Ch. O6
Création de liaisons C=C en synthèse organique

I. CREATION DE LIAISON C=C EN CHIMIE ORGANIQUE
- I.1. BILAN DES METHODES CONNUES
- I.2. CONTRAINTES SYNTHETIQUES DES REACTIONS DE β-ELIMINATION

II. REACTION DE WITTIG
- II.1. BILAN REACTIONNEL
- II.2. MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALE
- II.3. RETROSYNTHESE

III. REACTION DE METATHESE DES ALCENES
- III.1. BILAN REACTIONNEL ET UTILISATION EN SYNTHESE
- III.2. RETROSYNTHESE
- III.3. ETUDE D'UN CYCLE CATALYTIQUE

CONCEPTS-CLES

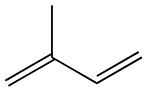
Liaison C=C, β-élimination, condensation aldolique, réaction de Wittig, ylure de phosphore, métathèse des alcènes, métathèse cyclisante, métathèse croisée, complexe carbénique.

COMPETENCES ESSENTIELLES DEVELOPPEES

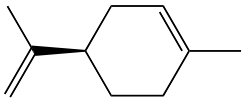
- O61 : Reconnaitre une réaction de Wittig et déterminer le produit principal [II]
- O62 : Identifier le dérivé carbonylé, le dérivé halogéné précurseur de l'ylure, et les conditions expérimentales permettant la création d'une liaison C=C par une réaction de Wittig [II]
- O63 : Identifier une réaction de métathèse croisée ou cyclisante des alcènes et déterminer le produit principal [III]
- O64 : Identifier des réactants possibles pour synthétiser un alcène par métathèse des alcènes [III]

INTRODUCTION

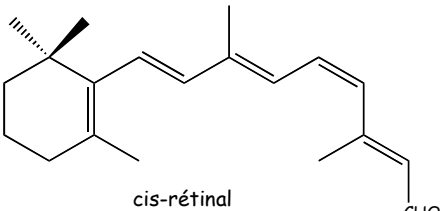
Les composés éthyléniques sont très fréquents à l'état naturel, et dans les **principes actifs pharmaceutiques**. On peut par exemple citer les **composés terpéniques**, construits à partir du squelette de l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) : arômes (linalol, limonène, α-pinène…), molécules à rôle biologique (rétinal, œstrogène et testostérone…), pigments (β-carotène…)…



isoprène



(-)-limonène
(huile essentielle de citron)



cis-rétinal
(impliqué dans le mécanisme de la vision)

On notera la grande **importance de la configuration des liaisons C=C en biologie**. Ainsi, le *cis*-rétinal seul est « sensible » à la lumière visible et permet indirectement la vision.

La **chimie des hydrocarbures** (à base pétrolière) est également riche de ce point de vue : réactions de déshydrogénation d'alcanes menant à des alcènes, isomérisations d'alcènes, isomérisations de chaines…

Ce chapitre traite donc des réactions permettant de créer de nouvelles liaisons doubles en synthèse organique. Deux réactions importantes et assez récentes (deuxième partie du XXème siècle) seront introduites : la réaction de Wittig (qui a, avec ses variantes, des applications importantes en synthèse organique fine) et les **réactions de métathèse des alcènes**.

I. CREATION DE LIAISONS C=C EN CHIMIE ORGANIQUE

I.1. BILAN DES METHODES CONNUES

+ **Réactions de condensation aldolique** :

Contrainte : cette réaction est limitée à la synthèse d'α-énones !

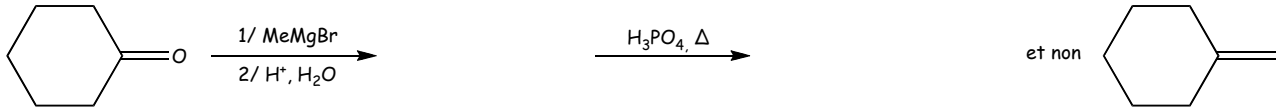
+ **Synthèse magnésienne d'un alcool suivie d'une réaction de β-élimination (E1 ou E2)** :

I.2. CONTRAINTES SYNTHETIQUES DES REACTIONS DE β-ELIMINATION

Lorsqu'on souhaite créer une liaison double C=C par **β-élimination** sur un alcool (ou un halogénoalcane/un tosylate), on se heurte à l'intrinsigeante règle de **régiosélectivité de Zaïtsev**. En particulier, **les alcènes peu substitués ne sont pas accessibles par ces méthodes**, sauf cas particuliers[1].

[1] On peut citer l'utilisation de bases fortes très encombrées, telles le *tert*-butanolate de potassium (K^+, $^tBuO^-$) ou le LDA, dans une réaction de E2 sous contrôle stérique, sur des halogénoalcanes/tosylates très dissymétriques.

Exemple :

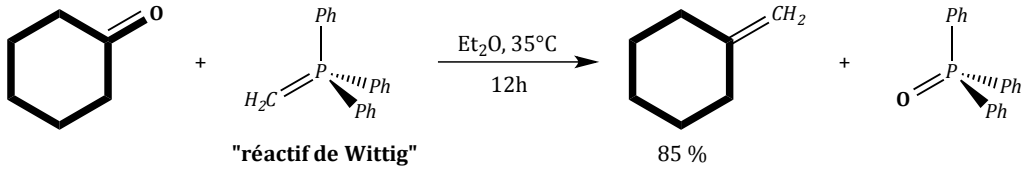


Le problème de la stéréosélectivité n'est pas non plus résolu : la stéréosélectivité est faible et la réaction conduit au stéréoisomère le plus stable (sous contrôle thermodynamique) ou le plus rapidement formé (sous contrôle cinétique), dans les deux cas le stéréoisomère *trans*.

II. REACTION DE WITTIG

II.1. BILAN REACTIONNEL

La méthodologie introduite par G. WITTIG (prix Nobel 1979 pour ses travaux sur la chimie du phosphore) permet une flexibilité importante de ce point de vue, comme en témoigne l'exemple suivant, qui résout le problème du § I.2 :



"réactif de Wittig" 85 %

Le « **réactif de Wittig** » utilisé fait partie d'une classe de composés appelés « **ylures de phosphonium** » :

Forme « ylène » **Forme « ylure »**

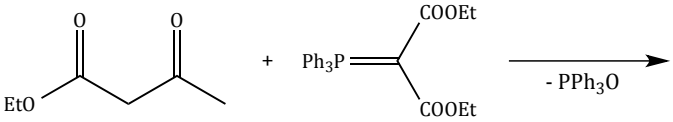
Bilan de la réaction de Wittig :

La réaction de Wittig permet de former une liaison double C=C entre un dérivé carbonylé et un réactif de Wittig :

Le **sous-produit** est l'**oxyde de triphénylphosphonium**.

+ Exemple :

O61



+ NB : la stéréosélectivité de cette réaction, qui dépend de la nature du réactif de Wittig, est largement hors-programme. Il est néanmoins possible de la contrôler, quitte à utiliser des variantes de la réaction de Wittig.

II.2. MISE EN ŒUVRE EXPERIMENTALE

On doit tout d'abord conduire la **synthèse *in situ* du réactif de Wittig, jamais isolé puis**, tout comme pour les synthèse magnésiennes, **additionner le dérivé carbonylé**.

Séquence réactionnelle de Wittig :

1. Préparation du sel de phosphonium :

2. Déprotonation du sel de phosphonium conduisant à l'ylure de phosphonium :

3. Réaction de Wittig

La force motrice de cette réaction est la formation d'une liaison P=O très forte. *Le mécanisme est hors programme*.

II.3. RETROSYNTHESE

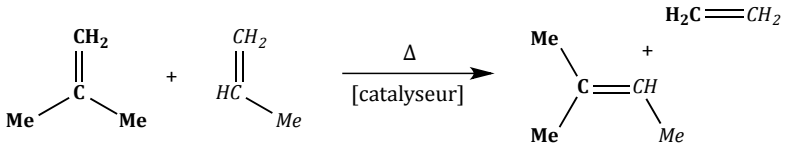
O62 *Exercice : Décrire une séquence de Wittig permettant de synthétiser le 1-phénylbut-1-ène à partir du propanal.*

III. REACTION DE METATHESE DES ALCENES

III.1. BILAN REACTIONNEL ET UTILISATION EN SYNTHESE

La réaction de métathèse des alcènes est une réaction qui permet de former des liaisons doubles C=C à partir de deux réactants alcènes, par **redistribution des liaisons doubles** (du grec *metathesis* : permutation)

Exemple :



Bien que plus ancienne (1964), elle a été comprise, maitrisée et est devenue véritablement efficace en synthèse organique grâce aux travaux de Y. CHAUVIN (décédé en 2015), R. GRUBBS et R. SCHROCK, récompensés en 2005 par le prix Nobel de Chimie.

Réaction de métathèse des alcènes:

→ Bilan général : redistribution des liaisons C=C entre deux alcènes, en présence d'un catalyseur

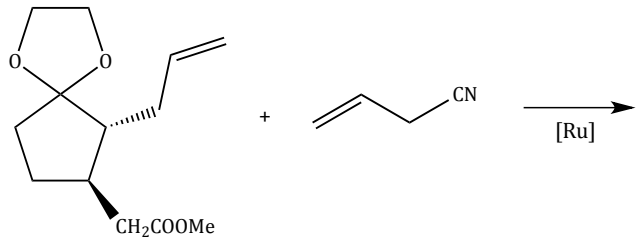
→ Réactions de métathèse contrôlées en synthèse organique :

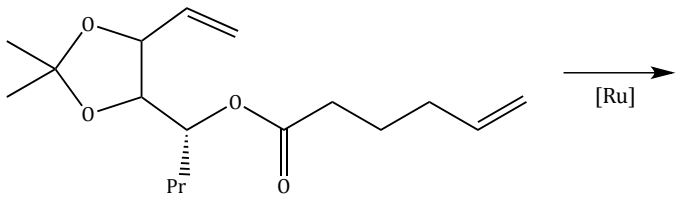
- **métathèse cyclisante** des alcènes : réaction **intramoléculaire** permettant la formation de macrocycles

(en anglais : « RCM » pour *Ring Closing Metathesis*)

- **métathèse croisée d'alcènes terminaux** : réaction totale conduisant à la libération d'éthylène gazeux

Exemples :





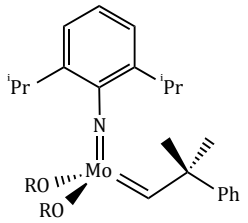
III.2. RETROSYNTHESE

Exercice : Trouver des réactants permettant de synthétiser le 1-phénylbut-1-ène et le cyclohexène par métathèse.

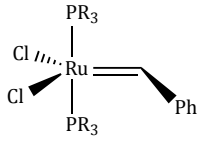
III.3. ETUDE D'UN CYCLE CATALYTIQUE

+ Précurseurs de catalyseurs : ils ont fait l'objet d'un développement intense. Ce sont, de manière générique, des **complexes carbéniques ou carbènes métalliques**, dans lesquels le métal est doublement lien à un atome de carbone trigonal :

Exemples :



"Catalyseur de Schrock"
(R=CMe$(CF_3)_2$)

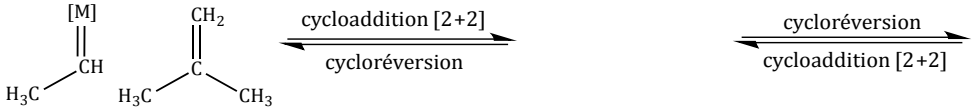


"Catalyseur de Grubbs I"
(R=cyclohexyl)

+ Idée de mécanisme (HP) :

Le catalyseur est un complexe carbénique [M]=CH_2 (voit chapitre O7). Il réagit par cycloaddition [2+2] avec un premier dérivé éthylénique, formant un métallacyclobutane (réaction renversable). A partir de cet intermédiaire, deux cycloréversions sont possibles : la réaction inverse de la première et celle menant à l'éthylène et à un nouveau complexe carbénique, ce dernier pouvant de nouveau réagir par cycloaddition [2+2] avec le second partenaire éthylénique. Une cycloréversion finale mène au produit principal et régénère le catalyseur.

[M]
CH2
HC
CH2
H3C
cycloaddition [2+2]
cycloréversion
cycloréversion
cycloaddition [2+2]
[M]
CH
H3C
CH2
CH2


[M]
CH
H3C
CH2
C
H3C
CH3
cycloaddition [2+2]
cycloréversion
cycloréversion
cycloaddition [2+2]