

Master I : Chimie organique

Polycopié du cours



Dr. Thamere CHERIET

Ce polycopié comporte les notions essentielles des méthodes et stratégies en synthèse organique. Ce document est destiné principalement aux étudiants de Master I en chimie organique. Le but de ce polycopié est de fournir à l'étudiant les bases nécessaires, permettant de faire introduire les étudiants aux notions de bases de la synthèse organique, et par la suite les différentes réactions de synthèse qui sont indispensables dans la production des molécules bioactifs très utilisées dans le domaine pharmaceutique. Ce polycopié comprend six chapitres, le premier est consacré aux notions de stratégies de synthèse (protection fonctionnelle, rétrosynthèse et planification, réactions tandem et multi composants), le second chapitre traitera création des liaisons carbone-carbone, en utilisant les différents méthodes de synthèse (chimie des énolates et azaénolates; alkylation, β -hydroxyalkylation et réactions apparentées; acylation, aldolisation-crotonisation; additions de Michael; alkyldénation; cycloadditions - réactions concertées). Le troisième chapitre concerne la création des liaisons carbone-hétéroatome (oxydation et réduction). Le quatrième chapitre est sur la chimie aromatique et comment créer des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (X). Le cinquième chapitre rassemble les différentes méthodes de synthèse et réactivité en série hétérocyclique aromatique pour synthétiser pyridine, quinoléine, furane, thiophène, pyrrole, indole et bis-1H-indole, alors que le dernier chapitre offre une démonstration sur la synthèse multi-étapes des molécules complexes de produits naturels et de nouvelles molécules organiques.

L'auteur remercie à l'avance les lecteurs qui voudront bien lui faire part des remarques et critiques que leur a inspirés la lecture de ce polycopié et souhaite que ce polycopié pourra fournir à l'étudiant les informations nécessaires pour l'étude de l'extraction et séparation.

L'auteur
Thamere CHERIET

Liste des abréviations

A			
Ac	acétyle	HIO ₄	acide periodique
AcOH	acide acétique	HgCl ₂	chlorure de mercure (II)
AlCl ₃	chlorure d'aluminium	HNO ₃	acide nitrique
Ag	argent	H ₂ O	eau
B		H ₂ O ₂	peroxyde d'hydrogène
BF ₃	trifluorure de bore	H ₃ O ⁺	ion hydronium
BH ₃	borane	H ₂ SO ₄	acide sulfurique
Br	brome	H ₂ SO ₅	acide peroxymonosulfurique
Br ₂	dibrome	I	
C		I ₂	diiode
CaO	oxyde de calcium	IR	infra-rouge
CCl ₄	tétrachlorométhane	K	
CCM	chromatographie sur couche mince	K	potassium
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane	K ₂ CO ₃	carbonate de potassium
CH ₃ Cl	chloroforme	K ₂ CrO ₇	dichromate de potassium
CH ₃ CN	acétonitrile	KH	hydrure de potassium
CH ₃ I	iodométhane	KMnO ₄	permanganate de potassium
C ₆ H ₁₂ O ₆	glucose	KNH ₂	amidure de potassium
Cl	chlore	KOH	hydroxyde de potassium
Cl ₂	dichlore	L	
ClSO ₃ H	acide chlorosulfonique	LDA	Litium DiisopropylAmide
CO	carbonyle	LHMPS	Litium HexaMéthyldisilasane
CO ₂	dioxyde de carbone	Li	lithium
CO ₃ Ca	carbonate de calcium	LiAlH ₄	tétrahydroaluminate de lithium
CrO ₃	trioxyde de chrome	LTMP	Litium TétraméthylPipéridine
CrO ₂ Cl ₂	chlorure de chromyle	M	
CS ₂	disulfure de carbone	MCRs	réactions à composants multiples
CuCl ₂	chlorure de cuivre (II)	<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
D		Me	méthyle
DMS	diméthylsulfate	MeOH	méthanol
DMSO	diméthylsulfoxyde	Mg	magnésium
E		MgCl ₂	chlorure de magnésium
EtOH	éthanol	MMPP	Magnésium Mono PeroxyPhtalate
EtONa	éthanolate de sodium	MnO ₂	dioxyde de manganèse
F		Mn(OAc) ₂	acétate de manganèse (II)
F	fluor	Mol	mole
FeBr ₃	bromure de fer (III)	N	
FeCl ₃	chlorure de fer (III)	Na	sodium
Fr	Francium	NaBH ₄	tétrahydroborate de sodium
H		NaCN	cyanure de sodium
H ⁺	hydron	NaH	hydrure de sodium
HCl	acide chlorhydrique	NaIO ₄	periodate de sodium
HCN	cyanure d'hydrogène	NaNH ₂	amidure de sodium
H ₂ CrO ₄	acide chromique	NaOH	hydroxyde de sodium
		Na ₂ SO ₃	sulfite de sodium

NH ₃	ammoniac	RMN	résonance magnétique nucléaire
Ni	nickel	RuCl ₃	chlorure de ruthénium (III)
NO ₂	dioxyde d'azote	S	
O		S	soufre
O ₃	ozone	SeO ₂	dioxyde de sélénium
OH	hydroxyle	Si(CH ₃) ₄	tétraméthylsilane
OMe	méthoxyle	SO ₃	trioxyde de soufre
OsO ₄	tétraoxyde d'osmium	T	
OX	oxydation	<i>t</i> BuOK	tert-butylate de potassium
P		THF	tétrahydrofurane
PBG	porphobilinogène	U	
Pb(OAc) ₄	tétra-acétate de plomb	UV	ultra-violet
PdCl ₂	dichlorure de palladium	X	
Pd	palladium	X	hétéroatome
Ph ₃ P	triphénylphosphine	Z	
P ₂ O ₅	hémipentaoxyde de phosphore	ZnCl ₂	chlorure de zinc
R		Zn	zinc
RCO ₃ H	acide peroxyacétylique	#	
Red	réduction	Δ	chaleur

Le contenu de la matière

Introduction général	1
Chapitre I : Notions de stratégies de synthèse	
I.1. Stratégie de la synthèse organique	3
I.1.1. Les étapes d'une synthèse organique	4
I.1.1.1. Le choix des techniques	4
a) Les dispositifs expérimentaux	4
b) Intérêt du montage	5
I.1.1.2. Les techniques d'extraction	5
a) Extraction liquide - liquide	5
b) Filtration sous vide	6
c) L'évaporateur rotatif	6
I.1.1.3. Les techniques de purification	6
a) La distillation	6
b) La recristallisation	7
c) La chromatographie sur colonne	7
I.1.1.4. L'identification	7
I.1.1.5. Calcul d'un rendement	7
I.1.2. Modification de la réactivité	8
I.1.2.1. Électronégativité	8
I.1.2.2. Polarisation d'une liaison	8
I.1.2.3. Les sites donneurs ou accepteurs de doublet d'électrons	9
a) Sites donneurs de doublet d'électrons	9
b) Sites accepteurs de doublet d'électrons	10
I.1.2.4. Mouvement des doublets électroniques	10
a) Mécanisme d'une réaction	10
b) Étude de quelques réactions	10
Réaction d'élimination	10
Alkylation des amines	11
Saponification des esters	11
I.1.3. protection fonctionnelle	11
a) Protection du groupe A	12
b) Transformation du groupe B en groupe C	12
c) Déprotection du groupe A-P	12
I.1.4. inversion de polarité	13
I.1.4.1. Inversion de la Polarité du Groupe Carbonyle	13
I.1.4.2. Application aux énones	14
I.1.4.3. Application aux amines	15
I.2. Rétrosynthèse et planification	15
I.2.1. Mode de rupture de liaisons	15

I.2.2. Préceptes de bonnes déconnexions	16
I.3. Réactions tandem, multi composants, sur phase solide	16
I.3.1. Réaction tandem	16
I.3.1.1. Les réactions tandem appliquées à la synthèse de produits naturels	16
I.3.1.2. Réactions tandem combinant une réaction de Diels-Alder et un réarrangement sigmatropique	17
a) Processus tandem réarrangement sigmatropique / réaction de Diels-Alder intramoléculaire	17
b) Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique de la partie diénophile	18
I.3.2. Réaction multi-composants (réactions à composants multiples MCRs)	18
I.3.2.1. Réaction de Strecker	18
I.3.2.2. Réaction de Hantzsch	19
I.3.2.3. Réaction de Radziszewski	19
I.3.2.4. Réaction de Mannich	20
I.3.3. Réaction sur phase solide	20

Chapitre II : Aménagement du squelette : création des liaisons carbone-carbone

II.1. Chimie des énolates et aza énolates	23
II.1.1. Préparation des énolates et aza énolates	23
II.1.1.1. énolate	23
II.1.1.2. aza énolates	24
II.1.2. Déplacement de l'équilibre	24
II.1.3. Régiosélectivité lors de la formation des énolates	25
II.1.4. Stéréosélectivité	25
II.1.5. Autres méthodes de production des énolates	26
a) Clivage d'éthers d'énols silylés	26
b) Clivage d'acétate d'énol	26
c) Réduction des énones	26
II.2. Alkylation, β -hydroxyalkylation et réactions apparentées	26
II.2.1. Alkylation des énolates bisactivés	26
II.2.2. Alkylation directe	27
II.2.2.1. Alkylation des cétones et des aldéhydes	27
II.2.2.2. Alkylation des esters	28
II.2.2.3. Alkylation des acides carboxyliques	28
II.2.2.4. Alkylation asymétrique des dérivés d'acide	29
II.2.2.5. Alkylation des nitriles	29
II.2.2.6. Alkylation des dianions	29
II.3. Acylation, aldolisation-crotonisation	30
II.3.1. Acylation d'énolates par des esters	30
II.3.1.1. La condensation d'ester de Claisen et d'autres auto-condensations	30
II.3.1.2. Acylation intramoléculaire: la réaction de Dieckmann	30
II.3.1.3. Condensations d'ester croisées	31
II.3.1.4. Des réactifs Esters qui ne peuvent pas énoles	32
II.3.1.5. Condensations croisées d'ester de Claisen entre deux esters différents	32
II.3.1.6. Condensations de Claisen entre cétones et esters	32

II.3.2. L'acylation des énamines et aza-énolates	33
II.4. Additions de Michael	34
II.5. Alkylidénation	35
II.6. Cycloadditions - Réactions concertées	35
II.6.1. Cycloaddition [2+2]	35
II.6.2. Cycloaddition [3+2]	35
II.6.3. Cycloaddition [4+2]	37
II.6.3.1. Diels-Alder	37
II.6.3.2. Réaction «ène»	37

Chapitre III : Aménagement fonctionnel : création des liaisons carbone-hétéroatome

III.1. Oxydation	39
III.1.1. transformation C-H/C-O	39
III.1.1.1. Les réactions impliquant la rupture d'une liaison C-C	39
a) Oxydation par le tétraoxyde de ruthénium	39
b) Coupure de la liaison C-C dans le cas des diols	40
c) Coupure d'une double liaison C-C par l'ozone (O ₃)	41
III.1.1.2. Les réactions impliquant le remplacement d'un atome H par un atome O	41
a) Oxydation des composés aromatiques	41
b) Oxydation des oléfines en aldéhyde ou cétone	42
III.1.2. transformation C-Y/C-X	43
III.1.2.1. Les réactions dans lesquelles un atome d'oxygène est ajouté au substrat	43
a) Réaction de Baeyer-Villiger	43
b) Oxacyclopropane	44
c) Réaction de MMPP	44
d) Oxydation par dioxyde de sélénium	45
III.2. Réduction : transformation C-Y/C-H et transformation C=Y/C(H)Y	45
III.2.1. Le remplacement d'un halogène par un hydrogène	47
a) Réduction d'un dérivé halogéné par LiAlH ₄	47
b) Ouverture d'un époxyde par un nucléophile 'H ⁻ '	47
c) Réduction asymétrique	47
III.2.2. Réduction d'un dérivé halogéné	48
a) par action d'un hydruure selon un mécanisme de type SN ₂	48
b) par le nickel de Raney	48
c) par le Zinc	48
d) par action des métaux dissout	48
III.2.3. Réduction suivant un processus radicalaire	48
III.2.4. Réaction de Kolbe	49
III.2.5. Réduction des doubles liaisons en simples liaisons	51

Chapitre IV : Chimie aromatique

IV.1. Création de liaisons C-C	54
IV.1.1. Alkylation de Friedel-Crafts	54
IV.1.1.1. Principe	54
IV.1.1.2. les différentes réactions	54

IV.1.1.3. Inconvénients de l'alkylation de Friedel et Crafts	55
a) Polyalkylation sous contrôle thermodynamique	55
b) b) Obtention de composés réarrangés	56
IV.1.2. Acylation de Friedel et Crafts	56
IV.1.3. Réaction de Gatterman	56
IV.1.4. Réaction de Gatterman-Koch	57
IV.2. Création de liaisons C-X	57
IV.2.1. Nitration	57
IV.2.2. Sulfonation	59
IV.2.2.1. Sulfonation d'un cycle benzénique	59
IV.2.2.2. Sulfonation d'un cycle naphthalénique	60
IV.2.2.3. Sulfonation d'un cycle anthraquinonique	60
IV.2.2.4. Polysulfonation	61
IV.2.2.5. Autres méthodes de sulfonation	61
a) Substitution d'un halogène	61
b) b) Substitution d'un groupe diazoïque	61
c) Oxydation des sulfures	61
IV.2.3. Halogénéation	62
IV.2.3.1. Chlorination	62
IV.2.3.2. Bromination	62
IV.2.3.3. Iodination	62

Chapitre V : Synthèse et réactivité en série hétérocyclique aromatique

V.1. Pyridine	64
V.1.1. Propriétés chimiques	65
V.1.1.1. Caractères aromatique et basique de la pyridine	66
V.1.2. Synthèse de la pyridine	66
V.1.2.1. À partir d'aldéhyde, de composé 1,3-dicarbonyle et d'ammoniac	65
V.1.2.2. À partir de composés 1,3-dicarbonyles et de 3-aminoènonés ou nitriles	67
V.1.2.3. À partir de composés 1,5-dicarbonyles et de leurs dérivés insaturés	68
V.1.1.4. À partir des furanes	70
V.1.1.5. À partir des pyrroles	70
V.1.1.6. Par cycloaddition	71
V.1.1.7. Réaction de cooligomérisation entre nitriles et acétylène	72
V.2. Quinoléine	72
V.2.1. Synthèse de quinoléine	72
V.2.1.1. À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonyles	72
V.2.1.2. À partir d'imines aromatiques ou bases de Schiff et d'alkynes	74
V.2.1.3. Par transformation d'autres hétérocycles	74
V.2.1.4. À partir d' <i>O</i> -acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle	74
V.3. furane	76
V.3.1. Synthèse de furane	77
V.3.1.1. À partir des sucres	77
V.3.1.2. À partir de composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés	78
V.3.1.3. À partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés	78
V.3.1.4. Cyclisation de cétones alléniques	79

V.3.1.5. Par la réaction de Diels-Alder effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3 oxazoles	79
V.3.1.6. À partir de 1,4-dicétones	80
V.4. thiophène	80
V.4.1. synthèse de thiophène	81
V.4.1.1. À partir de butane, butadiène ou butènes, et de soufre	81
V.4.1.2. À partir d'acétylène ou de 1,3-diynes	82
V.4.1.3. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonyles ou les aldéhydes (3-chlorovinyles, en présence d'une base	82
V.4.1.4. Réactions des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium	83
V.5. pyrrole	83
V.5.1. synthèse de pyrrole	84
V.5.1.1. À partir d' α -halogénéocétones et d'esters β -cétoniques, par réactions avec l'ammoniac ou des amines primaires	84
V.5.1.2. À partir d' α -aminocétones ou α -aminoesters, et de composés 1,3-dicarbonylés (synthèse de Knorr)	84
V.5.1.3. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycinates	85
V.5.1.4. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d' α -aminocétone	86
V.6. indole	86
V.6.1. synthèse de l'indole	87
V.6.1.1. À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones (reaction de Fischer)	87
V.6.1.2. À partir des ortho-(2-oxoalkyl) anilines	88
V.6.1.3. À partir d'ortho-alkylanilides	89
V.6.1.4. À partir de composés α -arylamino-carbonylés	90
V.6.1.5. À partir d'une para-quinone et d'une énamine	91
V.6.1.6. À partir de sulfinamides	92
V.6.1.7. Réactions catalysées par le palladium	92
a) Réaction de Mori et Ban	92
b) Réaction d'Hegedus	93
c) Réaction de Larock	93

Chapitre VI : Synthèse multi-étapes des molécules complexes de produits naturels et de nouvelles molécules organiques

VI.1. La morphine	95
VI.1.1. Stéréochimie de la morphine	95
VI.1.2. Synthèse de la morphine	95
VI.1.2.1. Synthèse de Gates	95
VI.1.2.2. Synthèse de Rice et Keller	98
VI.1.2.3. Autres Synthèses	99
VI.2. La Chlorthalidone	100
VI.2.1. Synthèse de la chlortalidone	100
VI.3. La Trimetazidine	101
VI.3.1. Synthèse de la trimétazidine	102
Références	103

Introduction générale

Introduction générale

La chimie organique est la chimie des composés du carbone soit d'origine naturelle (les hydrocarbures, la chlorophylle) ou bien produits par synthèse. La première réaction organique a été réalisée par des **Cyanobactéries**, qui sont classés traditionnellement parmi les algues, sous le nom de cyanophytes ou algues bleu-vert. Elles apparaissent déjà dans des fossiles du Précambrien¹, datant d'environ 3.8 milliards d'années. Elles auraient joués un grand rôle dans la production de l'oxygène de l'atmosphère et seraient responsables de la **Grande Oxydation** il y a environ 2.4 milliards d'années, due au processus bioénergétique nommé photosynthèse réalisée dans le cytoplasme qui permet de synthétiser la matière organique (sucre : glucose $C_6H_{12}O_6$) en utilisant la lumière du soleil et le dioxyde de carbone (CO_2).



La synthèse organique occupe un rôle très important en tant que source de divers produits, qui facilitera notre vie tel que les médicaments, les produits cosmétiques, les produits agroalimentaires etc...

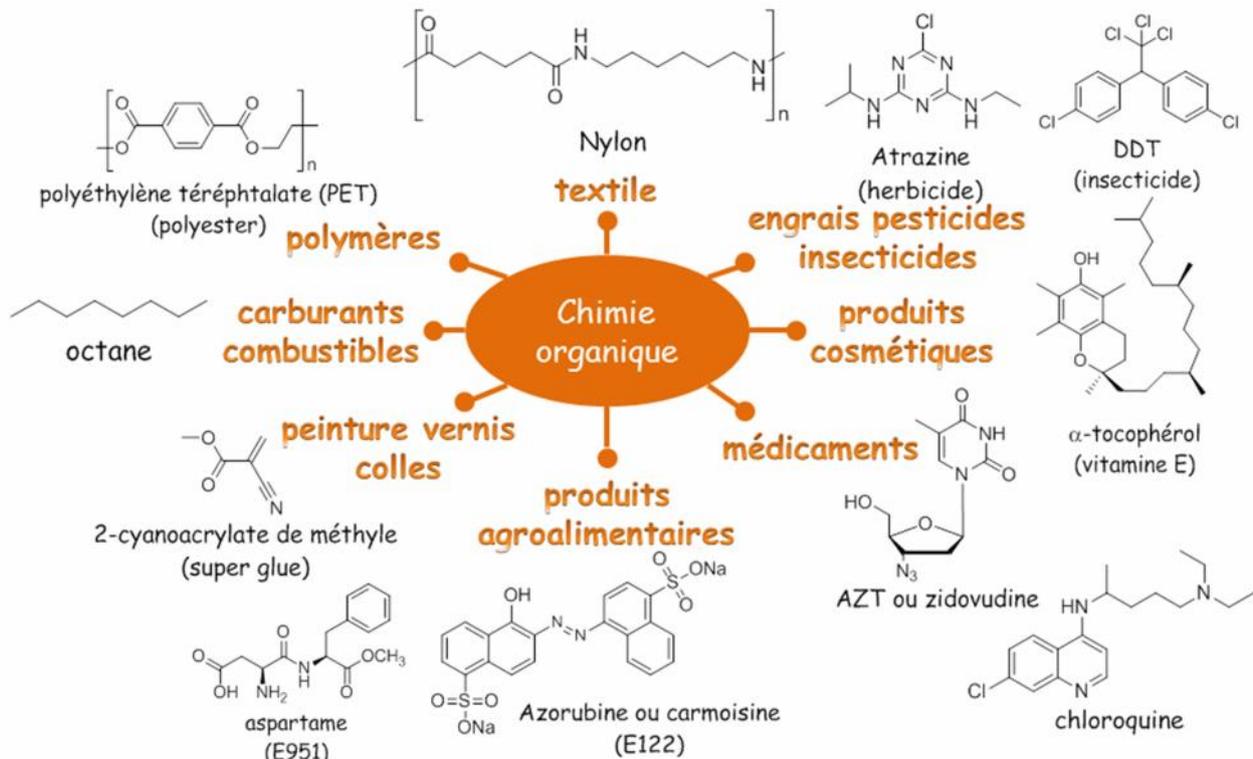


Figure 1. L'utilisation des composés organiques dans la vie quotidienne

¹ Le Précambrien est la première ère géologique de l'histoire de la Terre. Elle commence à la création du globe il y a 4,55 milliards d'années

Chapitre I

Notions de stratégies de synthèse

I.1. Stratégie de la synthèse organique

Une synthèse organique demande une stratégie bien visée pour obtenir des bons résultats soit pour le produit ciblé ou bien pour le rendement final de la réaction.

I.1.1. Les étapes d'une synthèse organique

Lors de la fabrication d'une molécule organique (synthèse organique) il faut réfléchir au préalable à de nombreux paramètres afin d'obtenir un produit le plus pur possible avec le meilleur rendement, tout ceci avec un maximum de sécurité et à moindre coût. C'est l'objet du protocole expérimental.

Le protocole expérimental se compose de plusieurs étapes :

- Préparation du mélange réactionnel dans un réacteur (ballon, erlenmeyer,...) en prélevant les réactifs avec le matériel adapté (verrerie) et en respectant les précautions de sécurité liées à leur dangerosité. En fin de réaction, il contient un mélange d'espèces chimiques dont celle recherchée
- Extraction et récupération de l'espèce chimique recherchée brute (avec impuretés)
- Purification de l'espèce chimique brute
- Analyse du produit purifié pour en contrôler sa nature

Remarque : le choix des paramètres expérimentaux est primordial puisqu'ils agissent sur le déroulement de la réaction de synthèse et permettent de l'optimiser.

I.1.1.1. Le choix des techniques

a) Les dispositifs expérimentaux

Les techniques mises en œuvre dans une synthèse découlent essentiellement des caractéristiques physico-chimiques des espèces chimiques qui interviennent.

Certaines réactions peuvent avoir lieu à froid, à la pression atmosphérique. Parfois il faut refroidir le milieu réactionnel, on peut aussi travailler sous pression réduite. D'autres réactions nécessitent un chauffage afin de l'accélérer. On peut aussi chauffer et éliminer le produit obtenu au fur et à mesure qu'il se forme afin d'augmenter le rendement de la réaction. La technique utilisée le plus souvent est le chauffage à reflux.



Figure 2. Les dispositifs expérimentaux en synthèse organique

- | | |
|--|---|
| (a) : Réfrigérant à air ou condenseur à air. | (h) : Réfrigérant à eau ou condenseur à eau |
| (b) : Erlenmeyer | (i) : Ballon à fond rond |
| (c) : Mélange réactionnel | (j) : Chauffe-ballon |
| (d) : Bain-marie | (k) : Mélange réactionnel |
| (e) : Cristallisoir | (l) : Pierre ponce |
| (f) : Barreau aimanté | (m) : Vallet ou support élévateur |
| (g) : Agitateur chauffant. | |

b) Intérêt du montage

- À température ordinaire, beaucoup de transformations chimiques sont lentes. On augmente leur vitesse en élevant la température (facteur cinétique)
- Le reflux permet d'éviter les pertes de réactifs et de produits : lorsqu'ils se vaporisent, le réfrigérant liquéfie les réactifs et les produits qui retombent alors dans le mélange réactionnel

Remarque : Il est important que l'eau arrive par le bas du réfrigérant et ressorte par le haut

I.1.1.2. Les techniques d'extraction

L'extraction (ou isolement) regroupe l'ensemble des étapes consistant à isoler du mélange réactionnel le produit brut : elle consiste à séparer au mieux le produit des réactifs n'ayant pas réagi, des produits secondaires, du catalyseur, du solvant et des sous-produits dus à des réactions parasites.

a) Extraction liquide - liquide

Technique qui consiste à extraire une espèce chimique dissoute dans un mélange liquide à l'aide d'un solvant extracteur.

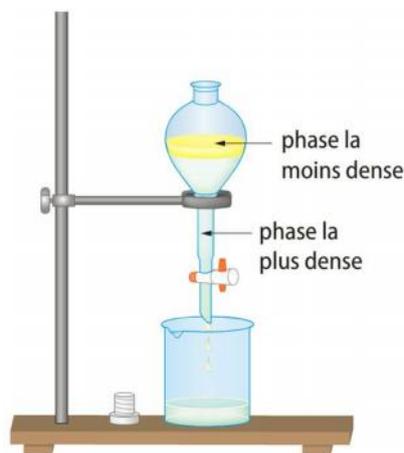


Figure 3. Montage de l'extraction liquide-liquide

- Le solvant extracteur doit être non miscible avec le mélange initial d'espèces chimiques et l'espèce chimique à extraire doit y être plus soluble que dans le mélange initial
- La récupération de la phase constituée du solvant extracteur contenant l'espèce chimique est alors basée sur la différence de densité de ce solvant avec les autres phases. Elle s'effectue par décantation dans une ampoule à décanter (ci-contre)

b) Filtration sous vide

Une fiole à vide munie d'un entonnoir Büchner permet une filtration rapide et un essorage efficace sous pression réduite.

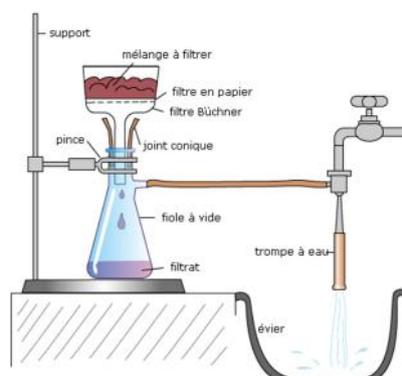


Figure 4. Montage de filtration sous vide

c) L'évaporateur rotatif

L'évaporation du solvant tire profit des faibles températures d'ébullition des solvants courants. Elle est réalisée en chauffant sous vide, ou non, le solvant extracteur dans un évaporateur rotatif (ci-contre). Il est utilisé en chimie afin de distiller rapidement des solvants : il est basé sur la distillation simple sous vide, qui permet d'éliminer rapidement de grandes quantités de solvant.



Intérêt de la rotation : La rotation du ballon plaque le liquide sur les parois ce qui a pour effet d'augmenter la surface de contact avec la source thermique et ainsi d'homogénéiser le chauffage.

I.1.1.3. Les techniques de purification

a) La distillation

La distillation permet de séparer les constituants d'un mélange de substances liquides dont les températures d'ébullition sont différentes : sous l'effet de la chaleur ou d'une faible pression, les substances se vaporisent successivement, et la vapeur obtenue est liquéfiée par le réfrigérant pour donner le distillat.

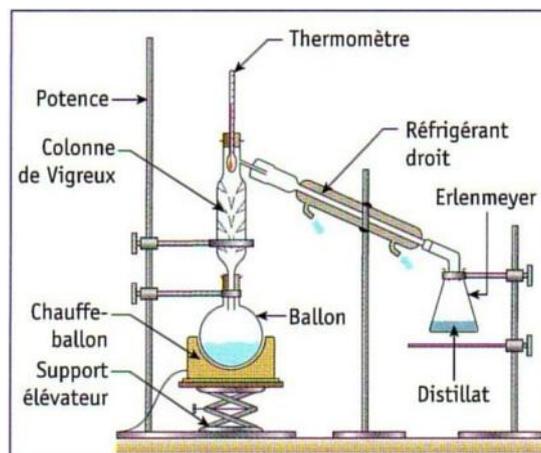


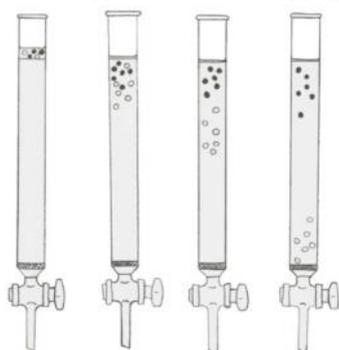
Figure 5. Montage de distillation

- ✓ Le composé le plus volatil s'évaporera plus facilement et sera distillé en premier.
- ✓ Le distillat n'est pas un produit pur : il contient une certaine proportion des autres composés du mélange initial.

b) La recristallisation

La recristallisation repose sur la différence de solubilité à chaud et à froid entre le composé à purifier et ses impuretés dans un solvant donné. La solubilité augmentant généralement avec la température, on dissout habituellement le composé dans le minimum de solvant porté à ébullition.

c) La chromatographie sur colonne



On utilise une colonne en verre équipée d'un verre fritté et d'un robinet (à gauche). La colonne est remplie d'une poudre, généralement de l'alumine ou de la silice, ou une résine échangeuse d'ions. Un mélange est placé en haut de la colonne. Selon la nature de l'éluant et du contenu de la colonne, certaines molécules sont plus facilement éluées que d'autres.

Remarque : dans certaines circonstances, on peut utiliser la technique de la "chromato-flash", où, pour gagner du temps, on monte la colonne sur une fiole à vide branchée sur une pompe.

I.1.1.4. L'identification

L'identification se fait par des méthodes d'analyse telles que :

- Mesure de la température de fusion (banc Kofler) pour les solides
- Mesure de la densité ou de l'indice de réfraction (réfractomètre) pour les liquides
- Chromatographie (CCM)
- Analyse spectrale du produit (UV, IR ou RMN)

I.1.1.5. Calcul d'un rendement

La synthèse doit répondre à une logique économique donc être la plus efficace possible. Les indicateurs de son efficacité sont le rendement et le prix de revient.

Le rendement d'une transformation chimique correspond au rapport de la quantité de matière de produit obtenue par la quantité de matière maximale attendue :

$$\eta = \frac{n_{\text{experimental}}}{n_{\text{théorique}}}$$

$n_{\text{experimental}}$ = quantité de matière de produit pur obtenu (en mol)

$n_{\text{théorique}}$ = quantité de matière de produit pur attendu (en mol)

Le rendement doit s'approcher de 100 % (ou 1) sachant que, s'il y a en plusieurs étapes, alors le rendement total est égal au produit des rendements de chaque étape.

I.1.2. Modification de la réactivité

Envisagée sous l'angle des propriétés physiques, physico-chimiques ou chimiques communes à une partie de la molécule, à un atome ou à un groupe d'atomes, l'étude de la réactivité englobe l'ensemble des méthodes d'identification et de dosage des fonctions et, par leur intermédiaire, de la molécule elle-même. Mais la connaissance de la réactivité est aussi et surtout l'étude des propriétés des groupements fonctionnels, de l'influence des autres fonctions et de l'encombrement de la molécule.

L'étude de la réactivité des molécules organiques est indispensable dans les domaines pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire où l'on doit prévoir l'évolution de la qualité des produits sous l'influence de facteurs extérieurs susceptibles de les transformer tels que température, humidité, lumière, oxygène, pH, afin de définir les conditions de stockage et de transport, la date de péremption. De multiples réactions peuvent être mises en œuvre telles que racémisation, isomérisation, cyclisation, hydrolyse, oxydo-réduction, estérification, photolyse, réactions biochimiques ou enzymatiques.

Pour comprendre la réactivité d'une molécule, il faut parler d'abord sur l'électronégativité et la polarité

I.1.2.1. Électronégativité

C'est une Force avec laquelle un atome d'un élément donné tend à attirer les électrons, et à en capter éventuellement un ou plusieurs, ou à attirer vers lui le doublet d'électrons partagé d'une liaison covalente à laquelle il participe, en la polarisant. Certains atomes ont plus ou moins tendance à attirer les électrons de la liaison covalente à eux : on dit que ces atomes sont plus électronégatifs.

Il existe plusieurs échelles d'électronégativités. L'échelle la plus employée est celle de PAULING. L'électronégativité d'un élément chimique varie de la manière suivante :

- ✓ Sur une période (ou ligne du tableau périodique) donnée, les éléments les plus électronégatifs sont à droite (l'électronégativité augmente de gauche à droite). Le fluor (F), l'élément le plus électronégatif, a une électronégativité de 4
- ✓ Sur une colonne (du tableau périodique), l'électronégativité croît vers le haut. Les résultats obtenus se généralisent, si l'on exclut les gaz nobles. Le Francium (Fr), l'élément le moins électronégatif, a une électronégativité de 0.7

Un élément très électronégatif ne porte pas nécessairement une charge négative (exemple : O de l'ion H_3O^+).

I.1.2.2. Polarisation d'une liaison

Dans une molécule de dihydrogène $\text{H}-\text{H}$, le doublet d'électrons liant les deux atomes d'hydrogène est équitablement partagé entre les deux atomes d'hydrogène (la liaison n'est pas polarisée).

Dans une molécule de chlorure d'hydrogène $\text{H}-\text{Cl}$, l'atome de chlore, plus électronégatif que celui d'hydrogène, a tendance à attirer plus vers lui les électrons de la liaison. Ce partage dissymétrique du doublet d'électrons liant provoque l'apparition d'une charge positive $q = 2.8 \times 10^{-20}$ C sur l'atome

d'hydrogène et d'une charge négative $q' = -q = -2.8 \times 10^{-20}$ C sur l'atome de chlore (la liaison est polarisée).

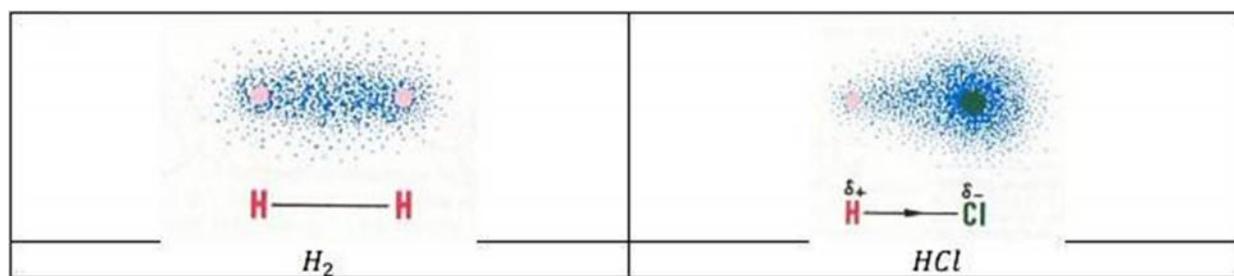
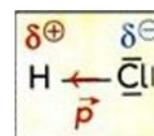


Figure 6. Nuage électronique formé des 2 électrons de la liaison entre deux atomes

La charge q est inférieure à la charge élémentaire $e = 1.6 \times 10^{-19}$ C. Elle peut être exprimée en fraction de cette charge élémentaire. On l'appelle pour cela charge partielle : $q/e = (2.8 \times 10^{-20})/(1.6 \times 10^{-19}) = 0.18$ soit $q = 0.18 e$ que l'on peut noter δe .

Remarque : il a été vu en classe de 1ère S que ces deux charges, égales en valeur absolue et de signes opposés, constituent un dipôle électrique caractérisé par son moment dipolaire p^{\rightarrow} : Le moment dipolaire est orienté de l'atome chargé négativement vers l'atome chargé positivement.



On attribue à l'atome le plus électro-négatif le symbole $-\delta$ ou δ^- (charge partielle négative) et à l'atome le moins électro-négatif le symbole $+\delta$ ou δ^+ (charge partielle positive). Une liaison A—B entre 2 atomes A et B est polarisée si les électro-négativités de ces 2 atomes sont différentes. Les électro-négativités des atomes de carbone et d'hydrogène sont assez voisines. Aussi, en chimie organique, les liaisons C—H sont considérées comme non polarisées.

I.1.2.3. Les sites donneurs ou accepteurs de doublet d'électrons

a) Sites donneurs de doublet d'électrons :

Un site donneur de doublet d'électrons est un lieu d'une espèce chimique présentant un excès de charges négatives. En chimie organique, un site donneur d'électrons est appelé site nucléophile.

Exemple de sites donneurs: - un atome portant un doublet non liant

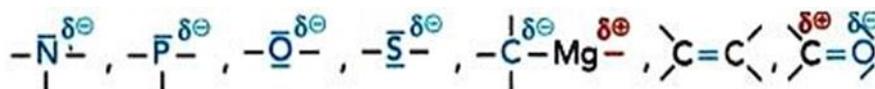
- un atome présentant une charge partielle négative δ^-
- une liaison multiple (double, triple ...)
- un anion

Exemple :

Le site donneur de l'ion HO^- est l'atome d'oxygène

Le site donneur d'électron dans la molécule d'eau est l'atome d'oxygène

Le site donneur de doublet d'électron dans l'éthène est la double liaison



b) Sites accepteurs de doublet d'électrons

Un site accepteur de doublet d'électrons est un lieu d'une espèce chimique présentant un défaut de charges négatives.

Exemple de sites accepteur: - un atome présentant une charge partielle positive δ^+
- un cation

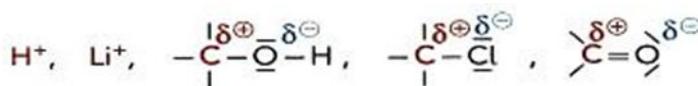
Remarque : En chimie organique, un site accepteur de doublet d'électrons est appelé site électrophile

Exemple :

Dans la molécule d'acide éthanoïque il y a 2 sites accepteurs d'électrons : le carbone fonctionnel et l'hydrogène lié à l'atome d'oxygène

Dans la molécule, l'atome de carbone est donc appauvri en électrons et constitue un site accepteur de doublet d'électrons. L'atome de chlore est un site donneur de doublet d'électrons.

L'ion hydrogène H^+ ne possède pas d'électron et porte une charge positive : c'est un site accepteur de doublet d'électrons.



I.1.2.4. Mouvement des doublets électroniques

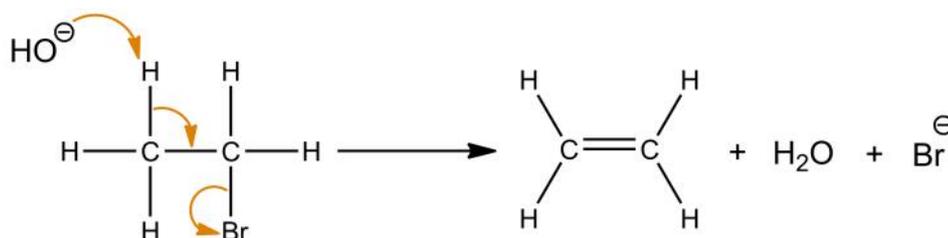
a) Mécanisme d'une réaction

À l'échelle microscopique, le passage des réactifs aux produits peut nécessiter plusieurs réactions, ou étapes qui constituent le mécanisme réactionnel. Les mouvements des doublets d'électrons traduisent la formation et la rupture de liaisons chimiques. Ces mouvements sont représentés par des flèches courbes qui symbolisent le déplacement des doublets d'électrons. Ces flèches partent du milieu d'un doublet, et leur pointe correspond, soit à une liaison entre atomes, soit à un atome lui-même où le doublet constitue alors un double non liant.

b) Étude de quelques réactions

✓ **Réaction d'élimination :** La flèche courbe centrale part de la liaison C—H pour aller

entre les deux atomes de carbone. Le doublet d'électrons correspondant vient donc former une double liaison C=C, là où on avait initialement une liaison simple C—C. Ici, le départ de deux électrons de la liaison C—H donne à l'atome d'hydrogène une charge positive sous forme H^+ . Il contracte une liaison covalente avec l'ion HO^- comme indiqué par la flèche courbe en haut à gauche, pour former



une molécule d'eau (neutre). Enfin, le départ du doublet de la liaison C—Br sur l'atome de brome sépare

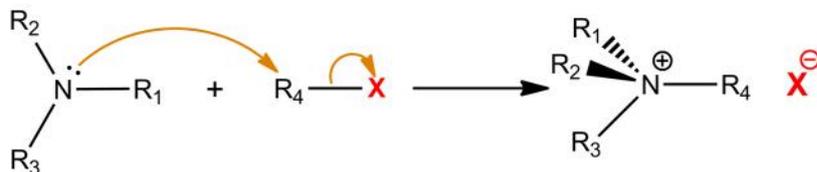
celui-ci de la molécule. Aussi, le mouvement du doublet confère une charge négative à cet atome, qui devient un ion Br^- , entouré de 4 doublets non-liants.

✓ **Alkylation des amines :** L'alkylation de l'ammoniac, d'une amine primaire, d'une amine secondaire ou d'une amine tertiaire est réalisée par la substitution nucléophile de ces dérivés azotés sur un dérivé halogéné.

- L'atome d'azote possède un site donneur d'électron du fait de son doublet non liant.

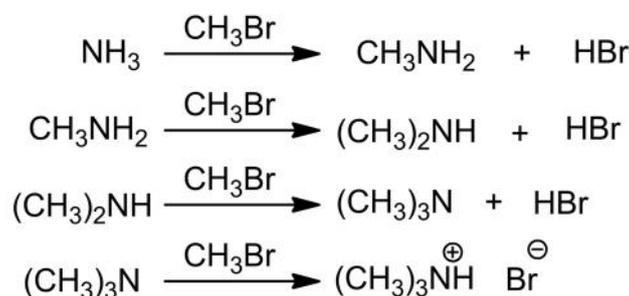
- Le radical R_4 est moins électronégatif que l'atome d'halogène X auquel il est lié. Par conséquent il constitue un site accepteur de doublet d'électron.

- On représente une flèche orientée du doublet non liant vers le site accepteur. Cette flèche permet de comprendre la formation de la liaison covalente

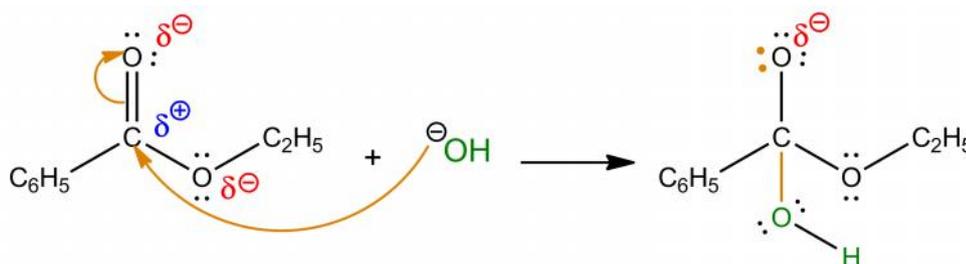


$C-N$. L'halogène X s'approprie le doublet d'électron et se transforme en ion X^- .

Exemple :



✓ **Saponification des esters :** comme vous avez vu dans le TP du savon, la réaction de saponification du benzoate d'éthyle est passée par quelques étapes, La première est une réaction d'addition de l'ion hydroxyde sur l'ester. Le HO^- , porteur de trois doublets d'électrons non liants, est un site donneur de doublet d'électrons alors que l'atome de carbone du groupe ester porte une charge partielle positive car il est lié à deux atomes d'oxygène plus électronégatifs que lui, donc c'est un site accepteur de doublet d'électrons. Ces 2 sites interagissent lors de la réaction selon :



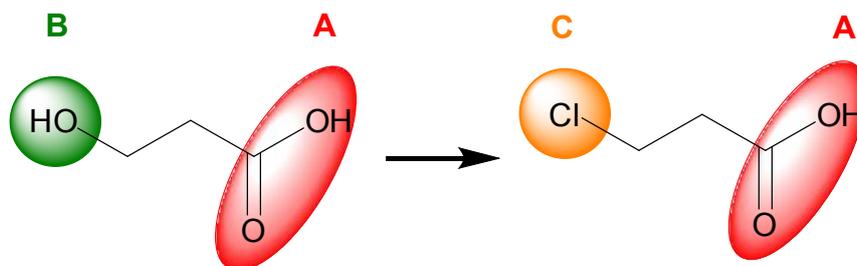
La flèche courbe orientée d'un des doublets non liants de l'ion hydroxyde vers l'atome de carbone du groupe ester

représente le mouvement du doublet correspondant à la formation de la liaison $C-O$. L'atome de carbone du groupe ester devant respecter la règle de l'octet, la formation de cette liaison entraîne le basculement de l'un des doublets de la double liaison $C=O$ vers l'atome d'oxygène : ce mouvement est représenté par la seconde flèche courbe.

I.1.3. Protection fonctionnelle

C'est une procédure utilisée pour protéger des fonctions que l'on ne veut pas les modifier durant les réactions synthétiques où on a beaucoup de fonction dans notre produit de départ et les réactifs peuvent attaquer la fonction qu'on veut la garder.

Pour comprendre cette technique, on va utiliser l'exemple suivant :



Il existe deux méthodes pour transformer sélectivement un groupe caractéristique d'une espèce polyfonctionnelle:

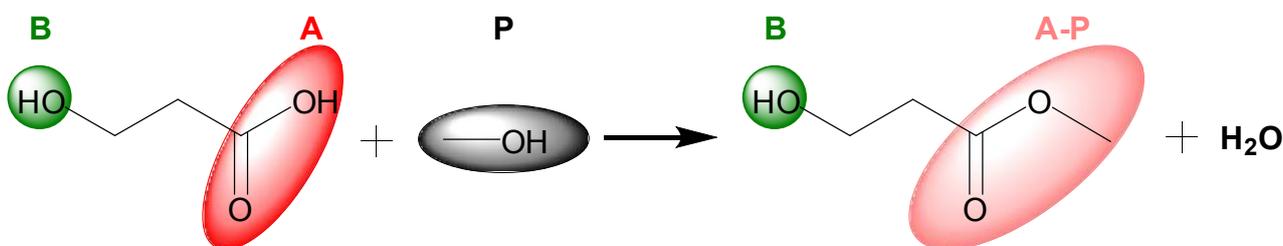
- voie directe: on utilise un réactif chimiosélectif capable de transformer sélectivement le groupe caractéristique B en C sans modifier le groupe caractéristique A
- voie indirecte: si le réactif qui permet de transformer B en C n'est pas chimiosélectif et transforme également le groupe caractéristique A, alors on doit procéder préalablement à la protection du groupe A

La protection d'un groupe caractéristique est l'une des étapes d'une stratégie de synthèse d'une espèce polyfonctionnelle. Elle permet à un groupe caractéristique d'être préservé lors d'une synthèse utilisant un réactif non chimiosélectif.

Dans les voies indirectes pour la protection d'une fonction, on utilise généralement trois étapes comme suit :

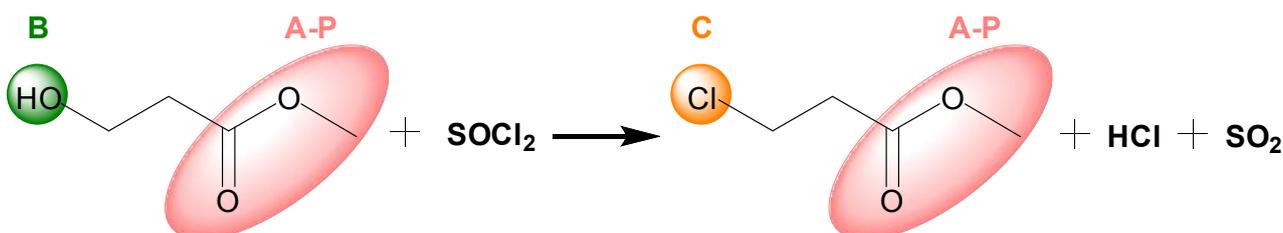
a) Protection du groupe A

Un réactif chimiosélectif noté P transforme sélectivement le groupe A. Le nouveau groupe A-P est appelé groupe protégé, il s'agit d'un groupe d'atomes qui peuvent contenir plusieurs groupes caractéristiques.



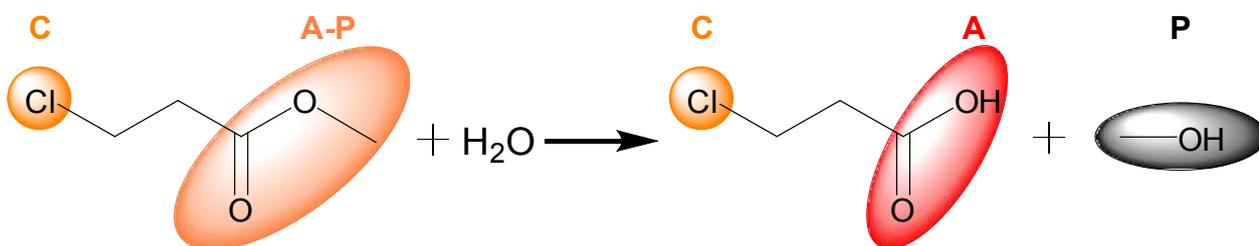
b) Transformation du groupe B en groupe C

Le nouveau groupe A-P est inerte vis-à-vis de SOCl_2 , alors que le groupe caractéristique A ne l'est pas.



c) Déprotection du groupe A-P

Pour obtenir le groupe attendu, porteur des groupes caractéristiques C et A, il faut déprotéger le groupe A-P en utilisant un réactif chimiosélectif ne modifiant pas le groupe C. Le groupe A se retrouve à la fin des trois étapes.



Remarques : cette stratégie permet de contourner le problème de la non-chimiosélectivité d'un réactif vis-à-vis de deux groupes caractéristiques. Cependant pour qu'elle soit efficace:

- chacune des étapes doit se faire avec un bon rendement
- chacune des étapes doit être sélective

Cette stratégie présente des inconvénients:

- le rendement global de la synthèse est en général plus petit que l'on utilise des réactifs chimiosélectifs
- un grand nombre d'atomes n'apparaissant pas dans le produit final doivent être utilisés, ce qui est contraire aux principes de la chimie durable

I.1.4. Inversion de polarité

En chimie organique, *l'umpolung* (l'inversement de polarité) est une modification chimique qui a pour but d'inverser la polarité d'un groupe fonctionnel. Cette modification permet l'application de réactions secondaires qui n'auraient pas été possibles autrement. Ce concept a été introduit par *Seebach* et *Corey*. Des applications classiques de l'umpolung peuvent être trouvées dans l'utilisation des réactifs de Grignard ou la condensation benzoïnique.

I.1.4.1. Inversion de la Polarité du Groupe Carbonyle

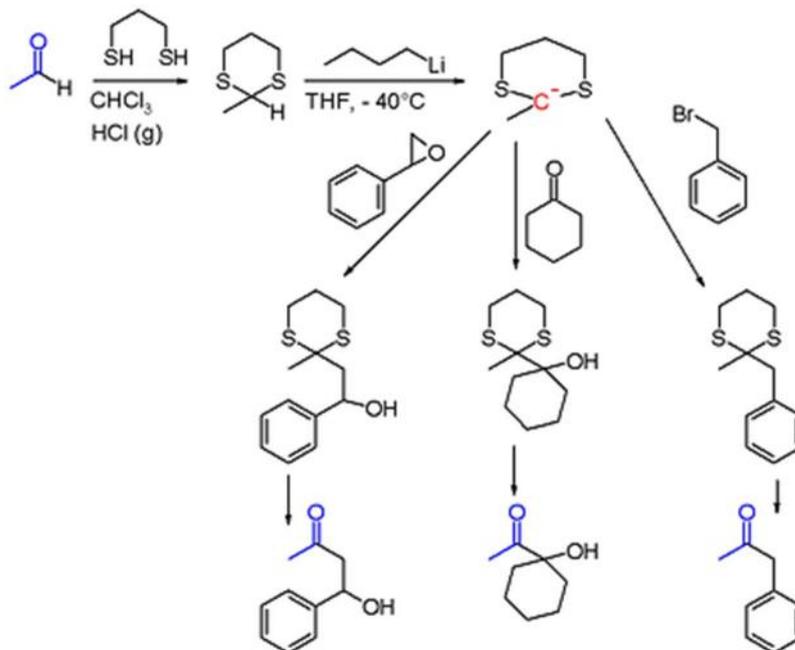
Dans la synthèse organique, le groupe carbonyle (C=O) est intimement impliqué dans de nombreuses réactions qui créent de nouvelles liaisons carbone-carbone. Ce groupement est électrophile à l'atome de carbone, donc il est susceptible d'être attaqué par des réactifs nucléophiles. Ainsi, le groupe carbonyle réagit comme un cation formylique ou comme un cation acyle.

Un renversement de la polarité positive du groupe carbonyle de sorte qu'il agit comme un anion de fomyle ou d'acyle serait synthétiquement très attractif. Pour l'atteindre, le groupe carbonyle est converti en un dérivé dont l'atome de carbone a la polarité négative. Après sa réaction avec un réactif électrophile, le carbonyle est régénéré.

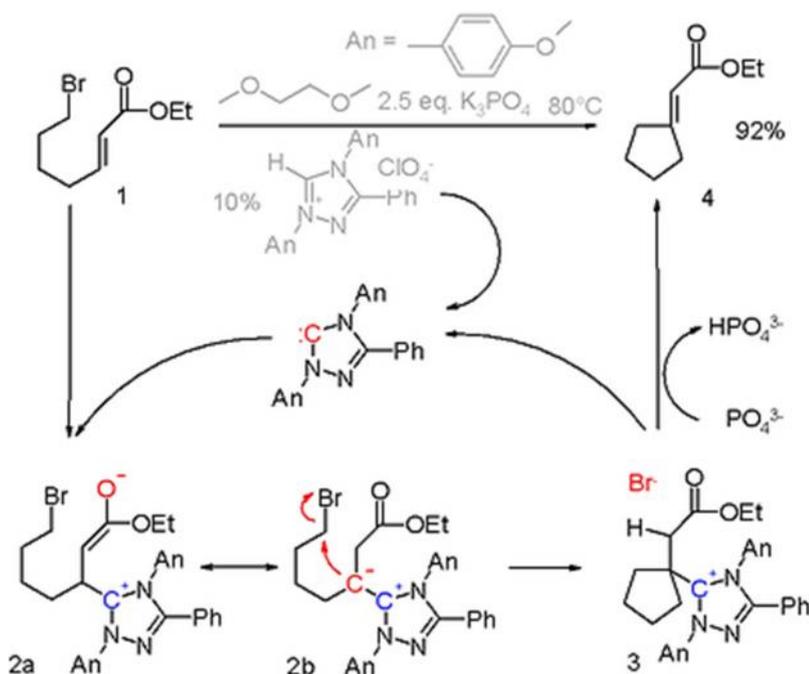
Un exemple classique d'inversion de polarité est l'utilisation de dithianes.

L'atome d'oxygène d'un groupement carbonyle est ordinairement plus électronégatif que l'atome de carbone. Cette différence fait que le carbonyle réagit comme un électrophile. Cette polarité peut être

inversée lorsque le carbonyle est transformé en dithiane ou en thioacétal. Le groupement acyle est alors dit '**masqué**'. Lorsque le dithiane est formé à partir d'un aldéhyde comme l'acétaldéhyde, le proton acide peut être arraché par du *n*-butyllithium dans le THF à basse température. Le 2-lithio-1,3-dithiane ainsi généré peut réagir comme un nucléophile sur des halogénures d'alkyle comme le bromure de benzyle, avec d'autres carbonyles comme la cyclohexanone ou des oxiranes comme l'oxyde de styrène (voir figure 7). Après hydrolyse du dithiane, les produits finaux de réaction sont des α -alkylecétones ou des α -hydroxycétones.



Ce type de séquence ouvre de nouvelles voies pour des transformations chimiques supplémentaires. Un exemple est la migration de charge négative (anion relay chemistry, en anglais) dans laquelle un groupement anionique résultant d'une réaction chimique est transféré à un autre endroit du même squelette carboné et reste disponible pour la réaction suivante.



Par tautomérisation, 2b devient 3 par migration de l'atome de brome. Une réaction d'élimination régénère le carbène et libère le produit 4.

I.1.4.2. Application aux énones

Dans les additions nucléophiles des substrats conjugués classiques, le carbone en β agit comme un électrophile. Dans certains cas, cette position peut être modifiée pour réagir comme un nucléophile. La réaction décrite dans le schéma est un équivalent d'une réaction de *Heck*. Le catalyseur n'est pas le palladium, mais un carbène stable dérivé du triazole.

Ce carbène réagit avec l'ester α, β insaturé 1 sur la position β pour former l'énolate intermédiaire 2.

Pour comparaison, dans la réaction de *Baylis-Hillman*, le même carbone électrophile en β est attaqué par un réactif et résulte en l'activation de la position α de l'énone.

I.1.4.3. Application aux amines

L'atome d'azote d'un groupement amine agit habituellement comme un nucléophile par le biais de sa paire d'électrons libre. Cette polarité peut être inversée lorsqu'une amine primaire ou secondaire est substituée par un bon groupe partant, comme un halogène ou un groupement alkoxy. Le groupement N-substitué peut alors se comporter comme un électrophile sur l'atome d'azote et réagir comme un nucléophile, par exemple dans l'amination des carbanions.

I.2. Rétrosynthèse et planification

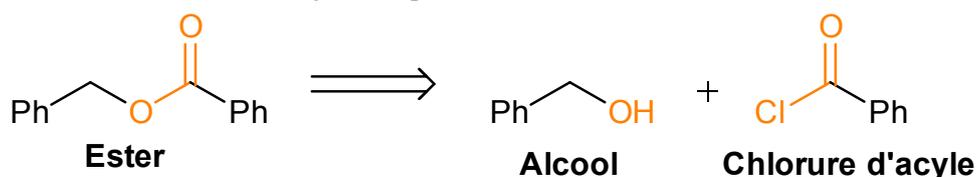
Le mot rétrosynthèse signifie la synthèse vers l'arrière. Elle joue un rôle important dans le développement de stratégies en synthèse organique et surtout pour les composés biologiquement actifs où une analyse rétrosynthétique de la molécule-cible (la molécule cible est la molécule que l'on cherche à synthétiser) est nécessaire.

Une rétrosynthèse, il s'agit d'imaginer des déconnexions du squelette de la molécule-cible pour « la simplifier », conduisant à des intermédiaires-clés appelés synthons². L'agencement de ces synthons², lors de la synthèse, se fera par transformations de groupements fonctionnels et la création de nouveaux liens. Ainsi, dans une analyse rétrosynthétique, on fera généralement des déconnexions autour des groupements fonctionnels.

La question principale posée par la rétrosynthèse est désormais celle-ci : « quels réactifs A et B doit-on faire réagir ensemble pour former C » ?

Nous examinons donc les réactions en sens inverse et nous utiliserons pour cela une flèche rétrosynthétique, notée \Rightarrow : Ainsi, $C \Rightarrow A + B$ se lit « C pourrait être préparé à partir de A et B »

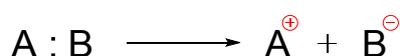
Par exemple, nous savons d'un ester peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool. Ainsi, l'insectifuge suivant peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool et l'on peut en rendre compte en utilisant une flèche rétrosynthétique :



I.2.1. Mode de rupture de liaisons

La rupture d'une liaison covalente peut se faire de deux manières :

- ✓ l'un des atomes récupère à lui seul le doublet électronique de la liaison, la coupure est alors dite hétérolytique et conduit en générale à des ions.



² C'est un terme fréquemment utilisé pour décrire les pierres angulaires de l'édifice moléculaire à construire, et qui devront avoir les potentialités pour une opération synthétique spécifique

- ✓ La rupture se fait de manière à ce qu'un électron reste attaché à chaque atome :

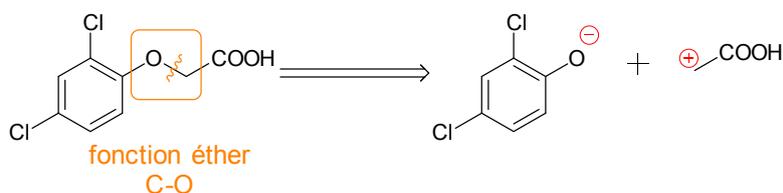


I.2.2. Préceptes de bonnes déconnexions

On se rend compte qu'un des problèmes est d'identifier, de repérer les déconnexions possibles.

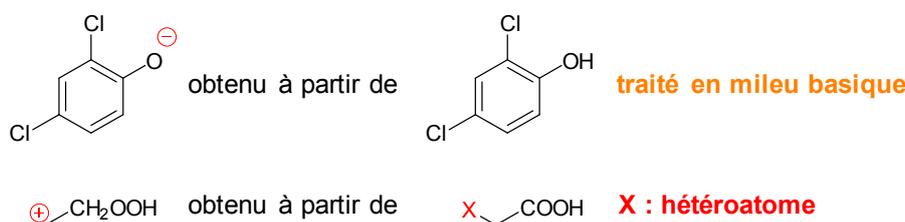
- 1) Les déconnexions doivent correspondre à des réactions connues et fiables. C'est un point extrêmement important des analyses rétrosynthétiques.
- 2) Les composés constitués de deux parties par un hétéroatome doivent être déconnectés à côté de l'hétéroatome.

Ainsi, pour l'éther 2,4-D ci-dessous, on préférera couper à droite de l'atome de l'oxygène.



On obtient ainsi deux synthons, et il faut maintenant réfléchir aux deux réactifs qui correspondent à ces deux synthons.

Proposons :



I.3. Réactions tandem, multi-composants, sur phase solide

I.3.1. Réaction tandem

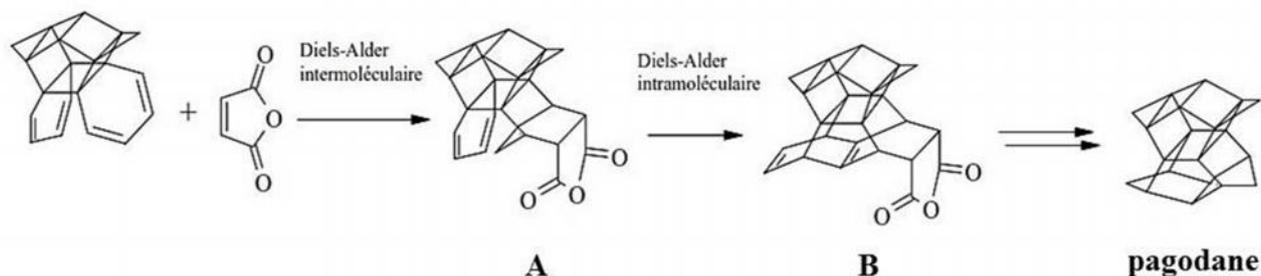
Le fait de combiner plusieurs transformations chimiques en une seule réaction dite '**one pot**', s'est révélé être une des meilleures stratégies pour réduire le nombre de pas de synthèse et augmenter l'efficacité des schémas synthétiques.

Les réactions dites domino, tandem ou cascade sont donc des processus impliquants deux ou plusieurs réactions consécutives dont la fonctionnalité créée par la formation ou par la fragmentation d'une liaison induit l'étape suivante.

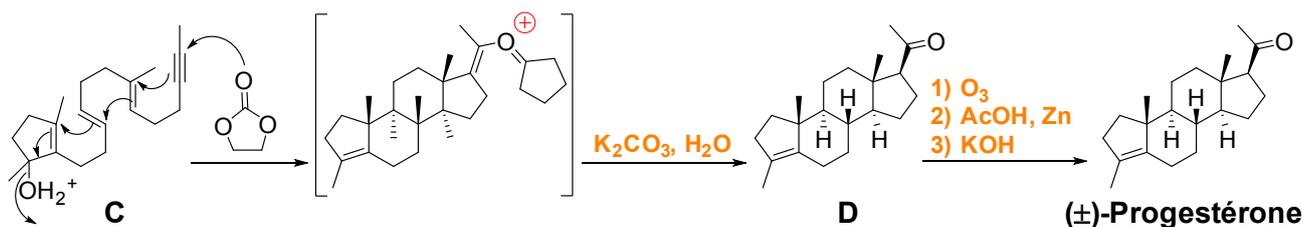
I.3.1.1. Les réactions tandem appliquées à la synthèse de produits naturels

La combinaison d'un même type de réaction répétée successivement peut amener à l'élaboration d'une structure complexe comme le montre la synthèse du Pagodane réalisée par Klaerner et al (1989). Dans cette synthèse, l'étape clé est une combinaison de deux réactions de Diels-Alder, appelée *procédé domino Diels-Alder*, dans laquelle le *bis*-diène réagit avec l'anhydride malonique

pour donner l'adduit de **Diels-Alder** intermédiaire **A** qui induit deuxième autre réaction de **Diels-Alder** intramoléculaire pour donner le composé **B**, dans d'excellents rendements. Le produit **B** pourra ensuite être transformé en Pagodane.



Une approche intéressante, consiste à s'inspirer de la nature pour élaborer un schéma synthétique. De telles transformations sont appelées synthèses biomimétiques. Elles consistent à imiter le processus naturel de façon synthétique. Ainsi, l'étude de la biocyclisation de l'oxyde de squalène comme étant une addition électrophile *trans-anti*-parallèle a conduit Johnson et al. (1976) à une synthèse efficace et élégante des terpènes et des stéroïdes. Elle est illustrée par la synthèse de la (\pm)-Progésterone. Elle met en œuvre une cyclisation en cascade acido-catalysée à partir du nonocyclique triényne **C** qui aboutit à la Progésterone tétracyclique via **D** en créant quatre liaisons carbone-carbone et six centres stéréogéniques.

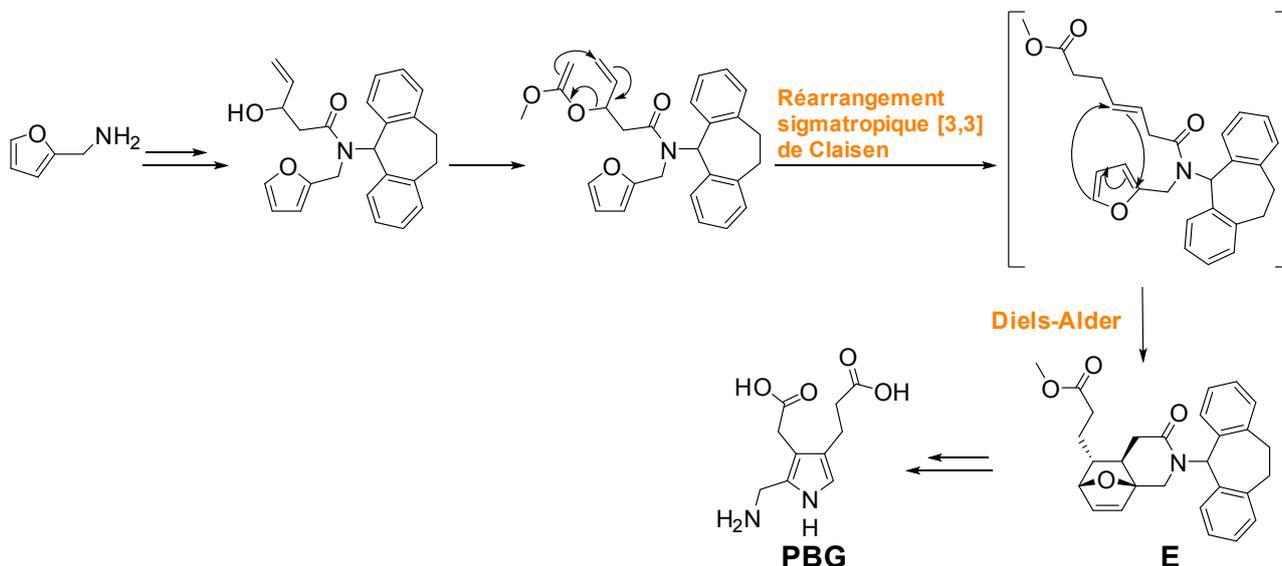


I.3.1.2. Réactions tandem combinant une réaction de Diels-Alder et un réarrangement sigmatropique

Combiner deux réactions stéréosélectives bien connues telles qu'une cycloaddition de **Diels-Alder** avec un réarrangement sigmatropique offre un potentiel synthétique intéressant. En effet, pour avoir un contrôle du processus général, le mécanisme des deux réactions que l'on associe doit être connu ou bien étudié. En ce sens, les réactions de **Diels-Alder** et les réarrangements sigmatropiques sont des processus bien connus et sont largement utilisées dans la synthèse de produits naturels. De plus, comme ces deux transformations peuvent être facilement combinées, il n'est pas surprenant de trouver une telle combinaison réaction de **Diels-Alder** avec un réarrangement sigmatropique dans des nombreux processus tandem.

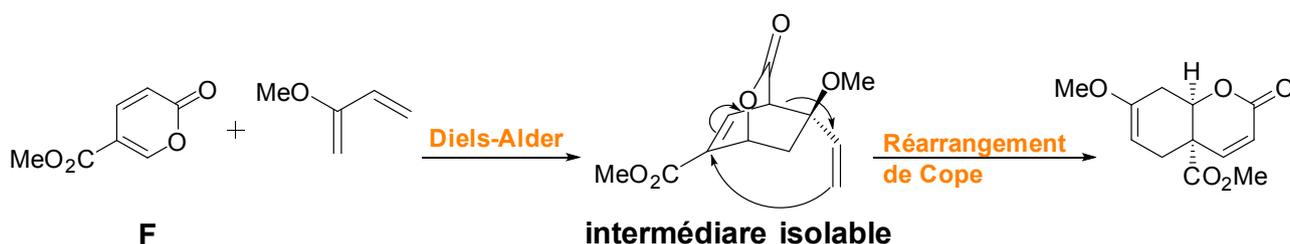
a) Processus tandem réarrangement sigmatropique / réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Ce type de combinaison est utilisé par **Jacobi** et **Yongkai** (2001) pour sa synthèse du Porphobilinogène (PBG). L'intermédiaire clé de la synthèse du précurseur du PBG est le dérivé 7-oxonorbornène **E** obtenu par réaction tandem réarrangement de **Claisen** de l'ortho ester de Jonhnon suivi par une cyclisation intramoléculaire de **Diels-Alder**.



b) Processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique de la partie diéophile

Un exemple de réaction tandem réaction de **Diels-Alder** / réarrangement de Cope est illustré au Schéma suivant. La 2-pyrone **F** est chauffée au reflux du toluène en présence du 2-méthoxybuta-1,3diène. L'intermédiaire de la cycloaddition, que l'on peut isoler, conduit au produit tandem après un réarrangement de Cope. Cette cascade d'événements peut être confirmée en effectuant le processus étape par étape.



I.3.2. Réaction multi-composants (réactions à composants multiples MCRs)

Les *MCRs* sont des voies de préparation dont trois réactifs ou plus réagissent entre eux dans un seul réacteur en une seule étape, pour donner une structure contenant les parties essentielles des réactifs utilisés.

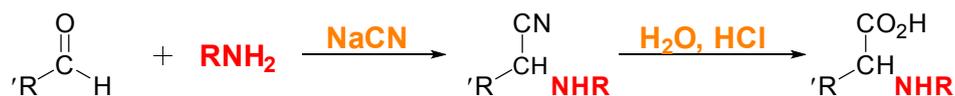
Y'a beaucoup type de réactions qu'on peut les utiliser dans la synthèse des multi-composants tel que :

I.3.2.1. Réaction de Strecker

La première réaction à composants multiples réalisée au laboratoire, en 1850, par *Strecker* qui synthétisait un produit portant deux fonctions « cyano-amine géminées »

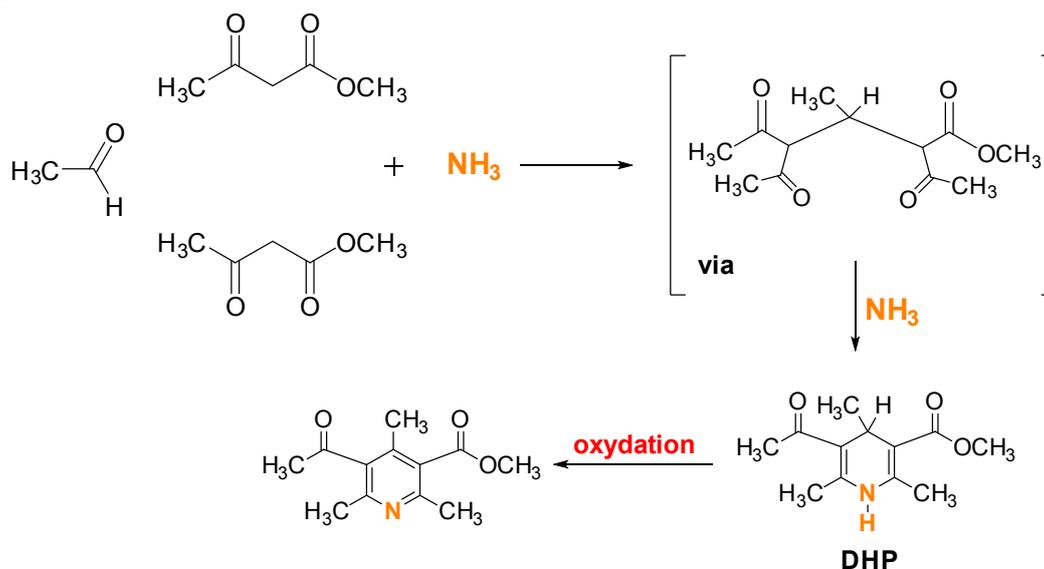


Cette réaction occupe actuellement une place assez importante, car elle permet de synthétiser de α -aminonitriles précurseurs immédiats des acides aminés

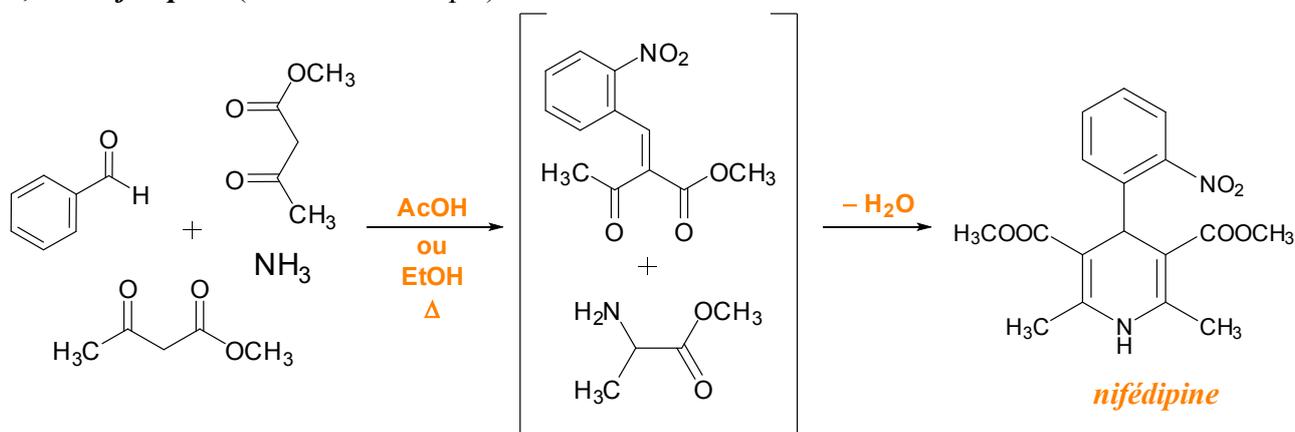


I.3.2.2. Réaction de Hantzsch

En 1882, **Hantzsch** rapporta la synthèse de composés dihydropyridiniques en utilisant l'acétylacétate, un aldéhyde et l'ammoniac pour obtenir la dihydropyridine, oxydée en produit pyridinique.

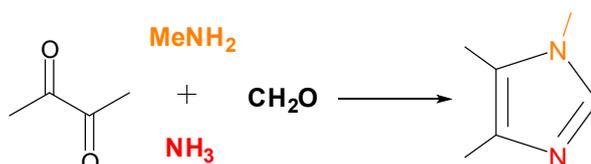


Les composés pyridiniques ainsi préparés sont symétriquement substitués par rapport aux positions 1, 4 la **nifédipine** (inhibiteur calcique) est le chef de file de cette série.



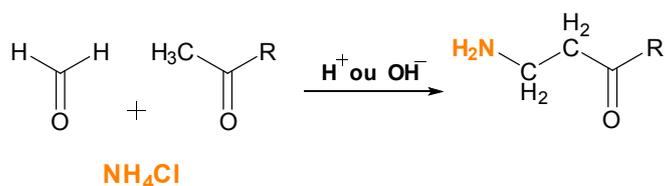
I.3.2.3. Réaction de Radziszewski

En 1882, une réaction à 4 composés pour la préparation des produits à noyau imidazole fut développée par **Radziszewski**.

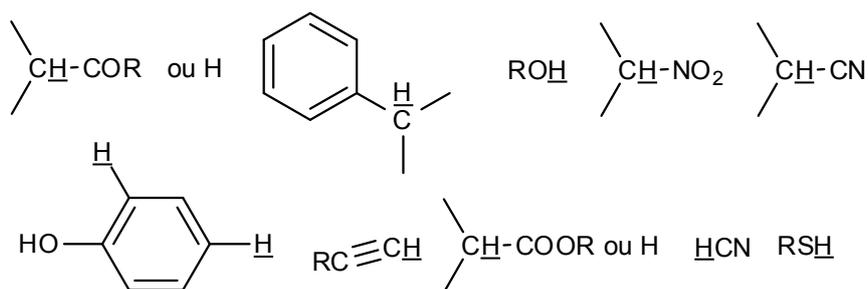


I.3.2.4. Réaction de Mannich

En 1912, Mannich réalisa la réaction suivante



La réaction passe par la formation d'une α -hydroxy-amine (NH_2CHOHR), formée par l'action de l'ammoniac (sous forme de sel) sur le formaldéhyde (ou autres), qui réagit avec les produits à hydrogène actif suivants selon une réaction de substitution nucléophile :



I.3.3. Réaction sur phase solide

Depuis son introduction en 1963 par **Merrifield** dans le cadre de la synthèse peptidique, la synthèse en phase solide a connu un essor considérable, notamment avec l'introduction de la chimie combinatoire. Cette technique repose sur un principe simple mais ingénieux qui consiste à immobiliser un des réactifs sur un polymère insoluble. Ce procédé permet alors d'utiliser de larges excès de l'autre réactif sans problème d'élimination en fin de réaction. La simplicité de mise en œuvre de la technique a permis une automatisation rapide en particulier pour des chimies à caractère répétitif, comme la synthèse des peptides ou d'oligonucléotides. Malgré sa facile mise en œuvre et une automatisation aisée dans ces deux applications, la synthèse en phase solide appliquée à la chimie organique en général, connaît de nombreuses limitations. Cet aspect sera discuté plus loin.

L'introduction de la synthèse en phase solide a révolutionné la synthèse peptidique. En 1963 **Merrifield** a eu l'idée géniale d'ancrer le premier acide aminé à une matrice de polymère insoluble. Le protocole de synthèse pas à pas, développé précédemment, pouvait ensuite être appliqué (figure 7). Un premier avantage de la synthèse peptidique en phase solide est que le composé intermédiaire d'intérêt, est ancré sur la phase solide, ce qui supprime les étapes de purification car un simple lavage suffit pour éliminer les réactifs restés en solution. Le second avantage de l'ancrage de molécules sur un support solide, qui découle du premier est que la synthèse sur support solide permet l'utilisation d'un excès de réactifs, puisque la molécule d'intérêt reste sur le support solide jusqu'à la fin de la synthèse et à nouveau l'excès peut être éliminé par un simple lavage. La synthèse de peptides consiste donc en une répétition d'étapes de couplages et de déprotections jusqu'à obtention du peptide désiré, qui est ensuite séparé du support par coupure chimique et ensuite purifié et analysé.

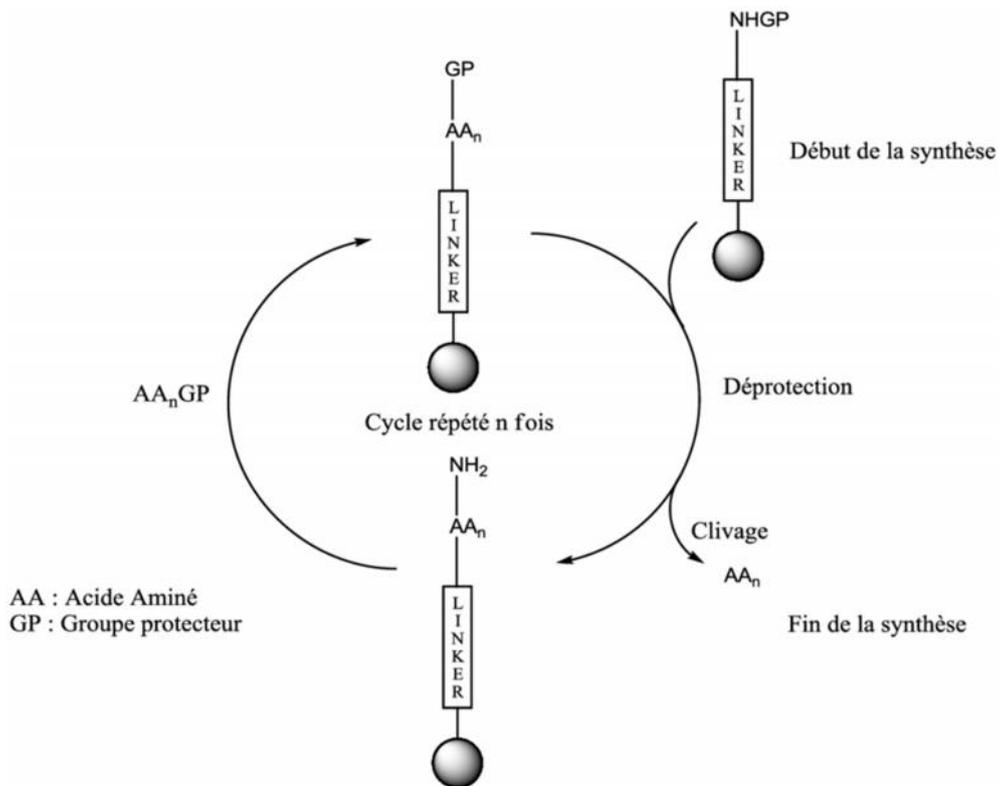


Figure 7 : Représentation simplifiée de la synthèse peptidique en phase solide.

Chapitre II

**Aménagement du
squelette : création des
liaisons carbone-carbone**

Dans l'univers, tous les corps tendent à acquérir un état de stabilité maximale. Les atomes n'en font pas exception : ils acquièrent cette stabilité par formation de liaisons chimiques avec d'autres atomes.

La formation des liaisons carbone-carbone est l'élément fondamental de la construction de l'édifice moléculaire dans la synthèse des molécules organiques. Ces liaisons permettent l'existence d'un nombre gigantesque de molécules, dont plusieurs ont un rôle essentiel dans les processus vitaux.

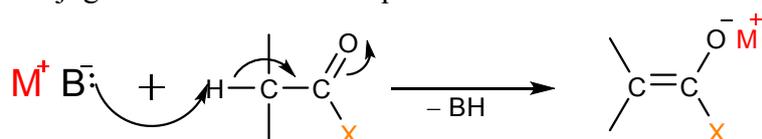
II.1. Chimie des énolates et aza énolates

II.1.1. Préparation des énolates et aza énolates

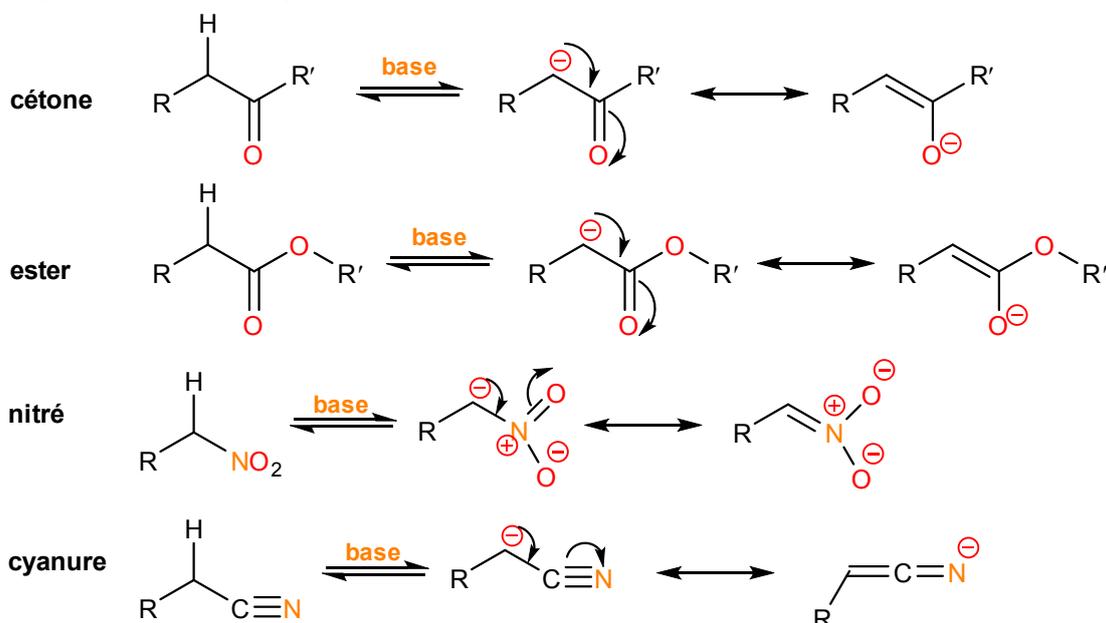
II.1.1.1. énolates

Un énol est exactement ce que le nom implique: un ene-ol. Il présente un groupe OH lié directement sur une double liaison C=C.

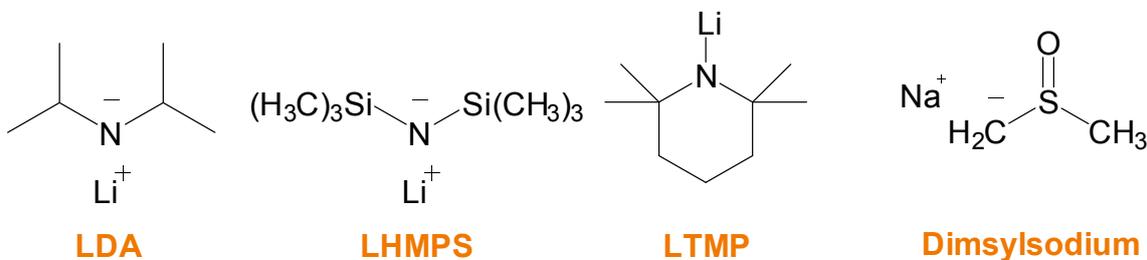
Les esters, les amides, les halogénures, les imines des acides carboxyliques réagissent sur leur atome de Csp^2 en tant qu'électrophiles. Mais lorsqu'ils portent, sur le C en α , par rapport à leur liaison C=O ou C=N, un atome d'H, ils peuvent également devenir un nucléophile. Cela est dû au fait que sur ce centre, les H sont acides : ils peuvent donc être arrachés par une base. C'est ainsi que se forment les bases conjuguées de ces substrats qui sont nommées **énolates**.



Les aldéhydes et les cétones peuvent aussi donner des énolates.

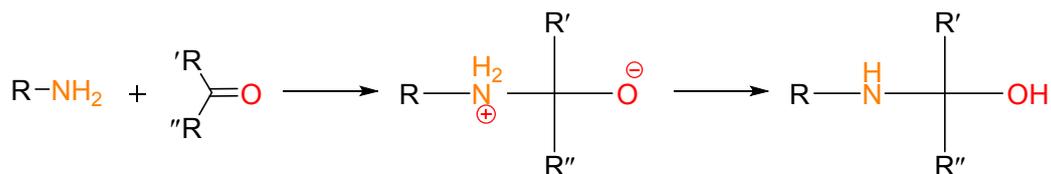


Les différentes bases communes que l'on peut utiliser sont : KNH_2 , $NaNH_2$, NaH , KH , $EtONa$, $tBuOK$, LDA (Litium DiisopropylAmide), $LHMPS$ (Litium HexaMéthyldisilasane), $LTMP$ (Litium TétraMéthylPipéridine) et le diméthylsodium.

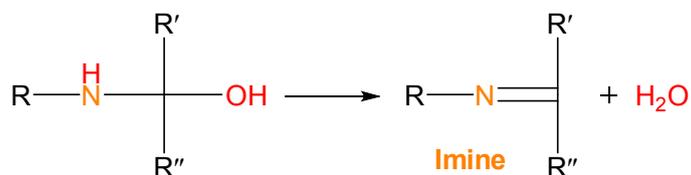


II.1.1.2. aza énolates

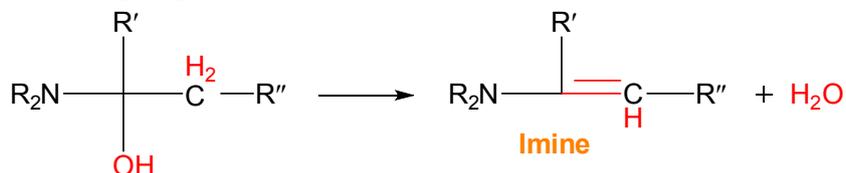
Les amines primaires et secondaires, en raison de leur caractère nucléophile, peuvent s'additionner sur la double liaison C=O des cétones et des aldéhydes pour donner un α -aminoalcool.



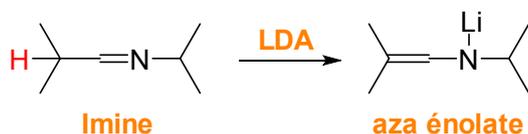
- ✓ Si l'amine est primaire, l' α -aminoalcool se déshydrate spontanément et il se forme une imine que l'on appelle « base de Schiff » :



- ✓ Si l'amine est secondaire, l' α -aminoalcool ne se déshydrate que s'il existe un H en β de l'alcool sur un des groupements fixé sur le carbonyle et il se forme une énamine.

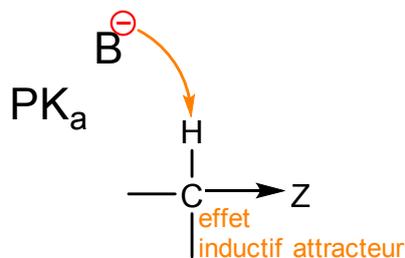


Un aza énolate est formé quand une imine est traitée avec du LDA, ou d'une autre base forte pour produire un équivalent d'azote d'un énolate. Dans une solution basique/neutre, les imines sont moins électrophile que des aldéhydes par conséquent, ils peuvent réagir avec les organolithiens, mais pas avec les nucléophiles les plus faibles. Quand il se forme aza-énolates, il n'y a aucun risque d'auto-condensation. Les aza-énolates sont utiles lorsque l'agent d'alkylation est non réactif.



II.1.2. Déplacement de l'équilibre

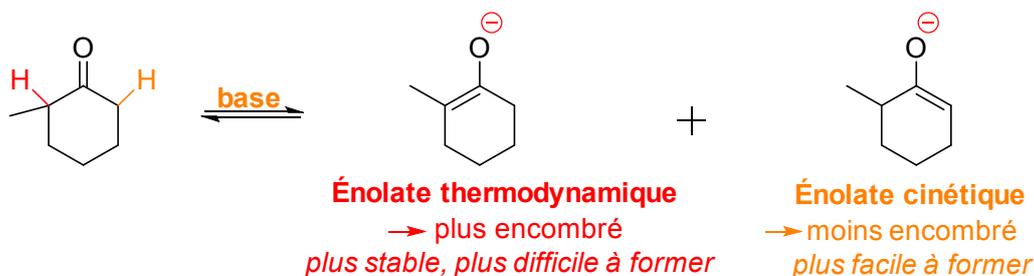
La nature de la base utilisée et la forme du composé énolisable influencent l'équilibre d'énolisation. L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée aura besoin d'être puissante.



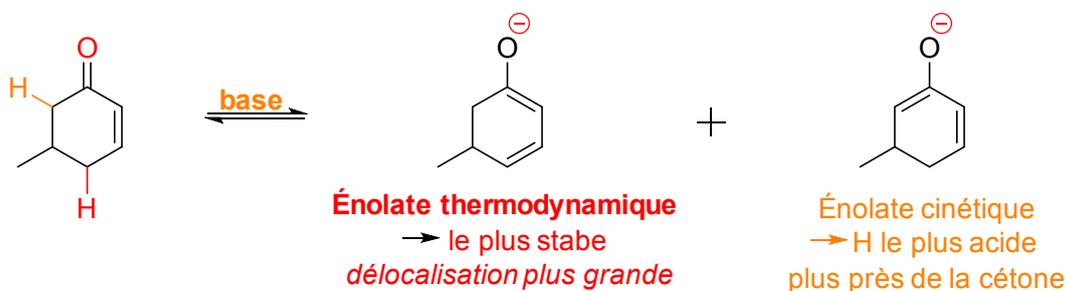
Fonction	Nitro	Cétone	Ester	Cyanure	Phényl	Hydrogène	Alkyle
Z	$-NO_2$	$-CO$	$-COO$	$-CN$	$-Ph$	$-H$	$-CH_3$
PK_a	10	14	16	20	22	25	

II.1.3. Régiosélectivité lors de la formation des énolates

Lorsque deux hydrogènes peuvent servir à former un énolate, la forme privilégiée dépendra des conditions opératoires. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique avec l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes qui ne soient pas des nucléophiles (LDA et LiHMDS par exemple, mais pas BuLi). À température plus élevée, le produit cinétique isomérise pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.

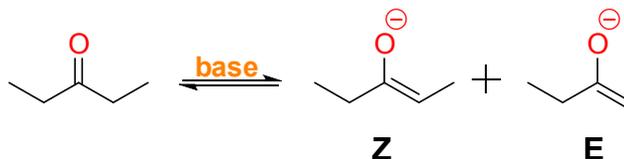


Exemple :

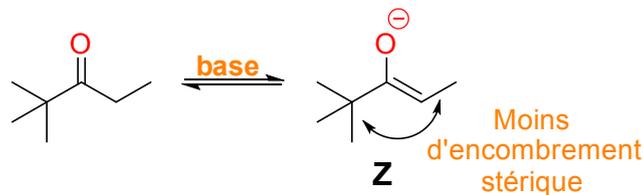


II.1.4. Stéréosélectivité

En les énolates peuvent acquérir deux conformations différentes : Z ou E.



Lorsqu'un des deux groupements présente un fort encombrement (ex : tertibutyle), on forme presque toujours la forme Z.

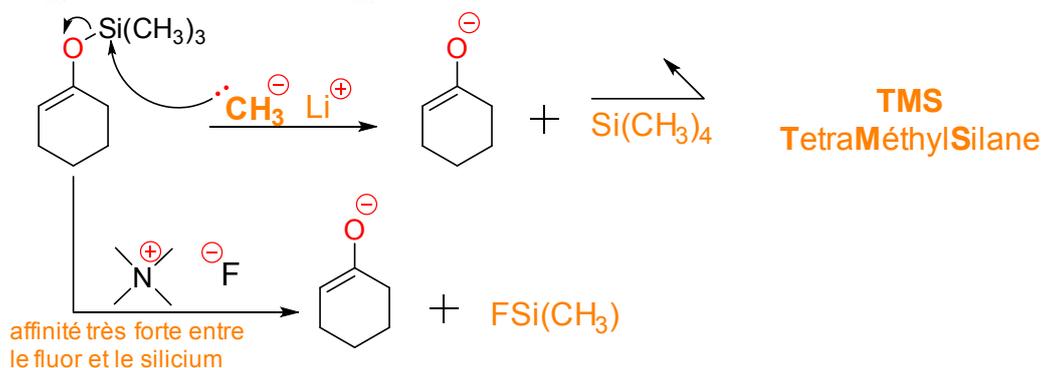


Dans un cycle, on ne peut former que la configuration E.

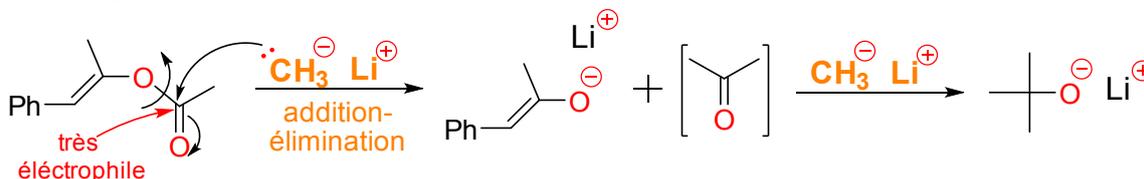


II.1.5. Autres méthodes de production des énolates

a) Clivage d'éthers d'énols silylés

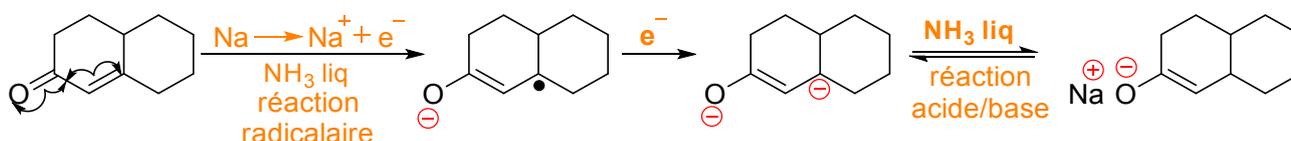


b) Clivage d'acétate d'énol



c) Réduction des énones

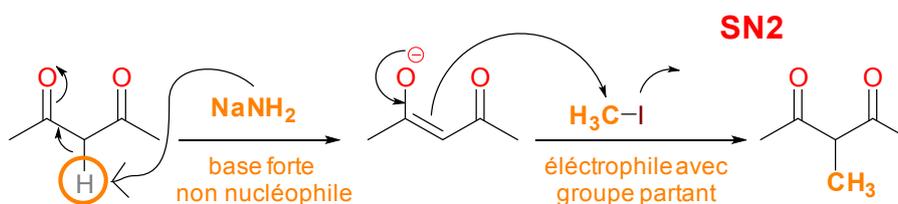
La réduction de **Birch** des cétones α,β -insaturés est une voie conduisant aux énolates :



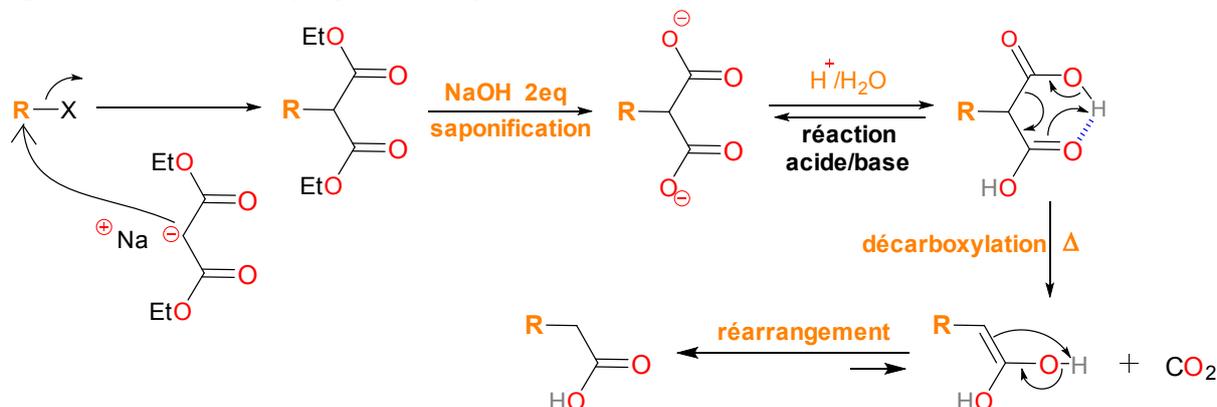
II.2. Alkylation, β -hydroxyalkylation et réactions apparentées

II.2.1. Alkylation des énolates bisactivés

Les atomes d'hydrogènes portés par le carbone entre les deux fonctions électro-attractrices sont beaucoup plus acides. Cette alkylation s'appelle une alkylation indirecte.



On peut utiliser aussi cette méthode d'alkylation pour remplacer un groupement halogéné par un groupement acide carboxylique avec l'ajout d'un carbone.

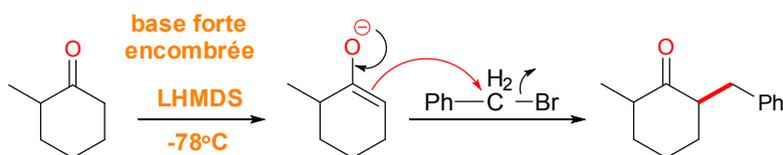


II.2.2. Alkylation directe

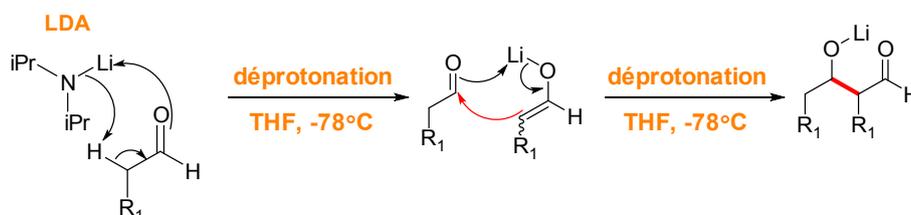
Ce sont surtout des alkylations de cétones, en général plus efficaces.

II.2.2.1. Alkylation des cétones et des aldéhydes

Les aldéhydes étant très réactifs, la forme énolate peut parfois réagir avec l'aldéhyde, c'est une autocondensation.

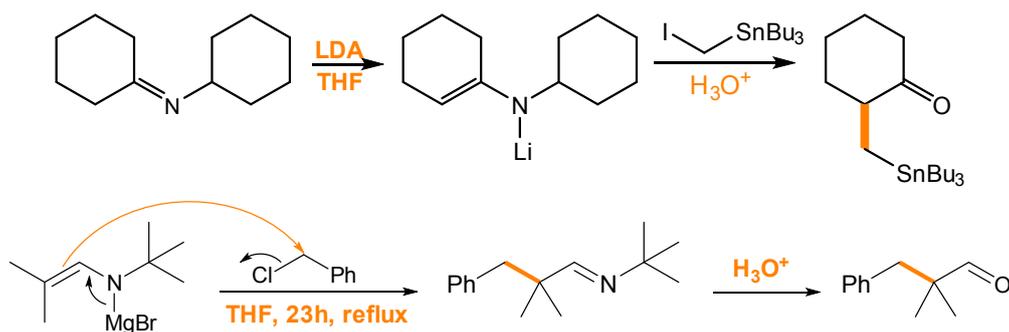


Les aldéhydes sont tellement électrophiles que, même avec LDA à -78°C , la vitesse à laquelle la déprotonation a lieu n'est pas assez rapide pour dépasser les réactions entre l'énolate de lithium formant et l'aldéhyde encore déprotoné restant dans le mélange. L'addition directe de la base au groupe carbonyle d'aldéhydes électrophiles peut également poser un problème.

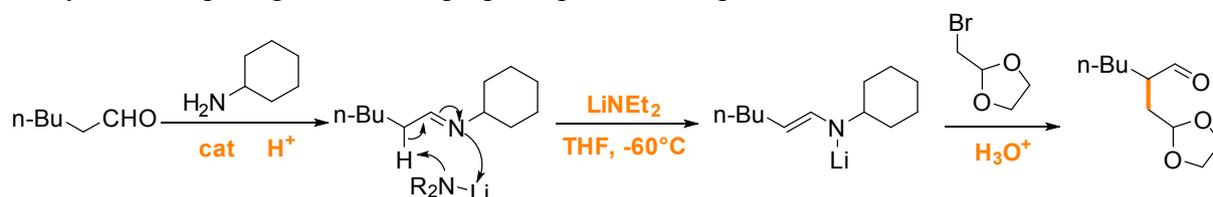


L'alkylation de l'aza-énolate a tellement de succès qu'elle a été étendue des aldéhydes, où elle est essentielle, aux cétones où elle peut être une option utile. Les cyclohexanones sont parmi les cétones simples les plus électrophiles et peuvent souffrir de réactions secondaires indésirables. L'imine de cyclohexanone et de cyclohexylamine peut être déprotonée avec du LDA pour donner

un aza-énolate de lithium. Dans cet exemple, l'iodométhylstannane était l'agent alkylant, donnant la cétone contenant de l'étain après hydrolyse.

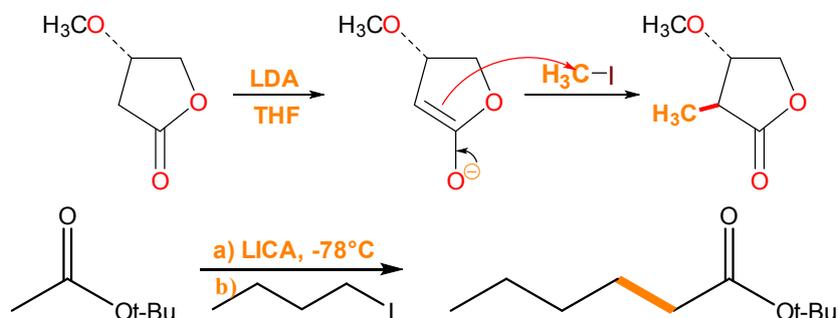


Dans l'exemple suivant, on utilise une base de lithium (diéthylamide de lithium) pour former l'aza-énolate. La facilité du clivage de l'imine dans l'acide est démontrée par l'hydrolyse sélective de l'aldéhyde sans aucun effet sur l'acétal introduit par l'étape d'alkylation. Le produit est un dialdéhyde mono-protégé-difficile à préparer par d'autres procédés.



II.2.2.2. Alkylation des esters

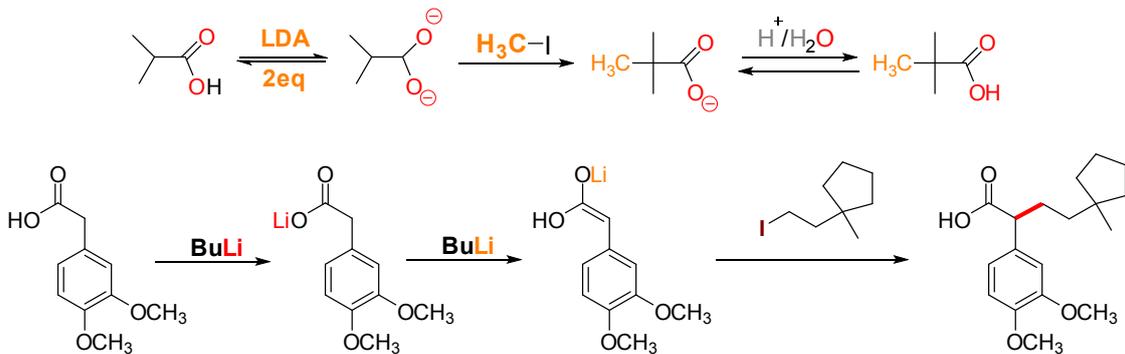
Il faut utiliser une base forte, car avec un alcoolate, on peut obtenir une autocondensation de *Claisen*.



L'asymétrie d'un des carbones de départ impose une asymétrie au carbone alkylé. C'est une induction asymétrique. Les deux faces ne sont alors plus équivalentes. On peut former deux diastéréoisomères différents, on dit qu'elles sont diastéréotopiques.

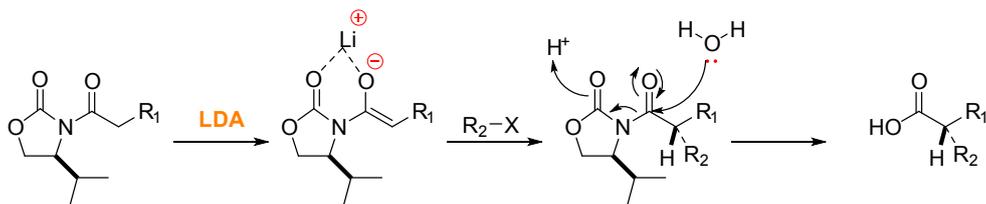
II.2.2.3. Alkylation des acides carboxyliques

Les énolates de lithium des acides carboxyliques peuvent être formés si l'on utilise deux équivalents de base. Les acides carboxyliques sont très acides, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser une base forte pour éliminer le premier proton mais, comme la seconde déprotonation nécessite une base forte telle que la LDA, il est souvent commode d'utiliser deux équivalents de LDA pour former le dianion. Avec les acides carboxyliques, même BuLi peut être utilisé à l'occasion parce que le carboxylate de lithium intermédiaire est beaucoup moins électrophile qu'un aldéhyde ou une cétone.



II.2.2.4. Alkylation asymétrique des dérivés d'acide

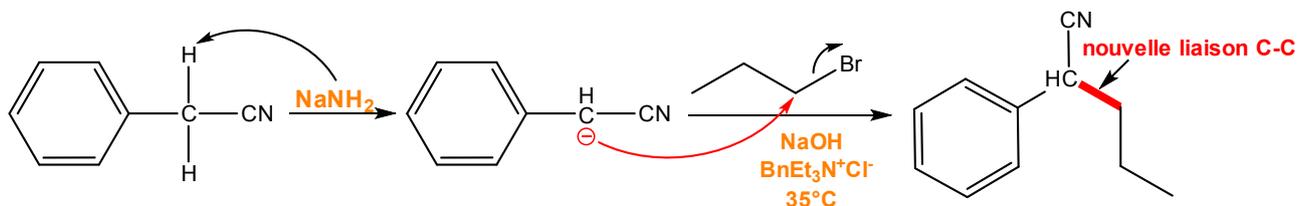
On l'appelle aussi la méthode d'*Evans*.



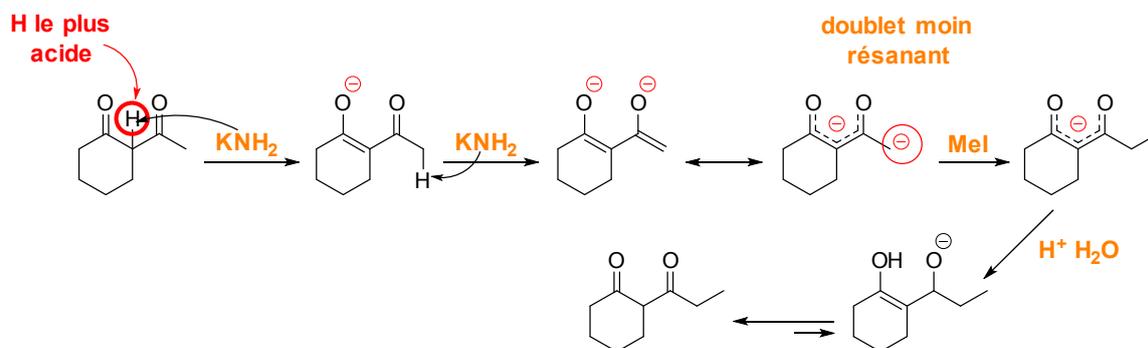
II.2.2.5. Alkylation des nitriles

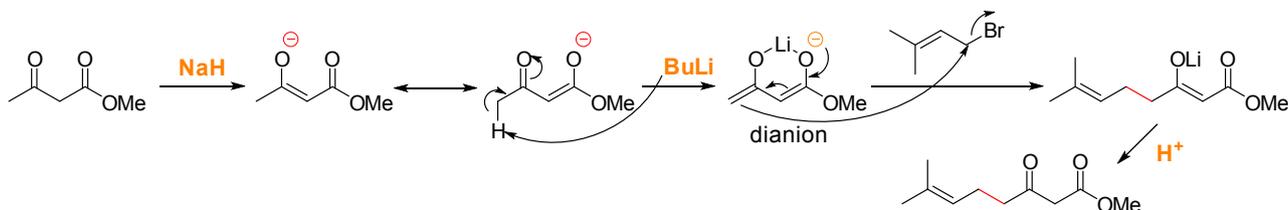
Malgré que le groupe nitrile reflète le groupe carbonyle en réactivité générale, mais il est beaucoup moins facile à attaqué par les nucléophiles (N est moins électronégatif que O).

L'anion formé par la déprotonation d'un groupement nitrile par une base forte ne réagira pas avec d'autres molécules de nitrile mais il réagira très efficacement avec des alkyles halogéné. La structure mince et linéaire des anions en fait de bons nucléophiles pour les réactions S_N2 .



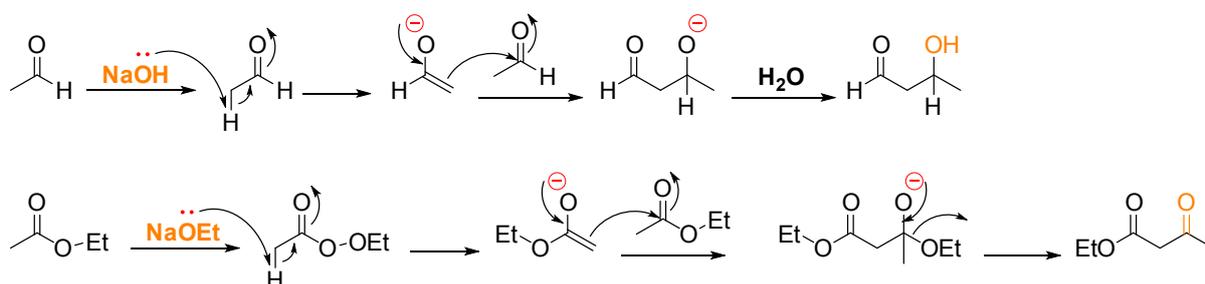
II.2.2.6. Alkylation des dianions





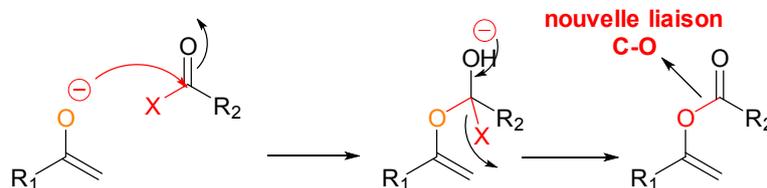
II.3. Acylation, aldolisation-crotonisation

Nous avons vu dans la partie précédente le traitement d'une fonction carbonyle (cétone, aldéhyde, ester ou acide carboxylique) avec une base, ce qui conduit initialement à la formation d'un anion énolate puis à la réaction aldol. Dans cette partie on va commencer avec le traitement de l'acétate d'éthyle avec la base. Nous utiliserons l'éthoxyde comme base plutôt que comme hydroxyde, car l'hydroxyde hydrolyse l'ester, mais sinon les premières étapes sont très semblables.



Les problèmes d'acylation au carbone

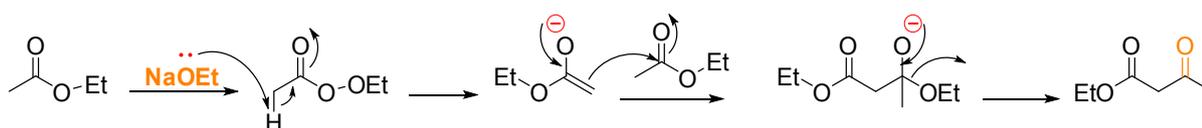
Le problème principal qu'on le trouver avec l'acylation des énolates est que la réaction tend à produire une liaison avec l'oxygène plutôt qu'au carbone.



II.3.1. Acylation d'énolates par des esters

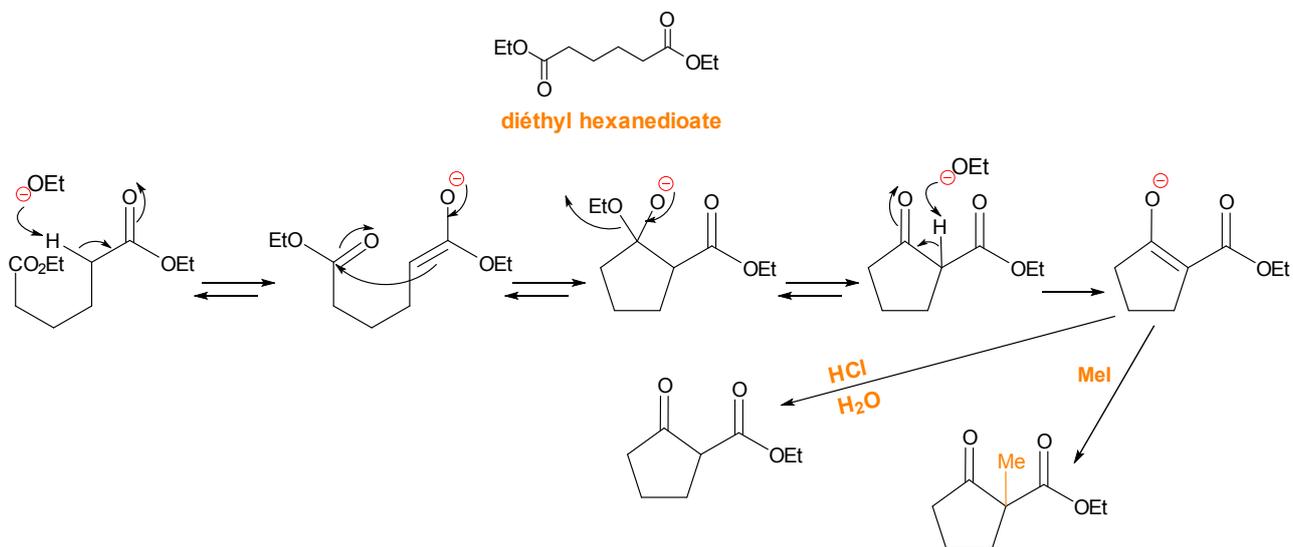
II.3.1.1. La condensation d'ester de Claisen et d'autres auto-condensations

L'auto-condensation de l'acétate d'éthyle est l'exemple le plus célèbre de la condensation d'ester de **Claisen** avec un bon rendement dans des conditions pratiques.

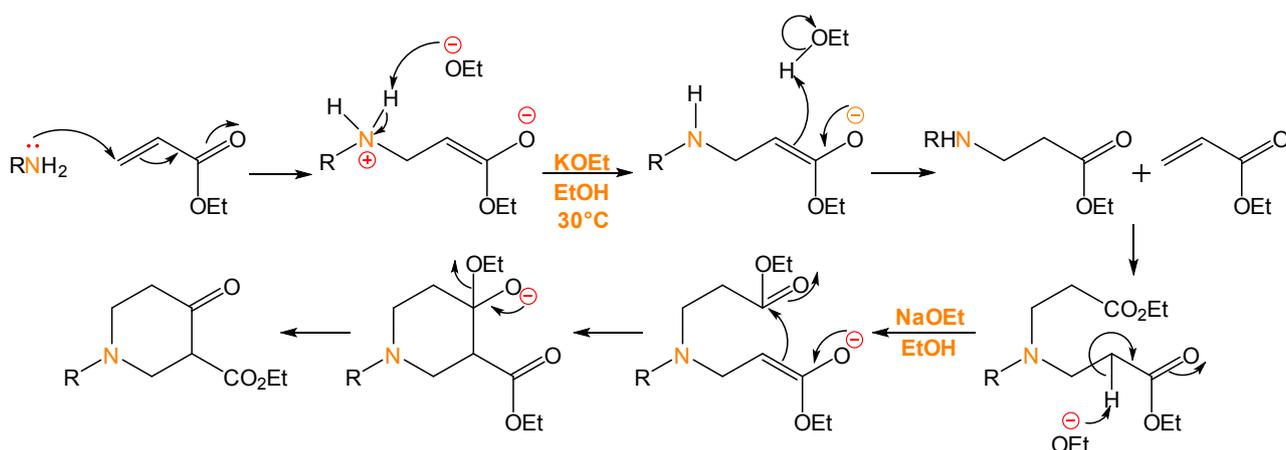


II.3.1.2. Acylation intramoléculaire: la réaction de Dieckmann

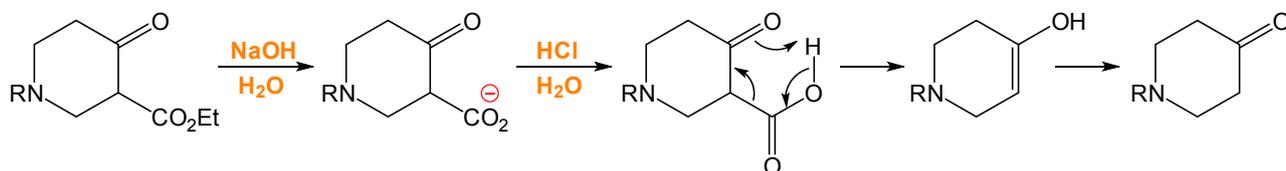
L'acylation intramoléculaire marche très bien quand on forme un cycle à cinq ou à six atomes de carbones. Un cas classique est la cyclisation de l'ester diéthylique de l'acide adipique (diéthyl hexanedioate), un composant utilisé dans la fabrication du nylon.



Cette condensation intramoléculaire de l'ester de **Claisen** est parfois connue sous le nom : réaction de **Dieckmann**. Elle offre un excellent chemin vers la production des cétones sous forme hétérocycles (cétones cycliques avec hétéroatomes dans le cycle: très important dans la fabrication de médicaments).



Les β -céto-esters peuvent être facilement hydrolysés et décarboxylés pour donner la cétone cyclique symétrique. L'anion carboxylate est raisonnablement stable, mais l'acide libre ne peut généralement pas être isolé car il perd facilement du dioxyde de carbone et donne l'énol du produit final.

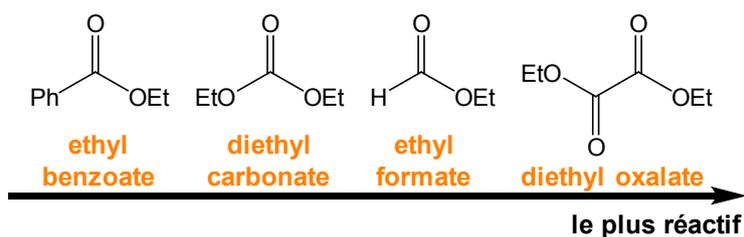


II.3.1.3. Condensations d'ester croisées

La majorité des discussions sur l'aldolisation croisée s'appliquent ici aussi. Nous devons nous assurer que nous savons quel composé se comportera en énol et lequel sera l'agent d'acylation.

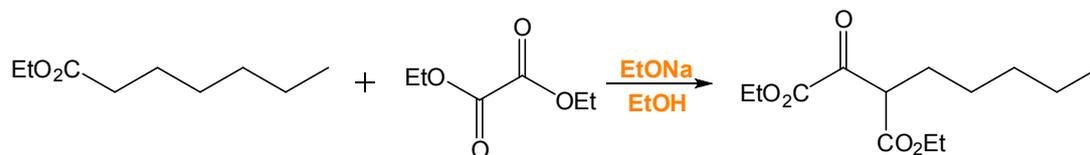
II.3.1.4. Des réactifs Esters qui ne peuvent pas énolesés

Il existe plusieurs esters utiles de ce genre, dont ces quatre sont les plus importants. Ils ne peuvent pas agir en tant que partenaire énol et les trois premiers sont plus électrophiles que la plupart des esters, de sorte qu'ils doivent acyler un énolate ester plus rapidement que l'ester peut être énolesé.

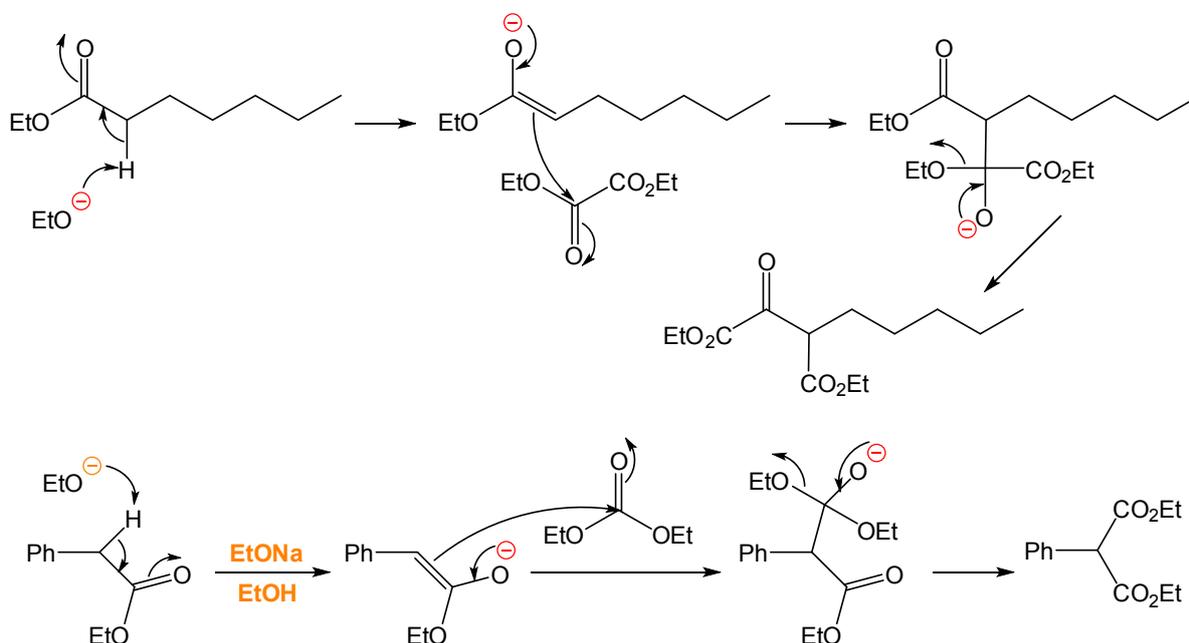


II.3.1.5. Condensations croisées d'ester de Claisen entre deux esters différents

Nous allons maintenant donner quelques exemples de condensations croisées d'ester de *Claisen* entre les esters ordinaires et les composés dont nous venons de parler. Tout d'abord, une réaction entre un ester linéaire simple et l'oxalate de diéthyle effectuée dans des conditions d'équilibre avec de l'éthoxyde comme base.



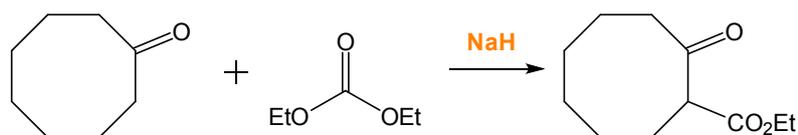
Le mécanisme détaillé est comme suit :



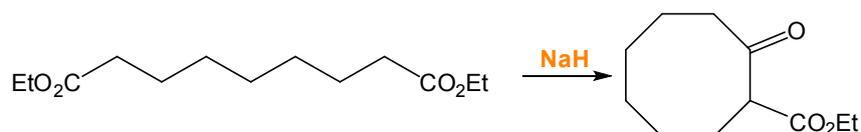
II.3.1.6. Condensations de Claisen entre cétones et esters

Les condensations de *Claisen* impliquent toujours des esters en tant que partenaire électrophile, mais les énolates d'autres composés carbonyles (cétones comme exemple) peuvent fonctionner aussi bien que le partenaire énol. Dans une réaction avec un carbonate, seule la cétone peut s'énoler et

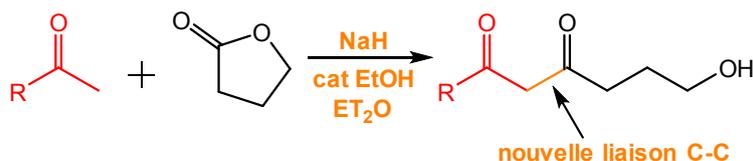
l'ester de carbonate en tant que réactif est plus électrophile qu'une autre molécule de la cétone. L'exemple suivant montre la réaction de cyclooctanone.



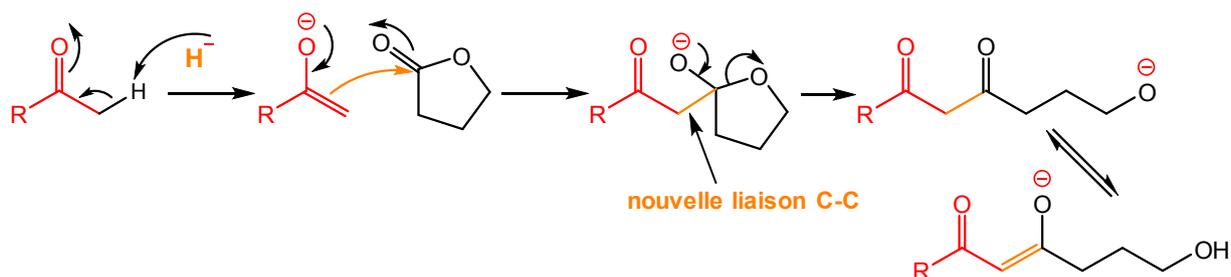
La voie alternative pour cette dicarbonyl cyclique (*Dieckmann* condensation) serait un mauvais choix dans ce cas. La condensation de *Dieckmann* fonctionne bien pour les cycles à cinq et six atomes de carbones, assez bien pour les cycles à sept atomes C, mais pas très bien pour les cycles à huit atomes C. Le rendement est presque exactement égal à la moitié de ce que donne la réaction cétone-carbonate.



Il est possible de réaliser des condensations croisées entre deux différentes molécules énolisables. Un exemple notable est la réaction catalysée par la base l'hydrure de sodium (une base forte qui peut convertir le matériau de départ entièrement en son anion énolate) entre les méthylcétones et les lactones, avec l'obtention de bons rendements.

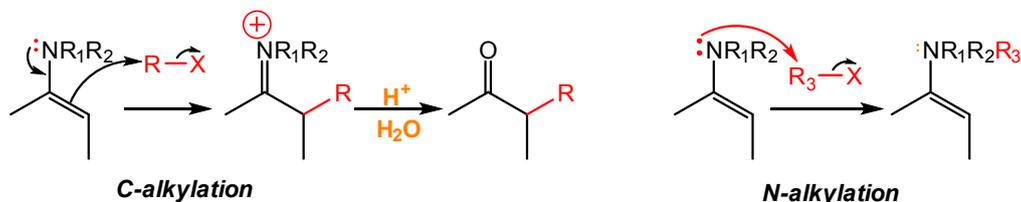


La formation d'énolate cinétique doit se produire au niveau du groupe méthyle de la cétone suivie d'une acylation avec la lactone. Les lactones sont plutôt électrophiles que les esters non-cycliques, mais le contrôle dans cette séquence est encore remarquable.

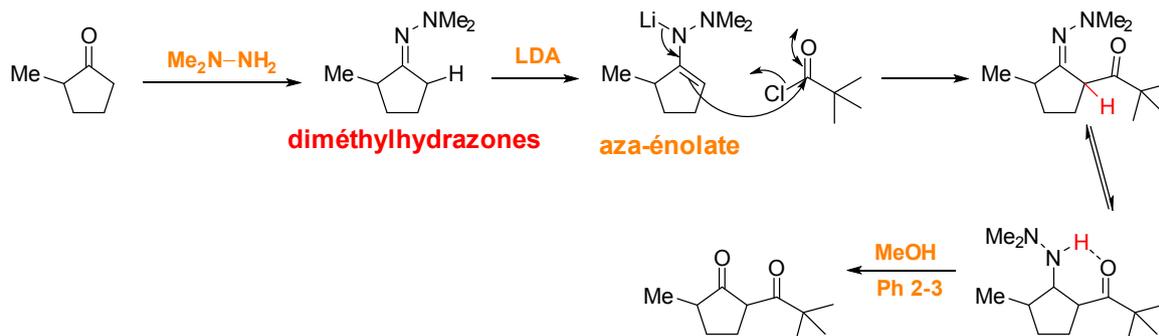


II.3.2. L'acylation des énamines et aza-énolates

Les énamines sont fabriquées à partir d'amines secondaires et d'aldéhydes ou de cétones via le sel d'iminium. Nous avons vu qu'une alkylation-C fiable s'effectue avec des halogénures d'allyle réactifs et des halo-carbonyles, Mais que la N-alkylation indésirable rivalise souvent avec des halogénures d'alkyle simples

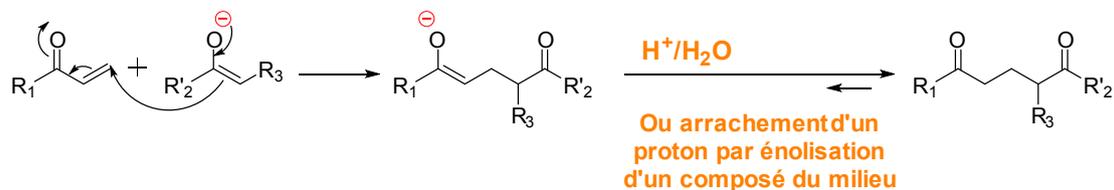


Les aza-énolates aussi réagissent proprement au carbone avec des chlorures d'acide. De bons exemples proviennent de diméthylhydrazones de cétones. Lorsque la cétone est asymétrique, l'aza-énolate se forme sur le côté moins substitué, même lorsque la distinction est faite entre des carbones primaires et secondaires. Le meilleur de nos précédentes acylations régiosélectives n'ont distingué que le méthyle des atomes de carbone plus fortement substitué.

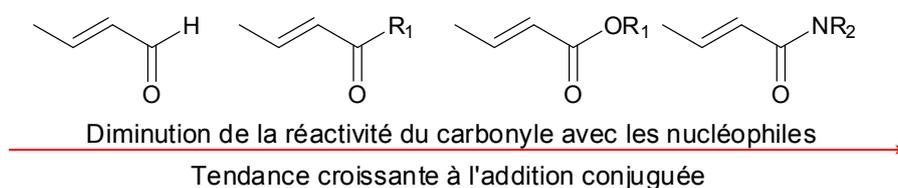


II.4. Additions de Michael

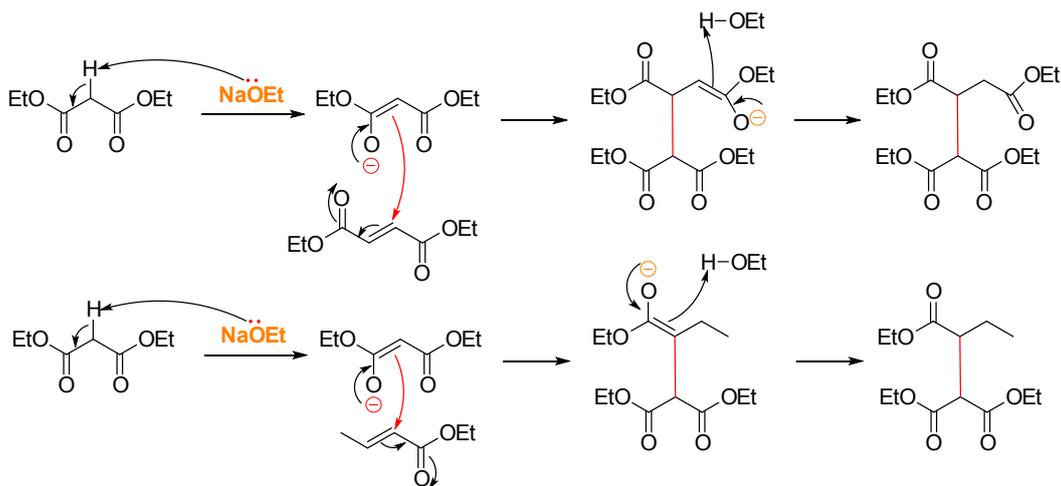
L'addition de Michael consiste à l'addition nucléophile d'un carbanion sur un composé carbonyle α,β -insaturé (aldéhyde, cétone et même ester α,β -insaturé, des nitriles et des amides α,β -insaturés pouvant aussi être utilisés). De telles additions de Michael peuvent se produire en présence de quantités catalytiques d'hydroxyde ou d'alcoolate.



La nature du groupement carbonyle dans l'électrophile α,β -insaturé est également importante car les groupes carbonyle plus électrophiles donnent une addition plus directe et les groupes carbonyle moins électrophiles (esters, amides) donnent une addition plus conjuguée. Les aldéhydes sont sans encombre et très réactifs et donc très enclins à l'addition directe, mais si l'équivalent d'énolate est soigneusement choisi, l'addition conjuguée fonctionne bien. Les cétones sont borderline et peuvent être poussées vers l'aldol ou les voies d'addition conjuguées par choix de l'équivalent enolate comme nous le verrons. Les esters et les amides sont beaucoup moins électrophiles sur le carbone carbonyle et sont donc de bons substrats pour l'addition de conjugué.



Les esters sont d'excellents groupes stabilisateurs d'anions sur les accepteurs d'énolate ou de Michael



II.5. Alkyldénation

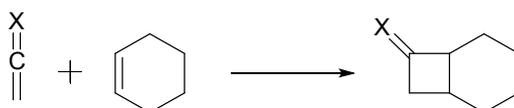
Cette alkyldénation est connue généralement sous le nom de réaction de Knoevenagel. Cette réaction fait présence d'un catalyseur basique (la pipéridine est fréquemment utilisée) dont le rôle est d'arracher un proton du méthylène actif. Le carbanion ainsi formé réagit sur la fonction carbonyle par attaque nucléophile

L'efficacité de cette condensation dépend à la fois de la réactivité de la fonction carbonyle et de l'activation du méthylène. Cette réactivité décroît respectivement dans l'ordre suivant

II.6. Cycloadditions-Réactions concertées

II.6.1. Cycloaddition [2+2]

La [2+2] cycloaddition est stéréospécifique et s'effectue avec conservation de configuration.



II.6.2. Cycloaddition [3+2]

Les réactions 1,3-dipolaires sont aussi des réactions de cycloaddition. Elles font intervenir un dipôle c'est-à-dire une espèce qui possède des charges mais qui est globalement neutre, et un dipolarophile qui a donc une certaine affinité pour le dipôle.



Il existe un grand nombre de dipôles dont seulement quelques-uns sont représentés ici. A noter que pour ces dipôles il y a des formes limites mésomères dont il faudra tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit. Dans le tableau suivant on a fait figurer plusieurs fois dans la même

molécule le groupe R. Ce groupe R représente un groupe quelconque et peut être différent à chaque fois.

Tableau II.1. Différent dipôles utilisés dans la cycloaddition

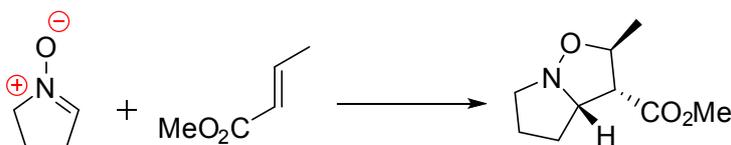
Famille	formule
Diazoalcanes	
Azoture	
Ylure de nitrile	
Oxyde de nitrile	
Ylure d'azométhine	
Nitronne	
Oxyde de carbonyle	

Exemples en série cyclique

- Cas d'un groupe électrodonneur, de plus on forme le produit exo car on n'a pas d'interactions secondaires favorables.

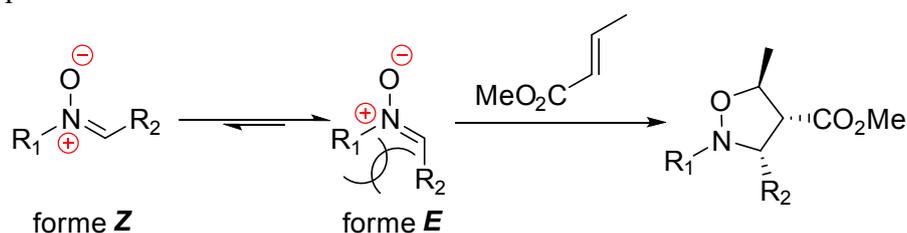


- Cas d'un groupe électroattracteur donc une régiosélectivité inverse par rapport au cas précédent. De plus on forme l'adduit endo car il y a des interactions secondaires favorables.

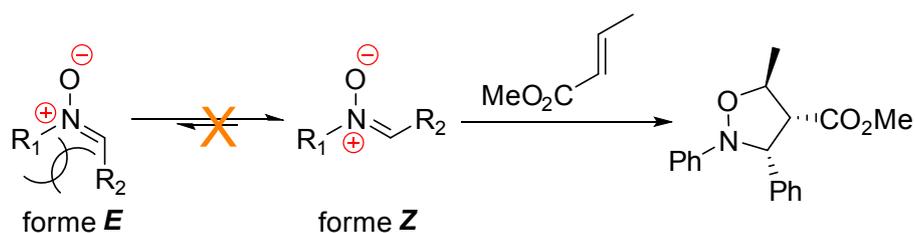


Exemples en série acyclique

- En série acyclique, on a un problème d'isomérisation des nitrones acycliques : Il y a favorisation de la forme Z car la forme E provoque des interactions stériques gênantes. Cependant, l'approche sur la forme E est favorisée quand même à cause de la face dégagée qu'elle propose.



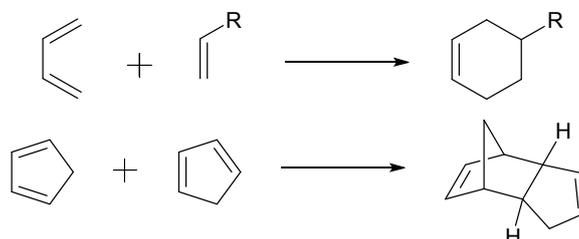
- Cas particulier des phényles : Dans ce cas les deux extrêmes sont volumineux, l'équilibre n'est donc pas déplacé vers la forme E. Il faut donc regarder le dipolarophile pour savoir si l'approche se fera sur la face *exo* ou *endo*.



II.6.3. Cycloaddition [4+2]

II.6.3.1. Diels-Alder

L'une des réactions classiques pour l'obtention des composés cyclohexaniques est celle de **Diels-Alder** (prix Nobel de Chimie, 1950). C'est une cycloaddition entre un diène conjugué et un alcène substitué (diénophile), pour former un cyclohexène substitué.



C'est une cyclisation intermoléculaire (cycloaddition) avec la formation de deux liaisons σ . Le composé réagissant avec le diène est un alcène ou une structure à double liaison qui porte alors le nom de diénophile. Pour que cette réaction ait lieu, un certain nombre de conditions doivent être respectées :

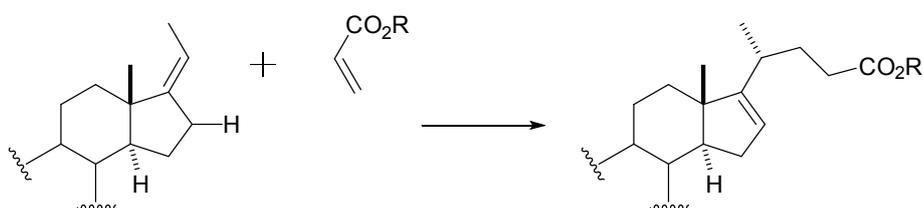
- Le diène ou le diénophile doivent être activés, le diène par des substituants donateurs et les diénophiles par des substituants attracteurs.
- Le diène ne peut réagir que dans la conformation *s-cis*.



La réaction de **Diels-Alder** est une [4+2] cycloaddition. Elle se produit selon le mécanisme présentant le transfert cyclique des électrons. Lors de l'addition du buta-1,3-diène (1) à l'diène (2) sous l'effet de la double liaison polarisée de l'alcène, l'équilibre électronique du diène se rompt et sa molécule se polarise.



II.6.3.2. Réaction «ène»



Chapitre III

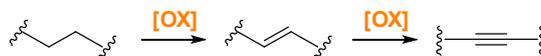
Aménagement fonctionnel
création des liaisons
carbone-hétéroatome

III.1. Oxydation

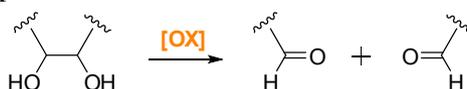
III.1.1. transformation C-H/C-O

En chimie organique, les réactions d'oxydations sont classées selon 5 catégories :

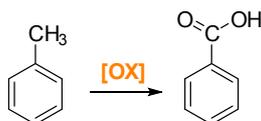
- Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogènes



- Les réactions impliquant la rupture d'une liaison C-C



- Les réactions impliquant le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome d'oxygène



- Les réactions dans lesquelles un atome d'oxygène est ajouté au substrat



- Les réactions de couplages oxydants

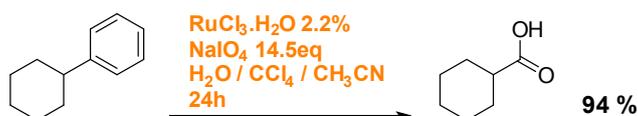


Dans cette partie, on va parler du troisième type d'oxydation qui concerne le remplacement d'un hydrogène par un oxygène.

III.1.1.1. Les réactions impliquant la rupture d'une liaison C-C

a) Oxydation par le tétraoxyde de ruthénium

Cette technique d'oxydation permet de transformer, par exemple, un cycle aromatique en un acide carboxylique.

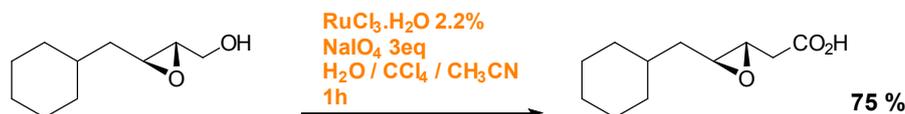


Mais il est à noter que d'autres fonctions peuvent aussi subir une oxydation. Dans certaines conditions l'oxydation peut même être chimiosélective.

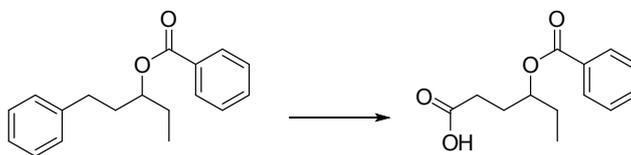


Dans ce cas le cycle aromatique n'est pas touché et c'est à cause de la faible quantité de NaIO₄.

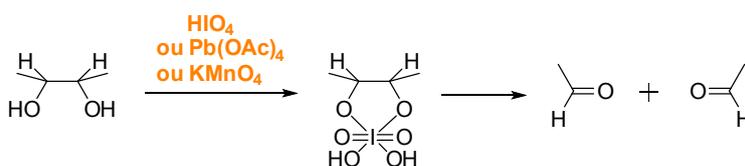
Autre exemple:



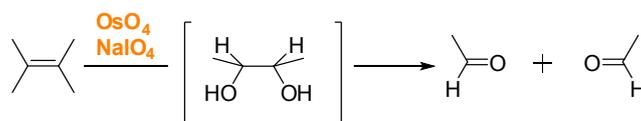
Dans le cas suivant la nature des substituants sur l'aromatique intervient. Dans un cas on a une chaîne aliphatique avec un effet inductif donneur. Dans l'autre cas on a un carbonyle avec un effet mésomère attracteur. L'oxydation est donc chimiosélective.



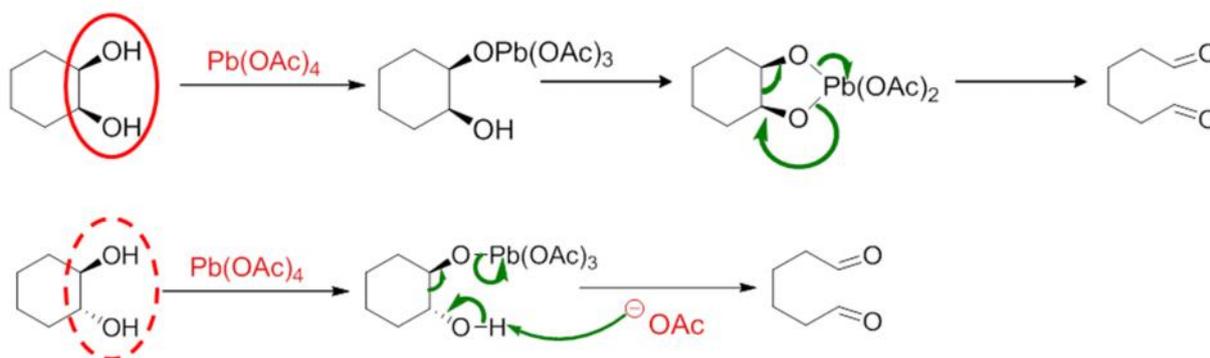
b) Coupure de la liaison C-C dans le cas des diols



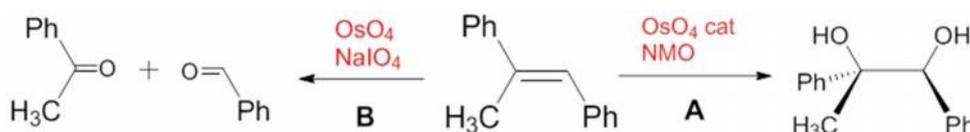
Cas de la coupure oxydante d'une double liaison par action de tétraoxyde d'osmium OsO_4 , à noter que le métal est en quantité catalytique et qu'il est nécessaire de le régénérer en fin de réaction par action de periodate de sodium (NaIO_4).



Dans le cas des cycles portent des diols (*cis* ou *trans*), Le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ est le meilleur réactif pour réaliser la rupture, alors que le HIO_4 (ou NaIO_4) ne marche que dans le cas des diols *cis* (car il y a une formation d'un cycle avec l'Iode (I) ce qui n'est pas le cas pour le plomb (Pb)).



Il y a une différence entre dihydroxylation et coupure oxydante de la double liaison. Même si ce sont les mêmes réactifs il existe quelques différences dans les quantités utilisées.



La réaction **B** se fait en deux étapes :

1. Dihydroxylation de la double liaison par OsO_4 , comme dans le cas de A
2. Le diol est ensuite coupé (clivé pour faire plus moderne) par NaIO_4 qui en plus régénère l' OsO_4

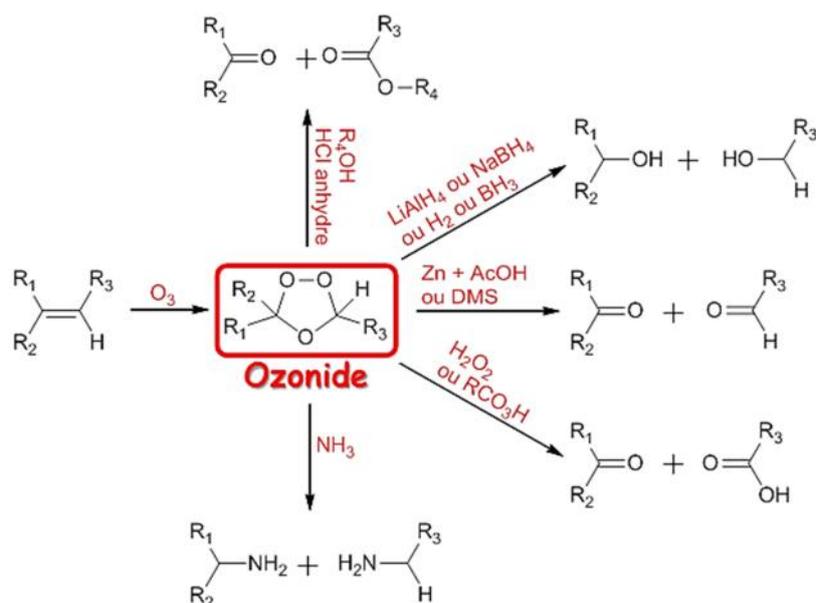
Autre exemple (oxydation de Lemieux – **Von Rudloff**)



c) Coupure d'une double liaison C-C par l'ozone (O_3)

Dans la première étape il se forme un ozonide, ensuite, ce dernier est réduit pour donner divers dérivés.

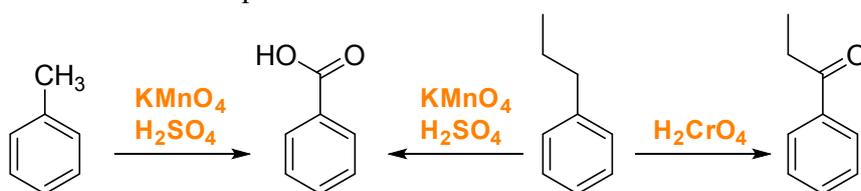
En pratique, cette réaction s'effectue à -78°C où l'on fait buller, dans le milieu réactionnel, de l'oxygène contenant de l'ozone (à 3% ou plus). A bout de quelques minutes la solution devient bleue persistante. Ce qui signifie que l'ozone est en excès et que l'ozonide est formé, il ne reste plus alors qu'à le réduire.



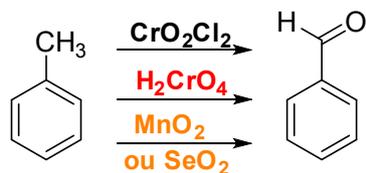
III.1.1.2. Les réactions impliquant le remplacement d'un atome H par un atome O

a) Oxydation des composés aromatiques

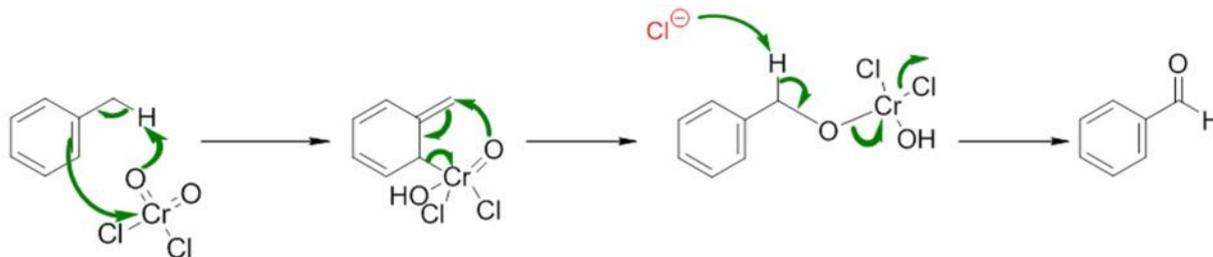
Dans cette réaction on constate que peu importe la nature de la chaîne latérale (aliphatique), elle est coupée pour donner l'acide benzoïque.



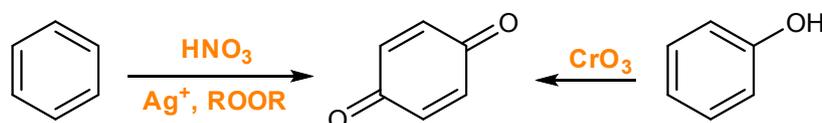
Un oxydant plus doux permet quant à lui de s'arrêter à l'aldéhyde :



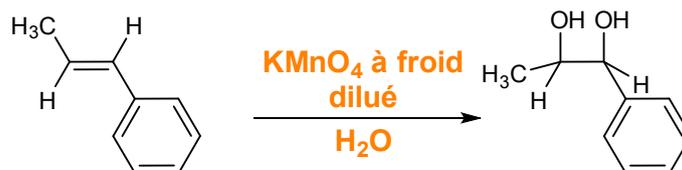
Le mécanisme pour le CrO_2Cl_2 est comme suit :



L'oxydation d'un cycle aromatique non-substitué est comme suit :

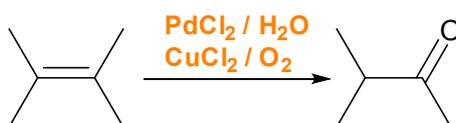


Un autre cas pour l'oxydation :

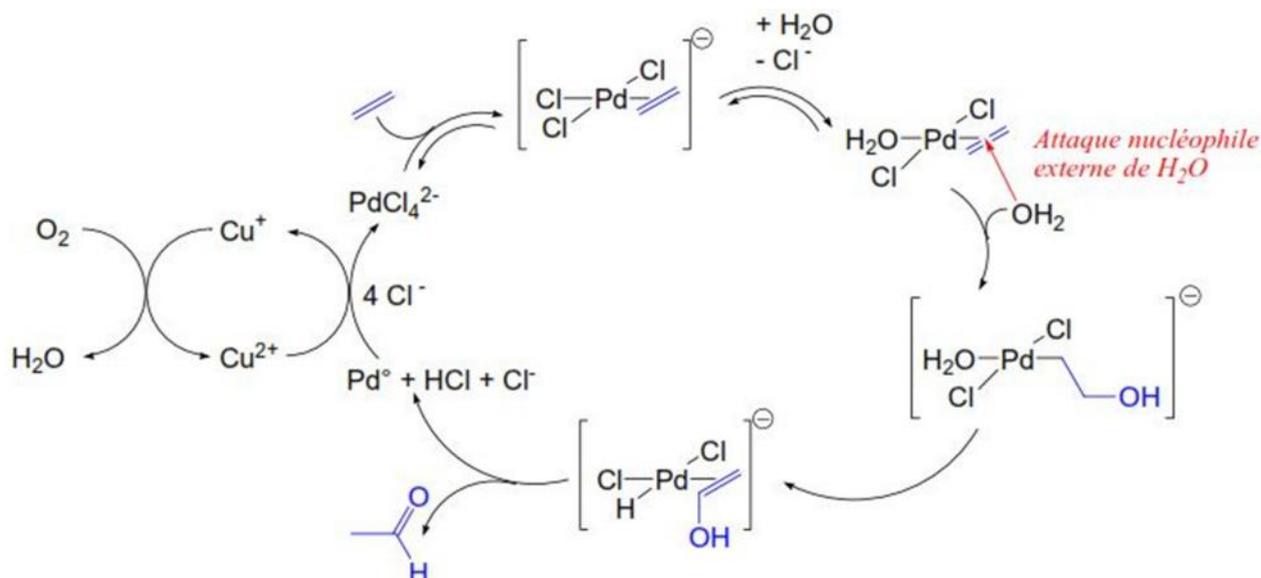


b) Oxydation des oléfines en aldéhyde ou cétone

Lorsque l'oléfine est l'éthylène, cette réaction porte le nom de procédé d'*Wacker*. CuCl_2 est un co-oxydant qui permet en fin de cycle catalytique de réoxyder le palladium.

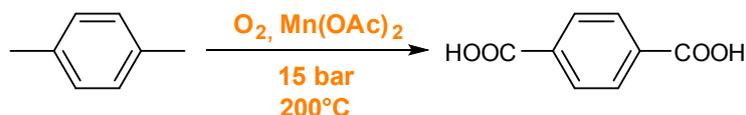


Mécanisme du procédé d'*Wacker*, qui reste adaptable à tout autre type d'oléfines (dans le cas de l'éthylène, on obtient après oxydation l'éthanal) :



A noter que la réaction marche d'autant mieux que l'on a une oléfine la moins substituée possible. En effet le palladium se coordonne le mieux sur une oléfine la moins substituée. De plus la réaction est régiosélective, le groupement hydroxyle (dû à l'introduction de l'eau comme nucléophile externe) vient se mettre sur le carbone le plus substitué.

Dans l'industrie, l'oxydant utilisé est l'air, en présence de catalyseurs. La réaction suivante illustre le passage du 1,4-diméthylbenzène (p-xylène) en acide 1,4-benzènedicarboxylique (acide téréphtalique) :



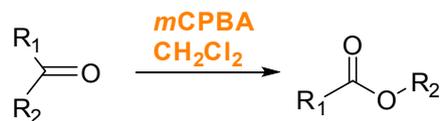
Ce diacide est le précurseur de nombreux polyesters comme le PET ou « polytéréphtalate d'éthylène-glycol », utilisé pour préparer des fibres textiles (le Tergal™) ou des emballages recyclables comme les bouteilles d'eau minérale.

III.1.2. transformation C-Y/C-X

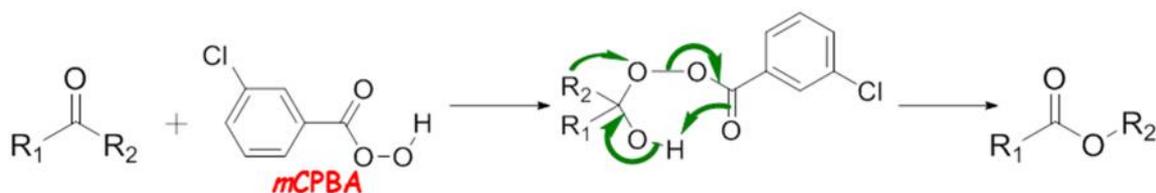
III.1.2.1. Les réactions dans lesquelles un atome d'oxygène est ajouté au substrat

a) Réaction de Baeyer-Villiger

Cette réaction forme un ester et c'est le groupement le plus riche en électrons qui migre (tertiaire > cyclohexyle > secondaire > phényle > primaire > méthyle). Le réarrangement, aussi appelé migration [1,2], se fait avec une totale rétention de stéréochimie pour les groupes R₁ et R₂.



Le mécanisme est comme suit :

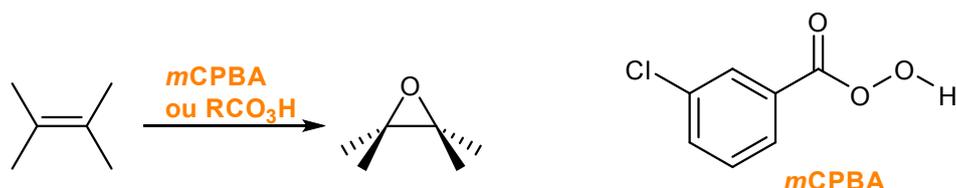


Exemple :

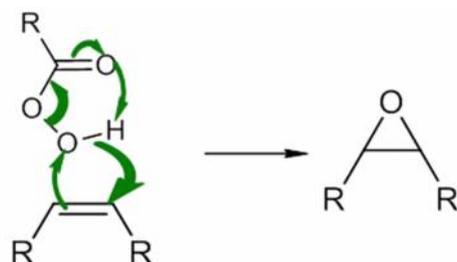


b) Oxacyclopropane

Pour faire cette réaction on utilise un peracide (3 oxygènes). Le plus couramment utilisé est le *m*CPBA c'est-à-dire le méta ChloroPerBenzoïc Acid (en anglais). On peut ensuite procéder à l'ouverture d'un tel cycle (voir Dihydroxylation).

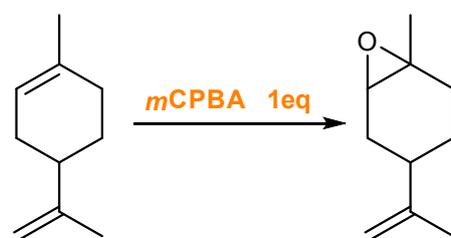


Le mécanisme :



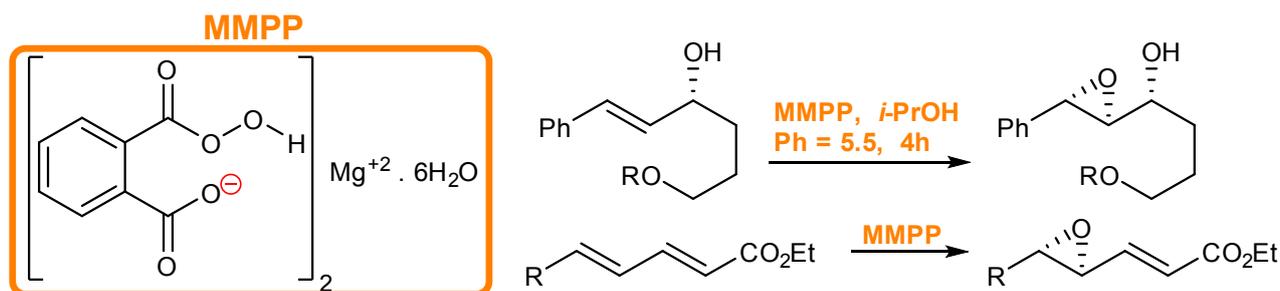
S'il y a plusieurs oléfines (doubles liaisons) dans une molécule, et que l'on met seulement 1 seul équivalent de *m*CPBA, alors c'est l'oléfine la plus riche en électrons qui sera époxydée.

Exemple d'époxydation sélective de l'oléfine trisubstituée plus riche en électrons que l'oléfine disubstituée donc plus réactive.



c) Réaction de MMPP

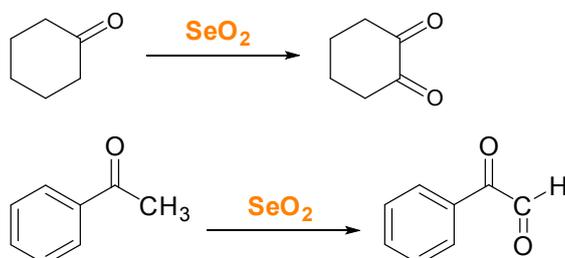
Depuis maintenant quelques années, le MMPP (Magnésium Mono PeroxyPhthalate) est utilisé comme agent d'époxydation des doubles liaisons.



Dans ce dernier exemple, le MMPP montre toute sa "puissance". En effet, la même époxydation réalisée en présence de *m*CPBA ne donne pas l'époxyester désiré.

d) Oxydation par dioxyde de sélénium

le dioxyde de sélénium peut servir à oxyder les cétones et les aldéhydes en composés α -dicarbonylée. Cette réaction donne souvent rendements élevés en produits lorsqu'il existe un seul type de groupe CH₂ adjacent au groupe carbonyle.



III.2. Réduction : transformation C-Y/C-H et transformation C=Y/C(H)Y

Les réactions de réductions sont souvent difficiles. En effet, les molécules organiques possèdent souvent plusieurs fonctions susceptibles d'être réduites. Il est alors nécessaire de choisir le réactif *ad hoc* qui permettra de réduire la fonction désirée sans toucher aux autres.

Comme pour les oxydations, il existe plusieurs catégories de réactions de réductions :

- Les réactions impliquant le remplacement d'un oxygène (ou d'un halogène) par un hydrogène (ex : un groupe C=O est remplacé par un CH₂).
- Les réactions dans lesquelles un oxygène est enlevé du substrat et donc remplacé par rien (ex : passage de R-S(O)-R' à R-S-R').
- Les réductions par addition d'hydrogène.
- Les réactions par rupture de liaisons (ex: passage de R-O-O-R' à R-OH).
- Les couplages réducteurs (réaction de couplage par action des métaux dissout).

Le tableau suivant résume la tolérance des diverses fonctions organiques en fonction de quelques agents de réduction :

Tableau III.1. La réduction de différentes fonctions en utilisant quelques agents de réduction

Fonction	NaBH ₄	BH ₃	9-BBN	LiAlH ₄	AlH ₃	H ₂ cat.
		Pas de réaction	Pas de réaction			
	Pas de réaction					
	Pas de réaction	Pas de réaction	Marche +/-			
	Pas de réaction	Marche +/-	Marche +/-	+ R-OH	+ R-OH	+ R-OH
	Pas de réaction			+ H-N		
R-CN	Pas de réaction	R-NH ₂	Marche +/-	R-NH ₂	R-NH ₂	R-NH ₂
R-NO ₂	Pas de réaction	Pas de réaction	Pas de réaction	R-N=N-R	Pas de réaction	
	Pas de réaction			Pas de réaction	Pas de réaction	

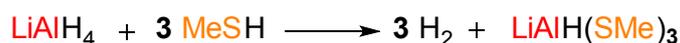
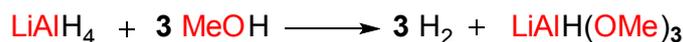
D'après le tableau suivant, on constate que la réduction fait intervenir de l'hydrogène. Une réaction de réduction est donc un transfert d'hydrogène soit sous forme H₂ (c'est le cas de la réduction catalytique), soit "H⁻" (c'est le cas des hydrures comme LiAlH₄ et NaBH₄) soit H[•] (c'est le cas de la chimie radicalaire, non évoquée dans ce tableau), soit encore des transferts d'électrons ou un transfert chimique.

Pour faire ces réactions de transfert d'hydrure il existe divers réactifs dont les plus courants sont ici rangés par ordre de réactivité :



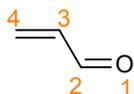
En théorie le bore est capable de donner 4 hydrogènes, mais ça c'est la théorie, car en pratique ce n'est pas le cas. En effet, lorsque le bore donne un hydrogène, il fixe un oxygène et donc l'encombrement autour de l'atome de bore devient de plus en plus important. Conclusion: en pratique on utilise toujours 2 équivalents d'agent de réduction.

A partir de LiAlH₄, il est possible de créer des espèces du type LiAlH(XR)₃ où X est un hétéroatome. Ces espèces sont intéressantes car elles vont permettre une meilleure sélectivité selon la théorie HSAB développée au chapitre sur les dérivés carbonyles.

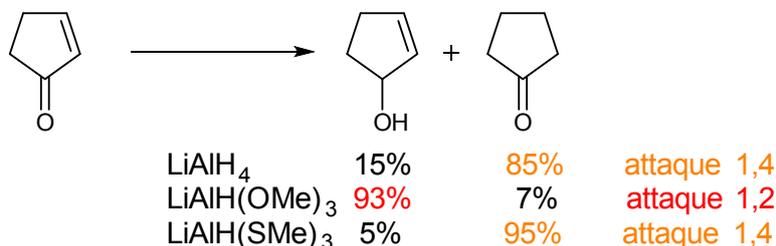


LiAlH(OMe)₃ est un réactif plus dur que LiAlH₄ (toujours selon la théorie HSAB), alors que LiAlH(SMe)₃ est plus mou que LiAlH₄.

Exemple pour la réduction d'une cétone α,β -insaturée :



On a vu précédemment, au chapitre sur les carbonyles, que les réactifs durs font une attaque 1,2 alors que les réactifs mous font une attaque 1,4.



Dernier point important à noter : LiAlH_4 , est insoluble dans le milieu, on aura donc une réaction en phase hétérogène. En revanche, les composés tels que $\text{LiAlH}(\text{XR})_3$ sont solubles dans le milieu réactionnel, on a donc une réaction en phase homogène.

III.2.1. Le remplacement d'un halogène par un hydrogène

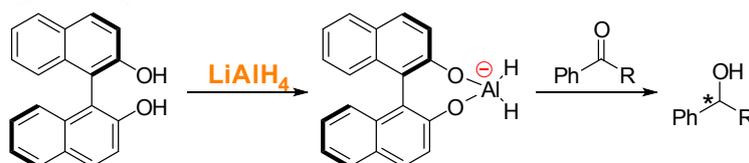
a) Réduction d'un dérivé halogéné par LiAlH_4



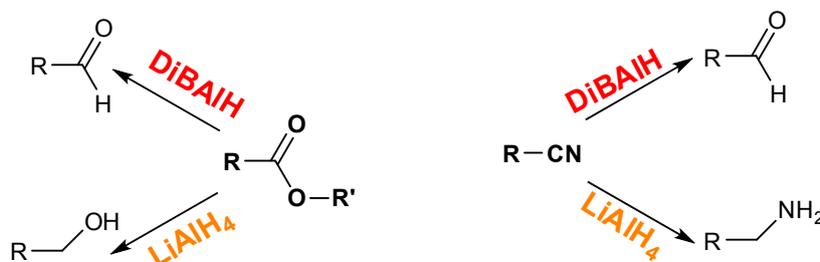
b) Ouverture d'un époxyde par un nucléophile 'H'



c) Réduction asymétrique



Le DiBALiH (aussi noté DiBALiH , pour DiisoButylAluminiumHydrid) est lui aussi un agent de réduction mais pas aussi fort que LiAlH_4 , il est donc plus sélectif.



Cette réduction est d'autant plus intéressante que l'on voit que selon l'hydruide utilisé on peut réduire un ester soit en aldéhyde soit en alcool primaire. De plus en ajoutant un acide de Lewis, ici BF_3 , il est possible de réduire l'ester en éther.



Sélectrides : Les sélectrides sont des boranes encombrés. Il existe 3 sélectrides le L-Sélectride $\text{LiBH}(\text{sBu})_3$, le N-Sélectride $\text{NaBH}(\text{sBu})_3$, et le K-Sélectride $\text{KBH}(\text{sBu})_3$.

L'exemple suivant montre comment, en encombrant l'atome de bore, on peut réduire sélectivement une fonction carbonyle par rapport à une autre. En effet, le borane étant déjà bien encombré, on va réduire le carbonyle le plus dégagé.



III.2.2. Réduction d'un dérivé halogéné

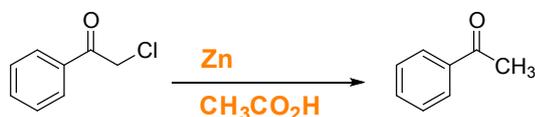
a) par action d'un hydrure selon un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$



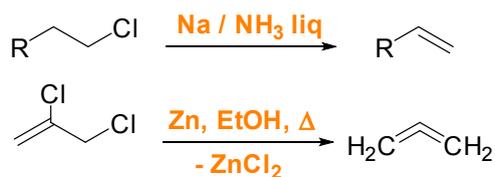
b) par le nickel de Raney



c) par le Zinc



d) par action des métaux dissout

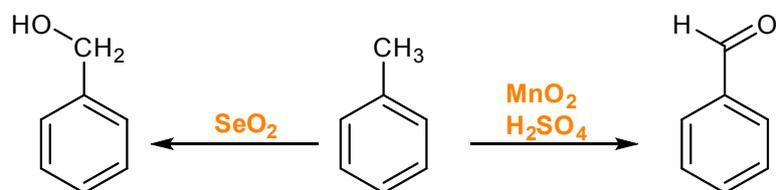


III.2.3. Réduction suivant un processus radicalaire

Par réaction radicalaire, il est possible de réduire un alcool. La première étape consiste en la formation d'un alcoolate qui par réaction avec CS_2 donnera un xanthate dont l'alkylation à l'iodure de méthyle va permettre d'avoir le substrat que l'on pourra réduire.

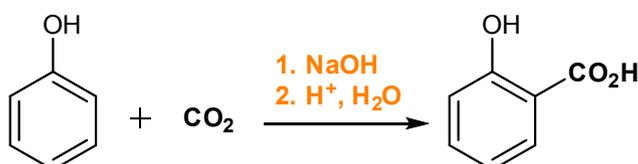


Et d'autre peut passer vers l'alcool :



III.2.4. Réaction de Kolbe

Réaction typique du phénol qui permet d'aboutir à la formation de l'acide salicylique.



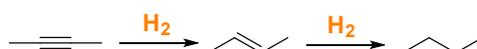
Le tableau suivant résume l'action des hydrures les plus courants :

Tableau III.2. Action des hydrures les plus courants

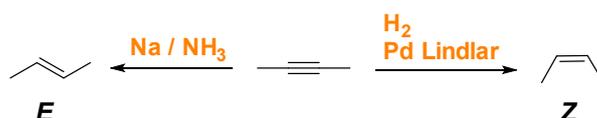
Hydruure	Remarques
LiAlH₄	<p>C'est un hydruure très général, il réduit la plupart des groupes tels que : aldéhydes, cétones, les acides et leurs dérivés, les nitriles, les dérivés halogénés, les alcools propargyliques, certains dérivés nitro aliphatiques</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>A noter que dans le cas des dérivés nitro aromatiques, la réduction donne des diazos. De même, comme nous l'avons vu plus haut, la mélange de composés de réduction 1,2 et 1,4. De plus, la réduction d'ester sulfoniques donne souvent un mélange de composés où les liaisons C-O et S-O sont rompus.</p>
LiAlH(OMe)₃	<p>D'après la théorie HSAB, LiAlH(OMe)₃ est un réactif plus dur que LiAlH₄ pourtant c'est un réducteur plus doux, c'est ainsi qu'on l'utilise pour la réduction des chlorures d'acides et des esters en aldéhydes, entre autres.</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>Les esters sont réduits moins facilement que les aldéhydes et les cétones. Pour les cétones α,β-insaturées on a essentiellement du produit de réduction 1,2.</p>
LiAlH(O<i>t</i>Bu)₃	<p>Même chose que pour LiAlH(OMe)₃ mais grâce à la présence du groupe <i>t</i>Bu ce réducteur est encore plus sélectif (réduction plus diastéréosélective pour les cétones).</p>
Red-Al[®]	<p>Son action est similaire à celle de LiAlH₄. Néanmoins, ce composé est soluble dans les solvants organiques. Les nitriles sont réduits en aldéhydes, et les aldéhydes aromatiques en méthyles aromatiques.</p> <div style="text-align: center;"> </div>

	<p>La réduction des cétones α,β-insaturées se fait en 1,2, si l'on ajoute en plus du cuivre (I) alors on a une réduction 1,4.</p>
NaBH₄	<p>Réducteur assez doux, qui permet de réduire les cétones, les aldéhydes, les chlorures d'acide ainsi que les imines, et les ions iminiums. Les esters et autres dérivés d'acide réagissent lentement ou pas du tout. Les dérivés halogénés ne sont pas facilement réduits, quand aux époxydes leur réduction est très lente.</p>
LiBH₄	<p>LiBH₄ est plus fort que NaBH₄, ce qui bien sûr engendre une plus faible sélectivité et ainsi LiBH₄ permet de réduire les esters.</p>
Zn(BH₄)₂	<p>Même chose que pour NaBH₄ la seule différence s'observant au niveau de la diastéréosélectivité de la réduction qui fait intervenir un modèle chélaté. Cette diastéréosélectivité est en générale supérieure à celle observée avec NaBH₄.</p>
NaBH₄.CeCl₃	<p>Même chose que pour NaBH₄, mais ici comme pour le Zn(BH₄)₂ la réduction se fait avec un modèle chélaté. L'autre grande différence avec NaBH₄, c'est lorsque l'on réduit des cétones α,β insaturées. En effet, avec NaBH₄ on a un mélange 1,2 et 1,4 (1,4 en faible proportion). Alors qu'avec l'addition de CeCl₃ on a essentiellement de l'addition 1,2.</p>
MBH(O₂R)₃	<p>M est un métal, et le groupe (O₂R) est formé à partir de RCO₂H. Bon agent de réduction pour les imines et les énamines. Son pouvoir réducteur dépend du solvant de la réaction ainsi que de la nature du groupe R. A noter deux réactions parasites : Avec les amines une alkylation peut être observée, avec les alcènes on observe parfois des hydroborations.</p>
LiBHEt₃	<p>Aussi appelé '<i>Super hydrure</i>', c'est un agent de réduction fort. Il réduit les dérivés halogénés selon un mécanisme de type S_N2. Il permet aussi de réduire les esters sulfoniques par rupture de la liaison C–O.</p>
MBH(sBu)₃	<p>Ici M est un métal (Na, Li, K). Les sélectrides sont utilisés essentiellement pour réduire les aldéhydes et les cétones, ils sont utilisés lorsque l'on veut faire une réduction hautement diastéréosélective.</p>
NaBH₃CN	<p>Permet des réductions à pH neutre voire pH acide. Ainsi les dérivés halogénés sont réduits à pH neutre, les aldéhydes et les cétones peuvent être réduites à pH = 4 ou plus bas encore. Les dérivés d'acide carboxylique sont non réactifs.</p>

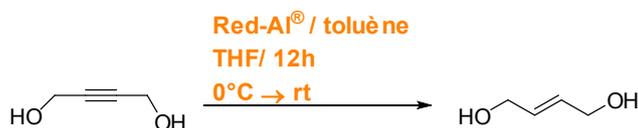
Réduction dans laquelle des atomes d'hydrogène sont ajoutés au substrat (cas des insaturations carbonées)



La méthode la plus simple pour réduire une insaturation carbonée consiste à additionner de l'hydrogène sur cette insaturation. Si on part d'une triple liaison, il est très difficile par hydrogénation classique de s'arrêter à l'alcène. En revanche, en utilisant des catalyseurs spécifiques tels que le catalyseur de Lindlar (Pd + CaCO₃) il est alors possible de réduire une triple liaison en une double liaison de stéréochimie Z. En ce qui concerne la double liaison de stéréochimie E il est possible de l'obtenir grâce à une réduction chimique.



Le cas suivant expose la réduction d'un diol propargylique, par action d'un réducteur ici le **Red-Al[®]**, on pourra réduire la triple liaison en une double de stéréochimie E. (Red-Al[®] : NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂).

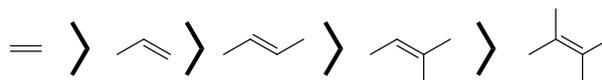


III.2.5. Réduction des doubles liaisons en simples liaisons

En compétition avec l'hydrogénation il y a toujours l'isomérisation. Pour limiter l'isomérisation on peut utiliser une double liaison moins encombrée. Plus la double liaison est encombrée et plus il y a risque d'isomérisation, et moins la double liaison est réactive vis-à-vis de l'hydrogénation.

ISOMERISATION **peu réactif**

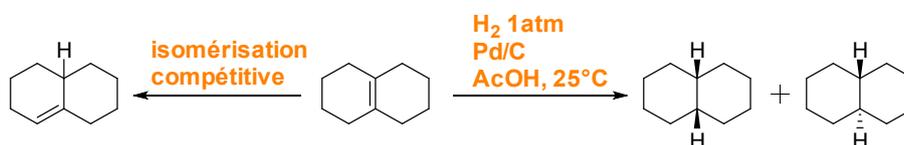
très réactif



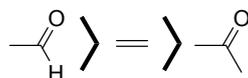
HYDROGENATION **très réactif**

peu réactif

Exemple de compétition entre l'isomérisation et l'hydrogénation :



La vitesse de la réaction influe sur la diastéréosélectivité, ainsi avec le nickel de Raney on a :

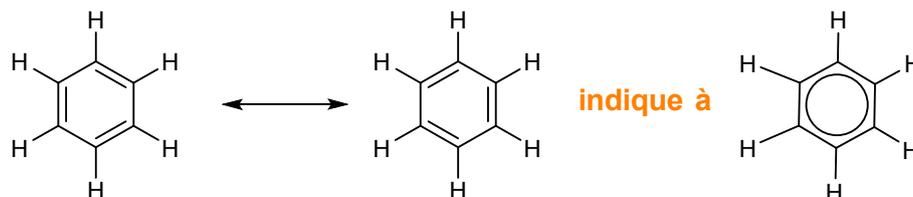


Chapitre IV

Chimie aromatique

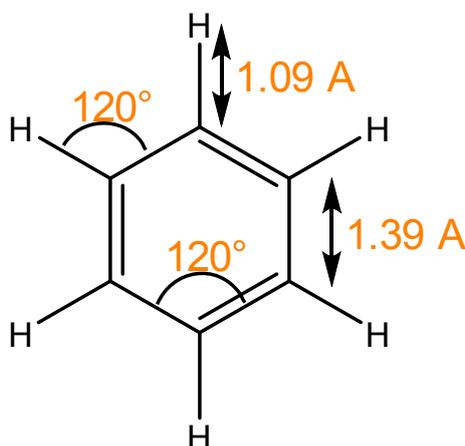
Parmi les composés organiques, un groupe de composés particulièrement importants est constitué par les composés aromatiques. Le terme aromatique leur a été attribué du fait de leur très forte odeur ainsi que un ensemble de propriétés thermodynamiques et chimique particulière aux **systèmes insaturés, conjugués et cycliques**. Ces corps se prêtent non seulement à des réactions d'addition mais surtout à des réactions de substitution, malgré leurs insaturations.

Les composés aromatiques sont des composés cycliques formés à partir du benzène et de ses dérivés. Ce dernier été le premier composé aromatique découvert en 1825 par *Michael Faraday*. Sa formule brute C_6H_6 a été établit en 1834, par *Eilhardt Mitcherlich*. En 1865, *August Kekule*, proposa une formule cyclique pour le benzène :

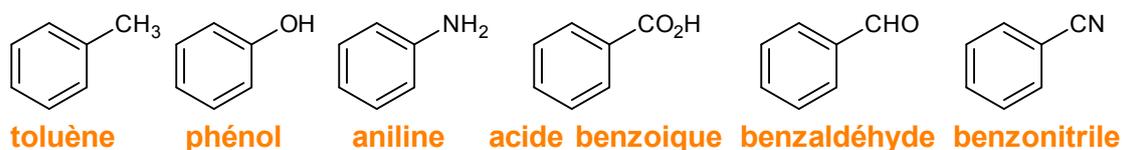


Des méthodes physiques telles que les rayons X ont permis de déterminer la structure de la molécule de benzène :

- C'est une molécule plane ; les centres des noyaux des douze atomes se trouvent dans un même plan
- La chaîne carbonée est cyclique
- Les longueurs des liaisons carbone-carbone sont égales et mesurent 1.39 Å. La chaînée carbonée forme donc un hexagone régulier
- Les longueurs des liaisons carbone- hydrogène sont égales et mesurent 1.09 Å
- Tous les angles de liaison sont égaux à 120°

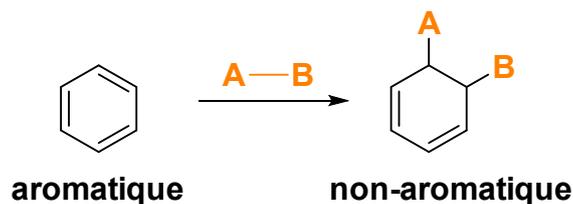


Une diversité des composés aromatiques que l'on peut synthétiser à partir du benzène et qu'on peut les classés dans les familles suivants (figure suivante) :



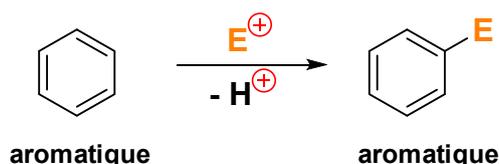
Y'a deux types de réactions sur un cycle aromatique (benzène) dont une et une réaction de substitution et la deuxième une réaction d'addition

Réaction d'addition : un composé A-B est additionné sur une double liaison du benzène



Les réactions qui détruisent l'aromaticité sont défavorables

Réaction de substitution : un H du benzène est remplacé par un électrophile E



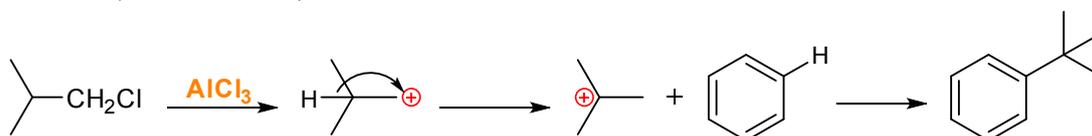
Les réactions qui créent, maintiennent ou restaurent l'aromaticité sont favorables

IV.1. Création de liaisons C-C

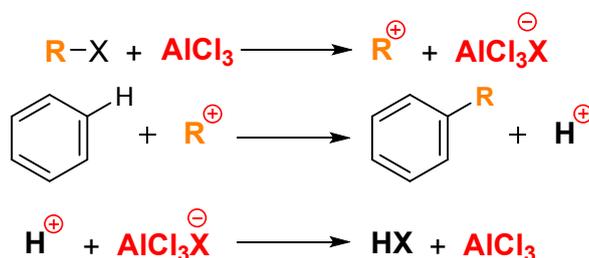
IV.1.1. Alkylation de Friedel-Crafts

IV.1.1.1. Principe

C'est un cas particulier de substitution électrophile aromatique. Cette réaction est l'alkylation d'un composé aromatique, comme le benzène, par un halogénoalcane. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis (comme AlCl₃).

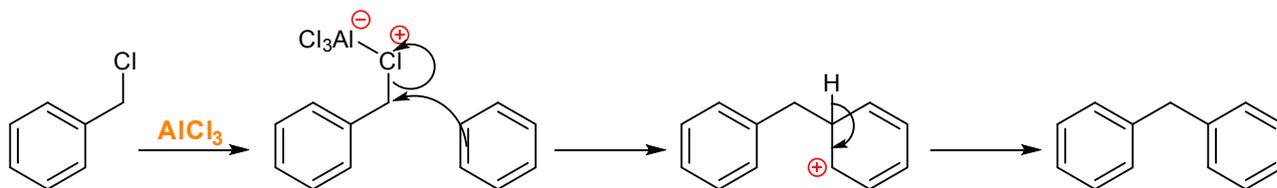


L'acide de Lewis (en bleu) est introduit en quantité catalytique car comme on le voit il est régénéré au cours de la réaction. Cet acide permet de générer le carbocation. Ici on a pris le cas d'AlCl₃ mais il existe bon nombre d'autres acides de Lewis qui permettent eux aussi de faire des réactions de Friedel et Crafts.

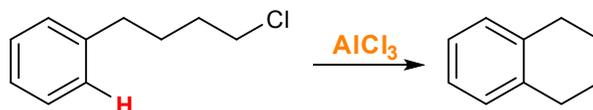


IV.1.1.2. les différentes réactions

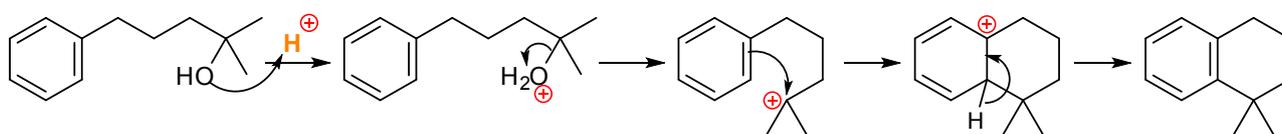
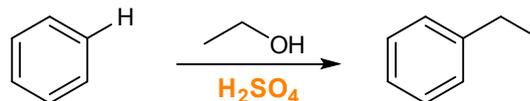
Dans les exemples suivants, on a cité les différents types d'alkylation de Friedel et Crafts selon le réactif disponible et la molécule a substitué.



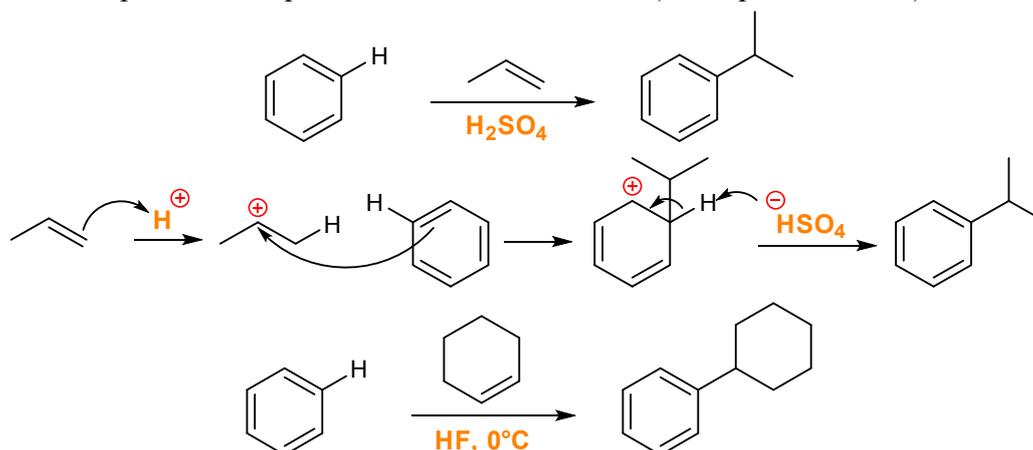
-Une alkylation intramoléculaire



-Alkylations au départ d'autres précurseurs de carbocations (au départ d'alcools)



-Alkylations au départ d'autres précurseurs de carbocations (Au départ d'alcènes)



IV.1.1.3. Inconvénients de l'alkylation de Friedel et Crafts

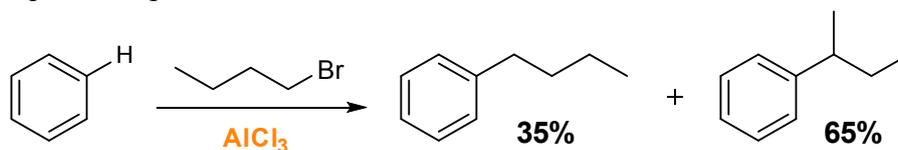
Les difficultés sont malheureusement nombreuses, ce qui rend la réaction difficilement exploitable. Nous avons d'ailleurs constaté la faiblesse de certains rendements. Voici les inconvénients majeurs de cette réaction.

a) Polyalkylation sous contrôle thermodynamique

L'alkylbenzène est plus réactif que le benzène et la polyalkylation est inévitable, même en présence d'un excès de dérivé aromatique initial. De plus, les produits de polyalkylation ne sont pas toujours les produits prévus par les règles classiques régissant les substitutions ultérieures qui reposent sur un contrôle cinétique de la régiosélectivité. Ainsi la réaction du benzène avec trois équivalents molaires de chloroéthane conduit au 1,3,5-triéthylbenzène alors que, conformément aux règles que nous énoncerons dans la section suivante, nous attendrions la formation du 1,2,4-triéthylbenzène.

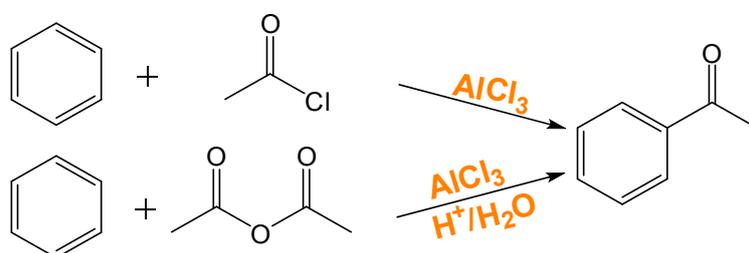
b) Obtention de composés réarrangés

Le traitement du benzène par le 1-bromobutane en présence de chlorure d'aluminium conduit à un mélange de composés mono- et polyalkylés, duquel sont isolés deux phénylbutanes dans les proportions indiquées ci-après :

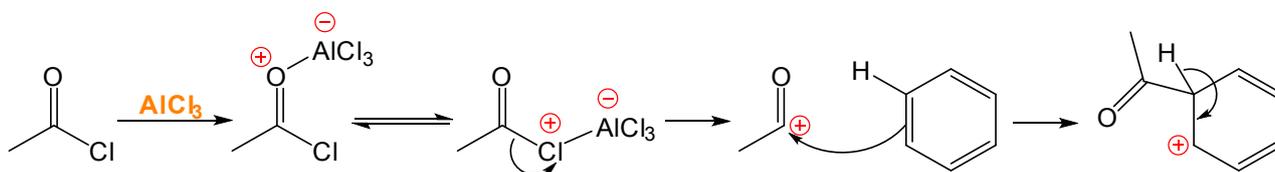


IV.1.2. Acylation de Friedel et Crafts

L'acylation de Friedel-Crafts est similaire à l'alkylation, à ceci près qu'elle consiste en l'acylation d'un composé aromatique, comme le benzène, par un chlorure d'acyle. Elle est effectuée en présence d'un acide de Lewis, qui doit être présent en quantité stœchiométrique car il complexe le produit formé.



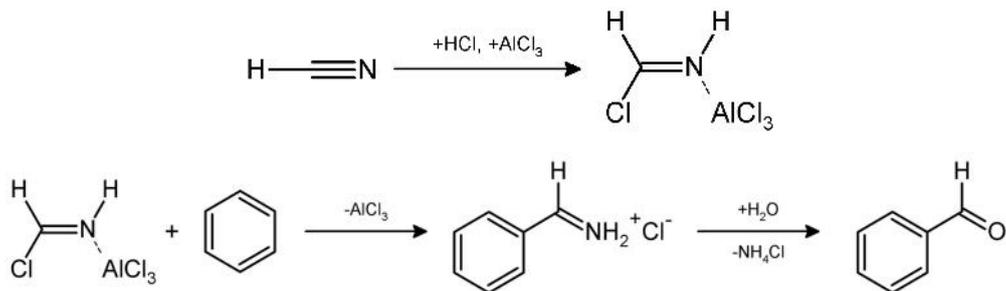
Le mécanisme est comme suit :



Les exemples suivants montrent les différentes réactions d'acylation de Friedel et Crafts tel que l'acylation au départ d'autres précurseurs de carbocations (départ d'alcools) et l'acylation intramoléculaire.

IV.1.3. Réaction de Gatterman

La réaction de **Gattermann** est une réaction chimique similaire à celle de Friedel-Crafts, dans laquelle les composés aromatiques sont formylés par le cyanure d'hydrogène en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts (par exemple AlCl_3).

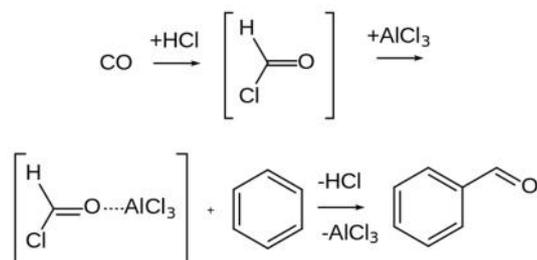


IV.1.4. Réaction de Gatterman-Koch

Cette réaction se réfère à une réaction d'acylation de Friedel-Crafts dans laquelle le monoxyde de carbone, l'acide chlorhydrique et un catalyseur de Friedel-Crafts (par exemple AlCl_3), sont utilisés pour produire des aldéhydes aromatiques à partir de divers composés aromatiques, y compris des dérivés du benzène et du naphthalène.



Le chlorure de formyle H-CO-Cl est instable ($\rightarrow \text{CO} + \text{HCl}$), la formylation directe du benzène est impossible



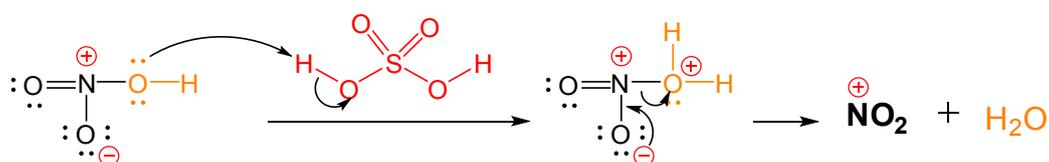
IV.2. Création de liaisons C-X

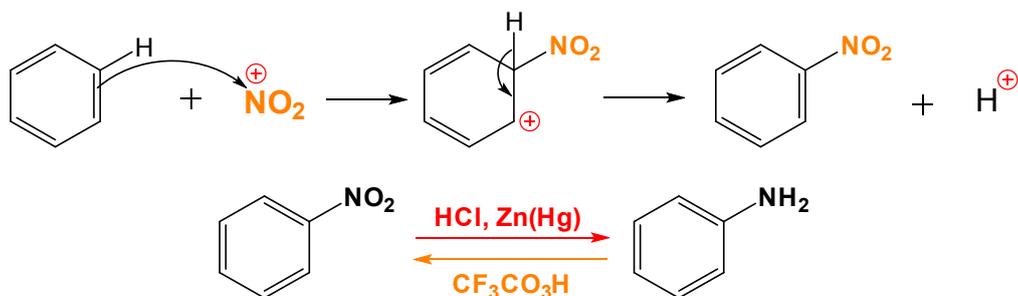
IV.2.1. Nitration

La nitration est l'un des processus les plus étudiés en série aromatique. Elle consiste en la substitution d'un atome d'hydrogène par un groupe nitro NO_2 . Pour cela on utilise un mélange $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ce qui permet de former l'entité électrophile NO_2^+ .

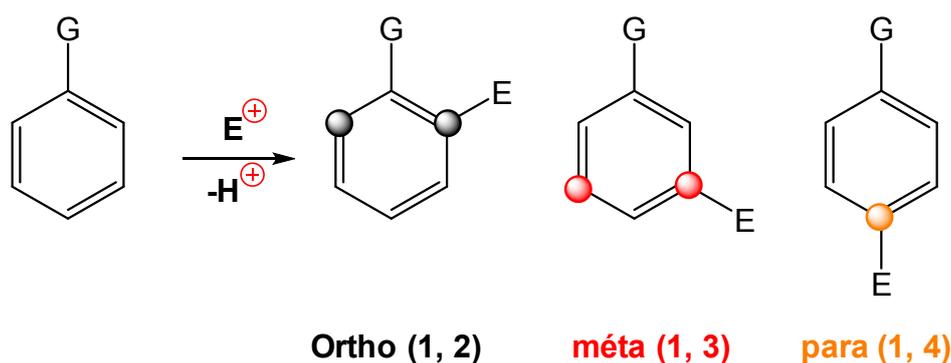


Le mécanisme de cette réaction est comme suit :

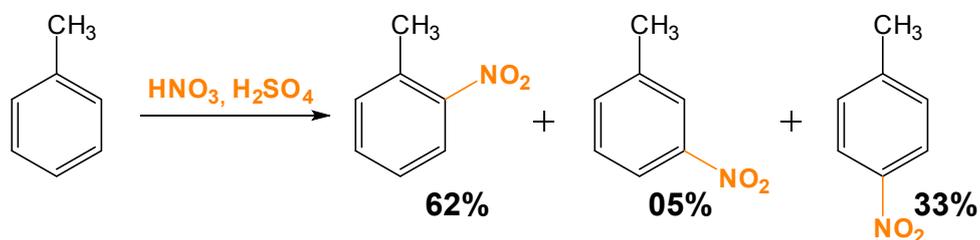




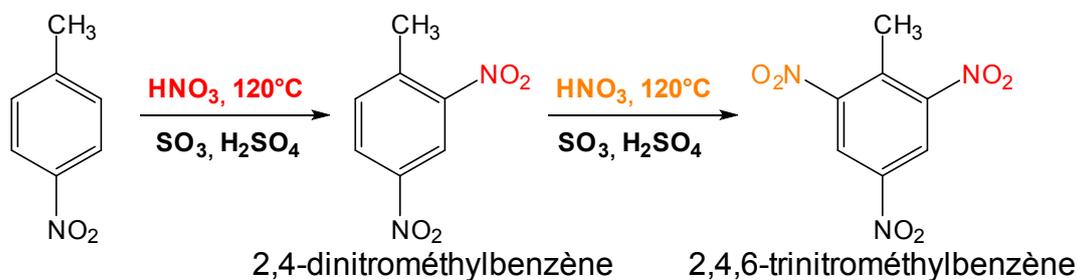
Lorsqu'un composé aromatique substitué subit une seconde substitution électrophile aromatique, il est clair qu'un dérivé du benzène Ph-G possède trois sites différents en positions dites **ortho** (2 et 6), **méta** (3 et 5) et **para** (4) du substituant G.



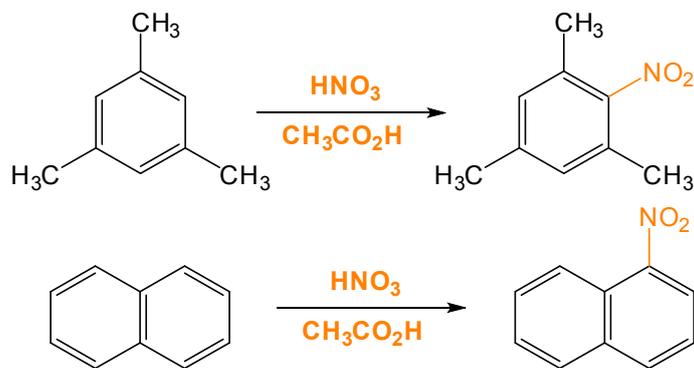
Dans le cas d'un groupement aromatique substitué (ex toluène), il faut utiliser le mélange $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ dans les proportions 1:2 respectivement. La nitration de toluène donne un mélange de trois composés : 2-, 3- et 4-nitrométhylbenzène



Dans le cas d'un groupement aromatique substitué déjà par un groupement NO_2 (ex 4-nitrométhylbenzène), qui est moins réactive mais l'utilisation de la température avec la présence de H_2SO_4 permis la substitution d'un groupement NO_2 sur la molécule, comme le cas de la synthèse du TNT (2,4,6-trinitrométhylbenzène).



Exemple :

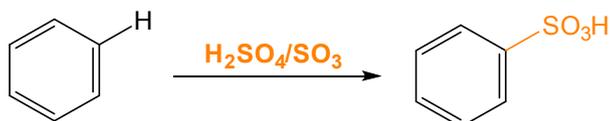


IV.2.2. Sulfonation

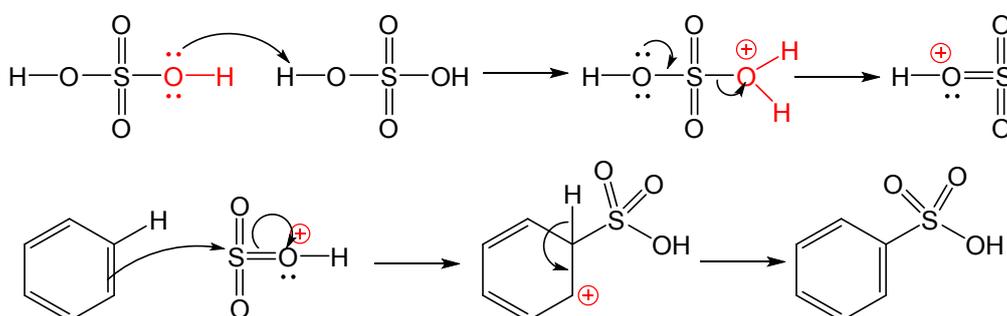
Lors de la sulfonation des dérivés aromatiques, la position du carbone sulfoné dépend de la nature des substituants présents sur le noyau.

IV.2.2.1. Sulfonation d'un cycle benzénique

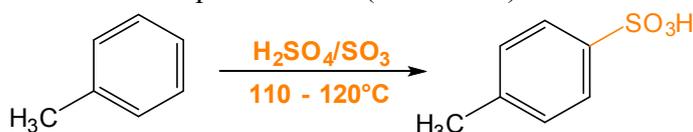
Pour faire une sulfonation on a besoin de former l'entité électrophile HSO_3^+ , obtenue par le mélange de H_2SO_4 et de SO_3 . Cette réaction est réversible (H_2O , H^+ catalytique, 100°C)



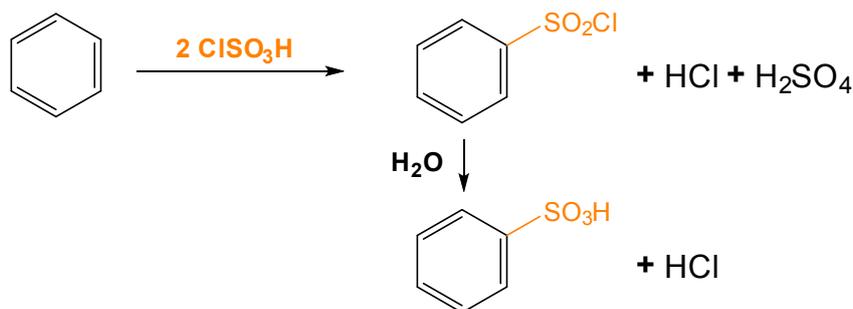
Le mécanisme de cette substitution électrophile est comme suit :



Dans le cas d'un groupement aromatique substitué (ex toluène)

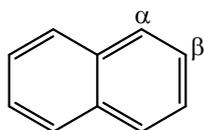


La préparation d'un dérivé sulfonyle est possible par l'acide chlorosulfonique.



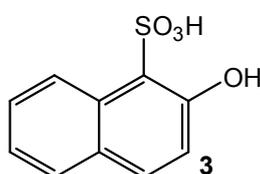
IV.2.2.2. Sulfonation d'un cycle naphthalénique

L'attaque porte sur le carbone de plus forte densité électronique : celle des carbones en position α est plus forte que celle des carbones en position β .



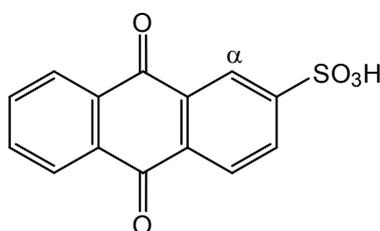
À chaud (160°C), la sulfonation, initialement en position α , se fait, après réarrangement en position β , dans le sens d'une plus grande stabilité thermodynamique.

Pour les dérivés substitués, les points d'attaque conduisent à des formes quinoniques intermédiaires qui perturbent le moins possible la résonance du système. Ainsi, pour le β -naphтол, la sulfonation se fait en position 1 (et non en 3) et conduit à l'acide sulfonique de formule :



IV.2.2.3. Sulfonation d'un cycle anthraquinonique

Du fait de la présence des groupes carbonylés, accepteurs d'électrons, les carbones en position α sont désactivés et la sulfonation est orientée sur le carbone en position β dont la densité électronique est plus élevée. On obtient ainsi l'acide de formule :



La sulfonation en position α ne peut être obtenue qu'en présence de sels de mercure.

IV.2.2.4. Polysulfonation

Une autre particularité de la sulfonation directe est l'influence exercée par la température sur la répartition des isomères polysulfonés, en dehors des autres paramètres propres à toutes les réactions par attaque électrophile.

En général, on peut dire que :

- la stabilité des formes quinoniques intermédiaires favorise la sulfonation en position para ;
- l'effet stérique (encombrement spatial) est plus grand en position ortho ;
- l'influence désactivante des effets inducteurs est plus grande en position ortho qu'en position para ;

- l'influence de la température est particulièrement importante pour la sulfonation du naphthalène et de ses dérivés, ainsi que pour celle de l'antraquinone.

Sur le noyau benzénique, lors d'une disulfonation, le second groupe sulfonique est en position méta par rapport au premier (effet – E du premier substituant).

Sur le noyau naphthalénique, la sulfonation, plus aisée que sur le noyau benzénique, conduit très vite à des dérivés polysulfonés.

IV.2.2.5. Autres méthodes de sulfonation

La sulfonation directe est la méthode industrielle la plus courante et la moins onéreuse ; il existe toutefois, en particulier pour certains dérivés aromatiques, d'autres méthodes de sulfonation par échange ou par oxydation, décrites ci-après :

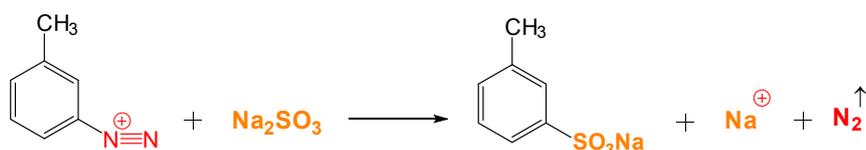
a) Substitution d'un halogène

L'halogène est remplacé par un groupe sulfonique par action du **sulfite de disodium** :



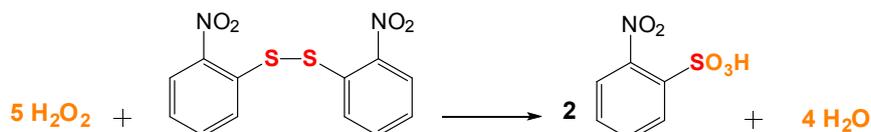
b) Substitution d'un groupe diazoïque

Elle est également obtenue par action du sulfite de disodium :



c) Oxydation des sulfures

La réaction peut s'écrire :



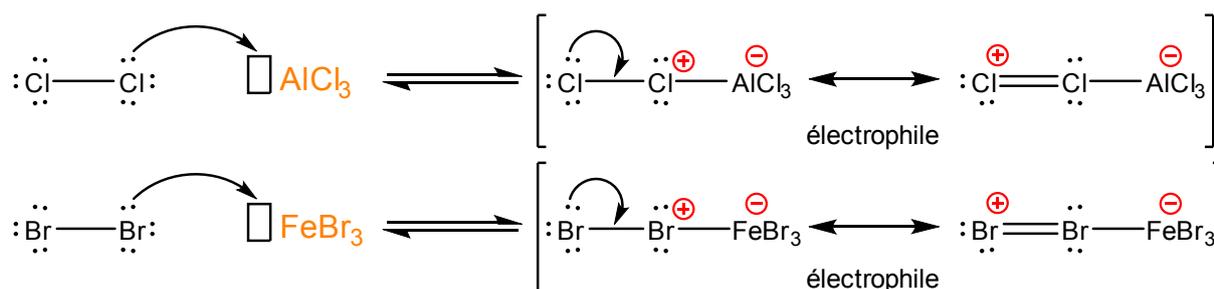
IV.2.3. Halogénéation

Les halogènes ne sont pas assez électrophiles pour pouvoir "rompre" l'aromaticité (voir le mécanisme général de la substitution électrophile). On rajoute donc dans le milieu un acide de Lewis (FeCl_3 , AlCl_3 , ...) qui rend l'halogène plus électrophile.

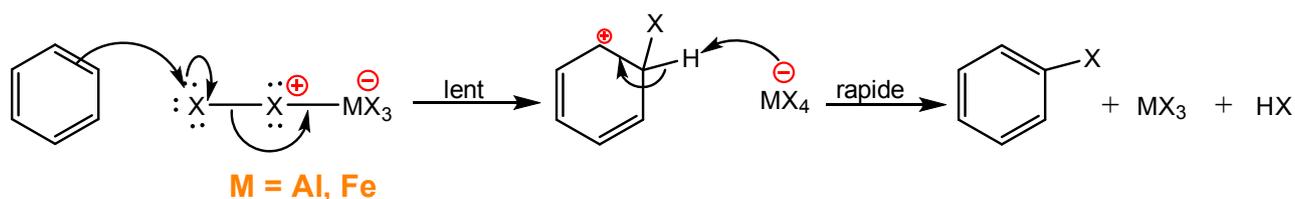


Le dichlore (Cl_2) réagit en présence de chlorure d'aluminium (AlCl_3), le dibrome (Br_2) en présence de bromure de fer (FeBr_3). En ce qui concerne le diiode (I_2), il forme un complexe stable avec le

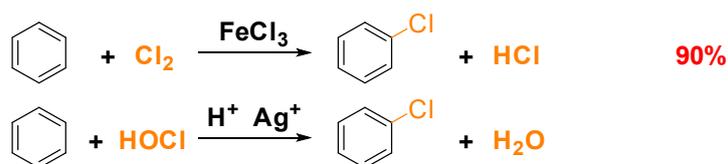
benzène (coloration rose) et le difluore (F₂) est oxydant (coupure de liaison C-C). L'électrophile est donc formé à partir de dihalogène et d'acide de Lewis, utilisé en quantité catalytique :



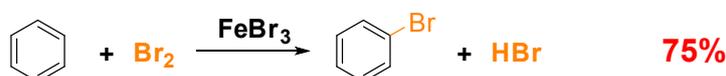
Le mécanisme de l'halogénéation du benzène est donc une substitution électrophile aromatique :



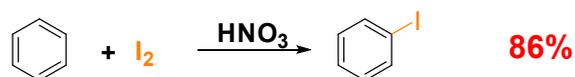
IV.2.3.1. Chlorination



IV.2.3.2. Bromination



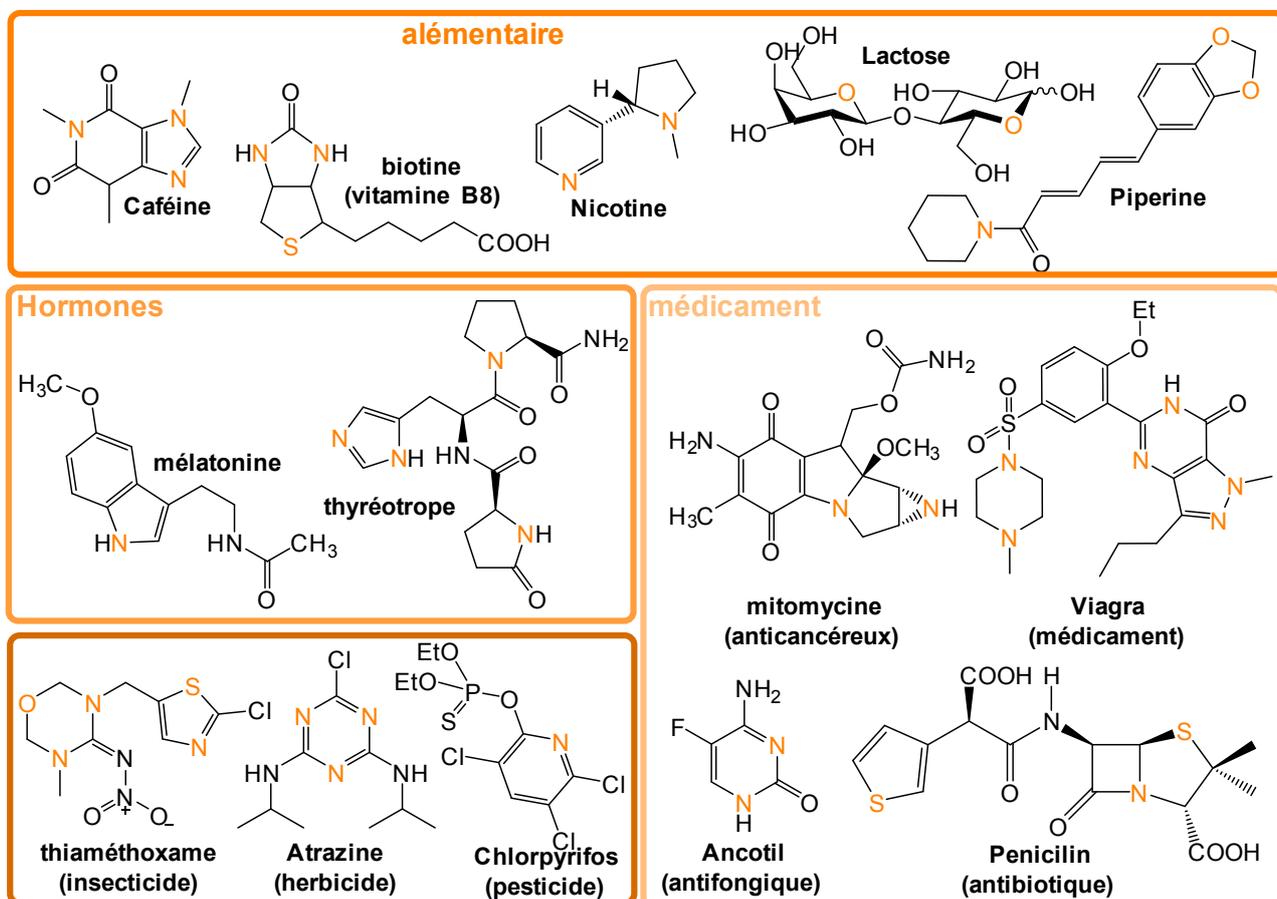
IV.2.3.3. Iodination



Chapitre V

Synthèse et réactivité en série hétérocyclique aromatique

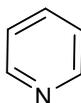
La chimie hétérocyclique est une partie importante de la chimie organique puisque les hétérocycles sont très présents dans la nature comme par exemple les acides nucléiques, les hormones, les vitamines ou les alcaloïdes. Quant aux hétérocycles synthétiques, ils sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques... et, bien sûr, les produits pharmaceutiques.



Les hétérocycles sont donc des cycles dans lesquels un des sommets (ou plusieurs) est remplacé par un (ou plusieurs) atome (s) autre que le carbone (typiquement azote, oxygène, soufre et aussi silicium, phosphore...). Les systèmes hétérocycliques les plus courants contiennent l'azote ou l'oxygène ou les deux à la fois. Cette définition englobe à la fois les hétérocycles non-aromatiques et les homologues aromatiques.

V.1. Pyridine

La pyridine ou azine (C_5H_5N) est un composé hétérocyclique simple et fondamental qui se rapproche de la structure du benzène. Elle existe sous la forme d'un liquide limpide, légèrement jaunâtre ayant une odeur désagréable et pénétrante (aigre, putride et évoquant le poisson). Elle est très utilisée en chimie de coordination comme ligand et en chimie organique comme réactif et solvant.



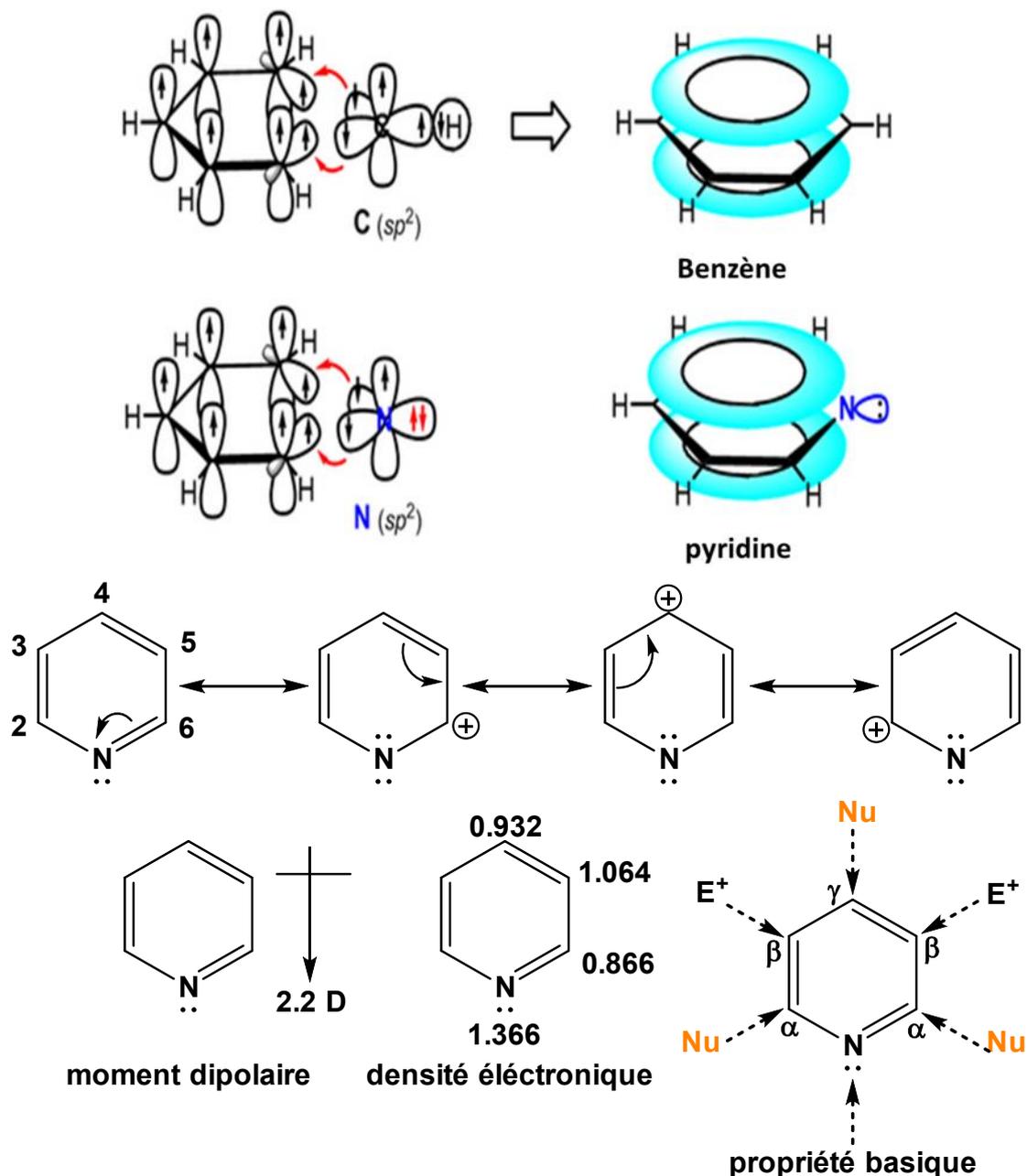
Les dérivés de la pyridine sont très nombreux dans la pharmacie et dans l'agrochimie. La pyridine est utilisée comme précurseur dans la fabrication d'insecticides, d'herbicides, de médicaments, d'arômes alimentaires, de colorants, d'adhésifs, de peintures, d'explosifs et de désinfectants.

V.1.1. Propriétés chimiques

V.1.1.1. Caractères aromatique et basique de la pyridine

La pyridine est un composé aromatique qui ne diffère du benzène que par le remplacement d'un groupe CH par N. Le nombre d'électrons π délocalisés correspondant aux trois doubles liaisons est de 6 ($4n + 2 = 6, n = 1$). Le doublet de l'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité contrairement au pyrrole. La pyridine n'est pas absolument plane; cela résulte de la géométrie des orbitales atomiques de l'azote.

Les substitutions électrophiles seront donc orientées vers les positions 3 ou 5 (β), tandis que les attaques des réactifs nucléophiles se feront préférentiellement en position 2 ou 6 (α) puis en position 4 (γ).



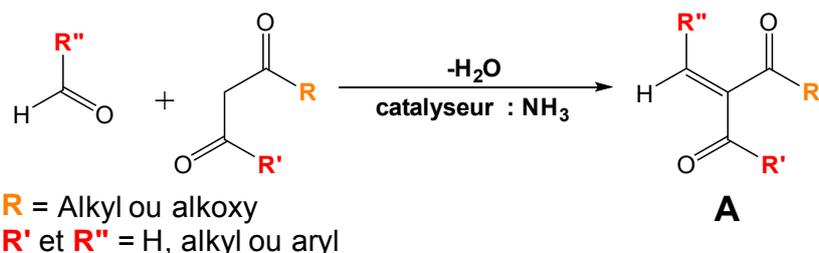
V.1.2. Synthèse de la pyridine

V.1.2.1. À partir d'aldéhyde, de composé 1,3-dicarbonyle et d'ammoniac

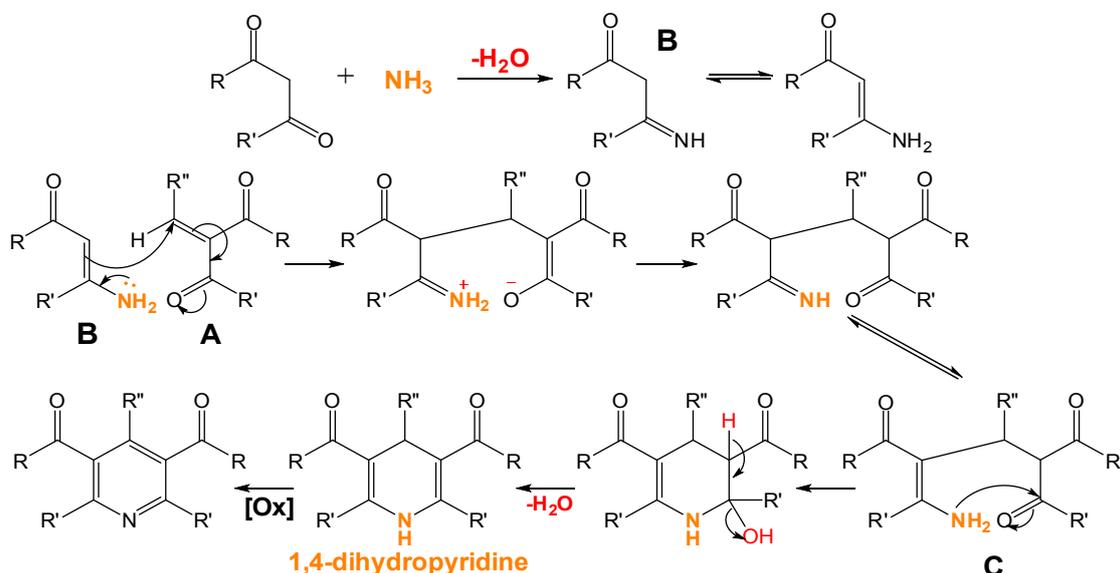
La synthèse de **Hantzsch** (1882) est la plus classique pour préparer les dérivés pyridiniques. Elle nécessite deux moles de composé 1,3-dicarbonyle, une mole d'aldéhyde et une mole d'ammoniac. Une 1,4-dihydropyridine est d'abord produite. L'action d'un oxydant doux la transforme en pyridine. C'est une synthèse qui dure plusieurs jours et qui s'effectue à 25 °C. Elle permet l'obtention de pyridines substituées de manière symétrique.

Il semble que deux voies d'accès à la 1,4-dihydropyridine intermédiaire soient possibles, voire concomitantes.

Le premier mécanisme proposé débute par une réaction de **condensation de Knoevenagel**, catalysée par l'ammoniac, entre un aldéhyde (formaldéhyde, aldéhyde aliphatique ou aromatique) et le groupe méthylène active d'une molécule de composé 1,3-dicarbonyle, ce qui produit un composé 1,3-dicarbonyle α,β -insaturée, composé **A**. Simultanément, l'ammoniac se condense avec une autre molécule de composé 1,3-dicarbonyle pour former une imine, qui est en équilibre avec sa forme β -énaminone ou β -énaminoester, selon le composé de départ, composé **B**. L'addition du composé **B** sur le composé **A** formé une dicétone-énamine ou une cétoester-énamine **C**. Par une réaction intramoléculaire, le groupe amino de cette dernière se condense avec le groupe carbonyle pour donner la 1,4-dihydropyridine correspondante.



Mécanisme 1

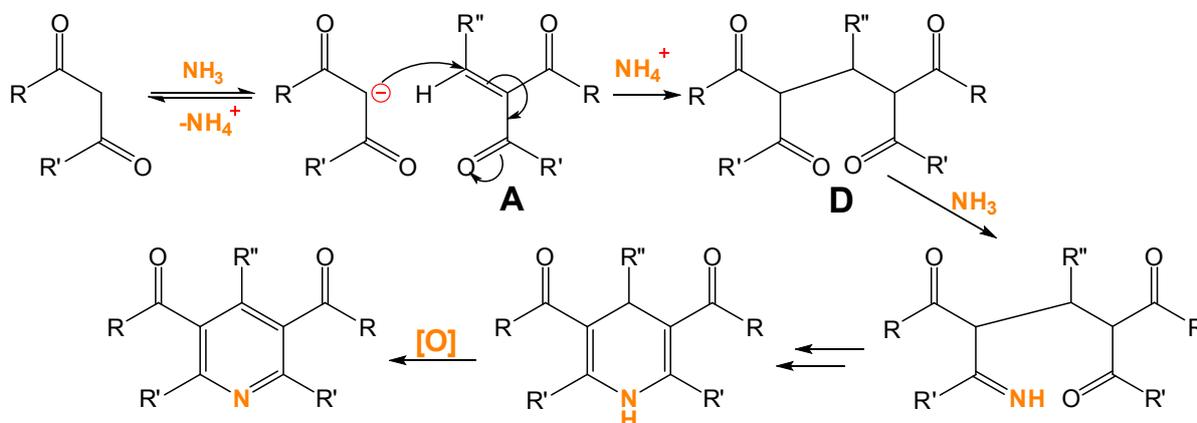


Enfin, l'oxydation par l'acide nitrique, l'acide nitreux, la montmorillonite ou les oxydants métalliques comme le nitrate cuivrique, ou le bioxyde de manganèse, aromatise le cycle en dérivés pyridiniques.

Dans le second mécanisme proposé, le composé **A** réagi, selon une réaction d'addition de Michael, avec le carbanion d'une seconde molécule de composé 1,3-dicarbonyle, dont la formation est rendue

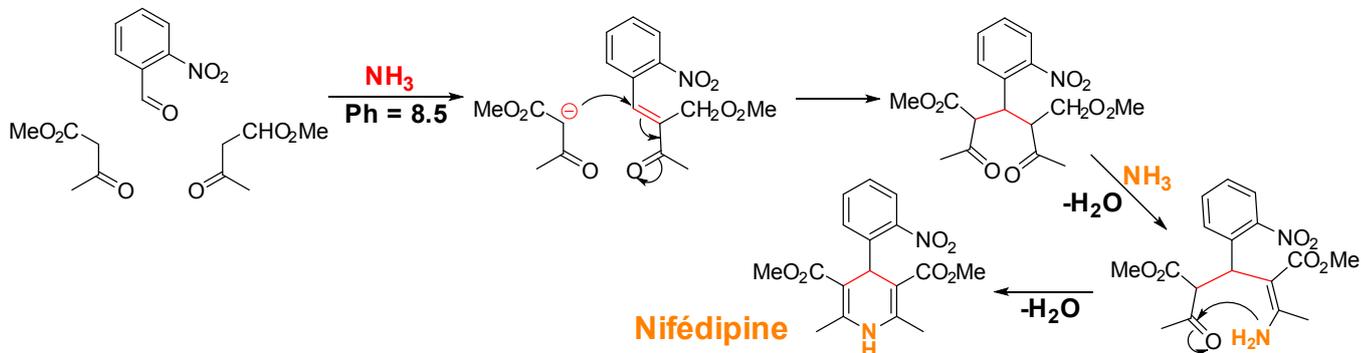
possible par le milieu basique. Il se forme un composé 1,5-dicarbonyl D qui est cyclisé en présence d'ammoniac en 1,4-dihydropyridine. Comme dans la première voie indiquée ci-dessus, son oxydation conduit au dérivé pyridinique.

Mécanisme 2



Pour obtenir des pyridines dissymétriques par cette méthode, il suffit de préparer l'aldol d'un premier composé 1,3-dicarbonyl par réaction avec un aldéhyde puis de l'isoler, et de le faire réagir, en présence d'ammoniac, avec un nouveau composé 1,3-dicarbonyl, différent du premier.

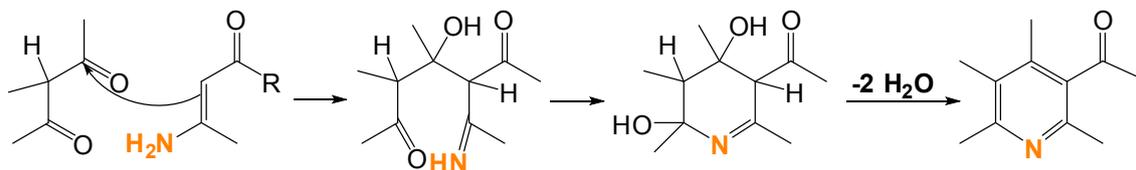
La réaction de **Hantzsch** est utilisée pour synthétiser différents produits tels que les médicaments où on peut citer **Nifédipine** (un médicament utilisé pour le traitement des problèmes cardiovasculaires) comme exemple. La synthèse de ce médicament est illustrée dans le schéma suivant.



V.1.2.2. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoènonés ou nitriles

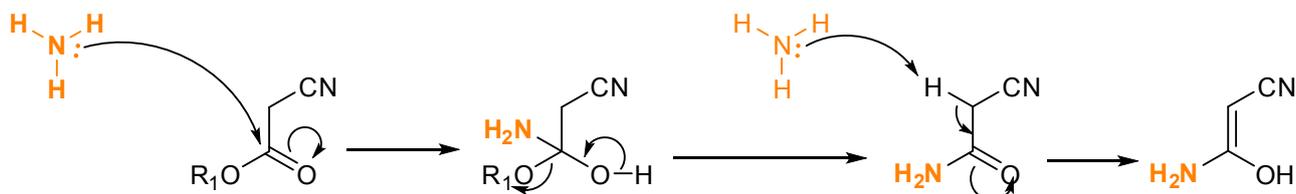
Les 3-aminoènonés et 3-aminoacrylates sont les résultats des réactions entre l'ammoniac et les 1,3-dicétones, d'une part, et 1,3-cétoesters, d'autre part. Cette méthode est la plus utilisée car elle permet la préparation de pyridines dissymétriques variées à partir de composés d'accès facile.

La 3-aminoènone attaque une fonction carbonyle du composé 1,3-dicarbonylé. La fonction imine qui en résulte cyclise la molécule en attaquant la seconde fonction carbonyle. L'élimination de deux molécules d'eau conduit à la pyridine.

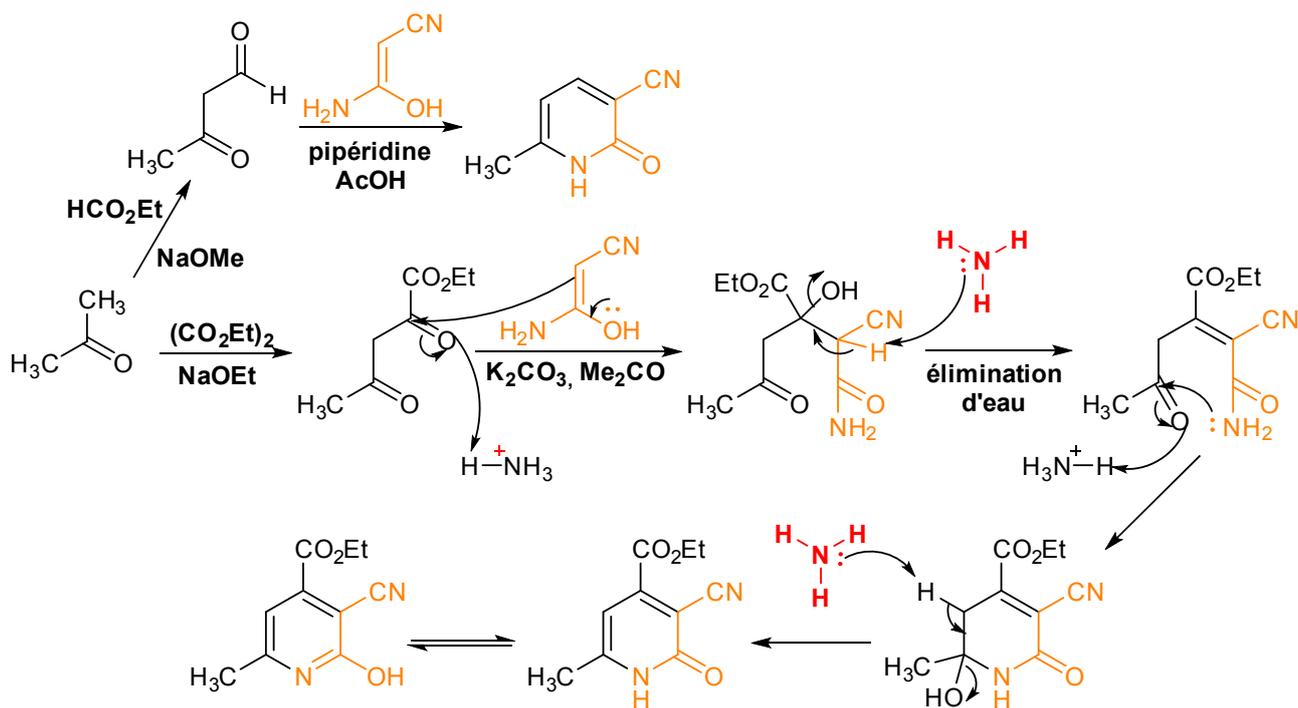


R = Alkyl aminoènone
R = alcoxy,aminoacrylate

L'utilisation du cyanoacétamide à la place d'une 3-aminoènone conduit à une 3-cyano-2-pyridone substituée. C'est la synthèse de **Guareschi**.

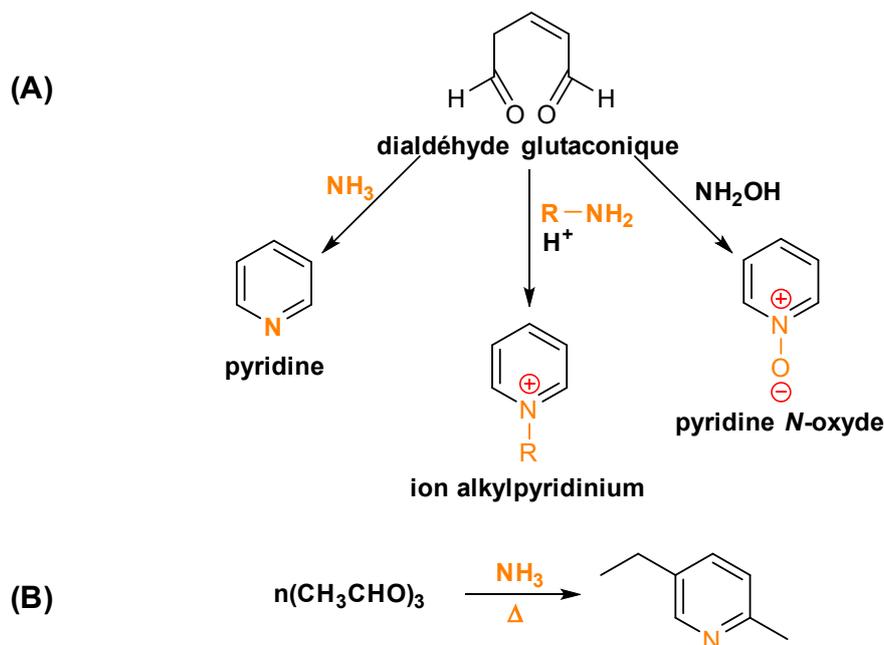


La structure du cyanacétamide est en équilibre entre trois formes tautomères dont l'une présente une analogie de structure avec les 3-aminoènones. La différence réside dans le remplacement d'une fonction cétonique par une fonction nitrile. Les composés 1,3-dicarbonyles réagissent avec le cyanacétamide selon un mécanisme proche de celui présenté pour les 3-aminoenones. Certains composés 1,3-dicarbonyles peuvent être synthétisés à partir de l'acétone, par réaction avec des esters, en présence d'alcoolate. Le schéma suivant résume la synthèse de deux exemples différents.



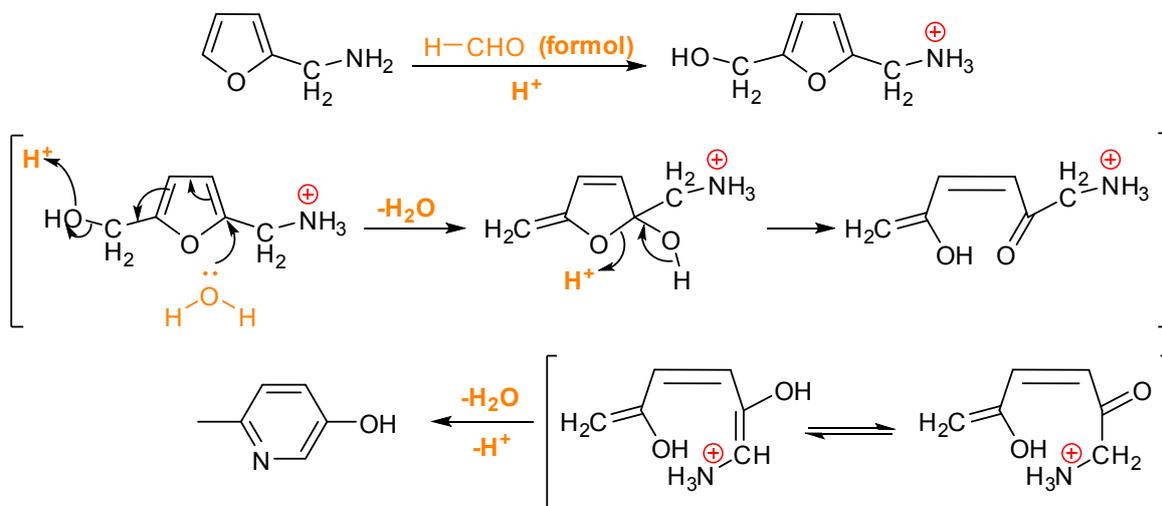
V.1.2.3. À partir de composés 1,5-dicarbonyles et de leurs dérivés insaturés

Les composés 1,5-dicarbonyles peuvent être préparés par ozonolyse de dérivés du cyclopentène (A), ou par addition de Michael d'un carbanion α -cétonique, sur une cétone α,β -insaturée (ènone) (B et C). Leurs réactions avec l'ammoniac conduisent à des 1,4-dihydropyridines qui sont facilement oxydées en pyridines correspondantes (partie V.1.1.1).



V.1.2.4. À partir des furanes

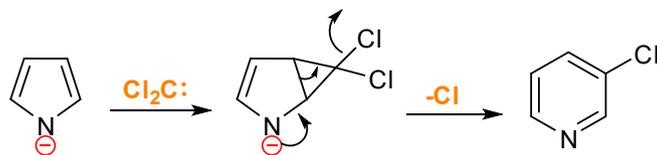
La 2-furfurylamine réagit avec le formaldéhyde pour conduire à la 5-hydroxyméthyl-2-furfurylamine. En présence d'acide dilue, l'hétérocycle est d'abord ouvert pour former un composé acyclique qui se cyclise ensuite en 5-hydroxy-2-méthylpyridine, par élimination d'une molécule d'eau.



Cette réaction peut aussi être effectuée avec des aldéhydes aromatiques.

V.1.2.5. À partir des pyrroles

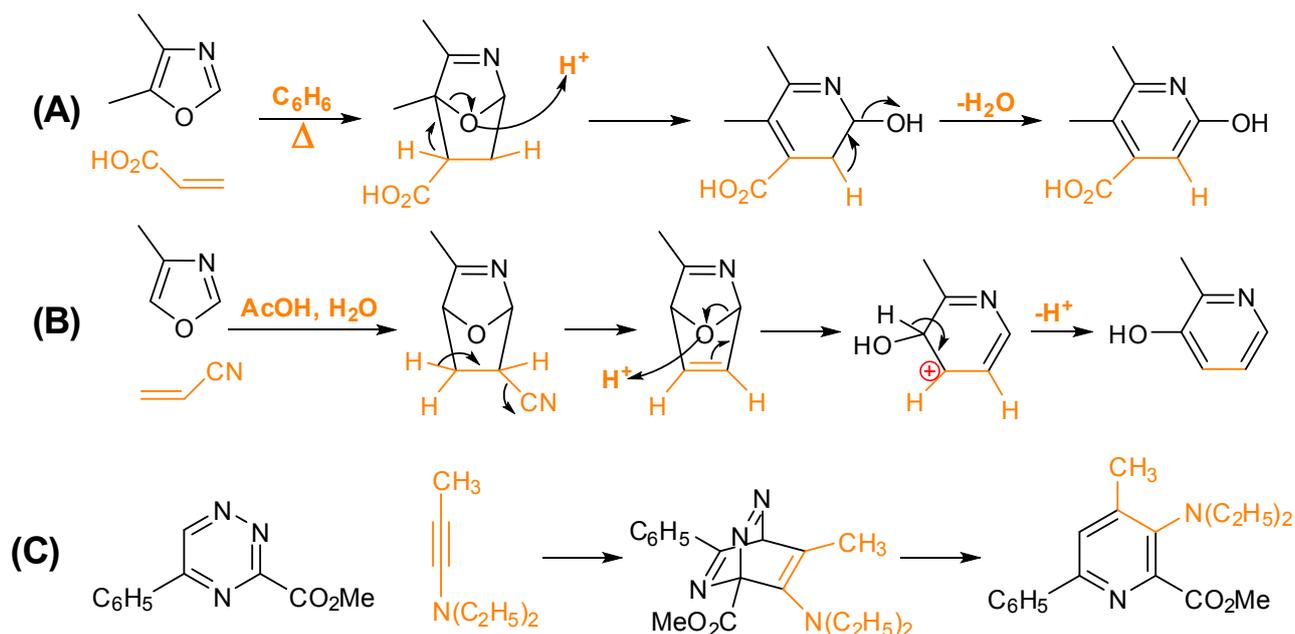
En milieu faiblement basique, avec génération du dichlorocarbène par chauffage de trichloracétate de sodium dans un solvant aprotique neutre, une cycloaddition [2+1] sur une double liaison du cycle est observée. Le système bicyclique obtenu par cette réaction évolue vers la 3-chloropyridine avec perte de chlorure d'hydrogène.



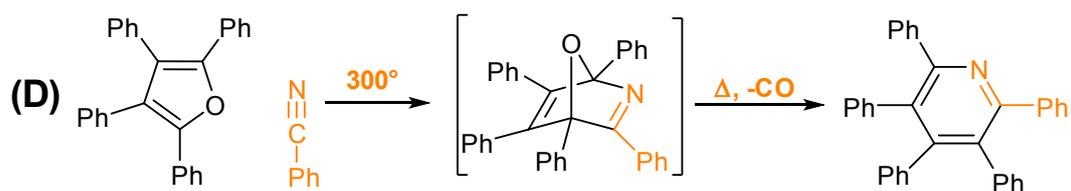
V.1.2.6. Par cycloaddition

Les 1,3-oxazoles, en présence d'acide acrylique ou d'acrylonitrile, sont transformés en dérivés pyridiniques ou 3-hydroxypyridiniques via la formation d'un adduit, suivie de l'ouverture acidocatalysée du pont « oxygène », et d'une déshydratation (A et B).

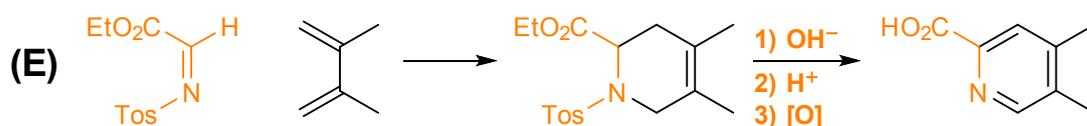
À partir d'un dérivé de 1,2,4-triazine, un adduit est produit par réaction avec une ynamine. La perte d'une molécule d'azote fournit une pyridine (C).



La 2,3,4,5-tétraphénylcyclopentadiènone réagit avec le benzonitrile, à 300°C , pour former un adduit qui perd une molécule d'oxyde de carbone avant d'être transformé en pyridine (D).

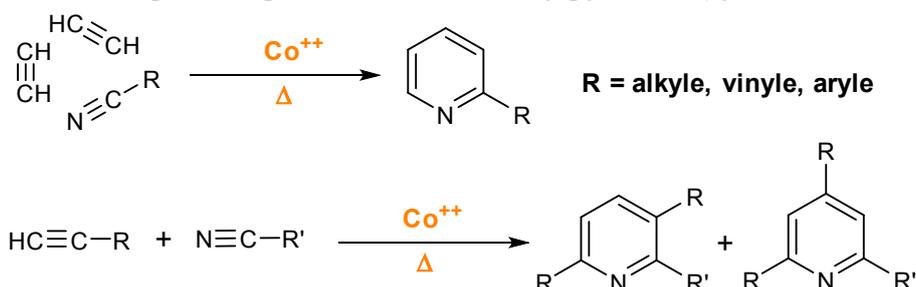


Une imine activée par un groupe tosyloxy et une fonction ester forme un adduit avec le butadiène par cycloaddition [4 + 2]. L'action de la soude, suivie de [addition d'acide, et d'une oxydation douce, produisent un dérivé de l'acide picolique (E).



V.1.2.7. Réaction de cooligomérisation entre nitriles et acétylène

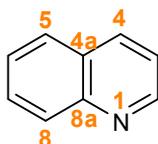
En présence de catalyseur au cobalt, 2 molécules d'acétylène et une molécule de nitrile aliphatique se condensent à haute température pour former des 2-alkylpyridines (synthèse industrielle).



Plus généralement, les alcynes réagissent avec les nitriles pour donner un mélange de pyridines substituées.

V.2. Quinoléine

Leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine ou benzo[b]pyridine, sont des noms communs de la quinoléine, un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$. Cette molécule, extraite du goudron de houille, est une base organique, constituée de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un noyau benzénique. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.



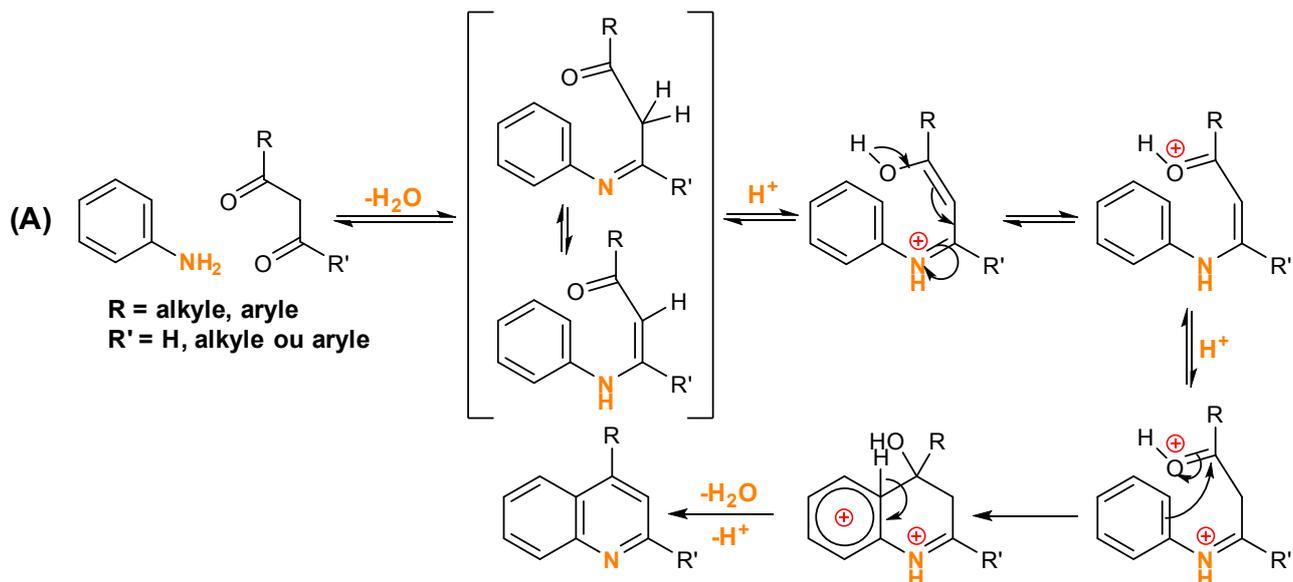
C'est une base très faible de pKa 4.94, peu soluble dans l'eau, mais elle montre une bonne solubilité dans les solvants organiques. Lorsqu'elle est exposée à la lumière, elle devient jaune, puis brune.

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules, les plus importantes sont rassemblées dans cette partie.

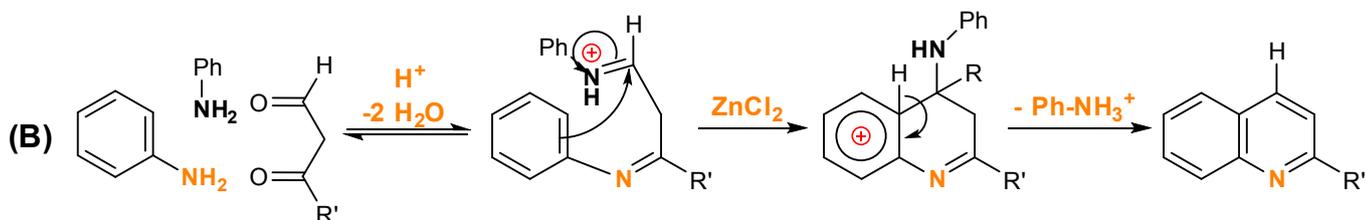
V.2.1. Synthèse de quinoléine

V.2.1.1. À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés

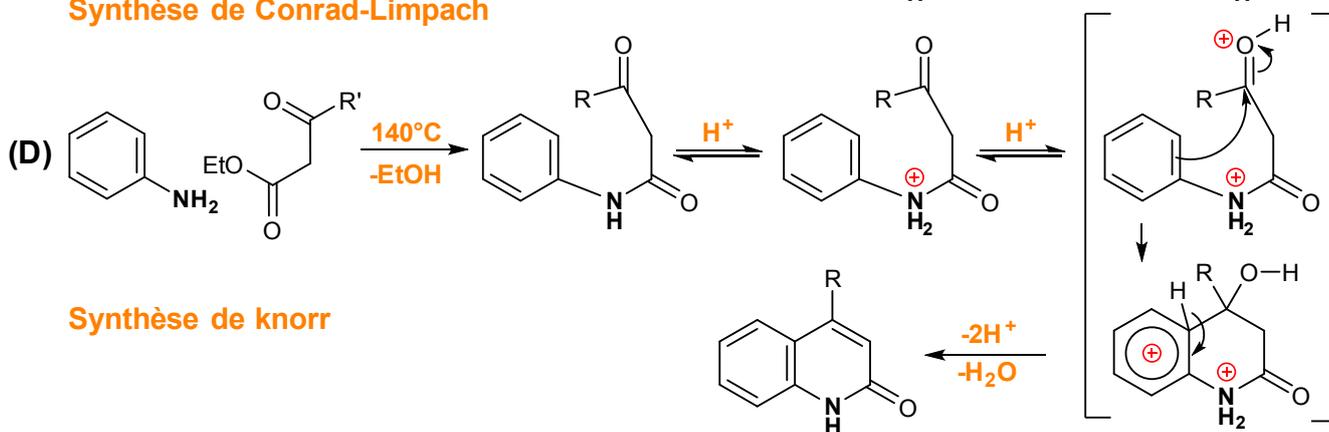
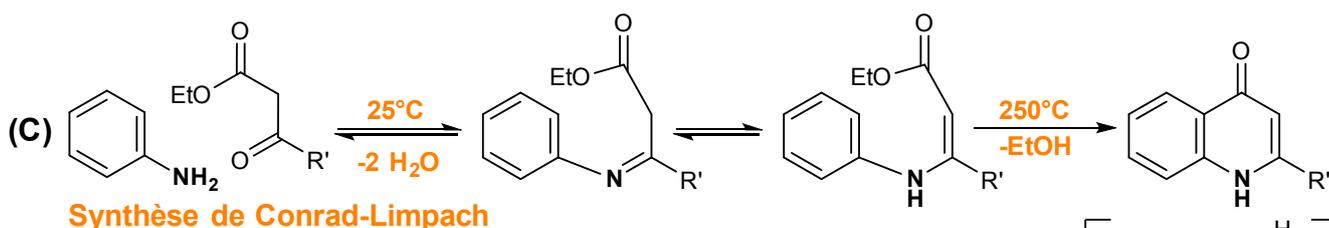
Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à $100\text{ }^\circ\text{C}$, pour former des β -aminoènonnes. En présence d'acide fort, elles sont *O*-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines (A). La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorisent cette réaction. C'est la **synthèse de Combes**.



Pour les aldéhydes β -cétoniques, il est préférable d'effectuer la réaction avec un chlorhydrate d'amine et le chlorure de zinc comme catalyseur. Dans ce cas, le mécanisme est un peu différent (B).

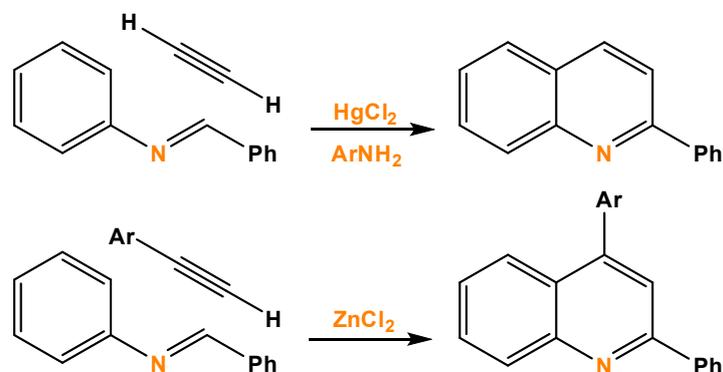


Dans cette réaction, un (3-cétoester peut remplacer une 1,3-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formes sont différents. À 25°C, un β -arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en **4-quinolone**. C'est la **synthèse de Conrad-Limpach**. Au-dessus de 100°C un β -cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort. C'est la **synthèse de Knorr**.



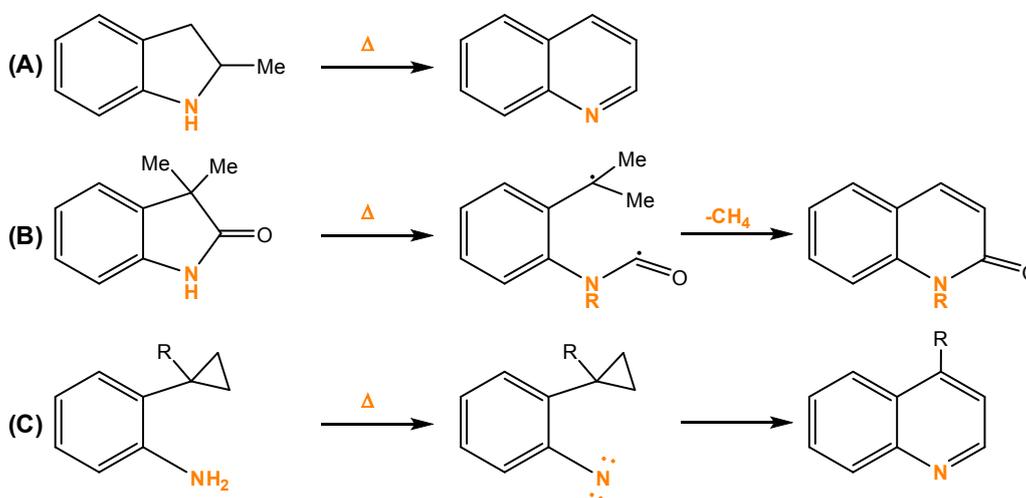
V.2.1.2. À partir d'imines aromatiques ou bases de Schiff et d'alkynes

Les réactions entre bases de Schiff et alcynes sont complexes et les mécanismes mal élucidés. En effet, la réaction semble être une addition [4 + 2], mais, dans la mesure où elle nécessite la présence d'acides de Lewis ou des sels métalliques divers, il est vraisemblable de penser qu'il s'agit plutôt d'une réaction de substitution du cycle aromatique.



V.2.1.3. Par transformation d'autres hétérocycles

Il existe de nombreux exemples de transformations d'hétérocycles en quinoléines. Quelques exemples sont présentés dans le schéma suivant. Le chauffage du 2-méthylindole conduit à la quinoléine (A). Une 2-quinolone est produite lorsqu'un 3,3-diméthylindole *N*-substitué est chauffé à haute température (B). Le mécanisme de cette réaction serait radicalaire. Elle s'accompagne de l'élimination d'une molécule de méthane. Enfin, certains phénylazides substitués en ortho par un groupe cyclopropyle fournissent des quinoléines via la formation d'un nitrène (C).

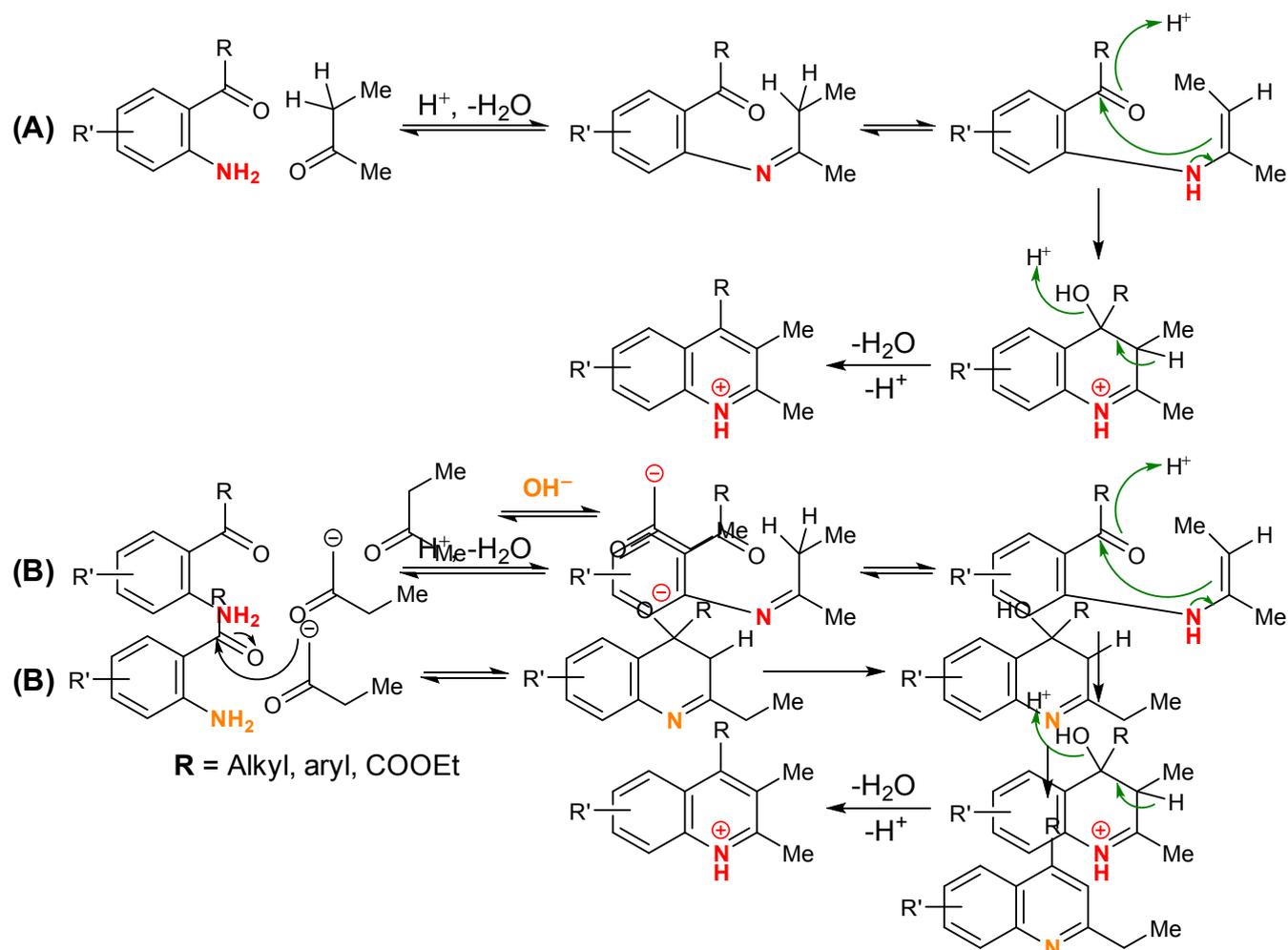


V.2.1.4. À partir d'*O*-acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle

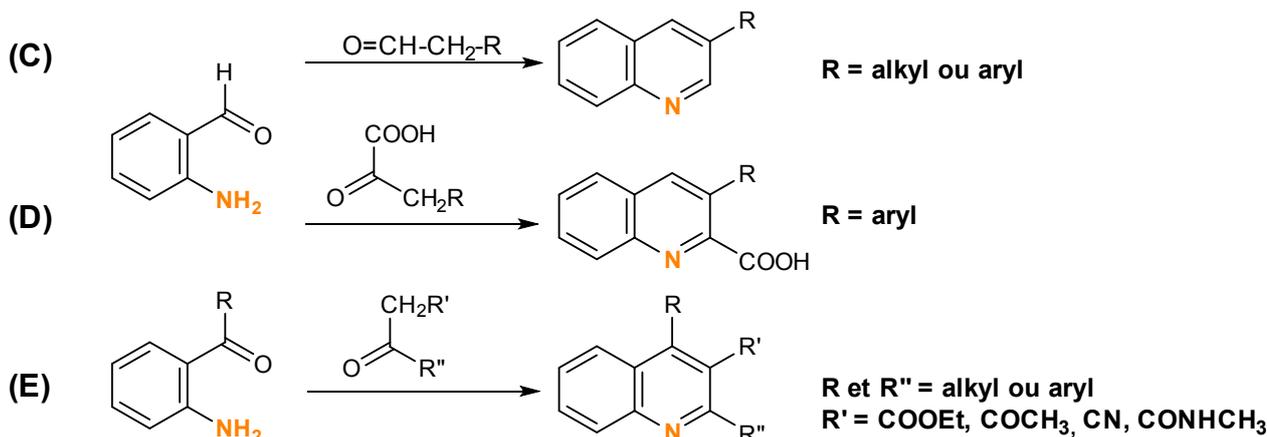
En présence de potasse ou d'acide sulfurique, les *o*-acylanilines réagissent avec les composés monocarbonylés possédant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle, pour donner des quinoléines.

Selon les conditions expérimentales, et le milieu utilisé, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolates ou d'énol) ce qui conduit à des quinoléines substituées différemment. C'est la **synthèse de Friedlander** (schéma 8.3). La méthyléthylcétone réagit avec une *O*-acylaniline en milieu acide en produisant une quinoléine 2,3-diméthylée (**A**). La même réaction en milieu basique fournit un dérivé de 2-éthylquinoléine (**B**).

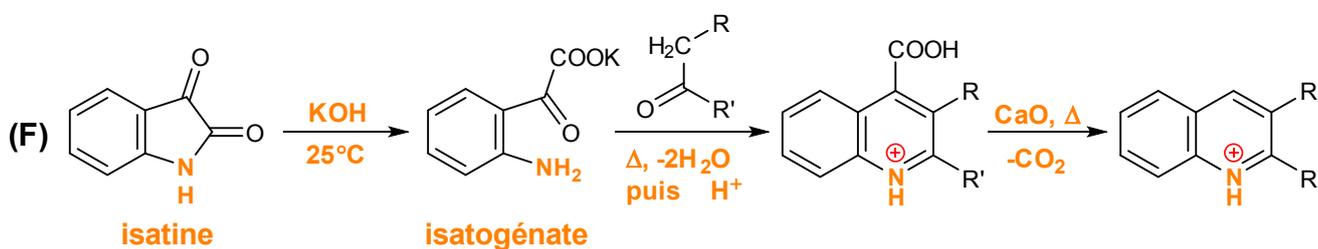
Dans certains cas, la réaction s'effectue par simple chauffage des deux réactifs. C'est le cas des aldéhydes à longues chaînes.



L'*O*-aminobenzaldéhyde n'est pas très stable. On peut le remplacer par son imine formée à partir de l'aniline et l'*O*-aminobenzaldéhyde. La réaction avec les composés carbonylés, dans ce cas, a lieu dans des conditions plus douces. Quelques exemples de ces réactions, effectuées en milieu basique, sont données. L'*O*-aminobenzaldéhyde réagit avec les aldéhydes (**C**) et α -cétoacides (**D**) ayant un groupe méthylène en α de la fonction cétonique ce qui conduit respectivement à une quinoléine substituée en position 3 ou à un dérivé de l'acide quinoléine-2-carboxylique. Les *O*-acylanilines forment des quinoléines trisubstituées en positions 2, 3, et 4, par réactions avec des 1,3-dicétones (**E**), des β -cétoesters, des β -cétonitriles ou des β -cétoamides dans la mesure où un groupe méthylène est présent en α de la fonction cétonique.

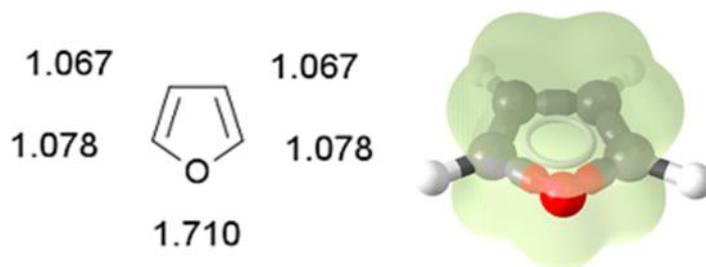


En raison des difficultés rencontrées pour synthétiser et stocker les *O*-aminobenzaldéhydes, une variante de la synthèse de Friedlander a été proposée. Elle consiste à utiliser, à la place des *O*-aminobenzaldéhydes, les isatogénates (F). C'est la **synthèse de Pfitzinger**.



V.3. Furane

Le furane est un composé hétérocyclique de formule brute $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$ appartenant à la classe des métalloles, constitué d'un cycle aromatique à cinq atomes, dont un atome d'oxygène. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore très volatil. Le furane comporte six électrons délocalisés : quatre apportés par les doubles liaisons et deux pour l'atome d'oxygène (un des deux doublets non liants). Chaque carbone apporte un de ses électrons pi dans la délocalisation et l'oxygène apporte deux électrons. Les carbones sont hybridés sp^2 . Le furane possède une énergie de résonance entre 62,3 et 96,2 kJ par mole. Cette énergie est inférieure à celle du benzène, du thiophène et du pyrrole. Le furane est un composé moins aromatique que le benzène, le pyrrole et le thiophène. Cette faible aromaticité explique que le furane agit comme un diène cyclique dans certaines réactions de Diels-Alder.



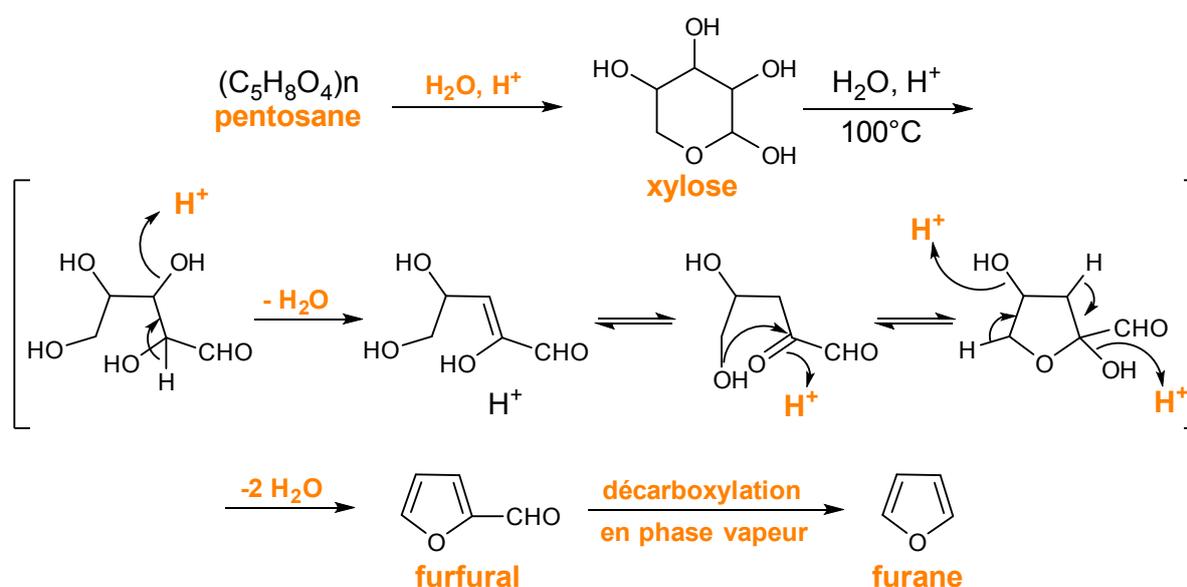
L'atome d'oxygène a un effet mésomère donneur et un effet inductif attracteur dans le furane. La délocalisation du doublet libre constitue l'effet mésomère de l'oxygène tandis que l'attraction des électrons des liaisons C-O vers l'atome d'oxygène correspond à l'effet inductif. Le caractère inductif

attracteur influence la répartition des électrons dans le cycle mais ne parvient pas à contrebalancer l'effet mésomère. L'oxygène apporte donc globalement une densité électronique supplémentaire dans le cycle. Cette contribution électronique de l'oxygène se traduit par des valeurs de densité électronique supérieures à 1 pour les carbones du cycle. L'effet mésomère donneur engendre une charge positive sur l'oxygène dans les quatre formes mésomères du furane et une charge négative délocalisée sur les carbones du cycle.

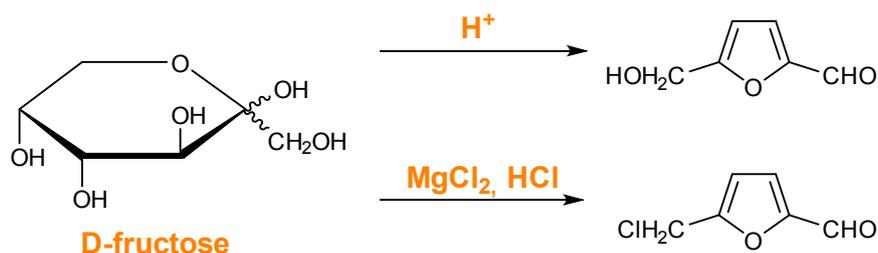
V.3.1. Synthèse de furane

V.3.1.1. À partir des sucres

Industriellement, le furfural (furane-CHO) est préparé à partir de pentosanes qui sont des polysaccharides présents dans la paille de différentes graminées (blé, riz...). En milieu acide, les pentosanes sont d'abord transformés en xylozes. Ceux-ci perdent ensuite trois molécules d'eau pour donner le furfural. Le mécanisme de ces réactions est mal connu. L'hydrolyse acide conduit à l'ouverture du cycle pyrane du xylose, qui est suivie de l'élimination d'une molécule d'eau, avec formation d'un α -cétaldéhyde. L'alcool primaire en position 5 s'additionne sur la fonction cétonique, sous l'action de l'acide présent, pour la transformer en hémicétal cyclique. L'élimination de deux molécules d'eau conduit au furfural. Sous l'action de la vapeur à haute température, il y a décarboxylation du furfural en furane.

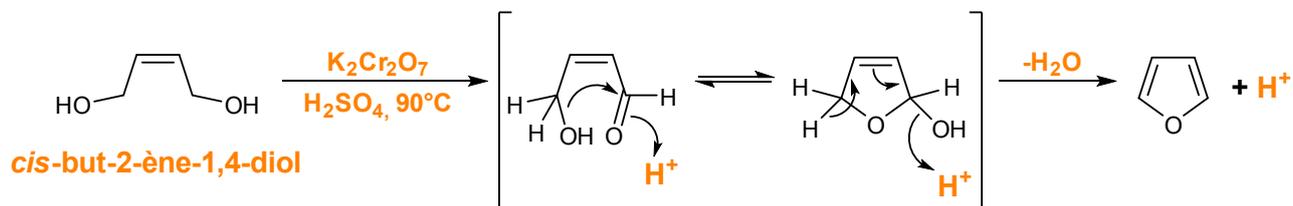


Le 5-hydroxyméthylfurfural est préparé à partir du fructose par des réactions analogues. En présence de chlorure d'hydrogène et de chlorure de magnésium, le D-fructose est transformé en 5-chlorométhylfurfural.

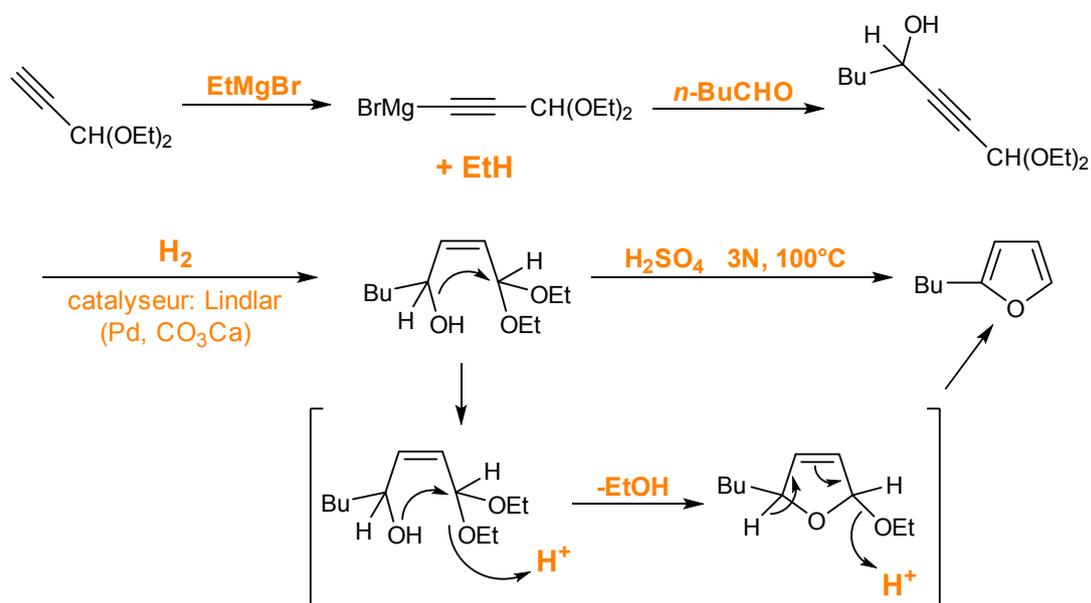


V.3.1.2. À partir de composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés

Les composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés, traités par un acide minéral ou un acide de Lewis, conduisent à des dérivés du furane. Pour la synthèse du furane, on utilise le *cis*-but-2-ène-1,4-diol qui, par oxydation par l'anhydride chromique, fournit un aldéhyde γ -hydroxy- α,β -insaturé qui se cyclise immédiatement, avec élimination d'une molécule d'eau.



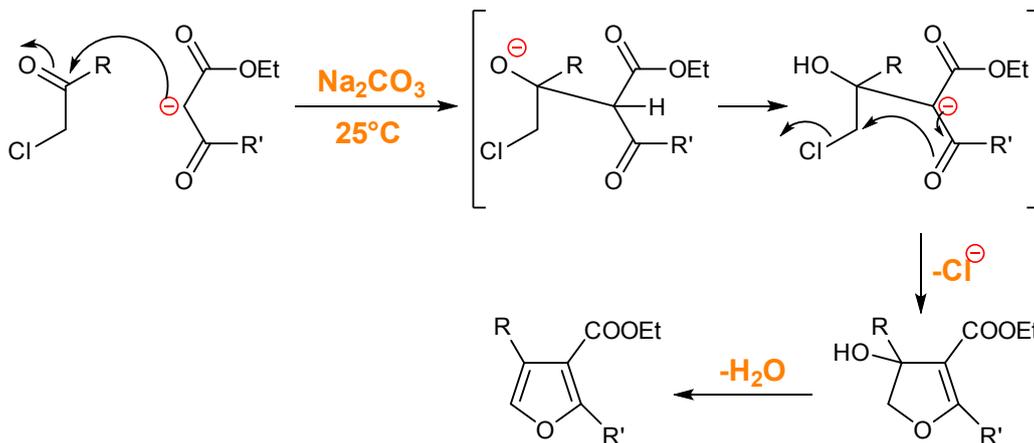
D'autres réactions permettent l'accès à des composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés intermédiaires ou leurs acétals ont été utilisées pour obtenir des furanes.



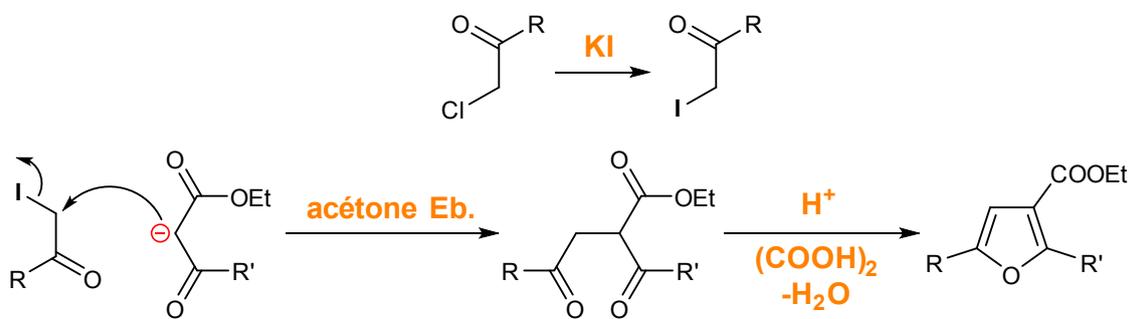
Sous l'action du bromure d'éthylmagnésium, le diéthoxyméthylacétylène est d'abord transformé en organomagnésien. Celui-ci réagit avec le pentanal pour conduire à un alcool propargylique, qui est réduit partiellement en alcool allylique par hydrogénation en présence d'un catalyseur, le palladium de Lindlar (palladium désactivé- CaCO_3 -PdO). Sous l'action de l'acide sulfurique dilué, la fonction acétal subit une attaque intramoléculaire de la fonction alcool pour former un dérivé du 2,5-dihydrofurane. Une molécule d'éthanol est ensuite éliminée avant l'aromatisation de l'hétérocycle.

V.3.1.3. À partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés

Ces réactions sont connues sous le nom de **synthèses de Feist-Benary**. Un carbanion produit par action d'une solution aqueuse de carbonate de soude sur un β -cétoster attaque le groupe carbonyle d'une cétone α -halogénée avec formation d'un cétoal. L'ion énolate du cétoal effectue ensuite une substitution nucléophile intramoléculaire de l'halogène avec cyclisation en 2,3-dihydrofurane. Une déshydratation, facilitée par l'aromatisation du cycle, conduit finalement au furane.



Dans des conditions expérimentales différentes de celles de la **synthèse de Feist-Benary**, dans l'acétone à l'ébullition, en présence d'un iodure alcalin, le carbanion formé à partir du composé dicarboxylé peut effectuer une substitution nucléophile de l'halogène de la cétone α -halogène (alkylation), ce qui conduit à une 1,4-dicétone qui peut ensuite être déshydratée en dérivé du furane.



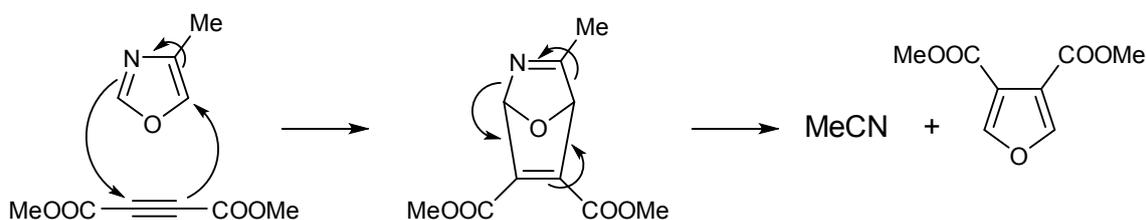
V.3.1.4. Cyclisation de cétones alléniques

Les cétones alléniques sont cyclisées en furanes en présence de palladium ou d'argent.



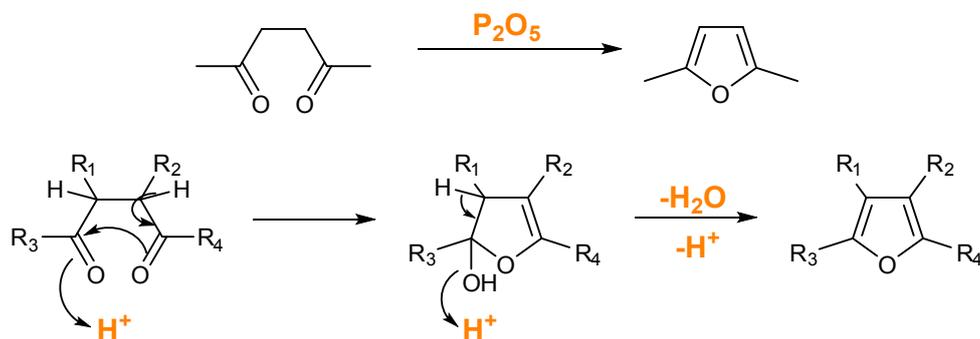
V.3.1.5. Par la réaction de Diels-Alder effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3 oxazoles

L'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit avec un diène cyclique, le 1,3-oxazole, selon une réaction de Diels-Alder, pour former un adduit instable qui élimine une molécule d'acétonitrile, et se transforme en furane disubstitué en positions 3 et 4 par des fonctions esters méthyliques.



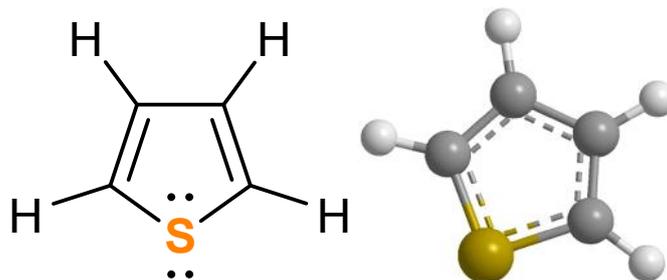
V.3.1.6. À partir de 1,4-dicétones

Les furanes sont préparés, par action de l'anhydride phosphorique, ou de l'acide phosphorique, sur les 1,4-dicétones, susceptibles de perdre des hydrogènes en positions α et β .



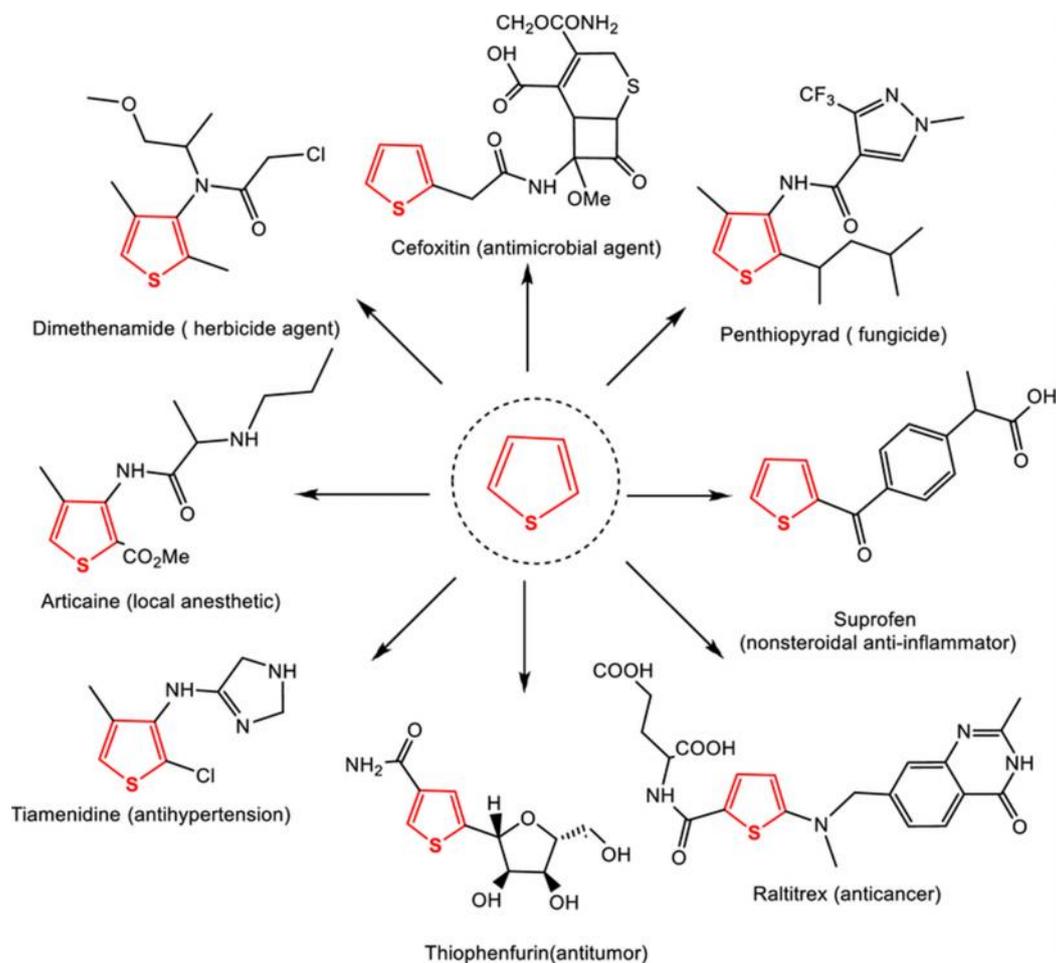
V.4. Thiophène

Le thiophène (C_4H_4S) est un composé organosulfuré hétérocyclique de la classe des métalloles. Sa nature aromatique se traduit par un grand nombre de réactions de substitution. On trouve souvent le thiophène naturellement dans le pétrole, à des concentrations pouvant atteindre 1 à 3 %. Il a également été détecté sur Mars dans des échantillons prélevés dans le cratère Gale⁹ et dont le contenu organique évoque le kérogène terrestre¹⁰.



Le thiophène est un des composés utilisés pour dénaturer l'alcool. Les analogues du thiophène sont par exemple le furane C_4H_4O , le sélénophène C_4H_4Se et le pyrrole C_4H_4NH , qui se distinguent les uns des autres par l'hétéroatome présent dans le cycle. La chimie du thiophène est essentiellement marquée par son caractère aromatique (quatre électrons apportés par les doubles liaisons, deux par le soufre). Le cycle peut donc subir les substitutions électrophiles aromatiques classiquement rencontrées sur les aromatiques, telles les halogénations, les réactions de Friedel-Crafts (rarement en présence de chlorure d'aluminium $AlCl_3$, qui a tendance à favoriser des polymérisations par ouverture du cycle, néanmoins), des formylations de **Wilsmeier-Haack**.

Les analogues à base de thiophène ont été fascinés par un nombre croissant de scientifiques en tant que classe potentielle de composés biologiquement actifs. De plus, ils jouent un rôle vital pour les chimistes médicaux pour améliorer les composés avancés avec une variété d'effets biologiques.



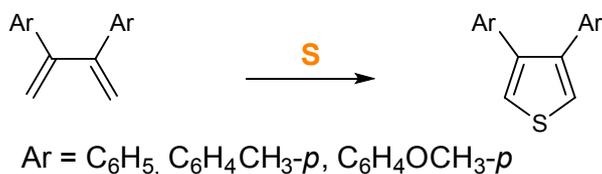
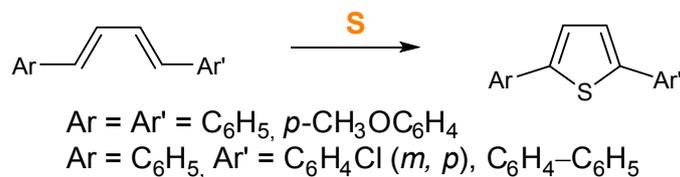
V.4.1. synthèse de thiophène

V.4.1.1. À partir de butane, butadiène ou butènes, et de soufre

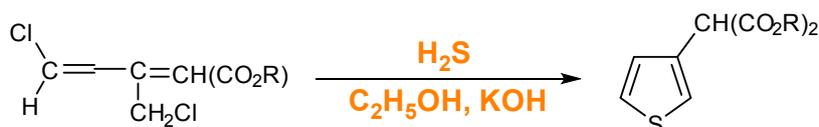
La découverte et le développement de la synthèse moderne du thiophène à partir de butane, de butadiène ou de butènes avec du soufre à compagnie pétrolière Socony-Vacuum au début des années 40 ont été décrites en détail dans la monographie de Hartough. La réaction a été menée à 565°C et le temps de contact entre l'hydrocarbure et la vapeur de soufre étaient d'environ 2 secondes. Le sous-produit le plus utile de cette réaction était le 3-thiophenethiol et un produit que l'on croyait être le 3,4-thiolanedithione mais qui s'est avéré plus tard être le 5-méthyl-1,2-dithio-1,3-thione. De nombreux brevets décrivent la préparation de thiophène à partir de butane, butènes ou butadiène et sulfure d'hydrogène à l'aide d'un catalyseur $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Cr}_2\text{O}_3$ à environ 600°C.



Des rendements beaucoup plus élevés sont obtenus lorsque les 1,3-butadiènes sont utilisés, et d'excellents rendements (90–95%) ont été rapportés pour 2,5-diaryl- et 3,4-diarylthiophènes dans la réaction de 1,4- et 2,3-diarylbutadiènes avec du soufre à environ 200°C.

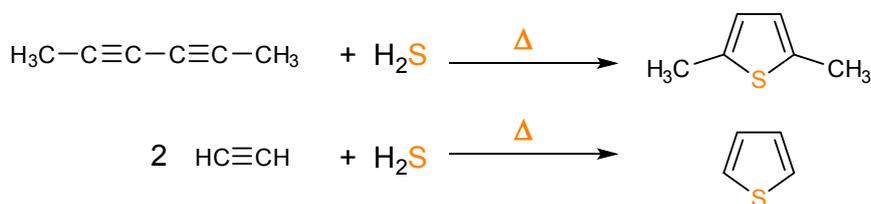


Une synthèse de l'importante chaîne latérale de la pénicilline, l'acide 3-thiophénémalonique, est illustrée dans le schéma suivant :



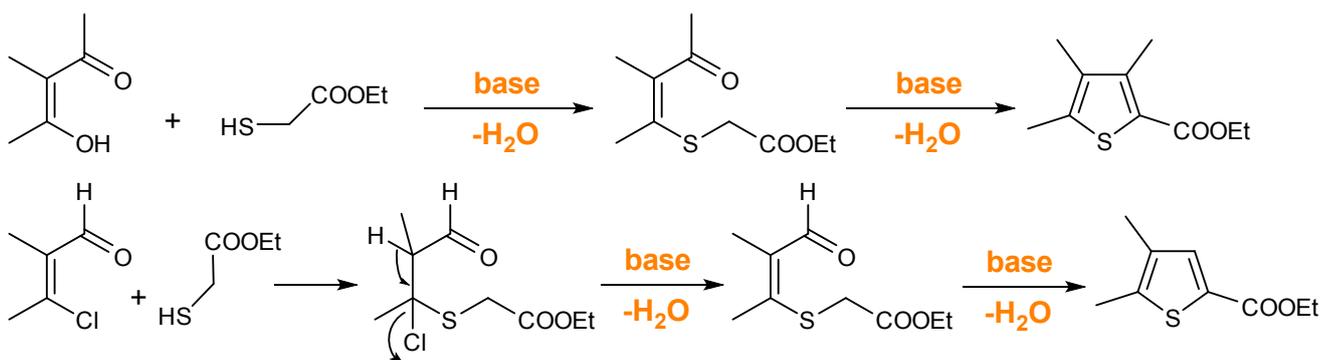
V.4.1.2. À partir d'acétylène ou de 1,3-diynes

De même que les 1,3-dienes, en présence de soufre, forment des dérivés thiophéniques à haute température, les 1,3-diynes donnent un résultat identique avec le sulfure d'hydrogène. Avec deux molécules d'acétylène, c'est le thiophène qui est produit.



V.4.1.3. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonyles ou les aldéhydes (3-chlorovinyles, en présence d'une base)

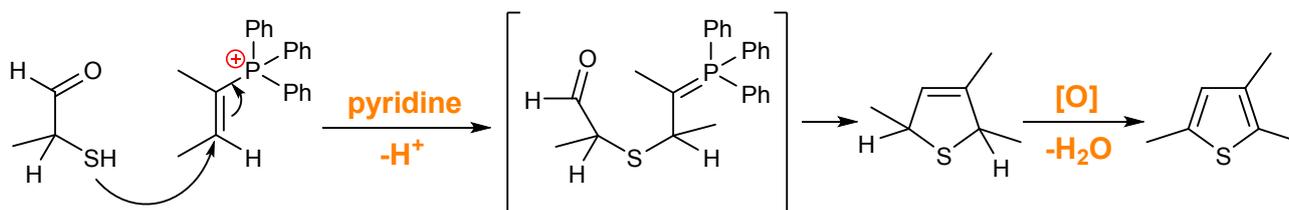
En présence de pyridine ou de triméthylamine, la réaction débute par une élimination d'eau entre le composé 1,3-dicarbonyle et le groupe thiol du thioglycolate. Avec les aldéhydes (3-chlorovinyles, la première réaction est une S-alkylation qui s'effectue par addition de Michael de la fonction thiol sur le composé éthylénique, suivie de l'élimination de chlorure d'hydrogène.



Dans les deux cas, la condensation intramoléculaire de type aldol entre la fonction aldéhyde et le méthylène actif, en présence d'une base, avec perte d'une molécule d'eau, crotonisation, produit le composé thiophénique. Le thioglycolate peut être remplacé dans cette réaction par un thiol ayant en position α un méthylène actif. Les aldéhydes *p*-chlorovinyls sont préparés selon la méthode de **Vilsmeier-Haack-Arnold**, par action d'oxychlorure de phosphore sur des cétones ayant en position α un méthylène actif.

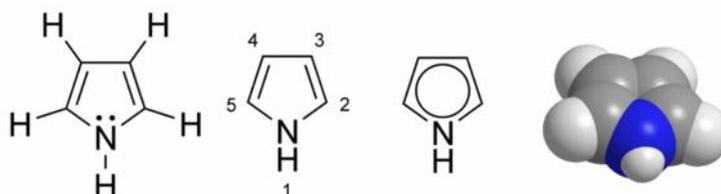
V.4.1.4. Réactions des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium

La réaction des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium conduit, dans une première étape, à des ylures. La seconde étape correspond à une **réaction de Wittig**, avec cyclisation. Enfin, en présence d'un oxydant doux, comme le chloranile (tétrachlorobenzoquinone), et par chauffage, le 2,5-dihydrothiophène est aromatisé en thiophène.



V.5. Pyrrole

Le pyrrole (C_4H_5N) est un composé hétérocyclique simple et fondamental, constitué d'un cycle aromatique de 5 atomes dont un atome d'azote. C'est un composé aromatique qui possède une réactivité différente du benzène. Il est utilisé en tant que réactif ou précurseur en chimie organique. Il fut découvert par Runge dans les huiles empyreumatiques issues de la distillation sèche des os.

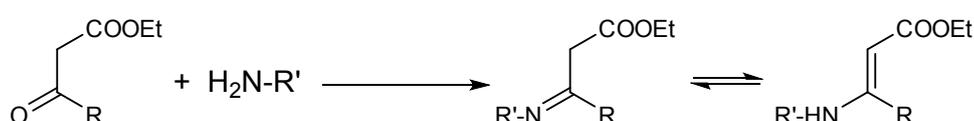


Le pyrrole est un composé aromatique qui respecte la règle de Hückel. Les électrons délocalisés sont ceux des deux doubles liaisons ainsi que les deux électrons du doublet libres de l'azote, soit six électrons en tout. Chaque carbone apporte un de ses électrons *pi* dans la délocalisation (hybridés sp^2) et l'azote apporte deux électrons. Son énergie de résonance est de 100 kJ/mole. Cette énergie est inférieure à celle du benzène et du thiophène, mais supérieure à celle du furane.

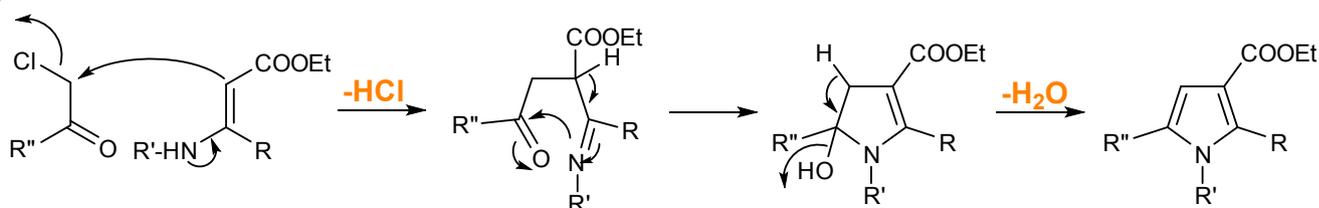
V.5.1. synthèse de pyrrole

V.5.1.1. À partir d' α -halogénocétone et d'esters β -cétoniques, par réactions avec l'ammoniac ou des amines primaires

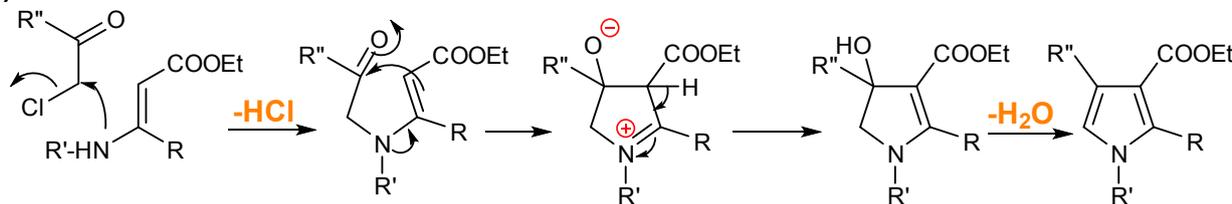
La **synthèse de Hantzsch** consiste à condenser une α -halogénocétone avec un ester β -cétonique en présence d'ammoniac ou d'amines primaires. Bien que le mécanisme soit encore incertain, il est vraisemblable que la réaction débute par la formation d'un ester aminocrotonique et se poursuit, soit par une C-alkylation, la formation d'une liaison C-N, et enfin une déshydratation (voie 1), soit par une N-alkylation, la formation d'une liaison C-C suivie d'une déshydratation (voie 2), ce qui correspond à la formation de deux produits différents, isomères. Le rapport entre les deux isomères formes dépend de la nature des substituants. L' α -halogénocétone peut être remplacée par un α -hydroxyaldéhyde, une α -hydroxycétone, ou un nitroalcène.



1)

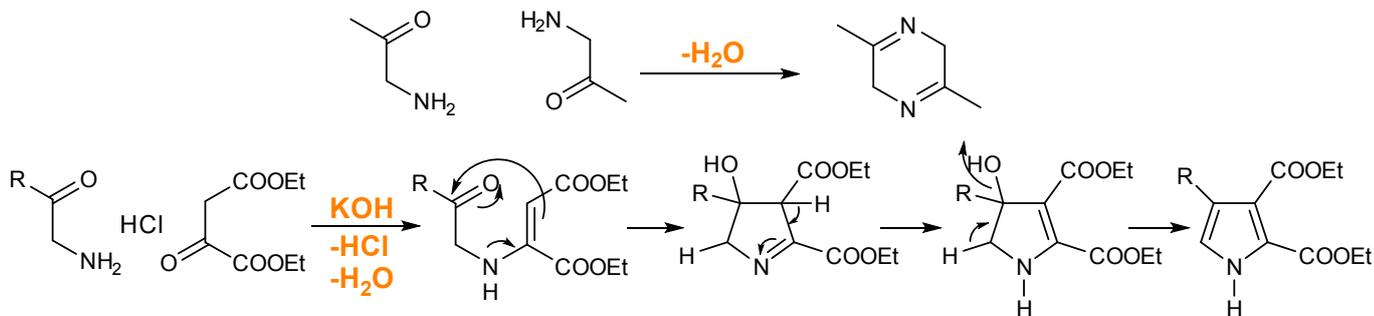


2)

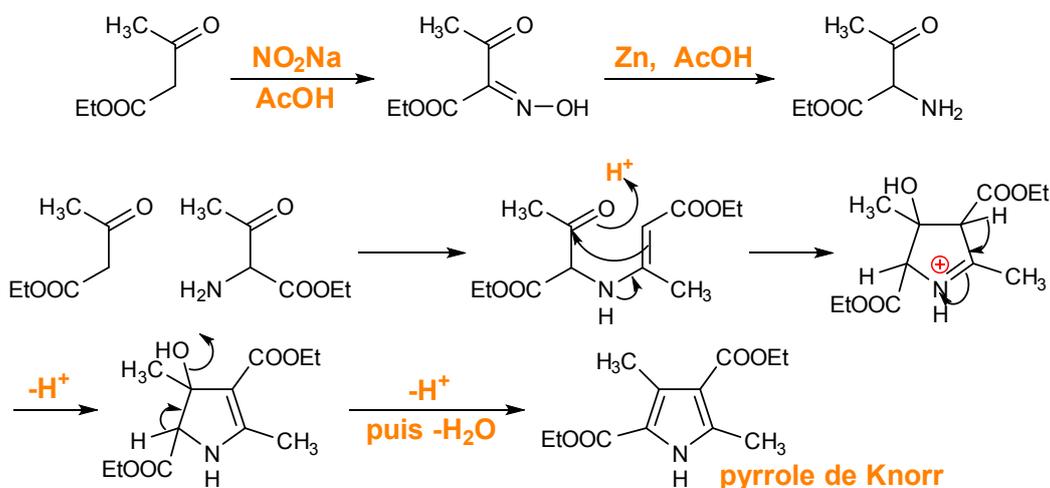


V.5.1.2. À partir d' α -aminocétone ou α -aminoesters, et de composés 1,3-dicarbonylés (synthèse de Knorr)

C'est la méthode la plus utilisée pour la synthèse des pyrroles. Elle consiste à faire réagir une α -aminocétone ou un α -aminoester sur un composé carbonylé et plus souvent dicarbonylé possédant un méthylène active. L'aminocétone (ou l'aminoester) est conservée sous forme de sel, en raison de sa facile condensation avec une autre molécule lorsqu'elle est sous forme de base libre, ce qui conduit à des dihydropyrazines. La présence de potasse dans le milieu réactionnel libère la base *in situ*.

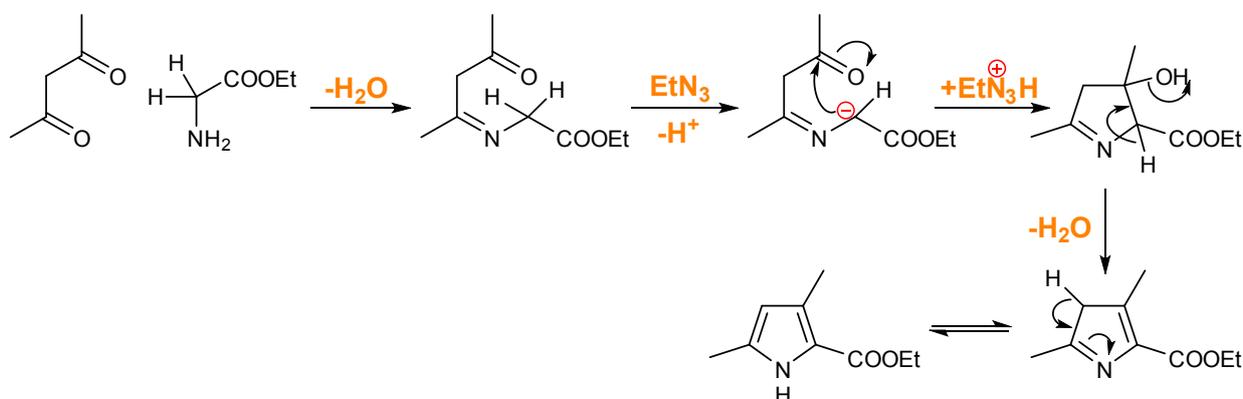


Dans la synthèse du « pyrrole de **Knorr** », on utilise deux molécules d'acétylacétate d'éthyle. L'une d'elles est transformée *in situ* en α -aminocétone par action de l'acide nitreux (ou d'un nitrite d'alkyle R-O-NO). Il y a formation d'un oxime, lequel est ensuite réduit en amine par hydrogénation avec le zinc et l'acide acétique.



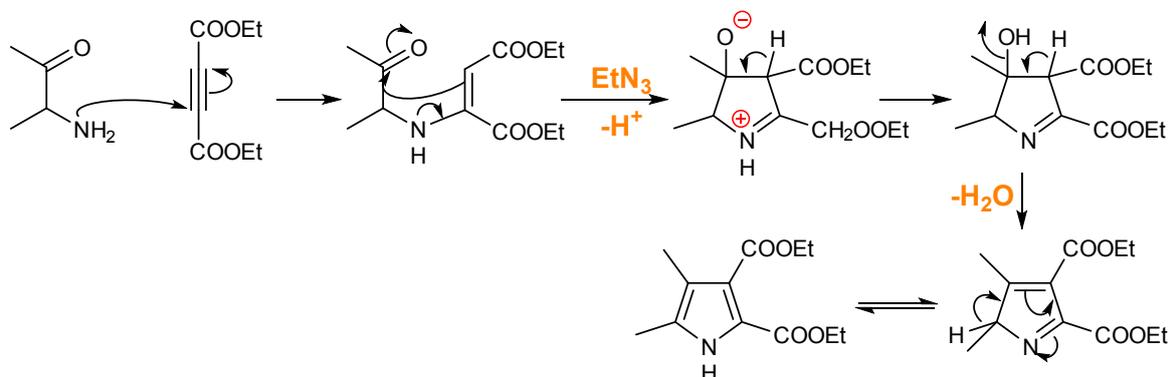
V.5.1.3. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycines

La réaction débute par la formation d'une imine entre le glycinate et le composé dicarbonylé. La présence d'une base, comme la triéthylamine, conduit à la formation d'un carbanion qui attaque la seconde fonction carbonylée avec cyclisation. L'élimination d'une molécule d'eau et une prototropie fournissent le pyrrole.



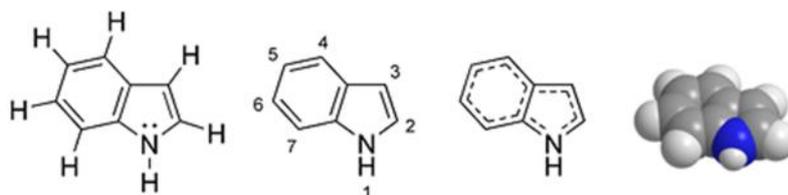
V.5.1.4. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d' α -aminocétone

Le groupe amino de l' α -aminocétone attaque l'acétylènedicarboxylate d'éthyle selon le mécanisme de la réaction de Michael. Il y a ensuite cyclisation. La perte d'une molécule d'eau et une prototropie, comme dans la réaction ci-dessus (précédente), conduisent au pyrrole.



V.6. Indole

L'indole est un composé organique aromatique hétérocyclique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indoles soudés. Il peut être décrit schématiquement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote dans la représentation de Lewis participe à la délocalisation aromatique. Contrairement aux amines classiques, l'indole n'est donc pas une base puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet.



La structure indole est présente dans de nombreux composés organiques comme le tryptophane (un acide aminé qui, en présence de tryptophanase, le libère en cas de stress cellulaire), ainsi que dans les protéines contenant du tryptophane, dans des alcaloïdes et des pigments.

L'indole peut subir une substitution électrophile aromatique, principalement en position 3. Les composés de type indole substitué constituent les blocs de base des alcaloïdes de type tryptamine comme la sérotonine (un neurotransmetteur), la mélatonine, la psilocybine (une substance hallucinogène), la diméthyltryptamine, le 5-MeO-DMT ou encore le LSD. Parmi les autres composés dérivés de l'indole, on peut citer l'auxine (une hormone des plantes), l'indométacine (un anti-inflammatoire) ou le pindolol (un bêta-bloquant).

Il existe un nombre considérable de méthodes permettant l'accès aux indoles en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologique et pharmaceutique.

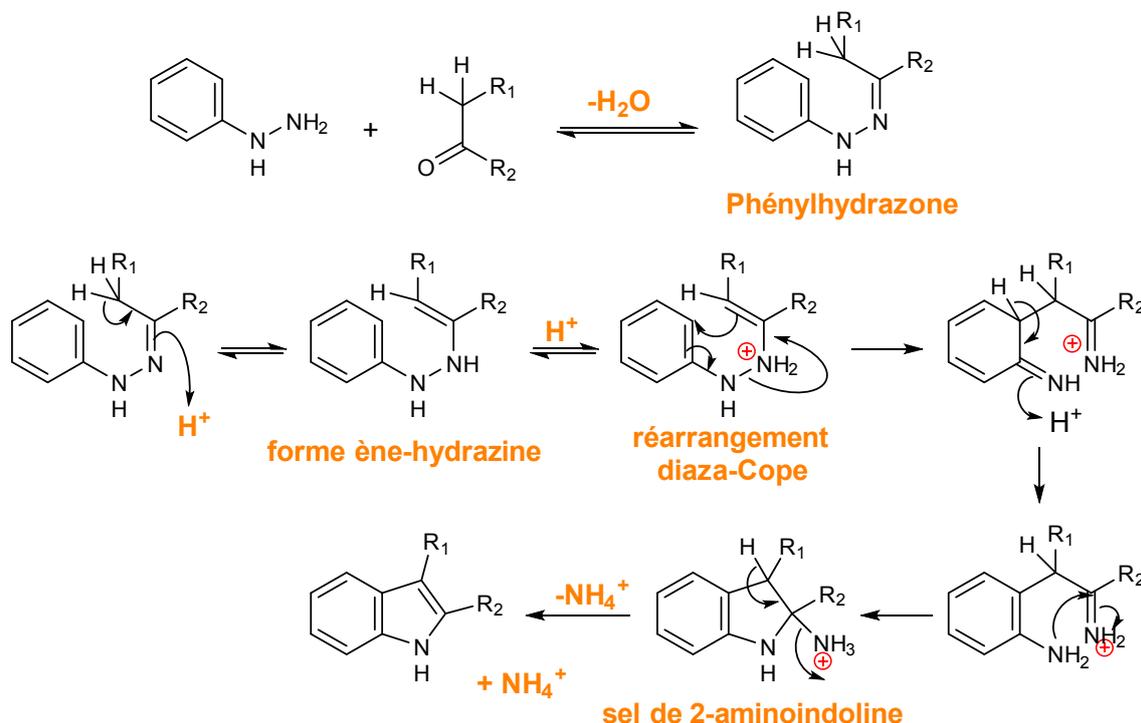
V.6.1. synthèse de l'indole

V.6.1.1. À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones (réaction de Fischer)

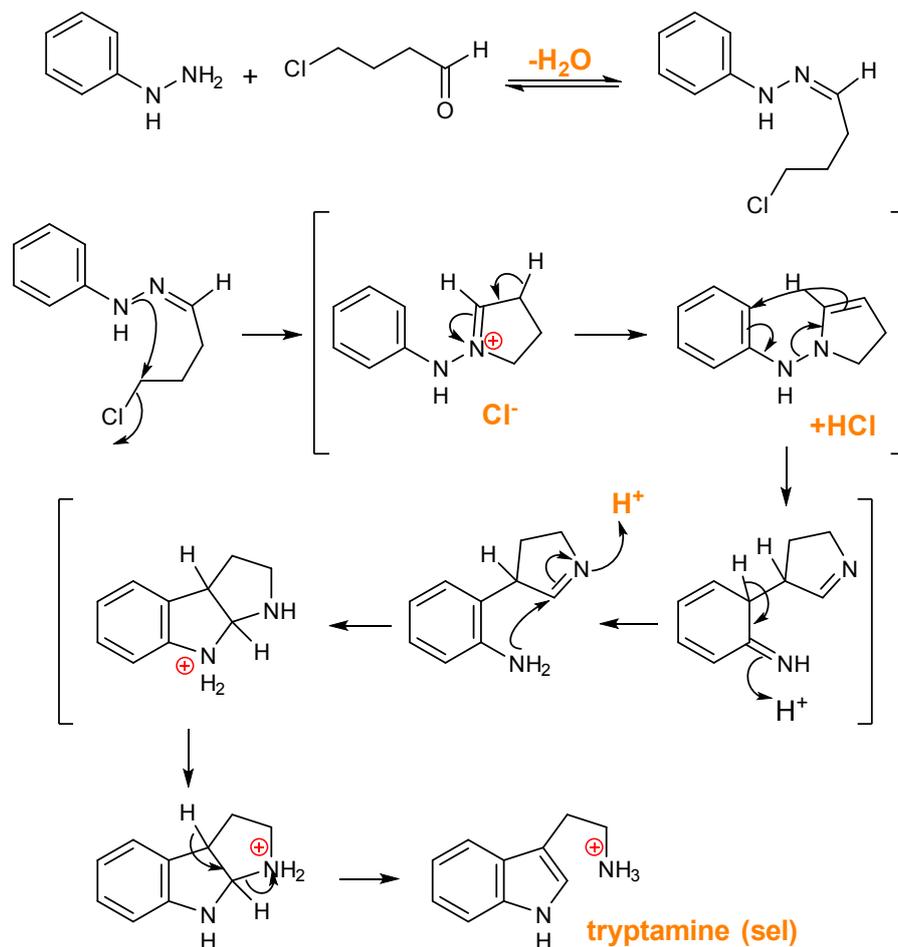
Les produits de départ sont des phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones possédant un groupe méthylène en position α du carbonyle. Elles se réarrangent en indoles, avec élimination d'une molécule d'ammoniac, en milieu acide (acide acétique, acide *paratoluènesulfonique*, trichlorure de phosphore, ou résines échangeuses d'ions), ou en présence d'un acide de Lewis (ZnCl_2). Le chauffage est nécessaire dans la plupart des cas, mais la réaction peut avoir lieu à 25°C.

La présence sur le groupe phényle de substituants électroattracteurs facilite la réaction. Inversement, les substituants électrodonneurs sur le cycle benzénique nécessitent des conditions expérimentales plus dures.

Le milieu acide déplace l'équilibre de la forme hydrazone vers la forme tautomère ène-hydrazone, qui est alors protonée sur l'azote en α de la double liaison. Un mouvement électronique cyclique faisant intervenir, en particulier, les électrons π du groupe phényle (*réarrangement diaza-Cope*), conduit à un système chimique instable portant deux fonctions imines dont l'une est protonée. Une prototropie rétablit l'aromaticité du groupe phényle en transformant la fonction imine non protonée en amine aromatique. Cette dernière attaque la fonction imine restante protonée en créant un sel de 2-aminoindoline, instable, qui élimine une molécule de sel d'ammonium, pour donner un indole.



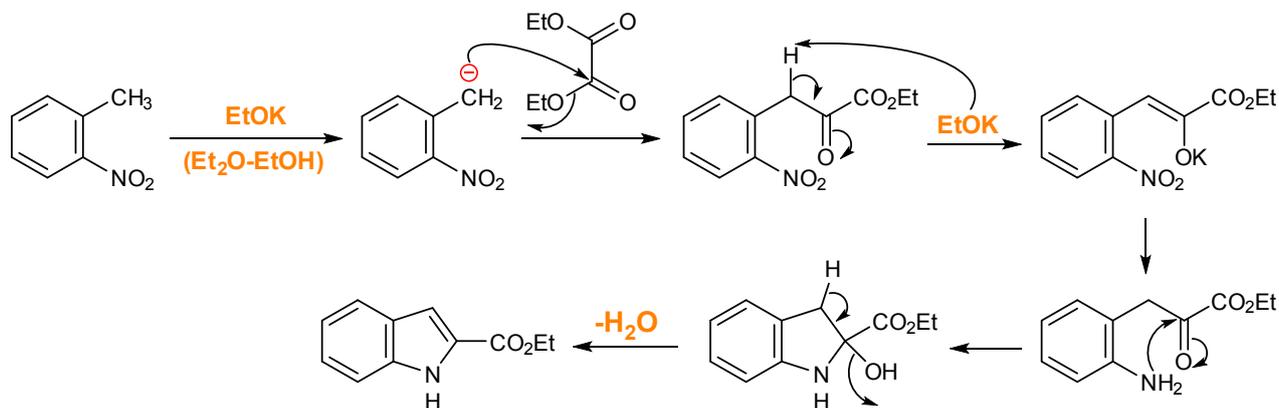
Cette méthode de synthèse présente de nombreuses variantes, dont on peut citer la **synthèse de Grandberg** qui s'applique à la phénylhydrazone du 4-chlorobutanal et ses dérivés qui, chauffés en milieu acide, sont transformés en tryptamine ou ses dérivés, composés d'intérêt biologique.



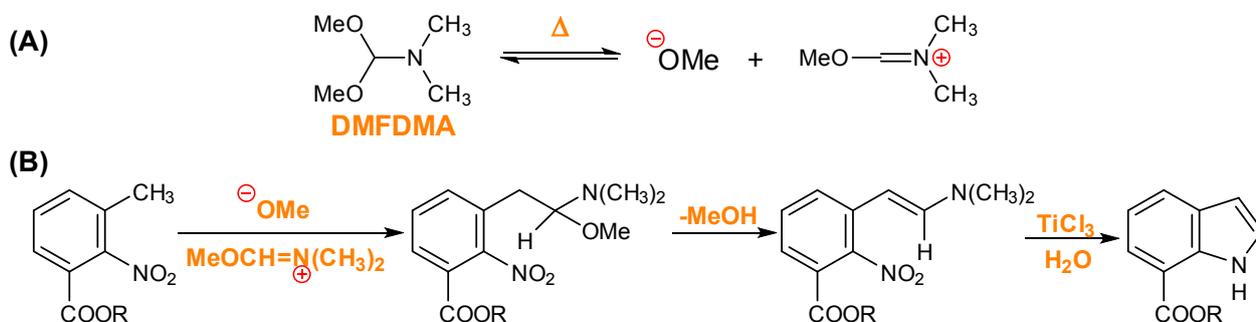
Dans cette réaction, l'hydrazone, par une attaque nucléophile intramoléculaire du carbone lié au chlore, forme d'abord un sel d'iminium cyclique. Il élimine une molécule de chlorure d'hydrogène pour former un dérivé de dihydropyrrole. Par attaque de la fonction amine aromatique, il se transforme en un système tricyclique instable dont un des cycles s'ouvre pour donner le sel de tryptamine (chlorhydrate).

V.6.1.2. À partir des *ortho*-(2-oxoalkyl) anilines

La condensation intramoléculaire des *ortho*-(2-oxoalkyl)anilines conduit à des indoles. Dans la **synthèse de Reissert**, l'orthonitrotoluène réagit avec une molécule d'oxalate d'éthyle, en présence d'éthylate de potassium, ce qui est facilité par le caractère électro attracteur du groupe nitro. Après acidification, ce groupe est réduit en amine. La cyclisation en indole est spontanée.



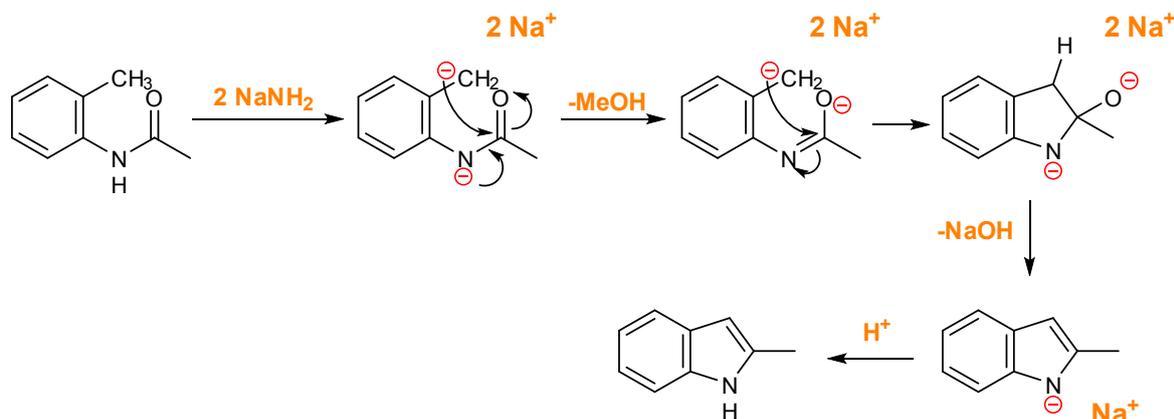
La **synthèse de Leimgruber-Batcho** représente une variante importante de la **synthèse de Reissert**. Un ester dérivé de l'orthonitrotoluène est chauffé en présence de diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA), ce qui conduit à une énamine (A). Ce chauffage libère du méthylate, qui déprotone le groupe méthyle de l'orthonitrotoluène. L'ion méthoxyformaldéhyde diméthyliminium, joue le rôle d'agent électrophile (B). En présence de trichlorure de titane, dans l'eau, le groupe nitro est réduit, et le système indolique est formé, avec élimination d'une molécule de diméthylamine.



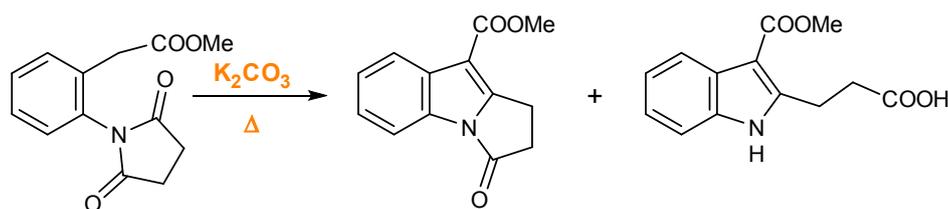
V.6.1.3. À partir d'ortho-alkylanilides

Les ortho-alkylanilides produisent les indoles selon une condensation intramoléculaire. La réaction est effectuée en présence d'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou d'éthylate de potassium à 250°C. C'est la **synthèse de Madelung**.

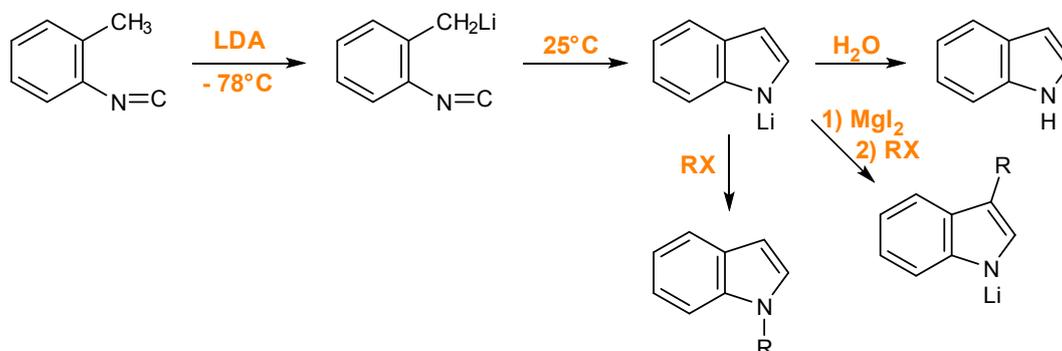
Dans l'exemple reporté dans le schéma suivant, l'amidure de sodium permet de former, à la fois, le sel de l'orthoalkylanilide et le carbanion issu du groupe alkyle. Ce dernier attaque le carbone de l'iminoalcoolate ce qui fournit un dérivé d'indoline. L'élimination d'une molécule de soude, suivie de l'acidification du milieu, permet de libérer le dérivé indolique, de son sel.



Une variante de cette réaction a été effectuée avec un dérivé de succinamide.

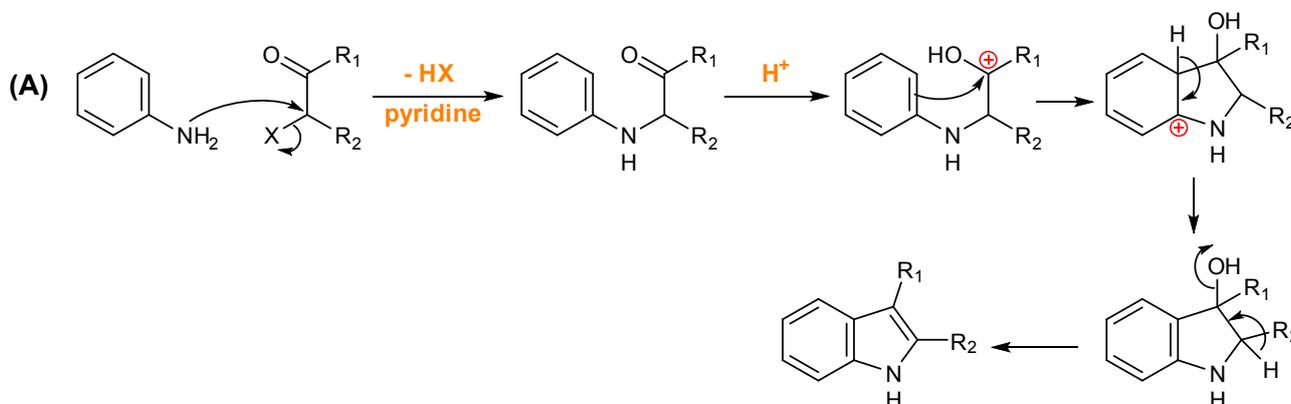


Cette réaction peut s'appliquer aussi à l'isocyanure de *o*-tolyle. Dans ce cas, le diisopropylamide de lithium (LDA) est utilisé. La réaction est effectuée à -78°C . Le dérivé C-lithié, ainsi formé, se cyclise, à température ordinaire, par attaque nucléophile du carbone du groupe isocyanure, en indole N-lithié. Il peut réagir avec des halogénures d'alkyles pour conduire à des N-alkylindoles. Par une réaction de transmétallation effectuée avec de l'iodure de magnésium, le dérivé lithié est transformé en magnésien correspondant. En présence d'halogénure d'alkyle, il est alkyle en position 3 de l'indole.

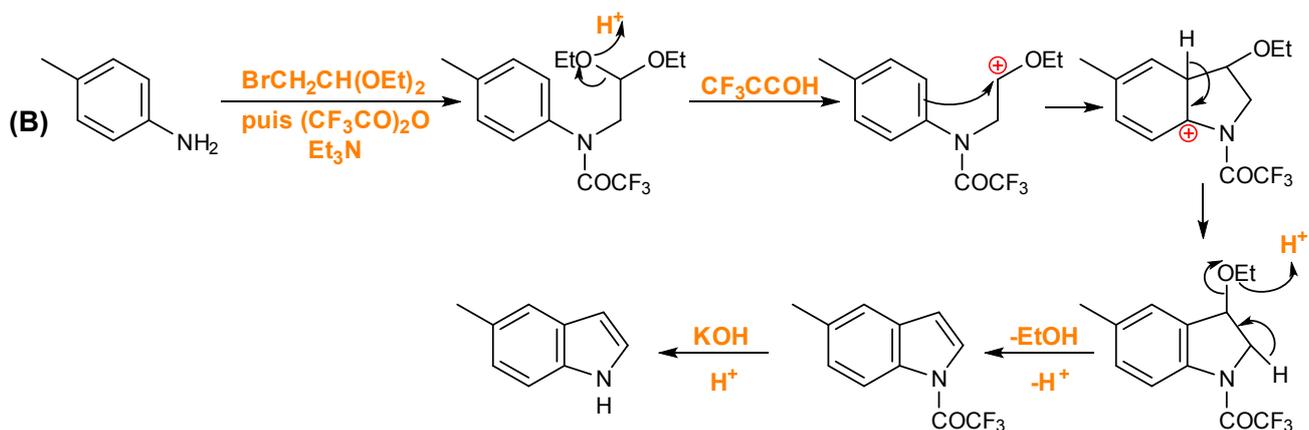


V.6.1.4. À partir de composés α -arylamino-carbonylés

En milieu acide fort, les α -arylamino-cétones (obtenues par action d'une α -halo cétone sur l'aniline ou ses dérivés) sont cyclisées en indoles, via une réaction de substitution électrophile du cycle benzénique (A). C'est la **synthèse de Bischler**. Cette réaction conduit aussi à divers produits secondaires qui résultent, en particulier, de la formation d'une imine α -chlorée dans la première phase de la réaction.



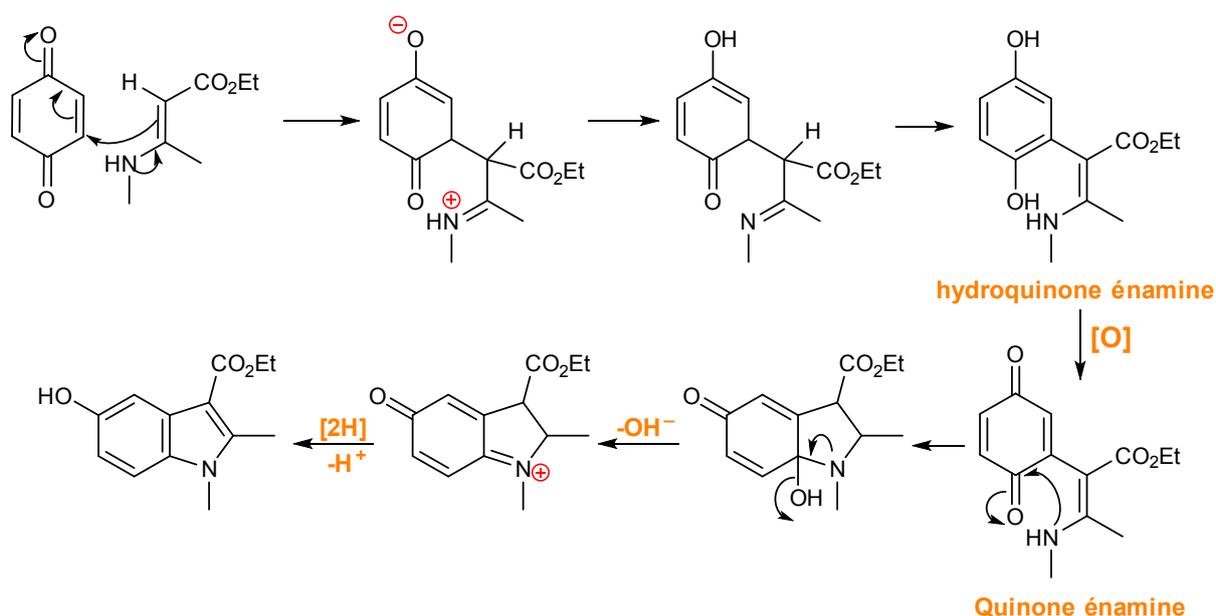
En *N*-acylant au préalable l' α -arylamino-cétone avant de la soumettre à l'action d'un acide, la réaction s'effectue dans de meilleures conditions (B). Par ailleurs, l'acétalisation de la cétone permet d'éviter la formation d'imine avec le groupe amino de l'aniline.



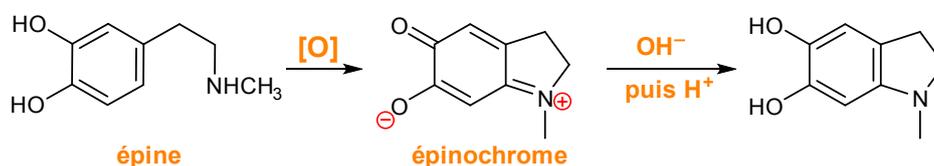
V.6.1.5. À partir d'une para-quinone et d'une énamine

C'est la **réaction de Nenitzescu** qui permet l'accès à des 5-hydroxyindoles, synthons très importants pour la préparation de composés d'origine naturelle.

Une para-quinone réagit sur une énamine pour donner un indole selon un mécanisme complexe. Il débute par une **addition de Michael** de l'énamine sur la *para*-quinone, se poursuit par deux prototropies qui établissent la structure hydroquinone-énamine. Par oxydation, une quinone-énamine est formée. L'attaque du groupe amino sur le groupe carbonyle de la quinone conduit à un système bicyclique qui, par élimination d'une molécule d'eau ($\text{HO}^- + \text{H}^+$) et réduction, permet l'accès à l'hydroxyindole.

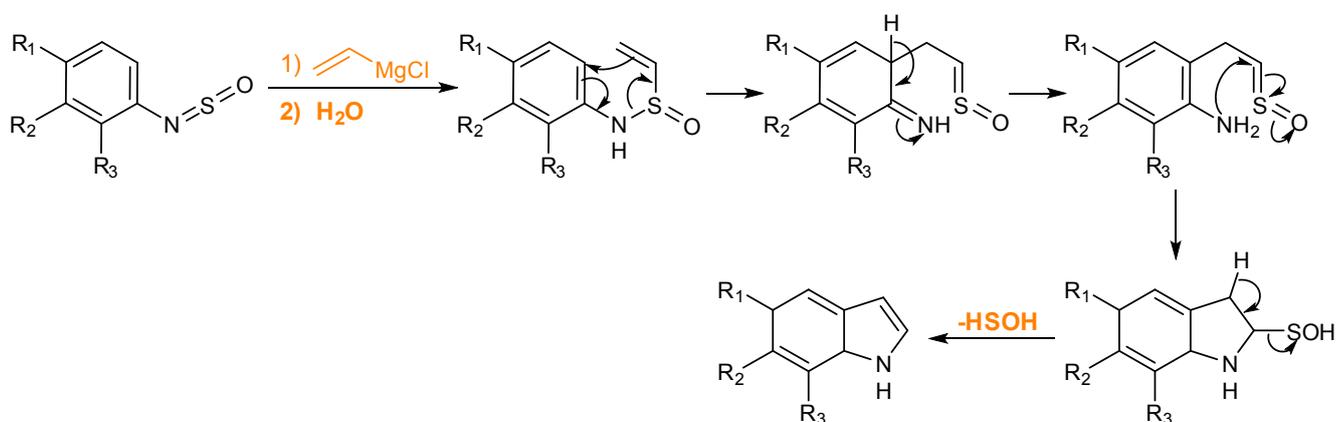


Une réaction proche de celle décrite ci-dessus conduit au 5,6-dihydroxy-1-méthylindole à partir de l'épine. La réaction débute par une oxydation cyclisante qui produit l'épinochrome. Il subit ensuite l'action de la soude, suivie d'une acidification.



V.6.1.6. À partir de sulfinamides

Les sulfinamides sont d'abord mis en réaction avec un organomagnésien vinylique. Le composé obtenu après hydrolyse est chauffé à 110°C pour se réarranger en indole. C'est la **synthèse de Baudin-Julia**.

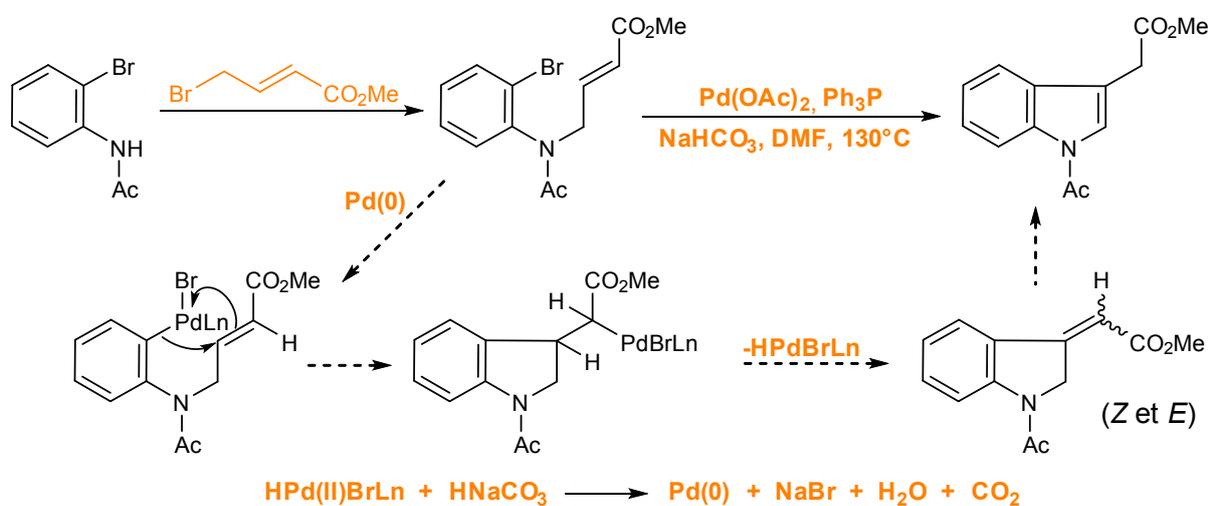


V.6.1.7. Réactions catalysées par le palladium

Trois méthodes majeures utilisent le palladium comme catalyseur. Il s'agit des méthodes de **Mori et Ban**, de **Hegedus**, et de **Larock**.

a) Réaction de Mori et Ban

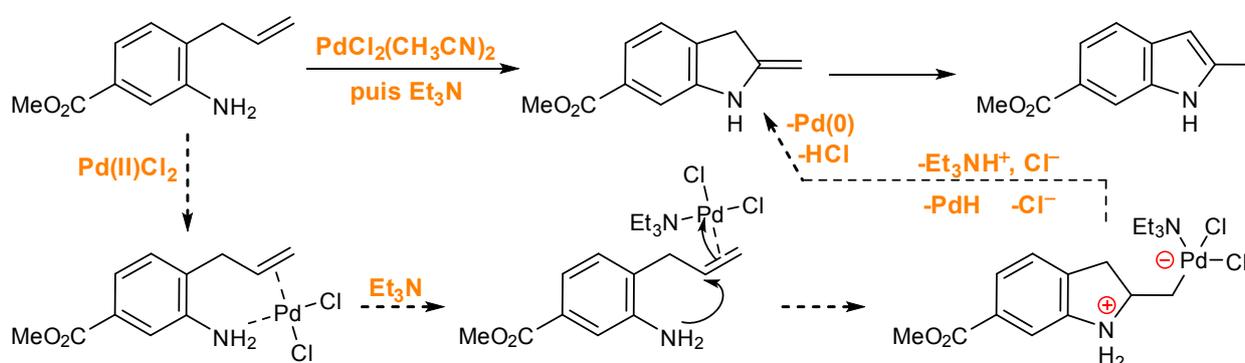
Dans cette réaction, **Mori et Ban** utilisés le 2-bromo-*N*-acetanilide et le 4-bromocrotonate d'éthyle comme produits de départ. Le produit qui résulte de leur réaction est mis en présence de diacétate de Pd(II), de triphénylphosphine et de bicarbonate de sodium. En présence de triphénylphosphine, Pd(II) est réduit en Pd(0). Il se forme alors un complexe de Pd(II) par addition oxydative sur le bromure (Ln représente les ligands du milieu). Il évolue vers la formation d'un complexe dérivé d'indoline. Une *cis*-élimination réductrice conduit à un nouveau dérivé d'indoline, une olefine *exo*-cyclique, qui, par prototropie, fournit le cycle indolique plus stable, à côté du complexe HPd(II)BrLn, qui, sous l'action de la base régénère Pd(0), lequel effectue un nouveau cycle.



b) Réaction d'Hegedus

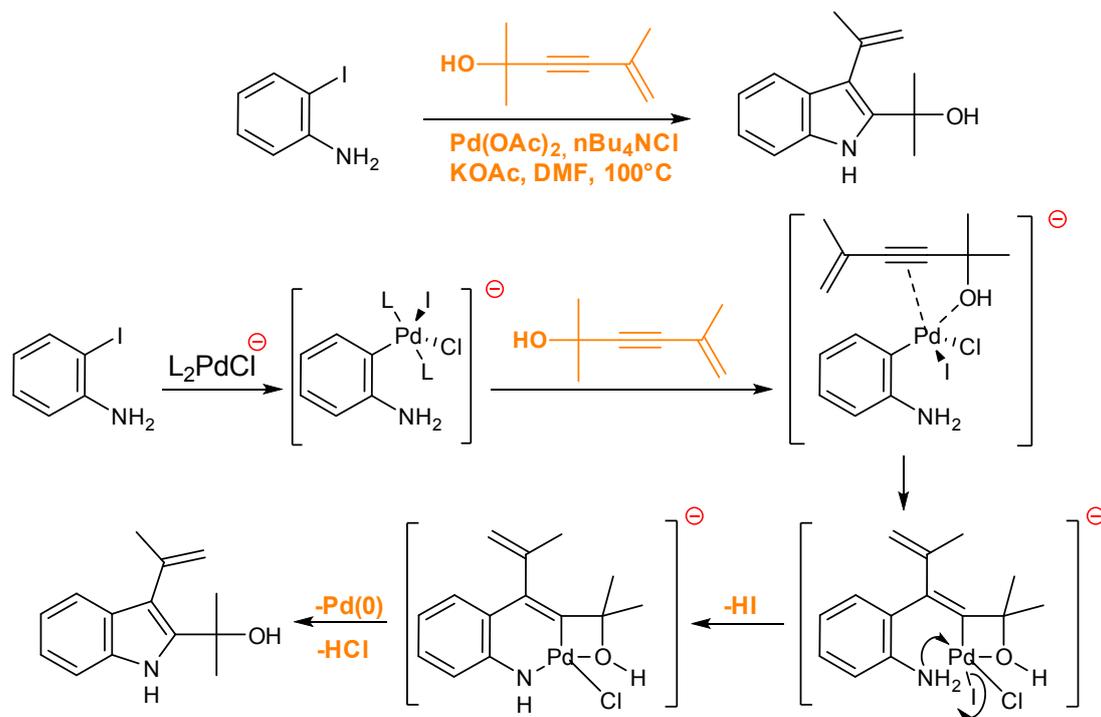
La méthode d'**Hegedus** diffère fondamentalement de la méthode de **Mori** et **Ban** par le degré d'oxydation du palladium catalytique (PdII). Le produit de départ est un dérivé d'*O*-allylaniline (qui peut être préparé par réaction de l'*O*-bromoaniline substituée correspondante avec le bromure de π -allylnickel). Le catalyseur est en quantité stœchiométrique car il devient Pd(0) en fin de réaction, ce qui empêche son réemploi. L'utilisation d'oxydant comme la benzoquinone permet toutefois de limiter le prix d'une telle réaction.

L'*O*-allylaniline crée deux liaisons de coordinence avec le chlorure de palladium ce qui forme un complexe. Sous l'action de la triéthylamine, une amination intramoléculaire a lieu, ce qui conduit à un dérivé d'indoline sous forme de complexe Pd(II). L'élimination de PdH et de HCl (qui réagit avec la triéthylamine pour former le chlorhydrate correspondant) est accompagnée de la formation d'une oléfine *exo*-cyclique qui se réarrange en dérivé indolique. Pd(H) en présence de triéthylamine libère Pd(0).

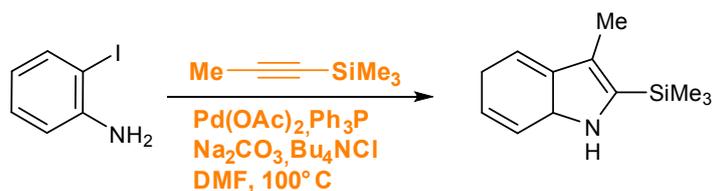


c) Réaction de Larock

C'est une réaction entre une *O*-iodoaniline et un alcool propargylique catalysée par Pd(0). Ce dernier est libéré de l'acétate de Pd(II) par la présence de petites quantités de diméthylamine toujours présentes dans le diméthylformamide (DMF) utilisé comme solvant. Pd(0) est alors solvate par les ions chlorures du milieu, apportés par le chlorure de tétrabutylammonium, ce qui forme un complexe palladié noté L_2PdCl^- (L = ligand du milieu). Par une addition oxydative, un premier complexe Pd(0) est constitué avec l'*O*-iodoaniline, qui crée une liaison de coordinence avec le groupe acétylénique de l'alcool propargylique. Une *syn*-insertion de ce groupe entre le palladium et le groupe aryle produit un complexe vinylique. Sous l'action du groupe amino, une molécule d'iodure d'hydrogène est extraite et un nouveau complexe est formé. Par une élimination réductrice, Pd(0) est extrait du complexe avec création du système indolique. Pd(0) peut alors être recyclé.



L'O-iodoaniline réagit avec le méthyl(triméthylsilyl)acétylène en présence de Pd(0) génère par action de la triphénylphosphine sur l'acétate de Pd(II), en fournissant le 3-méthyl-2-triméthylsilylindole. La réaction s'effectue par addition oxydative de Pd(0) entre l'iode et le groupe aryle, qui est suivie de l'insertion de l'alcyne.



Chapitre VI

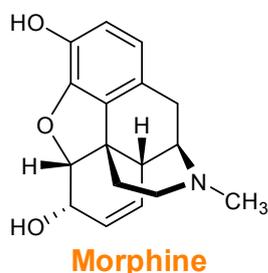
Synthèse multi-étapes
des molécules complexes
de produits naturels et
de nouvelles molécules
organiques

Dans toutes les civilisations, nous retrouvons les usages thérapeutiques des plantes par intuition le plus souvent. Aujourd'hui, ces plantes sont testées en laboratoire sur culture cellulaire pour extraire ou synthétiser le principe actif efficace. On considère actuellement que près de 75% des médicaments chimiques présents sur le marché sont issus ou dérivés de substances naturelles, généralement d'origine végétale. De nos jours, la plante apporte toujours de nouvelles matières à la thérapeutique dans le domaine de la cancérologie avec la pervenche de Madagascar et l'If (*Taxus baccata*), ou de la maladie d'Alzheimer avec la galantamine extraite du Perce Neige ...

L'Aspirine, la Digitaline, la Morphine sont des médicaments dont l'humanité ne peut plus se passer. Chaque jour, ils sauvent des vies et soulagent les douleurs.

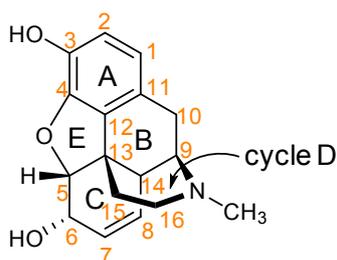
VI.1. La morphine

La morphine est extraite de l'opium, le latex du pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Elle est l'un des médicaments les plus utilisés et les mieux connus pour le traitement de la douleur. Elle fait partie de la liste des médicaments reconnus comme essentiels par l'Organisation mondiale de la santé.



VI.1.1. Stéréochimie de la morphine

La structure morphinique est composée de 4 cycles accolés notés A, B, C, E et d'un cycle D ponté sur le cycle B. Les quatre cycles accolés sont un phényle (A), un cyclohexane (B), un cyclohexène (C) et un 2,3-dihydrofurane (E). Le cycle D ponté est une pipéridine N-méthylée.



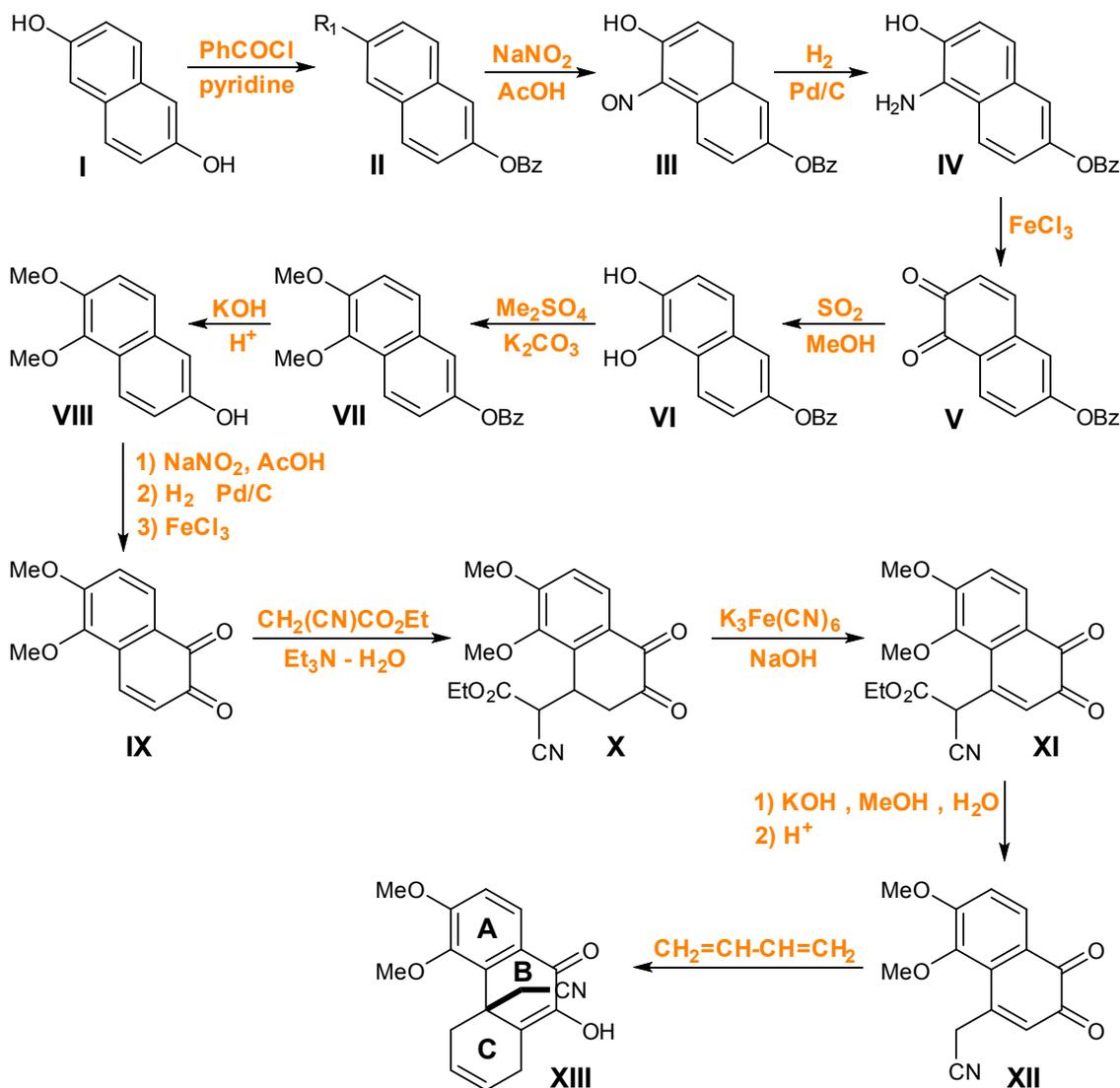
La morphine contient 5 centres chiraux en positions 5, 6, 9, 13 et 14. La disposition du cycle D, qui nécessite que les liaisons pontées en 9 et 13 soient *cis*, conduit à 8 paires d'énantiomères possibles. Les hydrogènes portés par les carbones 5, 6 et 14 sont tous en configuration *cis*.

VI.1.2. Synthèse de la morphine

VI.1.2.1. Synthèse de Gates

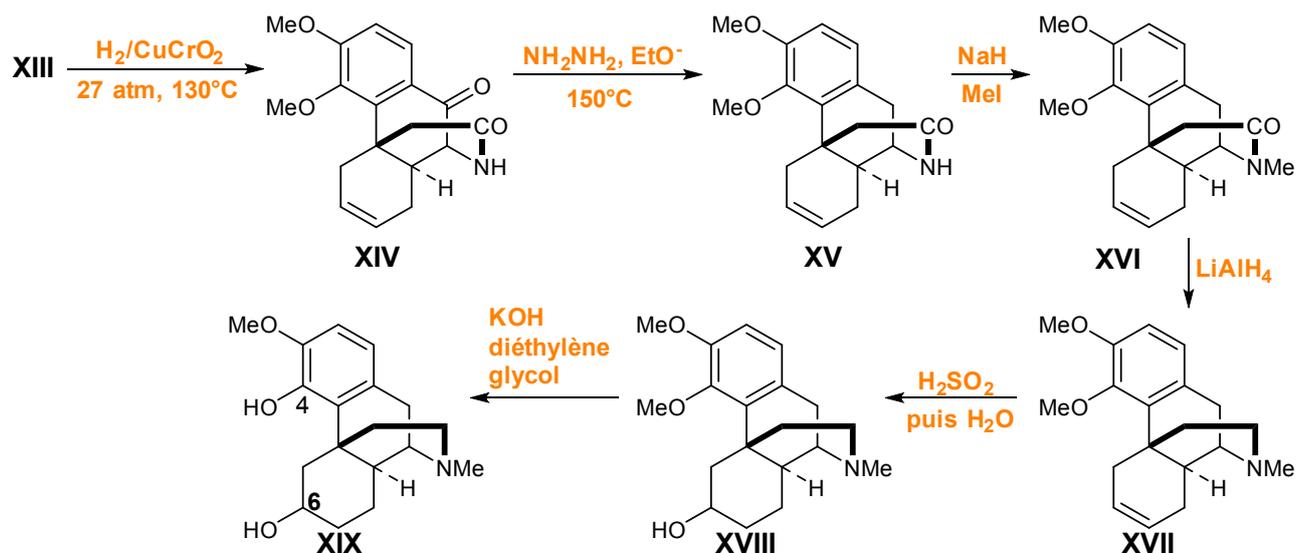
La **synthèse de Gates** (1956) est la plus classique parmi les différentes synthèses connues. De nombreuses variantes ont été publiées.

Cette synthèse débute par une monobenzoylation du 2,6-dihydroxynaphtalène (**I**) par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine (**II**). Une nitrosation par l'acide nitreux fournit le composé **III** qui est réduit en amine **IV** par hydrogénation en présence de Pd/C. L'oxydation par le chlorure ferrique transforme l'amine **IV** en un dérivé d'orthoquinone **V**. La réduction douce de ce dernier par l'anhydride sulfureux dans le méthanol conduit au dérivé dihydroxylé **VI**. Afin d'effectuer des réactions sur le cycle B portant le groupe benzoyloxy, les deux groupes phénoliques en positions 3 et 4 sont méthylés par le sulfate de méthyle en présence de carbonate de potassium pour les protéger (**VII**). Cela permet de déprotéger le groupe hydroxy benzoyle par actions successives de la potasse puis de l'acide chlorhydrique (**VIII**). Les réactions déjà utilisées pour passer du composé **II** au composé **V** sont renouvelées ce qui forme un nouveau dérivé orthoquinonique **IX**.



Le carbanion qui résulte de l'action de la triéthylamine sur le cyanoacétate s'additionne selon la **réaction de Michael** pour former le composé **X**, qui est oxydé par le ferricyanure de potassium en présence de soude (**XI**). Le groupe éthoxycarbone est retiré par saponification par la potasse, suivie de l'acidification en acide et décarboxylation (**XII**). Cette réaction est facilitée par la présence de la fonction nitrile et des groupes cétoniques cycliques. Par une **réaction de Diels Alder**, avec du butadiène, le composé **XII** se comporte comme un diénophile et l'adduit **XIII** tricyclique est obtenu, avec une forme énolique stable.

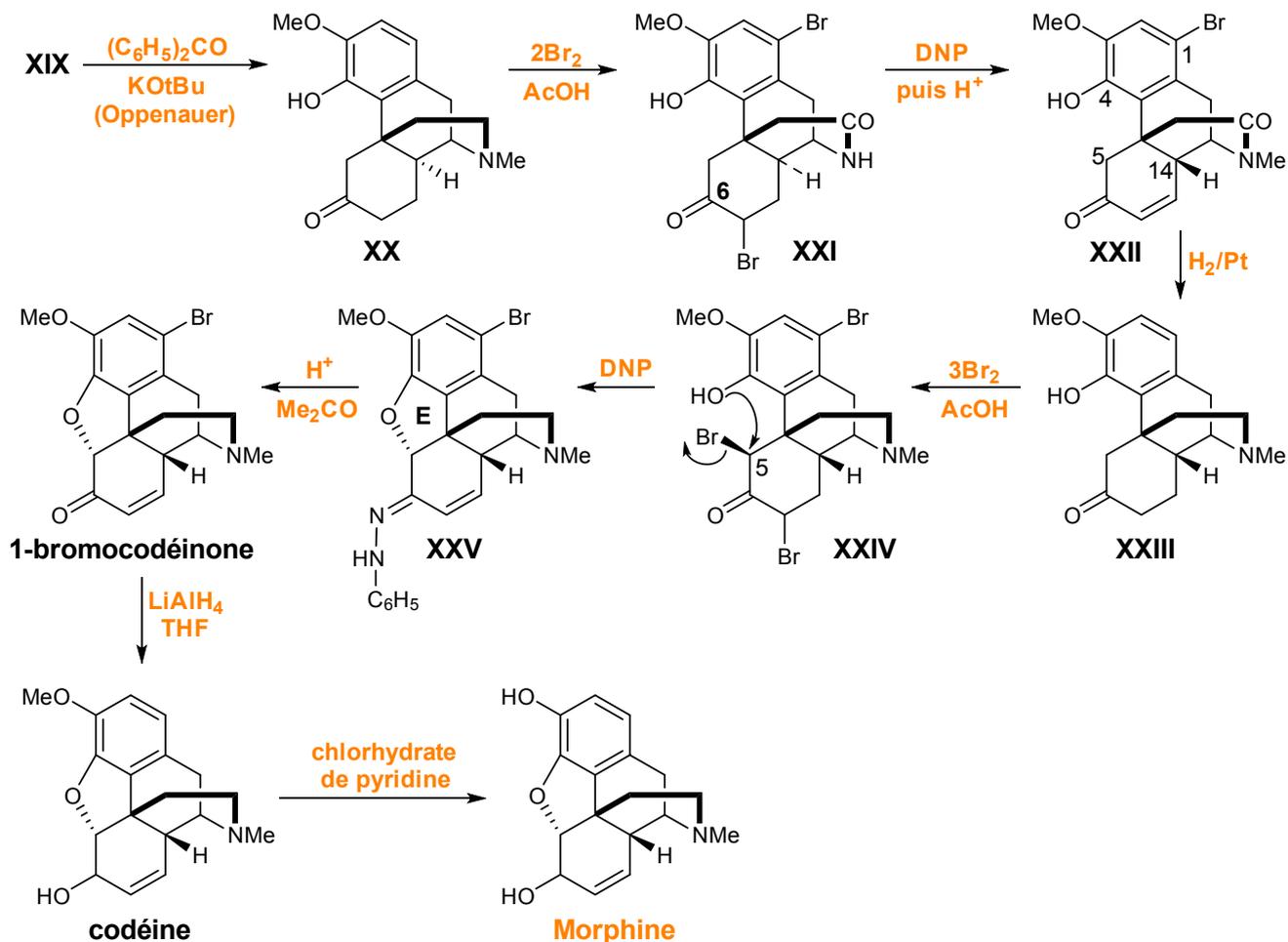
L'hydrogénation en présence de chromite de cuivre établit un cycle lactamique ponté qui est *trans* en C-13 par rapport à l'hydrogène porté par C-14 (**XIV**). La réduction par la **réaction de Wolff-Kishner** de la fonction cétonique du cycle B conduit au composé **XV**. La N-méthylation de l'amide cyclique résulte de la sédation par l'hydrure de sodium suivie de l'addition d'iodure de méthyle (**XVI**). L'hydrure de lithium aluminium réduit la fonction amide du cycle ponté D (**XVII**). Il faut remarquer que ce composé peut être très facilement obtenu à partir de la thébaine naturelle, et dans la configuration requise, ce qui évite toute cette première partie de la synthèse. L'hydratation de la liaison éthylénique du cycle C est réalisée par addition d'acide sulfurique puis d'eau, ce qui fournit l'alcool **XVIII**. Le chauffage dans l'éthylène glycol en présence de potasse de méthyle un groupe méthoxy en position 4 du cycle A (**XIX**).



L'oxydation de la fonction alcool secondaire du cycle C en cétone, selon la **méthode d'Oppenauer**, avec la benzophénone et le *t*butylate de potassium (**XX**) permet, par addition de brome dans l'acide acétique, l'introduction d'un atome de brome en α de cette fonction. Une seconde réaction de bromation a lieu simultanément par substitution électrophile aromatique sur le cycle A (**XXI**).

L'action de la dinitrophénylhydrazine (DNP) permet, à la fois, la formation d'une dinitrophénylhydrazone de la cétone du cycle C, en position 6, et la débromhydratation en α , de cette fonction, ce qui a pour conséquence l'inversion de la configuration du carbone en position 14. L'hydrogène est alors en configuration requise. Ceci peut être expliqué par la position de l'hydrogène de C-14 qui n'est séparé de la fonction imine de l'hydrazone que par une liaison éthylénique. Selon le principe de vinylogie, cet hydrogène intervient dans l'équilibre tautomérique imine-énamine et prend donc la configuration la plus stable, et dans ce cas, celle souhaitée. L'hydrolyse acide libère la fonction cétone de l'hydrazone (**XXII**).

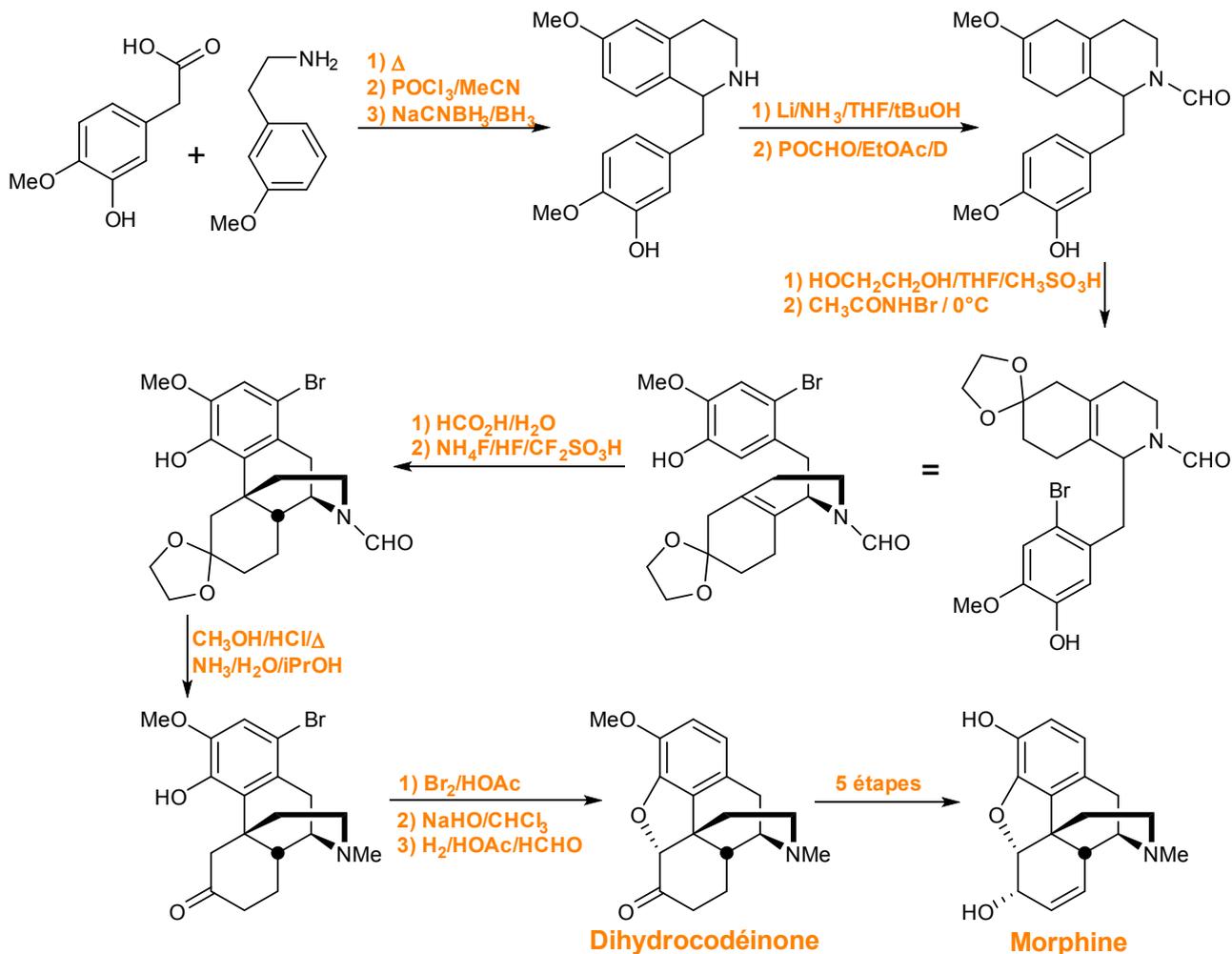
Le composé **XXII** est d'abord débromé en position 1 par hydrogénation en présence de platine (**XXIII**) avant de subir une triple bromation en positions 1, 5 et 7 par le brome dans l'acide acétique (**XXIV**). Par action de DNP, trois réactions sont effectuées : formation d'une dinitrophénylhydrazone de la cétone du cycle C, débromhydratation en α , (positions 1, 8) de la fonction imine de l'hydrazone avec conservation de la bonne configuration du C-14, création du cycle E avec une liaison C-O équatoriale par rapport au cycle C (**XXV**).



Le retour à la fonction cétone en position 6 nécessite une «transimination» douce avec l'acétone en présence d'acide ce qui conduit à la 1-bromocodéinone. Le retrait du brome sur un cycle aromatique en position 1 par l'hydrure de lithium aluminium est spécifique à ce composé. La codéine est formée. Le chlorhydrate de pyridine permet la déméthylation du groupe méthoxy restant, ce qui conduit à la morphine.

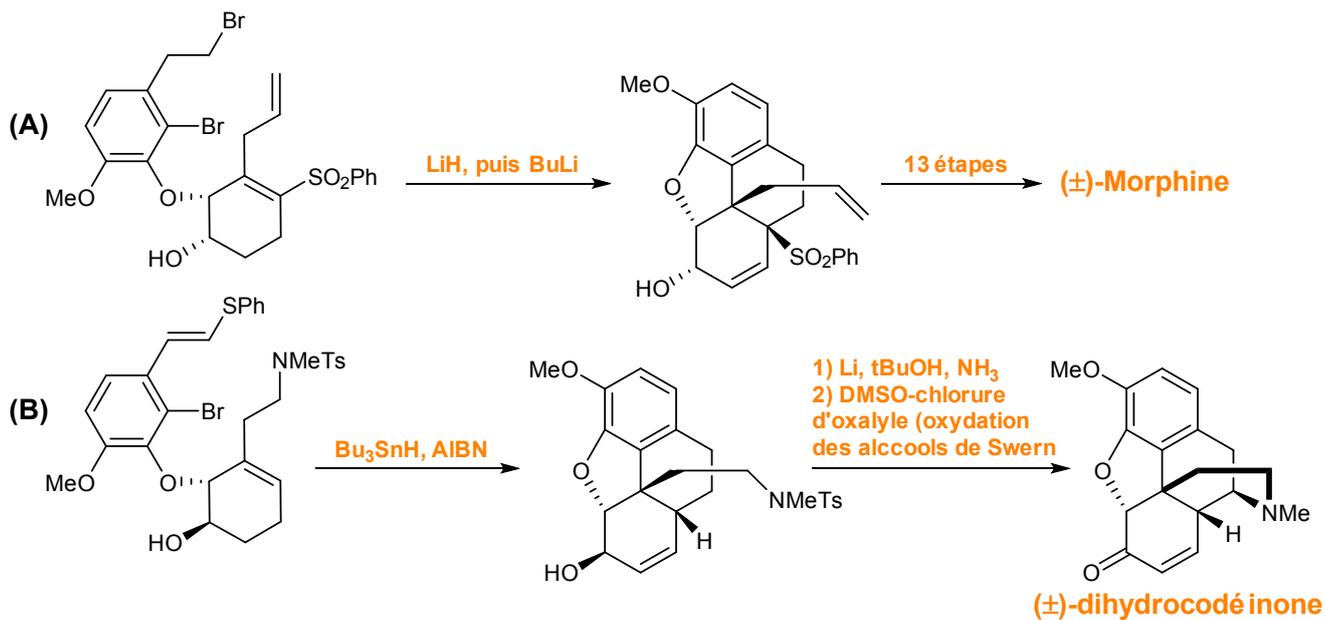
VI.1.2.2. Synthèse de Rice et Keller

La **synthèse de Rice et Keller** suit une voie biomimétique et est la plus efficace rapportée à ce jour. Une étape clé est la cyclisation de **Grewe** qui est analogue à la cyclisation de la réticuline qui se produit dans la biosynthèse de la morphine.



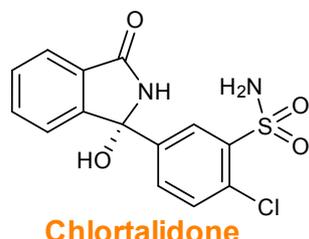
VI.1.2.3. Autres Synthèses

Deux autres synthèses, telles que celles de **Fuchs (1988)** (A) d'une part, et de **Parker (1992)** (B), d'autre part, ont permis l'accès par d'autres voies, respectivement, à la (\pm) morphine et à la (\pm) dihydrocodéine.



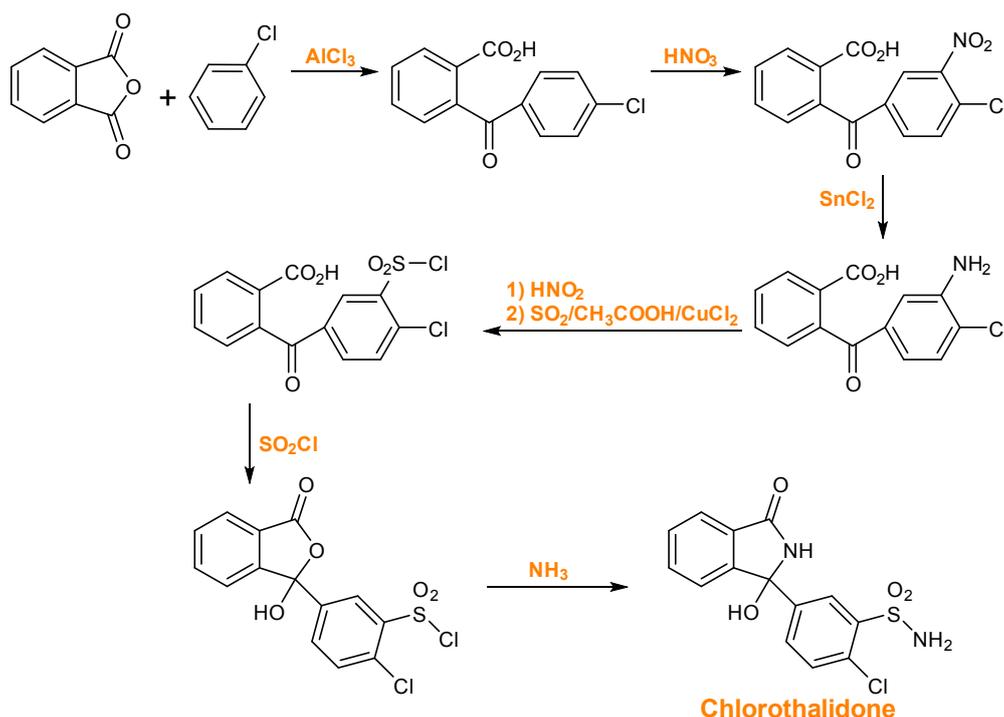
VI.2. La Chlorthalidone

La chlorthalidone appartient au groupe de médicaments appelés diurétiques. Il s'agit également d'un antihypertenseur. Ce médicament s'utilise pour traiter la rétention d'eau (œdème) qui se produit lors d'une insuffisance cardiaque congestive et de certains désordres du foie et des reins. Il s'utilise également seul ou en association avec d'autres médicaments pour maîtriser une pression artérielle élevée. La chlorthalidone agit en éliminant le surplus d'eau et de sel produit par l'organisme.

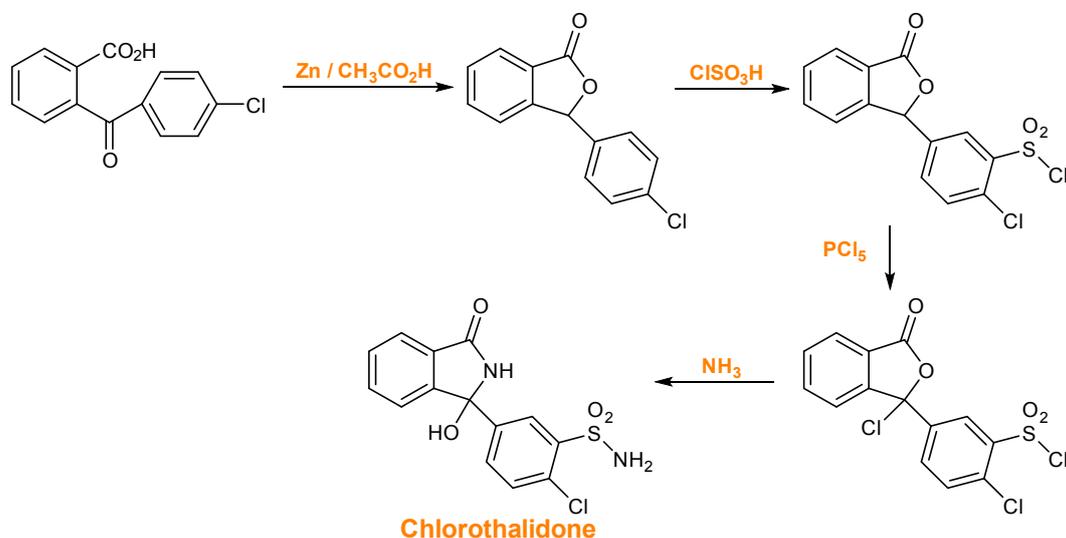


VI.2.1. Synthèse de la chlorthalidone

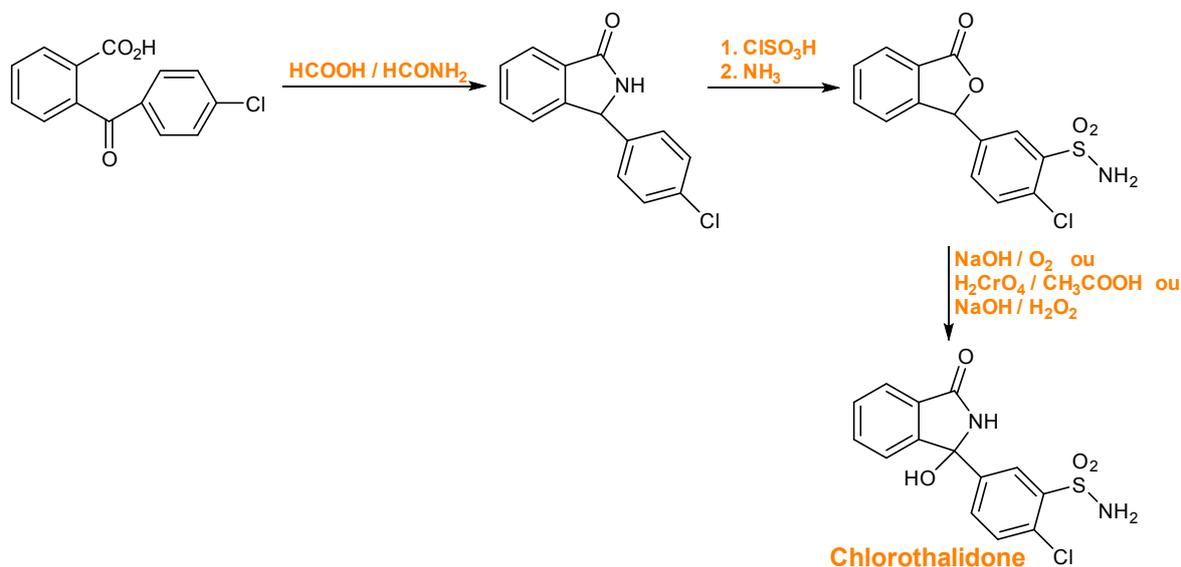
Chlorthalidone, 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)benzolsulfamide, est synthétisé par deux méthodes proposées à partir de 2'-carboxy-4-chlorobenzophénone qui est facilement synthétisé par acylation du chlorobenzol avec du phtalique anhydride en présence de chlorure d'aluminium. La benzophénone résultante subit une nitration par l'acide nitrique, ce qui donne 2'-carboxy-3-nitro-4-chlorobenzophénone. Le groupe nitro dans le composé résultant est réduit par le dichlorure d'étain en 2'-carboxy-3-amino-4-chlorobenzophénone. Ensuite, diazotation et réaction ultérieures avec du dioxyde de soufre en présence de dichlorure de cuivre donne le chlorure de sulfonyle correspondant. Après réaction avec le chlorure de thionyle, ce composé subit cyclisation en phtalide, qui, lorsqu'il réagit avec de l'ammoniac aqueux, se réorganise en un dérivé de l'isoindoline avec substitution simultanée de l'atome de chlorure dans le groupe sulfo avec un groupe aminé, qui donne la chlorthalidone.



Une deuxième méthode pour le synthétiser à partir de 2'-carboxy-4-chlorobenzophénone, qui lors de la réduction avec du zinc en acide acétique se transforme en 3-(4'-chlorophényl)phtalide. La sulfonylchloration de ceci donne le sulfonylchlorure correspondant, qui lors de la réaction avec le pentachlorure de phosphore est chloré dans 3-(4'-chlorophényl-3'-chlorosulfo)-3-chlorophtalide. C'est réagi avec l'ammoniaque de la manière susmentionnée, et il se réorganise en chlorothalidone.



La troisième voie de synthèse commence à partir de 2'-carboxy-4-chlorobenzophénone, et il consiste en une cyclisation directe de la carboxy benzophénone indiquée en 3-(4'-chlorophényl)phtalimidine. La sulfochloration et l'amination ultérieures de ce produit donne 2-chloro-5-(3-oxo-1-isoindolinyl)-benzolsulfonamide, qui est oxydé par divers oxydants tels que l'oxygène ou le peroxyde d'hydrogène en alcalin ou chromique acide en acide acétique en chlorothalidone



Références

- Klärner FG, Artschwager-Perl U, Fessner W-D, Grund C, Pinkos R, Melder J-P, Prinzbach H. Domino and pincer cycloadditions with syn-*o,o'*-dibenzene pressure dependence and mechanistic implications. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30:3137–3140
- Johnson WS. Biomimetic polyene cyclizations. *Angew Chem Int Ed. Engl.* **1976**, 15:09–17
- Jacobi PA, Yongkai L. Synthesis of Porphobilinogen via a Novel Ozonide Cleavage Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123:9307–9312
- Merrifield B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85:2149–2154
- Heaney H. Oxidation reactions using magnesium monopero-phthalate and urea hydrogen peroxide. *Aldrichimica Acta*, **1993**, 26:35
- Clayden J, Greeves N, Warren S. Chimie organique 2^{ème} édition, de boeck, **2012**, page 643
- Milcent R. Chimie organique hétérocyclique, EDP Sciences, France
- Rabasso N. Chimie organique, hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique. de boeck, 2006
- Policar C, Fuxa A, Pelletier T. Synthèse organique, une approche expérimentale, Elsevier Masson, 1996
- Laszlo P. Logique de la synthèse organique, Ellipses, 1993
- Warren S, Wyatt P. Organic synthesis, the disconnection approach, Wiley, 2008
- Norman ROC, Coxon JM. Principles of organic synthesis, 3^{ème} Ed. Taylor & Francis, 1997
- Harmata M. Strategies and tactics in organic synthesis, 2004
- Rice KC. Synthetic opium alkaloids and derivatives. A short total synthesis of (+/-)-dihydrothebainone, (+/-)-dihydrocodeinone, and (+/-)-nordihydrocodeinone as an approach to a practical synthesis of morphine, codeine, and congeners. *J Org Chem.* **1980**, 45:3135–3137
- Toth JE, Hamann PR, Fuchs PL. Studies culminating in the total synthesis of (dl)-morphine. *J Org Chem.* **1988**, 53:4694–4708
- Vardanyan RS, Hruby VJ. Synthesis of essential drugs. Elsevier, 2006, page 285