

CENTRE NATIONAL D'ENSEIGNEMENT À DISTANCE



INSTITUT DE VANVES

CORRIGÉ

Olivier THOMAS

Chimie Organique

Les réactions d'électrocyclisation et leurs applications

A. A. Généralités sur les réactions d'électrocyclisation

1. Les réactions péricycliques et la réaction d'électrocyclisation

A.1.a.

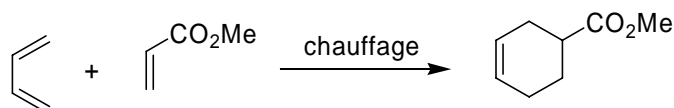
Les trois grands types de réactions péricycliques sont :

- * les **cycloadditions** qui correspondent à la **formation ou la rupture de 2 liaisons de type σ** ,
- * les transpositions **sigmatropiques** qui correspondent à la **formation d'1 liaison σ et la rupture d'une autre**,
- * les réactions **électrocycliques** qui correspondent à la **formation d'une liaison σ ou à la rupture d'une liaison σ** .

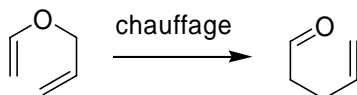
A.1.b.

Pour chacune de ces catégories on peut donner les exemples suivants :

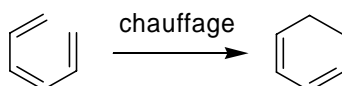
- * les **cycloadditions** de type Diels-Alder :



- * les **transpositions sigmatropiques** :



- * les **réactions électrocycliques** :



A.1.c.

Lorsqu'on chauffe le butadiène on forme le cyclobutène. Il s'agit d'une réaction électrocyclique car on a formation d'une liaison σ

A.1.d.

Il s'agit uniquement des électrons de type π d'un système conjugué.

A.1.e.

Lors d'une réaction péricyclique on identifie les composantes de la réaction soit les orbitales qui interviennent (système conjugué π_6 dans l'hexatriène par exemple). Après avoir relié les composantes

qui forment de nouvelles liaisons on note suprafacial ou antarafacial suivant que les liaisons se forment du même coté ou du coté opposé du cycle de la molécule.

Règle de Woodward et Hoffmann : lors d'une réaction péricyclique le nombre total des composantes $(4q+2)_s$ et $(4r)_a$ est impair pour une réaction permise thermiquement.

Lors d'une réaction électrocyclique il y a une seule liaison formée :

si on a $(4q+2)$ électrons π dans le système conjugué la réaction thermique est permise pour une fermeture suprafaciale où les orbitales tournent dans le sens opposé en gardant un plan de symétrie : mode disrotatoire

si on a $(4r)$ électrons π dans le système conjugué la réaction est permise pour une fermeture antarafaciale où les orbitales tournent dans le même sens : mode conrotatoire.

Dans tous les cas de figure cette réaction est donc permise thermiquement.

2. Le butadiène

A.2.a.

La théorie de Hückel appliquée au système π du butadiène revient à résoudre les équations suivantes :

$$\begin{vmatrix} \alpha-E & \beta & 0 & 0 \\ \beta & \alpha-E & \beta & 0 \\ 0 & \beta & \alpha-E & \beta \\ 0 & 0 & \beta & \alpha-E \end{vmatrix} = 0$$

Avec α intégrale coulombienne pour l'atome seul et β intégrale de recouvrement entre deux atomes liés. E est l'énergie d'une des 4 orbitales moléculaires correspondant au butadiène. En remplaçant E dans le système à 4 équations et 4 inconnues par cette valeur puis en résolvant ce système on obtient les coefficients des orbitales atomiques c_i .

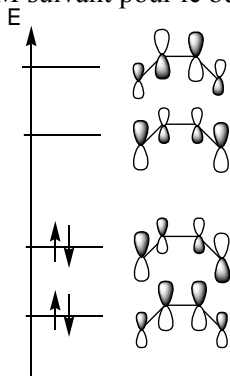
On obtient :

$$E_1 = \alpha + (1+\sqrt{5})/2*\beta ; E_2 = \alpha - (1-\sqrt{5})/2*\beta ; E_3 = \alpha + (1-\sqrt{5})/2*\beta ; E_4 = \alpha - (1+\sqrt{5})/2*\beta$$

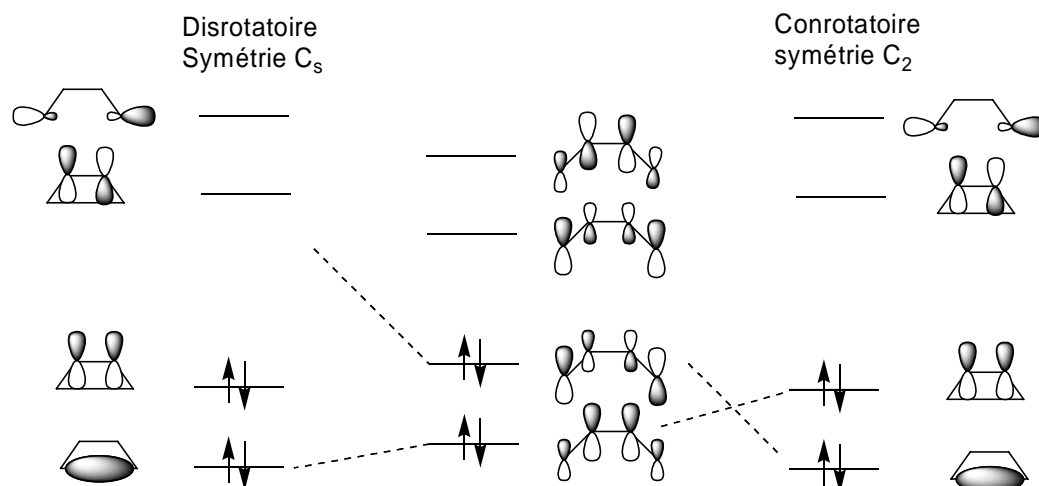
Pour les coefficients :

$$c_1 = c_4 \text{ et } c_3 = c_2 = (1+\sqrt{5})/2*c_1 \text{ pour } E_1 \dots$$

Ce qui donne le diagramme d'OM suivant pour le butadiène :



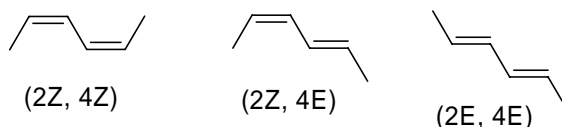
A.2.b.



On s'aperçoit que le seul mode possible qui permet de conserver les 4 électrons dans les orbitales de plus basses énergies est le mode conrotatoire.

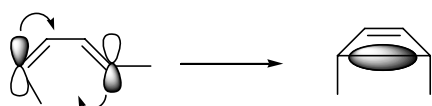
A.2.c.

L'hexa-2,4-diène existe sous 4 stéréo-isomères possibles :



Le dernier stéréo-isomère (2E, 4Z) est identique au (2Z, 4E) car les deux positions sont interchangeables et par rotation les deux composés sont superposables.

On vient de voir que le mode de cyclisation pour le butadiène est conrotatoire on en déduit que le seul stéréo-isomère qui permet l'obtention de cis-3,4-diméthylbutène est le (2Z, 4E) suivant le schéma suivant :



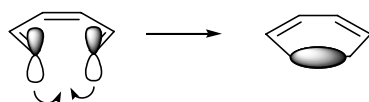
A.2.d.

Pour déterminer la stéréochimie relative des 2 méthyles on peut utiliser la RMN 2D et en particulier une expérience NOESY qui donne une tache de corrélation entre deux hydrogènes proches dans l'espace ($< 5 \text{ \AA}$)

3. L'hexatriène

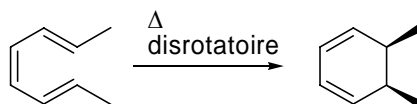
A.3.a.

Dans le cas de l'hexatriène on a cette fois un système de type 6π qui va former un anneau de Hückel dans l'état de transition ce qui conduit à une réaction de type **suprafaciale** et donc un mode de cyclisation permis de type **disrotatoire** selon le schéma suivant.



A.3.b.

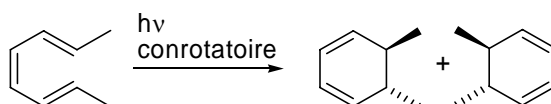
Dans le cas d'une électrocyclisation de type π_6 on a un mode disrotatoire de cyclisation, ce qui implique la formation des deux énantiomères de stéréochimie relative *cis*. Par la présence d'un plan de symétrie on en déduit qu'on a un composé meso et donc un seul stéréo-isomère.



A.3.c.

Il est possible, à partir du même substrat, d'obtenir les autres diastéro-isomères en réalisant une **réaction photochimique**. Dans ce cas la réaction permise est de mode conrotatoire pour une π_6 et on obtient les produits de stéréochimie relative *trans*.

Cette fois on obtient deux énantiomères différents.

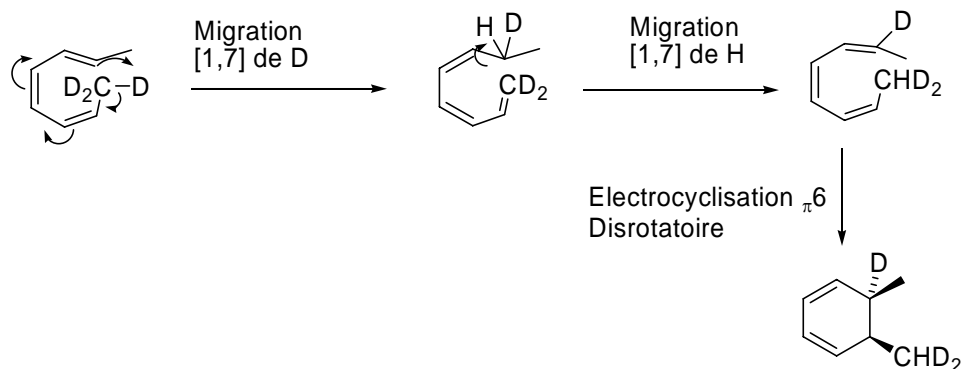


A.3.d.

Par électrocyclisation thermique sur le stéréo-isomère de configuration *Z, Z, E* on obtient les deux énantiomères précédents *trans* par un mécanisme disrotatoire..

A.3.e.

En utilisant le stéréo-isomère de configuration absolue *Z, Z, E* on se rend compte de la proximité d'un méthyle terminal avec le système π propice à la cyclisation. Cette proximité rend possible une réaction de transposition sigmatropique de type [1,7] qui est validée par le déplacement d'un deutérium de position terminale.

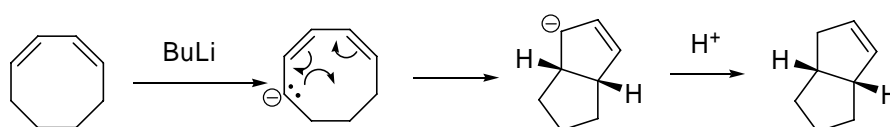


A.3.f.

Pour mettre en évidence du deutérium la spectrométrie de masse qui est utilisée dans de nombreuses études isotopiques n'est pas utile ici car le nombre de deutérium reste constant. Il faut utiliser ici, soit la RMN du proton qui mettra en évidence la disparition du proton au pied du CH₃ et un quintuplet pour le proton incorporé sur CD₃, soit la RMN du deutérium qui mettra en évidence deux signaux différents d'intégration 1 et 2.

A.3.g.

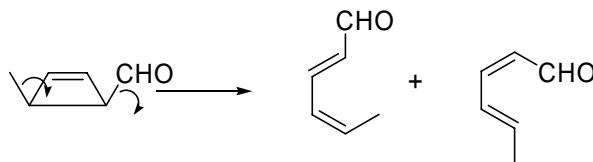
Lorsque l'on place le cycloocta-1,3-diène en milieu basique fort il est possible d'arracher un proton en α des doubles liaisons conjuguées ce qui conduit à une espèce à 6 e π délocalisables et donc à une réaction d'électrocyclisation possible lorsqu'on remonte la température pour former le composé bicyclique suivant de stéréochimie relative *cis* par mode disrotatoire.



4. Torquosélectivité et réaction de Nazarov

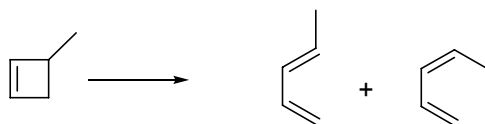
A.4.a.

D'après les règles de Woodward et Hoffmann pour un système de type 4π on observe un mode conrotatoire de cyclisation et d'ouverture. On obtiendra donc les composés majoritaires suivants dans ce cas.



A.4.b.

Le 3-méthylcyclobutène conduit, par une réaction d'électrocyclisation mais cette fois d'ouverture, aux deux composés suivants :



Il s'agit du (*E*)-penta-1,3-diène et de son diastéro-isomère le (*Z*)-penta-1,3-diène.

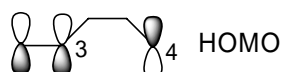
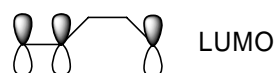
A.4.c.

Un groupe mésomère donneur classique est un substituant méthoxy : OMe

Un groupe mésomère attracteur sera par exemple le carboxaldéhyde : CHO

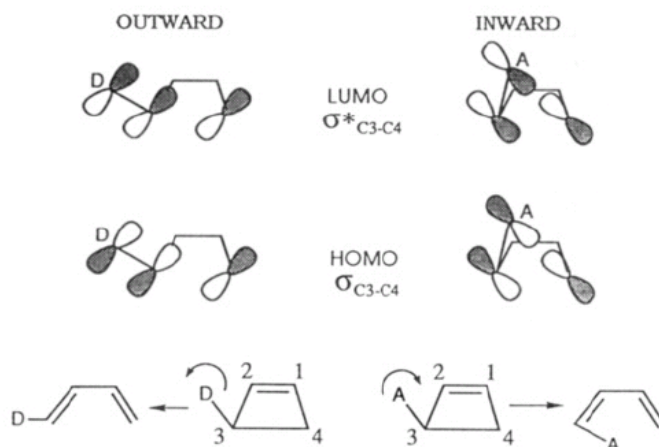
A.4.d.

Les orbitales frontières du butadiène formé seront les suivantes :



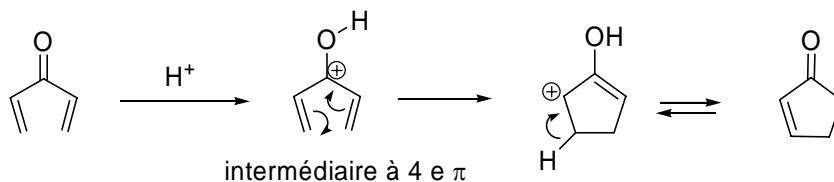
On remarque que si on raisonne sur les états de transition lors de la formation de ce butadiène un doublet placé en D déstabilise l'HOMO d'un état de transition inward.

Dans le cas d'un accepteur en C-3 cette fois l'OM vide de A sera stabilisée par cet état de transition inward de l'HOMO et inversement pour l'état outward.



A.4.e.

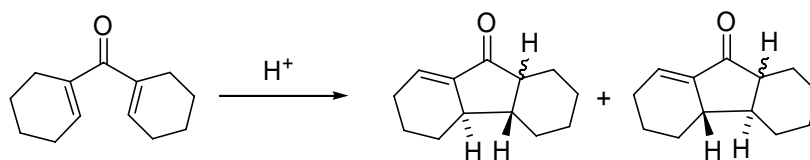
La réaction de Nazarov fait intervenir un état de transition cationique permettant d'obtenir un système 4π du type de celui du cyclobutadiène par protonation de la cétone.



A.4.f.

Il s'agira d'un mode de cyclisation conrotatoire car de type 4π .

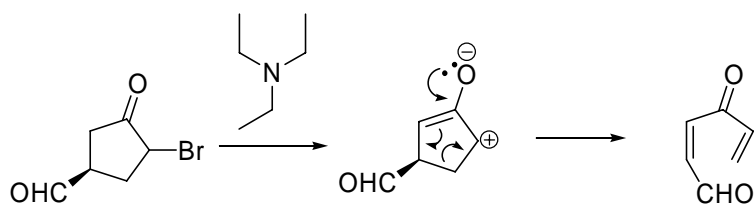
Le passage par une forme énol sur le carbone en α de la cétone implique le centre asymétrique ne sera pas contrôlé. Par contre les deux autres oui par le mode conrotatoire ce qui conduira aux composés de stéréochimie relative *trans*.



On formera 4 composés : 2 paires d'énantiomères qui seront diastéro-isomères entre eux.

A.4.g.

Lorsque le substrat est placé en milieu basique on forme l'énolate sur le cycle puis le brome bon groupe partant forme l'intermédiaire zwitterionique suivant qui conduit par ouverture de type rétro-Nazarov au composé suivant :

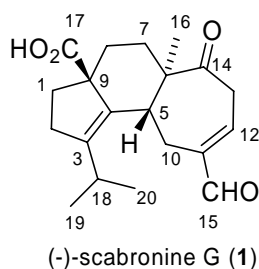


On forme le produit Z car la torquosélectivité 'inward' pour un groupe attracteur est similaire à celle du cyclobutène.

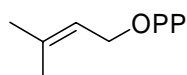
B. La réaction de Nazarov en synthèse totale : la (-)-scabronine G

1. Synthèse de l'intermédiaire 6

B.1.a



Cette substance naturelle possède 20 carbones, il est probable qu'elle fasse donc partie des diterpènes qui possède comme précurseur un dérivé diphosphaté de l'isoprène en C-5:



B.1.b

Le (-) signifie que la substance est levogyre et donc qu'elle dévie une lumière polarisée vers la gauche en regardant le faisceau envoyé. Ce signe est déterminé par la mesure du pouvoir rotatoire de la molécule.

C-6 est de configuration absolue R car C-14 > C-5 > C-7 > C-16

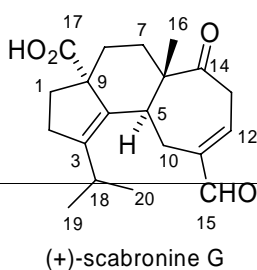
C-5 est de configuration absolue R car C-6 > C-4 > C-10 > H

C-9 est de configuration absolue S car C-17 > C-4 > C-8 > C-1

Il n'existe aucun lien simple entre le signe du pouvoir rotatoire et les configurations absolues des centres asymétriques d'une molécule chirale.

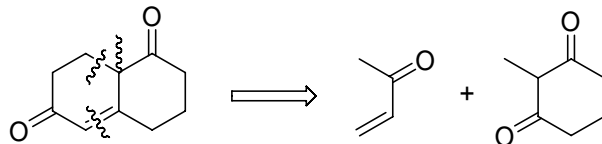
B.1.c

La (+)-scabronine G est l'énantiomère de la scabronine G naturelle. Toutes les configurations absolues sont donc inversées.



B.1.d

On reconnaît un bicyclic intégrant une cétone α,β insaturée qui doit provenir d'une annellation de Robinson :



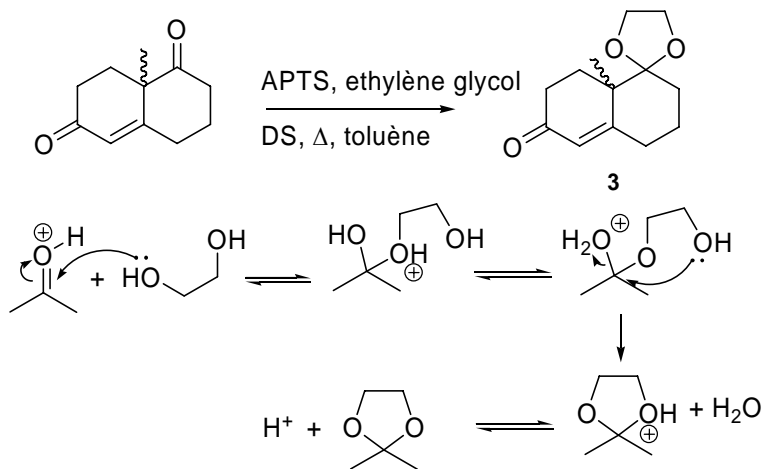
Cette annellation se conduit en milieu basique. Il y a déprotonation en α des deux cétones puis addition de type Michael sur la méthyl vinyl cétone. S'en suit une réaction d'aldolisation élimination qui conduit au bicyclic dessiné de façon racémique.

B.1.e

En milieu acide la réaction de Michael a bien lieu entre les deux substrats mais pas la cyclisation. La dernière étape d'aldolisation peut être rendue asymétrique en utilisant un acide α aminé chiral qui induira la formation d'une énamine chiral favorisant l'aldolisation.

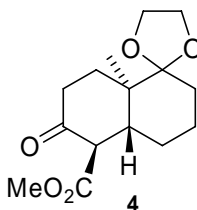
B.1.f

La protection de la cétone non conjuguée se fait en utilisant l'éthylène glycol en milieu acide (Acide ParaToluèneSulfonique par exemple) anhydre (Dean-Stark par exemple) à chaud :



B.1.g

L'infra rouge permet d'affirmer que la fonction cétone conjuguée (1667 cm^{-1}) a été affectée par la réaction. La conjugaison semble avoir disparu (1700 cm^{-1}) et une nouvelle bande à 1747 cm^{-1} montre la présence d'un ester. Au vue des réactifs utilisés on peut présager de la structure suivante pour **4** :



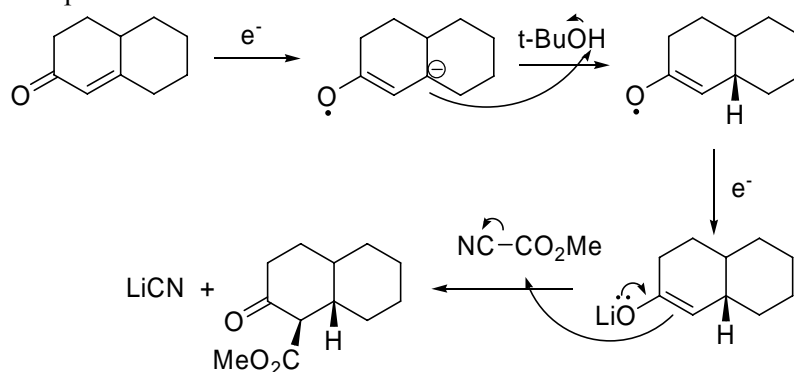
B.1.h

Le signal intégrant pour 3 à 3,7 ppm en RMN ^1H de **4** est dû à l'ester méthylique. A 3,2 ppm il ne peut s'agir que du proton au pied des deux fonctions carbonyles. A cause de la constante de couplage très élevée on doit avoir la stéréochimie relative indiquée. L'effet nOe observé entre ce proton et le méthyle ponté permet d'affirmer la configuration absolue de tous les centres.

B.1.i

On rencontre le couple Li/NH_3 ou Na/NH_3 dans les réductions métalliques de Birch des cycles aromatiques en diène. Le lithium ou le sodium perd facilement un électron pour réduire un grand nombre de composés organiques et en particulier des insaturations.

La couleur bleue de la solution met en évidence la présence d'espèces radicalaires. En présence d'alcool les carbanions sont piégés rapidement en solution pour créer une liaison C-H en β de la cétone α, β insaturée suivant le mécanisme suivant, l'isoprène servant à détruire toutes les espèces radicalaires encore présentes :

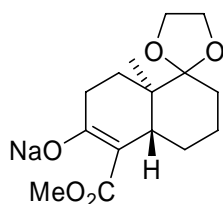


B.1.j

On a $n_4 = 4,5 / 282 = 16$ mmol d'où $r = 16 / 22,5 = 71 \%$

B.1.k

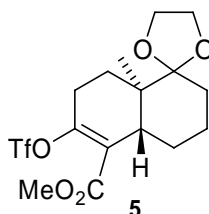
L'action de NaH conduit à la formation de l'énolate le plus stable thermodynamiquement soit :



Le groupement Tf est le groupe triflate ou trifluorométhanesulfonate : $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-}$

De part les effets électroattracteurs des fluors ce groupe est très bon groupe partant ainsi que le groupe OTf formé chez **5**.

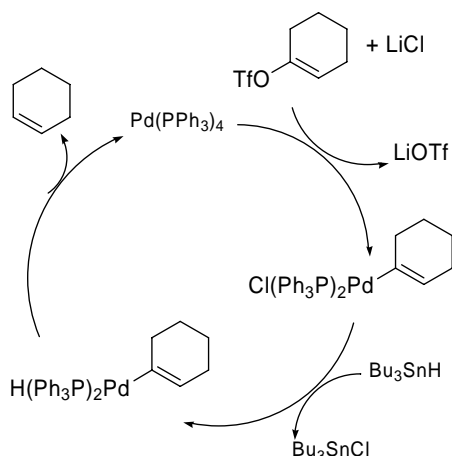
Par attaque de l'énolate sur le réactif de Commins on forme le triflate d'énol **5** :



Le fluor 19 possède un spin nucléaire de $\frac{1}{2}$ et le carbone qui porte les 3 fluoris couple avec ces trois atomes ce qui conduit à un quadruplet d'après la règle du $n+1$.

B.1.1

La réaction de formation de **6** correspond à un couplage de Stille faisant intervenir des organostannanes lors d'une catalyse au palladium sur des carbones hybridés sp^2 . Le triflate étant bon groupe partant il permet une addition oxydante du palladium sur le vinyle qui après échange de ligand avec le stannane permet par élimination réductrice de substituer le OTf par un hydrogène :



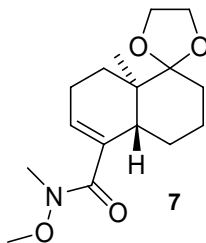
B.1.m

Les protons du cycle dioxolane devraient sortir en RMN 1H sous forme de singulet et intégrer pour 4 vers 3,5 ppm. A cause du cycle spiranique ils ne sont pas équivalents et peuvent apparaître sous forme de doublet de doublet de doublet intégrant pour 1 car les environnements chimiques diffèrent pour chaque proton.

2. Synthèse de l'intermédiaire 12

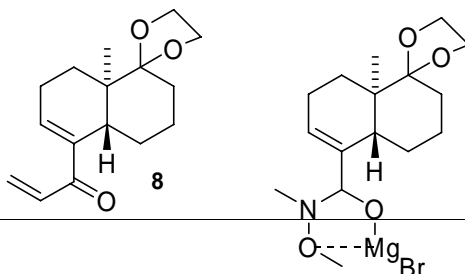
B.2.a

La réaction sur le composé **6** permet de transformer l'ester en amide de Weinreb. Le composé formé a donc la structure suivante :



B.2.b

L'addition de l'organomagnésien sur la fonction amide conduit au composé **8** de monoaddition.



L'intermédiaire réactionnel très stable permet de justifier la monoaddition alors qu'avec la fonction ester de départ on aurait eu possibilité de diaddition et éventuellement d'addition 1,4.

B.2.c

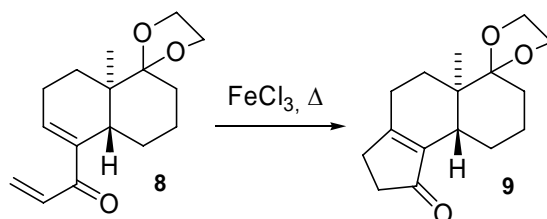
$$R = 0,84 * 0,79 = 66 \%$$

B.2.d

Le pic à 263 correspond à m/z de $[M+H]^+$, en Electrospray il est fréquent d'observer des adduits sodium et potassium présents dans les solvants d'injection donc m/z 285 $[M+Na]^+$ et 301 $[M+K]^+$

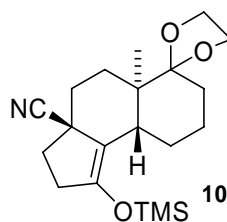
B.2.e

Pour former le tricycle 5, 6, 6 il convient de réaliser une réaction de Nazarov en milieu acide. Toutefois des conditions acides aqueuses pourraient conduire à l'ouverture de l'acétal il faut donc travailler avec un acide de Lewis du type $FeCl_3$.



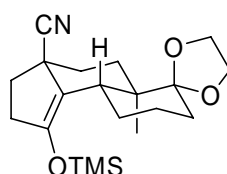
B.2.f

Un ion cyanure peut attaquer en 1,2 et 1,4 sur la cétone α,β insaturée car l'autre cétone reste protégée. Puisque l'ion cyanure est un nucléophile mou il attaquera préférentiellement en 1,4 sur la position molle du système conjugué. Après piégeage de l'énolate par le triméthylsilyle on obtient le composé **10** suivant :



B.2.g

La position du méthyle de fusion est nécessairement axiale également ce qui implique la structure spatiale pour **10** :



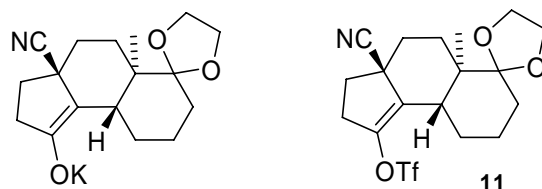
Sur cette structure spatiale on s'aperçoit que l'ion cyanure a attaqué du côté opposé au méthyle axial plus encombrant que l'hydrogène axial.

B.2.h

La triéthylamine sert essentiellement à piéger le HCl formé lors du piégeage par le TMS. Les triméthylsilyles sont en effet très fragiles aux moindres traces acides. De ce fait et à cause de l'acidité de la silice on ne peut les purifier par chromatographie éclair.

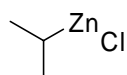
B.2.i

En ajoutant le *tert*-butanolate de potassium on réalise un échange TMS/K sur l'éther d'énol. Cet échange rend l'énolate plus réactif pour une attaque sur le triflimidure.



B.2.j

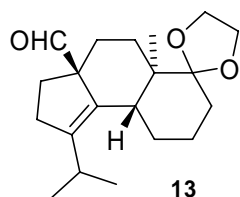
Cette réaction porte le nom de réaction de couplage de Negishi qui utilise un zincique comme espèce nucléophile sur des triflate d'énol. L'espèce réactive est donc :



3. Fin de la synthèse

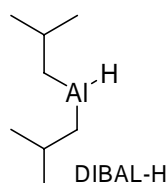
B.3.a

Il s'agit d'une réduction d'un groupe nitrile en aldéhyde par le DIBAL-H. La bande IR à 2230 cm^{-1} correspondait au groupe cyano alors que les bandes à 2689 et 1721 cm^{-1} montrent l'apparition d'une liaison C-H et C=O d'un aldéhyde. **13** possède donc la structure suivante :



B.3.b

Il s'agit d'une réduction par un hydruure d'aluminium encombré dont la structure est donnée ci-dessous. L'emploi de LiAlH_4 , d'une température ou d'un temps de réaction plus élevés conduiraient facilement à l'alcool correspondant.

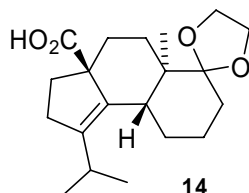


B.3.c

Les sels de Rochelle sont un mélange de sels de sodium et de potassium de l'ion tartrate. Ils sont utilisés en fin de réaction avec des sels d'aluminium pour les chélater et séparer ainsi le produit formé des sels. Ils améliorent ainsi les processus de lavages et d'extraction.

B.3.d

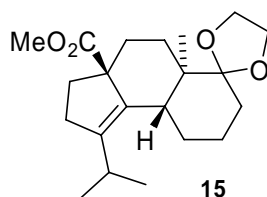
NaClO_2 est le chlorite de sodium et c'est un oxydant relativement doux. Il oxyde de façon sélective les aldéhydes en acide carboxylique. La structure du composé **14** est donc la suivante :



B.3.e

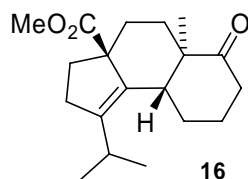
L'iodure de méthyle est agent alkylant très puissant. Il est donc très toxique et nécessite de travailler sous hotte ventilée avec lunettes et gants.

Le diméthylformamide est un solvant très polaire protique qui chélate les cations et rend les anions très nucléophiles ce qui va faciliter la $\text{S}_{\text{N}}2$ sur l'iodure de méthyle pour conduire à la fonction ester du composé **15**.



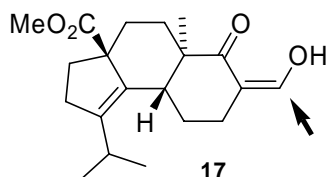
B.3.f

Il s'agit d'une hydrolyse acide. Deux fonctions sont susceptibles d'être hydrolysées : l'acétal et l'ester. Dans ces conditions douces à température ambiante seul l'acétal est hydrolysé car le signal du methoxy reste présent à 3,7 ppm.



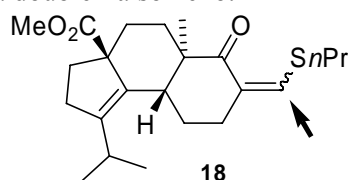
B.3.g

Ce déplacement chimique est caractéristique d'un proton vinylique mais également en α d'un hétéroatome. La seule réaction possible est la réaction d' α formylation de la cétone pour conduire au composé **17**.



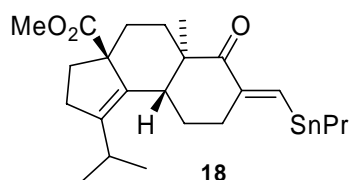
B.3.h

En théorie HSAB les thiols font partie des nucléophiles mous car l'atome de soufre est relativement gros. Comme le composé **17** présente une cétone α,β insaturée le thiol va s'additionner en 1,4 qui est la position molle. On forme un thioacétal instable qui se déshydrate en composé **18** dont on ne connaît pas la stéréochimie pour la double liaison exo.

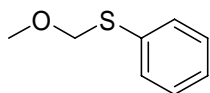


B.3.i

Puisqu'il n'existe aucun couplage de ce proton à 7,5 ppm avec un autre proton de la molécule par NOESY la double liaison est probablement de configuration E.

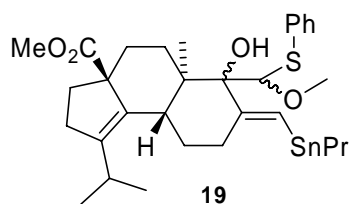


B.3.j



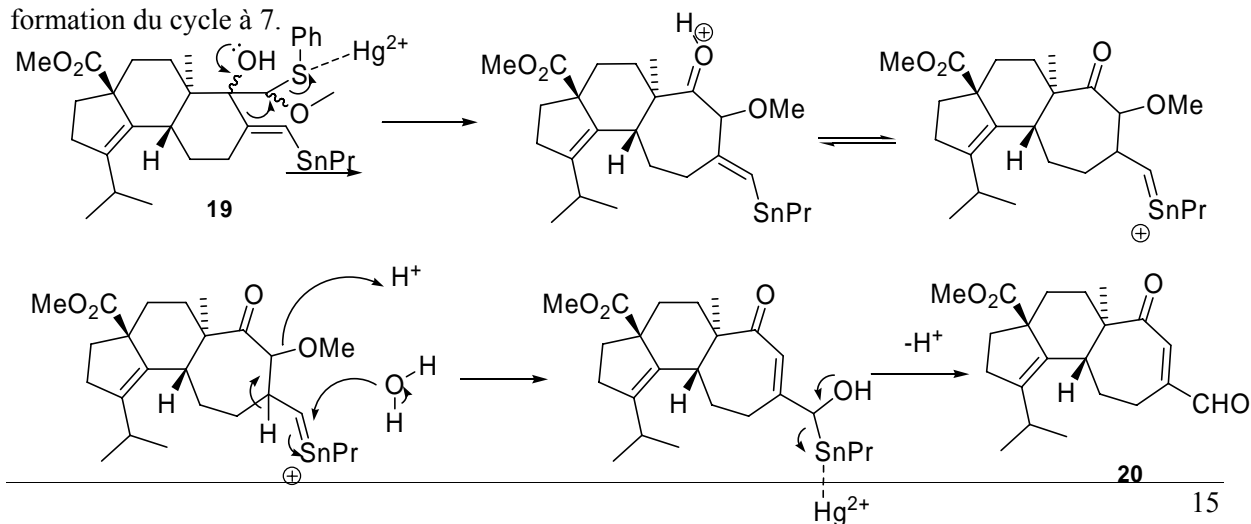
Les seuls protons acides sont les protons situés en α du soufre car le carbanion formé est stabilisé par les orbitales d vacantes du soufre.

L'anion formé peut s'additionner sur un site électrophile. Cette fois on attaquera plutôt en 1,2 car le carbanion est plus dur. Sans stéréosélectivité on obtient donc les 4 diastéréo-isomères suivants :

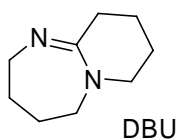


B.3.k

Le soufre possède une forte affinité pour les ions mercuriques. Il y aura donc départ des deux soufres de la molécule et puisque l'alcool est tertiaire on peut assister à un réarrangement qui conduit à la formation du cycle à 7.



B.3.1



Le DBU est une base non nucléophile qui est capable de déprotoner en γ de la fonction cétone. La forme de résonance va converger vers le produit le plus stable thermodynamiquement qui doit être l'autre produit conjugué d'après la structure du produit naturel soit :



B.3.m

Pour obtenir la scabronine G il ne suffit pas de saponifier l'ester car l'aldéhyde est trop réactif et conduit à des produits de polymérisation. Il faut donc protéger sélectivement l'aldéhyde saponifier puis hydrolyser l'aldéhyde.