

LC3 - Utilisa^t d'hétéroatomes en synthèse orga-

Niveau : L3

Prérequis

- * Notion électrophile nucléophile
- * Mécanisme réactionnels
- * Formes mésomères
- * Orbitales moléculaires
- * Contrôle orbitalaire / de charge
- * Réaction de Wittig
- * Utilisation organomagnésiens
- * Cycle catalytique
- * Notion de Sélectivité
- * Zimmerman Traxler
- * Protection de fonctions
- * Oxydoreduction en chimie organique

Bibliographie

- * Drouin
- * Rabasse
- * Clayden
- * Li

Introduction pédagogie

- * Ce cours se place au niveau L3 car on aura besoin que les élèves aient beaucoup de connaissance et de recul en chimie organique
- * On a fait le choix de considérer deux aspects de la Synthèse: la création du squelette carboné et l'aménagement fonctionnel
- * Le but va être de comprendre en quoi les hétéroatomes ont des propriétés qui les rendent intéressants pour la Synthèse organique
- * On cherchera dans ce cours de L3 à aller plus loin et regarder aussi comment on peut jouer sur la sélectivité des réactions que l'on va faire
- * Il faudra réussir à montrer à l'élève que les hétéroatomes sont parfois nécessaires pour faire certaines réactions
- * On ne fera pas une liste exhaustive de réactions, le but sera de donner des exemples, et d'aller à chaque fois un peu plus loin en soulevant des problèmes, et on montrera qu'on peut avoir des outils par le recadrage
- * La difficulté du cours réside dans le fait qu'on abordera plusieurs réactions et que l'élève peut être débordé et ne plus savoir quelle réaction utiliser. On tentera de donner des exemples et de mettre en parallèle les réactions que l'on va voir avec des réactions connues
- * On va aussi chercher à faire réfléchir l'élève à la bonne réaction à utiliser en fonction de la sélectivité que l'on souhaite
- * On a fait le choix de ne pas faire tous les mécanismes, ils pourront être abordés en TD
- * TD: Mécanisme ou il manque les réactifs, détermination stéréochimie, rétrosynthèse, écriture mécanisme
- * TP: Synthèse organique avec vérification de la stéréochimie double liaison ?
Synthèse avec protection fonction

Introduction

- * Dans le cours d'aujourd'hui on va regarder des stratégies de synthèse où on utilise des hétéroéléments
- * Le but du chimiste est de construire la molécule petit à petit et on va voir que les hétéroatomes sont de très bon outils pour construire le squelette carboné et obtenir les bonnes fonctions
 - ↳ et qu'on peut même obtenir de la sélectivité en choisissant les bon réactifs
- * On verra aussi qu'ils nous permettent de contrôler la réactivité
- * On va voir comment les hétéroéléments nous permettent de faire un bout de synthèse de la Tacrifénine (Alzheimer)
 - ↳ projo
- * On va regarder juste ce morceau de synthèse

Objectif : Comprendre la réactivité de certains composés avec des hétéroatomes.

Transition : La première étape c'est de construire le squelette carboné de la molécule

I - Construction du squelette carboné

A - Reaction de couplage

- * Les stratégies pour former des liaisons carbone-carbone ont beaucoup évoluées au cours du temps, une méthode beaucoup utilisée aujourd'hui est les réactions de couplages catalysés (Pd Zelo)
- * Elles ont été découvertes fin des années 70 par Heck, Negishi et Suzuki
- * Nous allons voir dans cette partie le couplage de Suzuki qui permet de faire le couplage entre un composé halogéné et un acide boroné
- * C'est une méthode très intéressante car elle permet de créer des liaisons de façon sélective.

↳ cf réaction générale (Li p 536)

- * Elle est intéressante car elle respecte les principes de la chimie verte, on n'a pas besoin de chauffer et on utilise un catalyseur
- * Ce genre de réaction n'était pas possible sans catalyseur, et elle nécessite un hétéroatome permettant de rendre le carbone légèrement nucléophile, ici le Bore
- * On peut regarder le mécanisme

↳ cf cycle cat (Synarchives.com)

↳ dans la troisième étape on se sert du caractère nucléophile du carbone par se fixer au Palladium

- * Ce genre de réaction est très utilisé en stratégie de synthèse

↳ cf exemple (Synarchives)

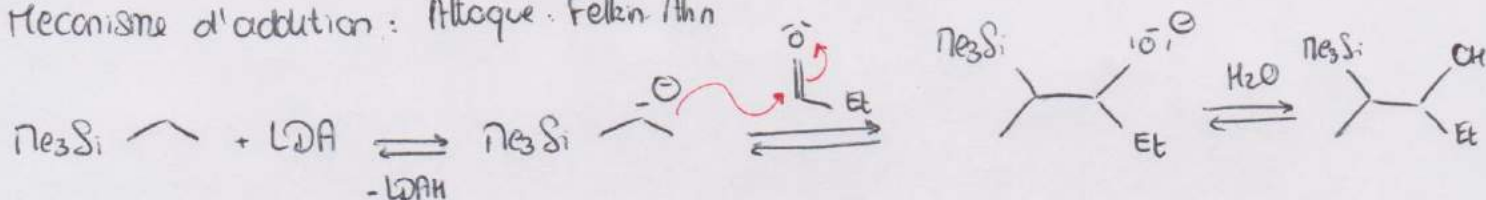
- * Elles sont souvent utilisées avec des composés aromatiques

Transition : On a vu un premier moyen de créer des liaisons carbone-carbone, mais dans le cas on veut faire réagir des composés fonctionnalisés non aromatiques ?

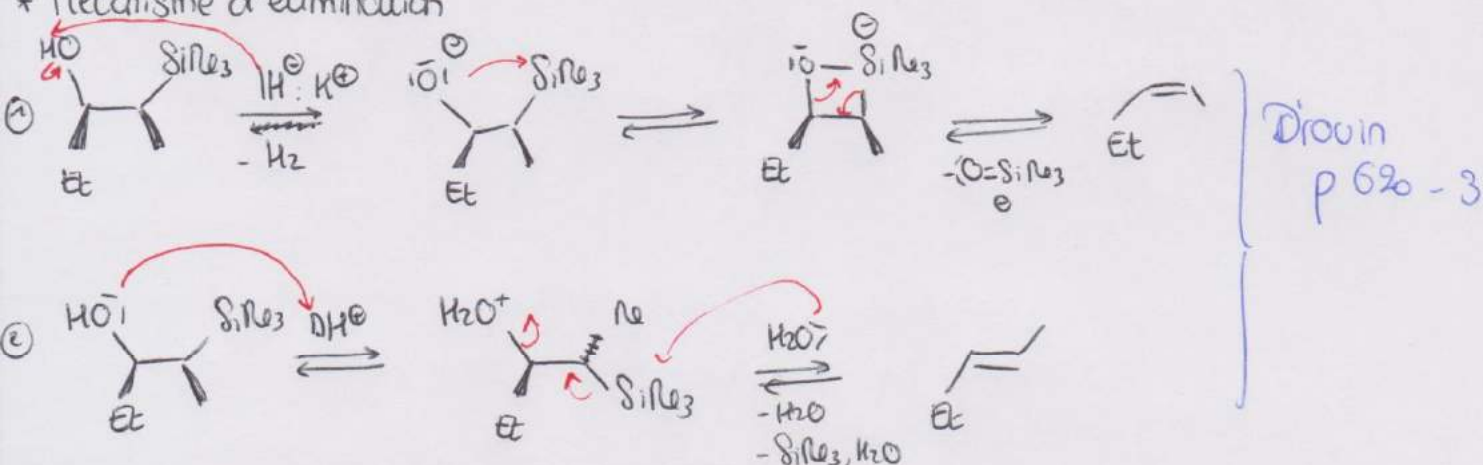
C - Formation de liaisons C=C diastéroselectivement

- * On a déjà vu en L2 qu'avec le phosphore on pouvait faire des réactions de Wittig ou HWE pour obtenir des liaisons C=C Z ou E en fonction du réactif
- * Parfois le réactif ne correspond pas à la stéréochimie voulue pour la liaison formée
- * Avec la réaction de Peterson, on utilise le silicium pour obtenir un carbone nucléophile, en effet le silicium stabilise les charges négatives en α (on)
- * Une fois additionnée sur la cétone on élimine le silicium pour former la liaison double, et en fonction des conditions opératoires on a en aléa Z ou E

* Mécanisme d'addition : Ataque Felkin-Ahn



* Mécanisme d'élimination



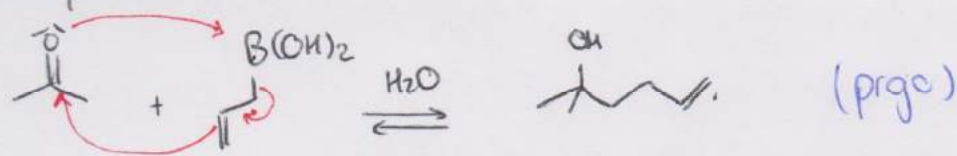
- * Cette méthode nous permet d'avoir un carbanion "stable" grâce au silicium et ensuite en fonction des conditions opératoires on obtient une double liaison Z ou E

Transition : L'idéal ce serait de pouvoir obtenir une ~~seule~~ formation de liaisons C=C énantioselective

D. Alkylation énantiosélective

* On peut se servir du Bore pour rendre le carbone légèrement nucléophile, dans cette partie on va voir qu'avec un crotyl borane on peut former des liaisons C-C.

* L'équation de la réaction est



* On passe par un mécanisme à 6 centres de type Zimmerman Traxler

↳ projection = "Zimmerman Traxler"

↳ On obtient des diastéréoisomères

* Si on utilise un borane avec des groupements asymétriques et énantioques, on peut obtenir des produits énantioques

↳ projection = "Allylation Roush" ⊕ explications

* Ici on se sert de la propriété du Bore à rendre le carbone ~~électrop~~ nucléophile, comme dans le 1-A, mais on se sert aussi de sa géométrie plane par avoir une induction chirale avec des groupements asymétriques

* On peut ainsi former des liaisons C-C énantiosélectivement

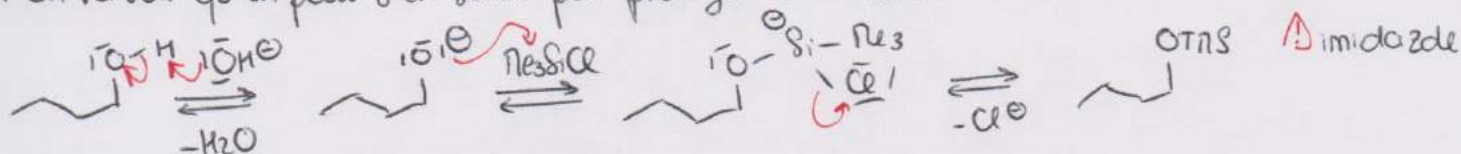
Transition : On a vu comment créer des liaisons C-C grâce aux propriétés des hétéroéléments (les électro-négativités, géométries), et qu'on pouvait se la régie et stéréosélectivité.

Mais en synthèse un autre aspect important est ~~de~~ l'aménagement fonctionnel.

III - Aménagement fonctionnel

A. Protection de fonction

- * En chimie organique il est souvent nécessaire de protéger des fonctions pour éviter qu'elles ne réagissent
- * Le but n'est pas d'en faire une liste complète, mais d'explorer les avantages de l'utilisation d'un hétéroatome par la protection de fonction. Le Silicium
- * On va voir qu'on peut s'en servir pour protéger les alcools



- * Thermodynamique la réaction est favorisée : on utilise la différence d'électronégativité Si-O pour former une liaison forte (prop: Kocienski p 193-4.10)
 $E(\text{OH}) = 366 \text{ kJ.mol}^{-1}$ $E(\text{Si-O}) = 400 \text{ kJ.mol}^{-1} - 500 \text{ kJ.mol}^{-1}$

- * Par la déprotection on utilise une liaison encore + forte Si-F : 800 kJ.mol^{-1}
↳ Kocienski p 221-4.83

- * Intéressant : le Silicium possède trois groupements, en fonction de leur encombrement on va pouvoir faire la protection sélectivement
↳ Kocienski p 219 (4.76)

- * De plus la déprotection par F^- permet d'avoir un groupement très orthogonal $\Rightarrow$ très utilisé en orga (proje)

Transition : On a vu que grâce à la force de la liaison Si-O on pouvait protéger ~~seul~~ des alcools, mais maintenant on va voir que d'autres hétéroatomes permettent de faire de l'interconversion de fonctions

B- Réduction de fonction

* La réduction de fonction est une méthode très utilisée en chimie organique, pour obtenir des alcools ou des cétones souvent

* Ce qui nous intéresse ici c'est d'utiliser le bore ou l'aluminium car ce sont des éléments moins électronegatifs que l'hydrogène

* On va utiliser LiAlH_4 et NaBH_4

↳ les hydrogènes sont chargés δ^- : ils ont un caractère d'hydrures, nucléophiles

$$\chi(\text{H}) = 2,2 \quad \chi(\text{B}) = 2,0 \quad \chi(\text{Al}) = 1,6.$$

⇒ le LiAlH_4 donne des H plus nucléophiles

* LiAlH_4 réduit tout

* NaBH_4 ne réduit pas tout

} clayden p 647 + Mécanisme

* On pourra avoir beaucoup de donneurs d'hydrures différents (Rabasse p 234-235)

* Ce qui va nous intéresser c'est de pouvoir jouer sur la sélectivité grâce aux différents réducteurs

↳ ajout CeCl_3 : change réactivité (Draun p 586)

↳ encombrement : joue sur la gêne stérique (Draun p 114)

↳ donneur chiral, énantiopur ⇒ énantiosélectif (Draun p 587)

Transition : On a vu que grâce à l'électronegativité on peut même avoir des H nucléophiles.

~~Nous on va voir qu'on peut faire du design de molécule grâce à des hétéroéléments oxydables~~

Nous est-ce qu'on peut se servir d'hétéroéléments pour faire de l'oxydation ?

C- Oxydation de fonctions

- * On a déjà vu en L2 qu'on pouvait faire de l'oxydation de fonction avec des sels de chrome, mais ils sont très toxiques et interdits
- * On peut utiliser le soufre par faire des ~~redox~~ oxydation
- * Une des plus connue est celle de Swern
 - ↳ mécanisme

↳ Exemple (Drown p 413-4)

- * Elle est sélective, permet de s'arrêter à l'aldéhyde et respecte la stéréochimie
- * Il faut faire attention, les produits ne sont pas les moins dangereux
- * On se sert de la capacité du soufre à être électrophile et former des ylures dans cette réaction

Conclusion : On a vu qu'on pouvait utiliser des hétéroéléments en synthèse organique. Grâce à leur propriétés (surtout l'électronégativité) on peut avoir des carbones ou des hydrogènes Nu

↳ formation liaisons C-C

↳ Oxydoreduction

- * En choisissant bien le réactif et conditions on peut avoir de la sélectivité en plus
- * Exemple de synthèse :