

## Création de liaisons C-C.

\* En chimie organique on a besoin de créer des molécules à haute valeur ajoutée (pharmaco)

↳ il faut créer le squelette carboné (formation liaisons CC)

↳ il faut avoir les bonnes fonctions (aménagement fonctionnel)

\* Les stratégies pour former le squelette carbone ont beaucoup évolué au cours du temps (chimie verte, sélectivité)

\* Les enolates (Carbone nucléophile)

• Formation des enolates

↳ Contrôle thermo vs cinétique (régiosélectivité) (Carey p 8 / Drouin p 76)

↳ Dans le cas cinétique on obtient enolates Z ou E (Carey p 8)

↳ Modèle Ireland (cf "Modèle Ireland")

↳ On peut faire de la déprotonation énantiosélective (Drouin p 77)

⚠ Le HAPT empêche d'avoir un cycle à 6 (cf "enolate HAPT")

- On peut aussi former des enolates de Bore

↳ état de transition ouvert  $\Rightarrow$  gêne stérique autour de la configuration

↳ Drouin p 629 (cf "Enolate Bore")

• Alkylation des enolates

- On peut avoir de la C ou de la O-alkylation (Carey p 24)

- Comme les enolates sont nucléophiles ils peuvent attaquer des électrophiles

↳ Carey p 14 - 3

- On a de la sélectivité : modèle de Houk

↳ cf "Modèle Houk" (~~véritable aussi par réduction~~)

• Par avoir une **selectivité maximale** on peut utiliser des **couple chiraux**

- "Oxazolidinones d'Evans" (Drovin p 733 - 2)

- Sultames d'Oppolzer.

• Une des réaction importante avec les enolate est **l'aldolisation**

↳ Drovin p 626 / Corey p 57

- L'équilibre n'est pas en faveur du produit  $\Rightarrow$  Extracteur Soxhlet

↳ Drovin p 625

• Par comprendre la **stereochimie des produits** il faut regarder l'approche des réactifs  $\Rightarrow$  module **Zimmerman Traxler**. (Corey p 61)

⚠ il faut que le centre métallique puisse se coordonner 2 fois (pas Si ou Sn)

↳ cf "Zimmerman Traxler" (obtention de 2 énantiomères) (Corey 65)

↳ Liaison avec Bore  $\oplus$  courte  $\Rightarrow$  meilleurs selectivité

↳ cf "Aldolisation Bore Vs Lithium" (Corey p 68)

- Si on ne peut pas avoir détail de transition cyclique, on passe par un état de transition ouvert : Yamamoto (Réaction Mukaiyama)

↳ cf "Yamamoto aldolisation" ↳ Drovin p 634

⚠ Note on utilise  $\text{BF}_3$  (ou  $\text{AlCl}_3$ ) comme assistant électrophile par avoir  $\oplus$  électrophile

↳ et ne permet pas fermeture cycle à 6

- On peut utiliser des couples par obtenir un unique énantiomère

↳ métal avec 3 coordinations : (cf "couple tri-coordonné")

↳ métal avec 2 coordinations : (cf "couple bi-coordonné")

$\Rightarrow$  Application Synthèse totale (Corey p 711 étape A)

• Une fois l'aldolisation réalisée on peut aller + loin et faire une crotonisation (élimination  $H_2O$ )

↳ mécanisme E1cB (Drouin p 627)

\* Réaction énantioselective aussi possible en passant par de l'organocatalyse

↳ Respecte la chimie verte

↳ cf = "Organocatalyse List"

↳ cf = "Organocatalyse"

\* Réaction de Wittig (Rabasso p 37) (Carey p 95) (2001 - A)

• Réaction de couplage entre un ylure de phosphore et un carbonyle

↳ création d'une liaison  $C=C$ . (Drouin p 616 / Carey p 96)

• La stéréochimie de la liaison crée dépend de l'ylure de départ

↳ Ylure non stab  $\Rightarrow$  alcène (Z) (Carey p 96 - 3)

↳ Ylure stab  $\Rightarrow$  alcène (E) (Carey p 97 - 7a 8)

• Si on ajoute un sel de lithium ( $LiBr$ ) on obtient l'alcène (Z)

↳ modification Schlosser (Rabasso p 41)

• Pour prévoir une réaction totale on peut regarder la force de la liaison

$P=O$  du sous produit ferme ( $E(P=O) = 823 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

• Pour augmenter la sélectivité de la réaction on peut faire une réaction de Horner Wadsworth - Emmons

↳ utilisation phosphonate  $\Rightarrow$  alcène (E)

↳ Drouin p 619 - 2)

↳ Pour avoir un Z on peut faire une modification de Stille, Genesi

↳ Rabasso p 48

• Il existe plusieurs réactions analogue à Wittig

### \* Réaction avec les ylures de Soufre : Corey

• Formation de cycle à 3

- Sur les  $\alpha$  enons on a un pb de regioselectivité

↳ Dravin p 609 eq 5-6

↳ Explication avec théorie HSAB

- Aussi un impact sur stéréochimie (Dravin p 609 eq 3-4 / Corey p 107)

### \* Réaction de Peterson

• Addition d'un composé silylé sur carbonyle puis élimination

- En fonction des conditions on obtient sélectivement l'alcène Z ou E

↳ Dravin p 621 - 3

### \* Réaction de Julia

• On fait réagir un composé soufré avec un carbonyle pour obtenir un alcène

↳ en fonction du composé on obtient un alcène Z ou E

- Julia Lythgoe (Brückner p 482 / Clayden p 811) : alcène (E)

- Julia Kosciensky (Brückner p 483 / ) : alcène (Z)

### \* Formation de liaisons triples

• Corey Fuchs } Brückner p 621

• Onira - Bestman

• Seyferth - Gilbert

} Brückner p 619

## \* Utilisation de composés organométalliques.

### - Organomagnésiens mixtes (réactif de Grignard)

- Un pullonage : on a un carbone chargé  $\delta^-$   $\Rightarrow$  attaque les électrophiles

↳ Préparation:  $RX + Mg = RMgX$ . (Drouin p 368 - 5)

### - Addition sur un composé carbonyle

↳ formation alcool (Carey p 378 - 4).

### - Addition sur un époxyde

↳ formation alcool  $1^{\text{aire}}$  (Drouin p 541 - 6)

### - Il faut prendre des précautions quand on manipule des organomagnésiens

↳ Verrerie sèche

↳ Solvant anhydre

↳ garde  $CaCl_2$

↳ atmosphère inerte (Réaction avec  $CO_2$ ;  $O_2$ ;  $H_2O$ )

↳ addition goutte à goutte (couplage Wurtz) (Drouin p 533 - 10-3)

↳ Solvant aprotique bases de Lewis  $\Rightarrow$  adduit de Lewis.

### - Addition d'organométallique sur $\alpha$ -étones (Michael)

- il y a 2 sites électrophiles

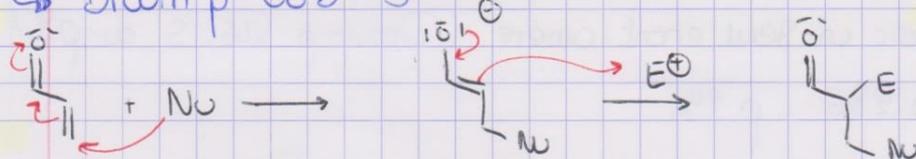
↳ Théorie HSAB: (Drouin p 604 - 4 et 5) (Tec et Doc pc p 513)

↳ Nu dur  $\Rightarrow$  addition 1,2.

↳ Nu mou  $\Rightarrow$  addition 1,4: (Drouin p 605 - 1) (Cu mou)

- On peut même faire 2 réactions (une Nu et une éléct)

↳ Drouin p 605 - 3



- Cela fonctionne aussi avec les enolate.
- Pour comprendre la stéréochimie de l'attaque il faut regarder les modèles de Felkin-Ahn et Chiron chélate. (Drouin p 559)
  - ↳ La géométrie stérique peut aussi avoir un rôle (Drouin p 600)
  - ↳ Possible de le faire énantioselectivement (Drouin p 600)

### \* Réaction d'allylation (Sujet 2007 - C)

- Un composé Boré joue le rôle de Nu (Crotylboration)
  - Si on peut avoir coordination on a un ET cyclique
    - ↳ cf "Allylation Borane"
  - Avec des crotylboration énantiosélectifs on peut avoir un seul énantiomère
    - ↳ cf "Allylation Rousk" (Carey p 459)
  - Si on ne peut pas avoir de coordination : ET Yamamoto
    - ↳ cf "Allylation Yamamoto" (Carey p 467)

### \* Réaction de Diels-Alder

- C'est une réaction sous contrôle orbitalaire (donc cinétique)
  - Très intéressante car stéréospécifique et sélective souvent (diastéréo)
    - ↳ Drouin p 239 - 1
  - Pour comprendre la stéréochimie il faut regarder les orbitales et leur recouvrement
    - ↳ Drouin p 241 / Chaquin p 130 (cf demande normale / inverse)
    - ↳ Explique la régiosélectivité (Drouin p 244)
    - ↳ Explique règle endo (Drouin p 242) (Carey p 291 - 2)
  - Cinétique Vs thermo (Drouin p 246 - 3)
  - On peut avoir un seul énantiomère (Drouin p 246 - 5 à p 248 - 3)
    - ↳ Carey p 286 - p 294

\* Couplage catalysé par des métaux.

. Permet de faire réagir 2 molécules et de créer une liaison CC.

. Prix Nobel 2010

- Suzuki (Carey p 463-1) (Brockner p 710)

- Stille (Carey p 481-1)

- Negishi (Carey p 420-)

- Sonogashira

- Heck (Carey 419-1)

- Mc Murray (Doering p 622)