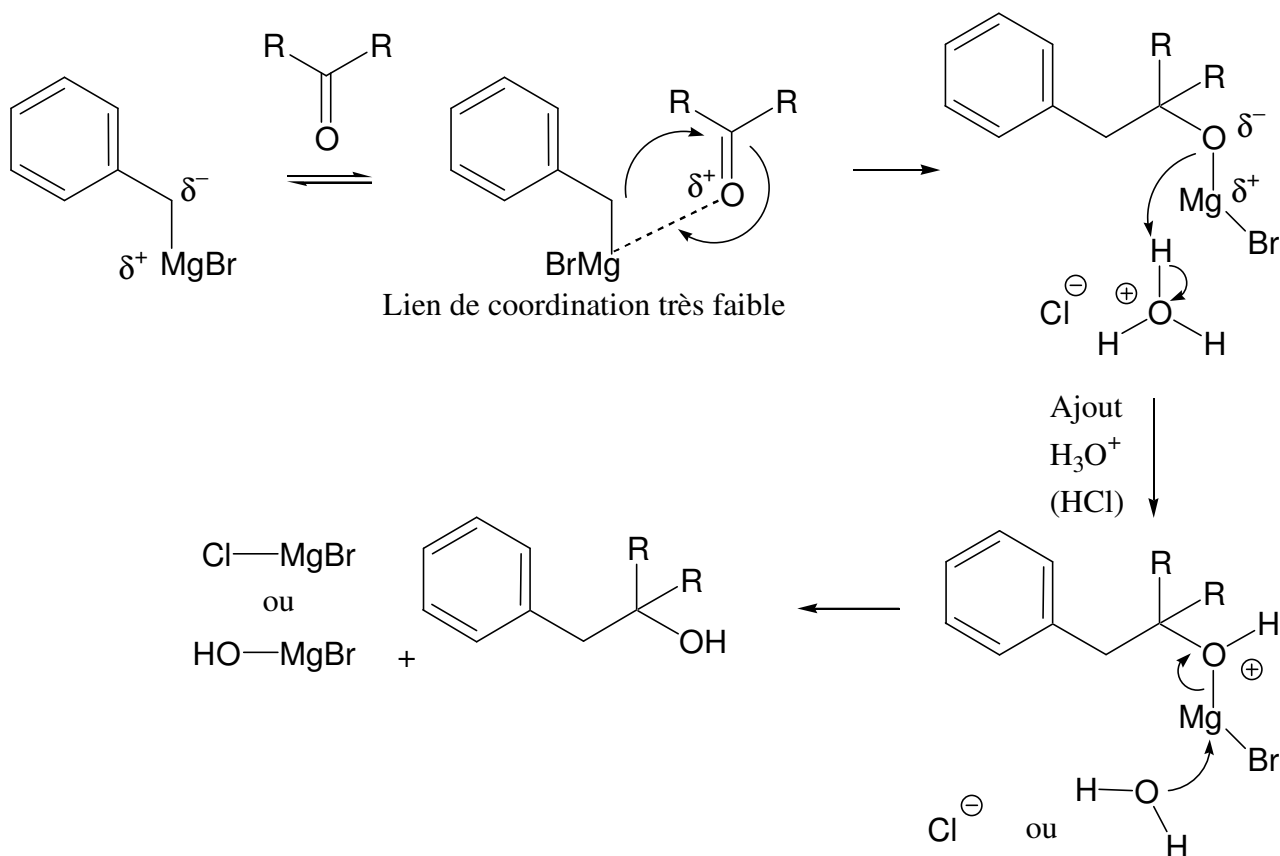


#### 4.5 Addition des nucléophiles carbonés : les organométalliques ( $\text{R}_3\text{C}^-$ ) (Clayden chapitre 6, p. 142 et chapitre 9)

##### 4.5.1 Réactions des organométalliques

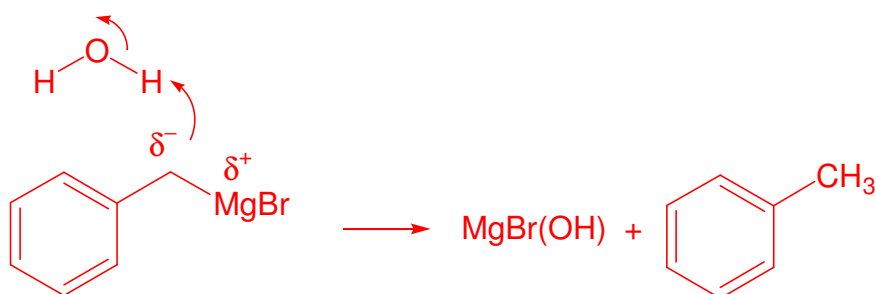
Les réactifs organométalliques de type Grignard ( $\text{RLi}$ ,  $\text{RMgBr}$ ,  $\text{RZnCl}$ ) réagissent dans le même solvant dans lequel ils sont formés (voir chapitre 2) sans être isolés ou purifiés car leur manipulation est rendue difficile due à leur extrême sensibilité à l'eau et à l'oxygène. Si une cétone ou un aldéhyde est ajouté au milieu réactionnel, le carbone nucléophile s'additionne sur le carbonyle de la façon usuelle et un alcoolate métallique est produit. Celui-ci est stable et la réaction est donc irréversible. Puis, dans une seconde étape, on ajoute de l'acide dans l'eau pour générer l'alcool final.





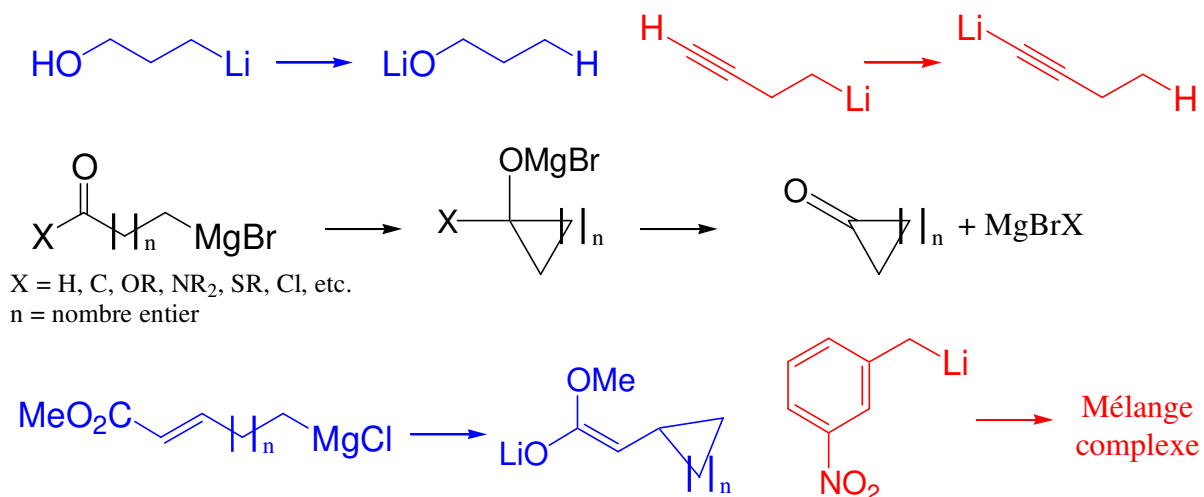
Les réactions sont conduites en absence totale d'eau ou d'alcool sinon l'organométallique formé réagira aussitôt avec l'eau pour donner l'alcane et le sel métallique correspondant.

Conditions strictement anhydres sinon:



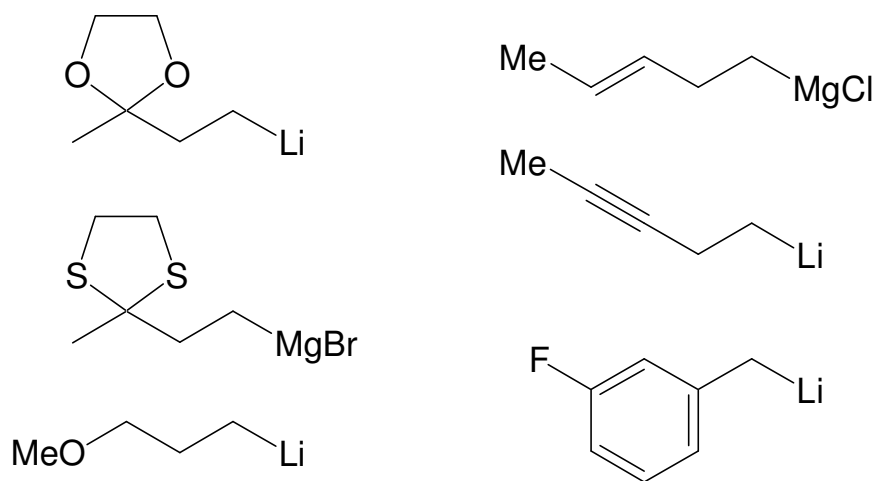
De même, la molécule organométallique ne peut posséder un groupement fonctionnel susceptible de réagir avec le carbone nucléophile. Voici des organométalliques qui possèdent une fonction réactive incompatible et qui ne peuvent donc pas être préparés et utilisés.

Organométalliques possédant des groupements fonctionnels incompatibles:

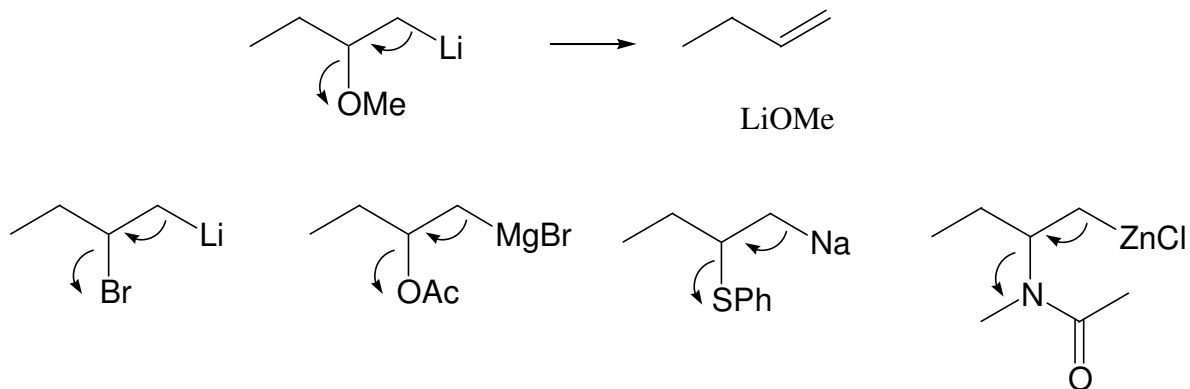


Le schéma ci-dessous exhibe les groupements fonctionnels compatibles avec la fonction organométallique.

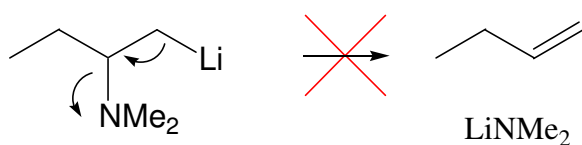
Organométalliques possédant des groupements fonctionnels compatibles:



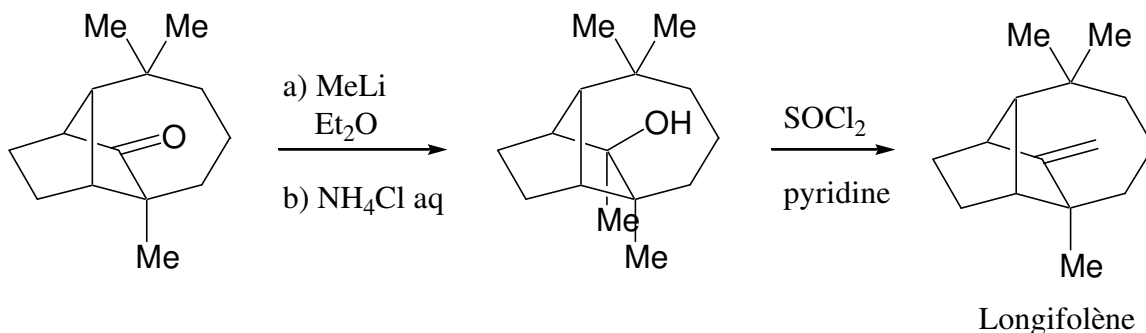
De plus, les organométalliques qui possèdent un groupement partant en position  $\beta$  (c'est à dire adjacente au carbone qui porte le métal) ne sont généralement pas stables. Ils subissent, de façon irréversible, une réaction d'élimination pour donner un alcène. Les amines sont une exception car ils ne sont pas bons groupements partants et pourront être présents à cette position.



Exception: les amines ne sont pas suffisamment bons groupements partants et peuvent être présents à cette position (attention: ne confondez pas avec les amides)

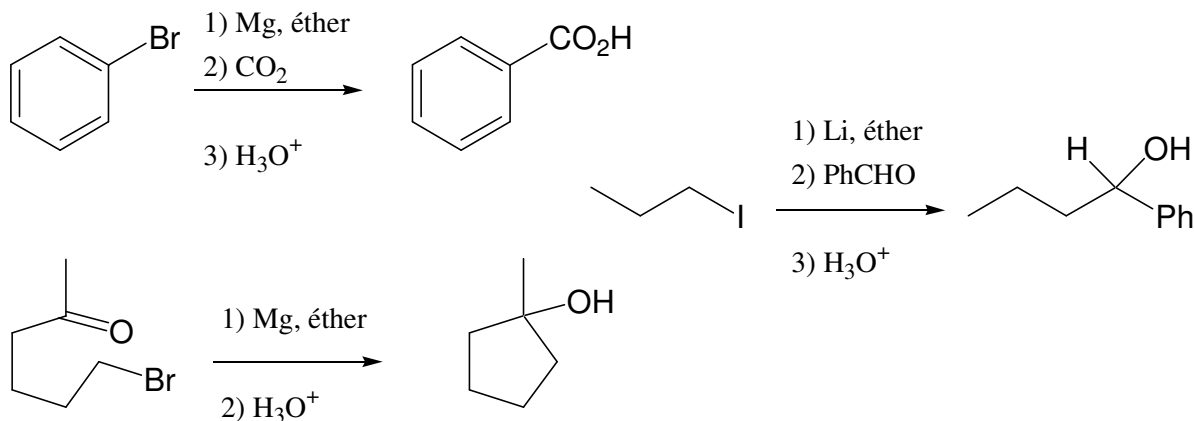


Vous vous souvenez de la synthèse du longifolène que nous avons vue à la section 4.2. La conversion de la cétone en produit final se fait comme suit. Le carbone final provient du méthyllithium (maintenant commercial, mais aussi fabriqué à partir du chlorométhane). L'addition sur la cétone est irréversible et produit un seul alcool (consultez la section 4.5.3 qui traite de la stéréochimie). Celui-ci est ensuite déshydraté en longifolène.

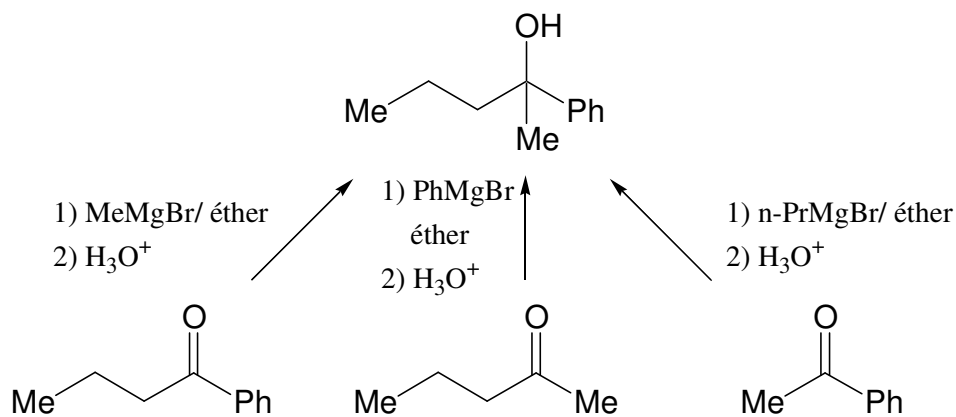


Les organomagnésiens et les lithiens sont souvent appelés réactifs de Grignard du nom de leur découvreur (en collaboration avec Barbier). Ils sont très réactifs et plusieurs types d'électrophiles réagissent bien pour donner des produits différents. Les cétones et les aldéhydes donneront des alcools tertiaires et secondaires respectivement, alors que  $\text{CO}_2$  donnera un acide carboxylique. De par leur grande réactivité, les Grignards ne peuvent être préparés lorsque le réactif contient lui-même une fonction carbonyle ou d'autres fonctions réactives (aldéhyde, cétone, ester, acide, alcool, amine, nitrile, nitro, et imine sont tous des groupes incompatibles avec les réactifs de Grignard) à moins, bien sûr, que

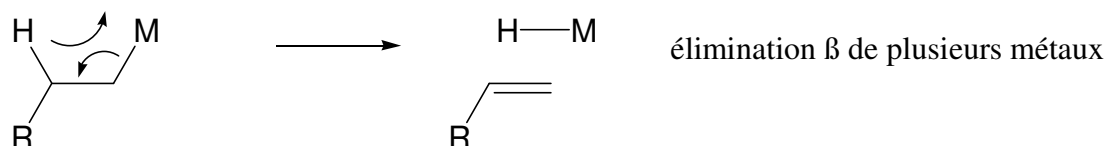
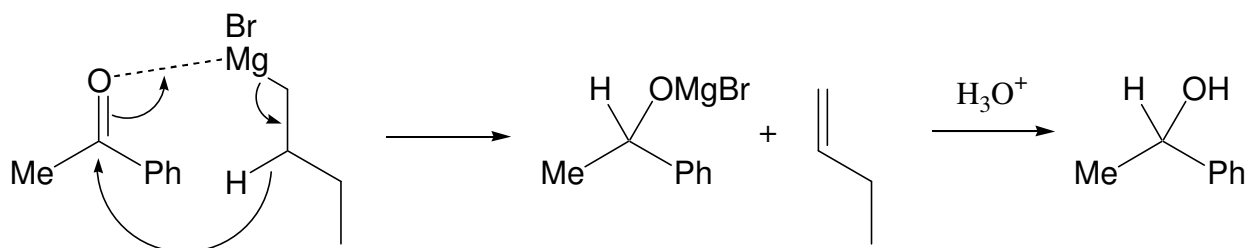
la réaction intramoléculaire soit désirée. Par contre, les éthers, les alkyles, les aryles, les alcynes internes, les alcènes et les groupements fluor et chlore sont compatibles et ne réagissent nullement avec les réactifs de Grignard.



Il y a souvent plus d'une combinaison différente de réactif de Grignard et carbonyle pour arriver au même produit final. Par exemple, le 2-hydroxy-2-phénylpentane peut être fabriqué à l'aide d'organométalliques de trois façons différentes: addition du bromure de phénylmagnésium (ou phényllithium) sur la pentan-2-one; addition du bromure de propylmagnésium sur l'acétophénone; ou addition du bromure de méthylmagnésium sur la 1-phénylbutan-2-one.

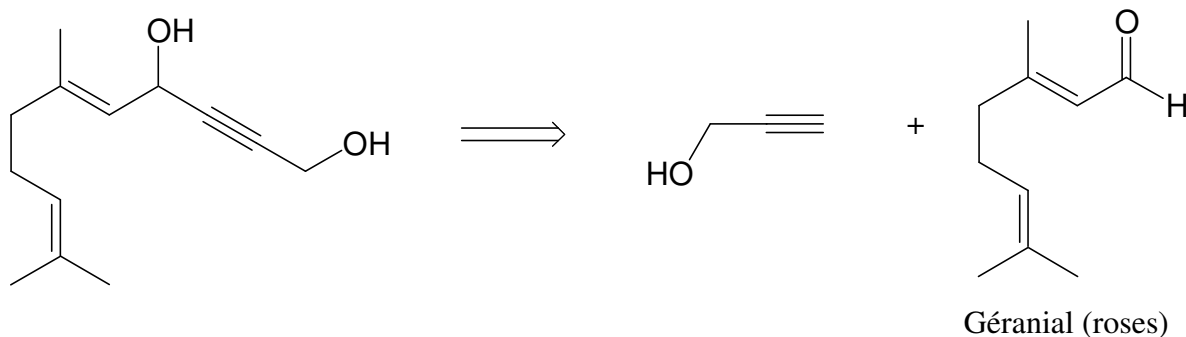


Toutes ces méthodes ne sont pas équivalentes puisque certains réactifs de Grignard sont plus ou moins réactifs ou peuvent même avoir une réactivité secondaire. C'est le cas du CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgBr qui ne donne que 30% du produit désiré et 70% du produit de réduction. La réduction est une réaction compétitive dans plusieurs cas où des hydrogènes sont disponibles en β du métal. Le mécanisme est similaire à celui de la réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley. D'ailleurs, certains métaux ont une tendance inhérente à éliminer M-H pour donner l'alcène correspondant.



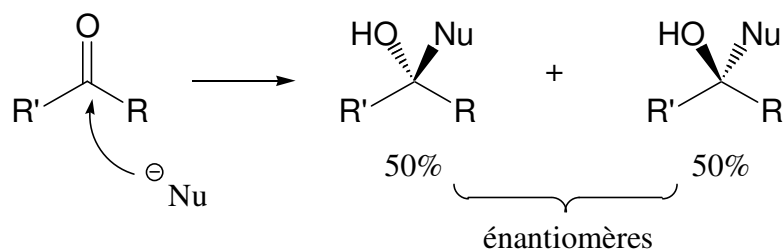
Lorsqu'un alcool tertiaire doit être construit à partir d'un Grignard, il est préférable de prendre l'organométallique qui n'a pas de H en  $\beta$ - ou, en général, de prendre le réactif de Grignard le moins encombré.

APP 4.9 (problème en classe): Faites la synthèse de cet intermédiaire à partir du géranial (dérivé des constituants de la rose) en utilisant les réactions que vous avez examinées jusqu'à maintenant.

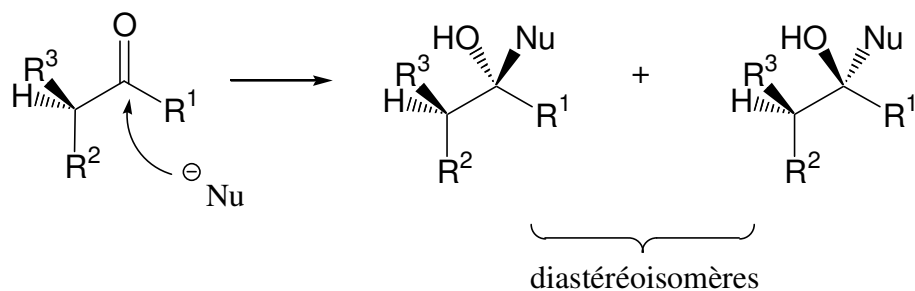


#### [4.5.2 Stéréochimie d'addition des nucléophiles sur les carbonyles \(Clayden chapitre 34, pp. 887-895\)](#)

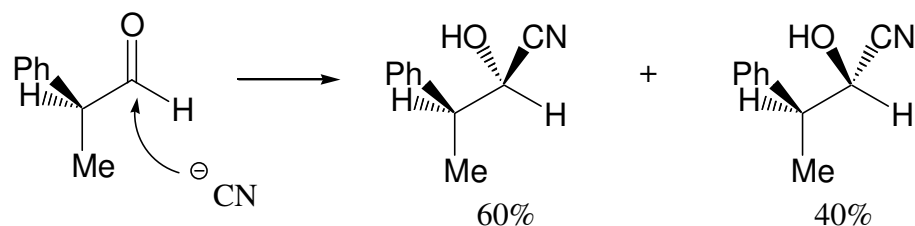
Lorsqu'une cétone possède deux groupements différents, l'addition d'un nucléophile distinct de ces groupements va créer un nouveau centre chiral. On dit alors du carbonyle qu'il est **pro-chiral**. S'il n'y a pas d'autre centre chiral déjà présent dans le substrat, et si le nucléophile ne possède pas de centre chiral, le produit final sera nécessairement un mélange racémique de deux énantiomères (*R* et *S*). Les aldéhydes, ayant nécessairement deux groupes différents, vont subir le même sort.



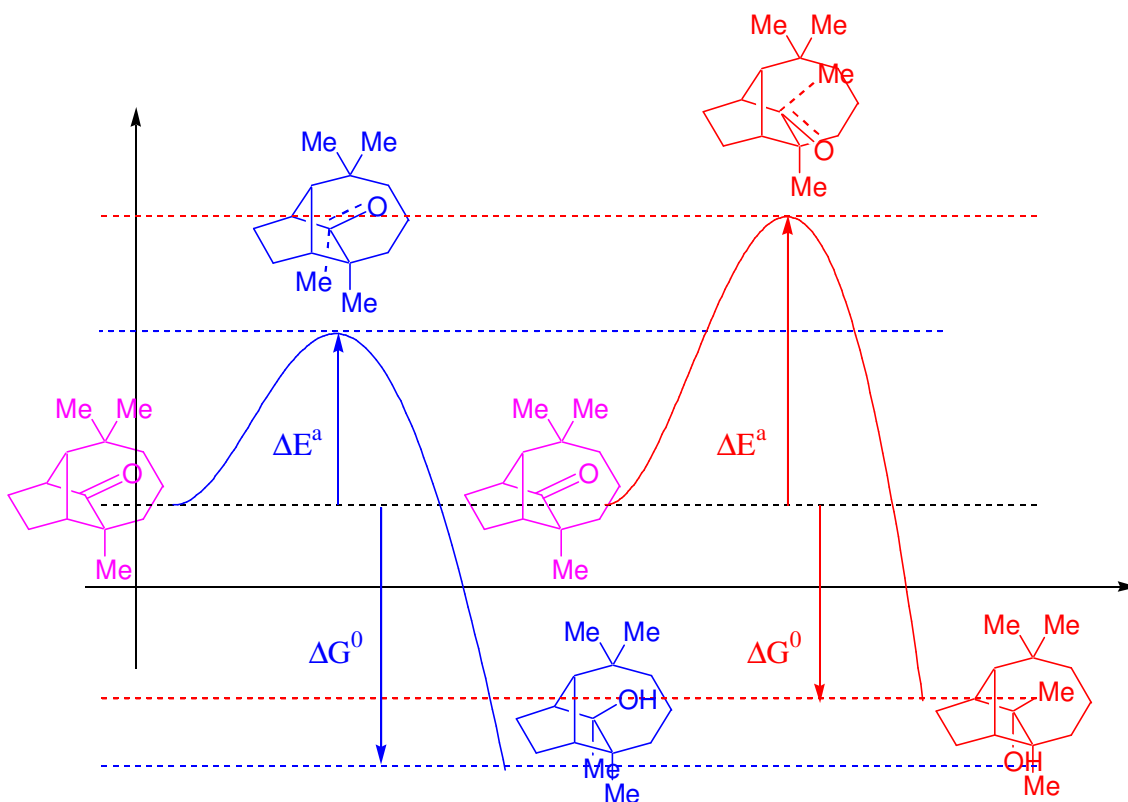
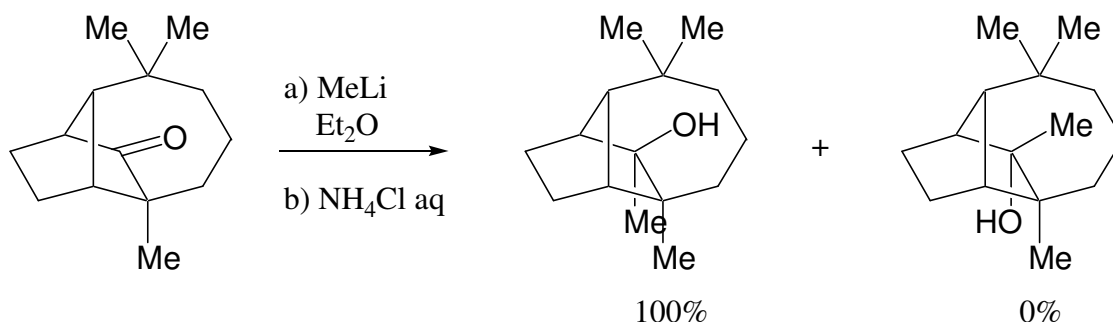
Mais si un centre chiral existe déjà sur la cétone ou l'aldéhyde, il pourra influencer, s'il est suffisamment rapproché du carbonyle, l'approche du nucléophile. Les deux produits alors formés sont des diastéréoisomères et leurs proportions ne seront pas forcément égales (*RS*, *RR* par exemple). On dit alors que la réaction est stéréosélective (diastéréosélective pour être plus précis). La plupart du temps, le centre chiral doit être en  $\alpha$  du carbonyle pour induire de l'asymétrie à la réaction. On parle d'induction asymétrique 1,2 dans le cas où le centre chiral est la position 1 et le carbonyle la position 2. Si le centre chiral est en  $\beta$  du carbonyle, on dira induction asymétrique 1,3 et ainsi de suite. Ces cas sont plus rares et ce genre d'induction asymétrique est généralement faible, sauf dans les cas où la chélation est possible (voir plus loin).



Si la réaction d'addition nucléophile est réversible, alors le **diastéréoisomère le plus stable** sera formé préférentiellement. Ceci est une stéréosélection avec contrôle thermodynamique. C'est le cas de l'addition des ions cyanures pour former des cyanohydrines. La stabilité relative des diastéréoisomères est souvent basée sur les effets stériques mais cela est souvent difficile à prédire sauf dans le cas de molécules rigides ou cycliques. Cependant, les calculs théoriques de modélisation moléculaire peuvent nous aider à prédire la stéréosélection.

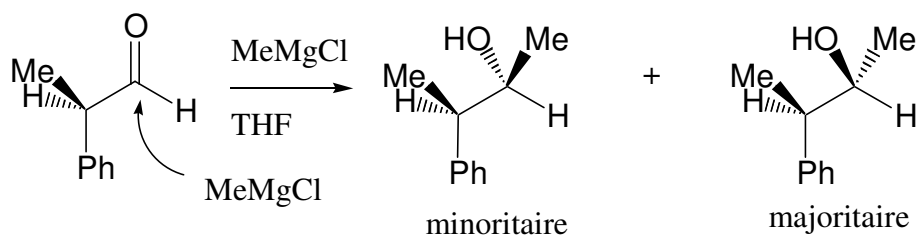


Par contre, si la réaction est irréversible, comme c'est le cas de l'addition des Grignards ou des hydrures, la réaction sera contrôlée par la cinétique, i.e. la vitesse de formation. C'est donc l'état de transition le moins énergétique qui conduira à un diastéréoisomère le plus rapidement. La stéréosélection augmentera donc avec une baisse de la température. Il est possible de prédire la stéréosélectivité de la réaction en prédisant la conformation du substrat et en faisant ensuite attaquer le nucléophile sur la face la moins encombrée du carbonyle. La réaction d'addition sur ce carbonyle (synthèse du longifolène) par exemple s'est produite sur une seule des deux faces du carbonyle parce que l'encombrement stérique augmente l'énergie d'addition sur la face  $\beta$  (la face supérieure).

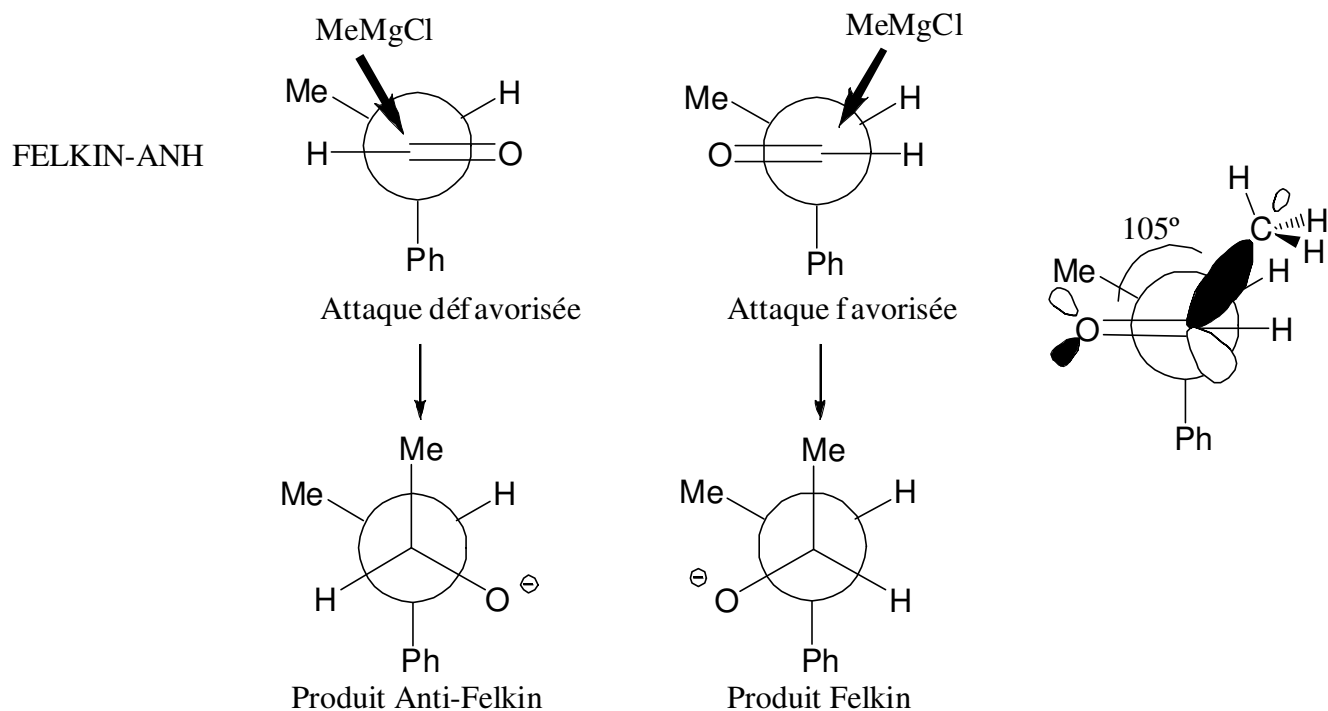


La cétone ci-haut est cyclique et il est relativement facile de prédire la conformation de la molécule et ainsi déterminer la face la plus ou la moins encombrée. Cependant, les aldéhydes et les cétones

acycliques possédant un centre chiral en position  $\alpha$  n'adoptent pas une conformation aussi facilement prévisible. Néanmoins, Felkin, Anh et Eisenstein ont développé un modèle qui permet la prédiction du produit majoritaire lors de l'addition irréversible de nucléophile sur des cétones et aldéhydes chiraux et acycliques. **La règle de Felkin-Anh** prédit que le carbonyle s'orientera de façon **perpendiculaire** au groupement le plus volumineux. Ensuite, le nucléophile attaque sur la face la moins encombrée, i.e. du côté du plus petit substituant.

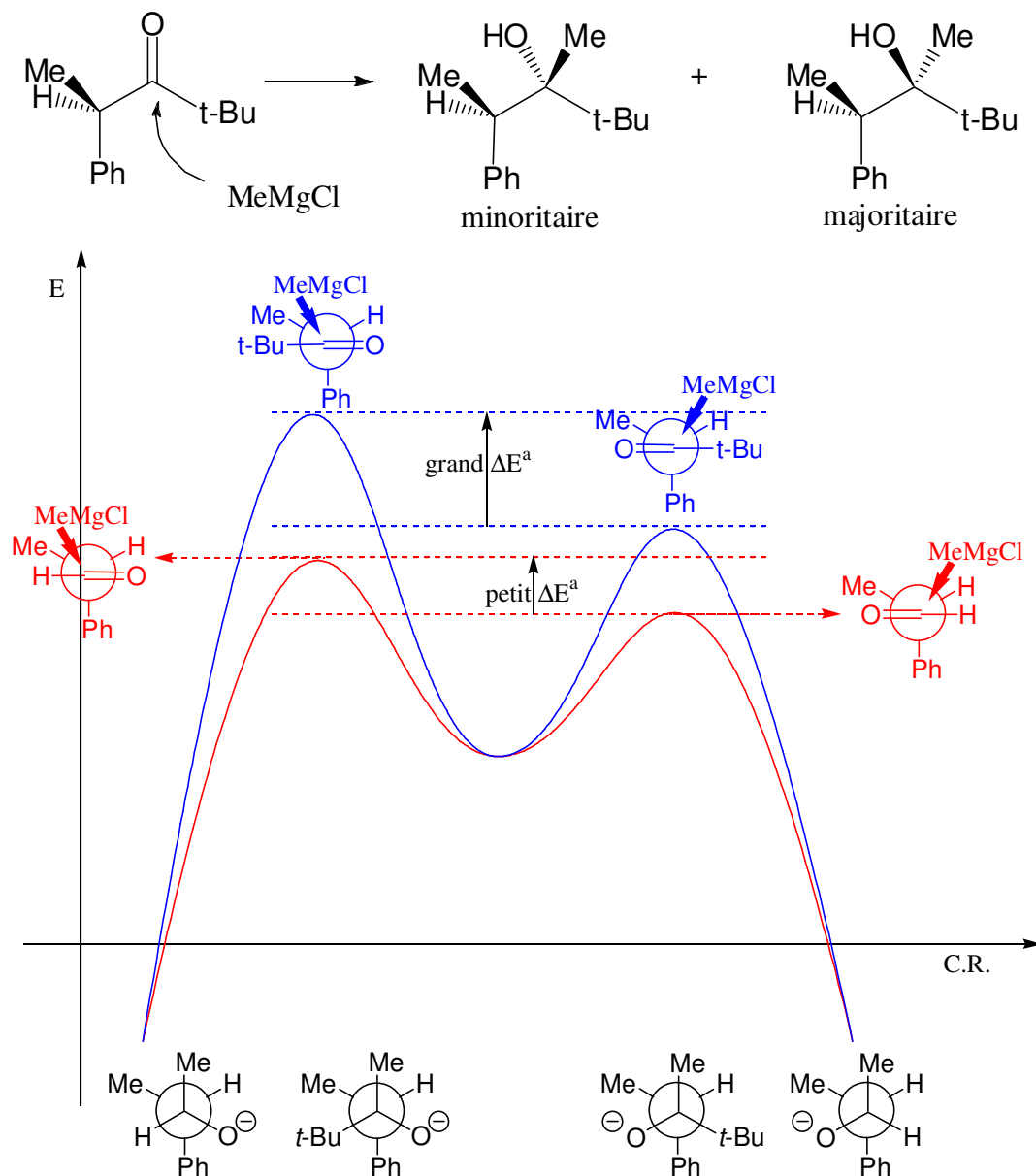


Il y a deux (et seulement deux) façons de placer le groupe le plus volumineux perpendiculaire au groupement carbonyle. La raison pour laquelle ces deux conformations sont plus stables provient d'un meilleur recouvrement d'orbitales moléculaires entre le lien  $\sigma$  du gros groupement et l'orbitale anti-liante du carbonyle (ce concept difficile de recouvrement d'orbitales n'est pas au programme et vous n'êtes pas tenu de le comprendre). De ces deux conformations, l'angle d'attaque du nucléophile est défini par l'angle de **Dunitz** qui est d'environ  $105^\circ$ . L'angle d'attaque est incontournable et provient du fait que l'orbitale anti-liante du carbonyle se retrouve environ à  $105^\circ$  du plan du lien  $\pi$ .

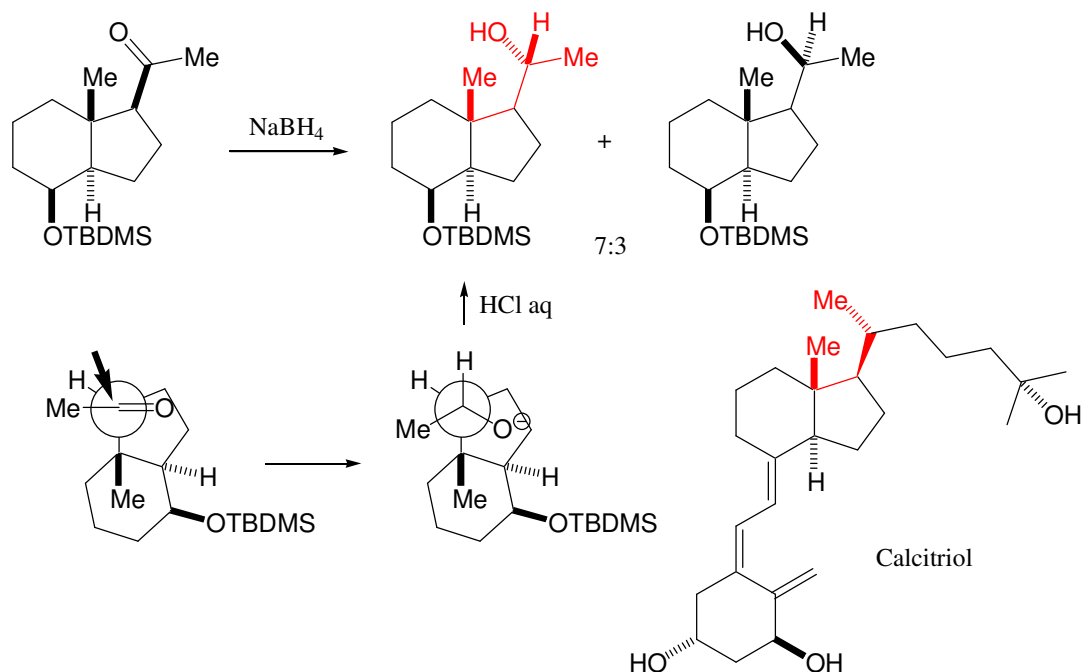




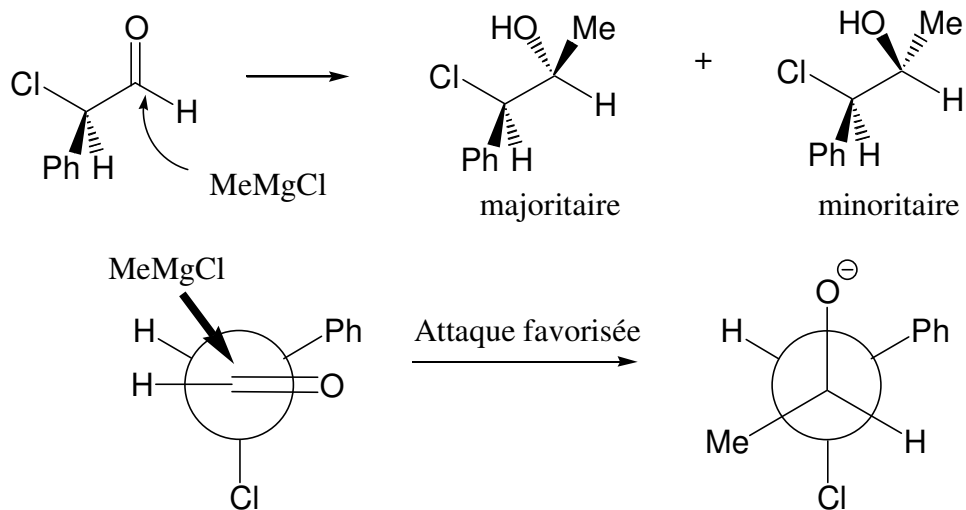
L'attaque nucléophile sur une cétone est souvent plus sélective car la différence d'énergie entre les deux orientations perpendiculaires possibles est plus grande. Ceci est dû au fait que les effets stériques augmentent de façon exponentielle avec la grosseur des groupes en interaction. Plus les groupes sont volumineux, plus l'effet stérique est important.



Le calcitriol est la forme active de la vitamine D<sub>3</sub>, qui régule le métabolisme du calcium et du phosphore et promeut certains processus comme la différenciation et la prolifération cellulaire ainsi que diverses fonctions immunitaires. Étant donné les effets secondaires engendrés par le calcitriol (calcémie), il est important d'en préparer des analogues synthétiques. Dans leur synthèse du calcitriol, un groupe espagnol a réduit une cétone chirale avec une sélectivité de 7 : 3 en faveur du produit de Felkin.

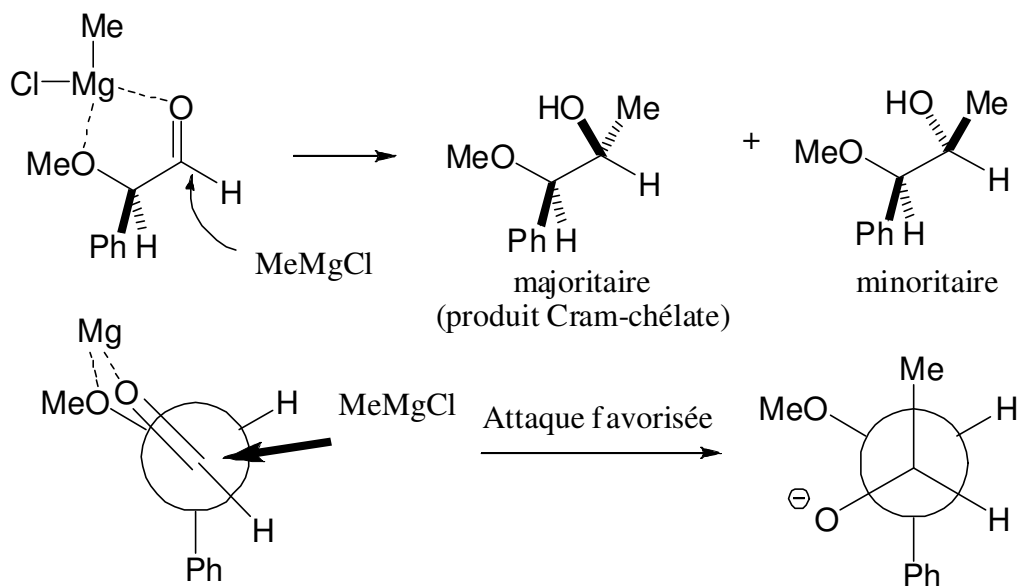


Il faut bien noter qu'il y a des exceptions à cette règle puisque celle-ci est basée sur les effets stériques uniquement. Par exemple, un substituant chlore, bien qu'il puisse être plus petit que les autres groupements, se comporte toujours comme le groupe le plus volumineux. Ce n'est pas à cause de son volume, mais bien à cause de l'effet électrostatique avec le carbonyle. Tout groupement électro-négatif, tel le fluor, le chlore, le brome, l'oxygène et l'azote, se comporte comme le groupement le plus volumineux. IL Y A RAREMENT ATTAQUE SUR LE CHLORE avec les cétones et aldéhydes (voir section 5.3.3)

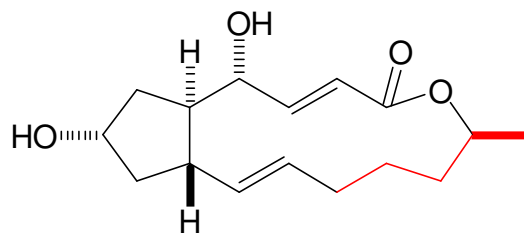


Il y a aussi l'effet de chélation (modèle Cram-chélate). Un substituant oxygène, par exemple, peut chélater l'ion métallique et faire un "pont métallique" avec le carbonyle. Ceci a pour effet de geler la

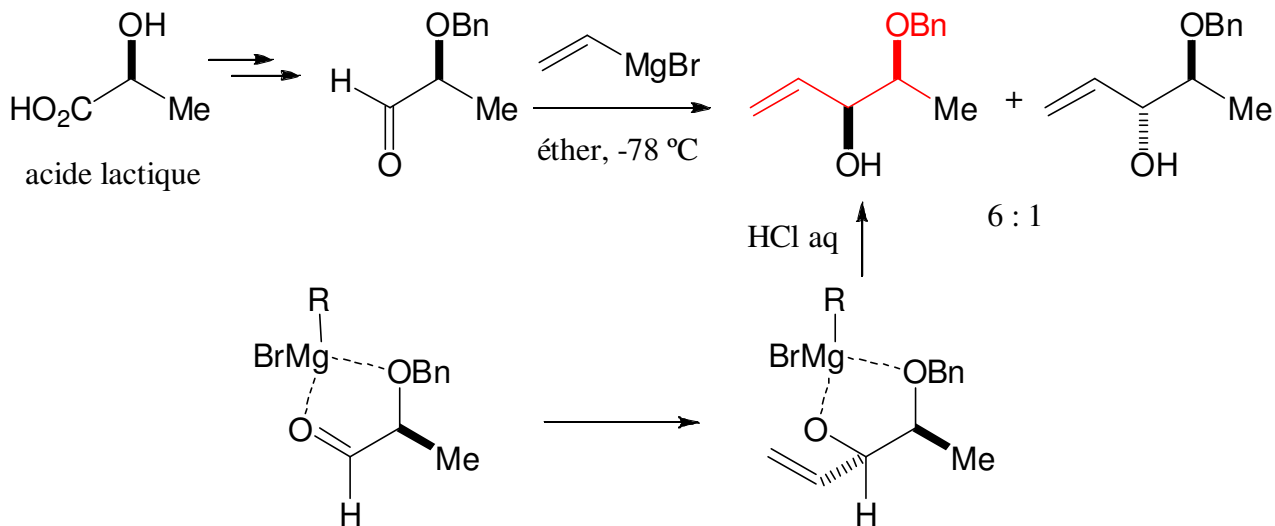
conformation du substrat et l'attaque nucléophile s'ensuit sur le côté le moins encombré. La question suivante se pose tout de suite : quand un oxygène participe-t-il à une chélation avec le métal, et quand se place-t-il perpendiculaire au groupement carbonyle (notez que les deux conformations mènent à des diastéréoisomères opposés)? La réponse n'est pas aisée. Cependant, pour notre bénéfice, nous considérerons que la présence d'un oxygène ou d'un azote en position  $\alpha$  du carbonyle donnera toujours le produit Cram-chélate.



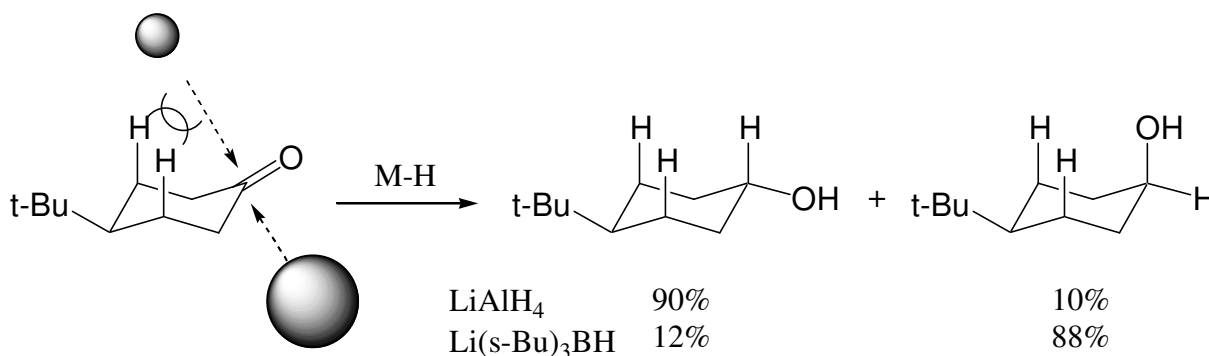
Deukjoon Kim et son équipe koréenne de synthèse ont récemment fabriqué la bréfeldine A, un métabolite fongique (champignon *fungus Penicillium decumbens*) qui possède plusieurs activités biologiques incluant des propriétés antibiotiques et antivirales. Son mode de fonctionnement réside principalement dans sa capacité à désassembler les complexes de Golgi (impliqués dans le stockage et la sécrétion des biomolécules). C'est aussi un inducteur de l'apoptose chez les cellules cancéreuses. Il est présentement en essais précliniques. Dans leur synthèse, cette équipe a utilisé une réaction d'addition d'un bromure de vinylmagnésium sur un aldéhyde dérivé de l'acide lactique. L'aldéhyde possède une fonction éther en  $\alpha$  et donc l'addition est sous contrôle 'Cram-chélate'. Le produit majoritaire est celui où les deux oxygènes sont *syn* l'un par rapport à l'autre.



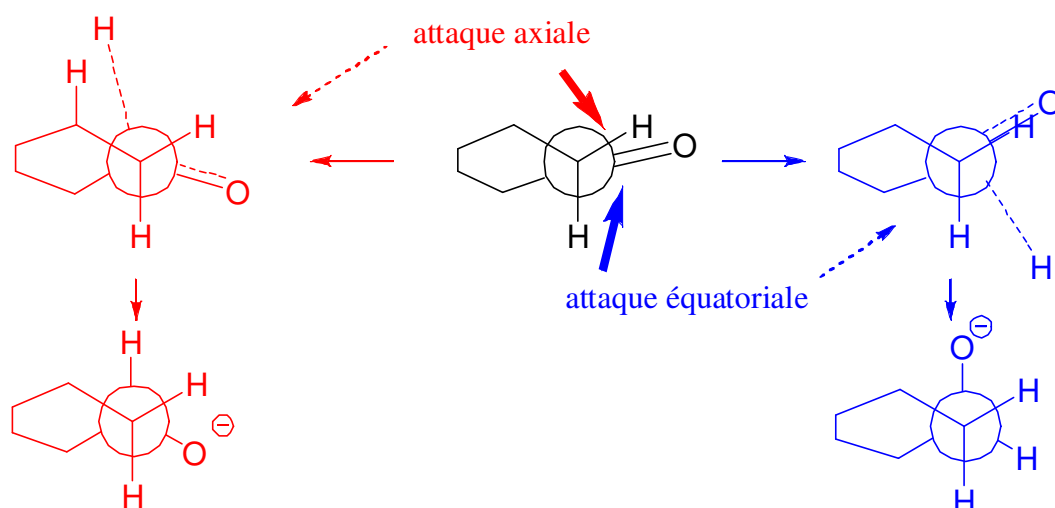
Bréfeldine A



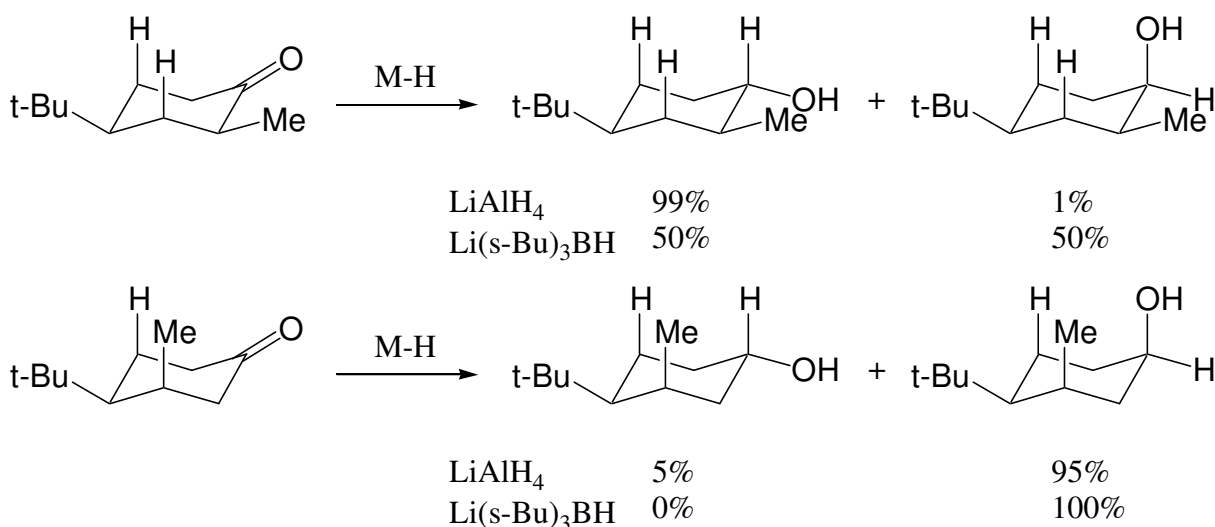
Revenons aux cétones cycliques, si vous le voulez bien. Les composés cycliques, de par leur conformation rigide, peuvent donner lieu à des réactions sélectives. Bien que l'addition des hydrures (petits nucléophiles) sur les cétones acycliques ne soit pas très sélective (l'exemple ci-haut donnait 7 : 3), elle l'est plus sur les cétones cycliques. La 4-*t*-butylcyclohexan-1-one, par exemple, qui est conformationnellement gelée, peut conduire à l'alcool axial ou équatorial selon la trajectoire d'approche de l'hydruve métallique. Un petit hydruve comme le NaBH<sub>4</sub> ou le LiAlH<sub>4</sub> donnera majoritairement l'alcool équatorial par une attaque axiale. Par contre les hydrures plus volumineux, comme le Li(*s*-Bu)<sub>3</sub>BH, choisiront l'attaque équatoriale, moins encombrée, pour donner l'alcool axial.

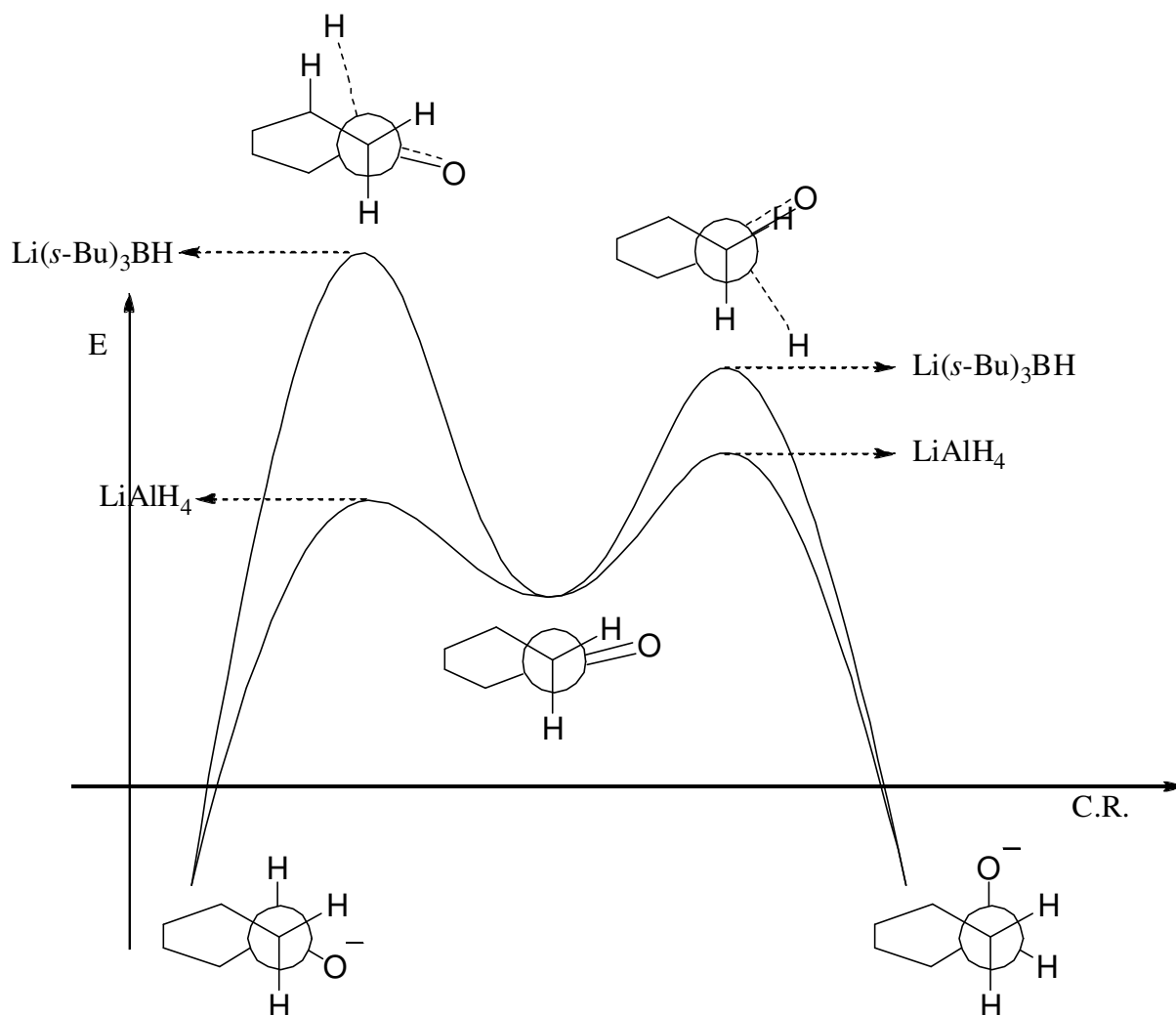


La sélectivité provient de la différence d'énergie entre les différents états de transition. L'attaque axiale est favorisée par les petits réactifs puisque l'alcoolate qui est produit ne passe pas par une forme éclipsée avec les deux hydrogènes en  $\alpha$ . Ce n'est pas le cas pour l'attaque équatoriale qui "pousse" l'alcool en position axiale en passant par une forme éclipsée. Par contre, lorsque le réducteur est gros, l'attaque axiale devient énergétiquement défavorisée à cause des hydrogènes axiaux en  $\beta$  qui empêchent cette approche.

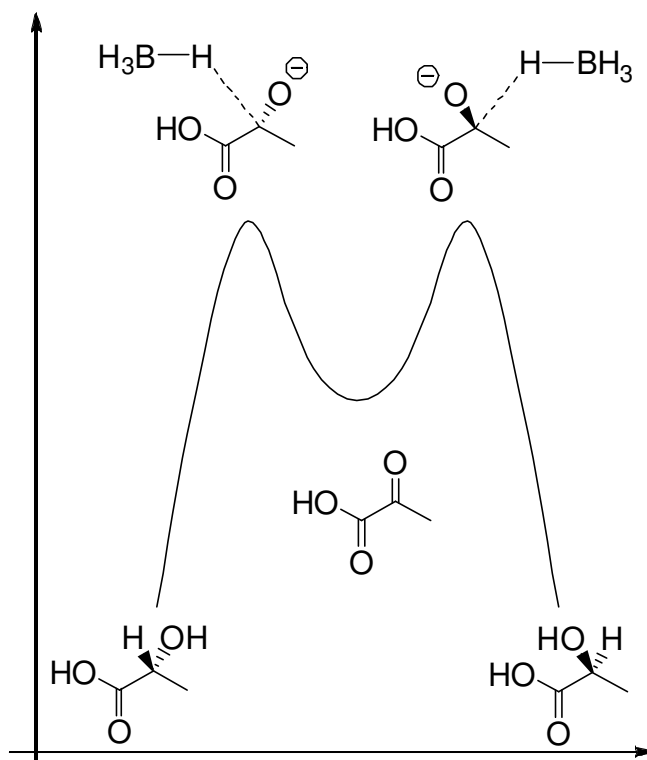
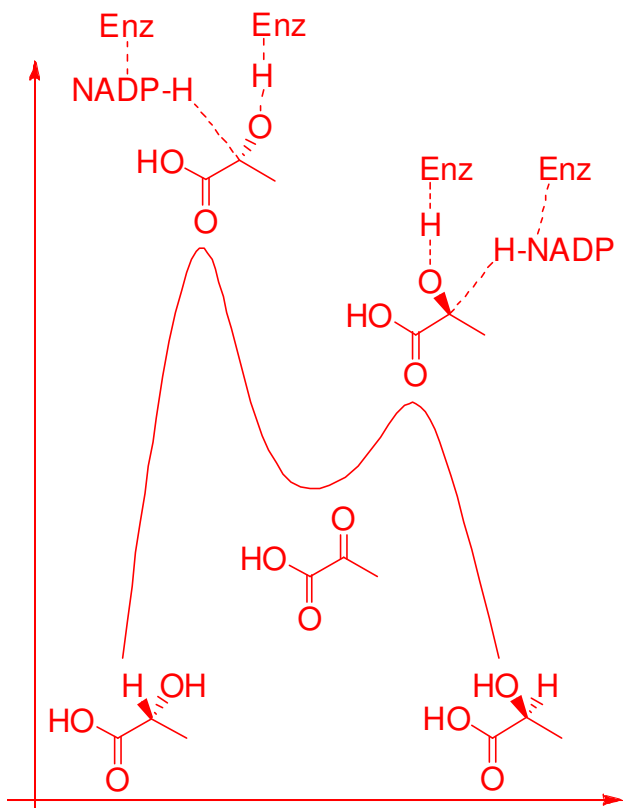
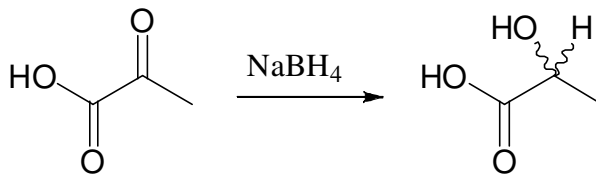
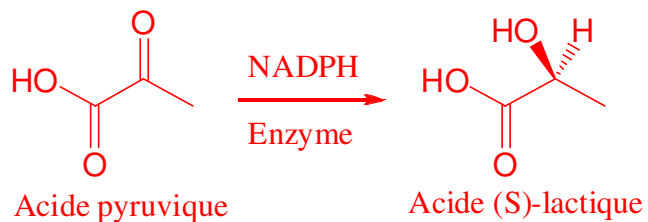


Lorsque la cyclohexanone est substituée en position 2 ou 6, la forme éclipsée lors de l'attaque équatoriale devient plus haute en énergie (interaction Me/C=O plutôt que H/C=O). De même, un groupement alkyle se trouvant en position 3 ou 5 et axiale va beaucoup augmenter l'énergie de l'état de transition de l'attaque axiale, au profit de l'attaque équatoriale.

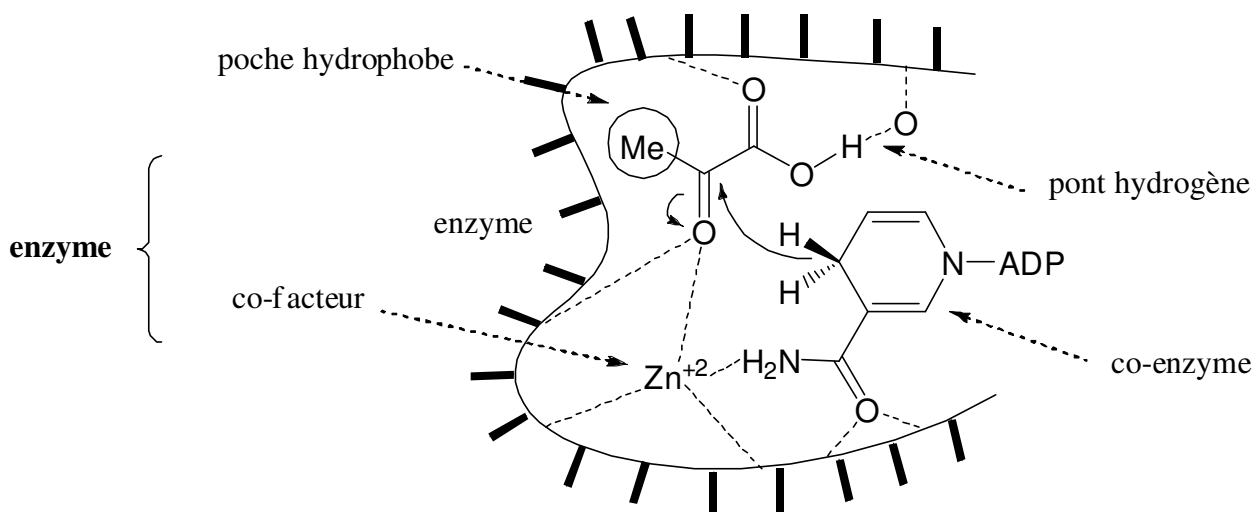




Que ce soit une réduction chimique ou biologique, lorsqu'un nouveau centre chiral est créé, le réactif doit pouvoir différencier énergétiquement les deux énantiomères possibles. Il faut donc que le réactif contienne de la chiralité pour pouvoir rendre les deux états de transition diastéréoisomériques. Les réactifs achiraux comme  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{LiAlH}_4$  ne peuvent discriminer les deux états de transition énantiomériques et donneront un mélange racémique des deux produits *R* et *S*. Par contre, un enzyme étant chiral, peut faire cette discrimination et si la différence énergétique est suffisante, produire un seul des énantiomères possibles.

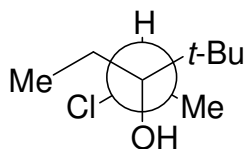


### Environnement enzymatique chiral

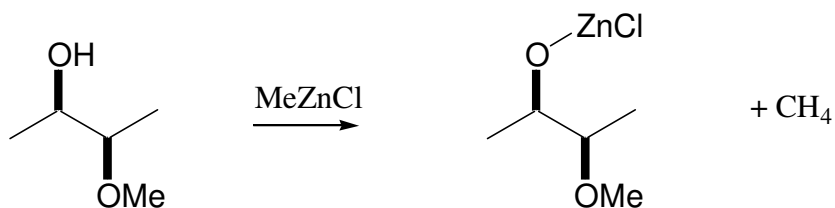


COMPRENDS-TU SANS DESSIN ?

- Dessinez la perspective Newman de l'acide (R)-lactique, la fonction carbonyle au devant.
- Faites tourner le carbone arrière de  $180^\circ$
- Tournez maintenant cette dernière structure pour placer la fonction acide derrière.
- Convertissez la perspective Newman suivante en perspective zig-zag de façon à placer la fonction alcool à droite qui pointe vers le bas.



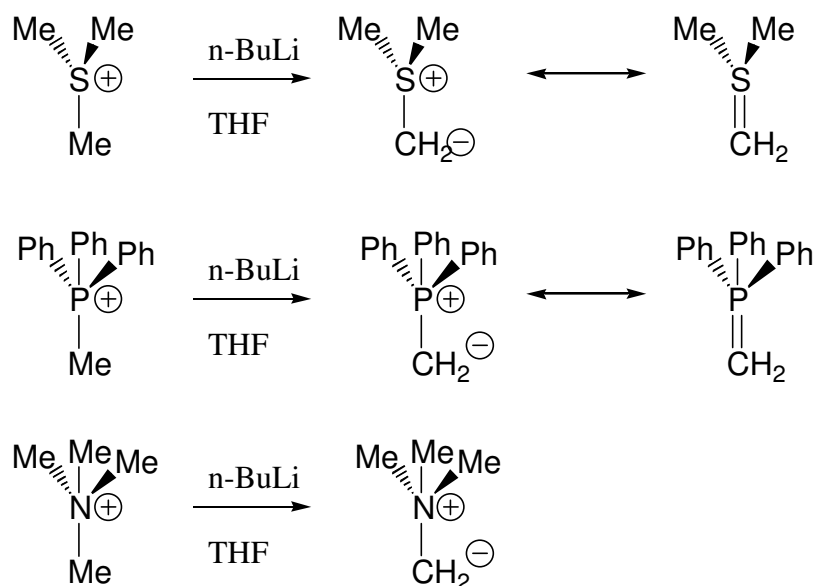
- Même chose mais cette fois, le chlore doit être à droite et pointer vers le bas.
- Étant donné la réaction suivante, dessinez la forme chélatée (coordinée) avec le méthoxy.
- Tournez cette forme chélatée de  $180^\circ$  par rapport à l'axe z.



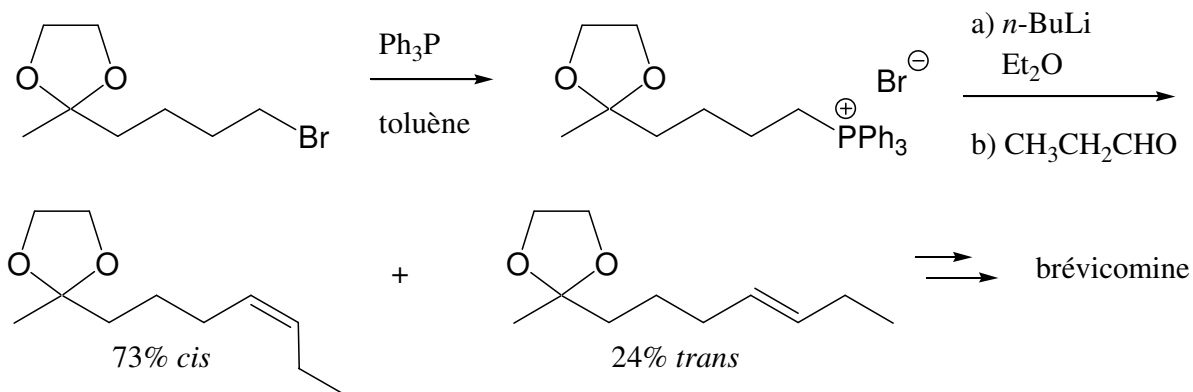


4.5.3 Les ylures (Clayden chapitre 14, pp. 357-358)

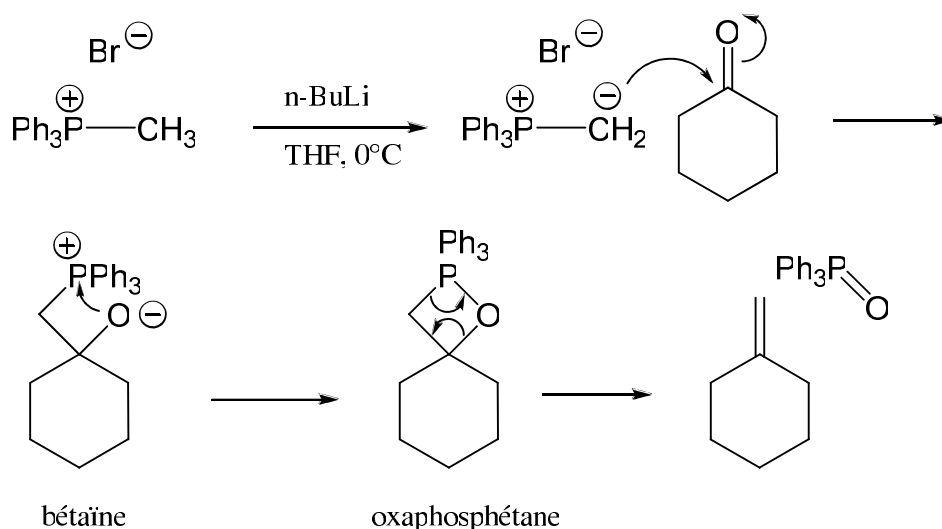
On appelle **ylures** les espèces chargées négativement au carbone stabilisé par un hétéroatome qui est chargé positivement. Nous allons voir, au chapitre 6, comment préparer les ions ammonium, sulfonium et phosphonium. Il est possible de déprotoner ces espèces en utilisant une base forte comme le *n*-butyllithium pour générer l'ylure correspondant. La charge négative peut être localisée dans une des orbitales "d" du soufre ou du phosphore, ce qui donne lieu à un double lien entre le carbone et l'hétéroatome. Cependant, cette double liaison est hautement polarisée puisque les orbitales "d" sont à un niveau énergétique supérieur à celui des orbitales "p" du carbone. Les ylures d'azote ne sont pas stabilisés de la sorte puisque l'azote ne possède pas d'orbitale "d". Aussi, ces derniers sont plus difficiles à former et auront tendance à donner le produit d'élimination plutôt que de former l'ylure (voir chimie organique III).



Les ylures sont des nucléophiles assez réactifs qui additionnent facilement sur un carbonyle. Cependant, et contrairement aux réactifs organométalliques, ils possèdent un atome chargé positivement (azote, soufre ou phosphore) qui permettra à la réaction de continuer. Le produit final n'est donc pas simplement le produit d'addition, mais le produit d'étapes subséquentes. Parmi celles qui nous intéressent, la réaction de **Wittig** est la plus utile. Le produit final est un alcène (double liaison). La double liaison est bien sûr incluse dans d'innombrables produits naturels. Mais l'alcène, tout comme le carbonyle, est un levier synthétique hors pair, ce qui fait qu'il est utilisé très fréquemment comme intermédiaire synthétique dans une synthèse totale. Prenez par exemple, la synthèse de la brévicomine que l'on a étudié dans la section 4.2 : l'époxyde est préparé par oxydation d'une double liaison et au préalable la double liaison est fabriquée en utilisant un ylure de phosphore.

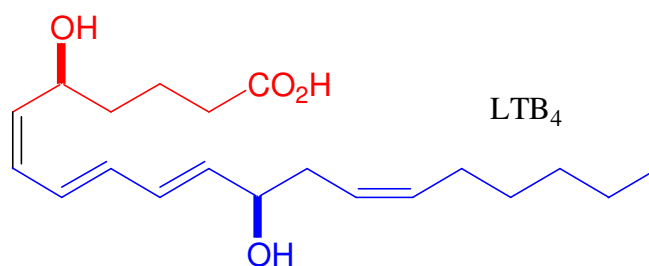


La réaction la plus employée pour former des doubles liaisons carbone-carbone est la réaction de **Wittig** ou ses analogues. Dans cette réaction, un ylure de phosphore est généré et réagit avec un aldéhyde ou une cétone (seulement). Le mécanisme passe par plusieurs étapes. L'addition de l'ylure sur le carbonyle produit un intermédiaire appelé **bétaïne** où l'oxygène est chargé négativement et le phosphore positivement. L'oxygène se lie au phosphore et forme ainsi un oxaphosphétane qui perd l'oxyde de triphénylphosphine et génère un lien double. La transformation globale permet donc de remplacer le lien double du carbonyle par un lien double avec le carbone de l'ylure.

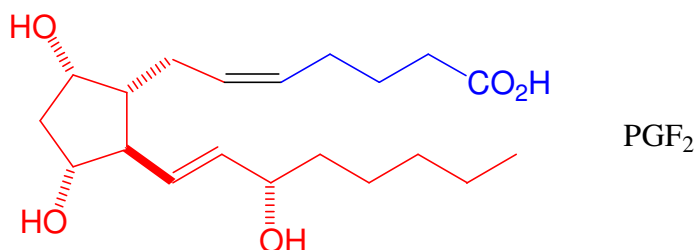


APP 4.10 : Il serait difficile de penser à la synthèse d'alcènes sans évoquer les leucotriènes (LT) et les prostaglandines (PG). Les leucotriènes sont des hormones polyéniques (polyalcènes) impliquées dans la régulation du système immunitaire. Les leucotriènes et les prostaglandines sont responsables, entre autre, de l'agrégation des globules blancs lors d'infection et de la croissance de la réponse immunitaire avec le temps. Ils sont malheureusement aussi responsables des allergies, de l'asthme, de l'inflammation et d'autres conditions reliées au système immunitaire.

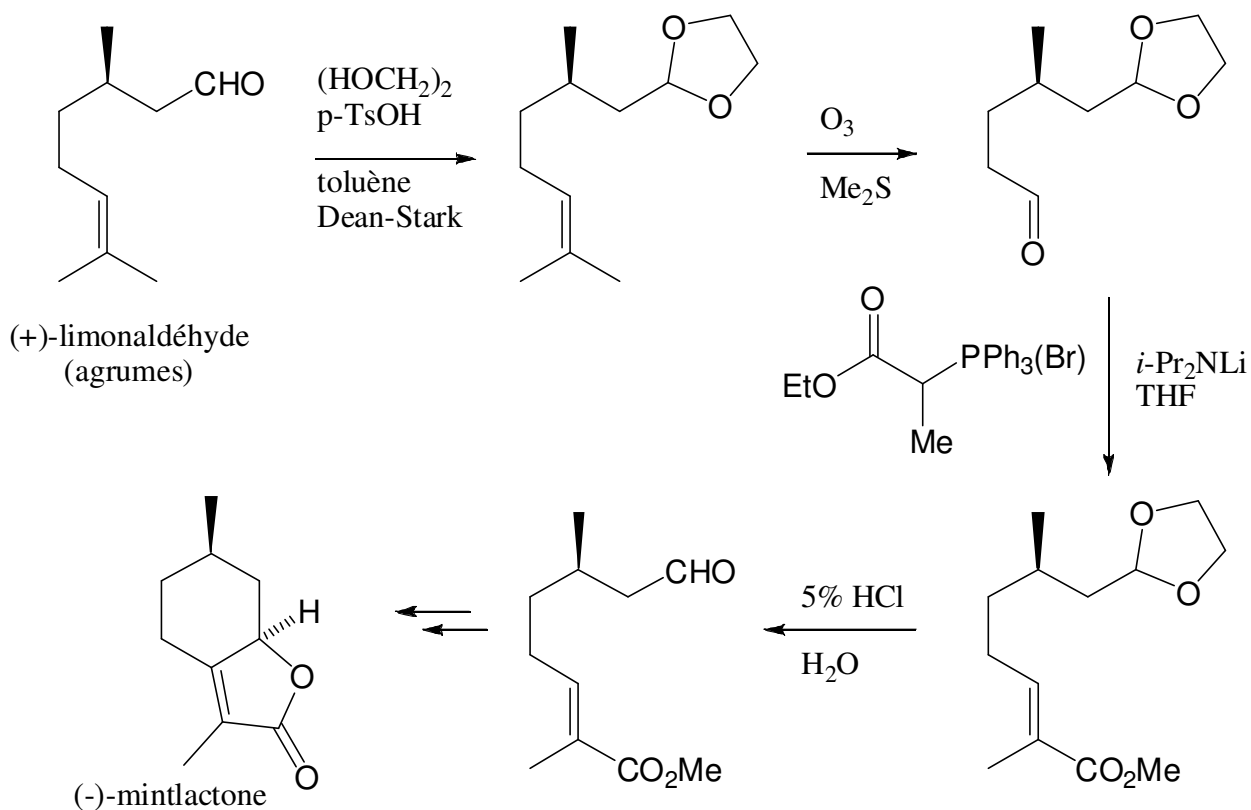
Le  $\text{LTB}_4$  est chimiotactique pour les macrophages. La double liaison *cis* est fabriquée par une réaction de Wittig. La partie rouge représente le fragment carbonyle et la partie bleue le fragment ylure de phosphore. Dessinez les deux produits de départ.



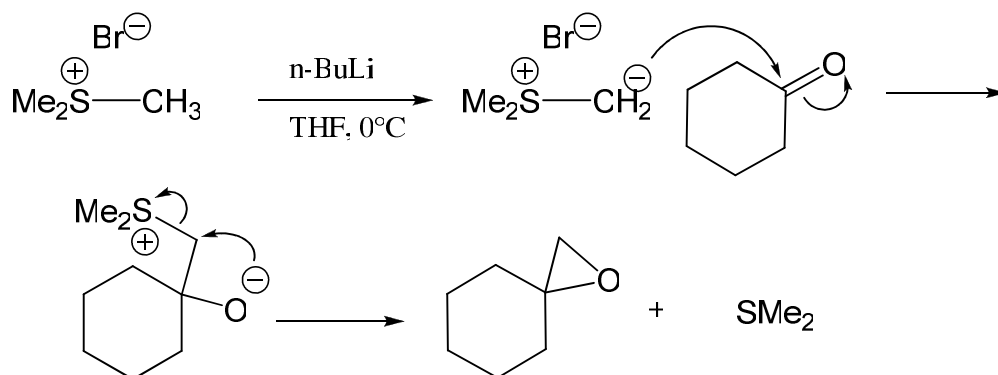
Le  $\text{PGF}_2$  est un bronchoconstricteur et un vasodilatateur souvent impliqué dans l'asthme. La partie rouge représente le fragment carbonyle et la partie bleue le fragment ylure de phosphore. Dessinez les deux produits de départ.



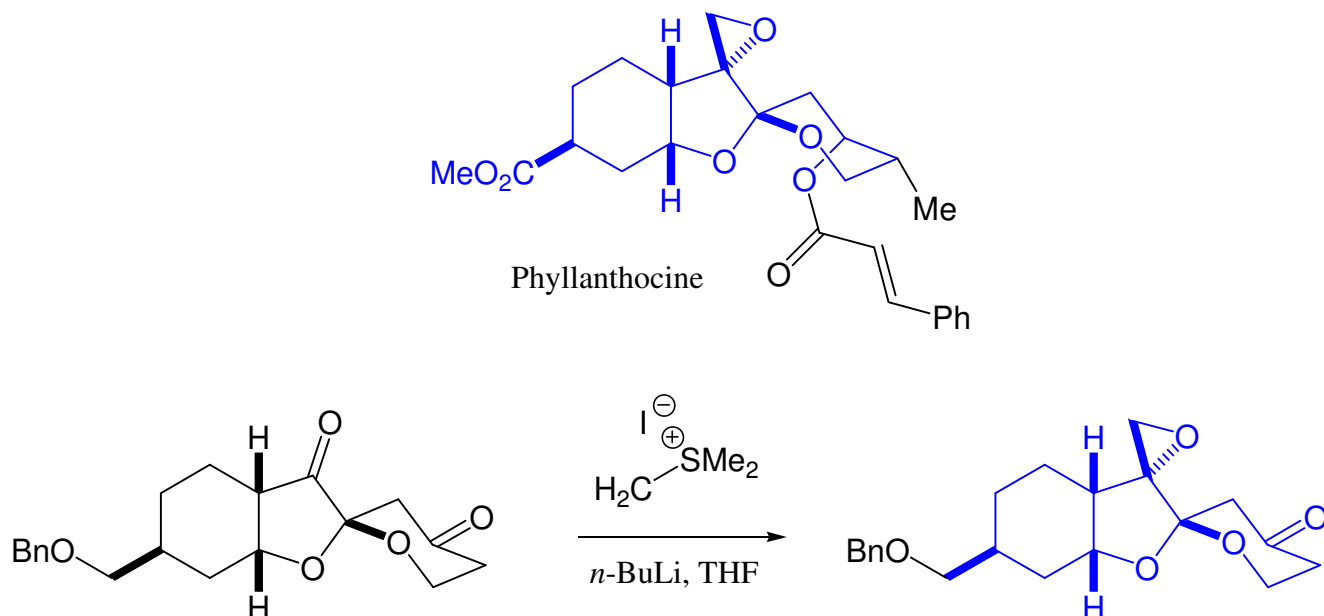
Les réactifs de Wittig qui possèdent un groupement ester ou amide sont appelés 'réactifs de Wittig stabilisés'. Ils ont la particularité de former des liens double *trans*. La raison pour ce changement ne sera pas étudiée dans ce cours. La (-)-mintlactone, par exemple, est synthétisée à partir de la (+)-limonaldéhyde (présente dans les agrumes) et de la réaction d'un Wittig stabilisé pour former un lien double *trans*. La mintlactone est un constituant de la menthe qui lui confère un arôme sucré. Remarquez la protection initiale de l'aldéhyde pour permettre la formation de l'autre aldéhyde et sa réaction de Wittig subséquente sans interférence. On déprotège ensuite le premier aldéhyde pour poursuivre la synthèse.



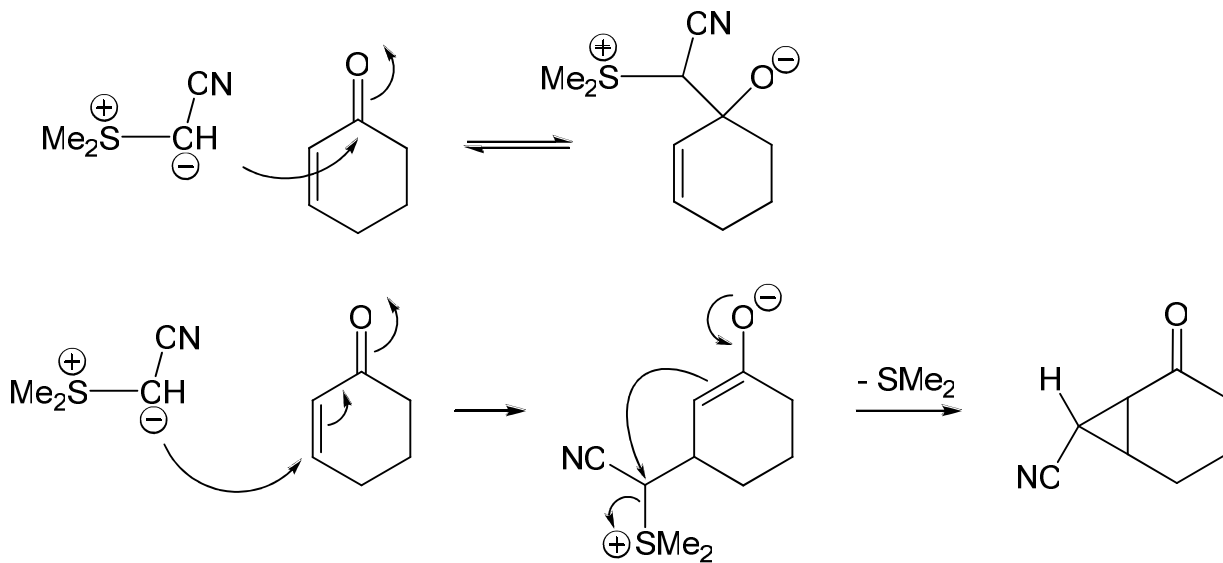
Le soufre ne réagit pas tout à fait de la même façon (Clayden chapitre 46, pp. 1258-1261). Lui aussi peut s'additionner aux aldéhydes et aux cétones mais le produit de réaction est l'époxyde ou le cyclopropane selon que le carbonyle est  $\alpha,\beta$ -insaturé ou non. Les cétones saturées donnent lieu aux époxydes via l'attaque 1,2 directement sur le carbonyle. L'intermédiaire alcoolate déplace le soufre dans une réaction S<sub>N</sub>2. Pourquoi l'ylure de sulfonium réagit-il pour donner un époxyde alors que l'ylure de phosphonium réagit pour donner l'alcène (réaction de Wittig)? La force motrice de la formation de l'alcène est en fait la formation du lien fort P=O de 529 kJ/mol (126 kcal/mol). Par comparaison, la force du lien S=O est seulement de 367 kJ/mol (88 kcal/mol) (vous pouvez convertir les unités d'énergie et toutes les autres unités à <http://www.onlineconversion.com/>)



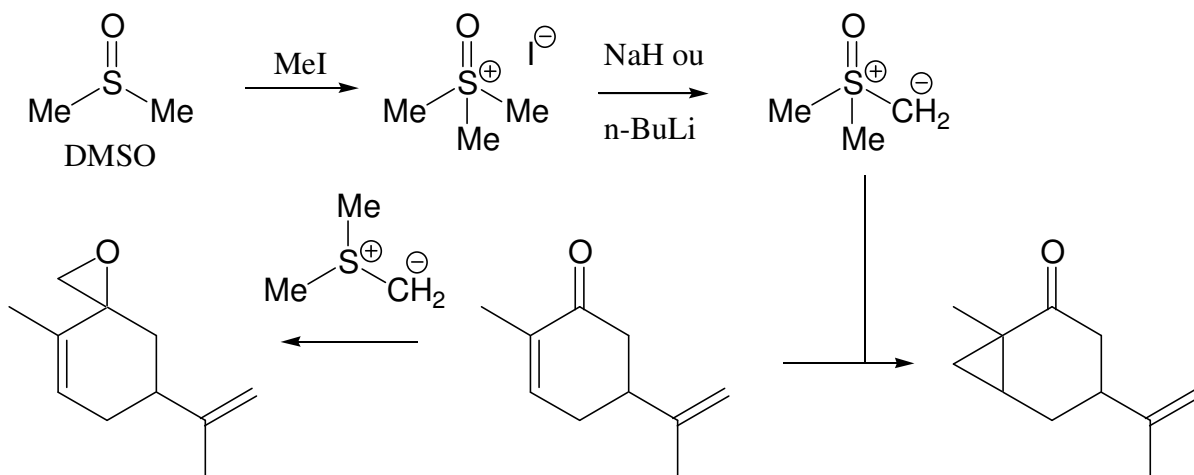
La phyllanthocine (l'aglycone du puissant agent antitumoral phyllanthoside) est synthétisé en partie par une réaction d'époxydation qui utilise un ylure de soufre.



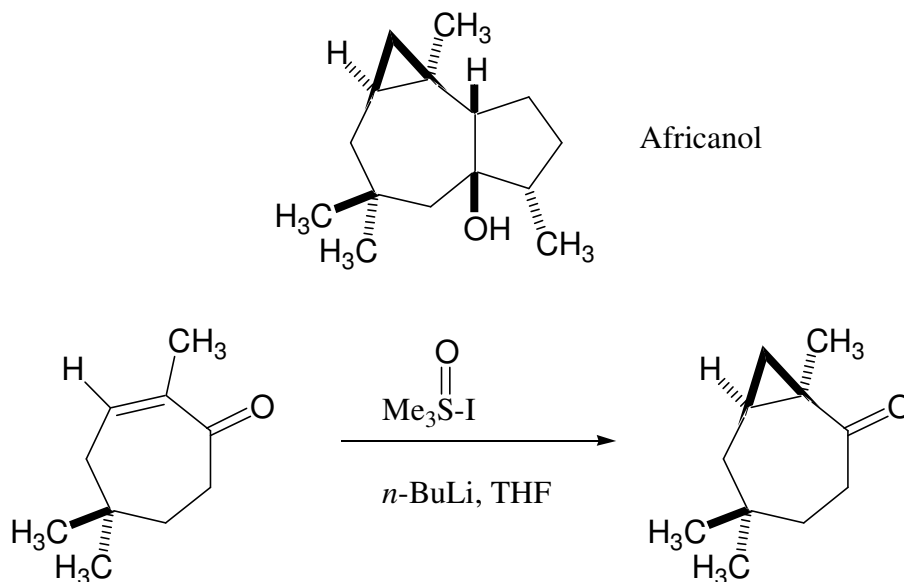
Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées peuvent subir une attaque 1,2 ou 1,4 (sur la double liaison C=C), dépendamment du nucléophile. Lorsque l'ylure de sulfonium est non stabilisé, l'attaque 1,2 prédomine et mène à l'époxyde, comme montré ci-dessus. Par contre, les ylures qui possèdent en plus un groupement capable de stabiliser la charge négative (CN, CO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Ph) procèdent par une attaque 1,4 parce que l'anion est plus 'mou'. Cela conduit à la formation d'un cyclopropane car l'énolate ainsi formé substitue le soufre par une S<sub>N</sub>2.



L'addition-1,2 des ylures non stabilisés est irréversible sur le carbonyle et est plus rapide que l'addition-1,4. Par contre, les ylures stabilisés additionnent de façon 1,4- mais réversiblement (dû à leur plus grande stabilité). Les ylures de sulfoxonium sont aussi considérés comme des ylures stabilisés et mènent à la formation du cyclopropane. Ceux-ci sont formés de la même manière que les ylures de sulfonium mais en commençant avec un sulfoxyde plutôt qu'un thioéther.



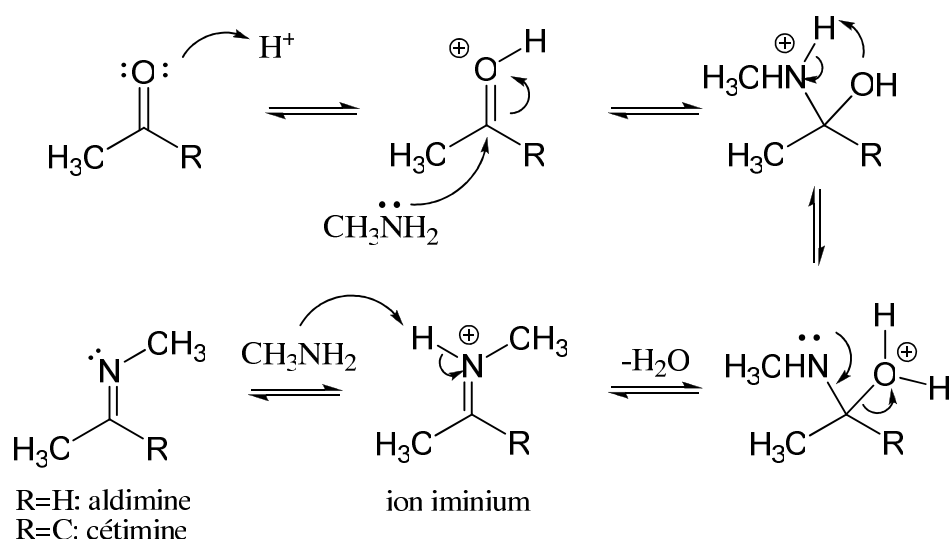
Une synthèse de l'africanol (sesquiterpène isolé du corail *Lemnalia africana*) utilise cette méthode pour installer le cyclopropane. Notez que le produit est racémique, bien qu'un seul des énantiomères ne soit représenté pour plus de clarté.



## 4.6 Addition nucléophile des composés azotés (Clayden chapitre 14, pp. 350-354)

### 4.6.1 Formation d'imines

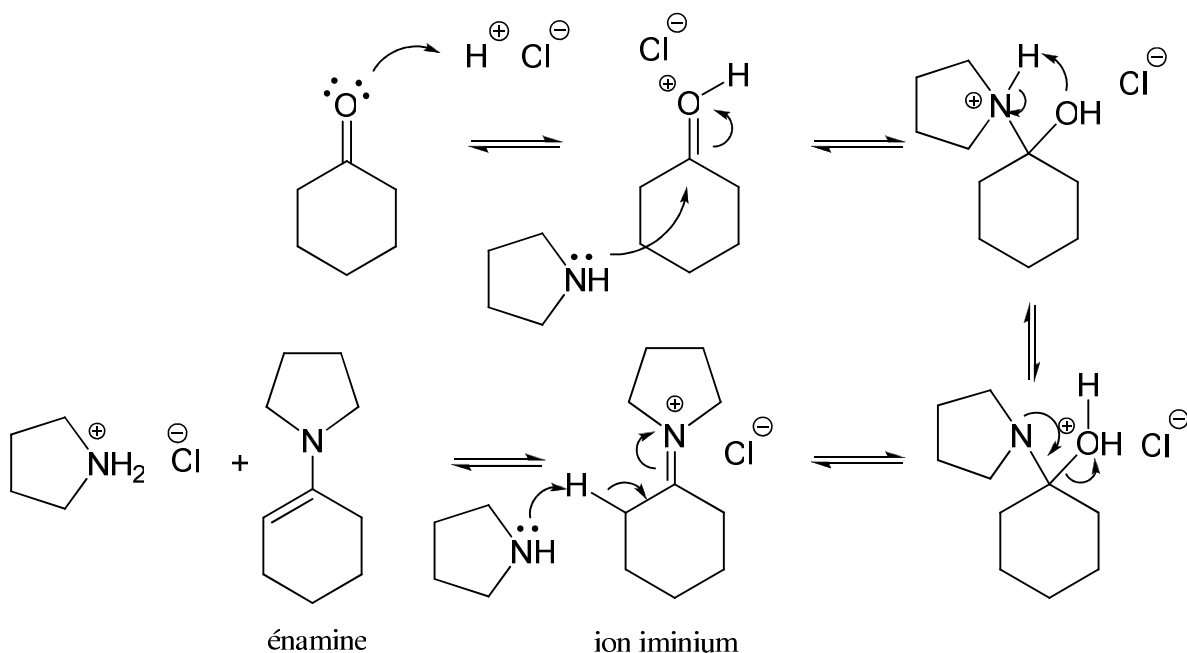
Les imines (aussi appelées bases de Schiff) sont préparées en faisant réagir une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone selon le mécanisme ci-bas. La réaction procède à une vitesse maximale lorsque le pH est entre 3 et 5. La vitesse de réaction diminue rapidement à pH plus bas puisque l'amine de départ est alors protonée et ne peut plus servir de nucléophile. À pH plus élevé (milieu basique), l'étape d'élimination de l'eau est ralentie puisque la protonation est défavorisée, voire même impossible en milieu trop basique. Les imines aliphatiques sont stables mais moins que les imines aromatiques puisque ces dernières bénéficient de la conjugaison avec le phényle.



L'hydrolyse des imines a lieu en milieu acide aqueux et le mécanisme est exactement l'inverse de celui de leur formation. Les imines sont en équilibre avec la forme énamine. Cette dernière n'est généralement pas favorisée à moins qu'il n'y ait des raisons stériques ou électroniques contraignantes. La formation d'énamines est possible à partir d'amines secondaires qui, elles, ne peuvent former d'imines neutres.

### 4.6.2 Formation d'énamines

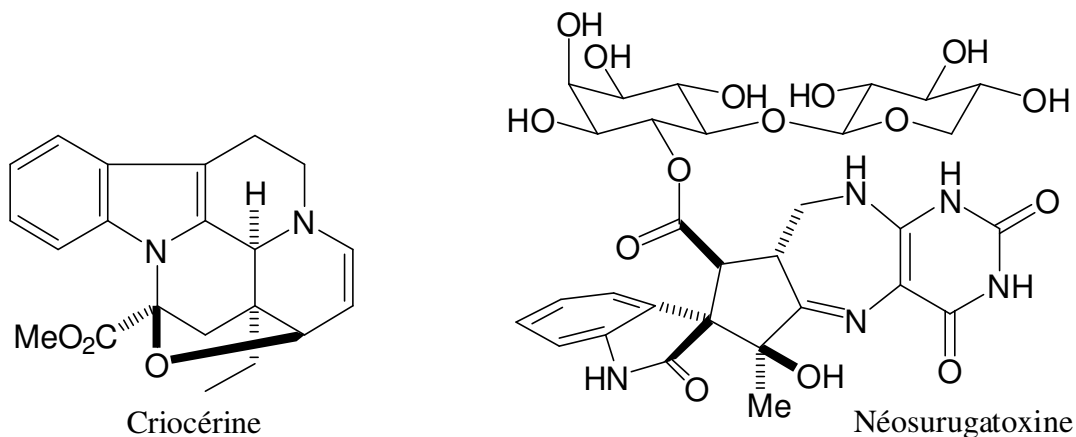
Les énamines sont produites lorsqu'un aldéhyde ou une cétone réagit avec une amine secondaire. La déprotonation de l'ion iminium n'est alors plus possible et il y a perte d'un proton en  $\alpha$  de la double liaison. Comme dans le cas des imines, l'hydrolyse se fait en milieu acide aqueux avec un mécanisme inverse à celui de leur formation.



#### 4.6.3 Amination réductive et déamination oxydative

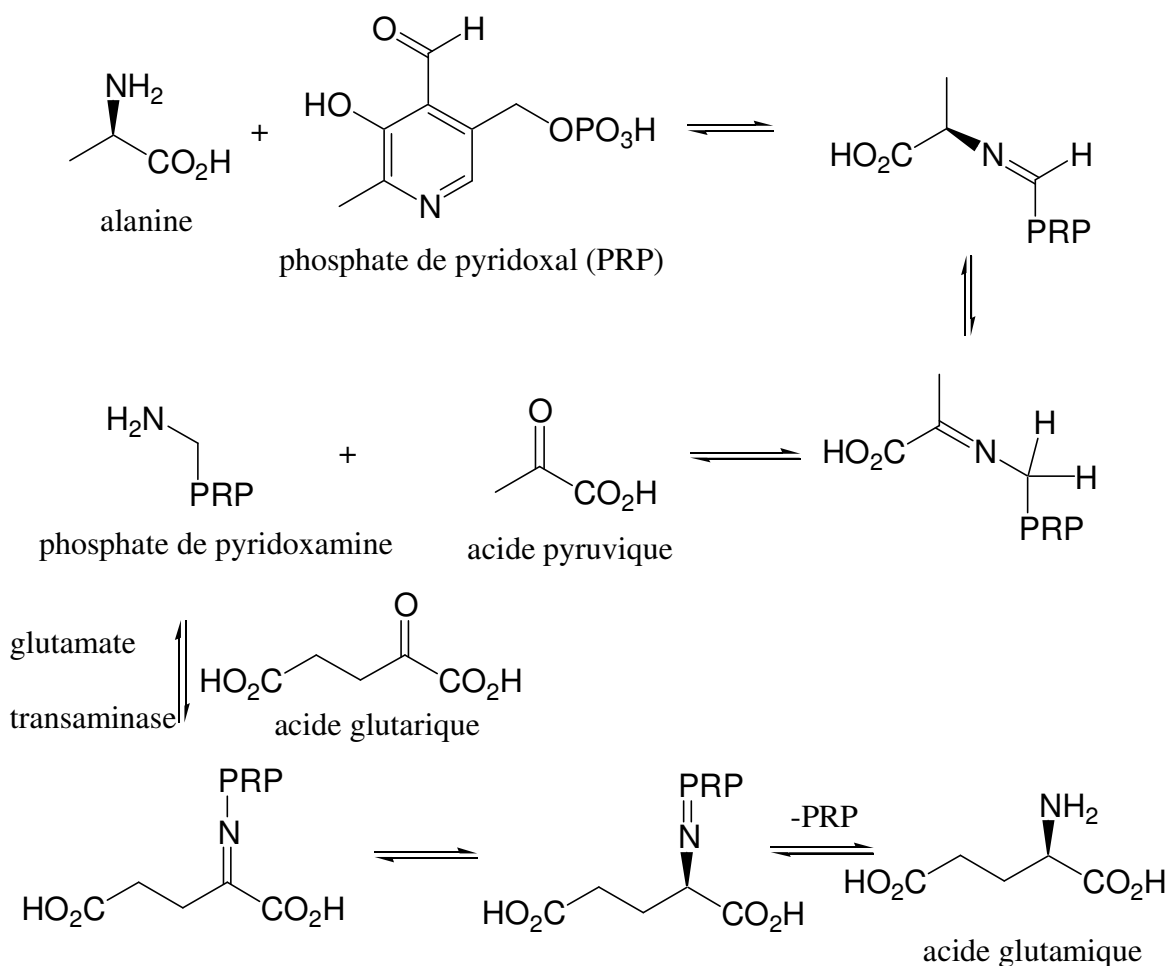
Les imines et les énamines sont des espèces réactives et, pour cette raison, elles sont moins fréquemment présentes dans les produits naturels. Lorsque l'imine ou l'énamine est stabilisée par conjugaison ou aromaticité, alors elle peut faire partie d'un produit naturel. La criocérine (alcaloïde de la famille des vincamycines isolé du champignon *Crioceras dipladeniiflorus*) et la néosurugatoxine (inhibiteur de la sécrétion de la dopamine par action sur les récepteurs nicotinique et acétylcholine à l'interface neuromusculaire et au SNC) sont des exemples.

APP 4.11 : Trouvez toutes les fonctions énamines et imines dans ces molécules.





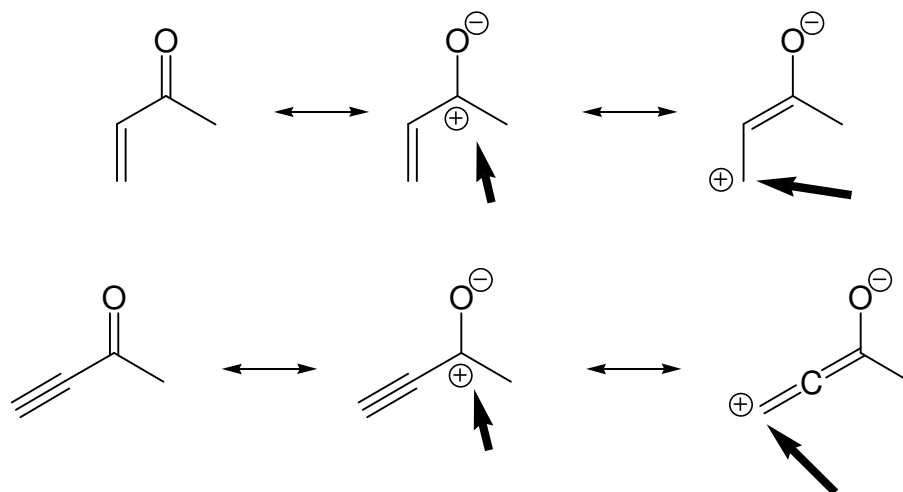
Les imines sont d'importants intermédiaires lors de la biosynthèse d'acides aminés dans les systèmes vivants. Par exemple, l'acide glutamique est biosynthétisé à partir de l'alanine. Une enzyme spécialisée catalyse la formation d'une imine entre le groupement amine de l'alanine et le phosphate de pyridoxal. L'enzyme provoque ensuite la migration de la double liaison pour former une imine **isomérique** à la première. C'est maintenant le carbone du phosphate de pyridoxal qui est doublement lié à l'azote. L'enzyme peut hydrolyser cette imine et démasquer la cétone de l'acide pyruvique et l'amine du phosphate de pyridoxamine. Ensuite le même échange, via des imines isomériques, s'effectue entre le phosphate de pyridoxamine et l'acide glutarique pour éventuellement former l'acide glutamique et le phosphate de pyridoxal de départ. Ces enzymes effectuent ces transformations de façon tout à fait énantiosélective.



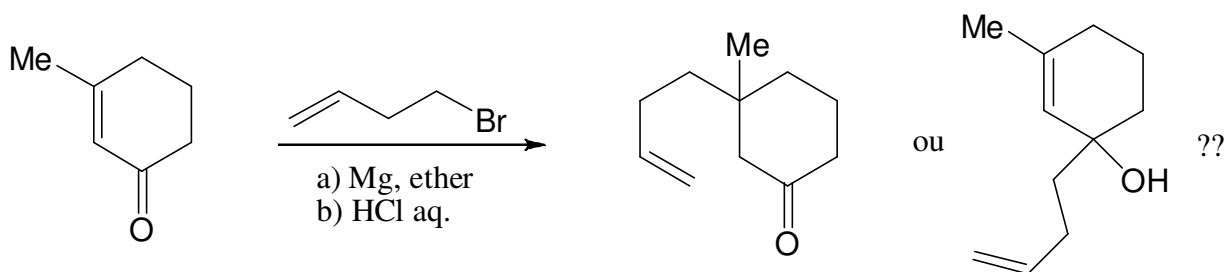
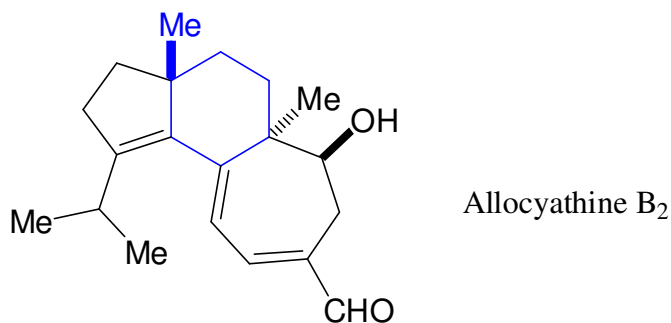
#### 4.7 Addition-1,4 ou addition de Michael (Clayden chapitre 10)

La fonction cétone ou aldéhyde qui possède une insaturation en  $\alpha$ - $\beta$ , soit une double ou une triple liaison, présente ainsi aux nucléophiles deux sites réactionnels. Le carbonyle lui-même et la position  $\beta$

sur l'insaturation. Ceci devient compréhensible en regardant les formes limites de résonance d'un tel système. Les nucléophiles auront donc un choix de deux réactions possibles: soit l'addition-1,2 (l'attaque directe sur le carbonyle), soit l'addition-1,4 (l'attaque sur l'insaturation).



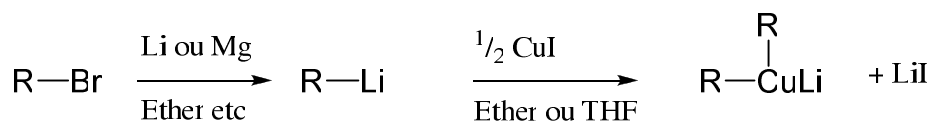
APP 4.12 Dans leur synthèse d'allocyathine B<sub>2</sub> (sesquiterpène avec un squelette carboné intéressant, isolé des fruits du *Cyathu earli* et de certains champignons), Tori et ses co-équipiers ont pensé fabriquer l'intermédiaire cyclohexanone suivant. Sur lequel des deux sites réactifs le réactif de Grignard va-t-il additionner?



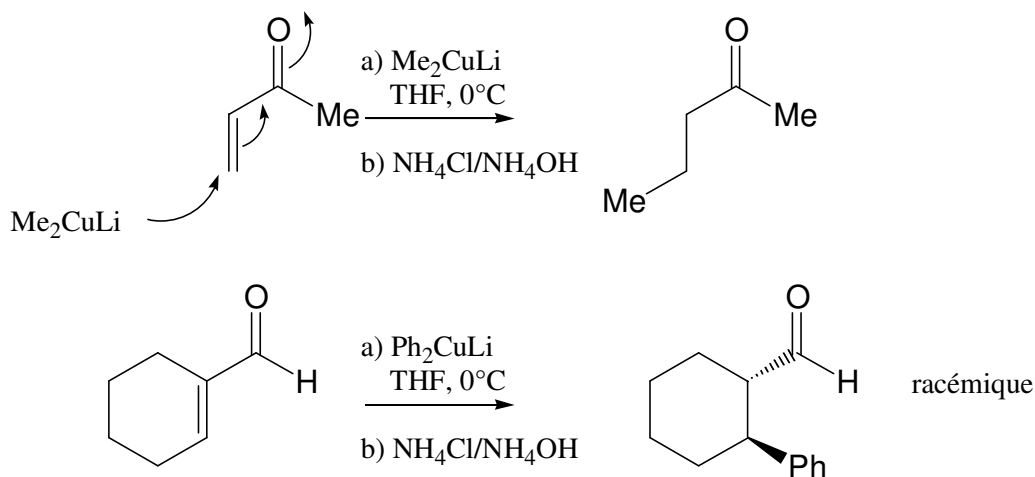
La différence majeure entre les deux sites réactionnels se retrouve au niveau de leur caractère dur ou mou. La charge partielle positive étant plus concentrée sur le carbonyle, celui-ci est plus 'dur' que le carbone  $\beta$  où la charge est plus diffuse, plus 'molle'. Les nucléophiles durs vont donc favoriser l'attaque-1,2 alors que les nucléophiles mous vont additionner 1,4.

Les organolithiens, les organomagnésiens, les hydrures d'aluminium ou de bore sont des nucléophiles durs et vont préférer l'attaque 1,2. C'est donc dire que les additions que nous venons de voir dans les deux dernières sections fonctionnent sur des cétones et aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés avec attaque sur le carbonyle tel que décrit.

Cependant, d'autres organométalliques, comme les organocuvreux et les organozinciques, se comportent comme des nucléophiles mous et additionnent de façon 1,4 sur les cétones et les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés. Nous ne verrons ici que les organocuvreux car les organozinciques sont plus difficiles à fabriquer et à manipuler. Les organocuvreux sont préparés à partir des organolithiens ou organomagnésiens. Presque chaque fois qu'un organolithien ou magnésien peut être préparé, l'organocuvreux correspondant peut l'être aussi. Ceux-ci se préparent souvent à 0 °C dans un solvant comme l'éther ou le THF.

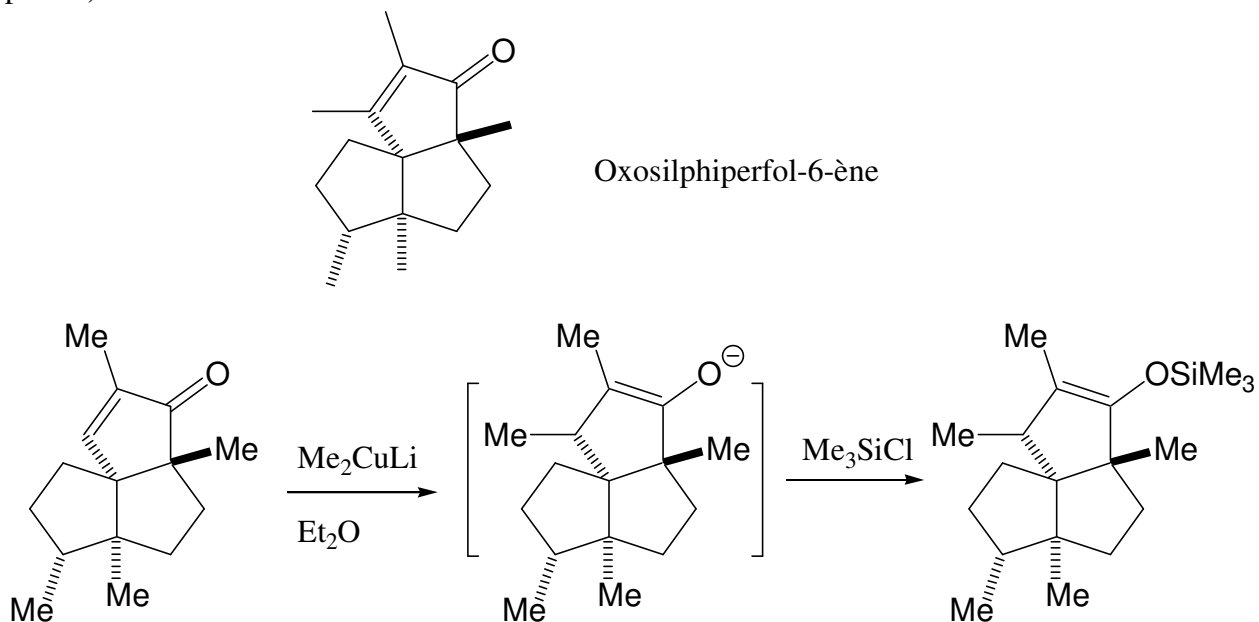


On les prépare souvent *in situ*, c'est-à-dire directement, sans les isoler, puis on ajoute la cétone ou l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé. L'addition se fait exclusivement 1,4 et le produit est isolé après un traitement avec le mélange  $\text{NH}_4\text{Cl} / \text{NH}_4\text{OH}$  saturé qui oxyde les sels de cuivre (I) en sels de cuivre (II) plus solubles dans l'eau. Les aldéhydes peuvent exceptionnellement donner lieu à de l'addition-1,2. Un excès d'organolithien ou d'organomagnésien doit être évité de façon à ne pas créer des additions-1,2 compétitives.

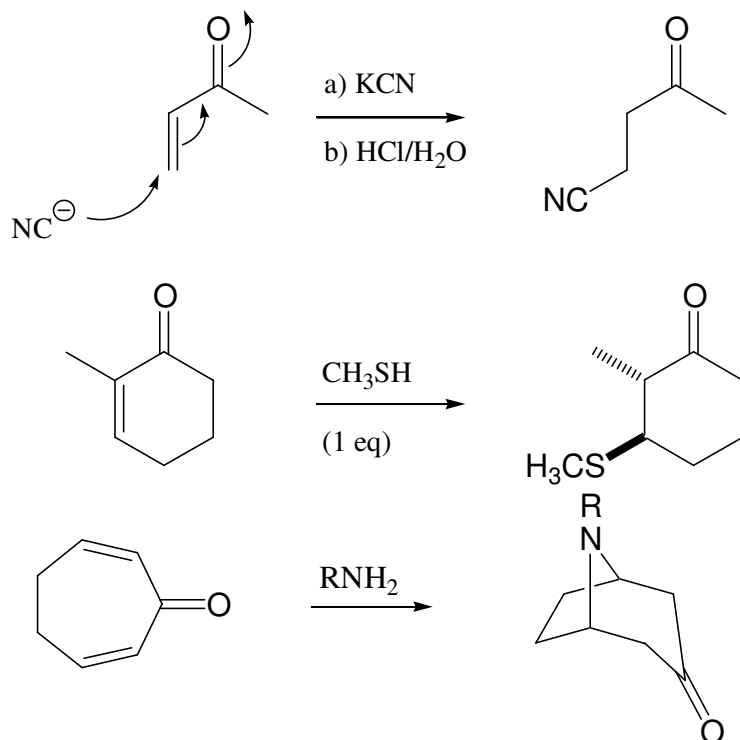


Le mécanisme d'addition n'est pas aussi simple que le montre le schéma. Il commence souvent par un transfert d'un seul électron suivi de la migration des ligands. Nous ne verrons pas en détails ce mécanisme, mais utiliserons plutôt la version simplifiée tel que montrée. L'addition fonctionne aussi avec des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

L'oxosilphiperfol-6-ène est un sesquiterpène isolé de la tige du *Espeletiopsis guacharaca* et des racines du *Silphium perfoliatum*. Les sesquiterpènes ayant un squelette tel que celui-ci ont été une cible difficile pour les chimistes dans les années 70 et 80. Ce squelette porte le nom de **triquinane** qui fait allusion à leurs trois cycles à cinq membres. La synthèse est complétée par l'addition du diméthylcuprate sur cette énone tricyclique. L'intermédiaire énolate est piégé par un électrophile à base de silicium (voir chapitre 4).



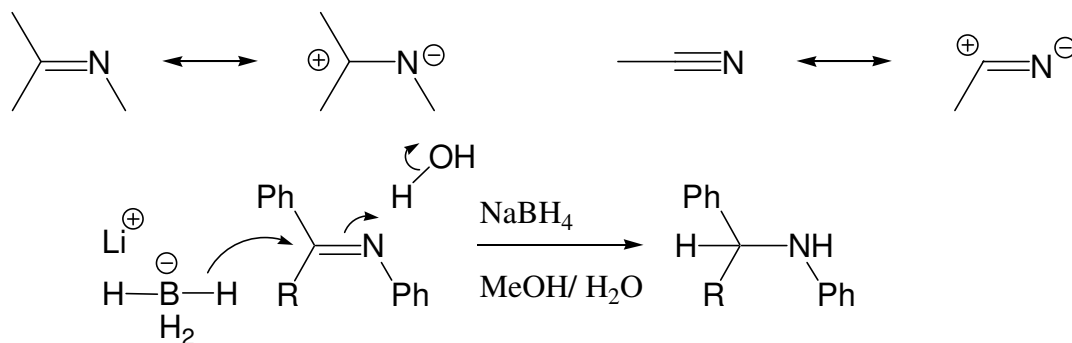
Plusieurs autres nucléophiles carbonés additionnent de façon 1,4- sur les énonés. L'ion cyanure, par exemple, ainsi que les nucléophiles soufrés et azotés. Il y a bien sûr des exceptions et certains de ces nucléophiles peuvent additionner 1,2. C'est le cas spécialement lors de l'addition sur les aldéhydes puisque leur carbonyle est passablement moins encombré que celui des cétones. Pour les besoins de la cause, nous supposons que l'addition des nucléophiles nommés ci-haut se fait toujours 1,4 peu importe le carbonyle.

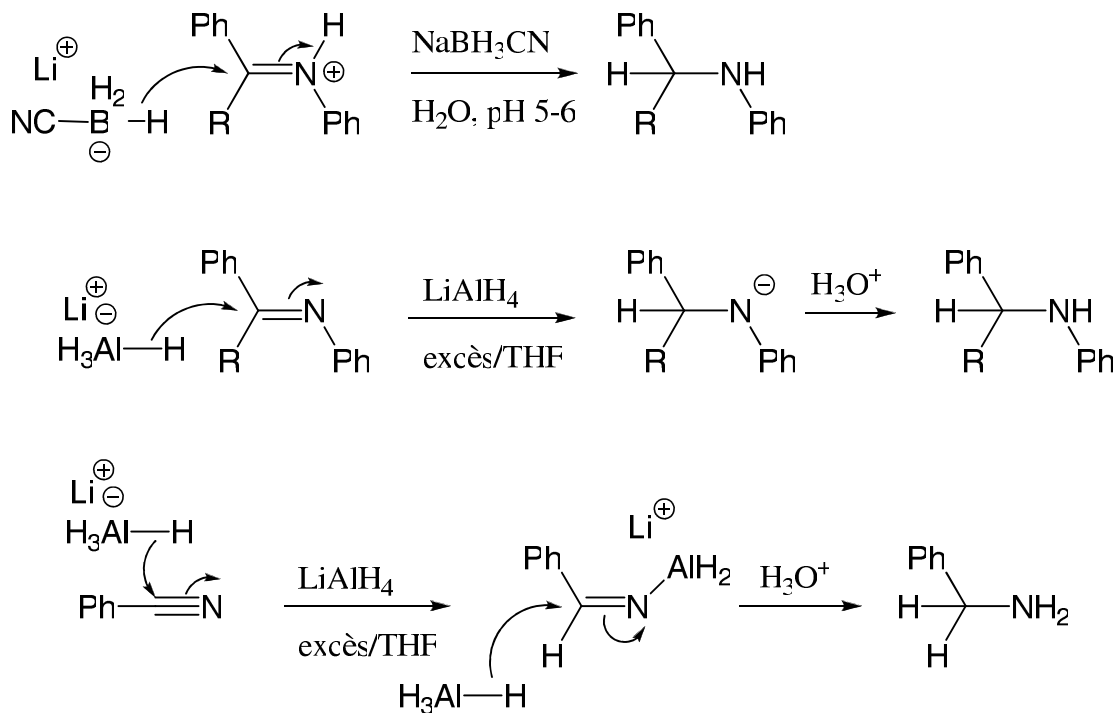


#### 4.8 Addition sur des analogues de la fonction cétone ou aldéhyde.

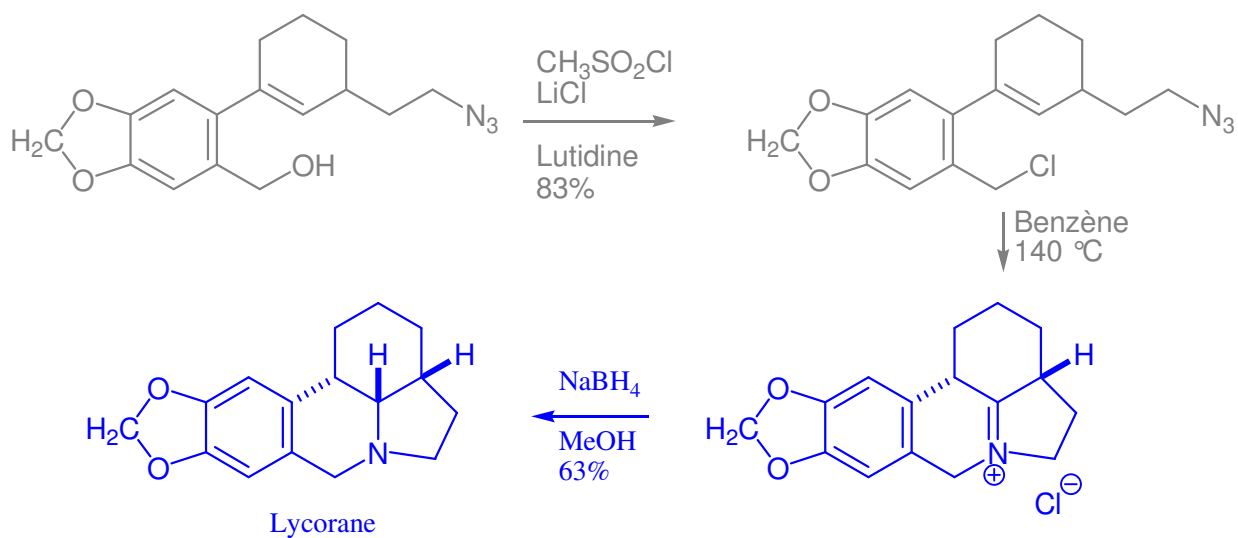
##### 4.8.1 Réduction d'imines et de nitriles (Clayden p 354-355)

Il est possible d'ajouter des nucléophiles sur des équivalents azotés du groupe carbonyle. Les imines et les nitriles sont polarisés dans le même sens que le carbonyle avec le carbone portant une charge partielle positive et l'azote étant nucléophile. Ils sont donc réactifs face à des hydrures métalliques comme le  $\text{LiAlH}_4$  et le  $\text{NaBH}_4$ . Le produit de réduction est l'amine correspondante. Le mécanisme est identique à celui de la réduction de cétones et d'aldéhydes avec la différence que  $\text{LiAlH}_4$  additionne deux fois sur la fonction nitrile.



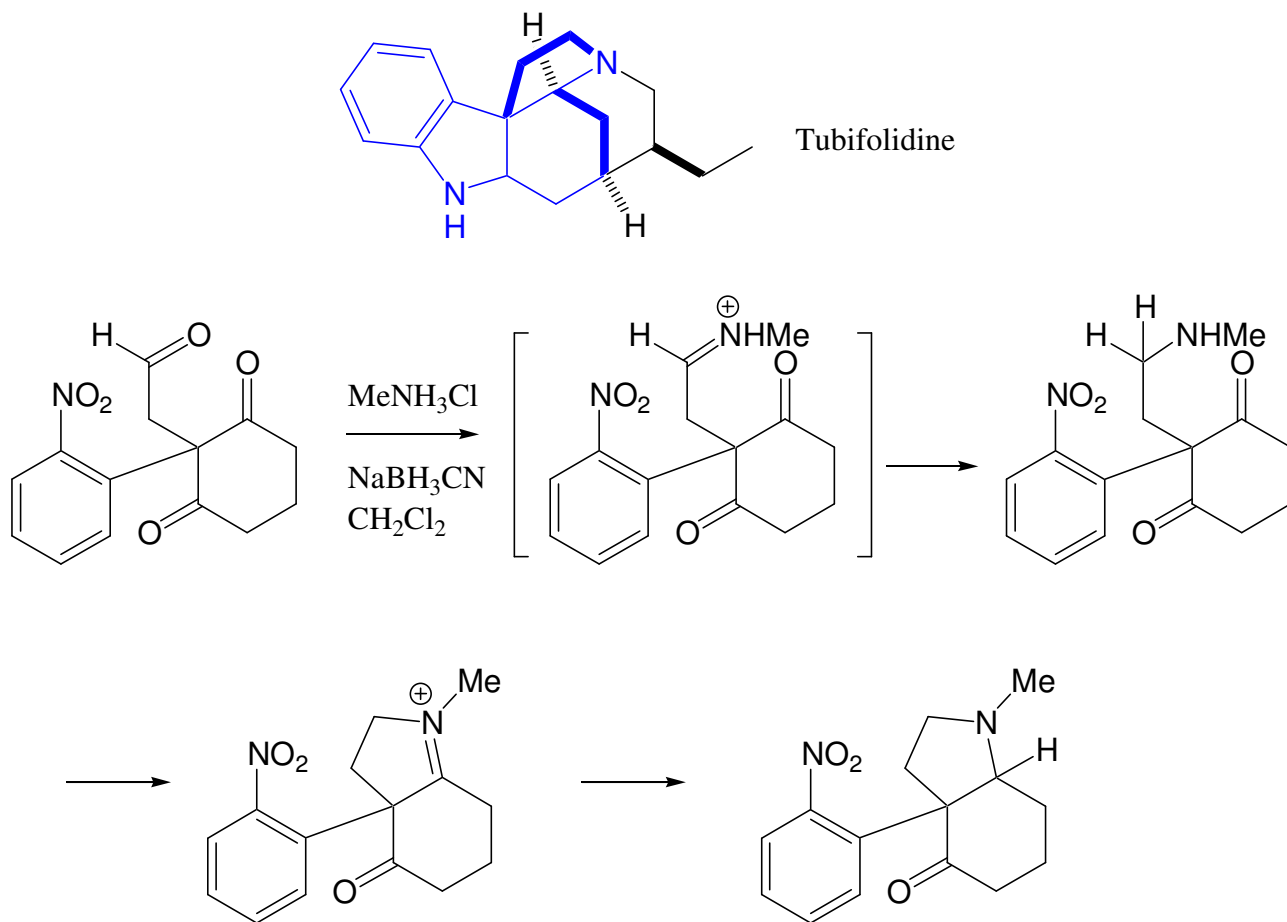


L'hydrure  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  est particulièrement intéressant car il réduit les imines et les iminiums *in situ*, c'est à dire dans le même ballon réactionnel dans lequel l'imine est fabriquée (on appelle cette transformation d'une cétone ou aldéhyde en amine l'**amination réductrice**). Notez que les conditions pour former une imine sont légèrement acides et que le  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ne réagit que très lentement avec l'acide (ce n'est pas le cas du  $\text{NaBH}_4$  et du  $\text{LiAlH}_4$  qui réagiraient violemment avec l'acide). La dernière étape dans la synthèse du lycorane consiste en la réduction d'un iminium par  $\text{NaBH}_4$ .

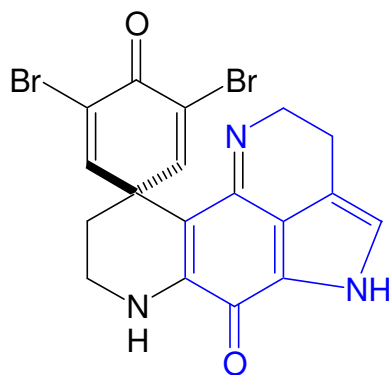


La tubifolidine est un alcaloïde de la famille des strychnanes dont la strychnine est la plus connue car elle est un des poisons les plus mortels. Elle agit en bloquant les neurotransmetteurs cholinergiques au niveau du SNC. Dans une synthèse de la tubifolidine, la pyrrolidine (cycle à 5 saturé contenant un azote) est préparé à partir de la formation et réduction *in situ* d'une imine et d'un iminium.

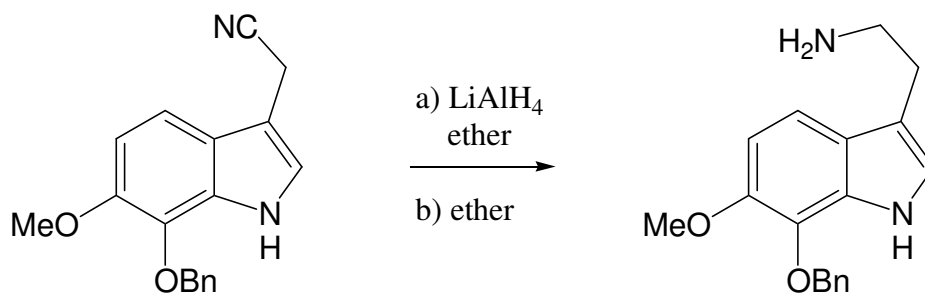
APP 4.13 Faites le mécanisme complet de cette réduction



Un exemple de réduction des nitriles est illustré dans la synthèse de la discorhabdine C, un alcaloïde de la famille des pyrroloquinolines que l'on retrouve dans les éponges marines *Latrunculla* le long de la côte de la Nouvelle-Zélande. Ils sont responsables de la pigmentation des éponges et plusieurs de ces alcaloïdes démontrent une activité anti-tumorale prononcée.

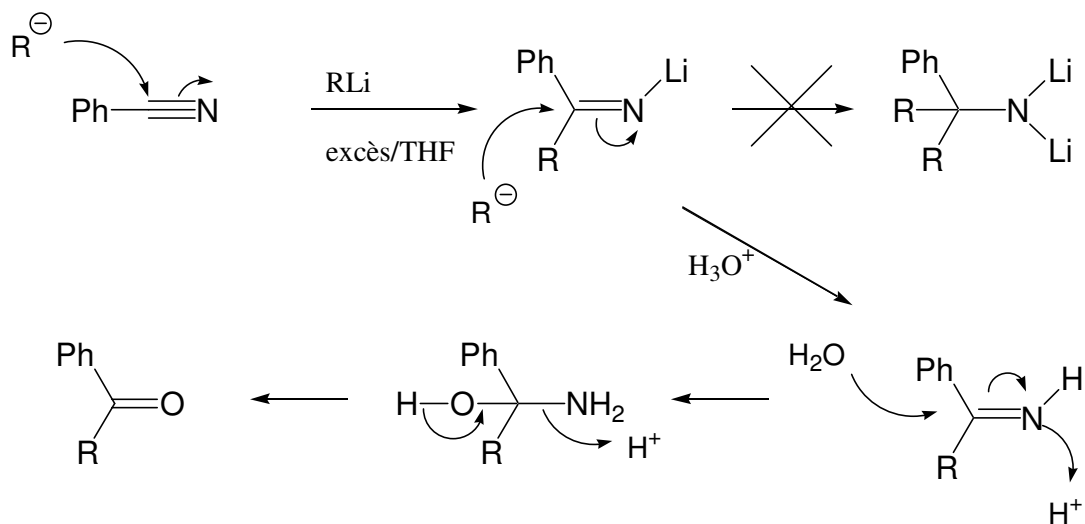


Discorhabdin C

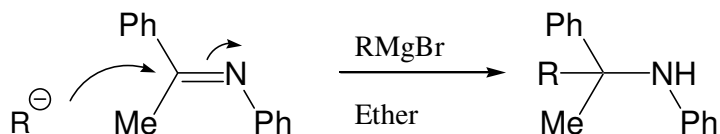
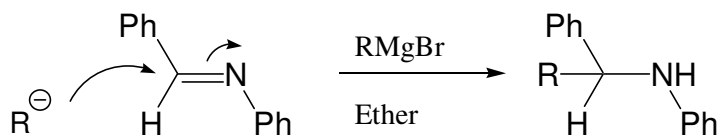


#### 4.8.2 Addition de réactifs de Grignard sur les imines et les nitriles (Clayden 301, 351)

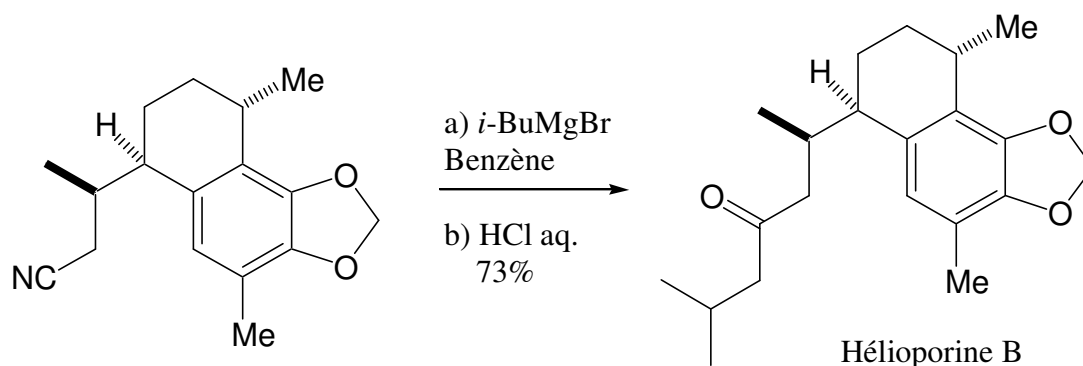
L'addition des réactifs de Grignards sur les imines produit des amines secondaires tandis que l'addition sur les nitriles conduit à une cétone parce que l'addition d'un deuxième réactif de Grignard sur l'intermédiaire métalloimine n'est pas possible comme dans le cas du  $\text{LiAlH}_4$ . La métalloimine est protonée par l'ajout d'acide mais l'imine résultante est rarement stable dans ces conditions et est hydrolysée pour donner la cétone.







La dernière étape de la synthèse de l'épimère de l'hélioporine B par Schmalz et ses collaborateurs implique une addition d'un réactif de Grignard sur un nitrile pour donner directement la cétone après hydrolyse en milieu aqueux acide.



#### 4.9 Problèmes dans le Clayden :

Chap 6 : 1, 2\*, 3, 4 (spectro facultative), 5, 6, 7\*, 8\*, 9, 10, 11.

Chap 9 : 1, 2\*, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11

Chap 10 : 1, 2, 5, 6\* (CuSPh équivalent à CuI), 8, 9, 10\*, 11, 12

Chap 14 : 1, 2, 3 (attn : pour les cétones, on dit cétals pas acétals), 4\*, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14\*

Chap 34 : 2, 7\*, 8, 9, 11, 13

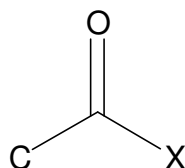
Chap 46 : 1\* (seulement A), 2\*, 6, 7 (1<sup>ère</sup> partie seulement), 12\* (attn > 1 éq. de l'ylure)

(\* = important)

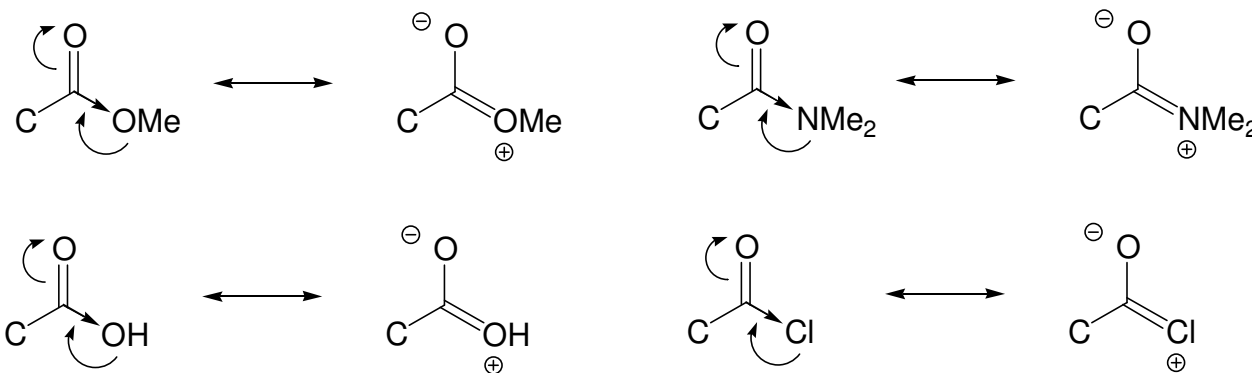
## 5. Additions nucléophiles sur les carbonyles: acides carboxyliques et leurs dérivés (Clayden, chapitre 12 et 14)

### 5.1 Réactivité de la fonction acide et de ses dérivés.

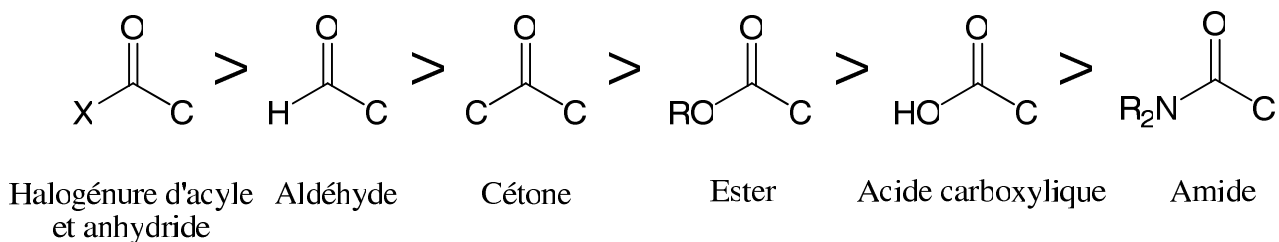
La fonction acide et ses dérivés peuvent se représenter par la structure suivante où X = OH (acide carboxylique), OR (ester), O(C=O)R (anhydride), NR<sub>2</sub> (amide), Cl, Br (halogénure d'acyle), SR (thioester) etc.



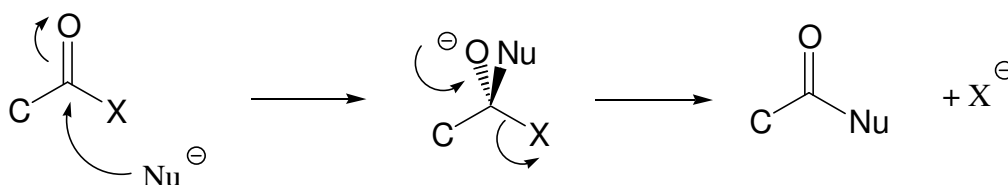
La réactivité de ces carbonyles face aux nucléophiles est contrôlée par la nature du groupement X qui peut soit donner, soit tirer de la densité électronique au carbone par induction ou par résonance. Souvent, un groupe peut être électro-attracteur par induction et électro-donneur par résonance. Les deux facteurs influenceront la réactivité du carbonyle.



Les acides, les esters et les amides, par exemple, sont en moyenne moins réactifs que les cétones et les aldéhydes car l'oxygène et l'azote sont meilleurs électro-donneurs par résonance (électrons  $\pi$ ) qu'électro-attracteurs par induction (électrons  $\sigma$ ). Les halogénures, par contre, sont plus électro-attracteurs qu'électro-donneurs et, par conséquent, les halogénures d'acyles sont plus réactifs que les autres carbonyles. Les effets stériques et autres effets entreront aussi en ligne de compte selon le cas. L'effet stérique diminuera la réactivité alors que l'effet électrostatique pourra soit l'augmenter, soit la diminuer, selon qu'il attirera ou repoussera le nucléophile. L'ordre de réactivité des carbonyles est en général comme suit:



Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'addition nucléophile sur les cétones et les aldéhydes donne des alcools puisque l'intermédiaire d'addition est stable. Par contre, chez les dérivés d'acides carboxyliques, la présence d'un bon groupe partant déstabilise l'intermédiaire et la réaction suit alors un autre cours. Il y a une possibilité (pas forcément) de reformer le groupement carbonyle avec éjection du groupement partant X. Le nouveau carbonyle peut alors réagir une seconde fois SELON les conditions de réaction, le nucléophile et le groupement partant. Chaque cas est différent et il nous faut les voir séparément.



La capacité du groupement partant d'accommoder les électrons est liée à son électronégativité, à sa polarisabilité, au solvant et aux conditions de réaction. En général, plus un groupe est une base de Lewis faible, plus il est bon groupe partant. L'inverse est aussi vrai. Donc, normalement, la labilité des groupements partants augmente vers la droite d'une même rangée du tableau périodique  $\text{C} < \text{N} < \text{O} < \text{F}$  et augmente en descendant une même famille  $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$  etc.

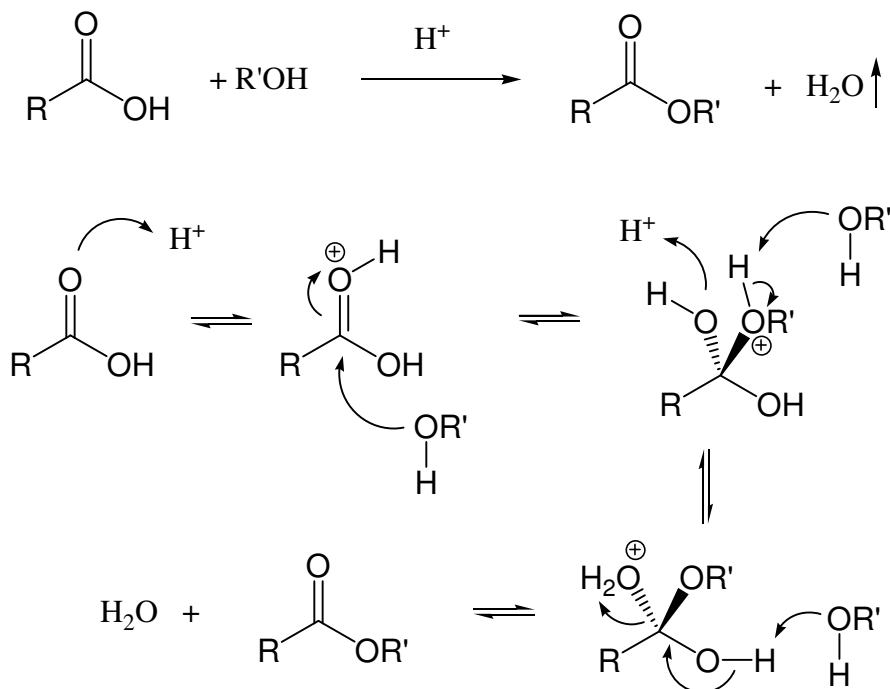
## 5.2 Addition de nucléophiles oxygénés et soufrés (Clayden chapitre 12)

### 5.2.1 Formation d'esters.

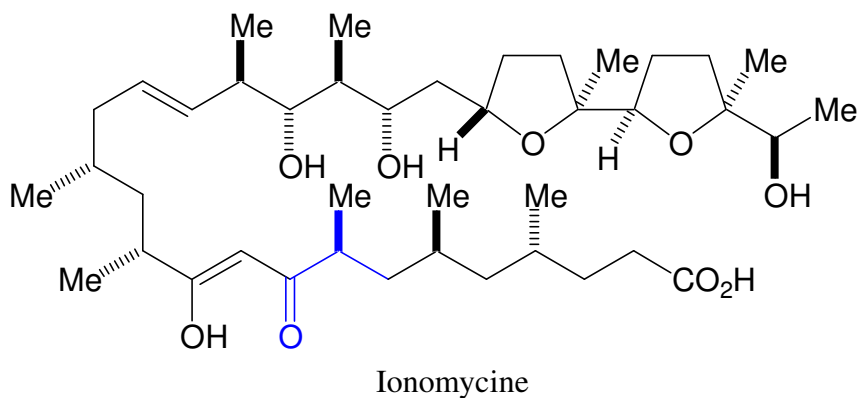
On rencontre fréquemment les esters dans les produits naturels. Cependant, l'ester est extrêmement utile comme levier synthétique car il peut être transformé en une multitude d'autres groupements fonctionnels (nous verrons cela au cours des prochaines sections).

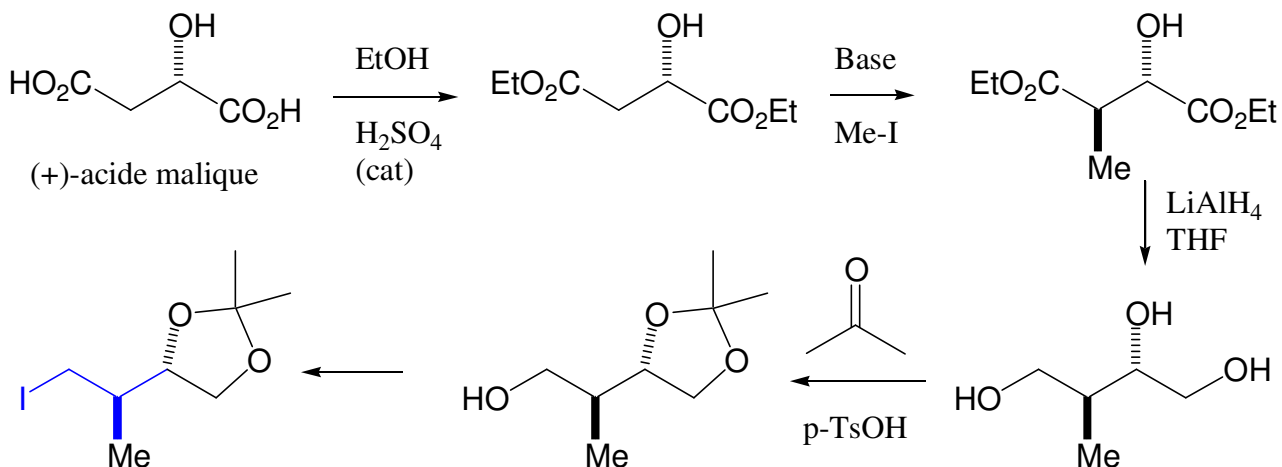
L'estérification d'un dérivé d'acide carboxylique implique le remplacement d'un groupe partant par un groupe OR provenant d'un alcool. La réaction la plus classique est l'estérification de Fisher qui transforme un acide carboxylique en ester par catalyse acide. La réaction ne peut pas se produire en milieu basique puisque la déprotonation de l'acide prend place pour former  $\text{RCOO}^-$  et cette espèce ne

peut pas être attaquée par l'alcool. Cette réaction est sous contrôle thermodynamique (elle est à l'équilibre). Ainsi, pour favoriser l'accumulation des produits finaux, on peut soit enlever l'eau au fur et à mesure qu'elle se forme, soit mettre un excès d'alcool.

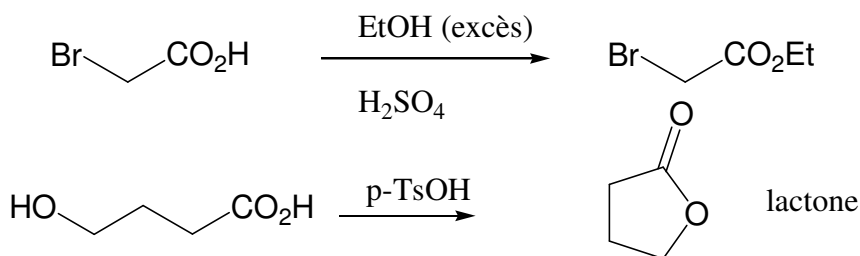


L'acide (+)-malique est un produit naturel qu'on retrouve dans les fruits comme le raisin (donc le vin). La combinaison de magnésium et d'acide malique réduit la douleur musculaire et est efficace dans le traitement des patients atteints du syndrome de fatigue chronique. L'acide malique est utilisé comme produit de départ dans la synthèse du fragment C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> de l'antibiotique ionomycine. Ce dernier est un polyéther ionophore utilisé comme antibiotique pour le bétail. Il fonctionne par chélation sélective du calcium et transporte celui-ci à travers la membrane cellulaire, débalançant ainsi l'équilibre ionique de la cellule.



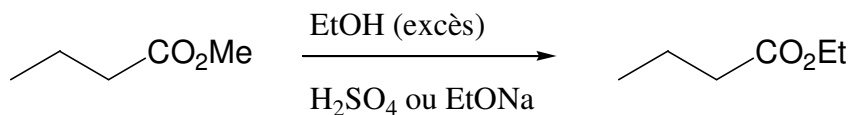


Ce procédé est également appliqué industriellement pour fabriquer toutes sortes d'esters. Par exemple, l'acide  $\alpha$ -bromoacétique donne l' $\alpha$ -bromoacétate d'éthyle. Une estérification intramoléculaire produit un ester cyclique appelé lactone. On parle alors de lactonisation. Les catalyseurs acides sont généralement HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et l'acide *p*-toluènesulfonique (abrévié par *p*-TsOH ou APTS).



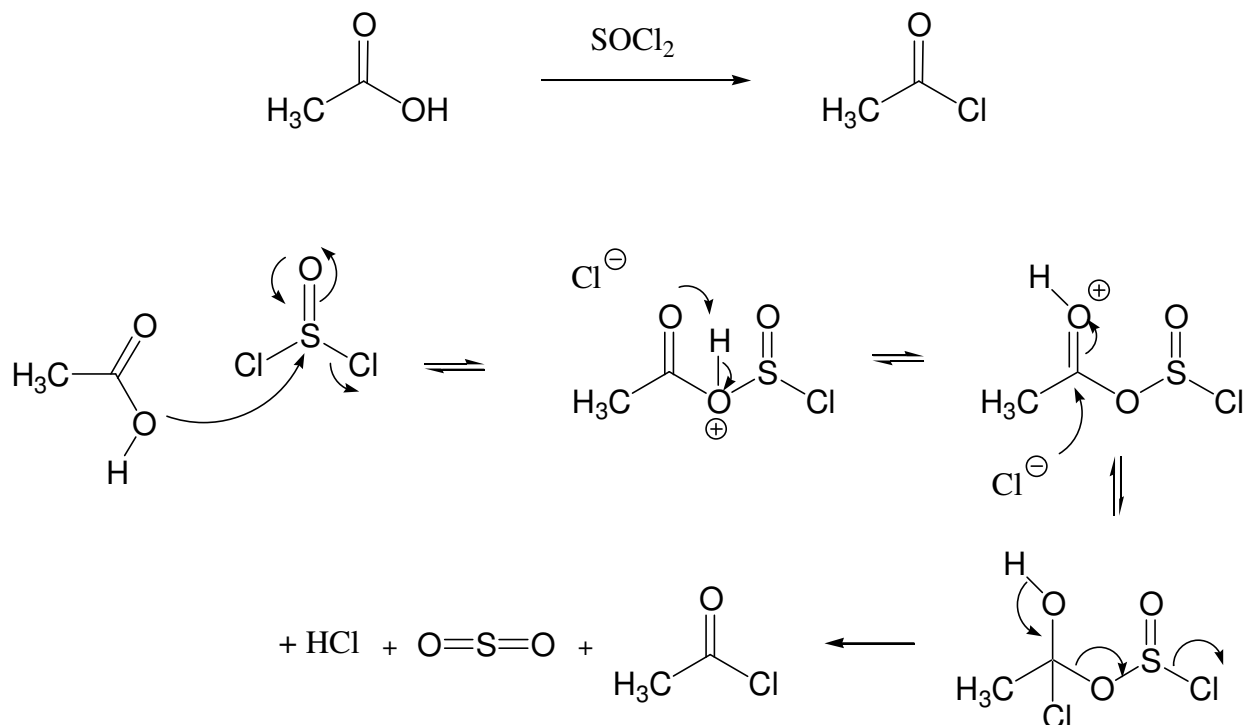
La réactivité du carbonyle chute avec l'accroissement de l'encombrement stérique, donc: CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H > CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H > Me<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>H > Me<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H etc. De même, un alcool plus encombré réagira moins vite. Comme pour les aldéhydes, les acides aromatiques sont moins réactifs puisque l'effet de résonance contribue à augmenter la densité électronique sur le carbonyle.

L'estérification peut aussi se faire d'un ester à un autre. On dit qu'il y a **trans-estérification**. Le mécanisme est identique à l'estérification et, pour favoriser les produits, on met un excès d'alcool dans la réaction. Puisqu'un ester n'est pas très acide, la réaction peut être catalysée par une base. Par exemple, la réaction ci-dessous peut se produire avec l'éthanoate de sodium ou de lithium dans l'éthanol.

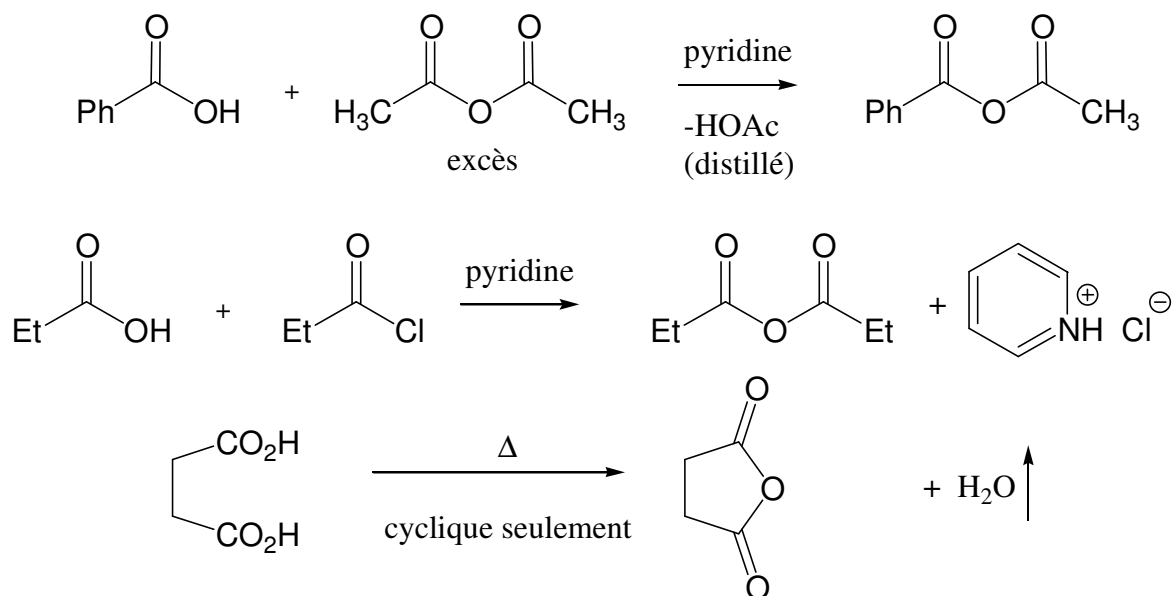


### 5.2.2 Formation de chlorures d'acyle ou d'anhydrides (Clayden p. 294)

Lorsque le substrat n'est pas assez réactif, il est possible d'activer l'acide carboxylique en le transformant en halogénure d'acyle ou en anhydride. Ces derniers sont beaucoup plus réactifs, comme on l'a vu, et la réaction avec le nucléophile peut alors se produire. Les chlorures d'acyles sont généralement plus utilisés et peuvent être fabriqués à partir de l'acide carboxylique et de chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) selon le mécanisme suivant:

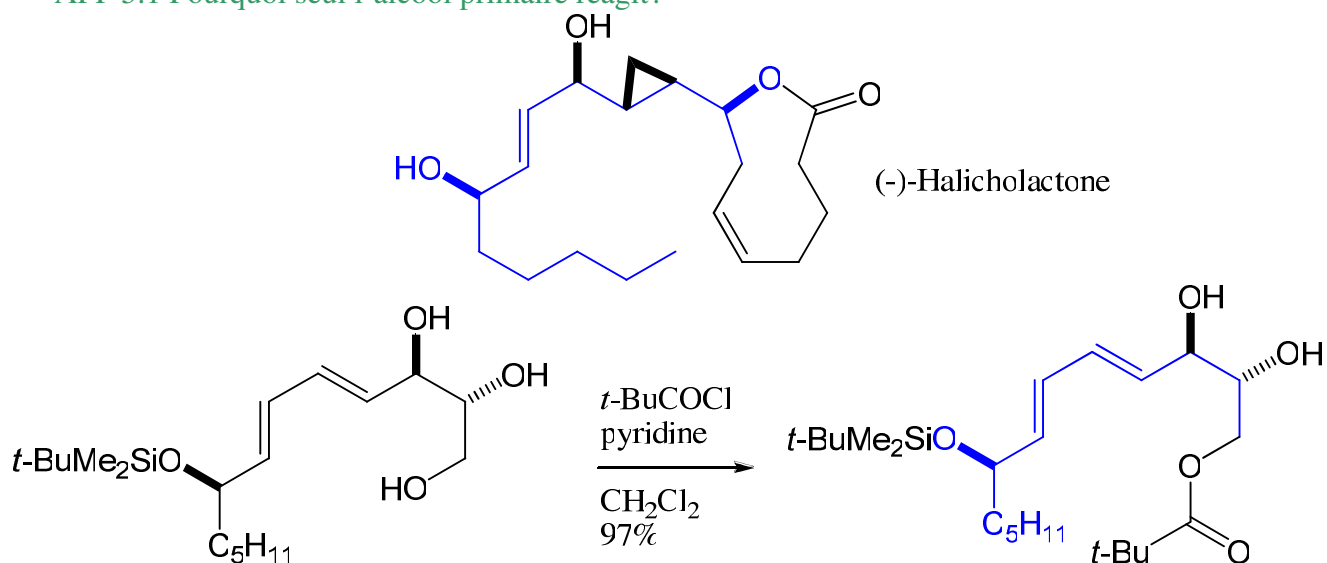


Le dégagement de  $\text{SO}_2$  et de  $\text{HCl}$  force l'équilibre en direction du chlorure d'acyle. Les anhydrides sont généralement synthétisés à partir d'un acide carboxylique et d'un chlorure d'acyle. La pyridine est employée pour déprotoner l'acide carboxylique et le rendre plus nucléophile. On peut fabriquer les anhydrides à partir de deux acides carboxyliques par déshydratation en chauffant. Le mécanisme est le même que pour la formation d'esters de Fisher. Cependant, les anhydrides mixtes (faits à partir de deux acides carboxyliques différents) peuvent donner trois anhydrides différents (un mixte et deux symétriques). Pour cette raison, on utilise souvent un excès d'anhydride acétique et l'équilibre est déplacé vers l'anhydride désiré en distillant l'acide acétique formé. On peut aussi utiliser un chlorure d'acyle et un acide pour fabriquer l'anhydride mixte. Les anhydrides cycliques ne requièrent pas d'agent desséchant et on peut les fabriquer simplement en chauffant.



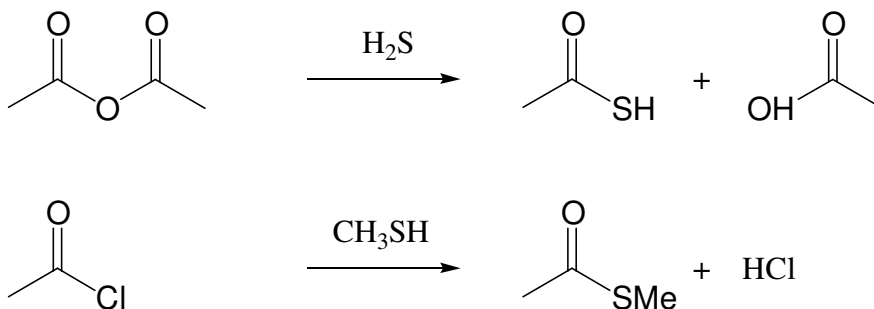
Les esters peuvent aussi servir de groupements protecteurs pour les alcools ou les acides carboxyliques. Cependant, les esters réagissent facilement avec les bases et les nucléophiles mais ils sont relativement stables en conditions acides et ils servent donc surtout à protéger contre les conditions acides. L'ester le plus fréquemment utilisé pour les protections d'alcools est le pivaloate (*t*-butylcarboxylate) comme le montre l'exemple suivant, soit une étape dans la synthèse totale de la (-)-halicholactone. Cette dernière est un métabolite d'éponge marine qui inhibe la lipoxigénase qui sert à la fabrication des prostaglandines. Elle a donc du potentiel dans le traitement de l'asthme et autres conditions reliées au système immunitaire.

#### APP 5.1 Pourquoi seul l'alcool primaire réagit?

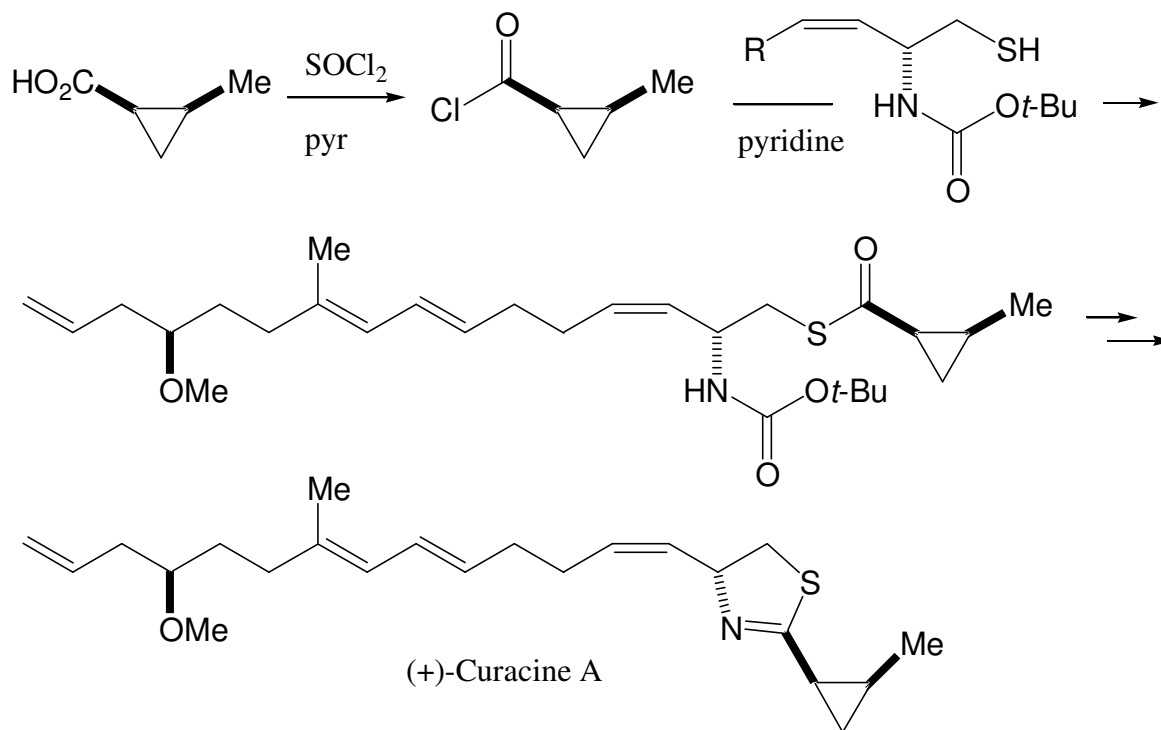


### 5.2.3 Formation de thioacides et thioesters.

On peut préparer les thioacides et thioesters par substitution nucléophile de  $\text{H}_2\text{S}$  ou de thiols  $\text{RSH}$  respectivement. Le mécanisme de réaction est identique à celui de formation d'esters. Cependant, les thioesters sont beaucoup plus propices à la substitution nucléophile que les esters correspondants car les thiolates ( $\text{RS}^-$ ) sont de meilleurs groupes partants que les alcoolates ( $\text{RO}^-$ ). Il est facile de comprendre cela en regardant les pKa des thiols vs les pKa des alcools qui sont respectivement de 11 et 16.



Voici un exemple d'application de méthode de fabrication de thioester. La (+)-curacine A est un puissant agent antimitotique (inhibe la mitose, donc la division cellulaire) isolé des cyanobactéries (phytoplancton) près de la côte de Curaçao (Antilles). Il est un inhibiteur compétitif de la colchicine pour ses récepteurs situés au niveau des tubulines. Il empêche l'assemblage des microtubules.

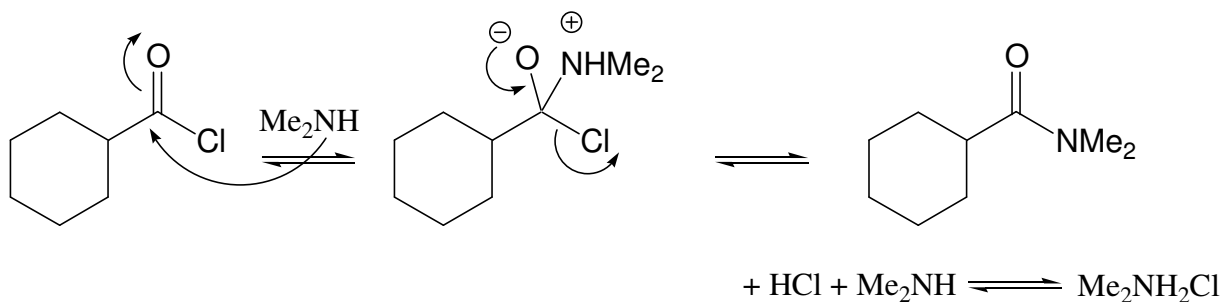




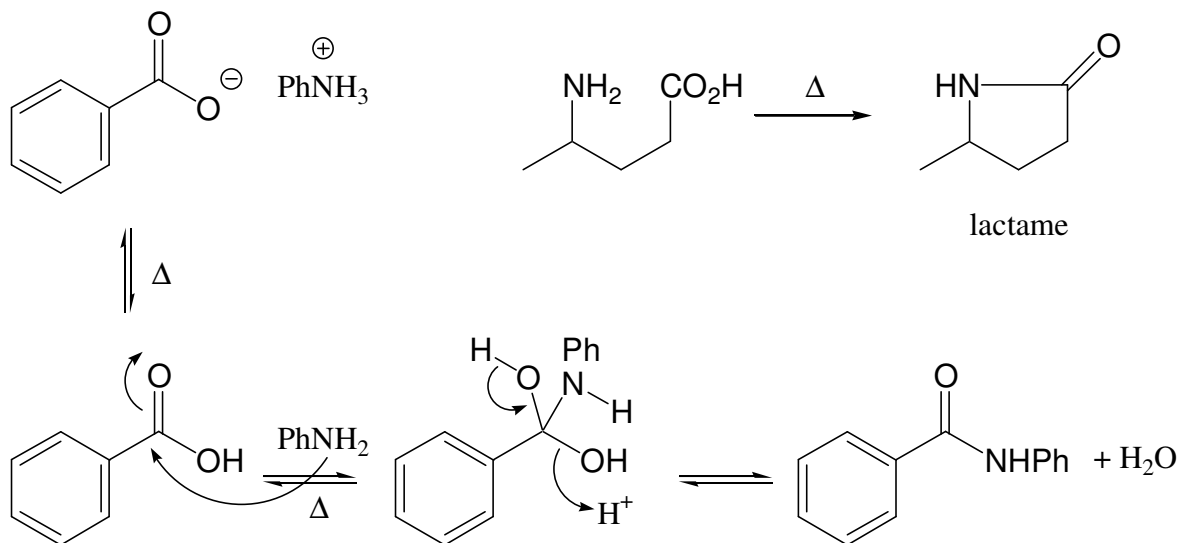
### 5.3 Addition de nucléophiles azotés (Clayden chapitre 12 et 14)

#### 5.3.1 Formation d'amides (Clayden p. 284-286)

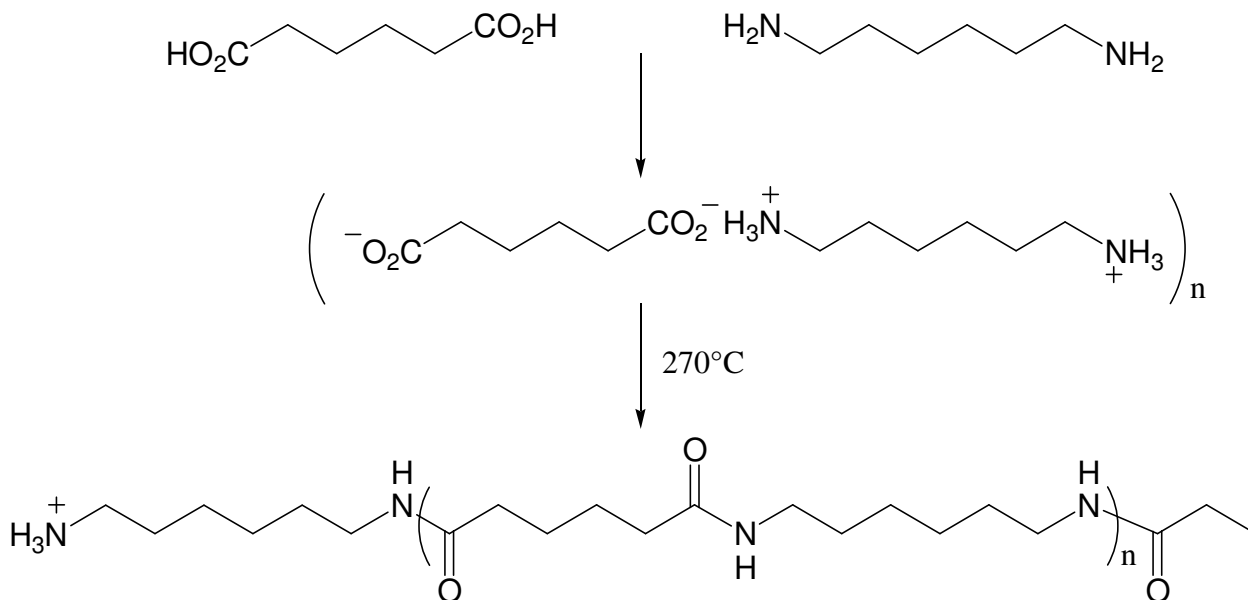
Les amines réagissent rapidement avec les chlorures d'acyles ou les anhydrides pour donner l'amide correspondant. Un excès d'amine est souvent utilisé pour réagir avec l'acide chlorhydrique qui est produit et ainsi assurer un déplacement de l'équilibre vers les produits. Les amines tertiaires ne peuvent réagir puisqu'elles n'ont pas de proton à perdre dans la dernière étape et resteraient chargées.



Les amines peuvent aussi réagir avec les acides carboxyliques à haute température. La réaction initiale est une réaction acide-base pour donner le sel d'ammonium qui n'est pas nucléophile du tout. Cependant, le sel est en équilibre avec l'amine libre et l'acide carboxylique et, à haute température, il est possible d'obtenir la réaction d'addition de l'amine sur l'acide. Un amide cyclique est appelé "lactame" et peut être produit par cyclisation d'une amine et d'un acide contenus dans la même molécule.

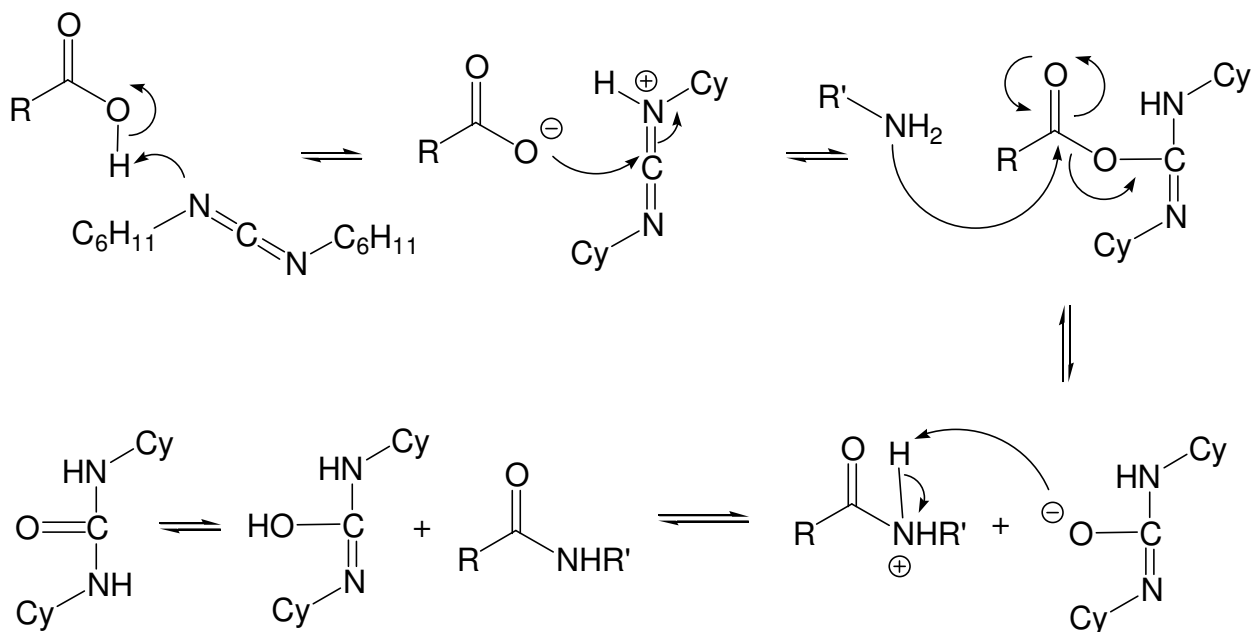


Cette réaction est utilisée industriellement pour la préparation des nylons, i.e. les polyamides synthétiques. Par exemple, le sel de l'acide hexanedioïque et de l'hexanediamine est chauffé à plus de 270°C pour donner un polymère de Nylon appelé le "Nylon 66" dont on fait des tapis et des vêtements.

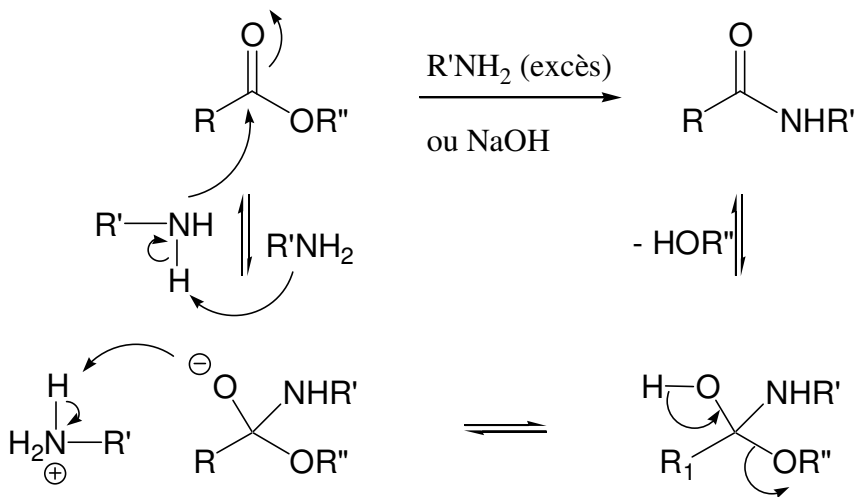


Cependant, cette méthode est peu utile au laboratoire sur de longues synthèses puisque la plupart des intermédiaires sont sensibles à la chaleur. Un réactif de couplage (ou de déshydratation), le DCC (dicyclohexylazodicarboxylate, Clayden p. 1172), peut être utilisé pour activer l'acide et favoriser l'attaque nucléophile de l'amine. Dans le protocole expérimental, on mélange d'abord l'acide et le DCC pour en faire l'intermédiaire **A** qui sera ensuite attaqué par l'amine avec élimination d'urée.

Les esters et les thioester peuvent aussi être synthétisés dans les mêmes conditions de réaction en utilisant le DCC comme agent déshydratant. Il suffit de remplacer l'amine par un alcool ou un thiol et le tour est joué. Les rendements en amides, esters et thioesters sont particulièrement élevés avec l'utilisation du DCC.

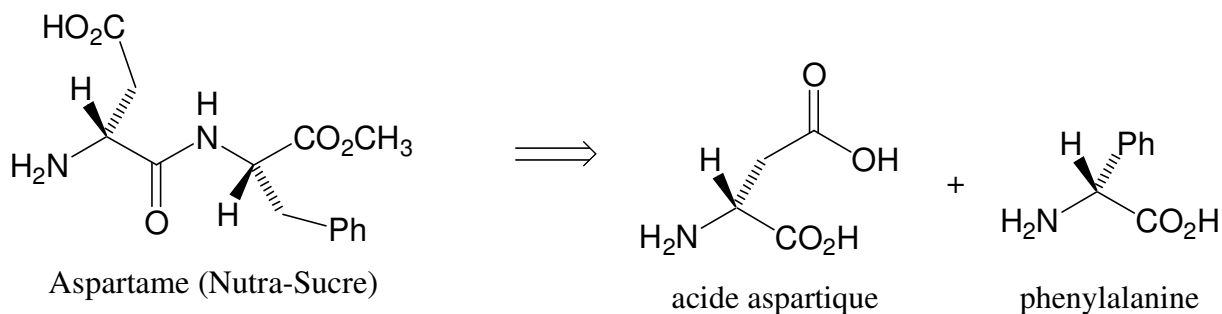


La formation d'amides à partir d'esters est très utile, surtout dans les cas où l'anhydride ou le chlorure d'acyle ne sont pas disponibles. Il faut généralement chauffer un excès de l'amine avec l'ester pour obtenir de bons rendements. Une seconde base telle que NaOH peut être aussi utilisée dans certains cas. Son rôle consiste à activer l'amine en coordonnant un de ses hydrogènes (il ne s'agit pas d'une déprotonation car NaOH n'est pas assez basique pour déprotoner une amine). La **trans-amidation** où un amide est transformé en un autre par l'action d'une amine est possible mais n'est pas très utile synthétiquement.



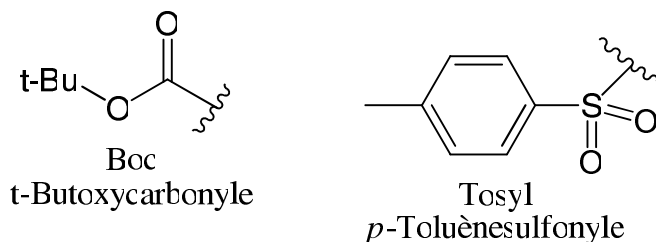
### 5.3.2 Synthèse peptidique (Clayden p. 651, 1171, 1475-1478)

APP 5.2 L'aspartame est 180 fois plus sucré que le sucre pour le même poids. Comment le synthétiser à partir des acides aminés naturels phénylalanine et acide aspartique?



La formation d'un lien peptidique est effectuée entre l'amine d'un acide aminé et l'acide carboxylique d'un autre. Lorsque plusieurs acides aminés sont joints entre eux, on forme un **oligopeptide**, et lorsque ce nombre devient suffisamment grand, on parle alors de **protéines**. Toute cellule vivante est capable de fabriquer des oligopeptides et des protéines. Dans la cellule, une ou plusieurs protéines, co-facteurs et autres éléments essentiels, peuvent se rassembler pour former une **enzyme** qui sera capable de catalyser une ou plusieurs réactions de biosynthèse ou d'effectuer la transmission d'un signal, de stopper la production d'un composé, etc. Les oligopeptides, pour leur part, sont des hormones, des neurotransmetteurs, des venins, etc.

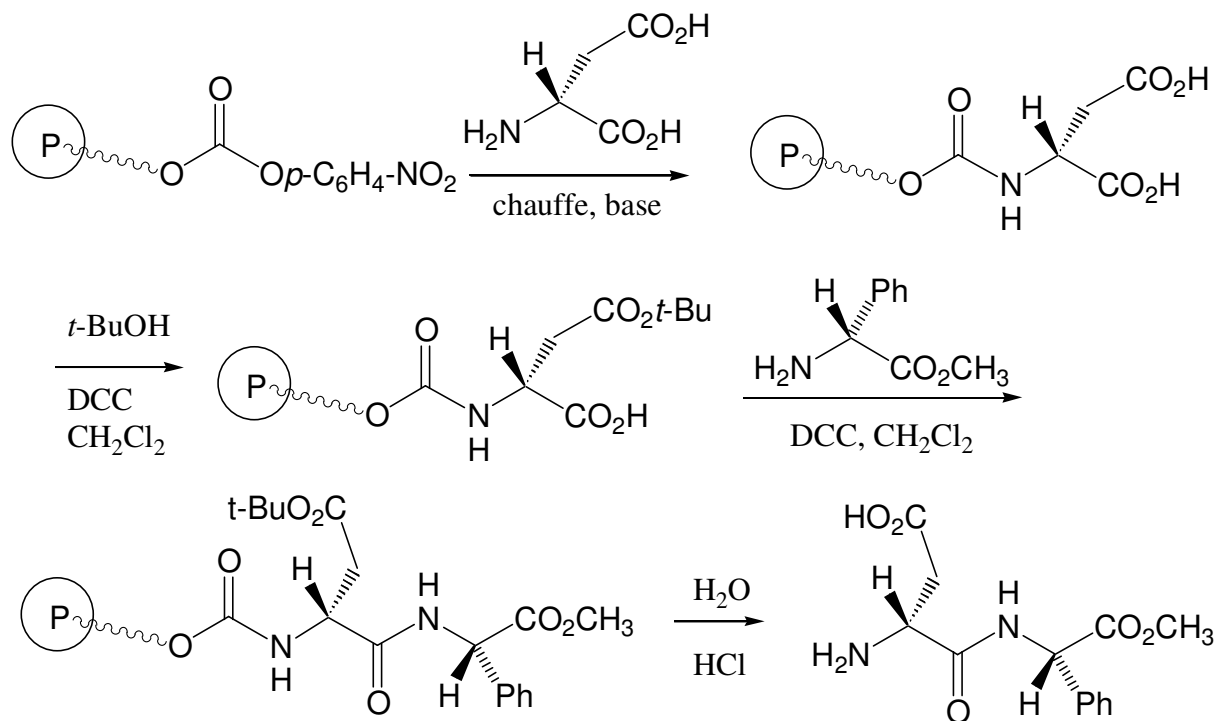
La synthèse chimique des peptides n'est pas simple, bien qu'aujourd'hui elle soit automatisée. C'est qu'il faut toujours protéger la fonction amine d'un des acides aminés et la fonction acide carboxylique de l'autre. Puis, comme on l'a vu, la formation d'un lien amide requiert souvent la formation d'un chlorure d'acide ou bien l'utilisation du DCC (ou de l'un des nombreux dérivés développés). Les groupements protecteurs des amines sont souvent le Boc (*tert*-butoxycarbonyle) ou le tosyl (*p*-toluènesulfonyle), tandis que la fonction acide carboxylique est souvent estérifiée pour fin de protection.



Il y a deux types de synthèses: en solution et en phase solide (Merrifield). Ce dernier type de synthèse utilise les mêmes réactifs et solutions que le premier type, mais le substrat polypeptidique est

préalablement fixé sur une résine polymérique. Il n'est donc pas nécessaire d'isoler et de purifier chaque nouveau peptide puisqu'un lavage de la résine suffit. De plus, cette méthode est maintenant automatisée et la synthèse de nona- et décapeptides est maintenant routinière.

### APP 5.3 Faisons encore la synthèse de l'aspartame, mais cette fois en phase solide.

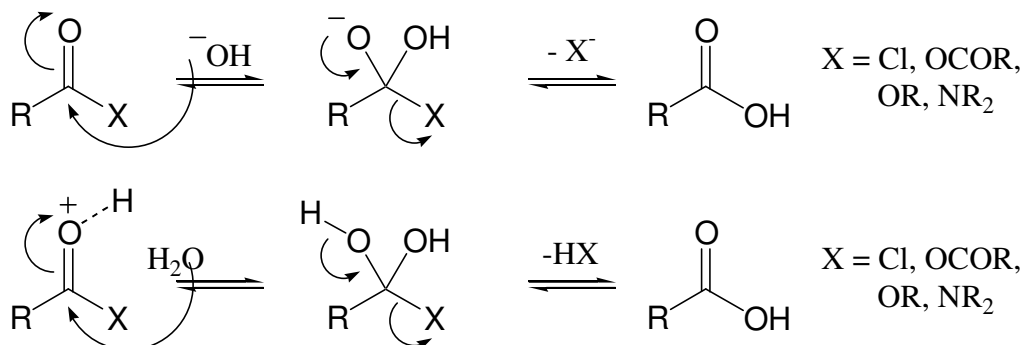


### 5.4 Substitution nucléophile par l'eau (hydrolyse) (Clayden chapitre 12)

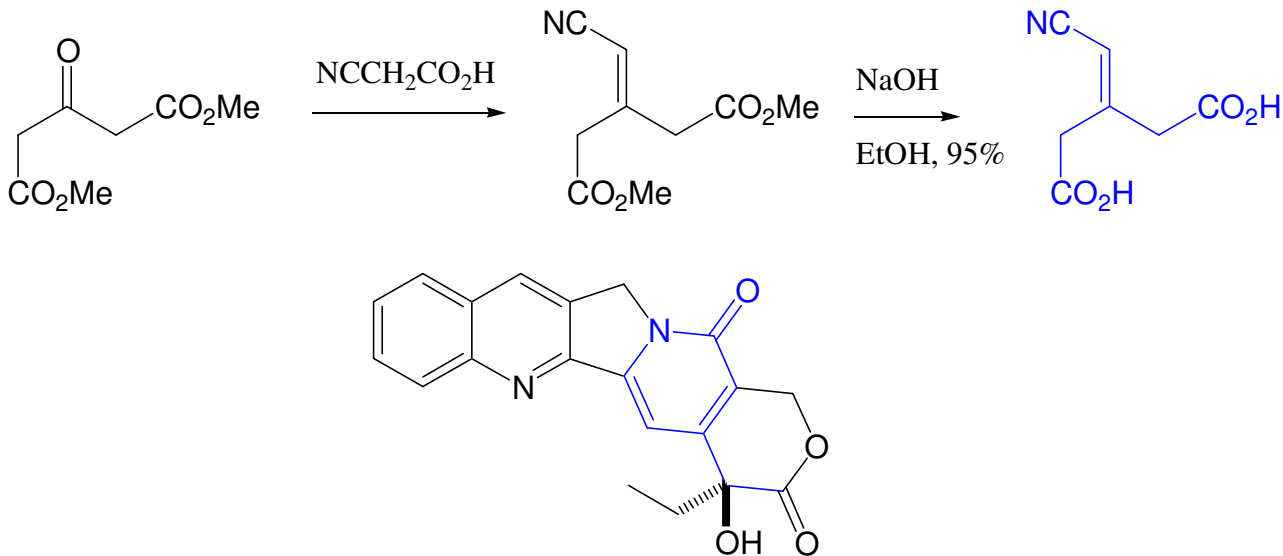
Tous les dérivés des acides carboxyliques peuvent être hydrolysés par l'eau et une base ou un acide pour donner l'acide carboxylique correspondant. Plus le dérivé d'acide est réactif, plus il réagit rapidement, même souvent violemment. Par exemple, l'eau seule suffit pour hydrolyser les chlorures d'acyles ou les anhydrides alors qu'une base est requise pour les esters et un acide pour les amides. L'hydrolyse des esters en milieu basique est appelée la **saponification**. Le nom provient de l'hydrolyse basique des acides gras qui produit des savons de toutes sortes. Une différence majeure entre la saponification et l'hydrolyse en milieu acide est que cette dernière requiert une quantité catalytique d'acide alors que la première utilise un équivalent d'ions hydroxydes.

Les esters sont plus facilement saponifiés qu'hydrolysés en milieu acide puisque la dernière étape de saponification produit l'acide carboxylique qui est déprotoné en milieu alcalin. Par contre, les amides sont difficilement hydrolysés en milieu basique puisque l'amine partante n'est pas très stable et que l'amide de départ est moins électrophile qu'un ester. L'hydrolyse acide, par contre, est plus aisée grâce à

la protonation facile de l'azote. L'hydrolyse d'amides est très importante dans les systèmes biologiques puisque tous les peptides et protéines sont métabolisés ainsi.

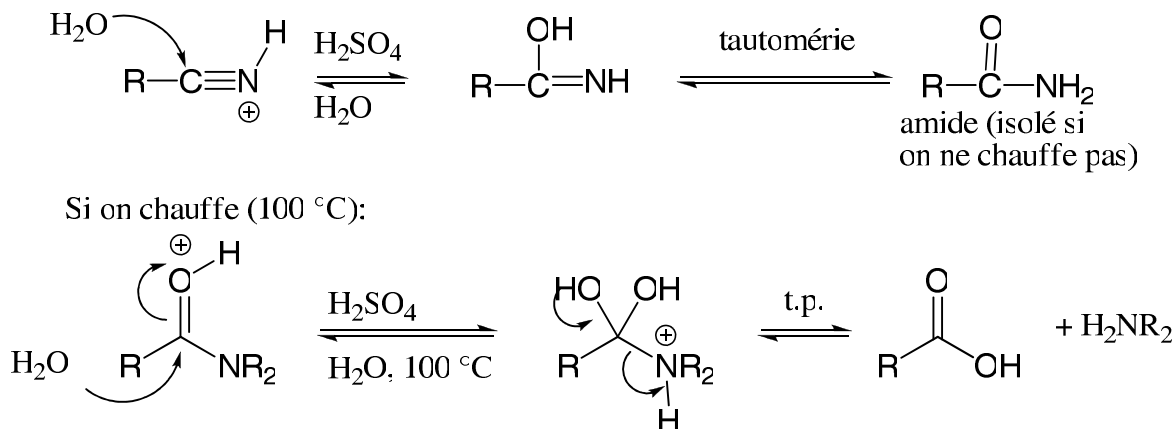


Les fonctions analogues au carbonyle, comme les amides et les nitriles, s'hydrolysent par un mécanisme très similaire. Les composés azotés se font hydrolyser difficilement en milieu basique car l'anion (NH<sub>2</sub>)<sup>-</sup> est un mauvais groupe partant. Un ester est saponifié beaucoup plus rapidement dans ce milieu comme le démontre l'exemple suivant lors de la synthèse de la camptothécine (agent anti-tumoral et anti rétro-viral). On peut tout de même hydrolyser un amide ou un nitrile dans un milieu fortement basique en chauffant.



Les amides et les nitriles se font hydrolyser plus aisément en conditions acides car l'azote est basique et le groupement partant devient alors NH<sub>3</sub>. L'équilibre est poussé vers l'acide carboxylique par protonation de l'ammoniac ou de l'amine libérée. Il reste que les amides sont plus difficiles à hydrolyser que les esters même en conditions acides.

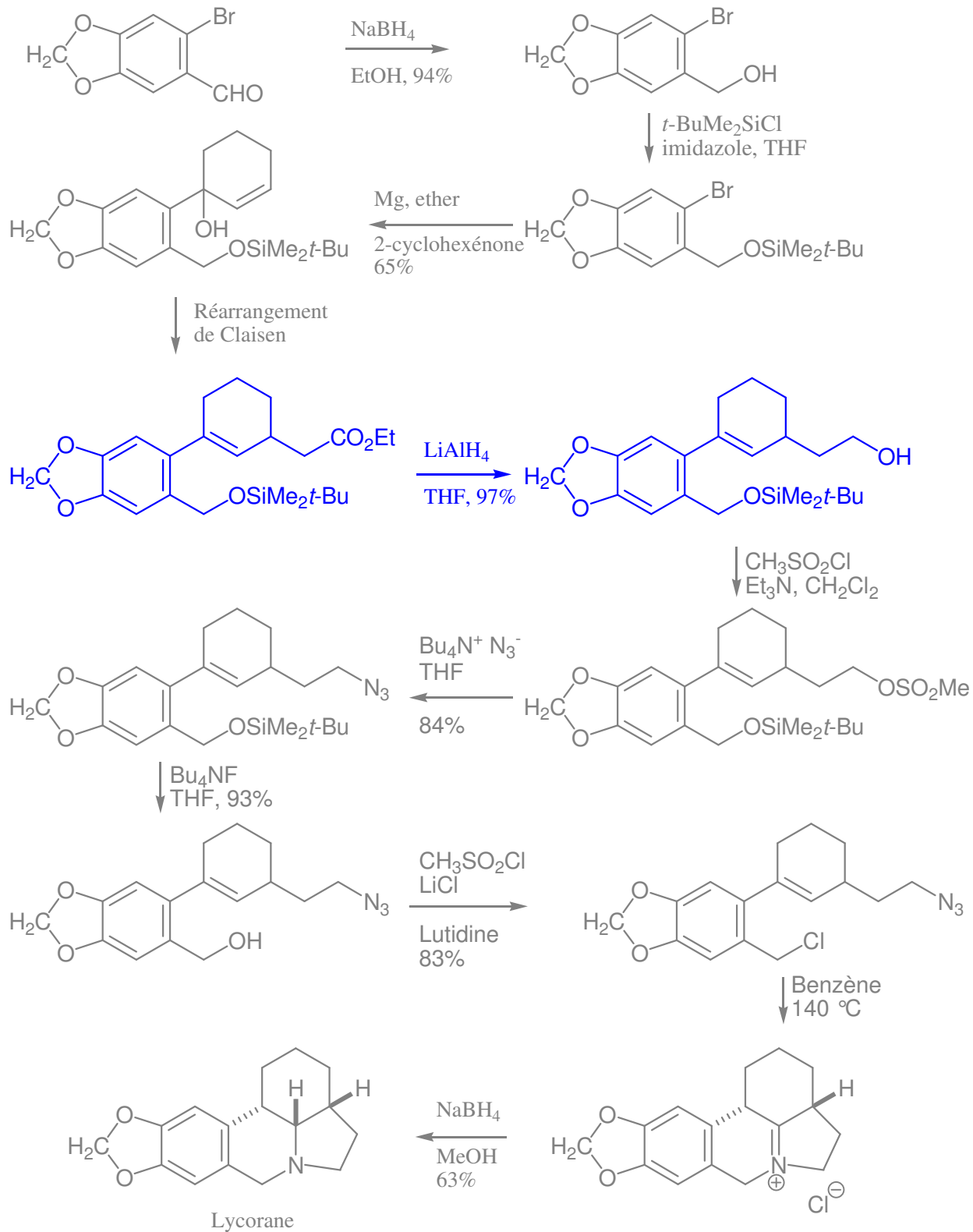
Les nitriles ont la particularité de pouvoir former des amides lorsque hydrolysés. Ceci est dû au fait que l'amide est un intermédiaire dans l'hydrolyse et qu'il est moins réactif que le nitrile de départ. Avec des conditions acides plus douces et des températures plus basses, il est possible d'arrêter à l'amide.



## 5.5 Addition d'hydrures ( $H^-$ ) (Clayden chapitre 12, pp. 297-301)

### 5.5.1 Réduction des différents groupements carbonyles

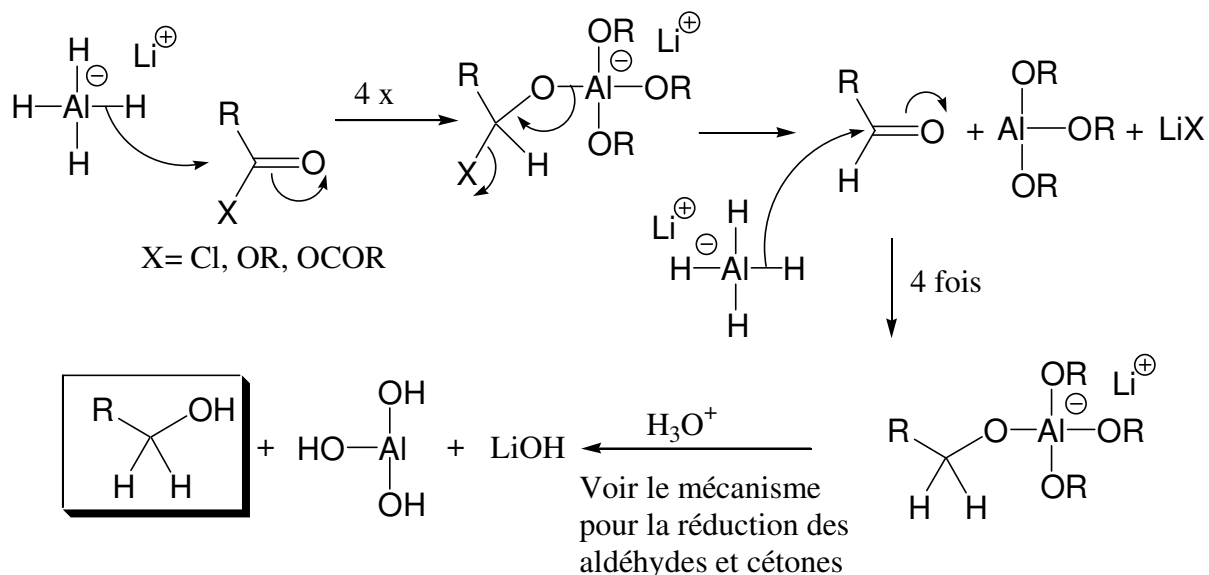
Le lycorane (voir les chapitres 2 et 4) a été synthétisé à partir de l'acide protocatéchuïque (un des monomères du tannin, entre autres). Il y a plusieurs réactions qu'on reconnaît dans cette synthèse: la réduction de l'aldéhyde en alcool; la formation d'un réactif de Grignard et l'addition-1,2 sur la cyclohexénone (remarquez que l'addition ne s'est pas faite 1,4); évidemment la réduction de l'ester qui nous concerne ici et la réduction finale de l'iminium que l'on a vue au chapitre 4.



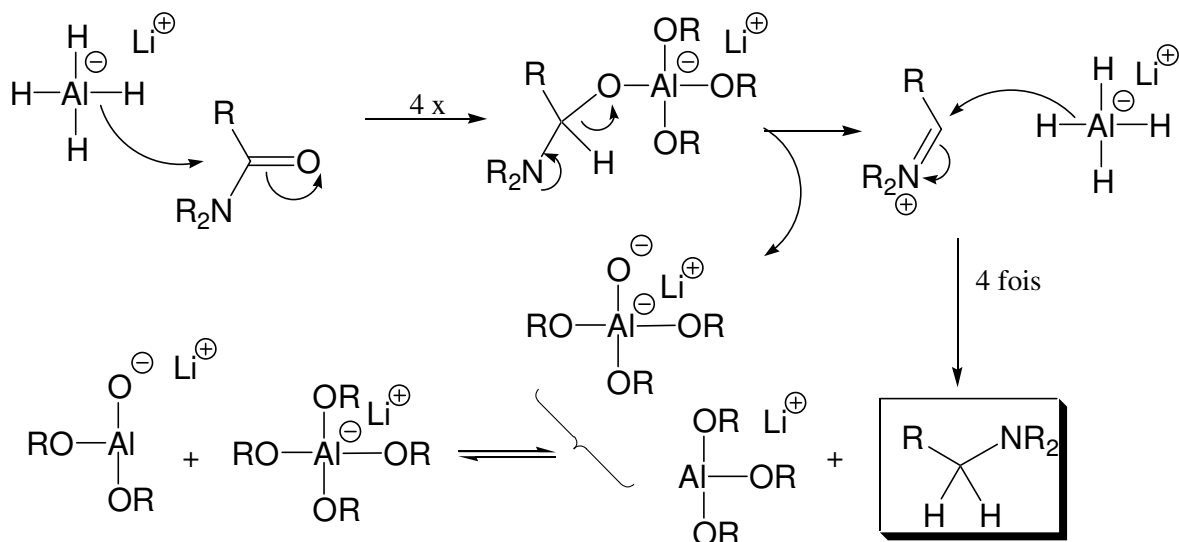


La réduction des acides carboxyliques, esters et amides est plus difficile que celle des aldéhydes et des cétones puisque ces derniers sont plus réactifs. Les chlorures d'acyles et les anhydrides cependant sont plus faciles à réduire. Le choix des réactifs dépendra donc grandement de la fonction à réduire. Tous donnent des alcools primaires à l'exception des amides qui conduisent à l'amine correspondante. De plus, les esters et amides peuvent être réduits en aldéhydes sous certaines conditions. Dans tous les cas, l'aldéhyde est un intermédiaire qui se fait réduire en alcool.

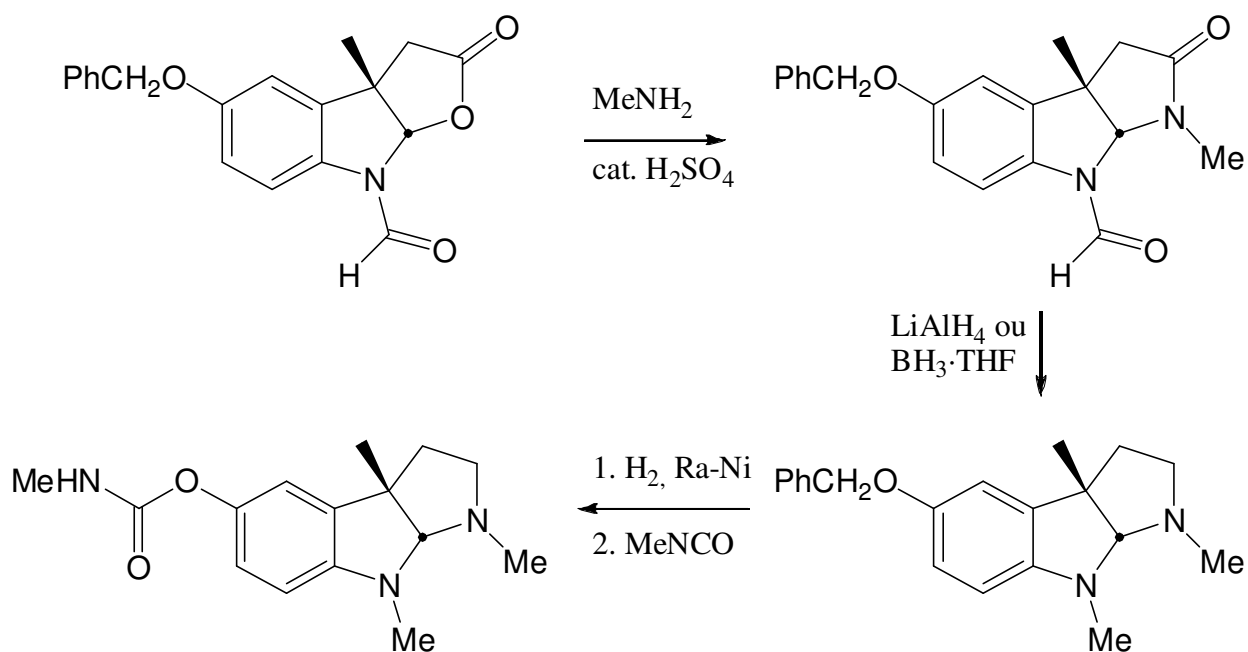
Sous l'action de  $\text{LiAlH}_4$ , les esters, les chlorures d'acyles et les anhydrides conduisent aux alcools primaires correspondants. L'intermédiaire produit après la première addition subit l'élimination du groupement partant. Avec ce réactif, il n'est pas possible d'arrêter la réduction à l'aldéhyde.



Les amidures, par contre, sont de mauvais groupements partants et, pour cette raison, l'intermédiaire formé lors de la première addition élimine plutôt un **aluminat**. De cette façon, un iminium est formé et peut être réduit à son tour par  $\text{LiAlH}_4$ .

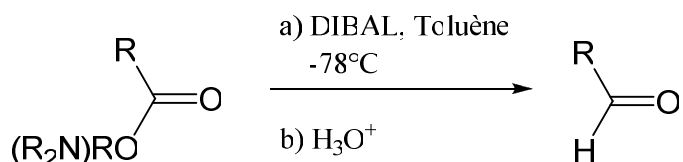


Une synthèse de la physostigmine, alcaloïde de la fève de Calabar, utilise la réduction de l'amide pour générer deux fonctions amines. Cet alcaloïde est utilisé dans le traitement du glaucome et de la [myasthénie grave](#) (maladie apparentée à la dystrophie musculaire). Certains analogues de la physostigmine sont candidats pour le traitement du cancer et de la maladie d'Alzheimer.

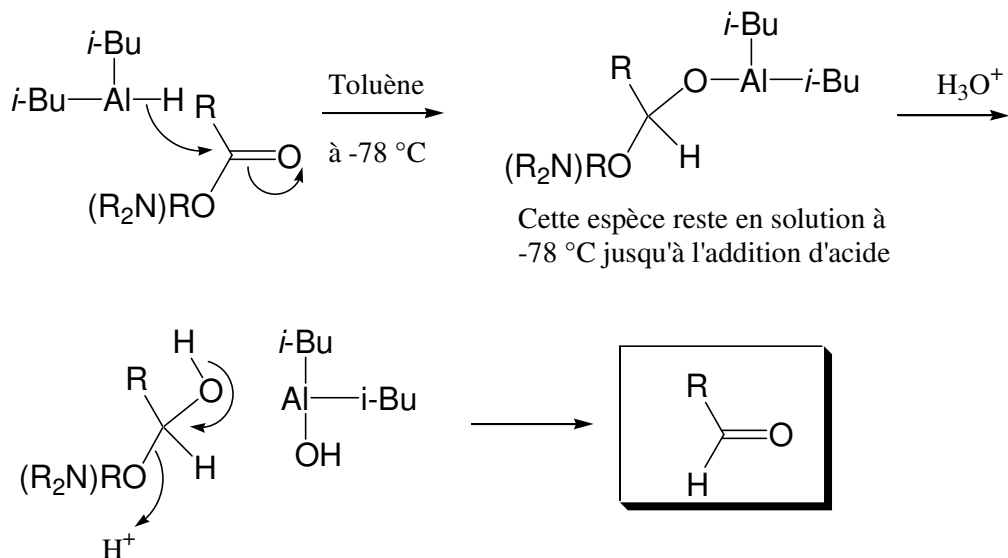


Le borohydrure de sodium n'est pas assez réactif pour réduire les esters, acides ou amides. L'aluminohydrure de lithium, par contre, réduit tous les carbonyles. Les esters sont réduits jusqu'à l'alcool puisque l'intermédiaire aldéhyde est plus réactif que l'ester de départ. Il est donc impossible d'arrêter à l'aldéhyde. Deux équivalents d'hydrure sont nécessaires pour réduire les dérivés d'acides

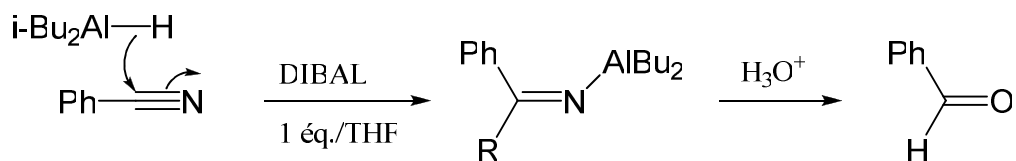
carboxyliques, ce qui correspond à  $1/2$  équivalent de  $\text{LiAlH}_4$ . Avec un équivalent **d'hydrure de diisobutylaluminium** (DIBAL), il est possible de réduire les amides et les esters en aldéhydes.



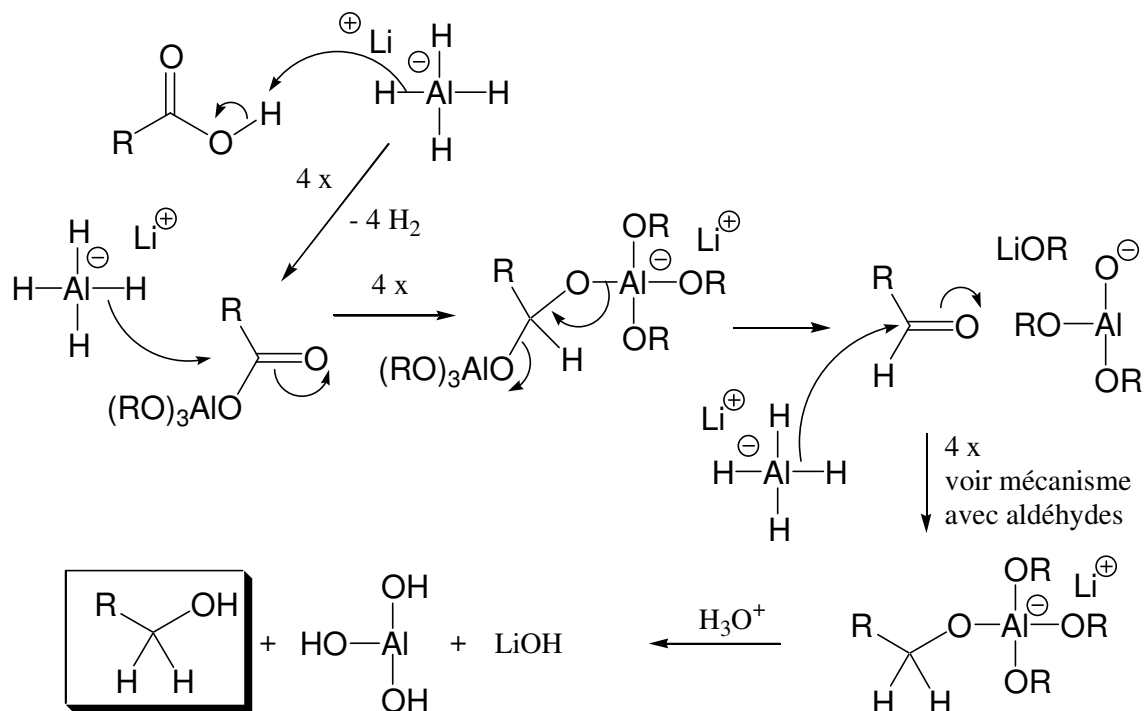
Cette réduction partielle est possible parce que l'intermédiaire tétraédrique est stable à basse température et n'éjecte pas l'alcool ou l'aluminate. Ce dernier est donc irréductible puisqu'il ne contient pas de carbonyle. Lors de l'hydrolyse, l'excès de réactif est détruit puis l'intermédiaire aluminate est transformé en hydrate qui produit l'aldéhyde. Bien entendu, avec deux équivalents à température ambiante, le DIBAL réduira les esters en alcools primaires et les amides en amines.



Nous avons vu à la section 2.8.2 que les nitriles sont susceptibles d'être réduits en amines correspondantes par l'action de l'aluminohydride de lithium. Il est cependant possible d'arrêter cette réduction à l'aldéhyde en utilisant les mêmes conditions que celles vues précédemment, i.e. DIBAL dans l'éther ou le toluène à basse température.

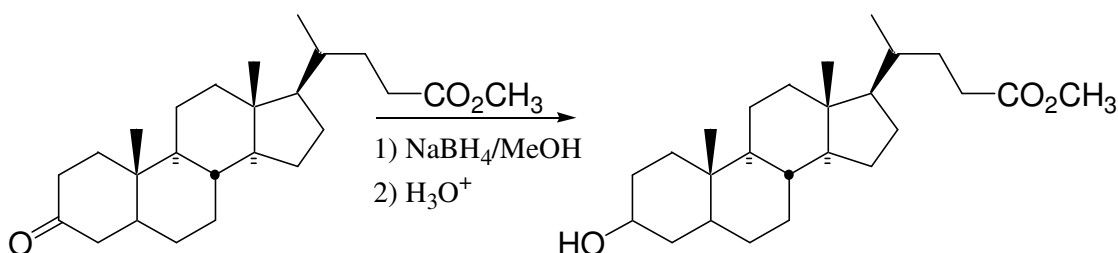


Le cas des acides carboxyliques est différent. Le premier équivalent de réactif subit une réaction acide-base avec l'acide et produit le carboxylate de métal. Seul  $\text{LiAlH}_4$  est ensuite capable de réduire ce carboxylate qui est peu réactif. Encore une fois, l'intermédiaire tétraédrique éjecte l'aluminate pour produire l'aldéhyde qui est réduit subséquemment en alcool.

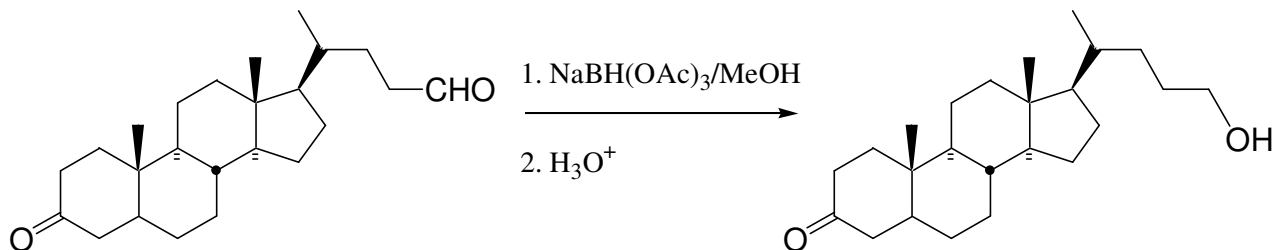


### 5.5.2 Sélectivité des réductions: nature de l'hydrure (Clayden chapitre 24, pp. 617-621)

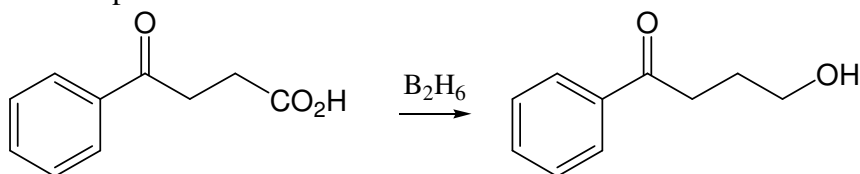
$\text{LiAlH}_4$  est le plus réactif des hydrures et n'est pas ou peu sélectif. Il réduira tout sur son passage et n'aura que peu de préférence pour une cétone, un aldéhyde, un ester, un amide etc. Le  $\text{NaBH}_4$  cependant est moins réactif et plus sélectif. Il ne réduit que les cétones, les aldéhydes, les chlorures d'acyles et les anhydrides. Par exemple, le stéroïde suivant contenant un ester et une cétone est réduit en hydroxyester sans problème avec le  $\text{NaBH}_4$ . Le  $\text{LiBH}_4$  est intermédiaire et peut réduire les esters mais pas les acides.



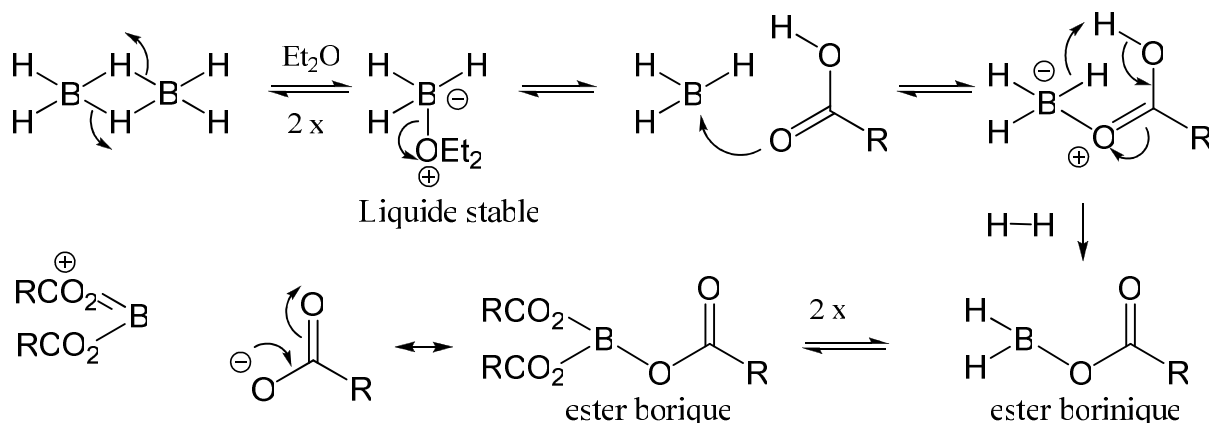
Il est même possible de réduire un aldéhyde en présence d'une cétone avec les réactifs  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$  ou  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Ces réactifs sont encore moins puissants que le  $\text{NaBH}_4$  et leur réactivité est fortement diminuée par l'effet stérique supplémentaire des cétones.

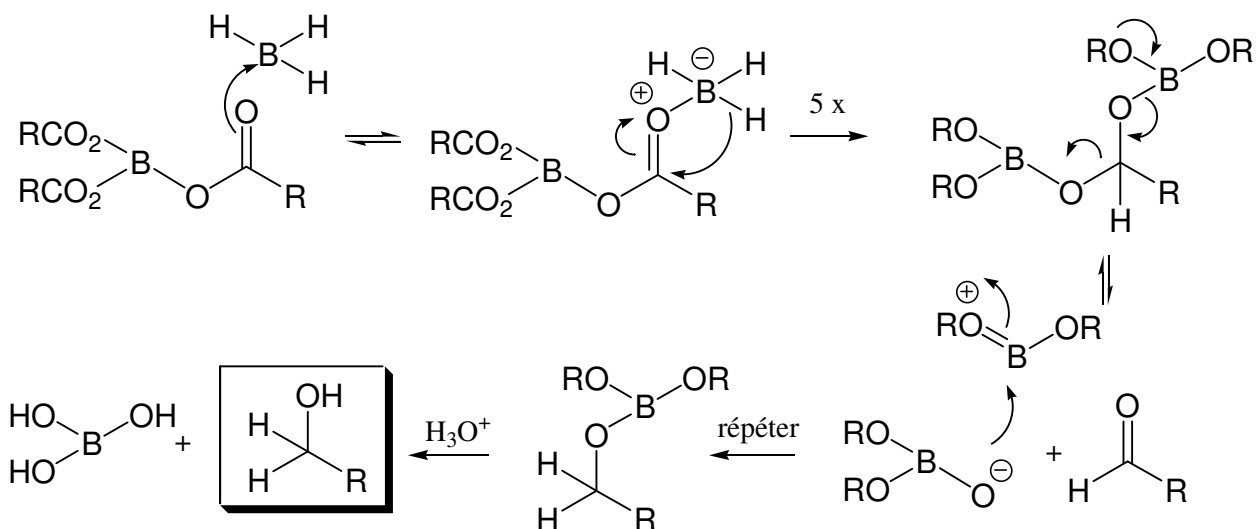


Étonnamment, il est tout de même possible de réduire les acides carboxyliques en présence d'esters ou même de cétones. Ceci est rendu possible grâce au diborane qui procède par un mécanisme différent unique aux acides. La première étape est une réaction acide-base de Lewis pour former un ester borinique. Puisque les acides et les amides sont de meilleures bases de Lewis que les esters, ils réagissent plus vite que celui-ci. Cependant, les aldéhydes et les cétones réagissent plus vite que les amides et les esters et se font aussi réduire en alcools par un excès de diborane. Seuls les chlorures d'acyles et les anhydrides ne réagissent pas du tout avec le diborane. On peut donc réduire un acide carboxylique en présence d'une cétone, d'un amide ou d'un ester. De même on peut réduire un aldéhyde, une cétone ou un amide en présence d'un ester.

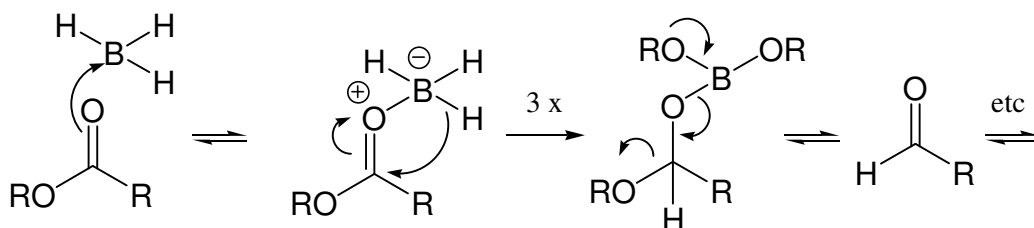


Dans la réduction des acides, les premières étapes consistent à former un dérivé d'ester borinique. Celui-ci rend le carbonyle très électrophile, et donc favorable à la réduction par le diborane.

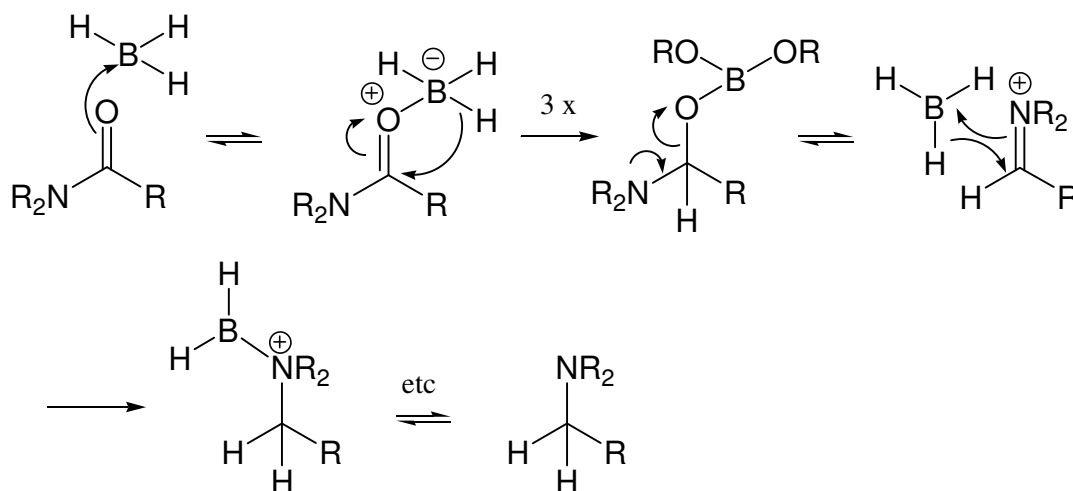




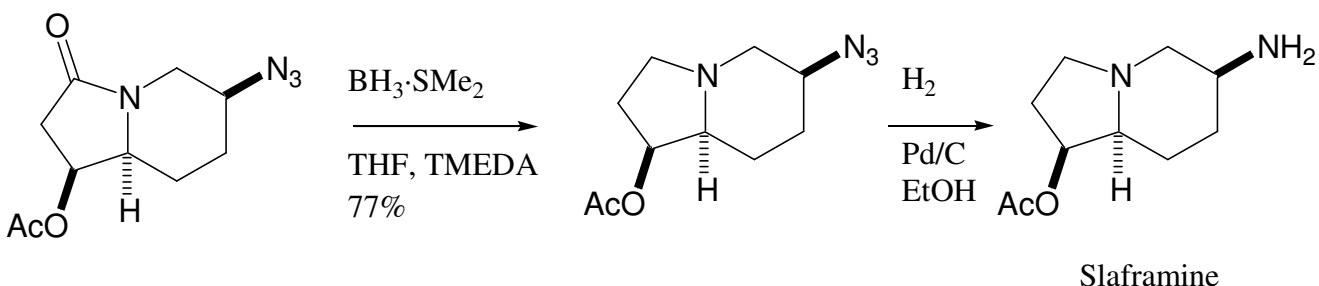
Pour les esters, les cétones et les aldéhydes, le mécanisme est très similaire à celui de la réduction des acides carboxyliques, mais sans la formation de l'ester borinique.



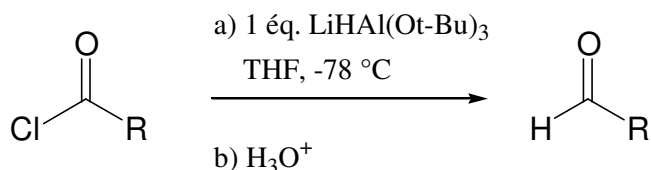
Les amides sont réduits jusqu'aux amines correspondantes via l'ion iminium, comme c'était le cas pour leur réduction avec  $\text{LiAlH}_4$  ou d'autres hydrures semblables. Le mécanisme de réduction de l'iminium ressemble à celui de l'hydroboration d'une double liaison.



Par exemple, la réduction chimiosélective d'amide a été utilisée dans la synthèse de la slaframine. Cette dernière est un alcaloïde qui cause une salivation excessive chez les ruminants qui sont infectés par un champignon microscopique. Ceux-ci font une tâche noire sur la langue des animaux et sont connus sous le nom de 'black patch'.



Avec un réducteur encombré et moins réactif comme le  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ , il est possible d'arrêter à l'aldéhyde lors de la réduction des chlorure d'acyles. Contrairement à la réduction des esters en aldéhydes par le DIBAL, l'intermédiaire tétraédrique n'est pas stable dans le milieu réactionnel, même à très basse température, et produit l'aldéhyde correspondant. Mais puisque ce dernier est moins réactif que le chlorure de départ, la réaction s'arrête là.



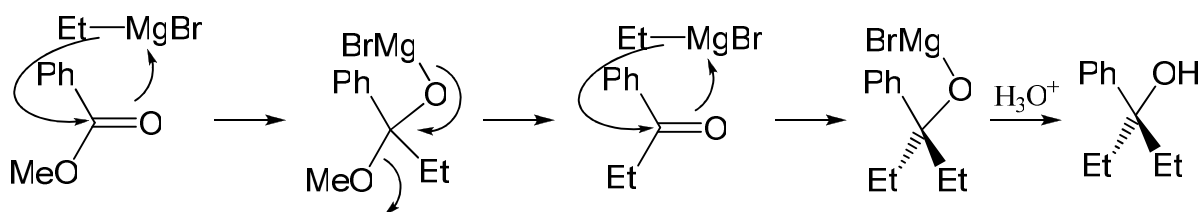
Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la sélectivité des hydrures face aux différents carbonyles.

C=O	Produit de réduction				
	$\text{LiAlH}_4$	$\text{NaBH}_4$	$\text{B}_2\text{H}_6$	DIBAL, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	$\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$
-CHO	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH		
-C(O)-C	-CH(OH)-C	-CH(OH)-C	-CH(OH)-C		
-COCl	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	---		-CHO
-CO <sub>2</sub> R	-CH <sub>2</sub> OH + ROH	---	-CH <sub>2</sub> OH + ROH	-CHO	
CONR <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>	---	-CH <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>	-CHO	
CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> OH	---	-CH <sub>2</sub> OH	---	

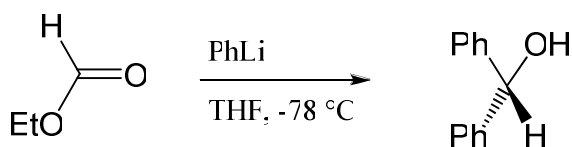
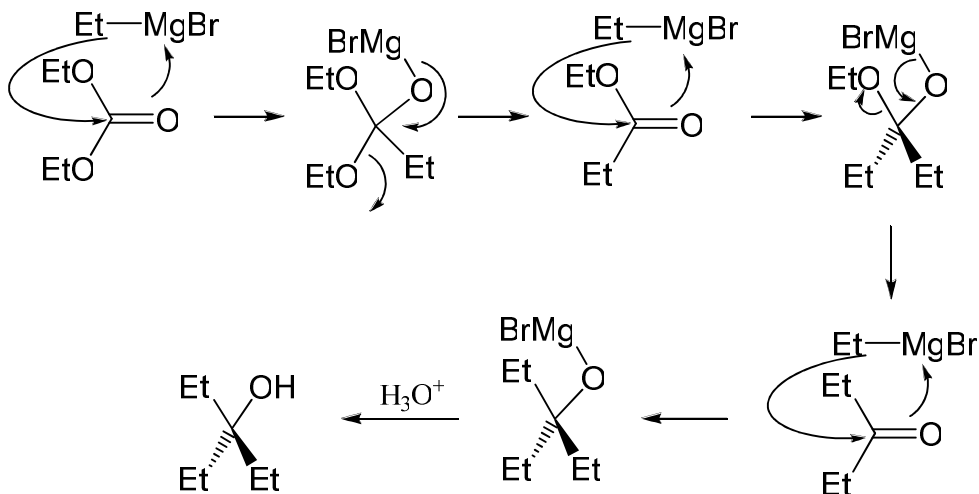
## 5.6 Addition de réactifs organométalliques ( $R_3C^-$ )

### 5.6.1 Addition aux esters

Comme pour la réduction, l'addition d'organométalliques sur les dérivés d'acides carboxyliques commence par une substitution qui peut être suivie par une deuxième addition selon les conditions de réaction et la nature du carbonyle. Il est rare d'isoler la cétone intermédiaire puisque celle-ci est souvent plus réactive que l'ester de départ. Les réactifs de Grignard et les organométalliques réagissent avec les esters pour conduire aux alcools tertiaires.

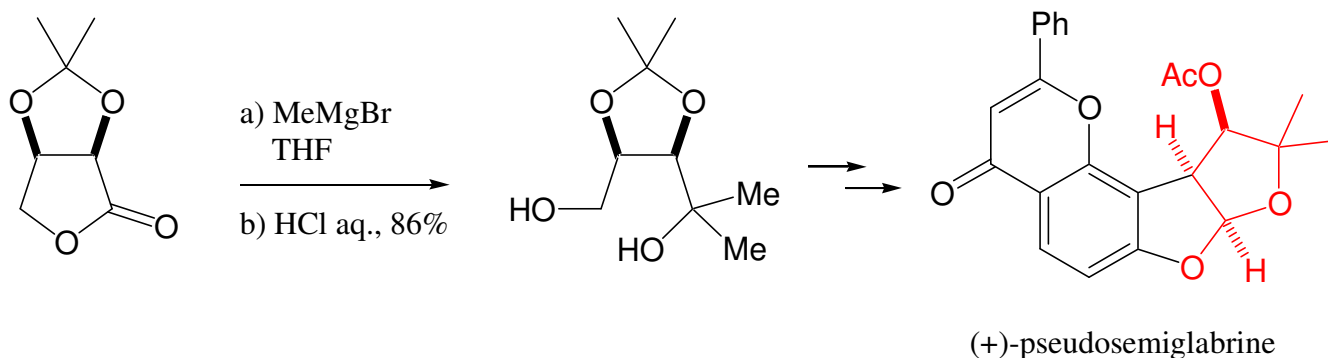


Les carbonates réagissent avec 3 molécules d'organométalliques pour donner les alcools tertiaires via deux substitutions et une addition. Les esters de l'acide formique donnent des alcools secondaires.



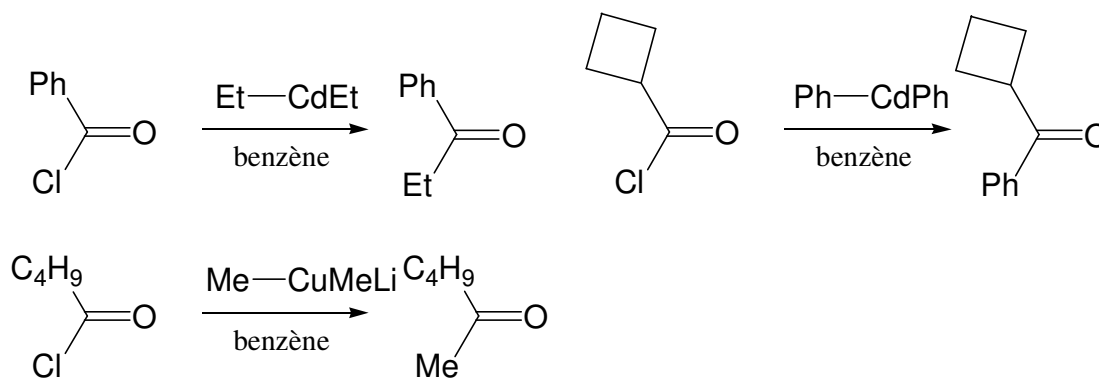


La pseudosemiglabrine inhibe l'agrégation des plaquettes sanguines humaines. Lors de sa synthèse par le groupe de Mike Pirrung, un alcool tertiaire a été préparé par l'action de deux équivalents de bromure de méthylmagnésium sur une lactone (ester cyclique).



### 5.6.2 Chlorures d'acyles

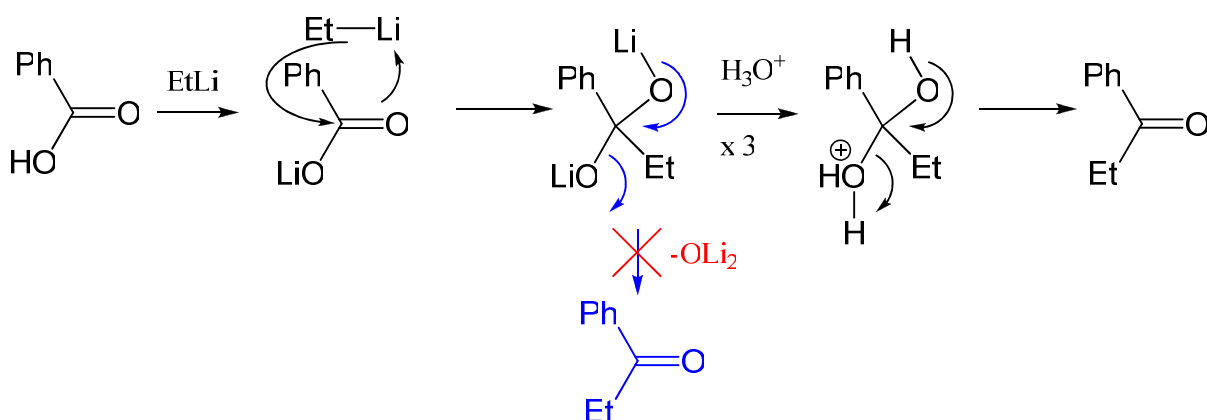
Les chlorures d'acyles sont très réactifs avec les organolithiens ou magnésiens et on observe beaucoup de réactions secondaires. Il est rare qu'on utilise ces organométalliques avec les chlorures d'acyles pour cette raison. Par contre les organocadmien et surtout les organocuvreux sont moins réactifs et peuvent être utilisés avec les chlorures d'acyles pour donner les cétones correspondantes. Puisque les chlorures sont préparés à partir des acides carboxyliques, cette méthode devient un moyen de transformer ces derniers en cétones de toutes sortes.



### 5.6.3 Acides carboxyliques

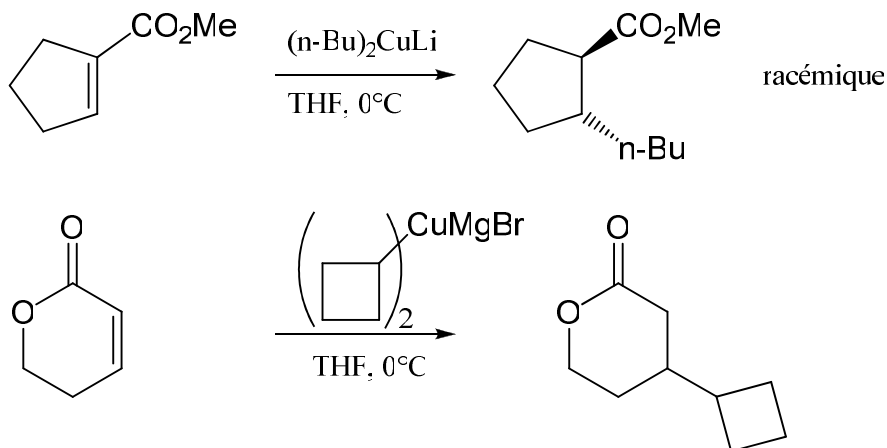
Il est possible de préparer des cétones directement à partir des acides carboxyliques. Cependant, les organolithiens doivent être utilisés car les organomagnésiens sont trop peu réactifs et ne passent pas la deuxième étape, i.e. l'attaque sur l'anion de l'acide. Par contre, les organolithiens, eux, additionnent une

deuxième fois pour donner un intermédiaire dialcoolate qui est stable dans le milieu réactionnel. Après l'ajout d'acide aqueux, l'hydrate ainsi formé se déshydrate pour donner la cétone correspondante.



#### 5.6.4 Addition-1,4 (ou de Michael)

Comme vu dans la section 2.5.3, les organocuvreux s'additionnent de façon 'Michael' ou 1,4 sur les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Nous vous référons donc à cette section pour la préparation des organocuvreux et pour autres détails pertinents.

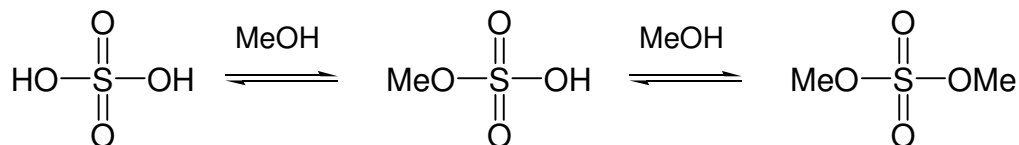


### 5.7 Addition nucléophile sur des analogues soufrés et phosphorés

#### 5.7.1 Dérivés de l'acide sulfurique

L'acide sulfurique possède deux fonctions OH qui peuvent être estérifiées de la même façon que celle des acides carboxyliques. Les dérivés soufrés correspondants aux acides carboxyliques sont les suivants:

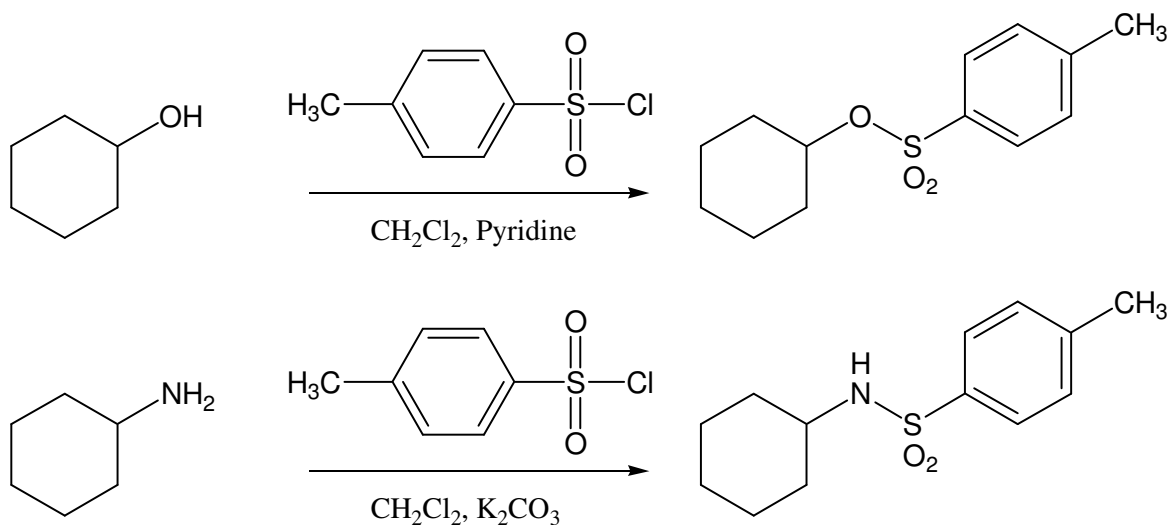
R-SO <sub>3</sub> H	acides sulfoniques
R-SO <sub>2</sub> Cl	chlorures de sulfonyles
R-SO <sub>2</sub> OR'	esters sulfoniques (sulfonates)
RO-SO <sub>2</sub> -OR'	sulfates
RSO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>	sulfonamides



La substitution par les alcools sur les chlorures de sulfonyles conduit aux esters sulfoniques avec de très bons rendements. Le mécanisme est similaire à celui de l'addition sur les chlorures d'acyles. Cette transformation est très utile en synthèse car elle transforme le groupement OH en bon groupe partant. Les sulfonates sont sujets aux éliminations ou aux substitutions nucléophiles (S<sub>N</sub>2).

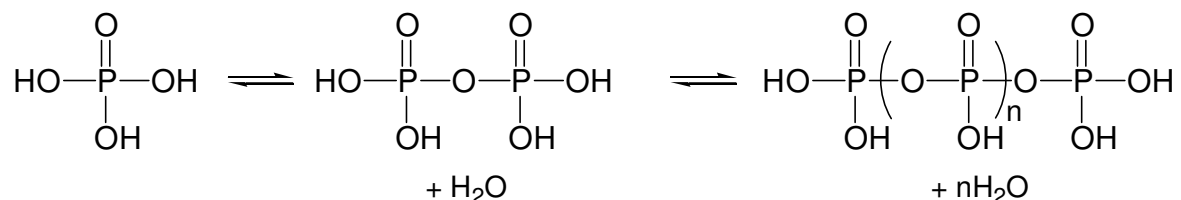
Les amines peuvent aussi substituer les chlorures de sulfonates pour donner les sulfonamides correspondants. Le mécanisme est similaire à celui de la formation d'amides par réaction entre une amine et un chlorure d'acyle.

Tous les dérivés d'acides sulfoniques peuvent être hydrolysés pour donner l'acide sulfonique correspondant. Les chlorures de sulfonyles ne nécessitent pas de catalyseur mais les esters sulfoniques et les sulfonamides nécessitent une catalyse acide ou basique. Le mécanisme est identique à celui d'hydrolyse des chlorures d'acyles, des esters et des amides.

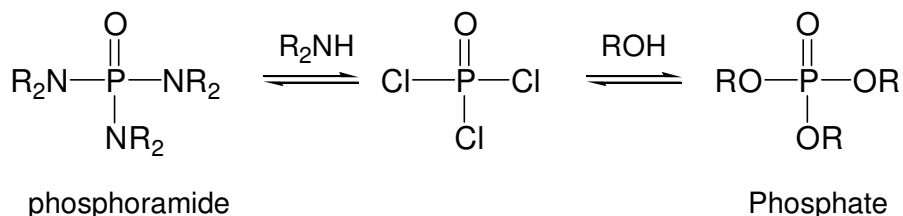


### 5.7.2 Dérivés de l'acide phosphorique

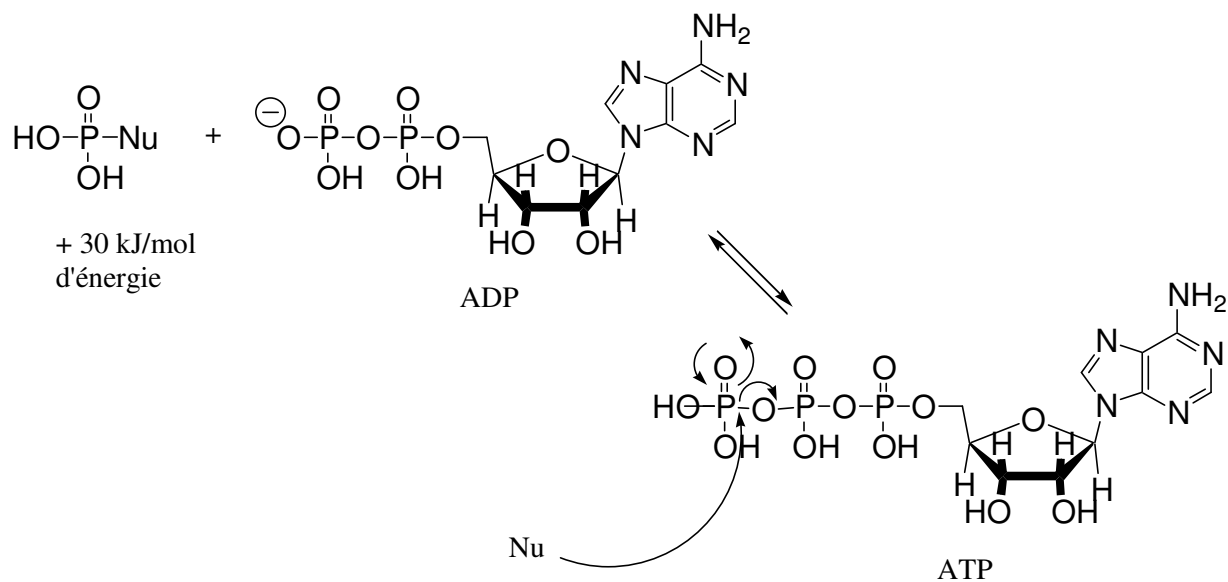
Une des caractéristiques importantes de l'acide phosphorique est qu'il forme une série d'anhydrides polymériques. Le dimère et le trimère sont d'un intérêt particulier dans les systèmes biologiques comme on va le voir plus loin.



L'acide phosphorique possède trois groupements OH susceptibles d'être remplacés par des nucléophiles. Les alcools additionnent sur l'oxychlorure de phosphore pour donner des triesters, qu'on appelle aussi phosphates. On peut aussi préparer les dérivés phosphotriamides par la même méthode. Ces deux réactions sont très exothermiques. L'hexaméthylphosphotriamide (HMPA) est un solvant aprotique très polaire fréquemment utilisé en synthèse organique. Il est par contre très cancérigène.



Le dimère et le trimère de l'acide phosphorique jouent un rôle important dans la fonction cellulaire des systèmes biologiques. Ils sont impliqués dans certains processus de phosphorylation et de transfert d'énergie où un nucléophile (souvent un hydroxyle) substitue une molécule d'acide phosphorique. Il y a la simple phosphorylation, la di- et la triphosphorylation.



### 5.9 Problèmes dans le Clayden

Chap 12 : 1, 2, 3, 4, 5\*, 6, 7, 8, 9, 10 (il y a ½ mol éq. de LiAlH<sub>4</sub>), 11\*, 12

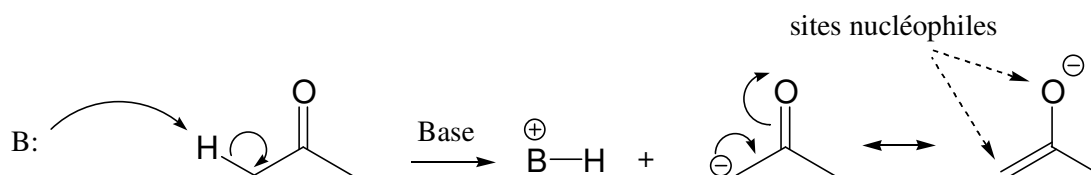
Chap 24 : 1, 2, 8, 9, 10, 11

Chap 52 : 7, 8,

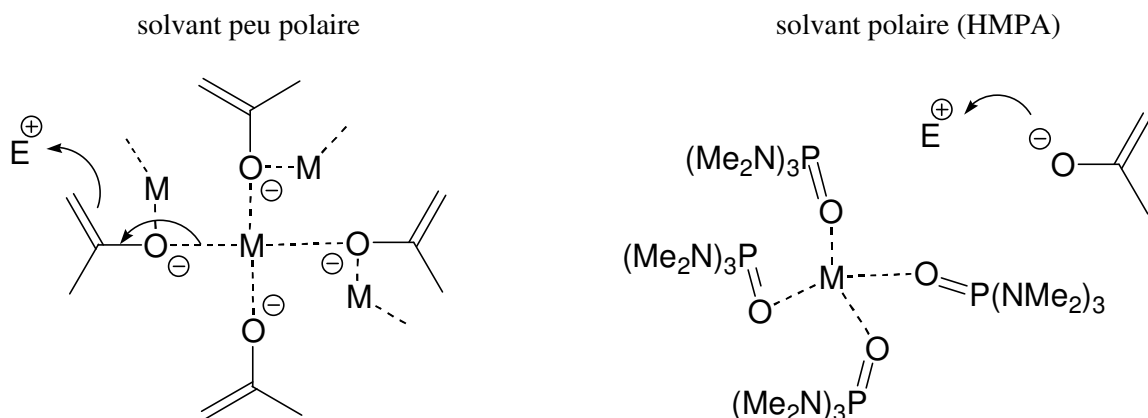
(\* = important)

## 6. Les énols, les énolates et leurs réactions (Clayden, chapitres 22, 26, 27, 28 et 29).

La fonction cétone possède deux sites électrophiles. Jusqu'à maintenant, nous avons étudié la réaction d'addition de nucléophiles sur le carbone du carbonyle. Cependant, lorsqu'une base réagit avec une cétone, une toute autre réaction se produit: l'arrachement d'un proton en alpha pour générer un **énolate**. L'énolate est un nucléophile et peut réagir avec plusieurs électrophiles parmi lesquels figurent les carbonyles et les halogénures d'alkyles. Bien que sa charge négative réside principalement sur l'oxygène, l'énolate possède deux sites nucléophiles (voir schéma). Le site réactionnel (carbone vs oxygène) dépend de l'électrophile et des conditions de réaction.



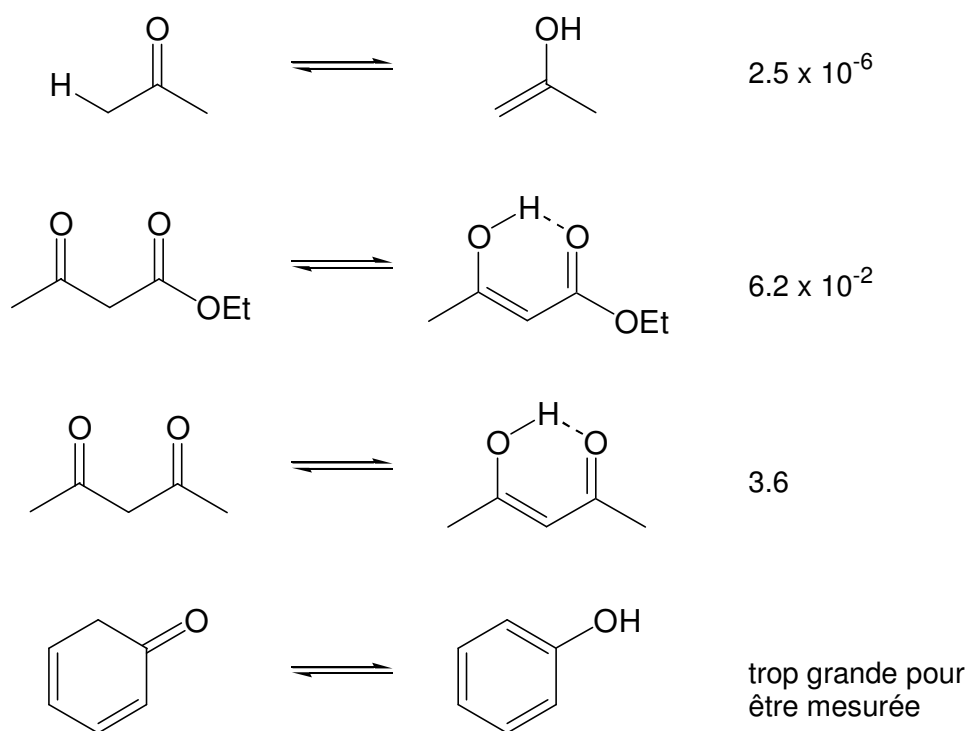
La plupart des nucléophiles sont relativement mous et vont réagir préférentiellement sur le carbone de l'énolate. Il faut dire qu'en général, le lien carbone-carbone est légèrement plus fort que le lien carbone-oxygène. De plus, les énolates forment souvent des agrégats dans les solvants de faible polarité (hexanes, THF, éther, dichlorométhane). Ainsi, les oxygènes sont reliés entre eux par des ponts métalliques et sont plus difficiles à atteindre pour l'électrophile qui choisira de réagir avec le carbone de l'énolate. Cependant, certains solvants plus polaires comme le HMPA vont briser les agrégats et exposer l'atome d'oxygène de l'énolate. Dans de telles conditions, l'alkylation des électrophiles peut se produire sur l'oxygène. Nous considérerons presque uniquement l'alkylation sur le carbone.



## 6.1 Mécanisme, sélectivité et équilibre des énols et énolates (Clayden chapitre 22)

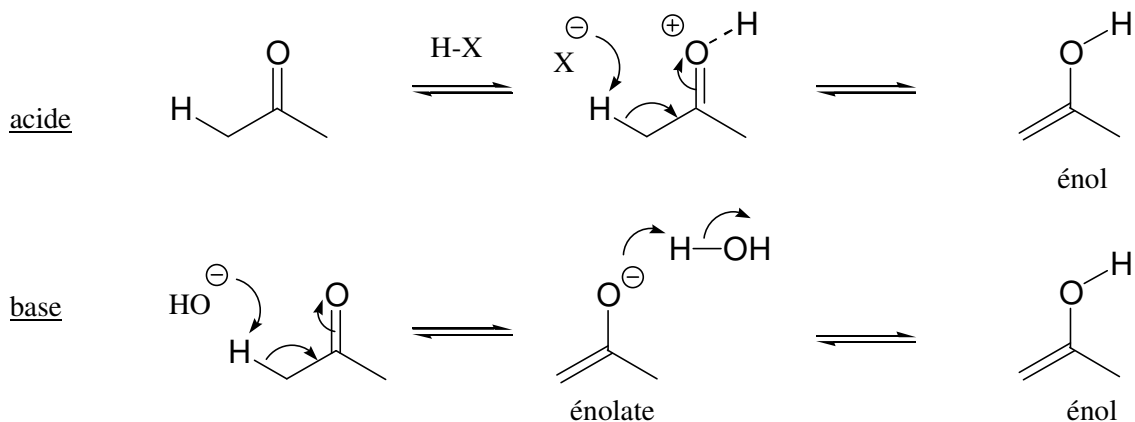
### 6.1.1 Énols et énolates

Le processus par lequel un hydrogène est transféré du carbone en alpha de la cétone jusqu'à l'atome d'oxygène du carbonyle est appelé énoilisation. C'est la tautomérie, à ne pas confondre avec la résonance, impliquant le déplacement d'un atome en plus du réarrangement électronique. La cétone et son (ou ses) énol(ate)s sont des composés distincts en équilibre. La constante d'équilibre varie en fonction de la structure de la cétone et de l'énol(ate). Pour les cétones non activées, la forme cétonique est favorisée alors que les phénols existent exclusivement sous la forme tautomère énol (de cyclohexadiénone).

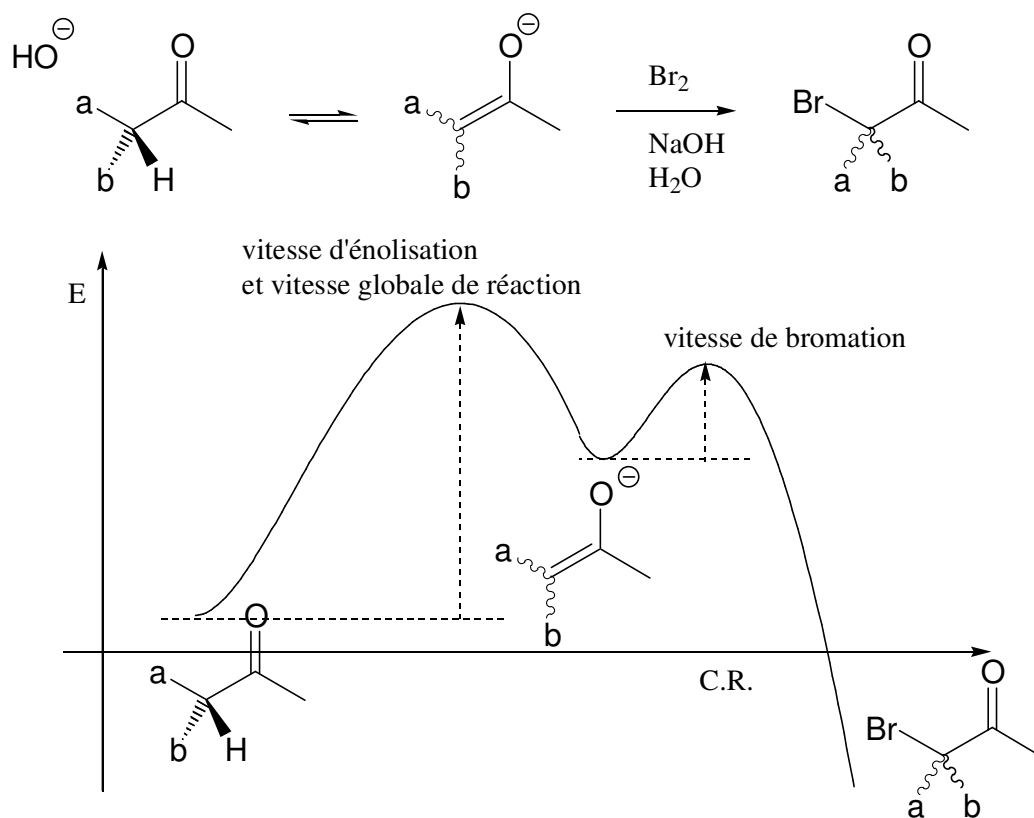


L'équilibre céto-énolique est auto-catalysé, i.e. que les cétones sont assez acides pour catalyser leur propre énoilisation. La vitesse d'énoilisation de la majorité des cétones est extrêmement élevée (à ne pas confondre avec la constante d'équilibre: l'énoilisation peut être rapide même si, à l'équilibre, il n'y a qu'une faible concentration en énol). Cependant, il est possible d'accélérer le processus d'énoilisation par l'ajout d'un acide externe. Cette énoilisation catalysée reste sous contrôle thermodynamique. D'autre part, la conversion d'une cétone ou d'un aldéhyde en énolate correspondant peut être catalysée par une base. La conversion d'une cétone en énolate, par l'action d'une base, peut être sous contrôle thermodynamique (réversible) ou cinétique (irréversible) selon la force de la base. Une base faible

comme NaOH ou R<sub>4</sub>ONa produit une petite quantité d'énolate sous contrôle thermodynamique. Une base forte comme le LDA énolese complètement et irréversiblement la cétone.



Les évidences pour les mécanismes proposés ci-haut nous proviennent d'études cinétiques. Par exemple, la vitesse de bromation de la 2-propanone dans le NaOH/H<sub>2</sub>O est proportionnelle à la concentration de la base, mais pas à celle du brome.



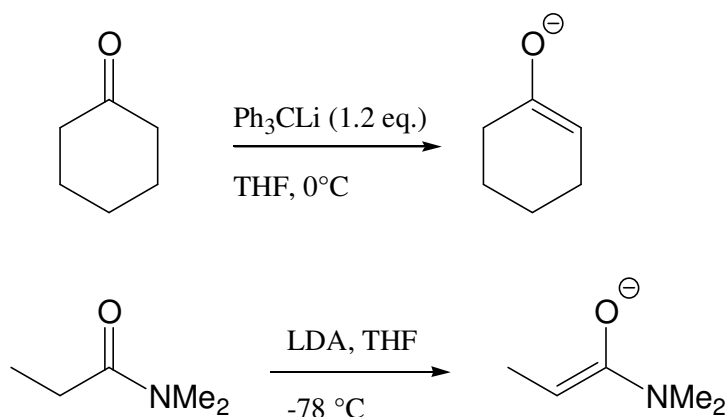
Donc, l'étape déterminante doit être la déprotonation de la cétone et l'énolate est bromé aussitôt formé. Lorsqu'une cétone optiquement pure (possédant un centre chiral en alpha) est traitée avec du



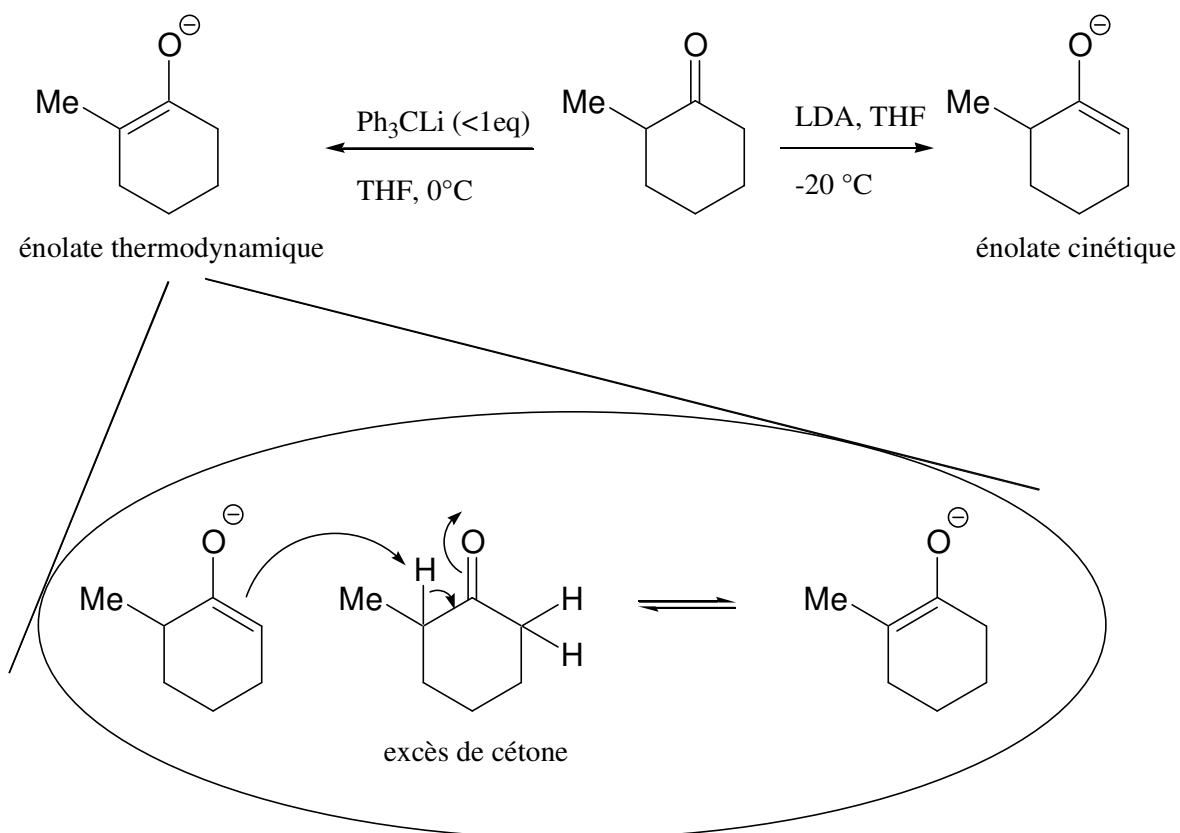
brome, il se produit un mélange racémique à la même vitesse que la bromation de la cétone, indiquant que l'énolisation est l'étape déterminante de la réaction de bromation (l'énolate est achiral et l'énolisation détruit le centre chiral en alpha de la cétone).

### 6.1.2 Conditions thermodynamiques ou cinétiques

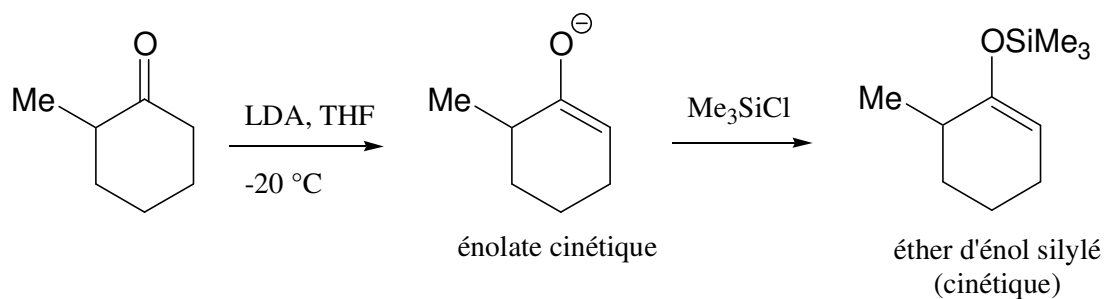
Il est possible d'arracher un hydrogène en alpha d'un carbonyle quelconque avec une base forte sous conditions cinétiques, i.e. irréversiblement. Les cétones, les aldéhydes, les esters, les amides et les nitriles sont tous énolisables de cette façon. Le choix de la base et des conditions de réaction est crucial pour le succès d'une énolisation cinétique. Une base forte comme le LDA dans le THF ou l'éther peut convertir n'importe quel carbonyle en énolate de façon irréversible et complète. Des bases comme le NaH, le KH, Ph<sub>3</sub>CLi sont aussi efficaces pour la plupart des carbonyles. Ces déprotonations peuvent se faire à basse température.

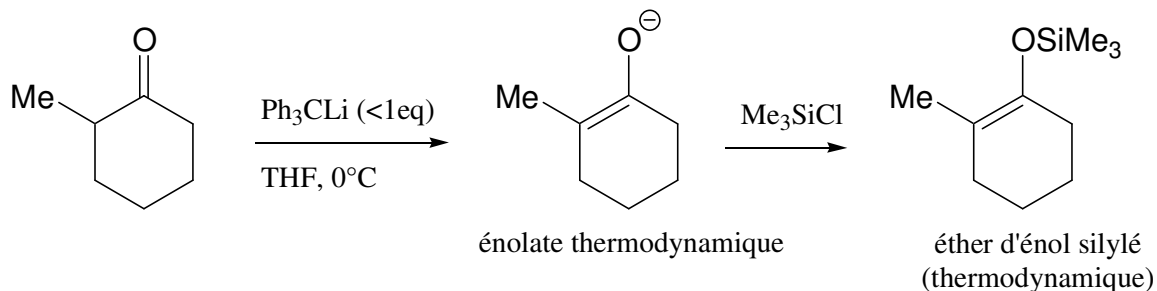


Lorsqu'une cétone présente deux sites de déprotonation, les conditions de réaction ainsi que le choix de la base vont influencer la sélectivité de l'énolisation. Une base forte et une température basse vont favoriser l'énolate cinétique, i.e. celui qui est formé le plus rapidement. La plupart du temps, cela correspond à former l'énolate le moins substitué. L'encombrement stérique rencontré par la base lors de la déprotonation est responsable de cette discrimination. Si une base faible est utilisée, ou si le carbonyle est utilisé en excès, alors l'énolate thermodynamique prédominera. Ceci correspond à former l'énolate le plus substitué car celui-ci est plus stable (pour les mêmes raisons que les alcènes plus substitués sont plus stables que les moins substitués). Une base faible génère une petite quantité d'énolate. Lorsqu'un excès de cétone est utilisé, l'énolate peut alors s'équilibrer via déprotonation d'une molécule de cétone en excès et ce processus se répète jusqu'à ce que l'énolate le plus stable s'accumule.



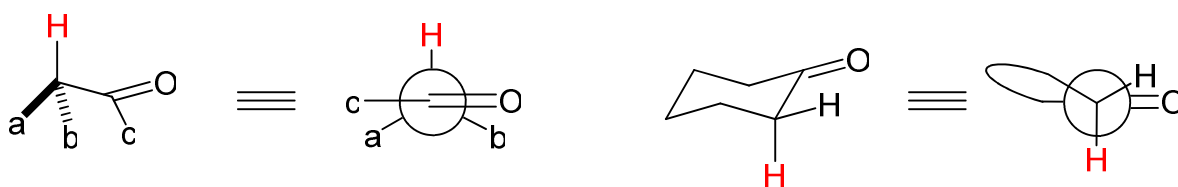
Cette différence thermodynamique vs cinétique peut se manifester particulièrement bien lors de réaction d'aldolisation ou d'alkylation (voir les prochaines sections). Cependant, on peut même observer directement ces ratios d'énolates en les piégeant avec un agent alkylant silylé. Celui-ci a la particularité de réagir avec l'oxygène de l'énolate pour donner l'éther d'énol silylé. Le ratio des éthers d'énols silylés est alors égal au ratio des énolates de départ.





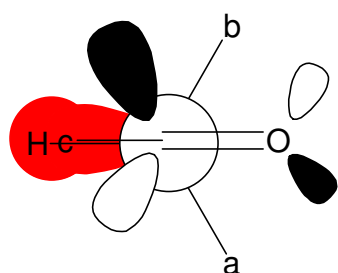
### 6.1.3 Stéréochimie et effets stéréoélectroniques

La déprotonation d'un carbonyle, même achiral, répond à des règles **stéréoélectroniques** strictes. Le mot 'stéréoélectronique' est dérivé de 'stéréo' (3 D) et 'électronique' (orbitales). Il n'est pas surprenant, en fait, que pratiquement toutes les réactions obéissent à des règles stéréoélectroniques puisque les atomes ou molécules réagissent en combinant leurs électrons et que ceux-ci se trouvent dans des orbitales de géométries et d'orientations bien définies dans l'espace. Par exemple, vous savez que la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) se produit par une attaque du nucléophile exactement à  $180^\circ$  à l'arrière du carbone portant le groupement partant (nucléofuge). Pourquoi en est-il ainsi? Parce que l'orbitale antiliante ( $\sigma^*$ ) du lien carbone-nucléofuge se retrouve exactement à l'arrière de ce carbone. Nous avons vu cela en détails au chapitre 4. Qu'en est-il du carbonyle et de sa déprotonation? Et bien, l'hydrogène qui se fait déprotoner DOIT ÊTRE PERPENDICULAIRE AU LIEN C=O. Cette règle est immuable et l'effet est appelé 'effet stéréoélectronique primaire'. Un hydrogène qui ne peut atteindre cette conformation sera très difficile à déprotoner car l'anion résultant ne profitera pas de la stabilisation du carbonyle.

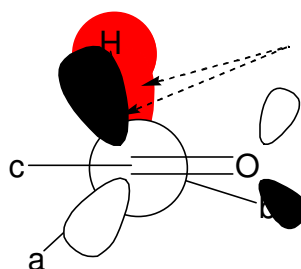


Cet effet provient de l'alignement nécessaire entre l'orbitale liante ( $\sigma$ ) du lien C-H, qui possède la paire d'électrons se retrouvant dans l'énolate, et l'orbitale antiliante ( $\pi^*$ ) du carbonyle qui acceptera cette paire d'électrons pour la stabiliser. Si ces deux orbitales ne sont pas parallèles, le carbonyle ne peut pas entrer en résonance avec la paire d'électrons de l'anion; cet anion devient non stabilisé, ce qui équivaut à une acidité très faible du proton ( $\text{pK}_\text{a}$  élevé).

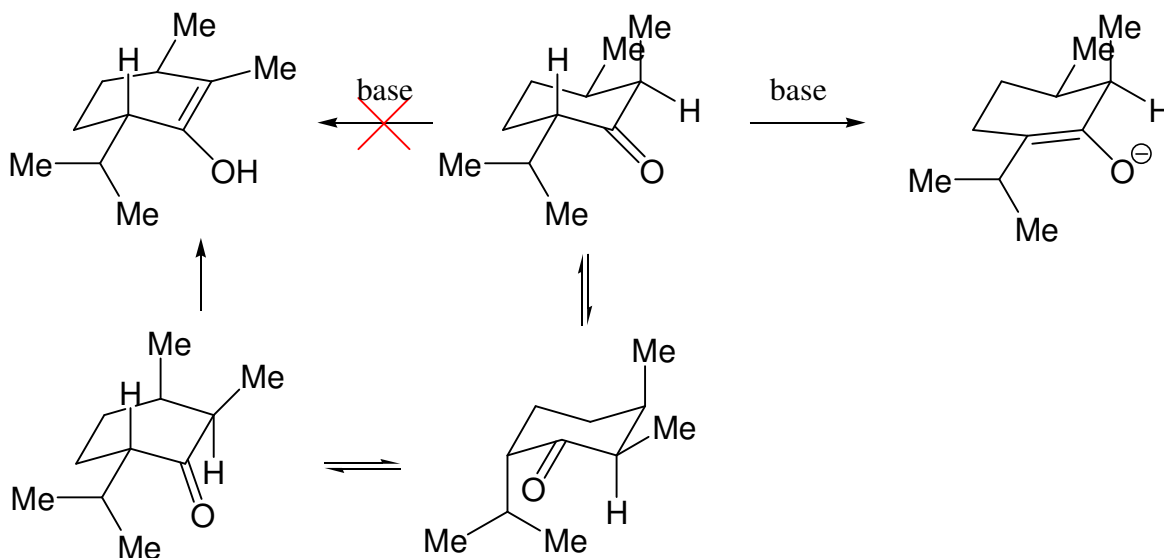
mauvais alignement



alignement

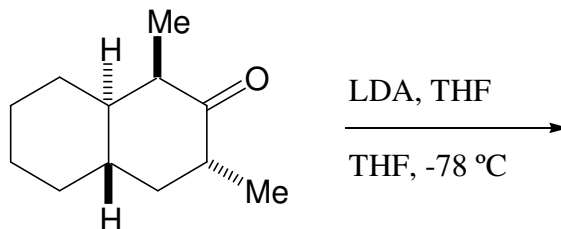


Qu'est ce que ça signifie en termes concrets? Prenons l'exemple suivant. La déprotonation ne se produit qu'à une seule position, là où un hydrogène perpendiculaire au C=O est disponible. C'est donc une autre façon de contrôler la régiochimie de la déprotonation. Remarquez que cette règle étant 'primaire', elle supprime toutes les autres formes de contrôle de la régiochimie (comme l'effet stérique ou la stabilité de l'énolate final). Pour être en mesure d'éliminer du côté du groupement méthyle, le produit devra changer sa conformation pour l'autre chaise ou un bateau, qui sont deux conformations hautes en énergie.

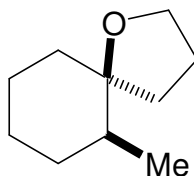


COMPRENDS-TU SANS DESSIN ?CSD 6.1

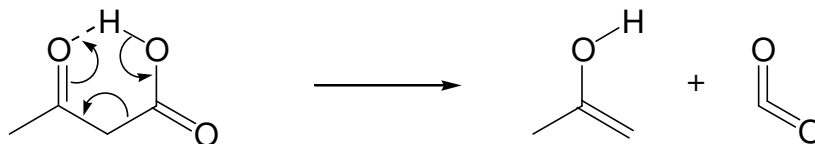
n) Montrez par un dessin en 3-D de quel côté se produira la déprotonation de la cétone suivante.



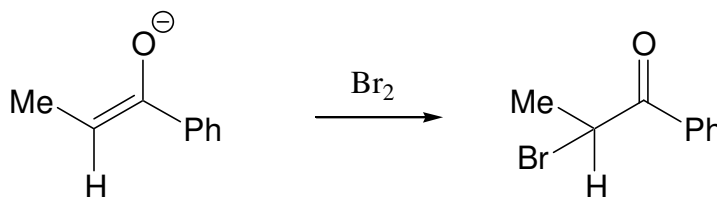
o) Dessinez la molécule suivante dans sa conformation la plus stable dans deux perspectives différentes (i.e. une seule conformation mais de deux points de vue différents).



p) Montrez en 3-D la conformation nécessaire que doit adopter cette molécule pour la décarboxylation, orbitales incluses (attention, difficile!)



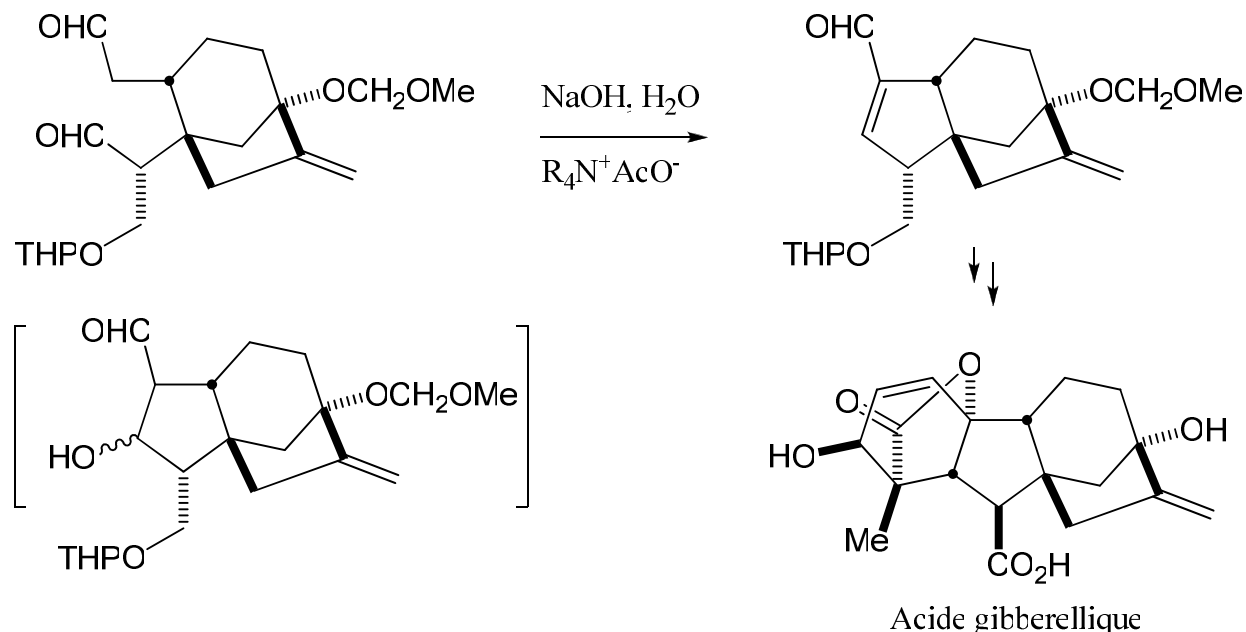
q) Si un atome doit être perpendiculaire au carbonyle pour partir, un électrophile doit aussi être perpendiculaire à l'énolate lorsqu'il se fait attaquer. Montrez ceci en 3-D avec les orbitales incluses.



## 6.2 Condensation aldolique, de Claisen et autres réactions (Clayden chapitres 27 et 28)

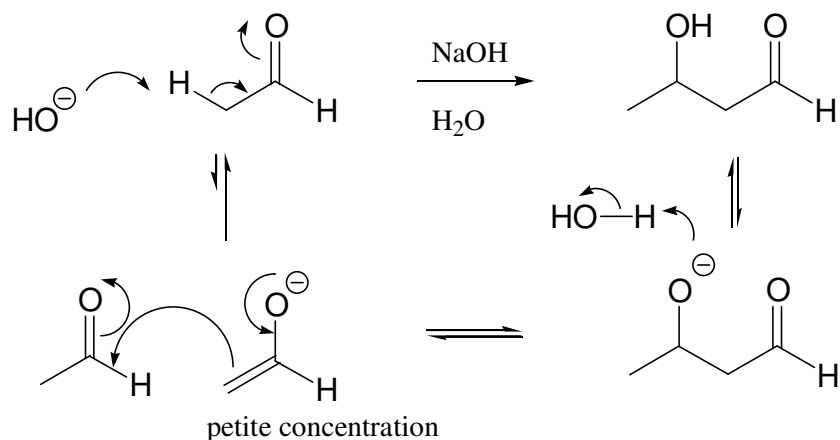
### 6.2.1 La réaction d'aldol (Clayden pp. 689-699)

L'acide gibberellique est un régulateur de croissance des plantes. Lors de sa synthèse, on a effectué une réaction d'aldol **intramoléculaire** entre deux aldéhydes. L'hydroxycétone formée s'est déshydratée dans le milieu pour former une énone (cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée).



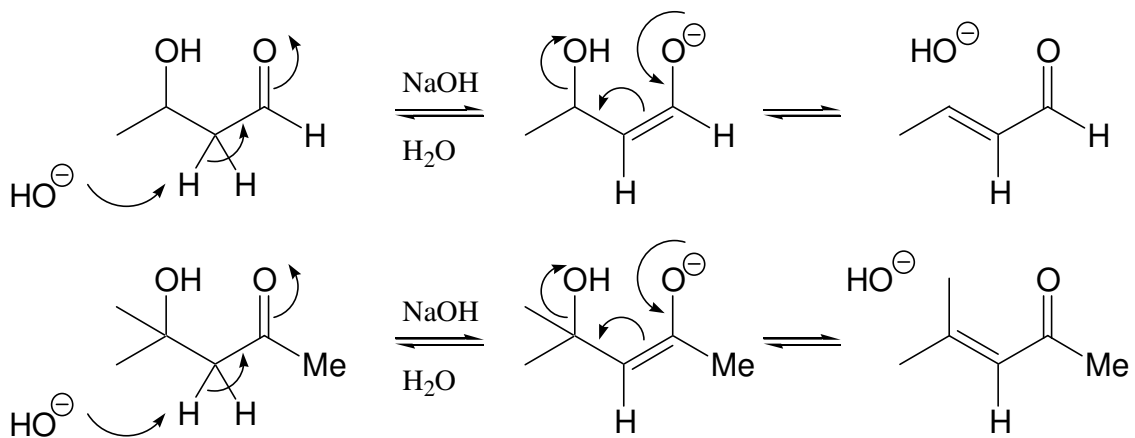
Quand l'acétaldéhyde est traité avec une base diluée, le 3-hydroxybutanal est obtenu. Ceci est l'exemple le plus simple de la **réaction d'aldol** ('ald' pour aldéhyde et 'ol' pour alcool). Cette réaction est en fait une dimérisation catalysée par une base. Le mécanisme implique l'énolisation d'une molécule d'acétaldéhyde qui réagit ensuite avec une autre molécule d'aldéhyde non énolisé. On utilise une base diluée et moins basique que l'énolate lui-même, ce qui fait que l'énolate n'est qu'en faible concentration et l'aldéhyde est toujours en excès.

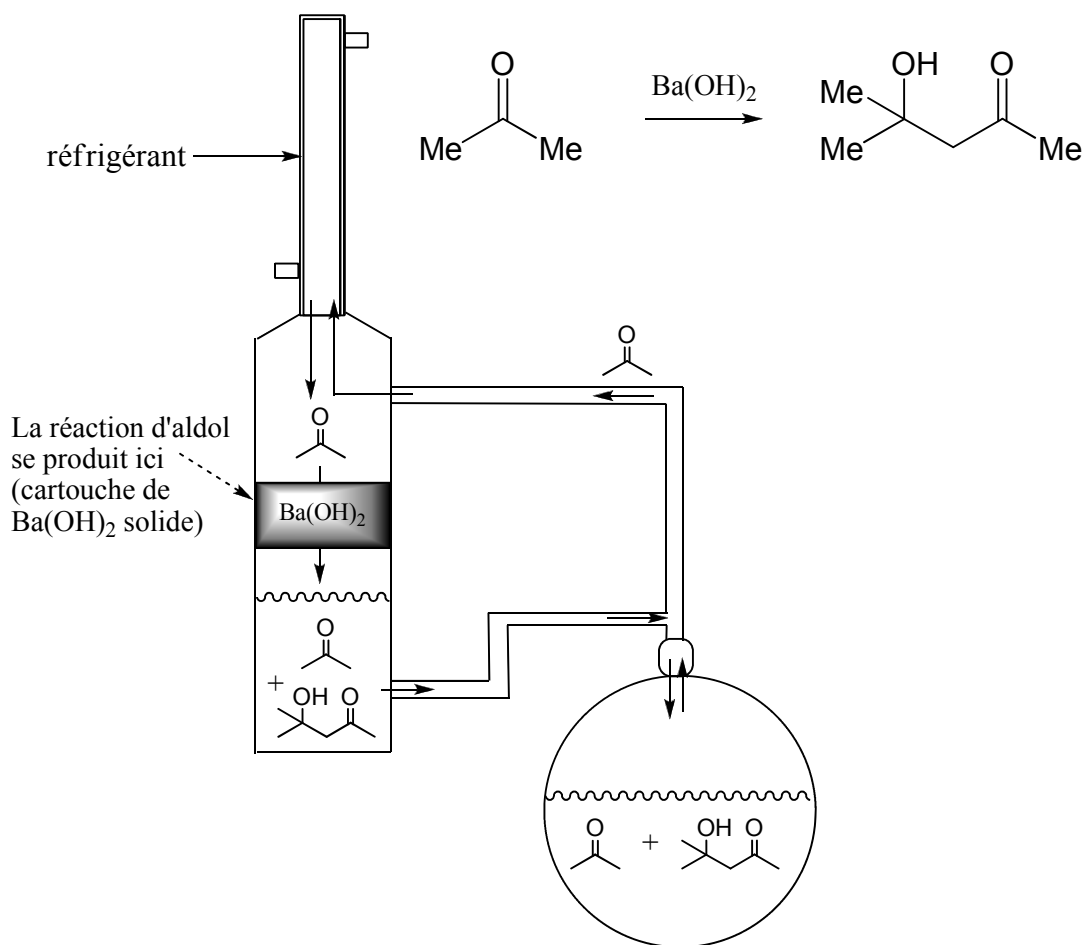
La réaction d'aldol se fait aussi en milieu acide. L'énol est formé plutôt que l'énolate et la condensation prend place par l'attaque de l'énol sur l'aldéhyde protoné ou activé par pont hydrogène. Les énols sont moins réactifs que les énolates et ces conditions donnent rarement de bons résultats. C'est pourquoi nous ne nous attarderons pas sur celles-ci.



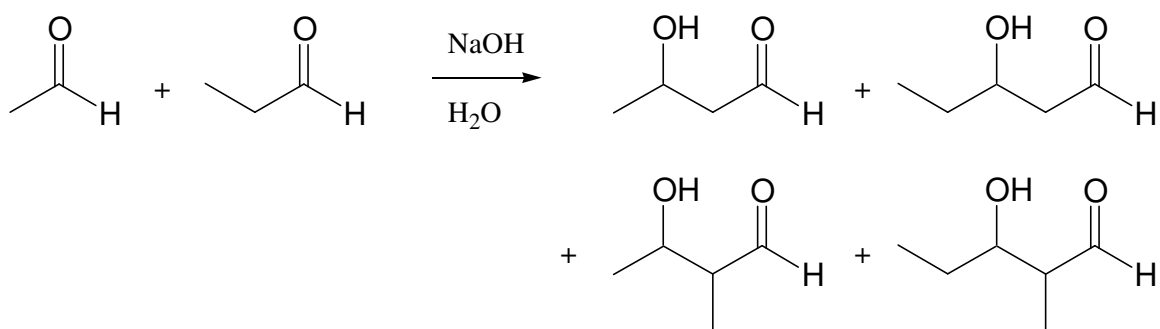
Les cétones peuvent aussi participer à cette réaction mais puisque la réaction est réversible et que le carbonyle d'une cétone est beaucoup moins réactif, l'équilibre favorise la plupart du temps les réactifs de départ. Par exemple, dans le cas d'une addition d'énolate d'acétone sur une autre molécule d'acétone, l'équilibre est déplacé vers les produits en utilisant un appareil soxhlet dans lequel l'acétone est continuellement passée rapidement à travers une solution non miscible d'hydroxyde de baryum. Une aldolisation partielle se produit et le mélange de produits finaux et de départ est renvoyé dans un ballon d'où l'acétone seulement, plus volatile, est vaporisée et retourne pour réagir. Lorsque la réaction est complète, l'hydroxycétone est récupérée en évaporant simplement l'excès d'acétone.

Les produits de condensation aldolique sont souvent instables dans le milieu basique où ils sont formés et, fréquemment, une réaction d'élimination du  $\beta$ -hydroxycarbonyle s'ensuit. L'élimination dépend du substrat, des conditions basiques et de la température. Il n'est pas toujours facile de prévoir si l'élimination se produira. Par exemple, la réaction d'aldol de l'acétone en milieu NaOH donne le carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé avec un bon rendement. Il faut utiliser les conditions décrites ci-dessus ( $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ) pour pouvoir isoler la  $\beta$ -hydroxycétone. Cependant, l'acétaldéhyde donne peu de produit d'élimination avec NaOH, possiblement parce que l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé est moins stable





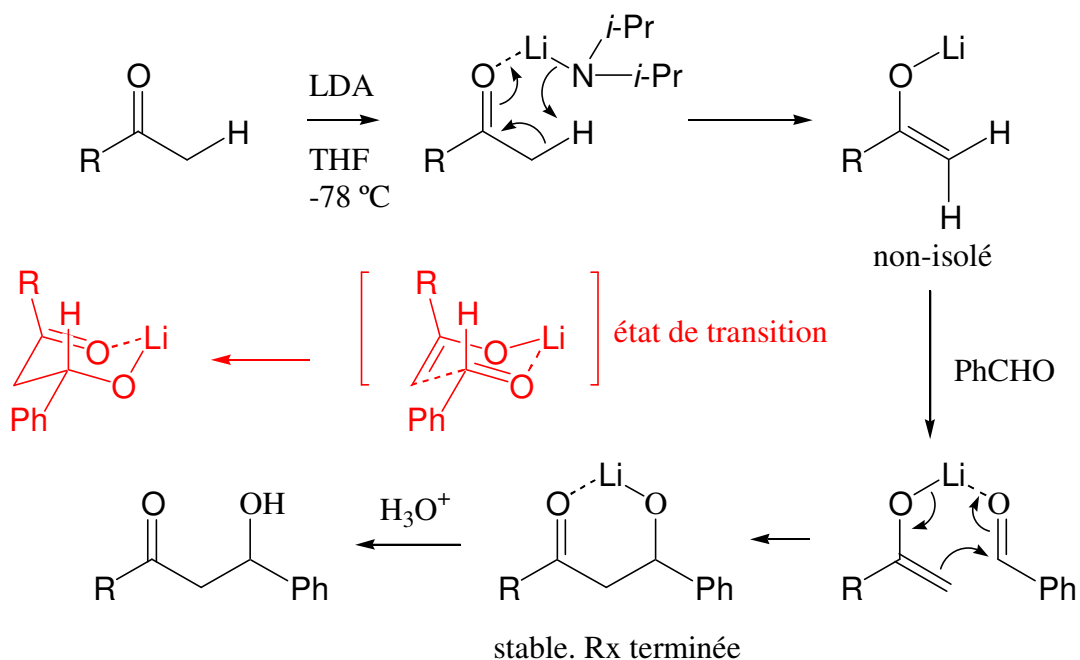
Lorsque deux aldéhydes différents sont placés dans des conditions de condensation aldolique, un mélange de plusieurs produits est obtenu. Chacun des deux aldéhydes peut s'énoliser et servir de nucléophile sur chacun des deux électrophiles disponibles, i.e. les deux aldéhydes. Pour cette raison, ces aldols mixtes sont peu utilisés en synthèse sauf si un des aldéhydes est **non-énolisable**.



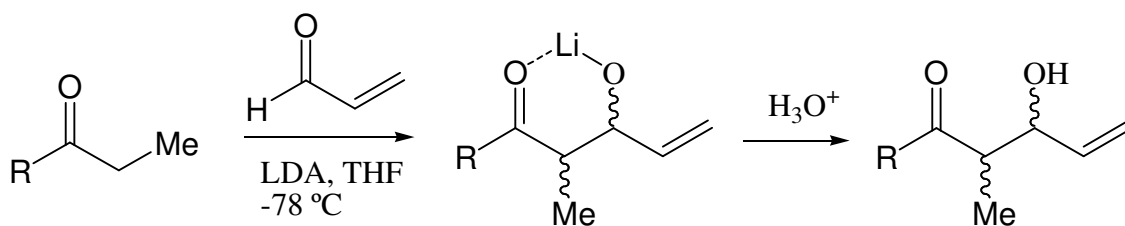




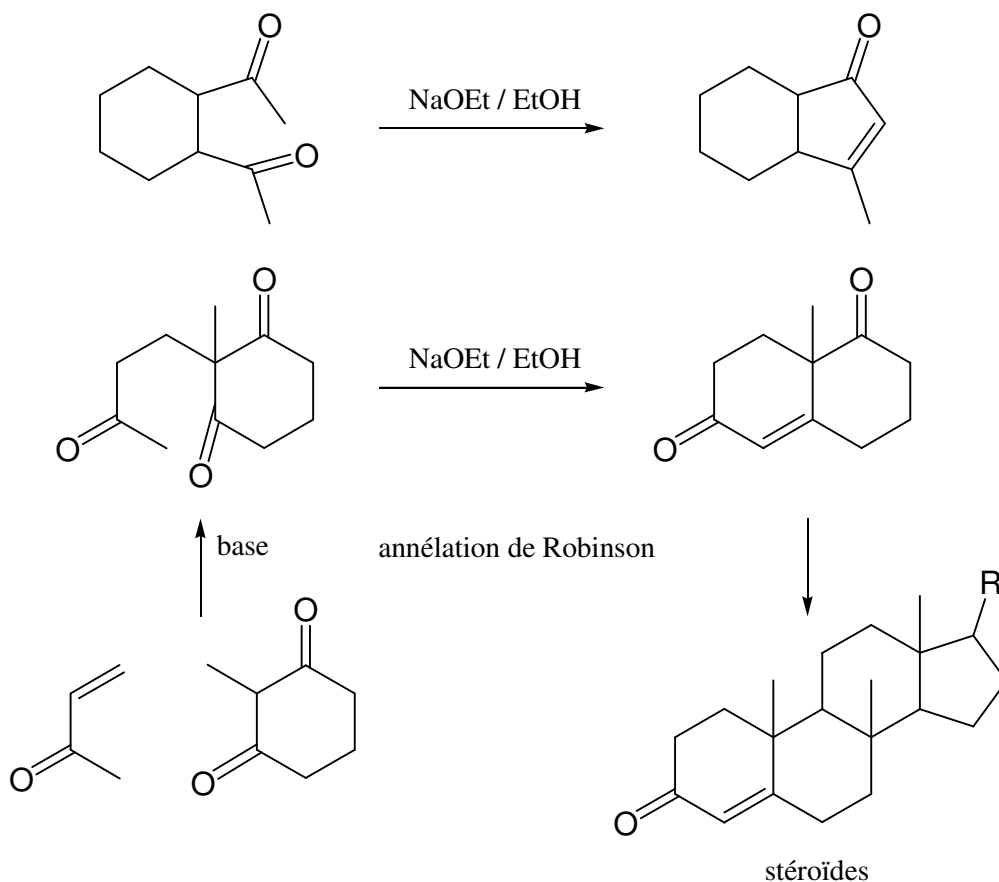
La meilleure façon de réussir des aldols mixtes est de **préformer** l'énolate à basse température avec une base forte et d'ajouter l'aldéhyde par la suite. L'énolate de lithium est le plus souvent préparé en utilisant l'amidure de diisopropyllithium (LDA, de l'anglais lithium diisopropylamidure). La déprotonation du carbonyle par le LDA est rapide et irréversible. Tout le carbonyle est transformé en énolate avant que celui-ci ne puisse condenser sur lui-même. Le mécanisme diffère légèrement puisqu'il y a **chélation** ou **coordination** entre le lithium de l'énolate et le carbonyle de l'aldéhyde. L'état de transition qui mène au produit final est cyclique (on appelle ce genre d'état de transition **Zimmerman-Traxler** du nom des chimistes qui les ont décrits en premier).



Lorsque l'énolate possède un ou deux substituants, le produit d'aldolisation contient un mélange de diastéréoisomères (combien y a-t-il de produits en tout?). Nous ne verrons pas dans ce cours comment contrôler leur formation de façon sélective (**stéréocontrôle**) mais ceux d'entre vous qui prendront le cours COR508 le verront en détails.



La réaction d'**aldol intramoléculaire** est grandement utile dans la formation de cycle à 5 et 6 membres (Clayden p. 715). Les stéroïdes ont fait l'objet de plusieurs études synthétiques utilisant la réaction d'aldol comme étape clé pour la formation du cycle A dans un processus global impliquant une addition de Michael appelée l'**annélation de Robinson**.

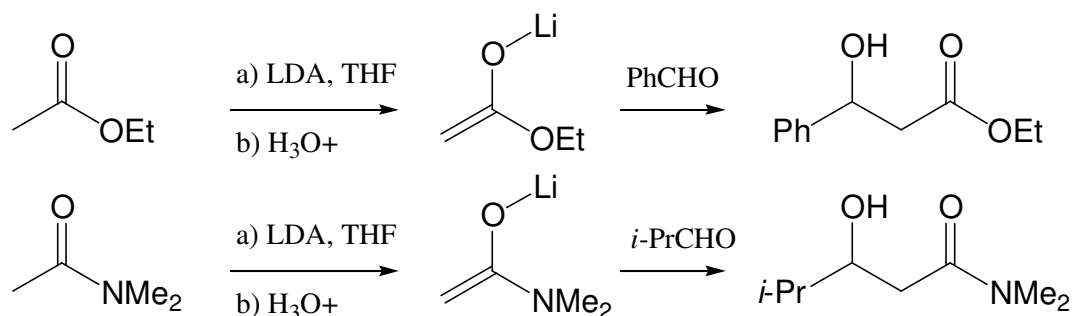


Lors d'une synthèse à multiples étapes, le chimiste doit reconnaître les changements structuraux amenés par chaque transformation. L'aldol transforme deux carbonyles, dont un avec au moins un hydrogène en  $\beta$ , en hydroxycarbonyle ou en carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé.

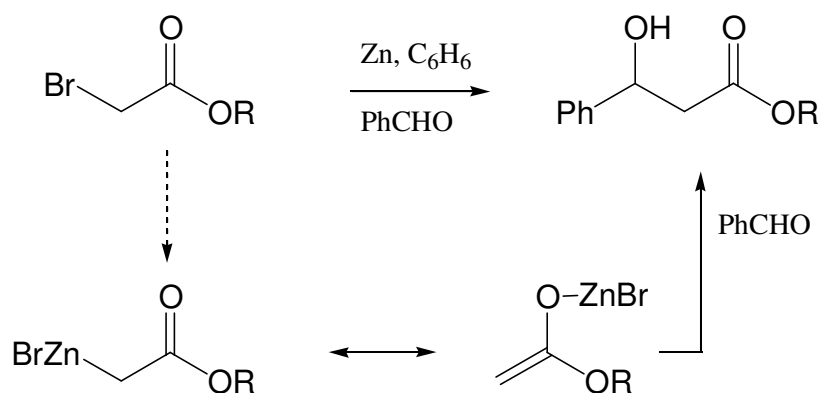
**APP 6.1:** Comment préparerais-tu le composé de droite à partir du composé de gauche?



Les esters, lactones, amides, acides carboxyliques et autres peuvent aussi servir de précurseurs d'énolates (il peuvent aussi servir d'électrophiles, voir prochaine section). On génère l'énolate de ces espèces de la même façon qu'on génère l'énolate d'une cétone, c'est à dire avec LDA dans l'éther ou le THF. (Clayden p.706)



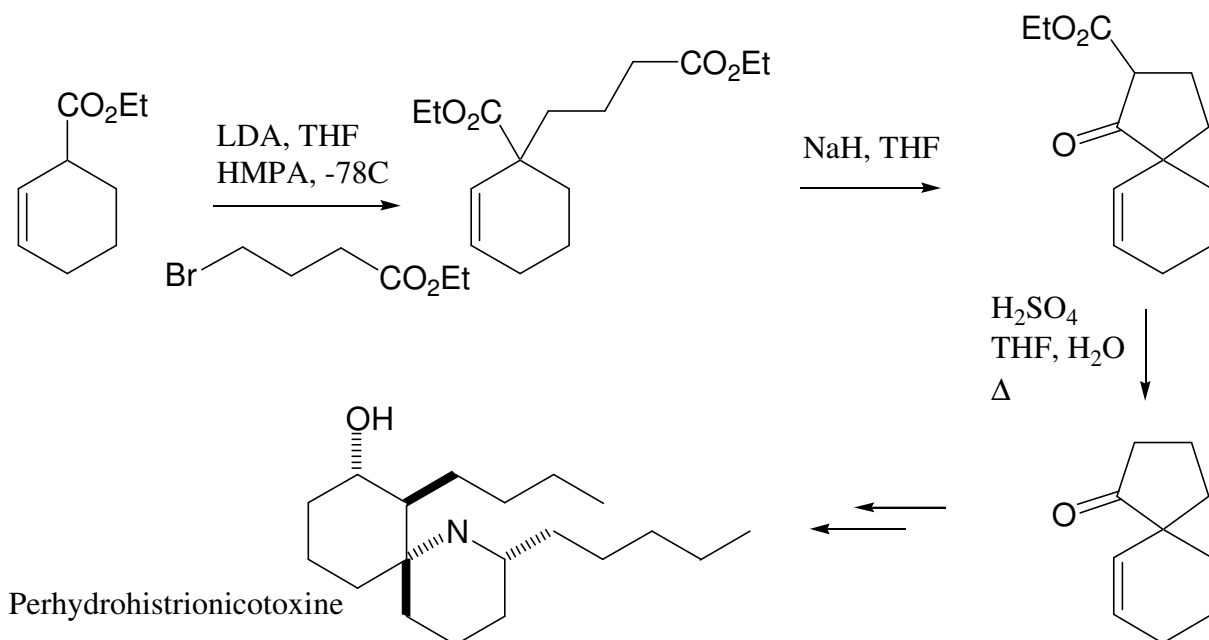
Les esters  $\alpha$ -bromés peuvent aussi additionner aux aldéhydes ou aux halogénures d'alkyles en présence de zinc métallique. La réaction est similaire à la réaction de Grignard puisqu'elle implique l'insertion du métal dans le lien carbone-halogène. La condensation avec les aldéhydes se nomme la réaction de **Reformatsky**.



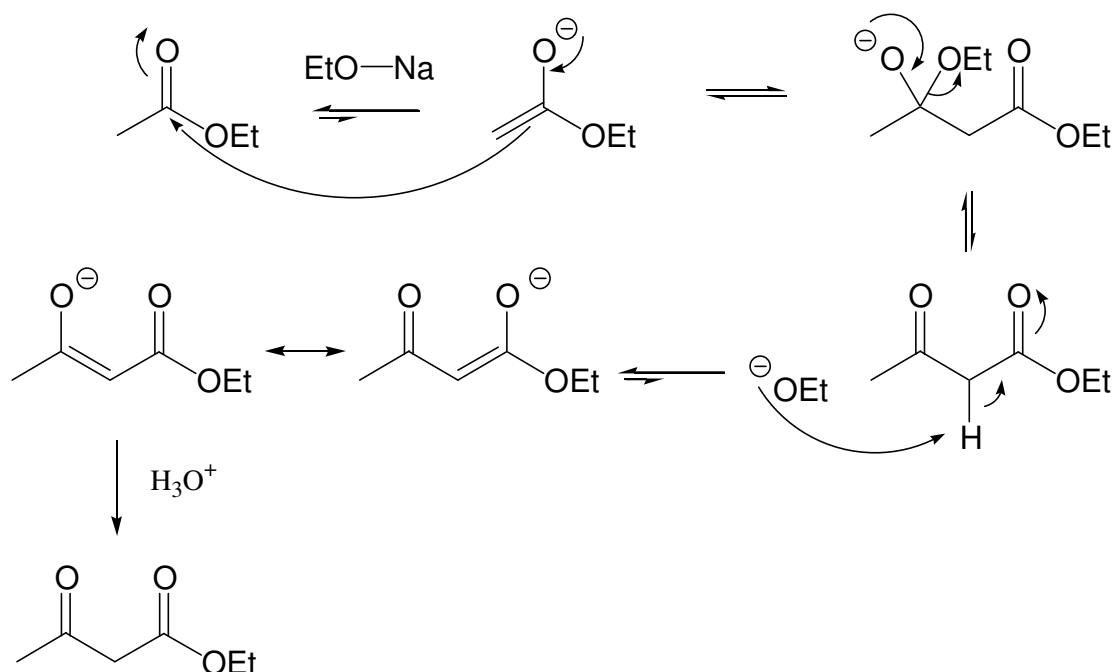
### 6.2.2 Condensation de Claisen (Clayden chapitre 28)

La condensation de Claisen transforme deux esters en  $\beta$ -cétoester. L'un des esters sert de nucléophile alors que l'autre sert d'électrophile. Regardez la synthèse de l'alcaloïde perhydrohistrionicotoxine où le cycle à cinq membres d'un des intermédiaires est fabriqué à partir d'une condensation de Claisen. La perhydrohistrionicotoxine est une toxine que plusieurs espèces de grenouilles colorées à dard empoisonné vivant en Amérique du Sud sécrètent à partir de petites glandes incluses dans leur peau. Quelques-unes de ces toxines sont utilisées par des tribus indiennes sud-

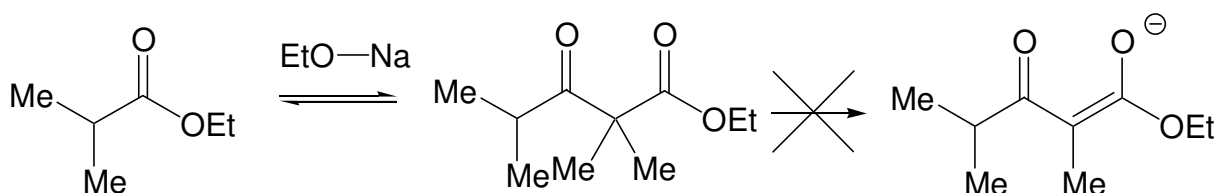
américaines pour empoisonner un petit dard servant à chasser (à la sarbacane). La grenouille *Dendrobates histrionicus* sécrète une série de toxines faisant partie de la famille des histrionicotoxines et sont fréquemment utilisées comme sonde pour les phénomènes neurologiques liés aux récepteurs d'acétylcholine.



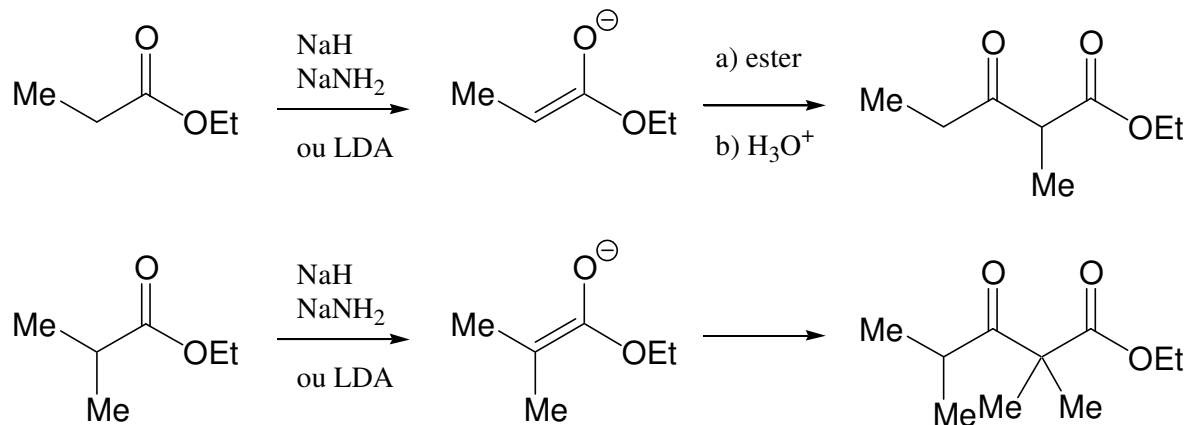
Les esters peuvent servir de nucléophiles et d'électrophiles au même titre que les aldéhydes et les cétones. Lorsqu'un ester est traité en milieu basique, une **condensation de Claisen** se produit pour donner un  $\beta$ -cétoester. La réaction avec une base moyenne comme les alcoolates implique une série d'équilibres en solution. La formation de l'énolate est défavorable puisque l'alcoolate est une base plus faible que l'énolate. Il se forme donc une petite quantité d'énolate qui réagit tout de même avec une autre molécule d'ester pour donner un intermédiaire tétraédrique. Celui-ci se décompose pour donner le  $\beta$ -cétoester et une molécule d'alcoolate. Ces deux dernières étapes sont réversibles et, entropiquement, l'équilibre est déplacé légèrement vers les produits de départ. Cependant, un autre équilibre intervient, celui-là implique le  $\beta$ -cétoester comme base. Le  $\beta$ -cétoester ( $pK_a \sim 11$ ) est beaucoup plus acide que l'ester de départ ( $pK_a \sim 23$ ) car l'anion formé est stabilisé par deux carbonyles. La base ( $pK_a \sim 17$ ) déprotonne donc complètement le  $\beta$ -cétoester et draine l'équilibre tout entier de la réaction. On isole le produit final en acidifiant le mélange réactionnel. Les rendements en produits finaux peuvent être augmentés en distillant l'alcool formé. Ceci a pour effet de déplacer l'équilibre encore plus vers l'énolate final.



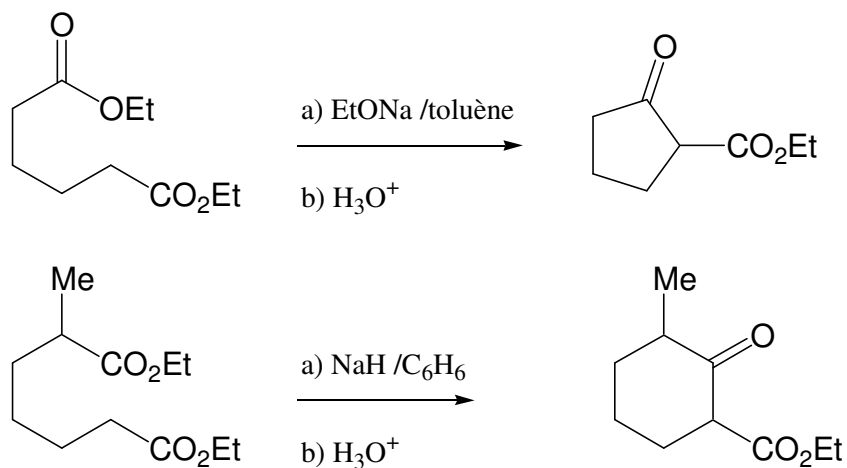
L'importance de la formation de l'énolate final dans la position de l'équilibre est démontrée par le 2-méthylpropanoate d'éthyle qui ne donne pas le  $\beta$ -cétoster correspondant lorsque soumis dans ces conditions. Le  $\beta$ -cétoster ne possède pas de proton acide comme dans le cas précédent et, par conséquent, l'énolisation finale est impossible. Puisque l'ester de départ est favorisé entropiquement, la réaction ne donne que du produit de départ.



La condensation de Claisen peut se faire sous conditions cinétiques. Une base comme l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou le LDA est employée pour déprotoner complètement l'ester. La condensation est toujours en équilibre avec l'énolate, mais puisque l'énolate est maintenant en excès (rappelez-vous qu'il n'y avait qu'une petite quantité d'énolate avec les conditions précédentes) l'équilibre est déplacé vers le  $\beta$ -cétoster. Ceci est vrai même pour les cas où le  $\beta$ -cétoster n'est pas énolisable.

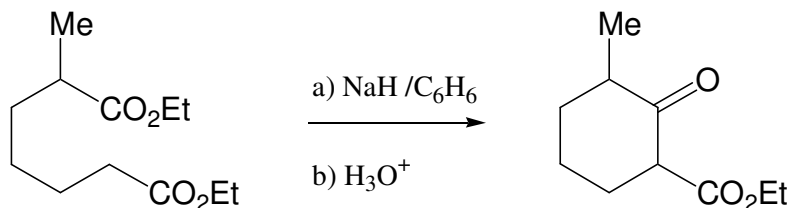


La condensation intramoléculaire de Claisen porte le nom de **condensation de Dieckmann**. Cette réaction est utile pour la formation des cycles à 5 et 6 membres.



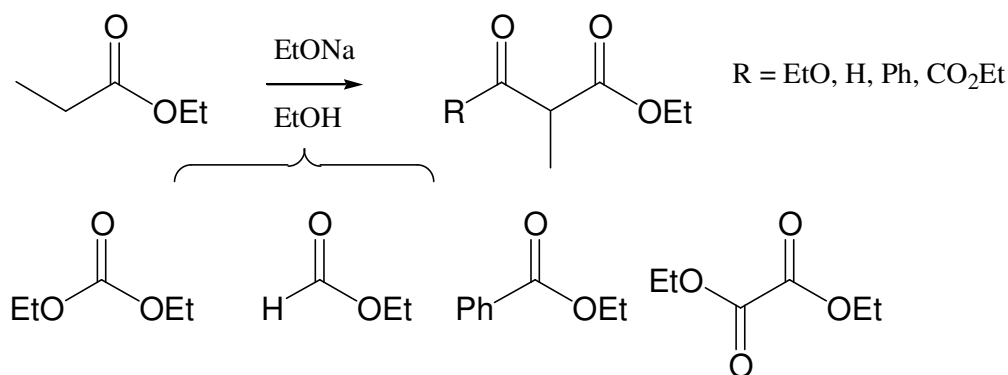
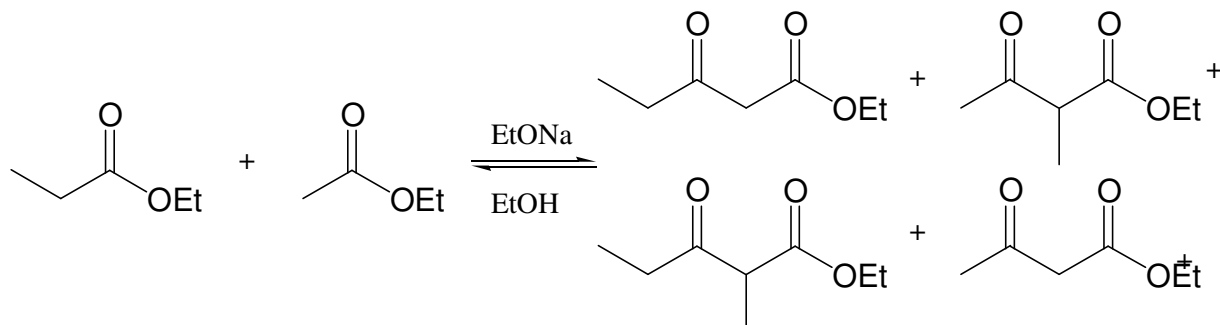
**APP 6.2** Y-a-t'il un autre  $\beta$ -cétoester possible pour la réaction suivante?

Si oui, lequel et pourquoi ne se forme-t-il pas?

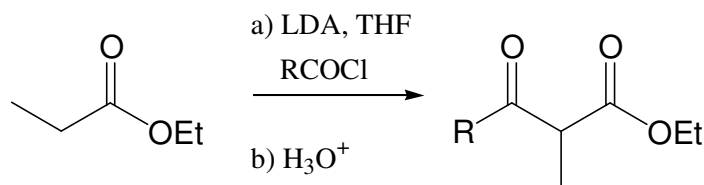


La condensation d'esters mixtes (condensation en croisée) en présence d'une base faible n'est pas tellement utile en synthèse organique puisqu'un mélange de  $\beta$ -cétoesters serait obtenu. Cependant,

lorsqu'un des esters est non-énolisable, la réaction devient utile et donne des produits avec de bons rendements. Particulièrement, les formiates, oxalates, carbonates et benzoates servent comme électrophiles dans cette réaction.



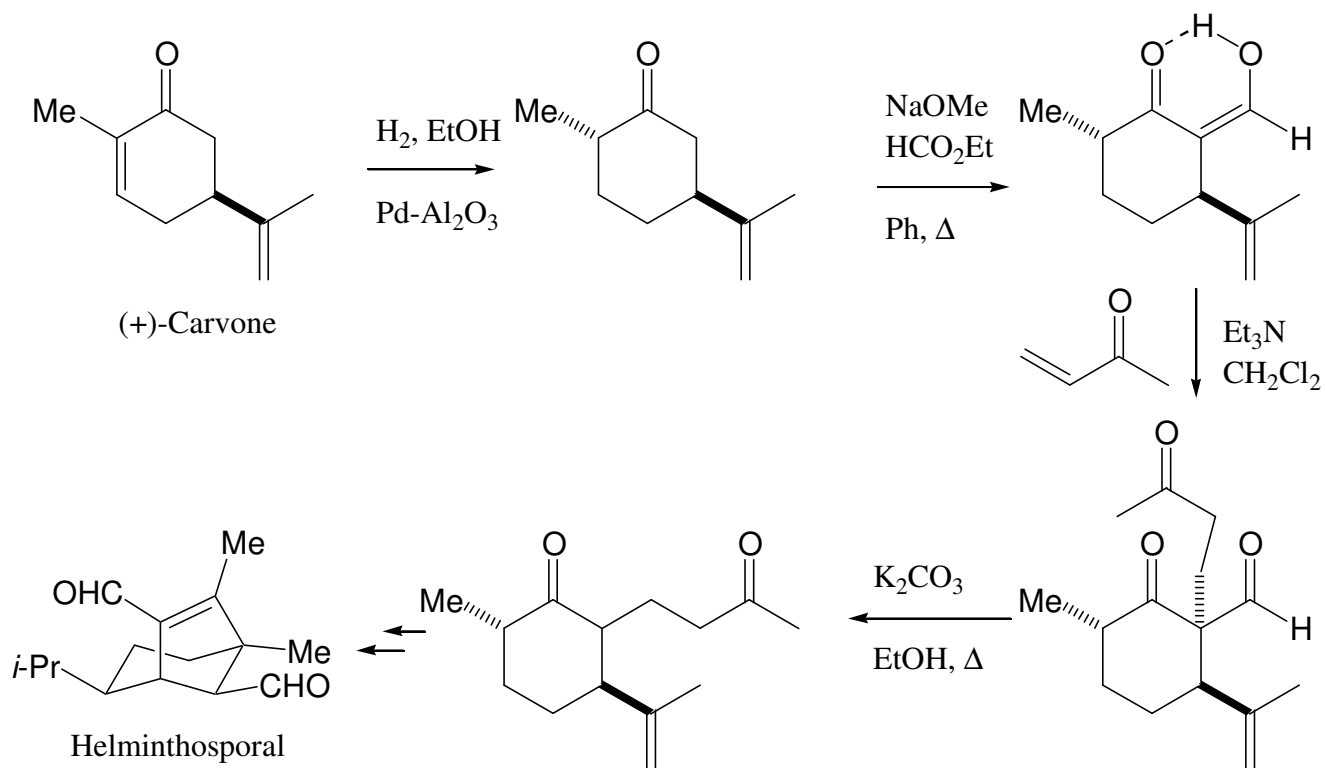
La condensation en croisée est possible sous conditions cinétiques. L'emploi d'une base forte comme le LDA ou le NaH permet l'énolisation complète du premier ester. L'addition sur un autre ester conduirait peut être à des mélanges de  $\beta$ -cétoesters comme vu précédemment. Cependant, l'usage de chlorures d'acyles comme électrophiles permet l'attaque sur le carbonyle et la production d'un  $\beta$ -cétoester.



La 'O' alkylation accompagne souvent le produit désiré et l'ester d'énol est même parfois le produit majoritaire. Pourquoi la réaction d'aldolisation ne posait-elle pas ce problème?

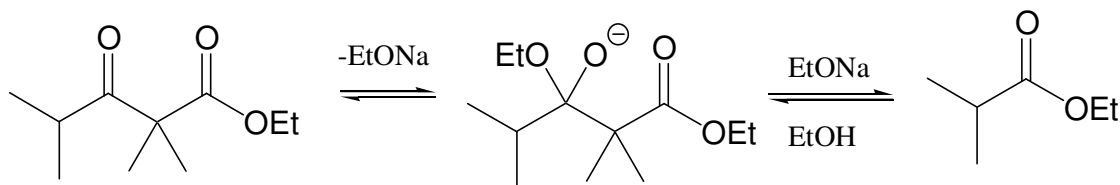






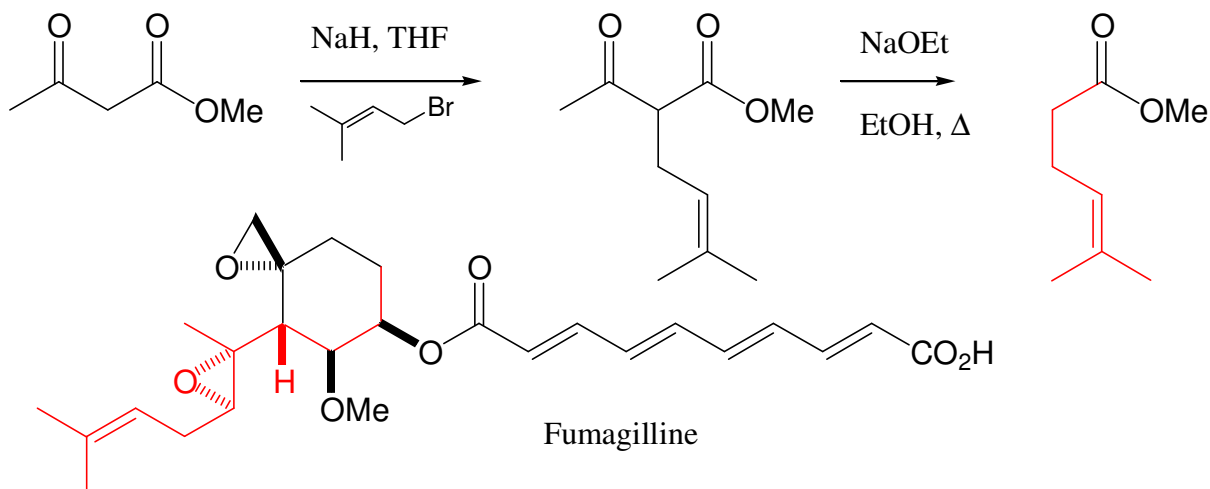
### 6.2.3 Fragmentation des composés $\beta$ -dicarboxyles

Les  $\beta$ -cétocarbonylés peuvent se fragmenter par un processus qui est essentiellement l'inverse de la condensation de Claisen. Cette réaction peut même être problématique lors d'une condensation de Claisen lorsque l'équilibre favorise le produit de départ. La force motrice de la condensation de Claisen est la déprotonation du cétocarbonylé produit. Mais qu'arrive-t-il lorsqu'il n'y a pas de proton disponible? Alors l'alkoxyde peut revenir attaquer la cétone et provoquer la réaction inverse (voir section 6.2.2). À cause de l'entropie et à cause de l'équilibre défavorable entre l'énolate et l'ester, souvent l'équilibre sera déplacé vers les esters de départ.

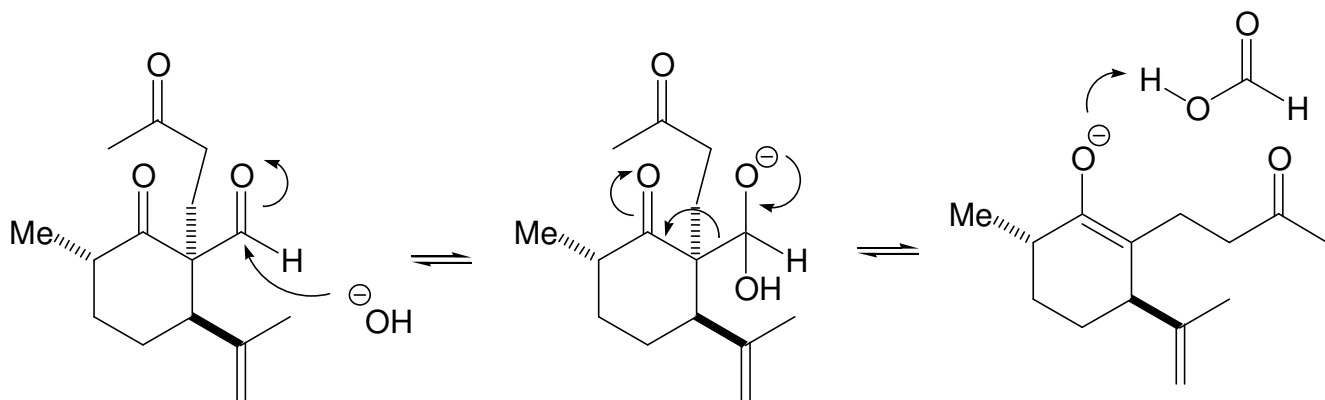


Si le  $\beta$ -cétocarbonylé est formé par une autre route synthétique, il est possible de le fragmenter en utilisant l'ion hydroxyle ou alkoxyde. La réaction est appelée **rétro-Claisen** puisque le mécanisme est exactement l'inverse de celui de la condensation du même nom.

La fumagilline est un antibiotique entre autre utilisé sur les [colonies d'abeilles](#) pour les protéger durant l'hivernisation. Sa synthèse débute avec l'acétoacétate de méthyle qui est alkylé avec un bromure allylique (voir section 6.3). Puis, une réaction de rétro-Claisen est effectuée sur le produit d'alkylation pour donner un ester. La réaction de rétro-Claisen fonctionne ici car l'acétate d'éthyle formé est enlevé par distillation lors de la réaction. Ceci montre bien que la condensation de Claisen est réversible.



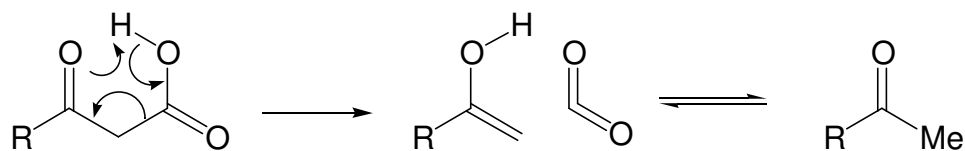
Comme nous avons vu dans la synthèse de l'helminthosporal, il est possible de fragmenter un dicarbone en deux portions. Si le nucléophile utilisé est un alcoolate, il s'agit d'un rétro-Claisen. Si le nucléophile est l'ion hydroxyde, un acide carboxylique est formé au lieu d'un ester et la déprotonation de l'acide rend le tout irréversible.



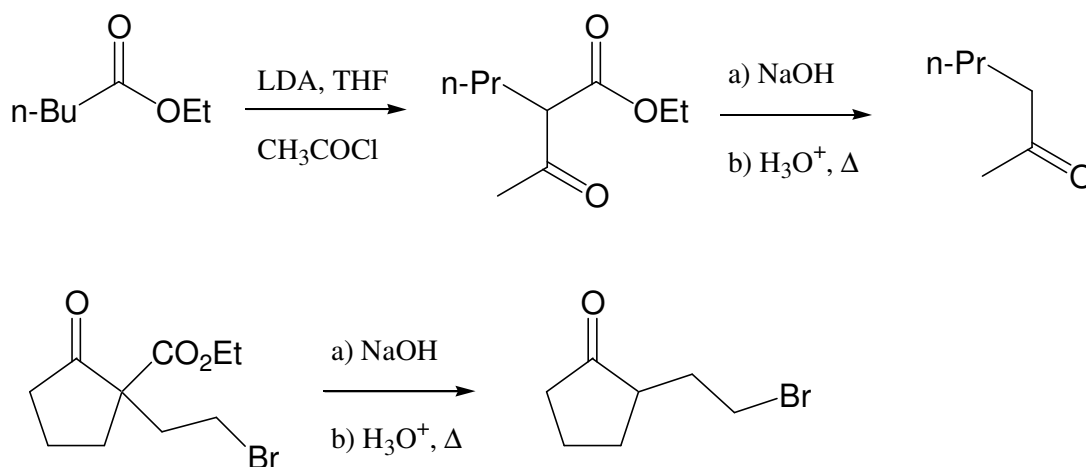
#### 6.2.4 Décarboxylation (Clayden pp. 678-679)

Les  $\beta$ -cétoacides ou les  $\beta$ -diacides peuvent facilement perdre une molécule de dioxyde de carbone. En fait, il suffit de chauffer ces produits pour effectuer la décarboxylation par un mécanisme cyclique

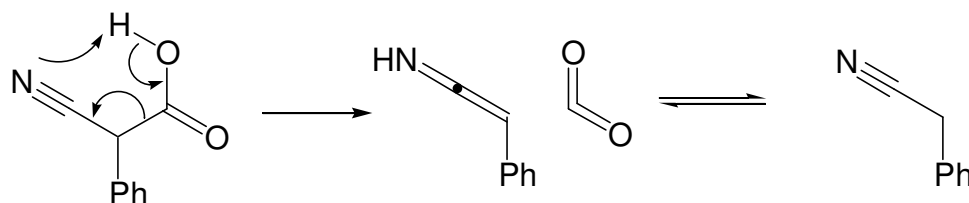
avec formation de l'énol. La perte d'un gaz est une force motrice importante et la réaction profite aussi du point de vue entropique.



Grâce à cette réaction, il est possible d'utiliser la condensation de Claisen pour fabriquer des cétones non symétriques via la saponification du  $\beta$ -cétoester produit suivie de la décarboxylation. L'ester sert donc d'activateur pour la déprotonation et est ensuite enlevé par décarboxylation. Par exemple, le pentanoate d'éthyle est **acylé** (ajout d'un **acyle** = carbonyle) avec le chlorure d'acétyl. L'hydrolyse de l'ester et la décarboxylation procurent l'hexan-2-one. Cette séquence est équivalente à l'addition du dibutylcuprate de lithium ( $\text{Bu}_2\text{CuLi}$ ) sur le chlorure d'acétyl (voir section 3.6.2), ou d'un seul équivalent de bromure de méthylmagnésium ( $\text{MeMgBr}$ ) sur l'ester de départ, ce qui est impossible dans les faits puisque la cétone produite est plus électrophile que l'ester de départ.



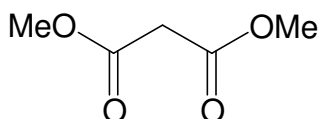
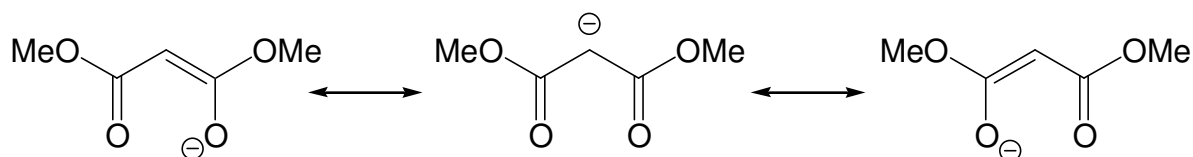
La force motrice étant le départ du dioxyde de carbone, il n'en reste pas moins que seuls les acides ayant un groupe stabilisateur d'anion en  $\beta$  sont capables de décarboxylation. Les carbonyles ne sont pas les seuls groupements qui peuvent stabiliser l'anion. Les nitriles, les sulfones, et autres stabilisateurs d'anion permettent la réaction de décarboxylation.



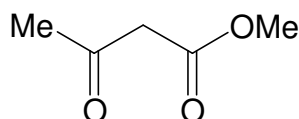
## 6.3 La réaction d'alkylation

### 6.3.1 Les composés $\beta$ -dicarbonyles (Clayden pp. 676-679)

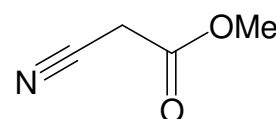
Nous avons vu que la fumagilline est fabriquée à partir de l'alkylation de l'acétoacétate de méthyle (voir section précédente). Lorsque deux groupements électroattracteurs stabilisent la charge négative, la formation de l'énolate devient facile même avec des bases plus faibles. Ces composés appelés **méthylènes actifs** comprennent les malonates, acétoacétates, malononitriles, et bien d'autres. Ces composés ont des pKa beaucoup plus faible (~11) que les énolates simples (~23).



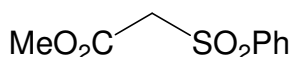
malonate de méthyle



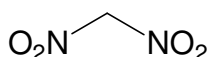
acétoacétate de méthyle



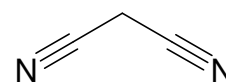
cyanoacétate de méthyle



phénylsulfonylacétate de méthyle

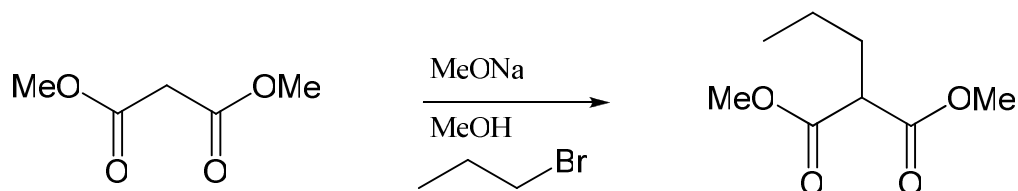


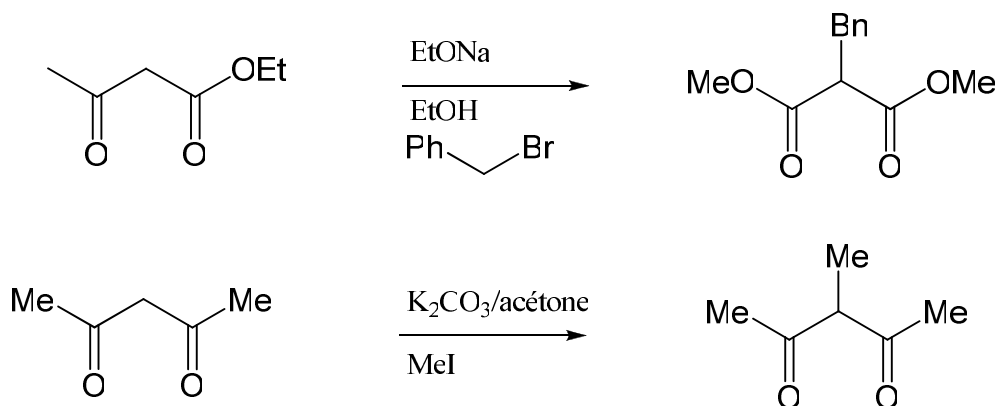
dinitrométhane



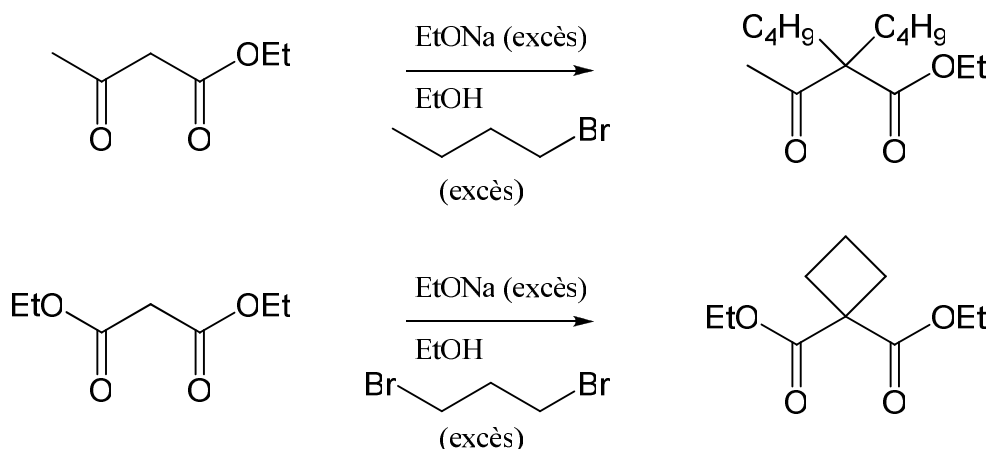
malononitrile

La réaction d'alkylation de ces composés commence par la déprotonation qui peut s'effectuer avec une base faible comme l'alcoolate correspondant à l'ester (par exemple). Lorsque le substrat est un ester, la base est souvent l'alcoolate correspondant pour éviter la transestérification. Puis on ajoute l'agent alkylant. La réaction d'alkylation procède typiquement par un mécanisme  $S_N2$  et il est difficile (mais pas impossible) dans ces conditions d'utiliser des agents alkylants tertiaires ( $S_N1$ ). L'énolate va souvent éliminer les substrats tertiaires plutôt que de les alkyler.



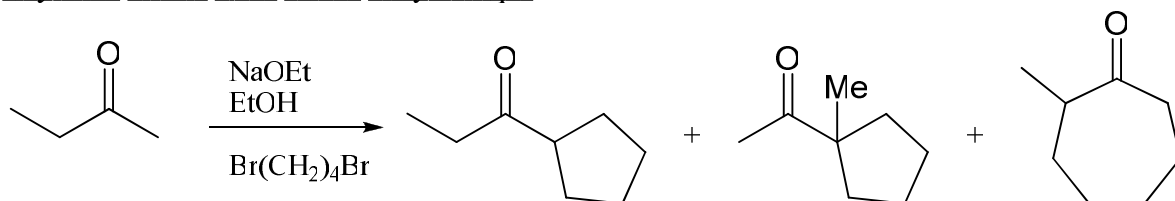


Lorsqu'il y a deux hydrogènes disponibles, la dialkylation est possible et même parfois difficile à éviter. Par exemple, avec un excès de base et d'agent alkylant, l'acétoacétate d'éthyle est alkylé deux fois pour donner un bon rendement de produit de dialkylation. Les produits cycliques sont facilement préparés par la dialkylation de ce genre d'énolate.

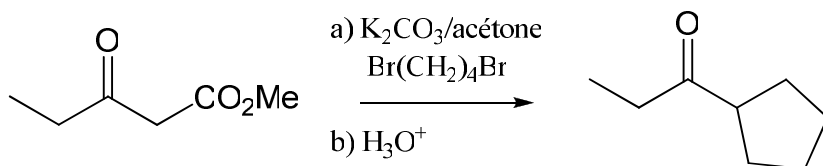


La décarboxylation des adduits conduit aux produits d'alkylation des énolates normaux. Il y a un avantage inhérent à cette méthode indirecte puisque la position de l'énolate est dictée par la présence des deux groupements électroattracteurs lors de la déprotonation. On évite ainsi la formation problématique de **régioisomères** lors de l'alkylation des monoénolates.

alkylation directe d'une cétone dissymétrique

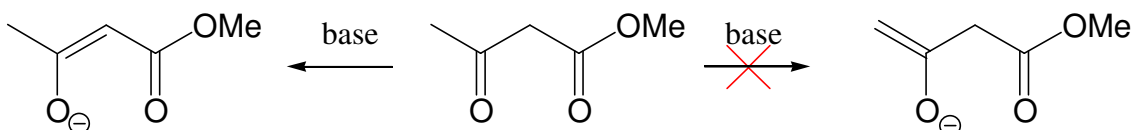


alkylation indirecte via le  $\beta$ -céto ester et décarboxylation

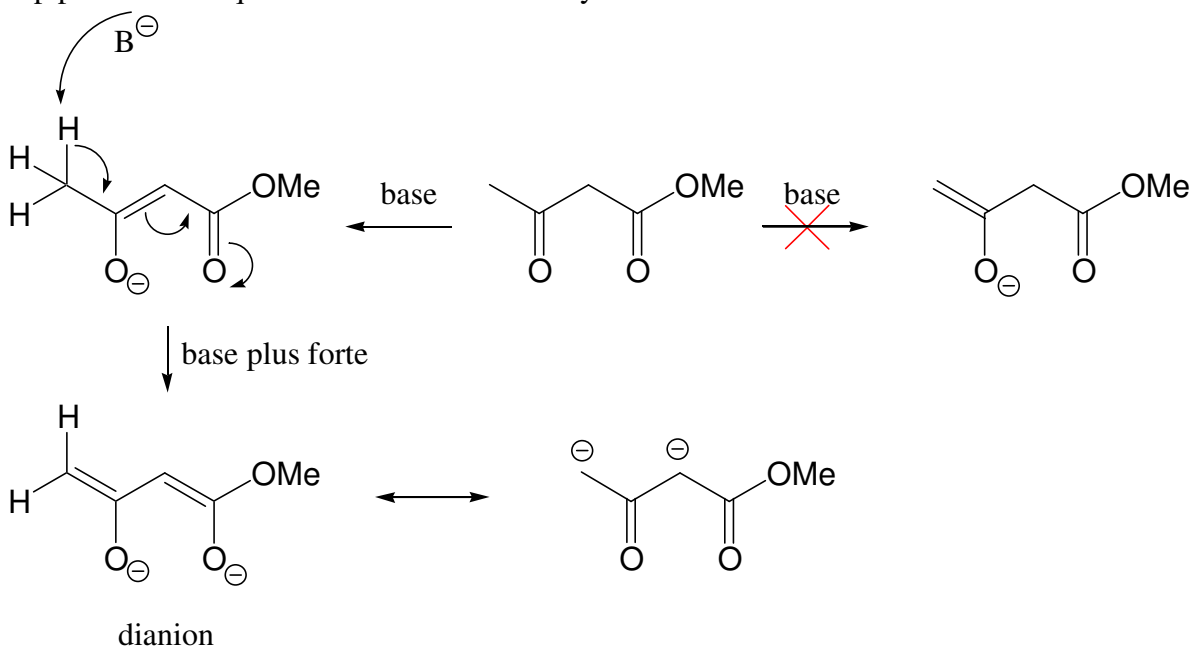


### 6.3.2 Les dianions des composés $\beta$ -dicarbonyles (Clayden p.683)

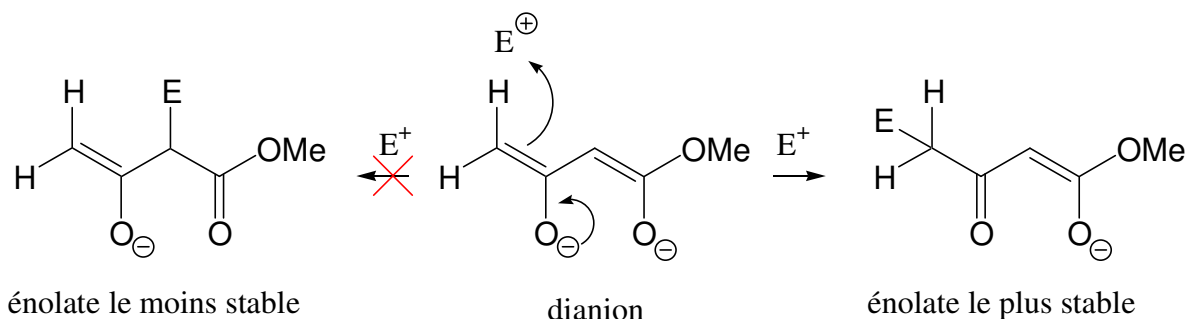
Même si cela peut paraître improbable à première vue, il est aussi possible de faire réagir sélectivement l'énolate le moins stable d'un composé  $\beta$ -dicarbonyle (e.g. celui à droite sur la figure ci-dessous). Comment? En fait, la difficulté est de le générer, pas de le faire réagir. Vous comprendrez qu'étant moins stable, il est en fait plus réactif que celui de gauche. Mais comment générer celui de droite puisque celui de gauche est beaucoup plus stable? La base n'ira-t-elle pas déprotoner les protons les plus acides?



Vous remarquerez que sur la structure de l'énolate de gauche, il y a encore des protons relativement acides. En effet, les protons des méthyles sont encore acides puisqu'il reste un carbonyle capable de stabiliser la charge négative lors de la déprotonation. L'espèce résultante est appelé un **dianion** et est beaucoup plus réactive que le monoanion des méthylènes activés.

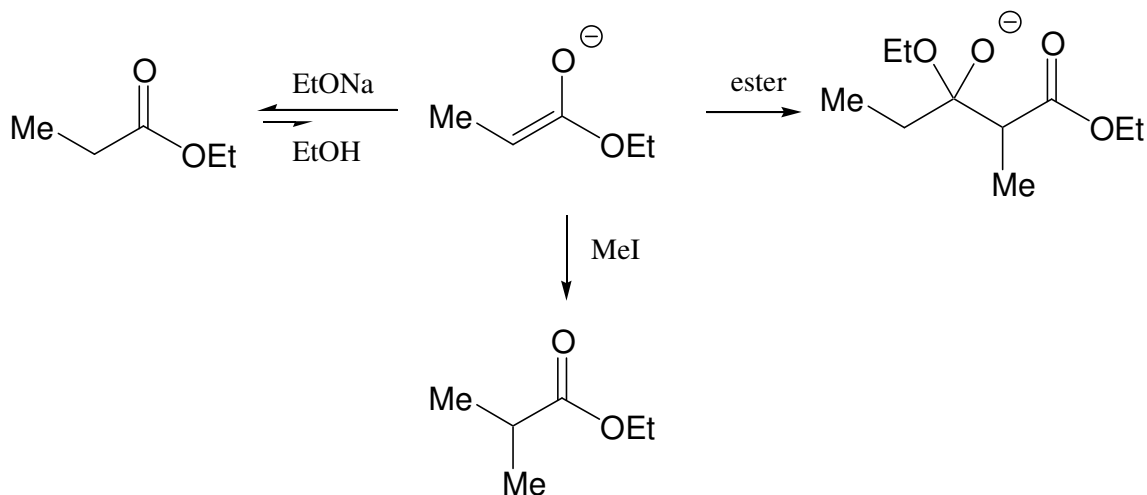


Ce dianion réagit donc avec des électrophiles (halogénures d'alkyle, aldéhydes etc.) de façon **régiosélective**. Seul l'anion sur le carbone terminal réagira car l'énolate qui reste après la réaction est beaucoup plus stable. Si on ajoute un seul équivalent de l'électrophile, il n'y aura aucune réaction au carbone central puisque ce dernier est beaucoup moins réactif face à l'électrophile. De même, l'énolate qui est produit lors de la réaction (celui de droite dans la figure ci-dessous) ne réagira pas non plus. En mettant un excès de l'électrophile et en augmentant la température, il serait peut être possible de faire réagir l'énolate central, mais seulement après une première alkylation sur l'énolate le plus réactif.



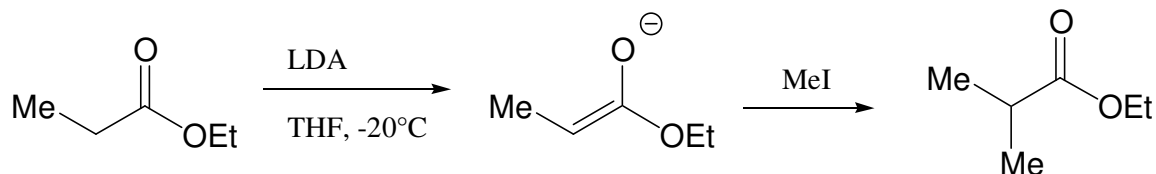
### 6.3.3 Alkylation vs acylation (Claisen) et (C)- vs (O)-alkylation

Si une base faible, comme un alcoolate ou l'hydroxyde de sodium, par exemple, est utilisée pour déprotoner un simple ester, une cétone ou un aldéhyde, la réaction d'alkylation risque d'être en compétition avec la condensation de Claisen ou la réaction d'aldol que nous avons vu à la section 6.2. Ceci est dû au fait que l'équilibre entre l'énolate et le carbonyle favorise ce dernier avec une base faible. Donc l'énolate rencontre deux réactifs potentiels, soit l'agent alkylant, soit le carbonyle lui même.

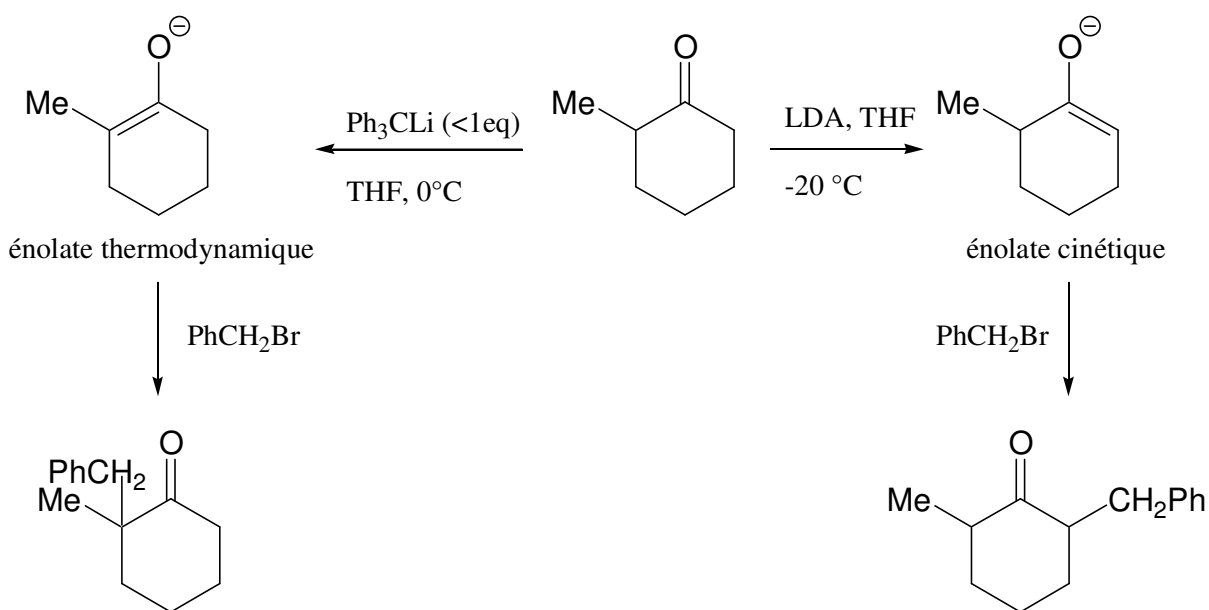




Il faut donc une base suffisamment forte pour complètement convertir l'ester en énolate. Une base non nucléophile est nécessaire sinon l'attaque sur le carbonyle pourrait aussi avoir lieu. Dans ces conditions, seul l'agent alkylant est ensuite disponible pour réagir avec l'énolate.

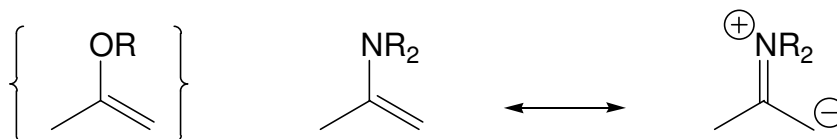


Lorsqu'une cétone qui présente deux sites différents de déprotonation est alkylée, il faut contrôler la formation de l'énolate désiré. Les conditions thermodynamiques et cinétiques vues à la section 6.1.2 vont donner l'alkylation de l'énolate correspondant qui est alors en plus grande concentration. Il suffit de choisir les conditions d'énolisation appropriées et d'ajouter l'agent alkylant. Notez que la réaction d'aldol n'est pas une menace ici puisque les cétones ne sont pas de bons électrophiles pour cette réaction.

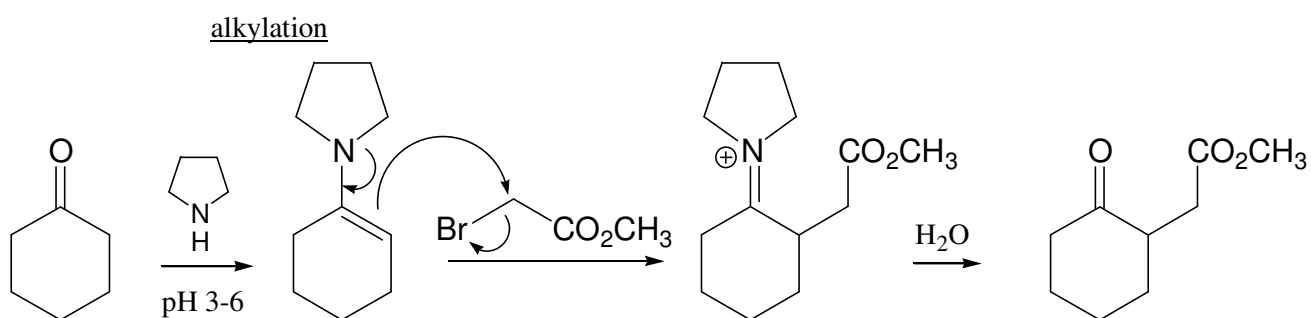


### 6.3.4 Énamines (Clayden pp. 671-674)

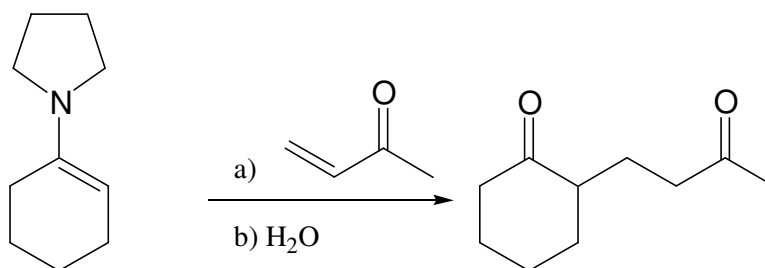
Les énamines sont les analogues azotés de l'énol. Leur réactivité comme nucléophile peut être expliquée par le caractère dipolaire comme les structures limites de résonance le démontrent. Il n'est pas nécessaire d'activer l'énamine avec une base pour réussir une alkylation ou une acylation et les conditions n'en sont que plus douces.



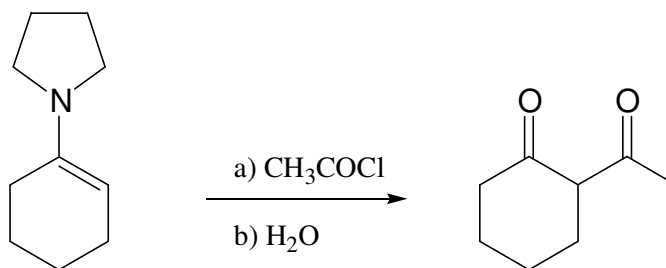
Puisqu'il est possible de fabriquer l'énamine à partir du carbonyle, l'alkylation de celle-ci procure un moyen indirect d'alkyler un carbonyle sans problème de dialkylation ou de condensation de Claisen. Il suffit de traiter le sel d'iminium avec de l'eau pour l'hydrolyser après l'alkylation. Il est aussi possible d'acyler avec cette stratégie. Les chlorures d'acyles sont généralement les électrophiles de choix dans cette réaction. Aussi, les énamines additionnent préférentiellement 1,4 sur les énones et les énales.



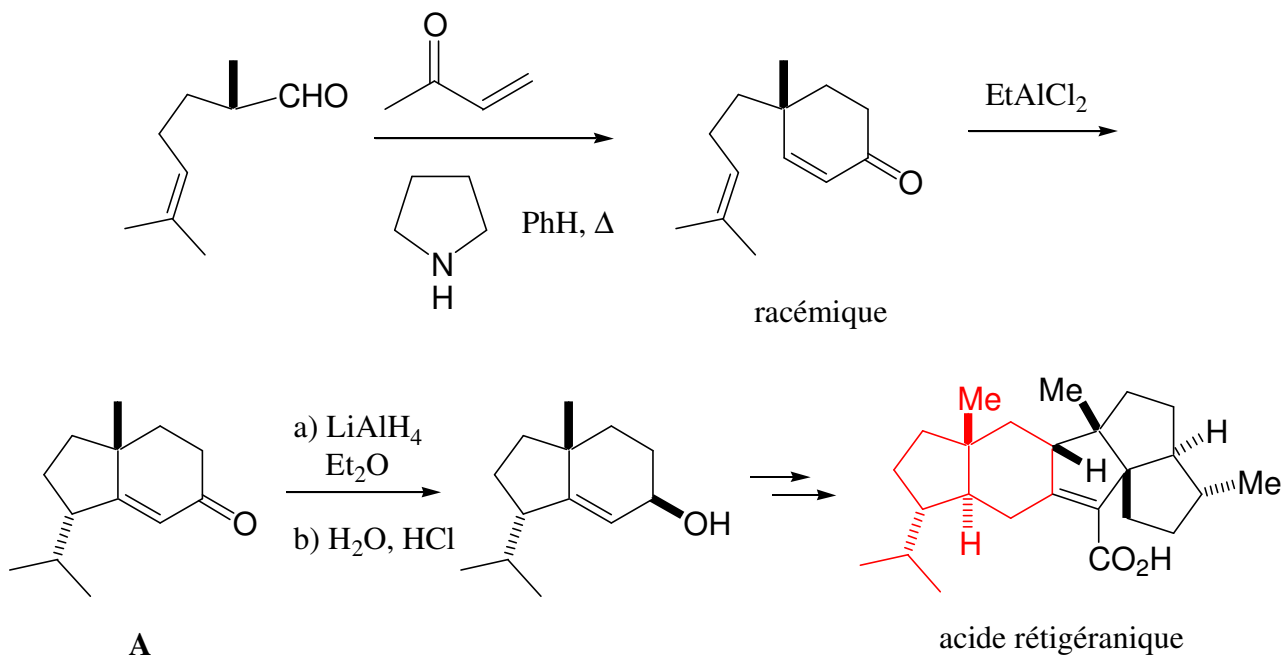
addition-1,4



acylation

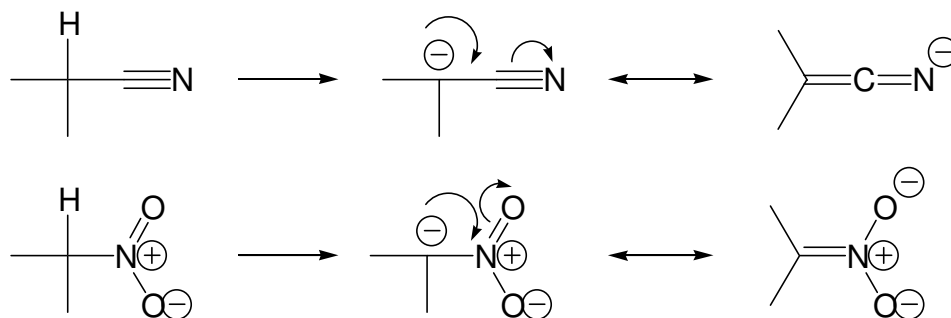


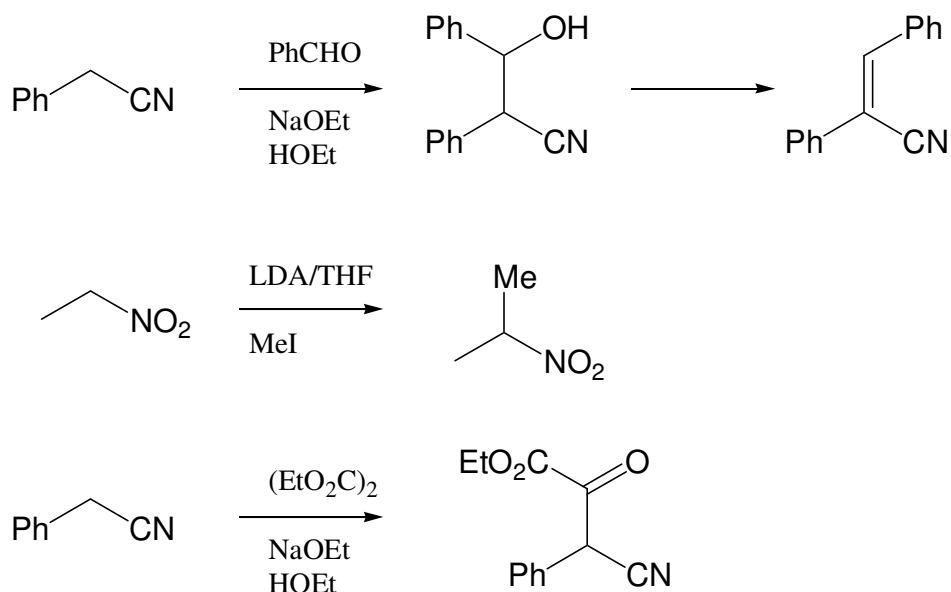
**APP 6.4** Nous avons vu, au chapitre 2, la synthèse de l'acide rétigéranique (APP 2.9). La préparation de l'intermédiaire bicyclique **A** a été effectuée comme suit. Quel est le mécanisme de cette réaction?



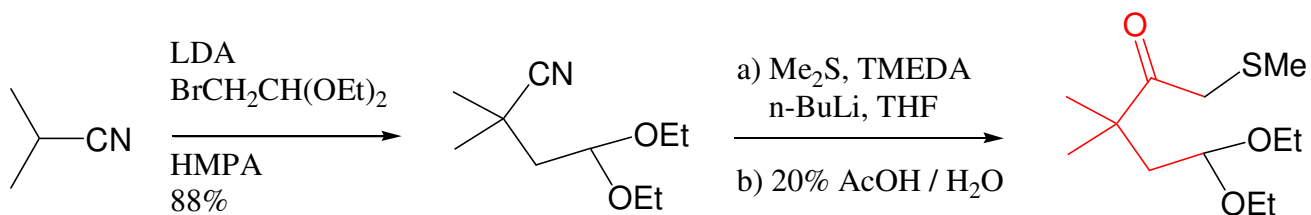
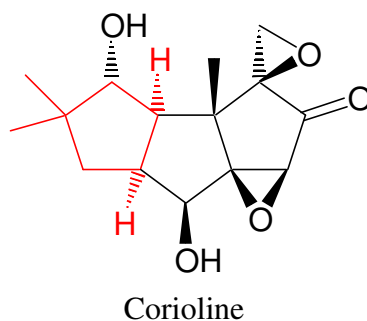
#### 6.4 Autres carbones nucléophiles stabilisés (Clayden pp. 664-667)

Les anions adjacents aux groupements nitro ou nitrile ont beaucoup de similarités avec les énolates. Ils sont formés avec une base et la charge est stabilisée par résonance avec les groupements électroattracteurs. Ces anions peuvent aussi additionner sur les électrophiles communs comme les aldéhydes et les cétones, les esters et leurs dérivés, ou les halogénures d'alkyles.



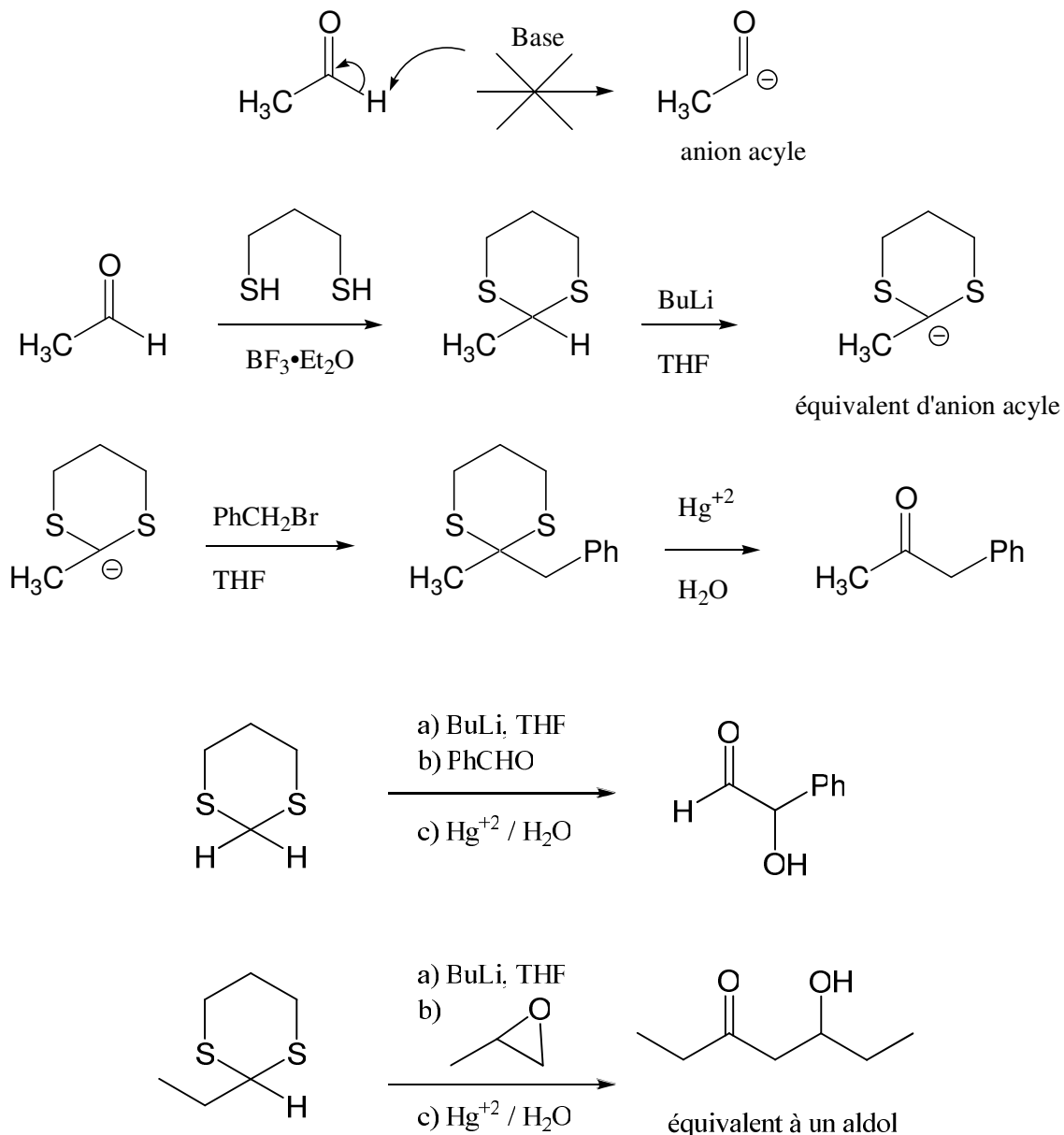


La corioline est un antibiotique qui tue les bactéries Gram-positives. Sa synthèse débute avec l'isobutyronitrile qui est alkylé par un bromure. On additionne ensuite un organolithien sur le nitrile comme nous l'avons vu au chapitre 4.

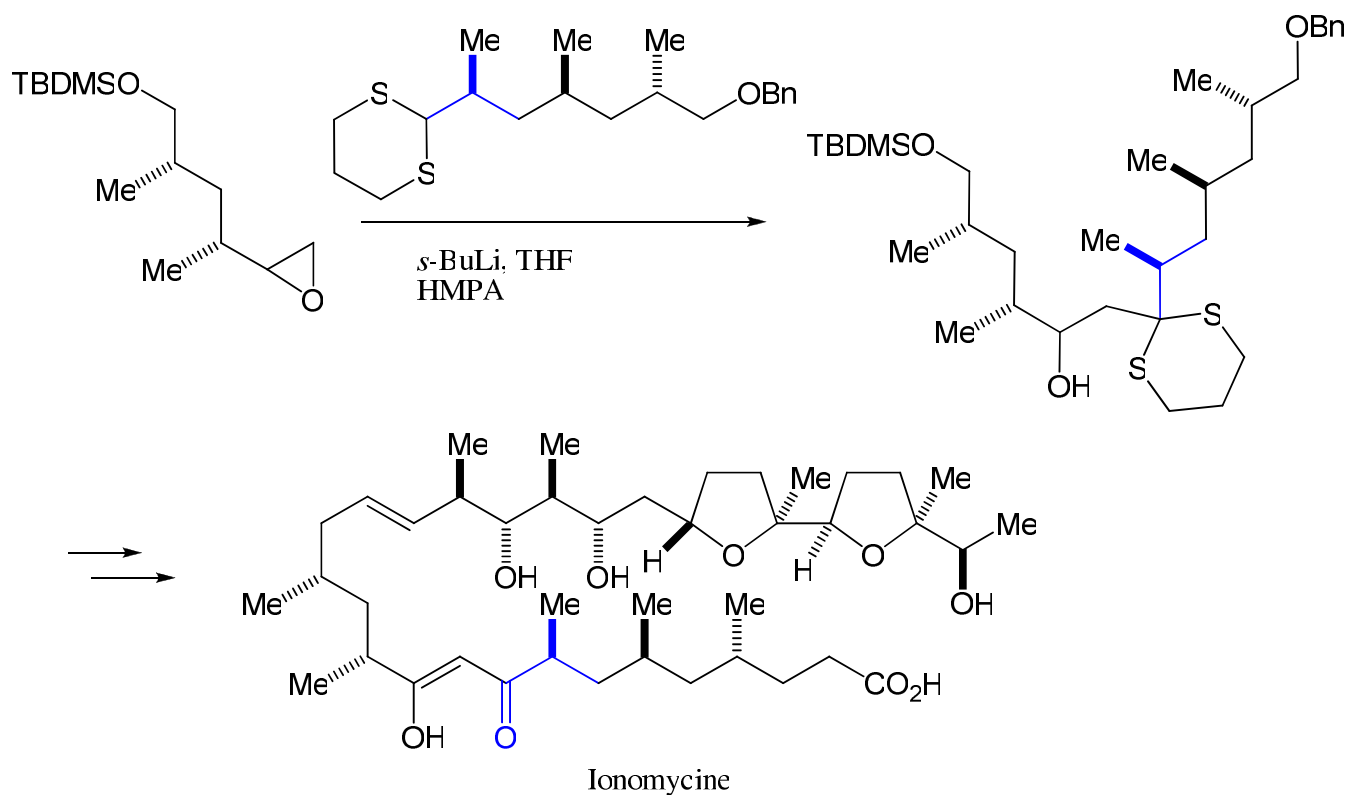


Beaucoup d'autres nucléophiles carbonés ont été développés dans le but de construire une plus grande variété de liens carbone-carbone. Par exemple, la formation d'un anion acyle est très difficile à exécuter puisque le carbonyle est lui-même susceptible de subir l'attaque nucléophile et/ou la déprotonation à la position alpha. Ce genre d'anion peut quand même être généré par l'intermédiaire d'un dithiane. Nous avons vu à la section 2.3 comment fabriquer un dithiane à partir d'un aldéhyde. Le

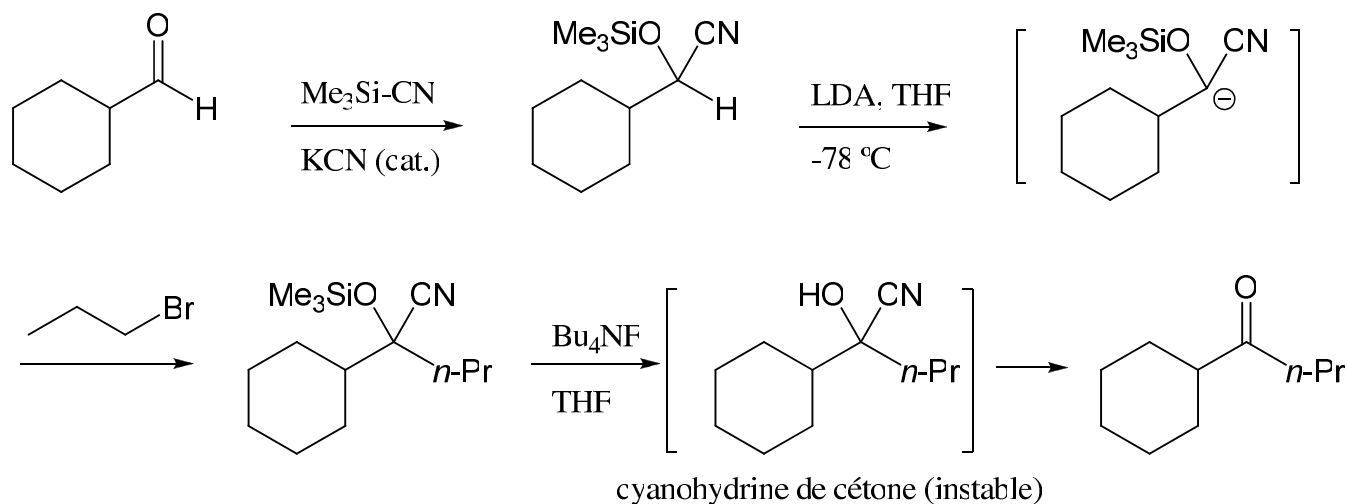
proton sur le carbone adjacent aux sulfures est suffisamment acide pour être arraché par une base très forte comme le *n*-butyllithium. Il est alors possible d'effectuer l'alkylation ou l'addition sur un carbonyle ou un époxyde, puis de 'démasquer' la fonction carbonyle une fois la réaction terminée.



L'ionomyicine que nous avons vue au chapitre 3 a été synthétisée en partie par l'addition d'un dithiane sur un aldéhyde pour donner un époxyde. Le dithiane est hydrolysé en cétone et l'alcool est oxydé pour donner la dicétone.



Un autre équivalent d'anion acyle est la cyanohydrine. Celle-ci est formée à partir d'un aldéhyde et du cyanure de potassium (section 2.2) avec la seule différence qu'on protège la fonction acide OH avec un lien O-SiR<sub>3</sub> (ne vous préoccupez pas de ce lien en particulier). L'hydrogène en alpha du nitrile est bien sûr acide (voir ci-haut) et peut être arraché. L'anion résultant est alkylé ou réagit avec un carbonyle, puis la fonction cyanohydrine est enlevée avec un peu d'acide et de l'eau (rappelez-vous que la fonction cétone ne forme pas facilement la cyanohydrine et celle-ci se défait en carbonyle spontanément; voir section 2.2).



## 6.5 Problèmes dans le Clayden

Chap 26 : 1, 2\*, 3, 4\*, 5, 11, 12, 13, 14

Chap 27 : 1, 2, 3\*, 5, 6 (piège :Cannizaro), 9\*, 12, 13\*, 14

Chap 28 : 1, 2\*, 3 (1<sup>ère</sup> étape), 4\*, 5, 6, 7, 10, 11\*, 12, 13  
(\*important)