

Nouvelles méthodes de création de liaisons C-C

Plan du chapitre

- I. Actions des organomagnésiens sur les époxydes
 - I.1. les époxydes
 - I.2. Synthèse d'alcool par action des RMgX sur les époxydes
- II. Actions des organomagnésiens sur les esters
- III. la réaction de Diels-Alder
 - III.1. Bilan et conditions expérimentales
 - III.2. Mécanisme - contrôle orbitalaire
 - III.3. Réactivité relative - Règle d'Alder
 - III.4. Régiosélectivité
 - III.5. Stéréosélectivité
 - a. Syn addition stéréospécifique
 - b. Règle de l'endo
 - III.6. Hétéro-Diels-Alder
 - III.7. Rétro Diels-Alder

La création de liaison C-C est un enjeu majeur en chimie organique car elle permet la construction de squelette carboné pour les molécules cibles. Pour l'instant, vous connaissez les méthodes suivantes :

- Action des organomagnésiens sur les aldéhydes, les cétones, le CO₂
- Substitution nucléophile du cyanure sur les halogénoalcanes (ou dérivés tosylés et mésylés)
- L'aldolisation (et la cétolisation), la C-alkylation et la réaction de Michael

De nombreuses molécules organiques d'intérêt présentent des structures polycycliques complexes et des centres stéréogènes tous parfaitement contrôlés. Les réactions de cycloaddition comme la réaction de Diels-Alder permettent un accès rapide et efficace à de telles structures avec un bon contrôle de stéréosélectivité. Cette réaction a été mise à profit lors de la synthèse de la strychnine par l'équipe de Rawal en 1994.

Pour la découverte et le développement méthodologique de la réaction de Diels-Alder, Otto Diels et Kurt Alder ont reçu le prix Nobel de chimie en 1950.

I. Actions Des Organomagnésiens Sur Les Époxydes

I.1. Les Époxydes

Époxyde

Un époxyde est un **étheroxyde cyclique** à trois atomes.



Nomenclature : pour signifier la présence de la fonction époxyde, on utilise le préfixe epoxy- précédé des n° des carbones qui portent la fonction

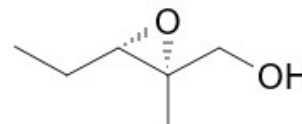
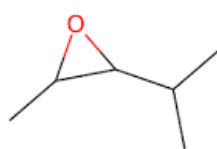
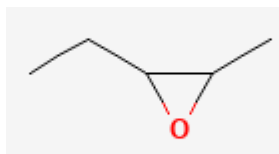


époxyéthane ou oxirane

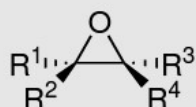


1,2-époxypropane

Application 1 : Nommer les composés suivants

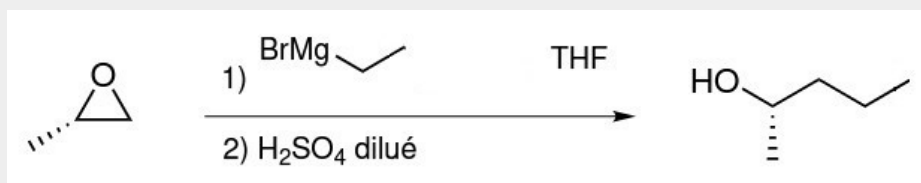


Réactivité : Angles, sites



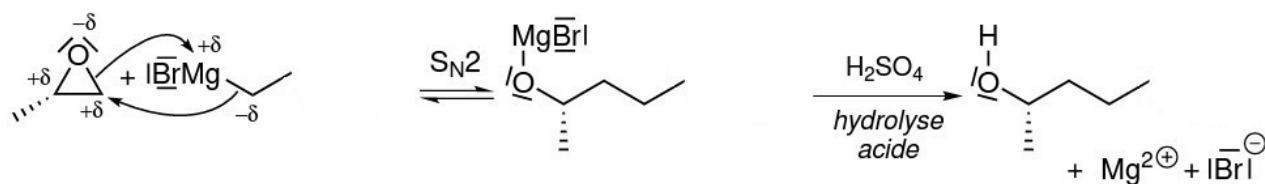
I.2. Synthèse D'alcool Par Action Des RMgX Sur Les Époxydes

Les époxydes sont des **électrophiles** qui réagissent avec des organomagnésiens mixtes par **SN₂** pour former un **alcool** tout en allongeant la chaîne carbonée de **deux atomes de carbone**.



Mécanisme

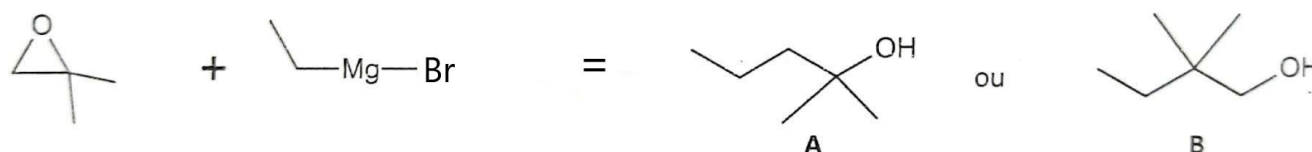
Le mécanisme procède par S_N2 de l'organomagnésien mixte suivie d'une hydrolyse



acide.

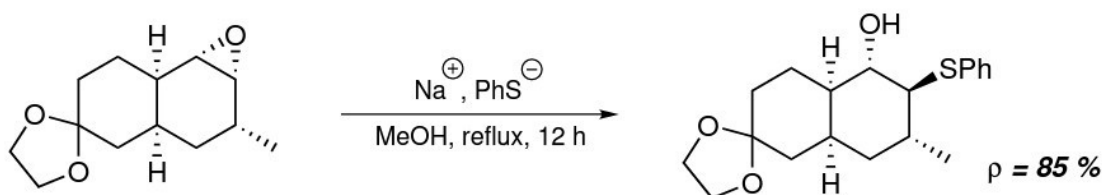
- L'organomagnésien est généralement synthétisé in situ avant la réaction
- On utilise en général une **solution diluée d'acide fort** (acide chlorhydrique HCl, acide sulfurique H_2SO_4 ,...). En cas de risque de dégradation du produit dans ces conditions, il est possible de réaliser l'hydrolyse acide avec une solution de chlorure d'ammonium NH_4Cl .
- L'hydrolyse acide a aussi pour but d'éviter la formation de $Mg(OH)_2$ qui gênerait lors de la récupération des produits
- La liaison O-Mg est partiellement ionique (écriture RO^- , MgX^+ parfois)

sélectivité

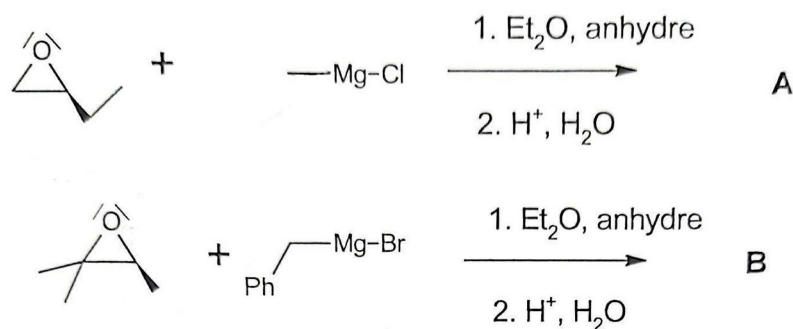


- Le composé A est obtenu majoritairement : la réaction est régiosélective
- L'organomagnésien mixte réagit sur le **carbone le moins encombré** de l'époxyde (contrôle stérique)
- Réaction en anti selon une **inversion de Walden**, ce qui explique la régio- et la stéréosélectivité observées.

Remarque : Tout nucléophile puissant (organolithien RLi , amine RNH_2 , amidure RNH , thiol RSH , thiolate RS^- , hydruure H^- ...) peut ouvrir un époxyde selon un mécanisme de type S_N2 sur le carbone le moins encombré.



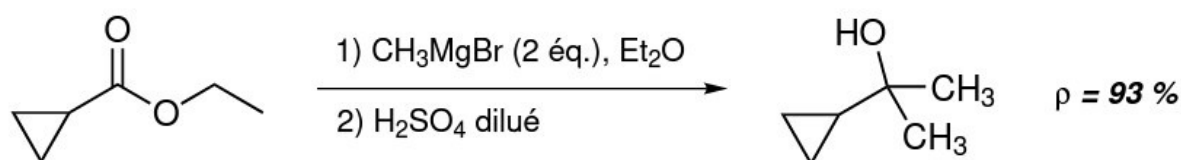
Application 2 : Dessiner les produits obtenus majoritairement lors des réactions suivantes :



Application 3 : Proposer une voie de synthèse pour le 2-méthylheptan-4-ol à partir du 1,2-époxy-pentane

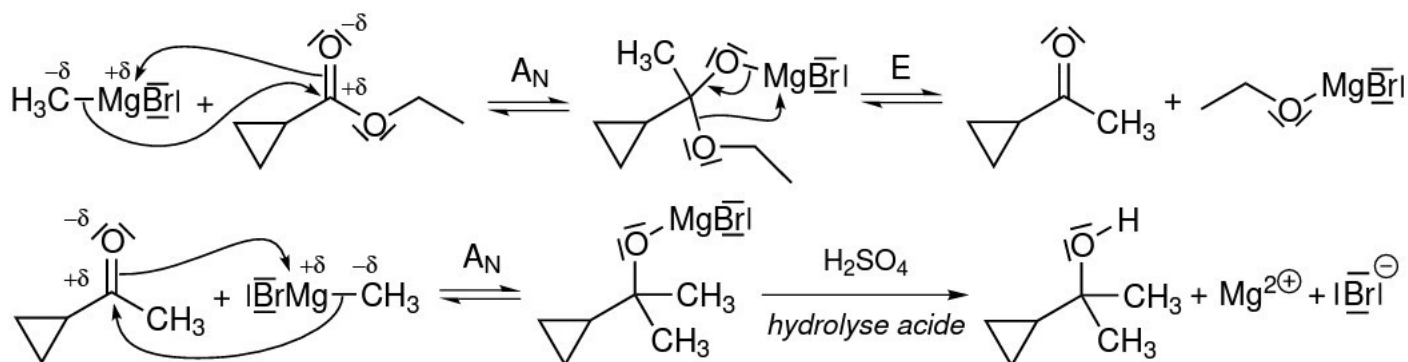
II. Actions Des Organomagnésiens Sur Les Esters

Les **esters** sont des **électrophiles** qui réagissent avec des **organomagnésiens** mixtes par une séquence AN/E suivi d'une AN pour former un **alcool tertiaire** avec **deux substituants identiques**.



La réaction nécessite 2 équivalents d'organomagnésien par équivalent d'ester

Mécanisme

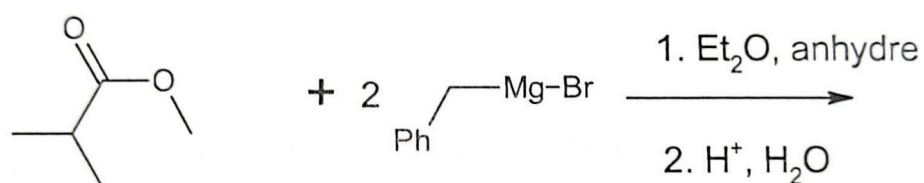


- On utilise en général une solution diluée d'acide fort pour l'hydrolyse (acide chlorhydrique HCl, acide sulfurique H₂SO₄,...). En cas de risque de dégradation du produit dans ces conditions (déshydratation intramoléculaire de l'alcool tertiaire obtenu), il est possible de réaliser l'hydrolyse acide avec une solution de chlorure d'ammonium NH₄Cl.
- Il n'est pas possible de s'arrêter à la cétone par l'emploi d'un équivalent d'organomagnésien mixte car la cétone, plus électrophile que l'ester, subit

préférentiellement l'addition nucléophile. La vitesse de réaction de l'étape 3 est supérieure à celle de l'étape 1.

- Cette réaction ne forme aucun carbone asymétrique (chaîne alkyle de l'organomagnésien ajoutée 2 fois). Il n'y a donc pas de stéréochimie pour cette réaction.
- L'intérêt de cette réaction est de former des alcools tertiaires encombrés, difficile à obtenir autrement

Application 4 : Représenter le produit de la réaction suivante :

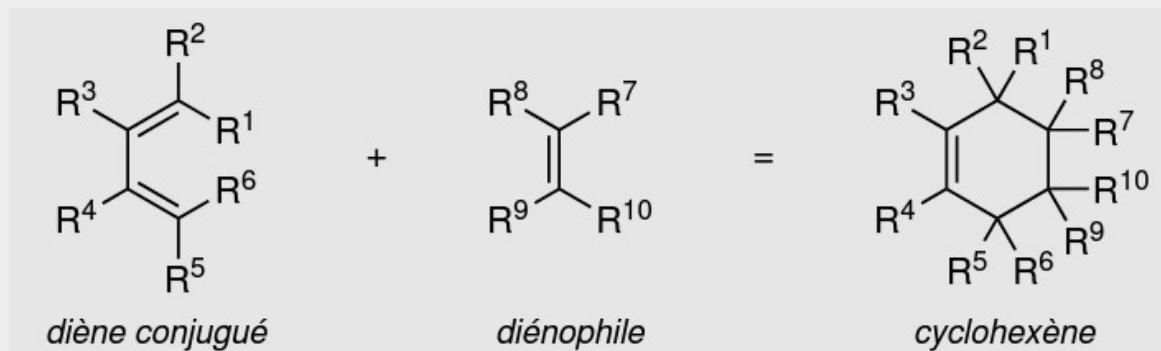


III. La Réaction De Diels-Alder

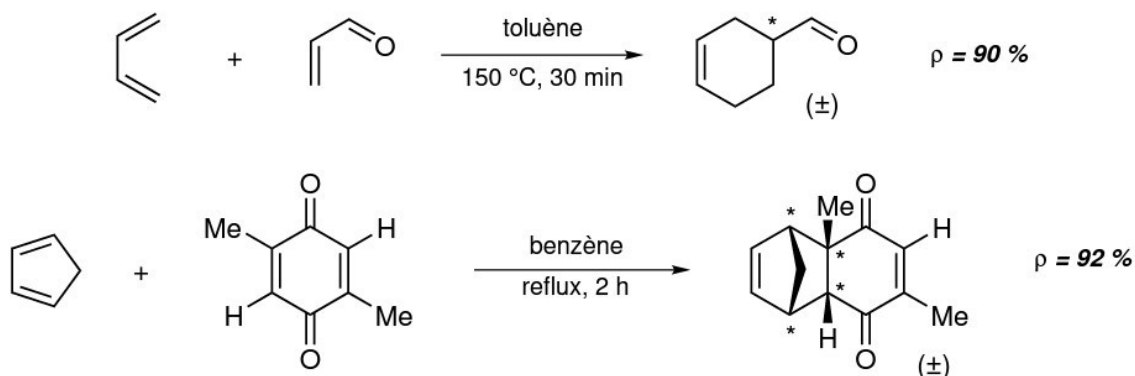
III.1. Bilan Et Conditions Expérimentales

Bilan de la réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une **cycloaddition [4+2]** entre un **diène conjugué** (système à **quatre électrons**) et un **alcène** (appelé ici **diénophile**) (système à **deux électrons**) pour donner une molécule possédant un motif **cyclohexène**.



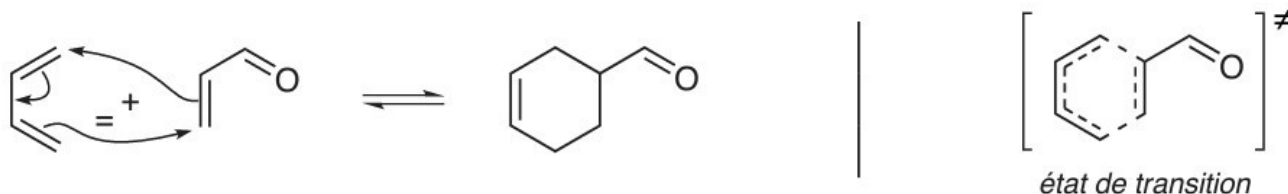
La réaction est généralement menée à **température ambiante ou en chauffant légèrement**, en **solvant aprotique apolaire** et présente d'excellents rendements.



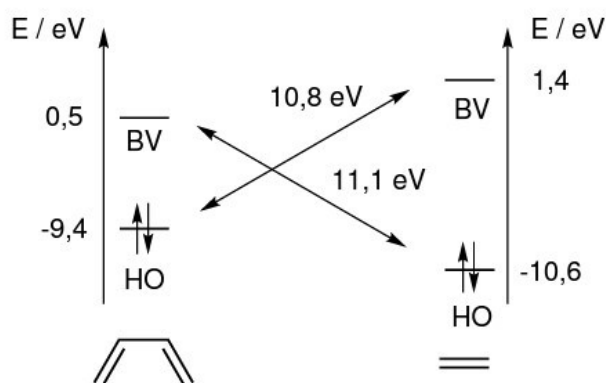
Remarque: La réaction entre le buta-1,3-diène et l'éthène pour former le cyclohexène présente un mauvais rendement. Elle conduit majoritairement au produit de dimérisation du buta-1,3-diène (cf. ADC 5).

III.2. Mécanisme - Contrôle Orbitalaire

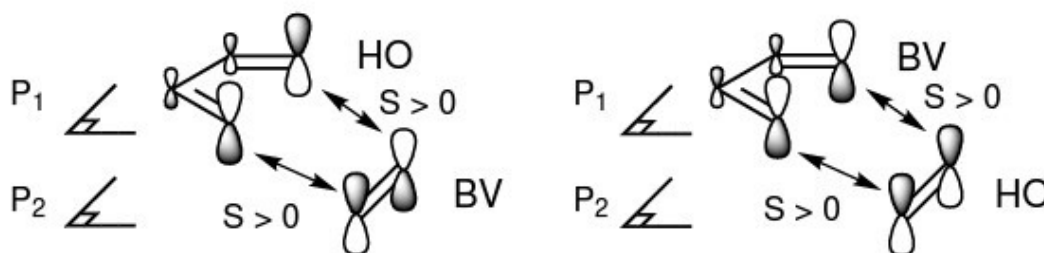
Les résultats expérimentaux excluent le passage par un intermédiaire radicalaire ou ionique. La réaction est **concertée** : elle se déroule en **une seule étape** via un état de transition à six centres.



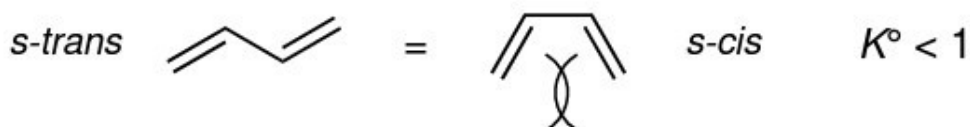
La réaction de Diels-Alder est le plus souvent **sous contrôle cinétique orbitalaire**. Considérons la réaction entre le buta-1,3-diène (diène conjugué) et l'éthène (diénophile).



L'interaction frontalière prépondérante est celle entre la HO du diène et la BV du diénophile. Les deux interactions sont **favorables** à la cycloaddition (4+2). Elles justifient l'établissement de **deux liaisons C-C** à la condition que les réactifs s'approchent selon **deux plans parallèles P_1 et P_2** (approche dite suprafaciale ou supra-supra).



La réaction n'a lieu que si le diène peut adopter la **conformation s-cis** où les deux C=C sont du même côté de la liaison C-C centrale (**moins stable** que la conformation s-trans).



Remarque: Cela explique :

- pourquoi beaucoup de réactions de Diels-Alder sont effectuées avec des diènes en conformation

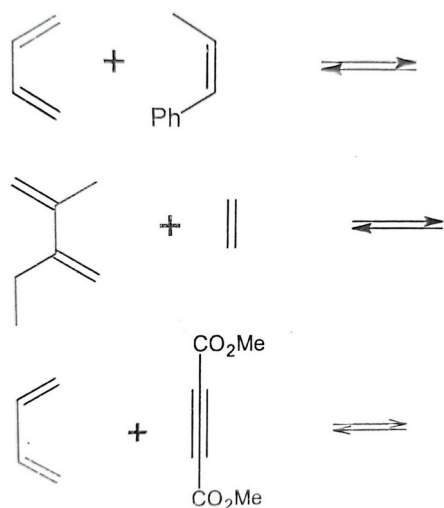
cyclopentadiène
"bloqué" en s-cis



bloquée en s-cis (cyclopentadiène par exemple).

- pourquoi la conformation s-trans est plus stable
- que l'interconversion s-trans \rightarrow s-cis nécessite le franchissement d'une barrière énergétique, suffisamment faible pour qu'un simple chauffage permette l'interconversion et donc la réaction de Diels-Alder

Application 5 : Représenter les produits des réactions suivantes en justifiant par le mécanisme



III.3. Réactivité Relative - Règle D'Alder

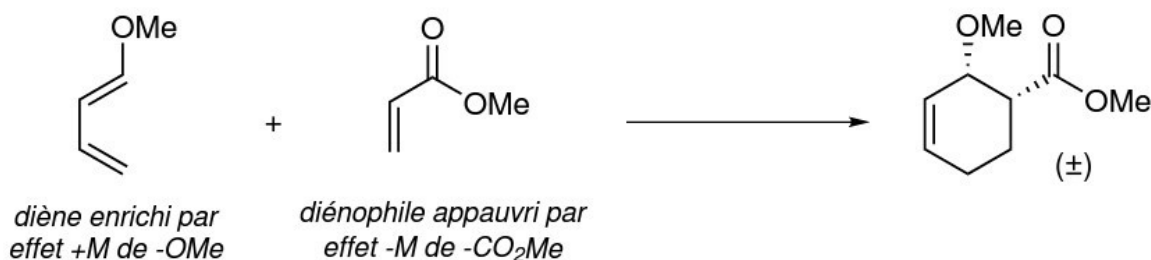
En fonction de la **substitution du diène et du diénophile**, la vitesse de la réaction et donc son rendement peuvent beaucoup varier.

Règle d'Alder

La réaction de Diels-Alder est d'autant plus facile que:

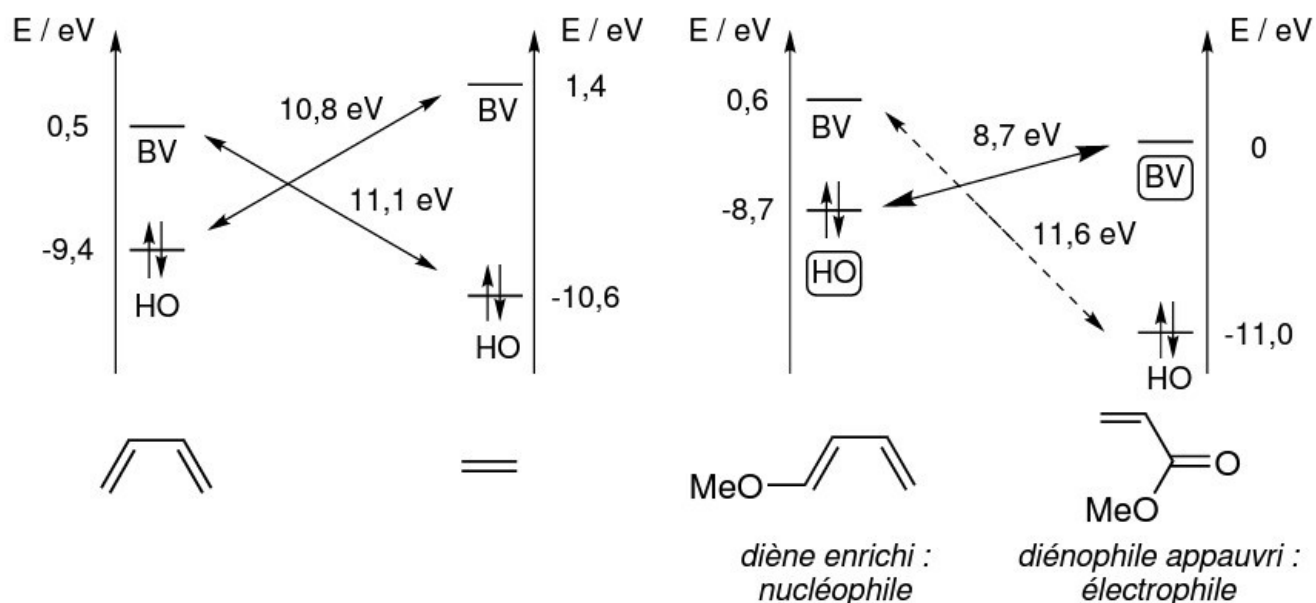
- le **diène** est **enrichi en électrons** (substitué par des **groupements donneurs**);
- le **diénophile** est **appauvri en électrons** (substitué par des **groupements attracteurs**).

Remarque: On dit alors que la réaction est en « demande électronique normale ». On peut rencontrer, plus rarement, la situation inverse (diène appauvri en électrons et diénophile enrichi en électrons). La réaction est alors en « demande électronique inverse ».



Interprétation orbitale

- Les **substituants donneurs** élèvent l'énergie des OM du diène et donc en particulier de la HO.
- Les **substituants attracteurs** abaissent l'énergie des OM du diénophile et donc en particulier de la BV.

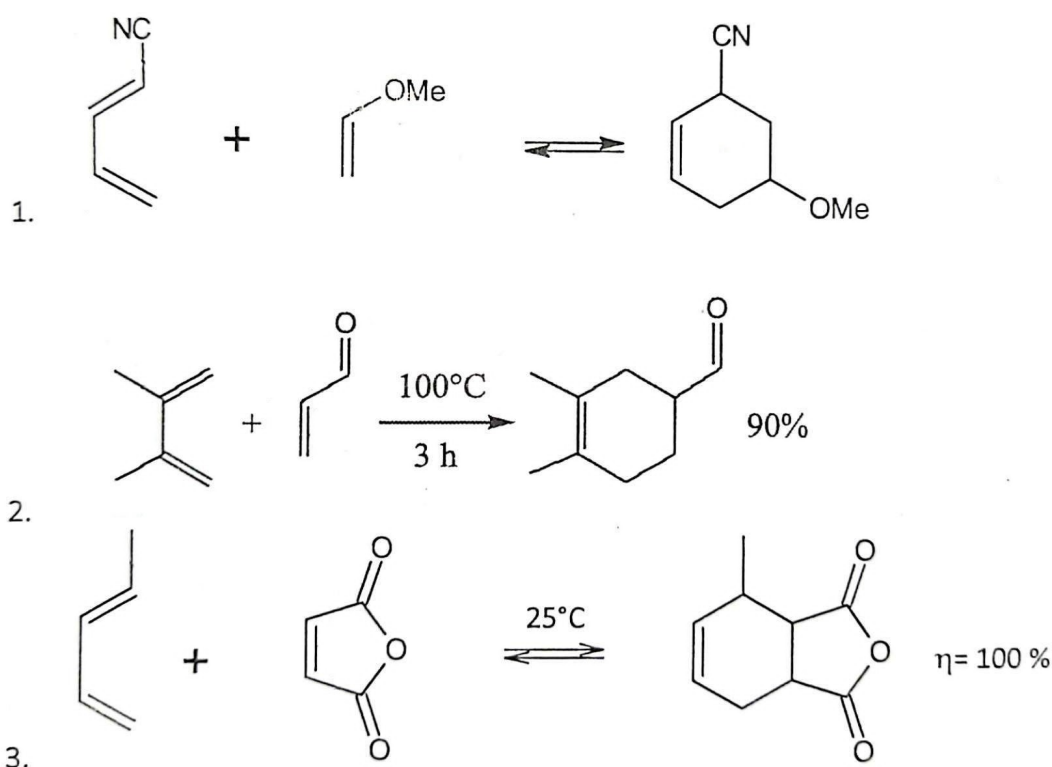


La HO du diène et la BV du diénophile sont **plus proches en énergie**, ce qui renforce leur interaction stabilisante et **accélère** la réaction.

Application 6 : Commenter les résultats expérimentaux suivants présentant les constantes de vitesse relatives de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et différents diénophiles

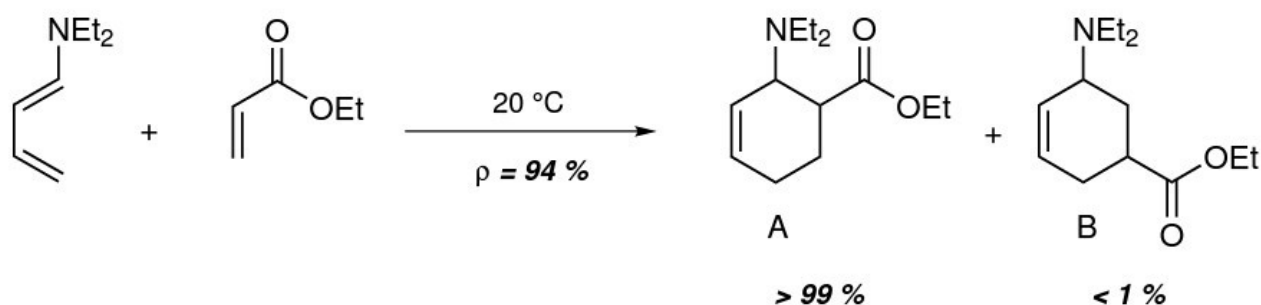
Diénophile	<chem>C#N</chem>	<chem>N#C-C#N</chem>	<chem>N#C-C#N</chem>	<chem>N#C-C#N</chem>
Constante de vitesse relative : $k_r = k_i/k_1$	1	$5 \cdot 10^3$	$5 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^6$

Application 7 : Pour chacune des réactions de Diels-Alder suivantes, indiquer si la demande électronique est normale ou inverse. Préciser si la réaction va plus vite ou moins vite que la réaction du butadiène et de l'éthène.



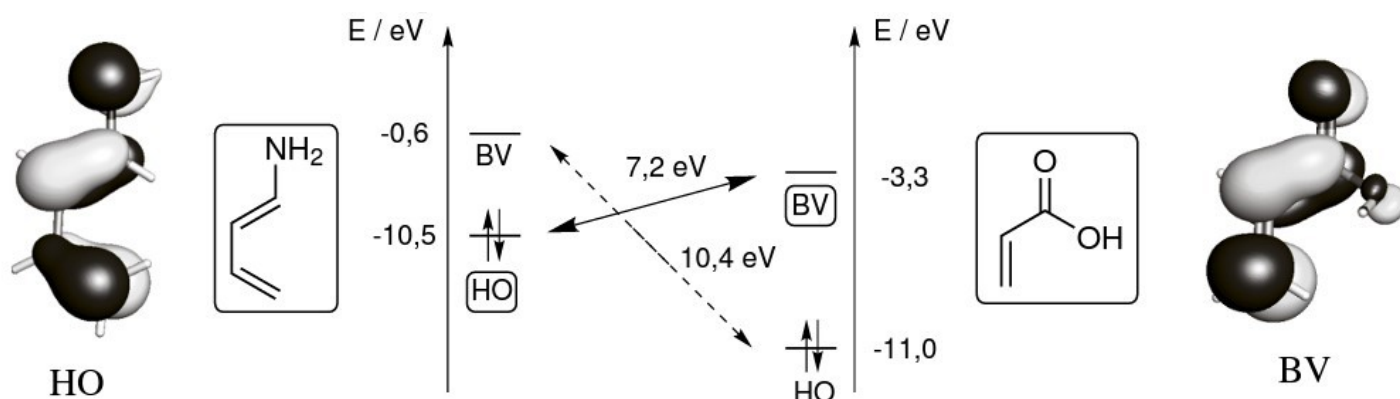
III.4. Régiosélectivité

Lorsque diène conjugué et diénophile sont dissymétriques, on constate expérimentalement que la réaction de Diels-Alder est régiosélective.



Interprétation orbitalaire

Les réactifs de l'exemple sont modélisés par des molécules plus simples dont les substituants possèdent des effets électroniques analogues.



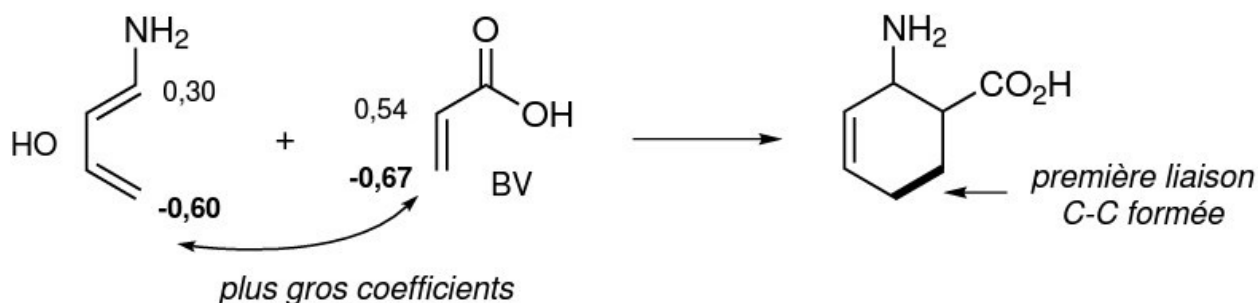
L'interaction prépondérante est celle entre la HO du diène et la BV du diénophile. La réaction suit la règle d'Alder (diène enrichi et diénophile appauvri).

Deux approches sont possibles conduisant aux deux **régioisomères**. Pour chaque approche, on peut estimer le recouvrement des orbitales frontalières (OF).

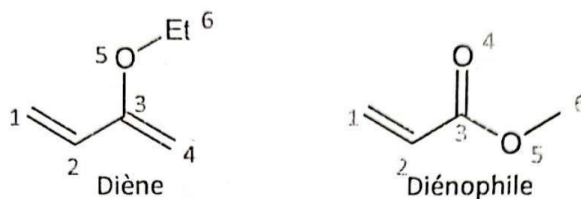
Approche menant à l'analogue de A	Approche menant à l'analogue de B
$S_{HO-BV} = (-0,67) \times (-0,60) + 0,30 \times 0,54 = 0,56$	$S_{HO-BV} = (-0,54) \times (-0,60) + 0,30 \times 0,67 = 0,53$

La première approche conduit à un **meilleur recouvrement des OF**: la réaction est plus rapide **sous contrôle cinétique orbitalaire** et l'analogue du produit A est donc **majoritaire**.

Il est possible de simplifier l'étude précédente en considérant que même si la réaction est **concertée**, une des liaisons C-C **se forme en premier** (réaction asynchrone). La liaison qui se forme en premier est celle entre les atomes **possédant les plus gros coefficients dans les OF**. Une fois que la formation de cette liaison est amorcée, **il n'y a plus de choix pour la seconde liaison**.



Application 8 : Quel est le composé majoritaire obtenu par la réaction de Diels-Alder entre les 2 composés suivants :

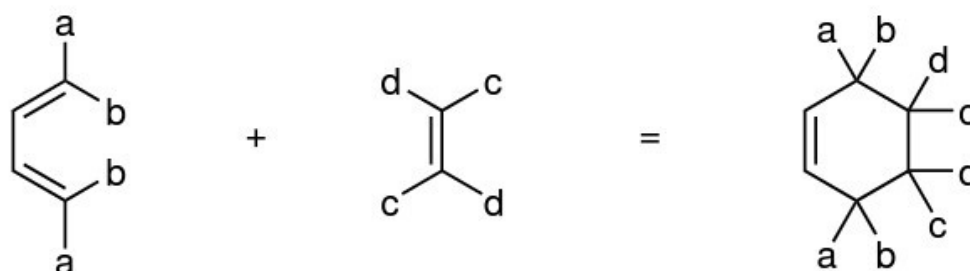


		Énergie	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
Diène	HO	$\alpha + 0,55 \beta$	- 0,51	- 0,28	0,36	0,65	- 0,27	0,19
	BV	$\alpha - 0,64 \beta$	- 0,62	0,40	0,36	- 0,56	- 0,10	0,04
Diénophile	HO	$\alpha + 0,99 \beta$	- 0,57	- 0,57	0,01	0,59	- 0,07	0,07
	BV	$\alpha - 0,44 \beta$	0,66	- 0,29	- 0,53	0,40	0,17	- 0,07

III.5. Stéréosélectivité

a. Syn addition stéréospécifique

On considère l'exemple formel suivant où les substituants sont choisis pour que la réaction ne soit pas régiosélective.

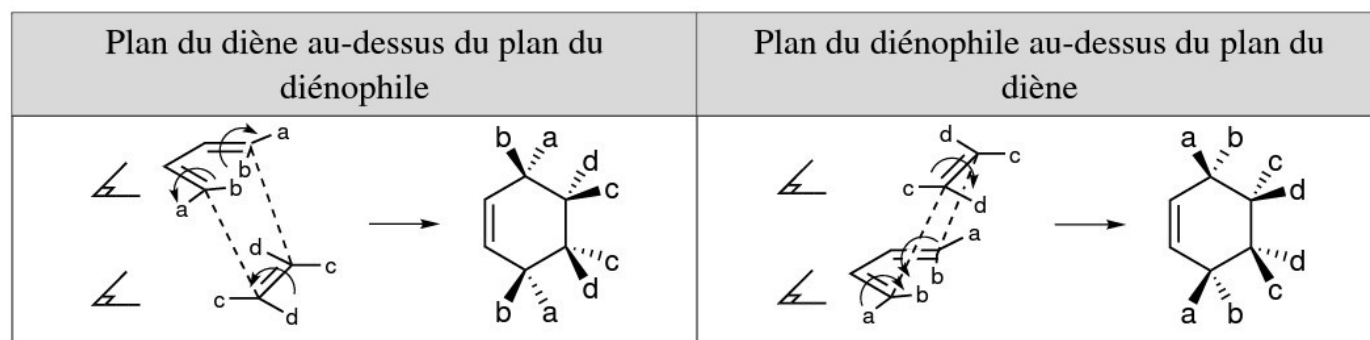


Vis à vis du diène

Le diène conjugué et le diénophile s'approchent selon deux plans parallèles mais il y a deux possibilités équivalentes, images l'une de l'autre dans un miroir plan.

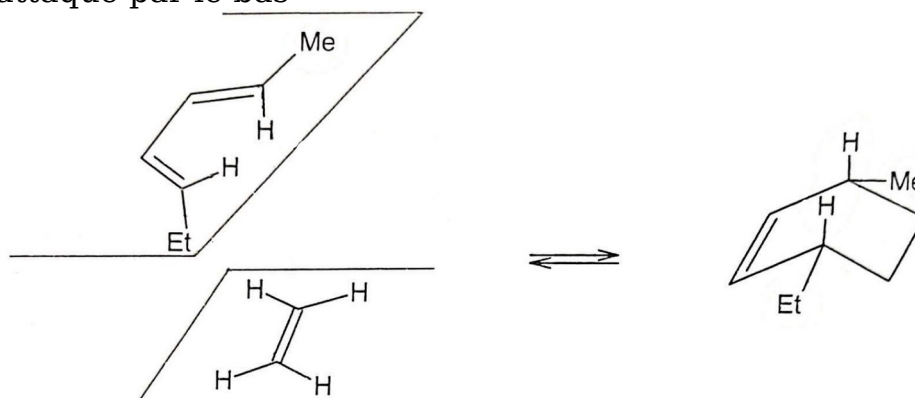
- plan du diène **au-dessus** du plan du diénophile;
- plan du diène **en dessous** du plan du diénophile.

Ces **deux approches** conduisent, selon la nature des substituants, à deux **énantiomères** (mélange racémique) ou à un **composé unique achiral** (mésé).

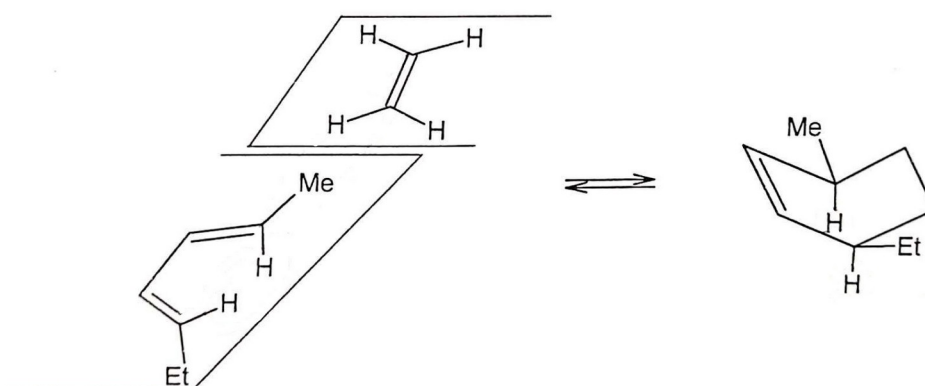


Prenons l'exemple de l'éthène et d'un diène possédant des doubles liaisons stéréogènes. 2 attaques sont possibles :

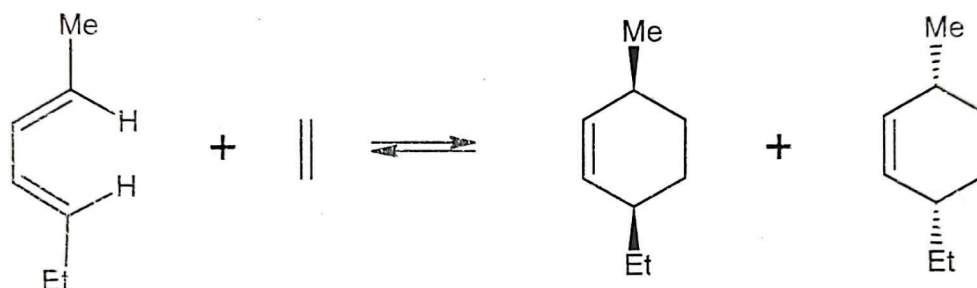
- L'éthène attaque par le bas



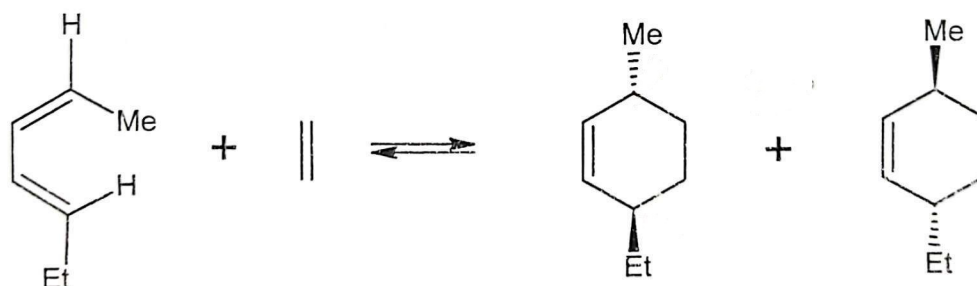
- L'éthène attaque par le haut



En notation Cram, on obtient



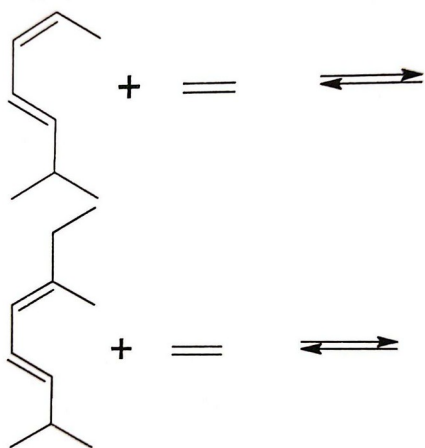
De la même manière, la réaction suivante donne



On remarque que 2 carbones asymétriques sont formés et que seuls 2 stéréoisomères sont obtenus sur les 4 possibles. De plus, 2 diastéréoisomères conduisent à des produits diastéréoisomères entre eux.

Dans les deux cas, on constate que les substituants **à l'extérieur** (où **à l'intérieur**) du **diène conjugué** en conformation s-cis se retrouvent du même côté du cycle sur le produit.

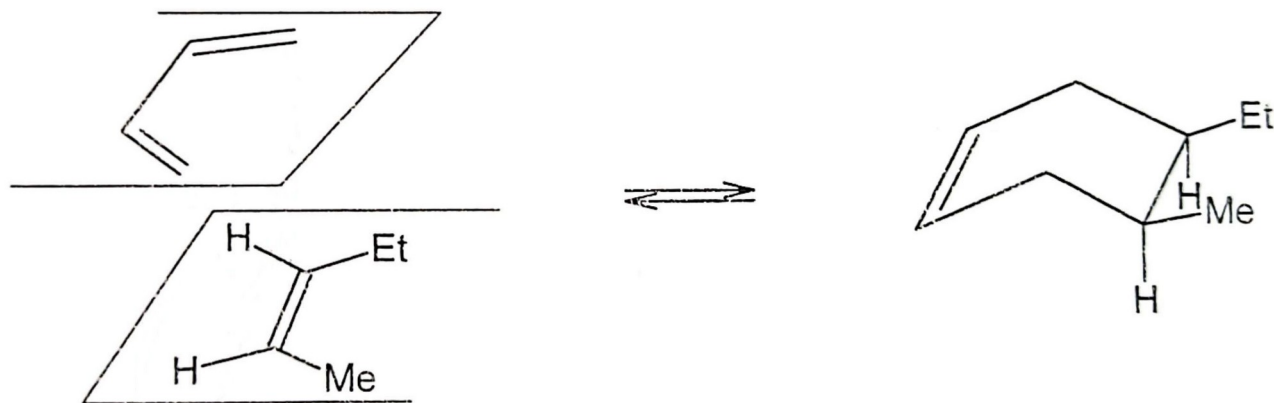
Application 9: Représenter les produits des réactions suivantes en tenant compte de la stéréochimie



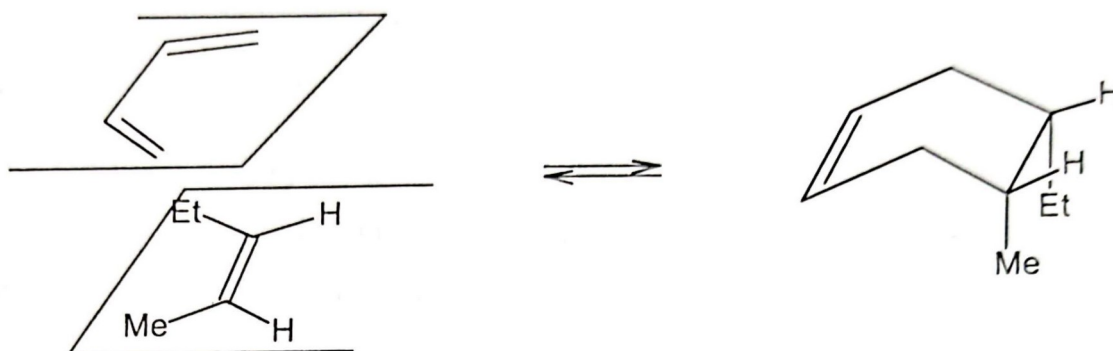
Vis à vis du diénophile

Lors de l'attaque du butadiène sur un diénophile stéréogène comme le (Z)-pent-2-ène, 2 attaques sont possibles.

- Une attaque où les hydrogènes arrivent au front de l'attaque

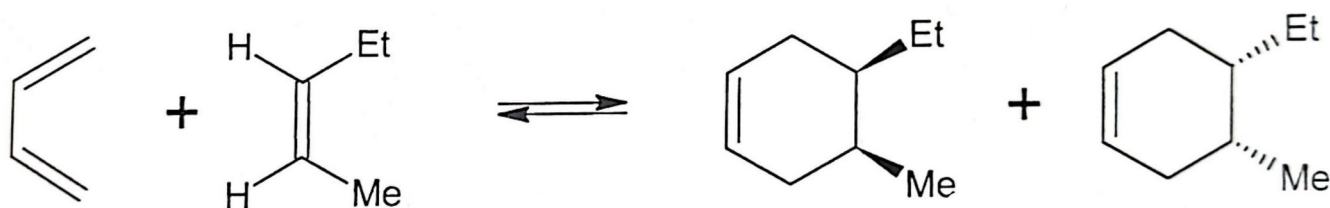


- Une attaque où les substituants arrivent au front de l'attaque

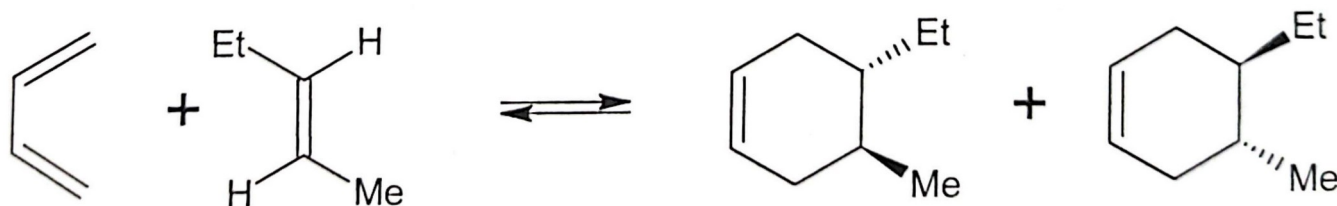


Une attaque de l'alcène par dessus conduirait aux mêmes stéréoisomères

En notation Cram, on obtient



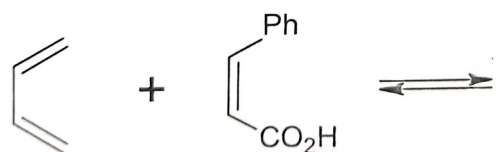
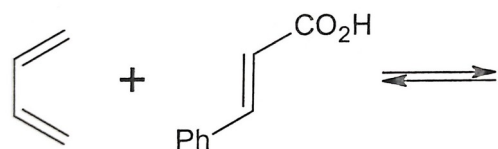
De la même manière, la réaction suivante donne



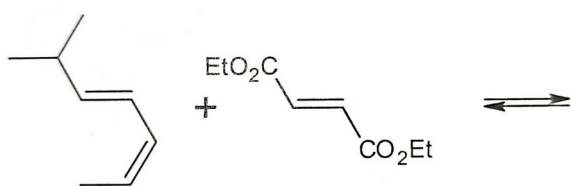
On remarque que 2 carbones asymétriques sont formés et que seuls 2 stéréoisomères sont obtenus sur les 4 possibles. De plus, 2 diastéréoisomères conduisent à des produits diastéréoisomères entre eux.

Dans les deux cas, on constate que les substituants du **même côté** de la **liaison C-C** du diénophile se retrouvent **du même côté** du cycle sur le produit

Application 10 : Représenter les produits des réactions suivantes en précisant la stéréochimie

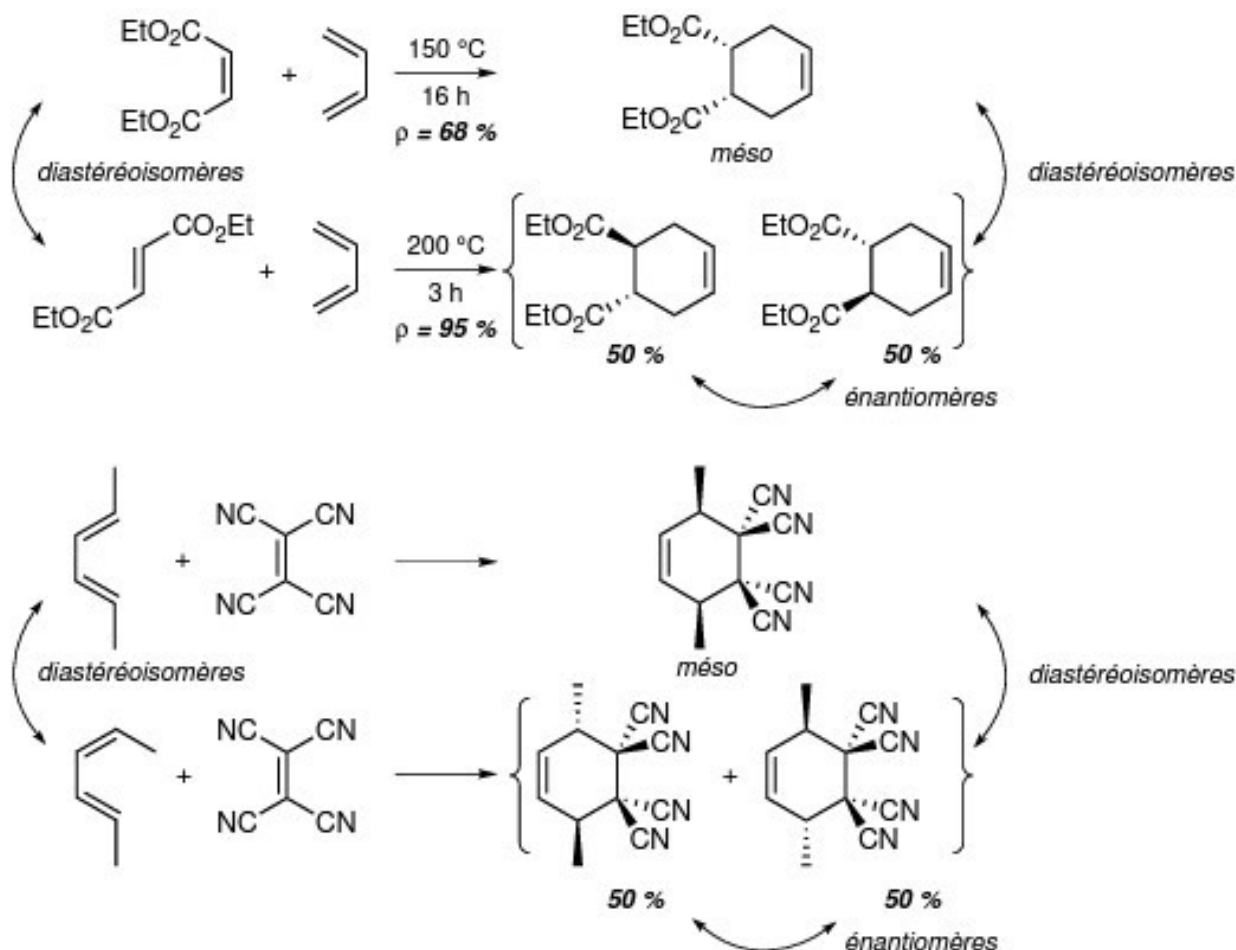


Application 11 : Représenter les produits des réactions suivantes en précisant la stéréochimie



Stéreo-spécificité syn

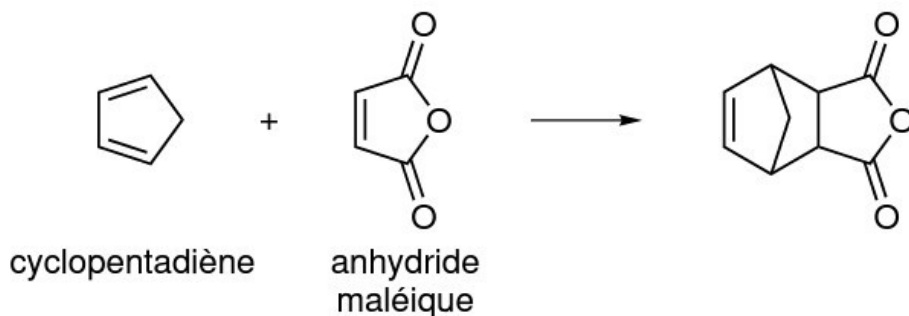
La réaction de Diels-Alder est une **syn addition**: **stéréospécifique (stéréosélective et diastéréospécifique)** par rapport au diène et **stéréospécifique (stéréosélective et diastéréospécifique)** par rapport au diénophile.



b. Règle de l'endo

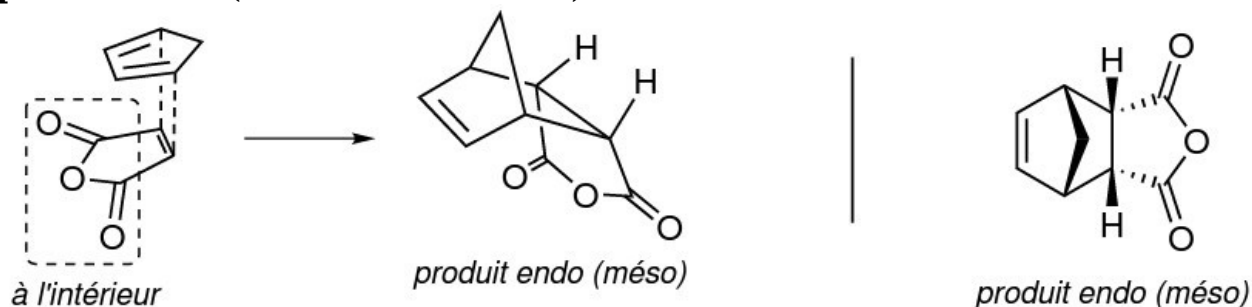
Lorsque l'alcène n'est pas **centro-symétrique**, il y a **deux possibilités** d'approche du diène vers le diénophile pour une même approche « au-dessus » ou « en dessous », ce qui conduit à une nouvelle stéréosélectivité.

Considérons la réaction entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique.

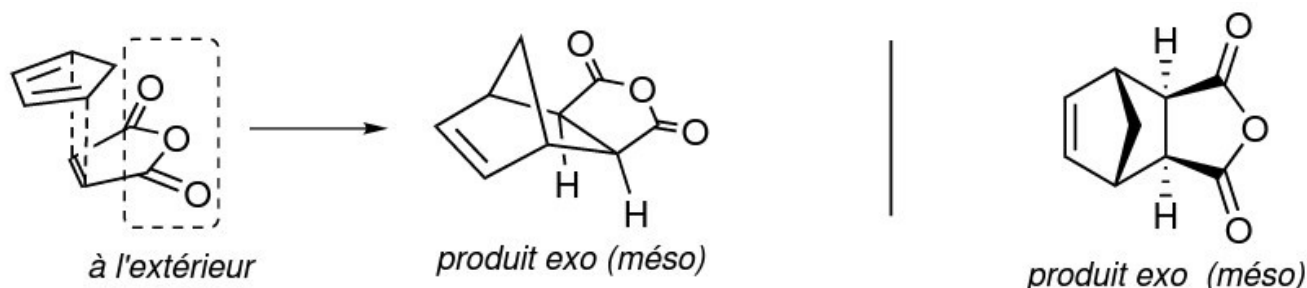


Deux approches où le diène arrive au-dessus sont possibles, donnant **deux diastéréoisomères** si les produits sont différents, un **composé méso** sinon.

● **Approche endo** (comme « intérieur »)



● **Approche exo** (comme « extérieur »)



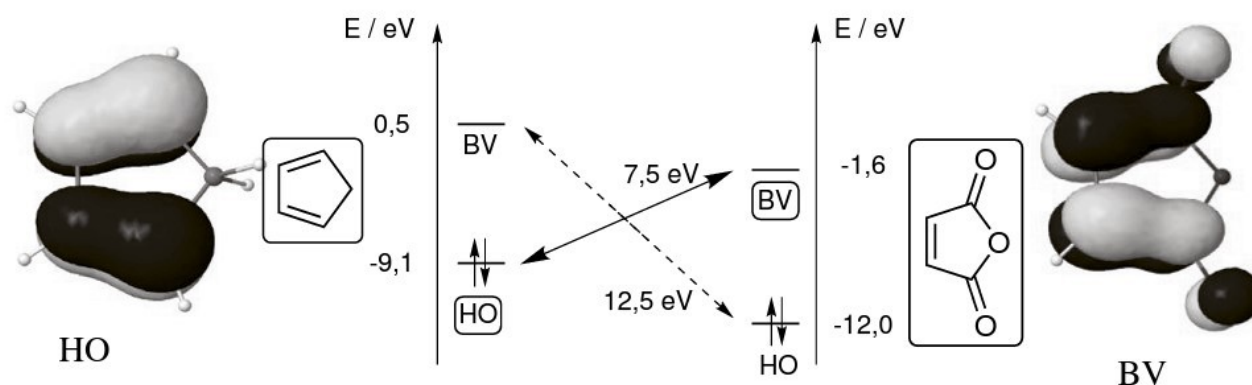
Remarque: Dans le cas présent, le produit endo comme le produit exo sont achiraux (méso). Ils sont identiques à ceux obtenus dans l'approche où le diène arrive en dessous.

Règle de l'endo

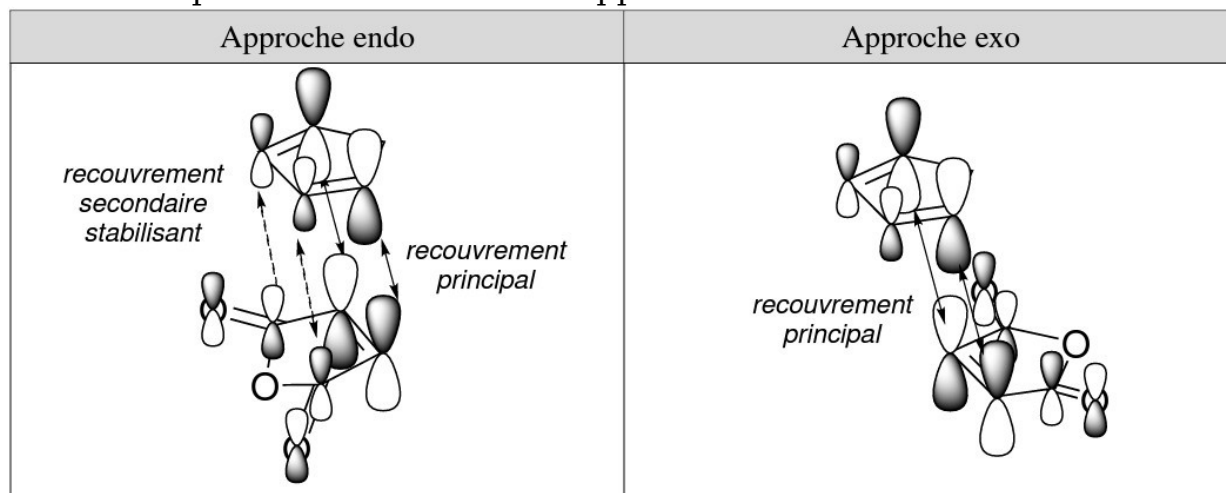
Sous contrôle cinétique, le produit endo est majoritaire par rapport au produit exo.

Remarque: Sous contrôle thermodynamique, il se trouve que le produit exo devient majoritaire car il est plus stable que le produit endo (qui est plus contraint stériquement).

La prépondérance du stéréoisomère endo en contrôle cinétique peut s'expliquer par un recouvrement plus intense des orbitales frontalières.

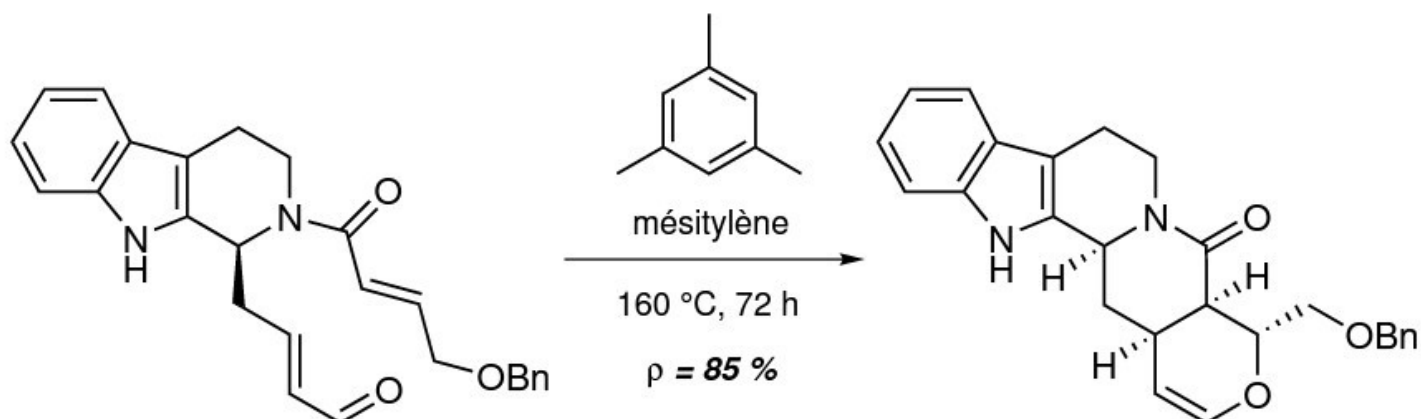


L'**approche endo** met en jeu un **recouvrement secondaire stabilisant**. Ce recouvrement ne peut avoir lieu lors de l'approche exo.



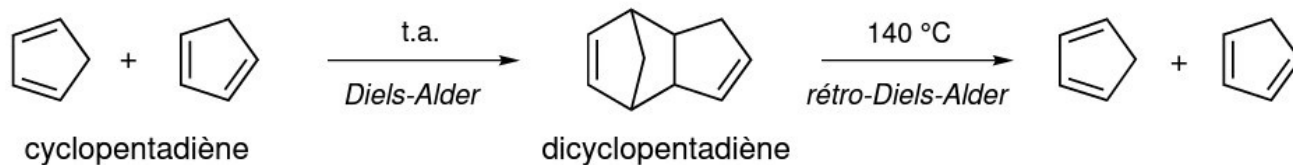
III.6. Hétéro-Diels-Alder

Les cycloadditions de Diels-Alder sont également réalisables avec des diènes ou des diénophiles dans lesquels au moins un atome de carbone est remplacé par un hétéroatome (azote, oxygène ou soufre le plus souvent). On les qualifie de réactions hétéro-Diels-Alder.

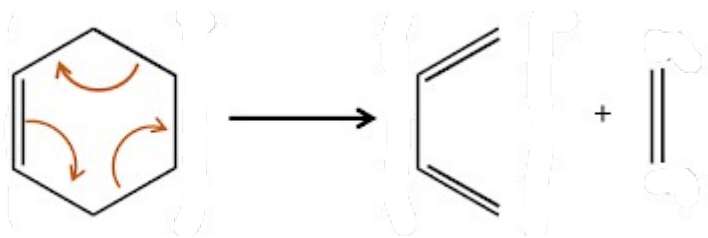


III.7. Rétro Diels-Alder

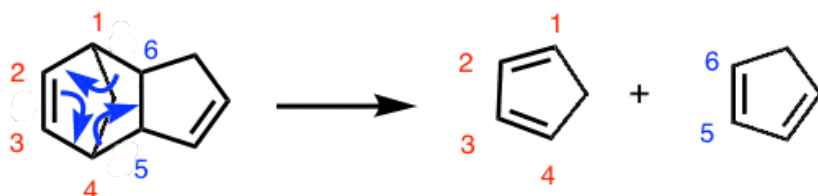
La réaction de Diels-Alder est **renversible**. Ainsi, sous certaines conditions, elle peut évoluer dans le **sens indirect**, on parle alors de réaction de **rétro-Diels-Alder**.



Remarque: Le cyclopentadiène est commercialisé sous forme de dimère (dicyclopentadiène). Pour l'utiliser, il faut craquer le dicyclopentadiène en le chauffant au-dessus de 140 °C pour favoriser la réaction de rétro-Diels-Alder.

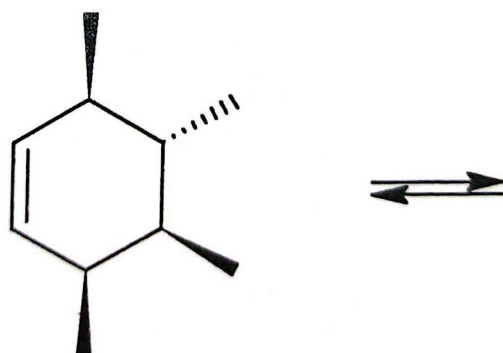
Mécanisme

Exemple du dicyclopentadiène



Cette réaction est souvent utile en rétrosynthèse.

Application 12 : Représenter les produits des réactions suivantes en précisant la stéréochimie



Application 13 : Proposer des réactifs permettant de synthétiser la molécule suivante à l'aide d'une réaction de Diels-Alder.

