

LC.9 Plans et infos - PCSI

Léo

Biblio :

- Rabasso 1er cycle
- PC

Thèmes chimie organique

1	La réactivité expliquée par les OM	3
1	La réactivité expliquée par les OM	3
1.1	Principe de l'approximation des orbitales frontalières	3
1.2	Réactifs nucléophiles et électrophiles dans le cadre des OF	4
1.3	Limites de l'approximation des OF	4
2	Application à l'étude de quelques réactifs	4
2.1	Réaction SN_2	4
2.2	Réaction d'addition nucléophile sur le groupe carbonyle	5
2.3	Activation électrophile du groupe carbonyle	5
3	Etude de la réaction de Diels-Alder	5
3.1	Bilan et propriétés de la Diels-Alder	5
3.2	Mécanisme et approche orbitale	6
3.3	Stéréospécificité	7
3.4	Réactions particulières	7
3.5	Catalyse et encombrement	8
2	Addition sur les hydrocarbures insaturés	8
1	Caractéristiques des alcènes et des alcynes	8
1.1	Structure	8
1.2	Réactivité	8
2	De l'alcène à l'alcool par hydratation acide	9
2.1	Bilan et caractéristiques de l'hydratation acide	9
2.2	Mécanisme de l'hydratation acide	9
2.3	Transposition et action d'autres nucléophiles	10
3	De l'alcène à l'alcool par l'hydroboration	10
3.1	Le borane	10
3.2	Formation des alkylboranes	10
3.3	Oxydation des alkylboranes en alcool	11

3.4	Stratégie de synthèse : comparaison de 2 modes d'obtention d'alcool à partir d'un alcène	11
4	De l'alcène à l'alcane et de l'alcyne à l'alcène par hydrogénation en catalyse hétérogène	12
4.1	Résultats expérimentaux de l'hydrogénation des alcènes	12
4.2	Mécanisme en catalyse hétérogène	12
4.3	Hydrogénation des alcynes	13
5	De l'alcène à l'alcane et de l'alcyne à l'alcène par l'hydrogénation en catalyse homogène	13
5.1	Comparaison de 2 modes de catalyse pour l'hydrogénation	13
5.2	Catayseur de Wilkinson-Osborn	13
5.3	Cycle catalytique de l'hydrogénation	13
5.4	Exemples d'applications de l'hydrogénation en catalyse homogène	14
3	Additions nucléophiles suivies d'élimination	14
1	Structure des acides et des dérivées des acides	14
1.1	Acides carboxyliques	14
1.2	Les dérivées des acides carboxyliques	14
2	Réactivité des acides et des dérivées des acides - Activation	15
2.1	Addition nucléophile suivie d'élimination	15
2.2	Activation ex situ du groupe carbonyle	15
2.3	Activation in situ du groupe carbonyle	16
2.4	Activation in vivo du groupe carboxyle	16
3	Synthèse des esters	16
3.1	Synthèse des esters à partir des acides carboxyliques	16
3.2	Synthèse des esters à partir des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide	17
3.3	Application à l'obtention d'un polyester	17
4	Synthèse des amides	18
4.1	Synthèse des amides à partir des acides	18
4.2	Synthèse des amides à partir des chlorures d'acyle et anhydride d'acide	18
4.3	Application à l'obtention d'un polyamide	18
5	Hydrolyse des dérivés des acides : obtention des acides	18
5.1	Hydrolyse des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide	18
5.2	Des esters à l'acide carboxylique par hydrolyse acide ou basique	18
5.3	Des amides à l'aide par hydrolyse acide ou basique	19
6	Esters et amides ou stratégie de synthèse	19
6.1	Analyse d'une séquence réactionnelle	19
6.2	Groupes protecteurs	19
4	Conversion par oxydo-réduction	19
1	Nombre d'oxydation - Oxydation et réduction	19
1.1	Conversion redox concernant un seul C	19
1.2	Conversion redox concernant 2 C	19
2	Epoxydation puis passage au diol : oxydation des alcènes	20
2.1	Epoxydation d'un alcène par un peroxyacide	20

2.2	Ouverture des epoxydes en milieu basique	20
3	Réduction de l'acide ou de l'ester en aldéhyde ou alcool primaire	21
3.1	Réduction des acides et des esters	21
3.2	Les différents types d'hydrures réducteurs	21
3.3	Mécanisme schématique de la réduction des esters	22
5	Création de liaison C-C : Réactivité nucléophile des énolates	22
1	Enol, ion énolate	22
1.1	Tautomérie céto-énolique	22
1.2	Ion énolate	22
1.3	Enolates cinétiques ou thermodynamiques	23
1.4	Généralisation aux composés analogues	23
1.5	Réactivité de l'ion énolate	23
2	Réaction de C-alkylation	24
2.1	Résultats expérimentaux	24
2.2	Mécanisme limite	24
2.3	Régiosélectivité	24
3	Condensation aldolique suivie de crotonisation	24
3.1	Aldolisation non dirigée	24
3.2	Aldolisation croisée	25
3.3	Crotonisation	25
3.4	Analyse rétrosynthétique	26
4	Réaction de Mickaël sur une α -énone	26
4.1	Réactivité d'une α -énone	26
4.2	Bilan et caractéristiques de la réaction de Mickaël	26
4.3	Mécanisme	26
4.4	Annélation de Robinson	26
6	Autres formations de C=C	27
1	Wittig	27
2	Méthathèse des alcènes	27

1 La réactivité expliquée par les OM

1 La réactivité expliquée par les OM

Essentiellement avec des molécules neutres

1.1 Principe de l'approximation des orbitales frontalières

Le recouvrement S dépend de la proximité des espèces. Différentes interactions :

- Entre OM occupées, interactions à 4 électrons déstabilisantes (encombrement stérique)
- Entre OM vides, interactions à 0 électron, pas de sens
- Entre 1 OM occupée et 1 OM vide, interactions à 2 électrons stabilisantes

L. Titre

On ne considère que les interactions stabilisantes à 2 électrons tq $\frac{S^2}{\Delta E}$ grand : orbitales proches en énergie et S grand

Théorème de FUKUI : on ne considère que les interactions stabilisantes entre les orbitales frontalières de type HO-BV et on néglige toutes les autres interactions

1.2 Réactifs nucléophiles et électrophiles dans le cadre des OF

On admet que $E_{HO} < E_{BV}$. Un nucléophile réagit par sa HO, un électrophile par sa BV.

Conséquences : Un bon nucléophile possède une HO haute en énergie. Un bon électrophile possède une BV basse en énergie

1.3 Limites de l'approximation des OF

S'intéresser aux OF, c'est s'intéresser au tout début de la réaction (sur un profil réactionnel). Cependant, la conclusion avec les OF est valable tout au long du chemin réactionnel. Rappel, on se place ici en contrôle frontalier (pas de charge ou stérique) du contrôle cinétique

2 Application à l'étude de quelques réactifs

2.1 Réaction S_N2

Rappel : 1 seul acte élémentaire d'ordre 2, avec attaque à l'opposé du groupe partant. La S_N2 est sous contrôle frontalier (pas de charge). Le nucléophile possède une HO correspondant à un de ses doublets libres, tandis qu'un halogénoalcane possède une BV antiliante entre C et X. L'approche qui maximise l'approche du Nu à l'opposé du groupe partant.

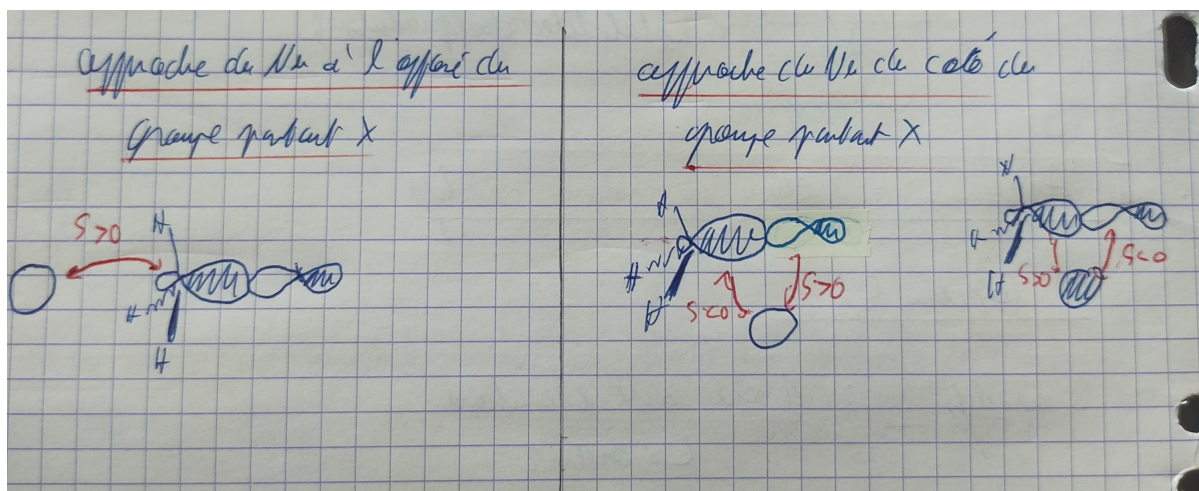


Figure 1 – Recouvrement lors d'approches en S_N2

2.2 Réaction d'addition nucléophile sur le groupe carbonyle

Exemple lors de l'attaque d'un organomagnésien sur le méthanal (dont la BV est une π^*). A partir des orbitales frontalières, on peut dessiner un schéma mécanistique. Pour maximiser le recouvrement on retrouve l'angle de Burgi-Dunitz.

2.3 Activation électrophile du groupe carbonyle

Exemple : réaction d'acétalisation. On observe une activation du groupe carbonyle, qui abaisse l'énergie de la BV, et favorise la réaction avec le diol. De plus le coeff du carbone augmente (on joue aussi sur le recouvrement)

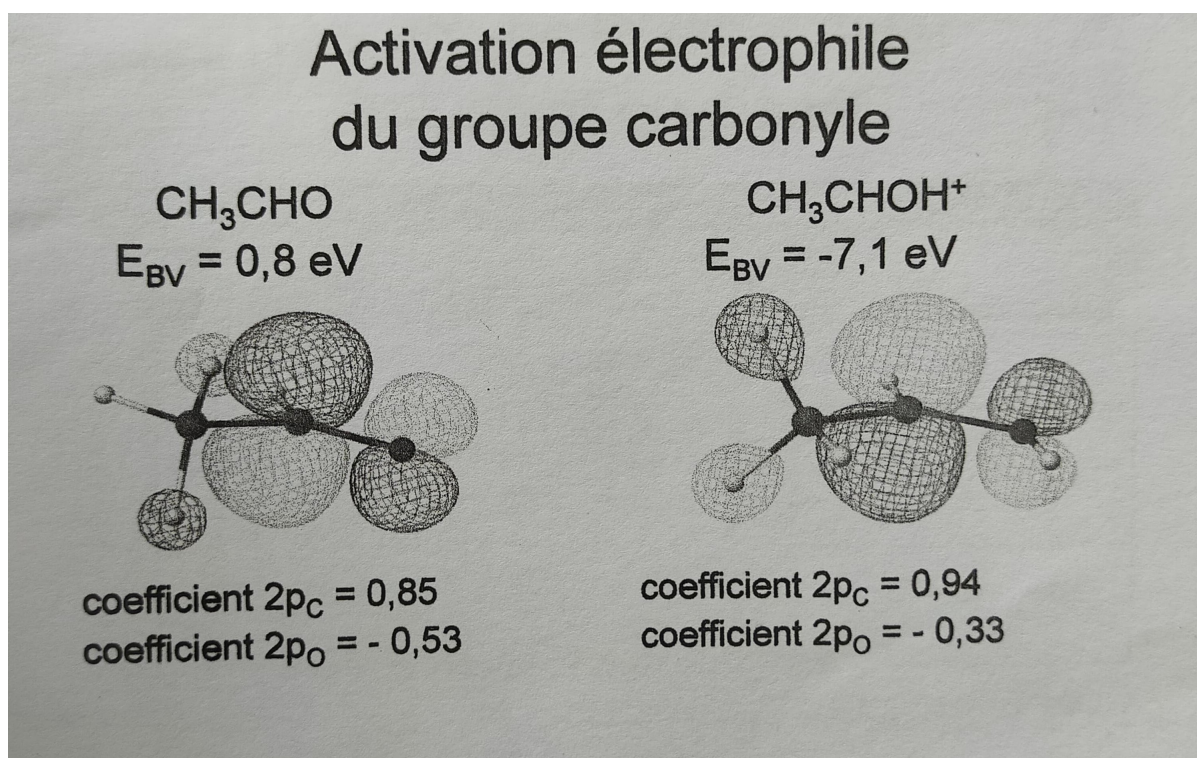


Figure 2 – OF avant et après activation du carbonyle

3 Etude de la réaction de Diels-Alder

Très intéressante en synthèse (création de C-C et formation de cycle). PN 1950

3.1 Bilan et propriétés de la Diels-Alder

Un diène + un dienophile = un cyclohexène. C'est une cycloaddition [4+2] (4 électrons π du diène, 2 du dienophile). ATTENTION : on ne parle pas de nucléophile ou électrophile pour des réactions de Diels-Alder.

La réaction type entre le 1,3-diène et l'éthène ne donne que 20% de rendement à 200°C. On s'intéresse à des molécules plus réactives :

L. Titre

- entre le 1,3-diène et le 3-buten-2-one à 140°C, on obtient un racémique
- entre le 1,3-diène et l'anhydride maléique à 100°C on obtient un composé méso achiral à 90% de rendement. Mais on n'obtient pas les 2 stéréoisomères de ce méso : la réaction est stéréosélective
- entre le cyclopentadiène et l'acide maléique à 40°C, encore un composé achiral. La réaction est stéréospécifique

Il faut connaître la règle d'ALDER : la réaction de Diels-Alder est rapide et avec un très bon rendement si :

- le diène est enrichi en électron car substitué par des groupes donneurs d'électrons
- le diénophile est appauvri en électron car substitué par des groupes attracteurs d'électrons

approuvé

Réaction de Diels et Alder Influence du diène


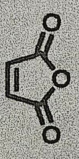

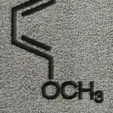

Diène	Diénophile	Vitesse relative
		1
		2,3
		12,4
		1350

Figure 3 – Influence du diène

Les 2 réactions s'approchent selon des plans parallèles = approche supra-supra. On a une addition syn (réagit selon une seule face du plan) pour diène et le diénophile

La réaction est régiosélective (Rabasso ou diène avec ^tBu + diénophile avec substituants). Remarque : le diène réagit en conformation S-cis.

3.2 Mécanisme et approche orbitalaire

La Diels-Alder est très bien décrite sous contrôle frontalier. La réaction est en une seule étape élémentaire avec un mécanisme concerté asynchrone.

Diagramme énergétique entre HO et BV. Il y a 2 recouvrements axiaux favorables : formation des 2 nouvelles liaisons C-C. Ce sont les plus gros coefficients qui réagissent. L'état de transition est un état cyclique avec délocalisation des 6 électrons π en train de

Réaction de Diels et Alder Influence du diénophile



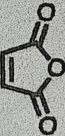
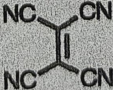
Diène	Diénophile	Vitesse relative
		1
		56 000
		43 000 000

Figure 4 – Influence du diénophile

se réarranger.

Sur la règle d'Alder, on remarque que l'étheroxyde donne des électrons (diène enrichi) et les esters prennent des électrons (diénophile appauvri). La règle d'Alder s'explique par l'interaction principale entre la HO du diène et la BV du diénophile. Remarque : il existe des Diels-Alder à demande inverse avec une interaction principale entre la HO du diénophile et la BV du diène.

Régiosélectivité : après avoir minimisé ΔE , on essaye de maximiser S en prenant les plus gros coefficients des 2 réactifs qui forment la première liaison : on forme un régioisomère majoritaire

3.3 Stéréospécificité

Toujours sur l'exemple entre le cyclopentadiène et l'acide maléique. Il y a 2 approches possibles pour supra-supra : endo ou exo. L'approche endo est favorisée par des interactions secondaires (impossibles en approches exo). la réaction est donc stéréospécifique. Cependant, on a toujours 2 approches endo possibles (une de chaque côté) : on forme donc le mélange d'énantiomères

3.4 Réactions particulières

Rétro Diels-Alder. C'est ce qu'on fait pour obtenir du cyclopentadiène (par distillation du dimère)

Il est possible de faire des Diels-Alder avec comme diénoophile un alcyne

Hétéro Diels-Alder. Formation d'un cycle avec un hétéroélément.

3.5 Catalyse et encombrement

Un acide de Lewis de type AlCl_3 permet de catalyser une Diels-Alder avec un diénoophile du type énone (appauvrissement du substituant), donc la vitesse augmente. [Drouin p247]

A l'inverse, des substituants très volumineux défavorisent les réaction (plus lentes)

Influence du solvant (Augé p293)

Voir site de TIM pour données et python Controle cinétique/Controle thermo

2 Addition sur les hydrocarbures insaturés

1 Caractéristiques des alcènes et des alcynes

1.1 Structure

Sans cycle : alcane $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$, alcène C_nH_{2n} , alcyne $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$

Nombre d'insaturation : $n_{insat} = \frac{2n_C - n_H + n_N + 2}{2}$. Les cycles font apparaitre des insaturations, comme les doubles liaisons. Les cycles aromatiques apportent aux molécules des hauts nombres d'insaturation.

Les composés alcènes et alcynes sont des composés très peu polaires au vu de l'électronégativité (VdW = principalement London)

Les alcènes sont plans (sans libre rotation autour de la liaison : diastéréoisomères Z et E), les alcynes linéaires. Une liaison double est composée d'une liaison σ et d'une liaison π (2 recouvrements différents), $\Delta_{diss}H(\text{C}=\text{C}) < 2 \times \Delta_{diss}H(\text{C}-\text{C})$. Idem pour les alcynes : $\sigma + \pi + \pi$ (les 2 π à 90° l'une de l'autre), $\Delta_{diss}H(\text{C triple C}) < 3 \times \Delta_{diss}H(\text{C}-\text{C})$.

Un alcène est d'autant plus stable thermodynamiquement qu'il est plus substitué (de même avec les alcynes). Remarque, les alcynes vrais sont relativement acides ($\text{pKa} \approx 25$)

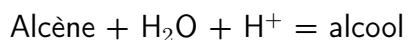
1.2 Réactivité

Une insaturation indique la possibilité d'effectuer une réaction d'addition (addition électrophile avec les $\text{C}=\text{C}$). En effet, si la liaison σ est peu polarisable, la liaison π est très polarisable. Le doublet π va permettre à l'alcène de jouer le rôle de base de Lewis.

On va pouvoir faire comme réactions : oxydation, réduction avec H_2 , Diels-Alder, etc.

2 De l'alcène à l'alcool par hydratation acide

2.1 Bilan et caractéristiques de l'hydratation acide



C'est une réaction très facile, pas besoin de chauffer. Comme milieu acide, on utilise H_2SO_4 , HNO_3 , APTS mais pas d'acides dont les anions sont nucléophiles (HCl , HBr , HI ...)

C'est une réaction régiosélective : Règle de Markovnikoff (1869) : énoncé historique "lors de l'hydratation acide d'un alcène on observe la formation majoritaire de l'alcool le plus substitué" (en vérité c'est le carbocation le plus stable)

C'est une réaction non stéréosélective : si création d'un carbone asymétrique : obtention d'un mélange racémique.

La vitesse de la réaction augmente fortement avec la substitution de l'alcène initial : si il est substitué avec des groupes donneurs d'électrons alors il réagit facilement, à l'inverse des groupes attracteurs diminuent la vitesse de réaction

C'est une réaction renversable (déshydratation si H^+ concentré et T élevée)

2.2 Mécanisme de l'hydratation acide

La réaction est sous contrôle cinétique. Utilisation du postulat de Hammond (2 états consécutifs d'énergie proches sont similaires). Il y a 3 étapes : A/B (ECD) de l'alcène, Addition de l'eau, A/B (régénération du catalyseur).

La première étape est l'ECD, avec une haute énergie d'activation. Avec le postulat de Hammond on peut dire que l'IR ressemble au carbocation. Les groupes alkyles stabilisent la charge +, donc le plus stable est le carbocation le plus substitué (Règle de Markovnikoff!!)

2 possibilités de stabiliser un carbocation : effets inductifs (donneurs d' e^-) ou effets de délocalisation électronique. Dans le cas où il n'y a que des groupes alkyles, c'est de l'hyperconjugaison et dans ce cas particulier l'alcool majoritaire est le plus substitué. Si il y a possibilité de délocaliser les e^- (comme pour un éther allylique = formation d'hémiacétal ou avec un phényle) alors les effets de délocalisation l'emportent souvent.

Il y a une explication orbitale (Orbimol) de la régiosélectivité : l'alcène se comporte comme le nucléophile, et le plus gros coefficient est sur le carbone le moins substitué, donc le H^+ électrophile s'accroche dessus, formant un carbocation substitué

2.3 Transposition et action d'autres nucléophiles

On peut former un éther ou une amine (avec des alcools ou amines (non tertiaires)) car le carbocation est très réactif! Donc les alcools et amines sont interdits comme solvant pour l'hydratation d'un alcène

Il peut avoir migration d'un H avec les 2 électrons de sa liaison au C : réaction de transposition d'un carbocation ou migration 1,2 (migration d'un hydruire). La force motrice de la transposition est l'obtention d'un carbocation + stable. Il existe aussi des transpositions de groupe alkyls : conséquence obtention d'un mélange d'alcool. Des transpositions sont possibles dès qu'une réaction passe par un carbocation (SN1, E1)

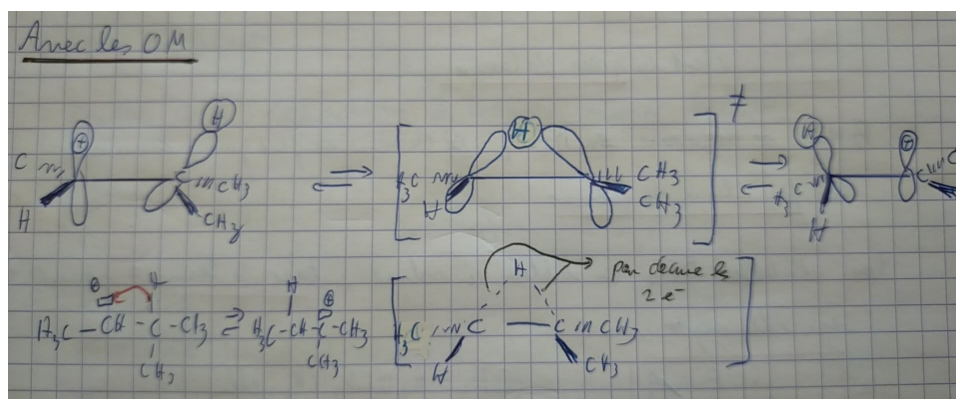


Figure 5 – Explication avec les OM de la transposition

3 De l'alcène à l'alcool par l'hydroboration

3.1 Le borane

BH₃ : B 1s²2s²2p¹ avec une lacune (ou OM vide) c'est un acide de Lewis. BH₃ se dimérise en B₂H₆ (qui ne s'écrit pas avec le formalisme de Lewis). Pour stabiliser BH₃ on utilise un solvant base de Lewis : un étheroxyde THF

3.2 Formation des alkylboranes

PN Brown 1976. Un alcène (comme hexène) + BH₃ = alkylborane. Le bore se fixe sur le carbone le moins encombré : régiosélectivité importante! La réaction est très sensible à l'encombrement stérique.

La réaction continue si l'alcène est en excès (dialkylborane). On peut aller jusqu'au trialkylborane si l'encombrement n'est pas trop important. Il est possible de faire la réaction d'hydroboration avec le 9-BBN (formation dans le Rabasso) qui permet une excellente régiosélectivité (on peut atteindre 99.8%)

La réaction est stéréospécifique : le B et le H attaquent du même côté de la double C=C. C'est une syn-addition, la réaction est stéréospécifique (on forme un racémique si

les faces sont encombrées pareil)

Le mécanisme est en une seule étape : syn-addition avec approche des réactifs selon des plans parallèles La régiosélectivité a lieu à cause de l'encombrement stérique. L'effet

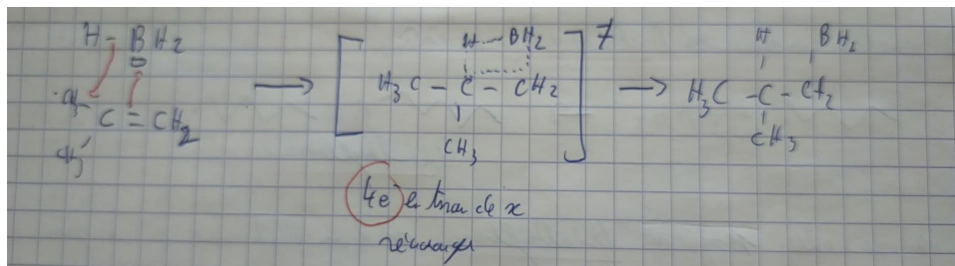


Figure 6 – Méca formation alkylborane

de l'encombrement est de plus en plus fort quand on forme un di ou tri alkylborane

3.3 Oxydation des alkylboranes en alcool

Cette oxydation se fait avec H_2O_2 en milieu basique $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$

Equation bilan : trialkylborane + $3 \text{H}_2\text{O}_2$ + 3HO^- = 3 alcools + ion borate (BO_3^{3-}) + $3 \text{H}_2\text{O}$ (c'est un équilibre)

$\text{pKa}(\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}_2^-) = 11.75$, donc la soude permet de déprotoner l'eau oxygénée, qui attaque ensuite sous sa forme déprotonée l'alkylborane sur sa lacune et forme $\text{R}_3\text{B}^- \text{O}-\text{O}-\text{H}$

Puis un groupement R migre avec son doublet en gardant la configuration du C initialement à B (et il y a perte de HO^-) : $\text{R}_2\text{B}-\text{O}-\text{R}$. Si on part d'un trialkylborane, cette étape est répétée 3 fois.

Puis la soude libérée précédemment attaque et forme 3 alcools et l'ion borate.

3.4 Stratégie de synthèse : comparaison de 2 modes d'obtention d'alcool à partir d'un alcène

On a 2 régiosélectivité différentes : hydratation acide (obtention du produit Markovnikoff qui provient du carbocation le plus stable) et hydroboration (obtention du produit anti-Markovnikoff par fixation du B sur le C le moins encombré)

Pour la stéréochimie :

- hydratation acide : pas de stéréosélectivité
- hydroboration : stéréospécifique

Inconvénient de l'hydratation acide : évolution possible du carbocation (transposition) donc obtention d'un mélange

4 De l'alcène à l'alcane et de l'alcyne à l'alcène par hydrogénation en catalyse hétérogène

4.1 Résultats expérimentaux de l'hydrogénation des alcènes

2-méthylbut-2-ène + H₂(g) en chauffant ne donne rien. Alors qu'avec du platine à 25°C on obtient l'alcane correspondant = réduction de l'alcène. La catalyse est nécessaire à Tamb et Patm. C'est une catalyse hétérogène (catalyseur métallique solide tandis que H₂ gaz et alcène liquide

Cette réaction est très favorable thermodynamiquement : elle est très exothermique

Comme catalyseurs on aura Pt, Pd, Ni de Raney (mélange Ni-Al traité par HO⁻) (et parfois Ru et Rh). La surface de contact sur le métal est un facteur primordial. Il faut une poudre finement divisée (diamètre 10-15µm) et un support pour la poudre = Pd sur charbon Pd/C. Ça peut représenter des surfaces de qq centaines de m²/g de catalyseur soit de très nombreux sites actifs.

Attention sécurité : H₂ doit être manipulé sans O₂.

avec ces catalyseurs, il est possible d'hydrogéner d'autres fonctions :

- cétone/aldéhyde en alcool (C=O plus difficile à oxygéner que C=C) à Tamb et P = 1 à 4 bar, Pt
- groupe nitro en amine (+ difficile que C=C) à P=1 à 4 atm, Pd ou Ni ou Pt
- Ester en 2 alcools (très difficile) 200°C haute P, Ni
- Composés aromatiques dérivant du benzène (toluène par ex) 100-200°C, 100 à 200 atm. Jamais hydrogéné dans les conditions douces de l'hydrogénation des alcènes
- Déprotection d'alcool benzylique avec Pd, conditions ambiantes (Rq groupe phényl = groupement benzène et groupe benzyle = benzène + carbone)

Stéréochimie de l'hydrogénation catalytique : addition syn des 2 H d'un même coté de C=C. C'est une réaction stéréospécifique.

Hydrogénation catalytique est sensible à l'encombrement stérique et des C=C très substitués sont + difficilement hydrogénables que des C=C peu substitués

4.2 Mécanisme en catalyse hétérogène

2 grandes étapes :

1. Diffusion des réactifs vers la surface du catalyseur
2. Adsorption des réactifs à la surface du catalyseur
 - physisorption : interactions faibles entre le catalyseurs et les réactifs
 - chimisorption : interactions fortes (type liaisons covalentes) entre les catalyseurs et les réactifs
3. réaction sur la surface du catalyseur : schéma entre les sites actifs et H₂ à la surface

4. désorption du produit à la surface du catalyseur

5. diffusion du produit loin de la surface du catalyseur

Exemple : croustillance du croissant (passage de l'acide oléique à l'acide stéarique)

4.3 Hydrogénation des alcynes

Sans précautions particulières, l'alcyne est réduit en alcane

Il est possible de s'arrêter à l'alcène avec un catalyseur empoisonné (fait réagir les alcynes mais pas les alcènes) comme le Pd de Lindlar (catalyseur désactivé : 5% Pd-CaCO₃, acétate de Pb, quinoléine). L'addition est alors syn (formation du Z) : réaction stéréosélective

5 De l'alcène à l'alcane et de l'alcyne à l'alcène par l'hydrogénation en catalyse homogène

5.1 Comparaison de 2 modes de catalyse pour l'hydrogénation

Les mêmes réactifs donnent le même produits avec la même stéréospécificité

2 modes de catalyse :

— complexe hétérogène : Pt, Pd, Ni de Raney, Pd/C, Pd de Lindlar

— catalyse homogène : complexe RhCl(PPh₃)₃ :

1. meilleure stéréospécificité

2. meilleure chimiosélectivité

3. possibilité d'hydrogénation asymétrique avec un catalyseur chiral

4. Mais inconvénient de la catalyse homogène : séparation + difficile du produit et du catalyseur car ils sont dans la même phase

5.2 Catalyseur de Wilkinson-Osborn

RhCl(PPh₃)₃ : complexe plan carré avec 3 ligands triphénylphosphine (ligand très labile et très volumineux)

On note les liaisons dans les complexes : L (coordination), X (covalente) et Z (rétrocoordination).

On caractérise les complexes avec plusieurs nombres : NeV ; Coordination, DO

5.3 Cycle catalytique de l'hydrogénation

Bilan et étapes : dissociation, AO, association, insertion migratoire 1,2, ER

5.4 Exemples d'applications de l'hydrogénation en catalyse homogène

Procédé Monsanto : production industrielle de L-DOPA (hydrogénation asymétrique)

Ru(S-BINAP) pour l'excès énantiomérique

3 Additions nucléophiles suivies d'élimination

1 Structure des acides et des dérivées des acides

1.1 Acides carboxyliques

Acide formique, acide acétique, acide carboxylique, acide salicylique... Ce sont des molécules polaires et protiques (formations de LH) : association en dimère (2 LH entre 2 acides). On a donc T_{fus} et T_{eb} élevées car LH intermoléculaires. Solubilité importante dans H_2O (si la chaîne carbonée n'est pas trop longue)

IR : C=O 1680-1710 cm^{-1} et O-H 2500-3200 cm^{-1} et RMN : R-COOH vers 10-13 ppm

Réactivité : Le O de C=O est très légèrement basique (pK_a de l'ordre de -6), le C de C=O est un centre électrophile, mais surtout le H de O-H est acide (alors que le O n'est pas basique!!). Il y a 4 e^- π délocalisés

La base conjuguée est l'ion carboxylate, dont la charge est délocalisée entre les 2 O. $pK_a(RCOOH/RCOO^-)$ entre 4 et 5.

Si on ajoute des Cl sur la chaîne carbonée de l'acide éthanique, l'acidité augmente (pK_a 1 Cl : 2.9, 3 Cl : 0.6)

Si la chaîne carbonée est assez longue, on a une partie hydrophile et une partie hydrophobe, donc moyennement soluble dans l'eau. En revanche, l'ion carboxylate est totalement soluble dans l'eau

1.2 Les dérivées des acides carboxyliques

En remplaçant le -OH par d'autres groupements on obtient (de - en - réactif) :

— L = X : halogénure d'alkanoyle (alkyle). Les halogénures sont mésomères donateurs et fortement inductif attracteur! Donc très électrophile

— J = OC=O(R') : anhydride d'acide. Assez électrophiles (-I fort et + M fort)

— L = OR : ester. Electrophile

— L = NR₂ : amide. Peu électrophile (-I pas très fort et +M)

Plus on descend, moins l'effet inductif attracteur est fort, plus l'effet mésomère donneur est fort, et donc moins l'électrophilie est marquée

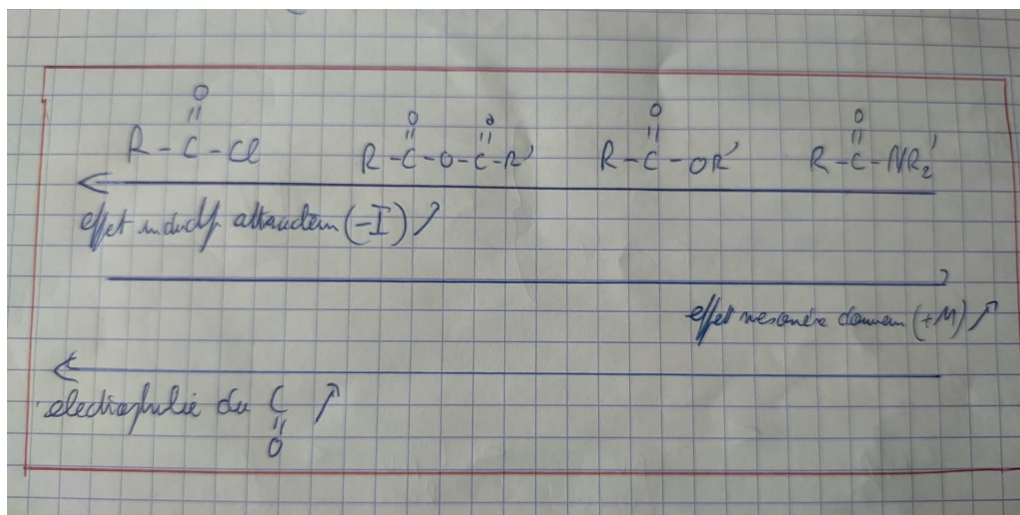


Figure 7 – Comparaisons des dérivées d'acide carboxylique

2 Réactivité des acides et des dérivées des acides - Activation

2.1 Addition nucléophile suivie d'élimination

Mécanisme en 2 étapes : Attention ce n'est pas une SN. Le carbone a toujours ses 4 liaisons.

On élimine alors : un ion halogénure, un ion carboxylate, un ion alcoolate, un ion amidure (les 2 derniers sont reprotonés dans l'eau)

Influence du groupe partant sur la 2ème étape : E ion halogénure > ion carboxylate > ion alcoolate > ion amidure

Avec une approche orbitalaire, nos acides et dérivées sont des électrophiles et réagissent par leur BV. On peut donc vérifier que plus le composé est réactif, plus l'énergie de la BV est basse (et le plus gros coefficient est le carbone C=O, attaque sur le C)

2.2 Activation ex situ du groupe carbonyle

Activation ex situ : on active et on isole le composé activé pour le faire réagir dans un deuxième temps

Transformation d'un acide en halogénure d'acyle On utilise le chlorure de thionyle $SOCl_2$ (ou PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 , PBr_5). Acide + $SOCl_2$ = chlorure d'acyle + $SO_2(g)$ + $HCl(g)$

De même PCl_5 donne PCl_3 + HCl et PBr_3 donne l'acide phosphorique

Remarque : on ne forme pas $HC=OBr$ ou $HC=OCl$ car trop instables

Transformation d'un acide en anhydride d'acide Chlorure d'acyle + ion carboxylate = anhydride d'acide (anhydride butanoïque par exemple). Mécanisme : AdN (ion

carboxylate attaque) + E (élimination du chlorure). On parle d'anhydride mixte si les 2 chaînes ne sont pas équivalentes

2.3 Activation in situ du groupe carbonyle

Activation par protonation On protone le O de C=O et on baisse ainsi la BV : $E_{BV}(\text{CH}_3\text{COOH}) = 0.97 \text{ eV} > E_{BV}(\text{CH}_3\text{C}^+(\text{OH})_2) = -1.46 \text{ eV}$, donc la fonction est beaucoup plus réactive vis à vis d'un nucléophile

Activation par transformation en anhydride mixte in situ Acide + chlorure d'acyle en présence d'une amine tertiaire (=base) = anhydride d'acide. Si on prend un des 2 sites encombrés, on privilégie la réactivité du site moins encombré.

La réaction entre une amine tertiaire (pKa 9-10) et un acide carboxylique (pKa 4-5) est très favorisée. L'acide est déprotoné et nucléophile, on évite la formation de HCl et l'amine tertiaire n'est plus nucléophile

2.4 Activation in vivo du groupe carboxyle

Acide carboxylique + HS-CoA = thioester (forme activée in vivo de l'acide)

Pour un thioester : la liaison C-S est très polarisable (effet +M de S moins important que celui de O, et effet -I) ? RS^- meilleur groupe partant que RO^-

3 Synthèse des esters

3.1 Synthèse des esters à partir des acides carboxyliques

Esterification de Fisher : acide + alcool = ester + H_2O en présence d'acide :

- Catalyse acide : Acide sulfurique, phosphorique, APTS (APTS : solide, sans H_2O , pas d'anion nucléophile)
- Réaction athermique $\Delta_r H^\circ$ donc T n'a aucune influence sur la thermodynamique. K° indépendant de T (donc la variation de T ne change rien sur la thermo)
- T est ici seulement un facteur cinétique. La réaction se fait à haute T pour qu'elle soit rapide
- Dans les conditions stoechiométriques : 1 acide et 1 alcool. Alcool primaire (rdt = 66%) > secondaire (rdt = 60%) > tertiaire (rdt = 5%) car compétition avec déshydratation intramoléculaire

Pour augmenter le rendement :

- mettre un réactif en excès (exemple alcool en solvant)
- éliminer l'eau au fur à mesure de sa formation (Dean-Stark distillation hétéroaéotrope avec benzène, toluène, limonène)
- distiller l'ester au fur et à mesure de sa formation (température d'eb d'ester plus faible que les autres composés car pas de LH)

La réaction renversée est l'hydrolyse de l'ester. Il est également possible d'avoir une version intramoléculaire avec formation de lactone

Le mécanisme est élucidé avec l'isotope ^{18}O . C'est le O de l'alcool qu'on retrouve dans l'ester. mécanisme valable pour les alcools I et II :

1. Activation de l'électrophilie en milieu acide (protonation de $\text{C}=\text{O}$)
2. AdN de l'alcool
3. Echange A/B pour former le groupe (partant) $-\text{OH}_2^+$
4. E de H_2O
5. Déprotonation (régénération du catalyseur)

Inconvénients : réaction renversable et rendement limité

3.2 Synthèse des esters à partir des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide

Ce sont des réactions totales (sans catalyseurs) car les 2 espèces sont très réactives

Bilan de l'estérification à partir d'un chlorure d'acyle Chlorure d'acyle + alcool en présence de $\text{NEt}_3 = \text{ester} + \text{H}^+$ (capté par l'amine) + Cl^-

On ajoute une amine tertiaire R_3N ou la pyridine pour capter H^+ au fur à mesure de sa formation $\text{pKa}(\text{NEt}_3) = 10-11$ $\text{pKa}(\text{Py}) = 5.3$ (remarque : la pyridine a un 1er rôle d'activation de réactif)

Bilan de l'esterification à partir d'un anhydride d'acide Anhydride d'acide + alcool = ester + acide carboxylique

D'un pt de vue cinétique : $v_{\text{ROCl}} > v_{\text{ROOCOR}} \gg v_{\text{ROOH}}$ (avec catalyseur)

D'un pt de vue thermodynamique : avec ROCl et ROOCOR les réactions sont totales, alors qu'avec RCOOH les réactions sont renversables

Mécanismes Chlorure d'acyle : AdN + E + A/B (avec une base qui ne joue pas le rôle de nucléophile, qui est une étape assez totale) // Anhydride d'acide : AdN + E + A/B (avec l'ion carboxylate qui récupère le H^+)

On évite la perte de C avec un anhydride cyclique

Du point de vue expérimental : il faut des conditions strictes (milieu anhydre, contrôle de T) pour le chlorure d'acyle car c'est un composé très réactif

3.3 Application à l'obtention d'un polyester

On prend 2 monomères 2 fonctions alcools + 2 fonctions acides. On forme un polyester

4 Synthèse des amides

(ou acylation des amines) avec NH_3 ou amine I ou II

Comparaison amine/alcool Ce sont 2 nucléophiles. $\text{pKa}(\text{amine acide}) = 35-40$ (contre 18 pour alcool) et $\text{pKa}(\text{amine basique}) = 10$ (contre -2 pour alcool). Les amines sont plus basiques et plus nucléophiles que les alcools

4.1 Synthèse des amides à partir des acides

Neutralisation A/B entre acide et amine. Si on chauffe on arrive à former l'amide (il faut forcément chauffer, on préfère éviter)

4.2 Synthèse des amides à partir des chlorures d'acyle et anhydride d'acide

Il faut 2 équivalents d'amine (car il y a formation de H^+ qui neutralise l'amine).

Mécanisme : AdN, E, A/B avec le deuxième eq d'amine (cette étape n'existe pas avec les amines tertiaires)

Marche avec l'ammoniac. Avec un anhydride d'acide aussi (amine meilleur base que l'acide carbo formé). On peut ajouter une amine tertiaire ou Py pour capter le proton

4.3 Application à l'obtention d'un polyamide

nylon-6,6 : 2 monomères diacide et diamine

5 Hydrolyse des dérivés des acides : obtention des acides

5.1 Hydrolyse des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide

Chlorure d'acyle + H_2O = réaction très violente, très exothermique, à éviter. Idem avec anhydride d'acide (mais formation d'acide carboxylique à 100%). On manipule ces espèces en milieu anhydre

5.2 Des esters à l'acide carboxylique par hydrolyse acide ou basique

Hydrolyse en milieu acide Réaction retour de l'esterification de Fischer, on peut la faire avec H_2O en excès (car réaction équilibrée)

Hydrolyse en milieu basique Saponification de l'ester = réaction totale!! (on passe ensuite en milieu acide pour récupérer l'acide)

Un savon est un ester (comme stéarine) saponifié qui est en fait un sel d'ion carboxylate

Mécanisme : AdN de l'ion hydroxyde, E, A/B alcoolate + acide carboxylique (étape à ne pas oublier : quasi-totale et rend l'hydrolyse basique extrêmement favorable)

5.3 Des amides à l'aide par hydrolyse acide ou basique

Hydrolyse difficile car amide peu réactive. Il faut chauffer de manière prolongée avec A ou B fort et concentré

Hydrolyse en milieu acide Le nucléophile de l'hydrolyse acide est H_2O . L'amine est protonée à la fin

Hydrolyse en milieu basique Le nucléophile de l'hydrolyse basique est HO^- . L'acide est déprotoné à la fin

6 Esters et amides ou stratégie de synthèse

6.1 Analyse d'une séquence réactionnelle

Synthèse de la thyrosine

6.2 Groupes protecteurs

Rappels Cahier des charges d'un groupe protecteur :

- facile à mettre en place
 - compatible avec différents milieux réactionnels
 - facile à enlever
 - facilement accessible, pas cher, pas toxique
- Ester = groupe protecteur d'un acide ou d'un alcool

Amide = groupe protecteur d'un acide ou d'une amine

4 Conversion par oxydo-réduction

1 Nombre d'oxydation - Oxydation et réduction

1.1 Conversion redox concernant un seul C

Nombres d'oxydation d'un carbone entre alcool I, aldéhyde et acide carboxylique équivalent. Augmentation du nombre d'oxydation. Mise en place de couple Redox. On peut toujours écrire les 1/2 équations. Les cétones ne s'oxydent pas, comme les acides carboxyliques

1.2 Conversion redox concernant 2 C

Les alcènes peuvent s'oxyder en diol (équivalent d'époxyde), qui sont moins oxydés que 2 cétones/aldéhydes

L'hydrogénation des alcène est une réduction

2 Epoxydation puis passage au diol : oxydation des alcènes

2.1 Epoxydation d'un alcène par un peroxyacide

Le m-CPBA (acide méta-chloroperoxybenzoïque. Les peroxyacides sont très réactifs et peu stables (à cause de O-O) et potentiellement explosif (formation de O₂). Le O de O-H est électrophile!

Bilan de la réaction d'époxydation : alcène + m-CPBA = (à 0°C avec du 1,4-dioxane) epoxyde + acide carboxylique (qui peut être capté par HCO₃⁻)

Dans ces conditions, le (E)-butadiène donne un mélange racémique tandis que le (Z) donne un composé méso : c'est une réaction stéréospécifique

La vitesse de réaction augmente plus l'alcène est substitué : 6500 fois plus vite pour le 2-méthylbutadiène que l'éthène (car alkyl = donneur d'électron). La réaction d'époxydation est favorisée si l'alcène est substitué par des donneurs d'électron. Une liaison alcène peut être favorisée par rapport à l'autre

2.2 Ouverture des epoxydes en milieu basique

Epoxyde : très réactif car le cycle est tendu. Le nucléophile s'additionne sur l'époxyde qui est insaturé (car cycle). Le C attaqué subit une SN

Epoxydation en milieu acide : Formation d'un carbocation (perte de l'activité optique et réarrangement possible). A éviter!! C'est pour ça que lors de la synthèse des epoxydes on neutralise toujours le sous-produit acide carboxylique avec une base peu nucléophile (pour éviter d'ouvrir le cycle) : on utilise HCO₃⁻

Epoxyde en milieu basique : hydrolyse basique Le mécanisme est une SN₂ avec une étape de régénération de catalyseur après (HO⁻). On forme avec HO⁻ un diol

Pour former un diol, on a 2 séquences : m-CPBA + HO⁻ et OsO₄, cooxydant. Les 2 sont stéréospécifiques mais :

- epoxydation en milieu basique : obtention du diol anti, fixation des 2 OH de part et d'autre du plan de l'alcène
- OsO₄ + cooxydant : obtention du diol syn, 2 OH du même coté du plan

Attaque de HO⁻ = régiosélective : sur le C le moins encombré. Dans la séquence précédente pas important car au final on fixe 2 OH. Mais avec un autre nucléophile on attaque bien le le carbone le moins encombré car SN₂

Les 2 séquences sont complémentaires (en fonction de la stéréospécificité de départ) : Z avec l'un donne le résultat du E avec l'autre

3 Réduction de l'acide ou de l'ester en aldéhyde ou alcool primaire

3.1 Réduction des acides et des esters

NaBH_4 réduit la cétone et aldéhyde, et ne réduit pas l'ester et l'amide. NaBH_4 est chimiosélectif

LiAlH_4 réduit cétone et aldéhyde, mais également l'acide en alcool primaire. Selon le réducteur choisi (en fonction de l'encombrement) et les conditions, un ester peut être réduit en alcool primaire ou aldéhyde. LiAlH_4 ne peut pas réduire un amide en amine

3.2 Les différents types d'hydrures réducteurs

Hydrures nucléophiles : réagissent avec $\text{C}=\text{O}$

NaBH_4

- tétrahydruroborate de sodium
- réducteur doux, très chimiosélectif
- s'utilise souvent avec un solvant protique : EtOH , H_2O
- réduit les aldéhydes et cétones
- mécanisme à 6 centres (pour un $\text{C}=\text{O}$ il faut au moins 1/4 équivalents de NaBH_4)

LiAlH_4

- tétrahydruroaluminat de lithium
- réducteur très puissant
- en solvant aprotique et anhydre (Et_2O)
- réduit les aldéhydes/cétones, les esters, les acides
- on utilise peu souvent la réduction d'un acide car il y a une réduction A/B (production de H_2) : elle a lieu avant la réduction de l'ion carboxylate. donc pour réduire acide ou ester il faut 2 " H^- " car doublement oxydé. Ainsi, pour un ester il faut minimum 1/2 eq de LiAlH_4 , pour un acide 3/4 eq

$\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ Réducteur encombré = + chimiosélectif que NaBH_4

LiBH_4 meilleur réducteur que NaBH_4 (ester en alcool mais pas de réaction avec amide)

On a aussi des hydrures neutres :

$\text{HAl}(\text{iBu})_2$ ou **DIBAL-H** Hydrure de disobutylaluminium. transforme les esters en aldéhydes

BH_3 ne réagit pas avec les esters mais réduit les acides en alcools

Hydrure simple NaH , LiH : composés peu nucléophiles et basiques $\text{pKa} \approx 38$

3.3 Mécanisme schématique de la réduction des esters

Première étape : AdN de l'hydrure sur le carbone (et attaque du C=O sur Al) puis élimination de H_3AlOR

On forme un aldéhyde plus réactif que l'ester vis à vis de l'hydrure.

Puis on refait une AdN et on obtient le produit final par hydrolyse acide (produit Al^{3+} . Souvent $LiAlH_4$ est ajouté en excès

5 Création de liaison C-C : Réactivité nucléophile des énolates

1 Enol, ion énolate

Composé carbonyle énolisable : avec au moins 1 H sur le C en α . Possibilité d'avoir des cétones et aldéhydes non énolisables (méthanal par ex...)

1.1 Tautomérie céto-énolique

En remplaçant les H en α par des D (avec de l'eau deutérée) on peut suivre les mécanismes en RMN 1H

Une forme céto est en équilibre avec une forme énol. Ethanal $K=10^{-5}$. Cependant dans certains cas la forme énol est plus stable à cause des LH intramoléculaires (pent-2,4-dione). De même, les composés aromatiques sont très stables, donc le phénol reste le phénol $K < 10^{-6}$. Cependant, pour avoir une forme énol, il faut que le composé carbonyle possède au moins 1H en α

Tautomérie céto-énolique en milieu acide protonation de la forme céto rapide, et régénération du catalyseur en formant la forme énol lente

Tautomérie céto-énolique en milieu basique Déprotonation du H en α par une base (lente) puis protonation du O^- par H_2O pour former l'énol (rapide)

Problème de racémisation des C^* en α de C=O : l'énol est plan (AX_2)

1.2 Ion énolate

Le H en α a un caractère acide, on a donc une base associée qui est l'ion énolate, qui possède 4 e^- délocalisés sur 3 atomes $C\alpha$, C=O avec 2 formes mésomères. Ce couple A/B a un $pK_a \approx 20$

Les bases à connaître :

- Bu-Li $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Li}$: BuH/BuLi $\text{pKa} \approx 50$
- Amidure de sodium NaNH_2 : $\text{NH}_3/\text{NaNH}_2$ $\text{pKa} \approx 38$
- Diisopropylamidure de lithium LDA $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{N-Li}$ $\text{pKa} \approx 36$
- Hydrure de sodium NaH et hydrure de potassium KH : H_2/H^- $\text{pKa} \approx 35$

Avec ces bases il faut un solvant aprotique et un milieu anhydre. Avec ces bases, la formation de l'énolate est totale. Si on prend une base plus faible HO^- $\text{pKa} \approx 15$ ou alcoolate $\text{pKa} \approx 18$, on a un équilibre en faveur de l'énol

1.3 Enolates cinétiques ou thermodynamiques

Exemple hexane-2-one :

- En présence de LDA à -78°C déprotonation du carbone 1 à 100%. C'est l'énolate cinétique formé avec attaque de la base sur le H en α le plus dégagé
- En présence de KH à 20°C , déprotonation du carbone 2 (46% Z et 12% de E) et déprotonation du carbone 1 à 42%. La déprotonation du carbone 2 forme l'énolate thermodynamique = énolate le + stable (c'est souvent celui avec la $\text{C}=\text{C}$ la + substitué)

Conditions de contrôle cinétique

- T basse
- base encombrée (LDA)
- temps courts

Conditions de contrôle thermodynamique

- T ambiante ou haute
- base peu encombrée
- temps long

1.4 Généralisation aux composés analogues

Exemple de la pent-2,4-dione, l'énolate est plan à cause de la délocalisation des $6 e^- \pi$. $\text{pKa} \approx 9$

En α d'un ester $\text{pKa} \approx 25$ (plus difficile que cétone car effet donneur d'électron du O). Pour un diester $\text{pKa} \approx 13$

Pour déprotoner en α d'un ester : BuLi, NaNH_2 , LDA, KH, NaH. Attention! Pas HO^- pour éviter la saponification de l'ester. En revanche on peut choisir un (le bon!) alcoolate pour une transésterification sans conséquences

Il est également possible déprotoner en α de nitro ($\text{pKa} \approx 10$) et de nitrile ($\text{pKa} \approx 25$)

1.5 Réactivité de l'ion énolate

L'ion énolate est un réactif ambident : Nucléophile par C^- et O^-

- Par approche orbitalaire, l'énolate réagit par sa HO. Le meilleur recouvrement sera donné par le C qui possède le plus gros coefficient
- Par contrôle de charge le O⁻ possède la charge la plus importante, donc réagit sous contrôle de charge

2 Réaction de C-alkylation

2.1 Résultats expérimentaux

Bilan : création d'une liaison C-C. Exemple : Ph-C(=O)CH₃ avec LDA dans THF à 0°C puis en présence d'un halogénoalcane. Paramètres :

- RX : primaire marche bien, secondaire réaction lente, tertiaire non
 - X : I et Br favorisés car plus gros et donc plus polarisables
 - Solvant : anhydre, aprotique : THF (peu polaire), DMSO (très polaire)
 - Base : suffisamment fort pour former 100% d'ion énolate
- RX en milieu basique : E₂ possible

2.2 Mécanisme limite

SN₂ avec Nu = ion énolate

La réaction s'explique sous contrôle orbitalaire

2.3 Régiosélectivité

Selon les conditions, on forme l'énolate cinétique ou thermodynamique. Exemple avec méthylcyclohexanone avec LDA 0°C

Problèmes de polyalkylation. Il est impossible d'arrêter les polyalkylations. On se place dans des conditions qui limitent : on met souvent RX en défaut

Attention O-alkylation!!! Ether d'énol silylé

3 Condensation aldolique suivie de crotonisation

3.1 Aldolisation non dirigée

Formation d'aldol avec HO⁻ :

- Sous contrôle thermo
- Equilibrée Rdt = 50 à 60%
- catalyse basique HO⁻ (ou acide)
- Légèrement exothermique

Cétolisation de la propanone : formation de cétol, réaction endothermique très peu favorable, rdt < 10%. On peut augmenter le rendement avec le montage de Soxlet (cycles de remplissages + vidanges, le produit cétol s'accumule dans le ballon : il est séparé du

réactif qui réagit dans le compartiment de synthèse ($T_{eb,cétol} < T_{eb,cétone}$)

Réactions retour : rétro-aldolisation et rétro-cétolisation

Mécanisme en milieu basique Formation de l'énolate A/B peu favorable, mais il suffit d'en générer un peu pour lancer la réaction // AdN // A/B protonation de l'alcoolate (catalyseur régénéré)

Mécanisme en milieu acide Activation du dérivé carbonyle (tautomérie) // AdN // Déprotonation

Compétition si présence de dérivé halogéné :

- Si aldéhyde : compétition entre la C-alkylation et l'aldolisation : pas de C-alkylation sur les aldéhydes!!!
- Cétone : la cétolisation est très peu favorable donc non compétitive face à la C-alkylation

3.2 Aldolisation croisée

2 dérivés carbonyles différents par aldolisation :

- Pas de conditions = mélange (pas intéressant)
- dérivé carbonyle non énalisable, avec l'autre ajouté lentement pour limiter sa propre aldolisation
- Réaction en 2 temps : 100% d'énolate avec base $pK_a > 25$ puis ajout lent du deuxième réactif pour AdN

3.3 Crotonisation

Réaction très favorable qui suit une aldolisation ou cétolisation. Réaction sous contrôle thermodynamique (catalysa acide ou basique)

Condensation = aldolisation + crotonisation

Avec un aldéhyde, on obtient un crotonaldéhyde (aldéhyde α, β insaturé. Avec une cétone une cétone α, β insaturée

2 possibilités :

- réaction en 2 temps (obtention de l'aldol à basse T puis crotonisation)
- one pot chauffage sans isoler l'aldol

Crotonisation = déshydratation sous contrôle thermo : alcène le plus stable

Mécanisme en milieu basique : $E_{1,cb}$ (car ion énolate = base conjuguée de l'aldol) : passage par le carbanion : formation de l'ion énolate puis élimination

En milieu acide E_1 car passage par carbocation pour les secondaires ou tertiaires, ou E_2 pour I, II ou III

3.4 Analyse rétrosynthétique

Exemple de la cinnamon (=acétone + benzaldéhyde)

Réaction intramoléculaire : a lieu souvent en milieu très dilué. formation d'un cycle à 5 ou 6 favorisé (exemple hexan-2,5-one, pas de cycle à 3)

4 Réaction de Mickaël sur une α -énone

4.1 Réactivité d'une α -énone

α -énone = dérivé carbonyle α, β insaturé. Composé électrophile par le C du groupe carbonyle, mais également le C en β

Approche orbitale : BV : C2 et C4 sont électrophiles (souvent plus gros coeff sur C4, donc plus réactif sous contrôle frontalier)

2 types d'additions : 1,2 et 1,4 (obtient un dérivé carbonyle)

4.2 Bilan et caractéristiques de la réaction de Mickaël

Obtention d'un dérivé 1,5-dicarbonyle

Généralement en milieu basique (alcoolate)

Réaction entre α lpha-énone et ion énoate assez stable : addition 1.4

Exemple avec acide malonique, protégé sous forme de malonate de diéthyle, qui réagit sur une α -énone

4.3 Mécanisme

L'approche orbitale explique bien la réaction de Mickaël :

- formation de l'ion énoate = donneur de Mickaël
- AdN 1,4 sur l' α -énone = accepteur de Mickaël
- Protonation (régénération du catalyseur énoate)

4.4 Annélation de Robinson

Entre cétone et α -énone :

- Réaction de Mickaël
- Crotonisation

Exemple : stéroïdes

6 Autres formations de C=C

1 Wittig

Rabasso

2 Méthathèse des alcènes

Rabasso