

## LC 36 - Construction du squelette carboné

Niveau L3

### Prerequis

- \* Endcule, modèle Ireland
- \* Reaction Wittig
- \* Stereochimie
- \* Cycle catalytique
- \* Electrophile et nucleophile

### Bibliographie

## Introduction Pédagogique

- \* Cours au niveau L3, car les élèves ont en approche de la chimie en Synthèse totale
- \* Dans une séquence sur Synthèse totale, ils ont déjà fait en cours sur la stéréochimie et son importance
- \* On crée la leçon dans un but de synthèse totale, mais avec une regard sur la stéréosélectivité des réactions
- \* On ne peut pas tout faire, le but est donner des réactions importante avec mécanisme et approche réactif  $\Rightarrow$  on discute de ça le but étant d'aller assez loin dans les réactions
- \* Par créer dans la réalité on s'appuie sur une Synthèse totale
- \* Les élèves connaissent déjà certaines réactions, on va s'appuyer dessus et aller plus loin, comme passer de Wittig à HWE
- \* On ne pourra pas tout refaire
- \* Par la sélectivité par que les élèves puissent bien comprendre on va regarder l'approche du réactif et l'ET de l'aldéhyde  $\Rightarrow$  on suppose que les élèves sont déjà au point sur les endates et leur forme: Z et E avec le modèle de Ireland ou au cas précédent
- \* Cours suivant sur aménagement fonction
- \* Choix de faire Suzuki même si on a pas sélectivité par introduction des cycles catalytique (connus)
- \* ~~TD~~ Choix: pas de polymères
- \* Difficultés: vision dans l'espace. Schéma au tableau avec calers
- \* But: donner réactions pour pouvoir faire rétrosynthèse
- \* TD: nouvelles réactions avec mécanisme, Synthèse o bras, écriture ET
- \* TD: HWE, Suzuki, Crdenise: (par vu)

## Introduction

- \* Dans le cours précédent nous avons vu les enjeux de la stéréochimie des molécules
- \* Notre rôle en tant que chimiste organicien va donc être de synthétiser des molécules à haute valeur ajoutée, mais d'obtenir surtout un seul énantiomère
- \* Par so il faut mettre en place une stratégie de synthèse pour obtenir avec le moins d'étape possible une molécule cible.
- \* Cela va être l'objectif des prochaines séances, l'objectif du jour va être d'apprendre à construire le squelette carbone d'une molécule, on ne va bien sûr pas voir toutes les réactions qui existent, mais on va en voir quelques-unes qui ont une importance majeure en chimie
- \* En L1 et L2 vous avez déjà vu certaines réactions comme par exemple celle avec les organomagnésiens ou Wittig

Objectif : Connaître de nouvelles réactions de formation de liaisons C-C et avoir en regard sur la stéréochimie

Transition : Si on regarde cette molécule (proje) la spinosyn A, on arrive bien à comprendre qu'il va falloir créer des liaisons C-C, et ce façon sélective

↳ On va voir comment on peut faire

## ~~II Réactions de liaison~~

### I - Réaction de couplage Pallado-catalysée (PN 2e10)

\* Quand on fait de la Synthèse totale, on choisit très souvent de découper la molécule cible en plusieurs fragments plus petits qu'on reconstitue en fin de réaction. (projo)

↳ On va avoir 2 grandes étapes à réaliser

↳ ① mettre en forme chaque fragment

↳ ② Lier les fragments entre eux

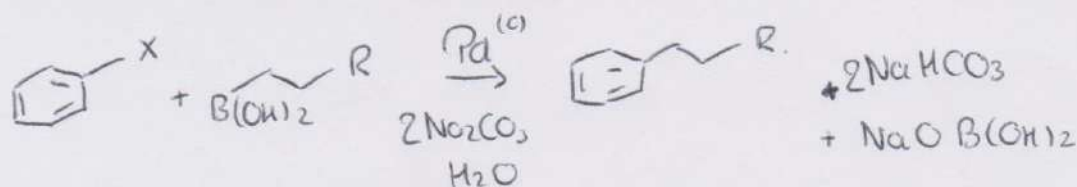
\* Dans ces deux étapes on peut avoir des réactions de liaison CC (projo)

\* Une première méthode c'est de faire des réactions de couplage pallado catalysés

\* Par ça on va avoir besoin d'une molécule avec un bon groupe nucléofuge, et une autre avec un groupement électrophile

↳ on va regarder le couplage de Suzuki. ici (projo)

\* Le couplage de Suzuki se fait entre un groupe partant (souvent un halogène ou un alcool activé) et un acide boroné



\* Réaction intéressante car elle permet de former une liaison C-C à température ambiante assez rapidement → chimie verte

\* Mais quel est le mécanisme ? vu qu'on a une réaction catalysée on a un cycle catalytique (projo) + explications

↳ on a bien une formation de liaison CC,

↳ il y a d'autres réactifs qui fonctionnent bien sur (projo)

Transition : On a aussi des réactions qui ne sont pas catalysées. en introduction je vous ai parlé de Wittig, on a une réaction très similaire.



## II. Creation Selective de liaison C=C

\* Comme vous l'avez déjà vu, la réaction de Wittig permet de créer des liaisons C=C

↳ la stéréochimie dépend de la nature de l'ylure

↳ réaction très utilisée (projo)

\* Elle nous permet de former

• Liaison Z avec un ~~stéréo~~ ylure non stabilisé

• Liaison E avec un ylure stabilisé.

\* Mais il arrive fréquemment qu'on ait des problèmes de sélectivité, trois chercheurs ont mis au point une réaction similaire qui permet d'obtenir à presque 100 % l'alcène E

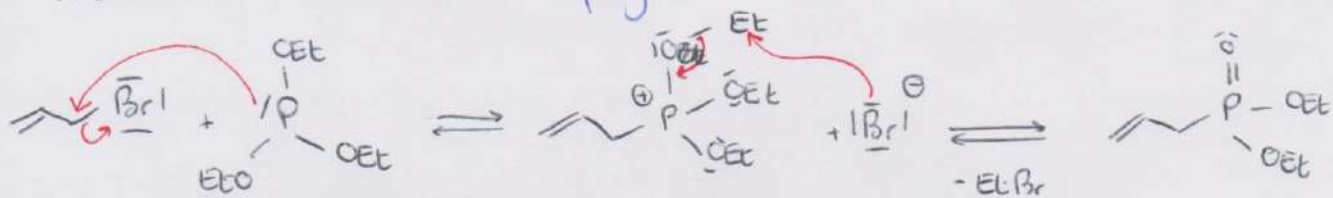
↳ la réaction de Horner Wadsworth et Emmons (projo)

\* Au lieu d'utiliser un ylure de phosphore on utilise un phosphonate.

↳ le mécanisme n'est pas très bien connu mais on suppose que le phosphonate permet de passer par une bétaine (oxophosphorane cation) en qu'on a l'isomérisation qui peut se faire par obtenir l'intermédiaire bon.

\* Mais on peut voir comment obtenir le phosphonate

↳ réaction Michaelis Arbusov (projo)



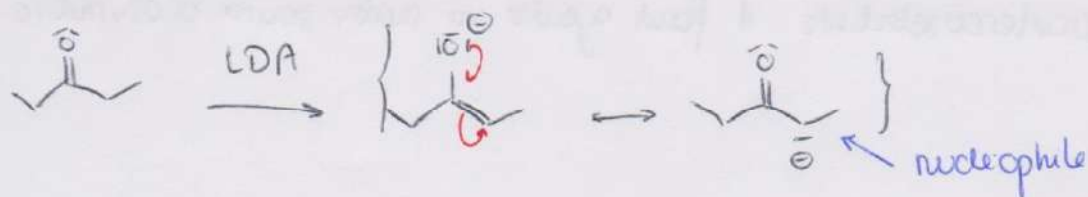
⇒ Dans cette réaction on arrive à rendre le carbone nucléophile et à contrôler la sélectivité en fonction de si on utilise Wittig ou HWE : intéressant

Transition : On a une réaction qui passe aussi par un C nucléophile et qui permet d'avoir une liaison C-C énantioselectivement.

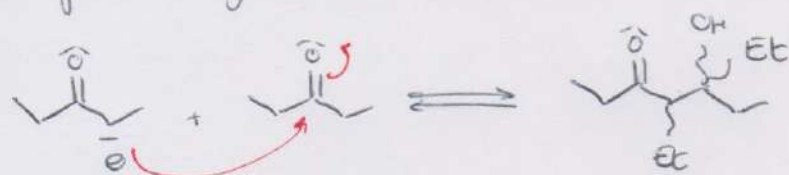
### III - Creation de liaisons C-C enantioselectives

#### A - L'aldolisation

\* En L2 vous avez déjà vu qu'on pouvait rendre un carbone en  $\alpha$  d'un carbonyle nucléophile en formant un enolate



\* Mais vous savez aussi qu'un carbonyle ou un carbone électrophile, on peut donc faire réagir l'un sur l'autre  $\rightarrow$  aldolisation



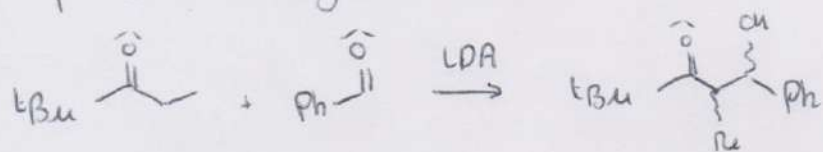
\* On a bien formation d'une liaison C-C, c'est aussi utilisée dans des synthèses pour joindre en fragments ou pour coupler deux fragments (prégo)

\* Mais ce qu'on voit c'est qu'on a de la stéréosélectivité lors de cette réaction

↳ comment l'expliquer?

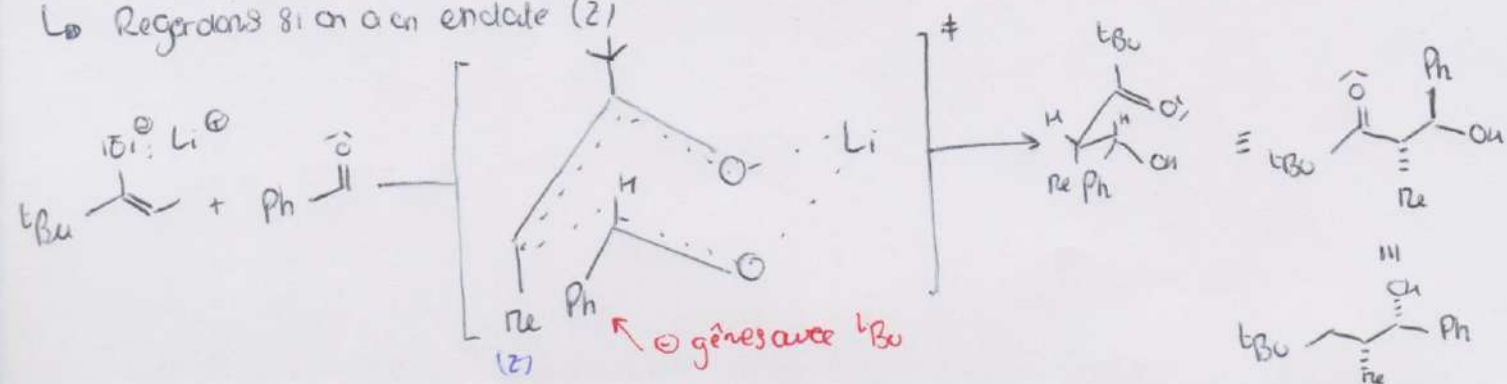
\* Il faut regarder l'approche du réactif  $\rightarrow$  on passe par un cycle à 6 centres c'est le modèle de Zimmerman Traxler

↳ pour ça on va regarder une réaction @ simple



\* Comme vous le savez quand on forme un enolate il est (E) ou (Z), en fonction des groupements de ses

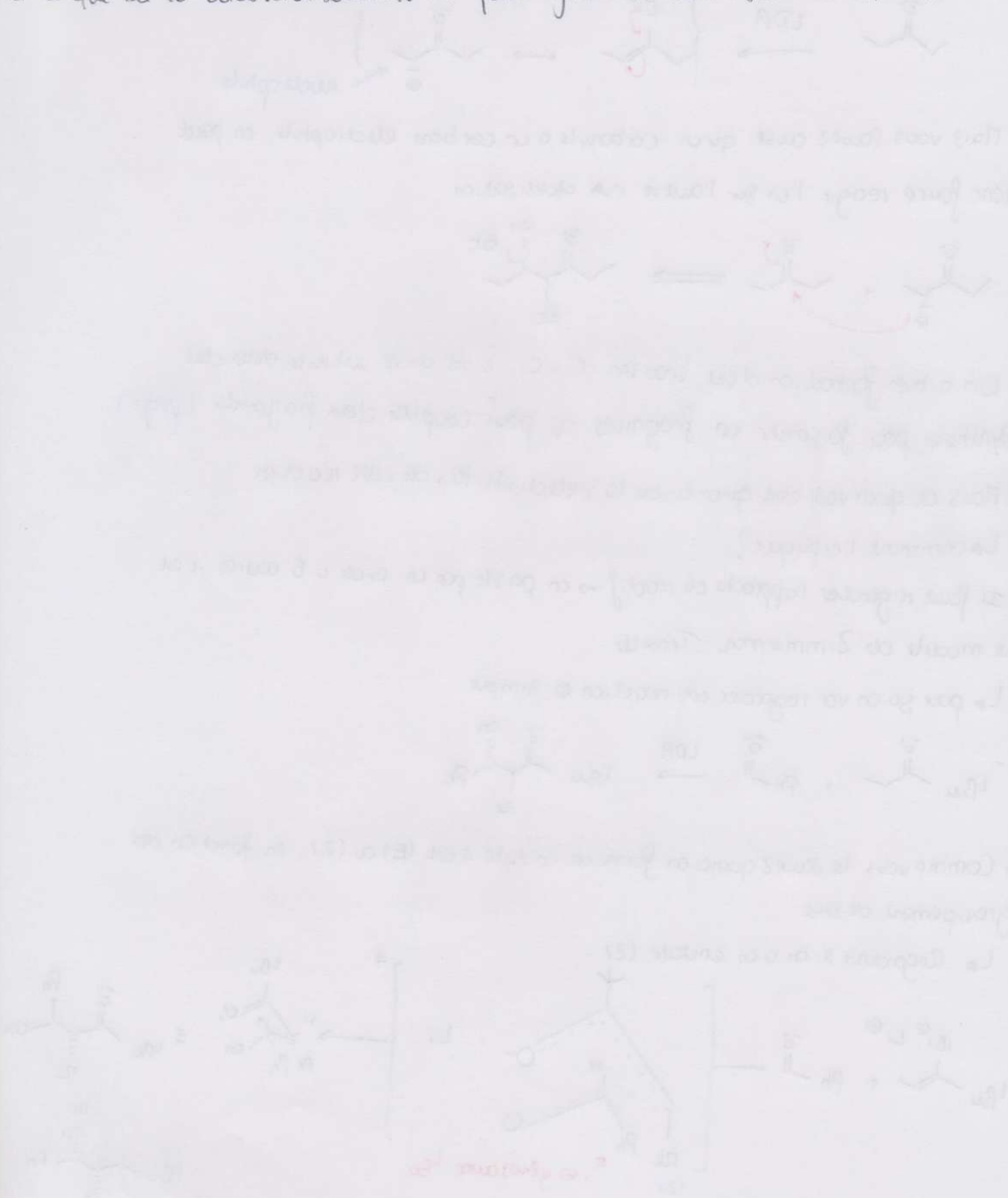
↳ Regardons si on a un enolate (Z)



\* On peut bien sûr avoir l'approche de l'autre côté  $\Rightarrow$  on obtient aussi:

l'autre énantiomère (projo)

Transition : On veut de l'énantioselectivité, mais pour l'instant on a que de la diastéréoselectivité, il faut ajouter une autre source d'asymétrie



### B. Utilisation de copules chirales

\* Evans a mis au point des produits que l'on appelle des oxazolidinones, et qui n'ont pas le même encombrement sur leurs deux faces (projo)

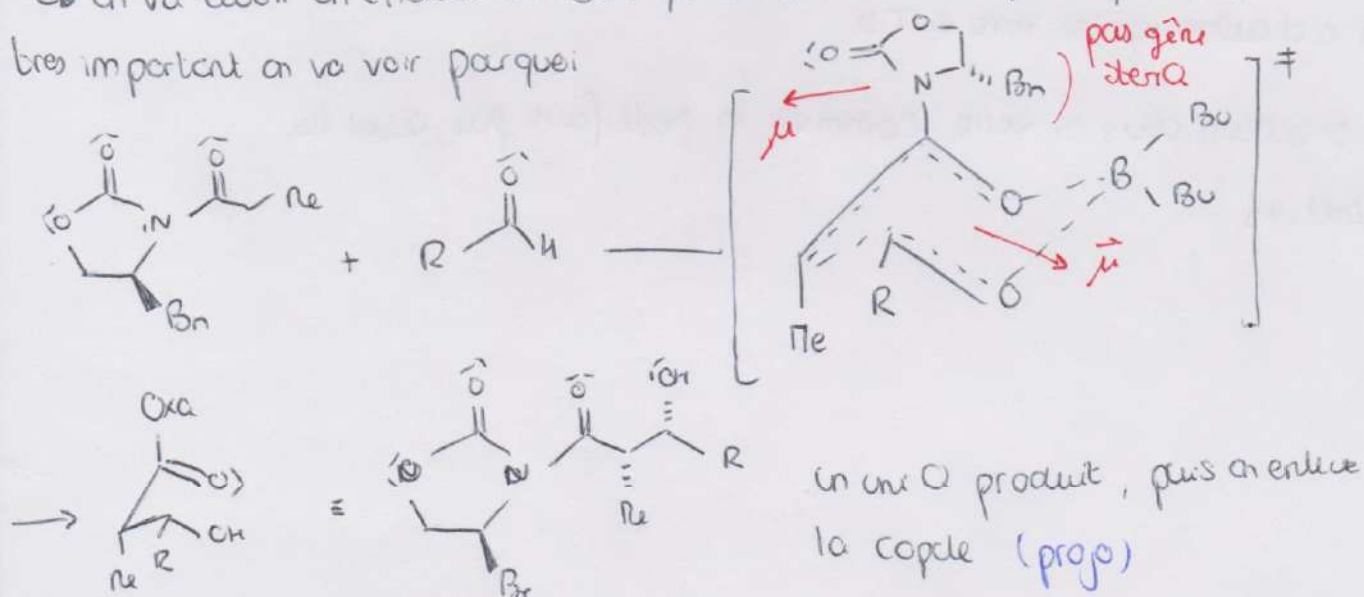
\* On peut ajouter ces composés sur des groupement carbonyles, et en purifier après la réaction (projo)

↳ on les appelle des copules car elles ont eu quasiment un intérêt par une réaction, le but étant d'introduire de l'asymétrie par avoir un produit énantiomère

\* **projo** : en utilisant cette copule on arrive à obtenir un seul énantiomère

↳ comment peut-on le rationaliser ? Il faut regarder l'approche

↳ on va avoir un endate de Bore qui ne se coordonnera que 2 fois c'est très important on va voir pourquoi



\* On peut voir que si on avait un hétéroatome pouvant faire 3 coordination on aurait plus minimisé des moments dipolaires mais coordina<sup>s</sup> (projo)



## Conclusion

- \* On a vu que pour faire de la synthèse totale de molécule il fallait avoir une stratégie de synthèse ou en découper la molécule en fragments
- \* Ensuite il faut être capable d'ajouter des chaînes carbonées sur les fragments et de lier les fragments entre eux
- ↳ cré<sup>e</sup> de liaison CC
  - ⇒ permet de créer le squelette carboné
- \* On peut le faire avec ça :
  - double liaison CC avec Wittig et HW et fon<sup>s</sup> config<sup>s</sup>
  - aldolisa<sup>s</sup> ⇒ on a sélectif avec ce qu'on veut
- \* Il y a d'autres qu'on verra en TD
- \* Et au prochain cours on verra comment on peut faire par avec les bonnes fonctions