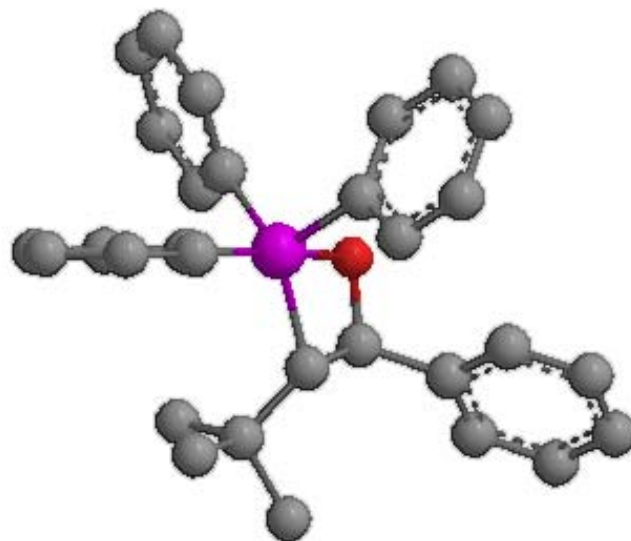


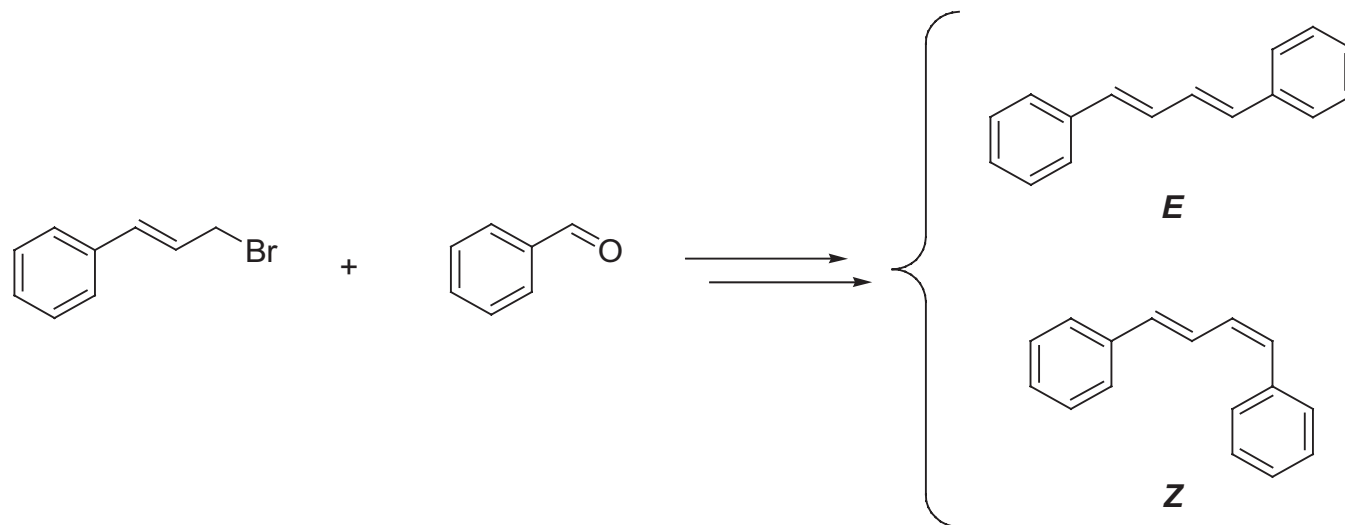
# Réaction de Wittig et réactions apparentées



école  
normale  
supérieure  
de lyon

**ENS**  
LYON

# Exemple de séquence réactionnelle faisant intervenir une réaction de type Wittig



Il s'agit d'une réaction apparentée à l'aldolisation, permettant de former des liaisons doubles C=C, avec une stéréosélectivité maîtrisée.

école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# Plan de la présentation

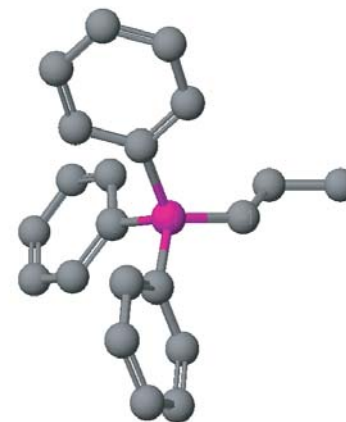
## I. Historique de la réaction

## II. La réaction de Wittig

1. Généralités
2. Mécanisme global
3. Effet de sel

## III. Réactions apparentées

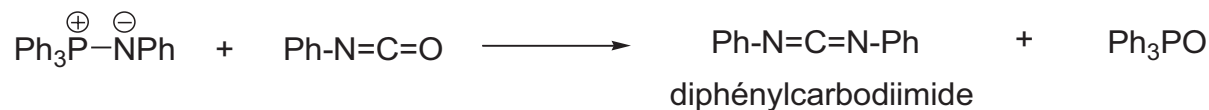
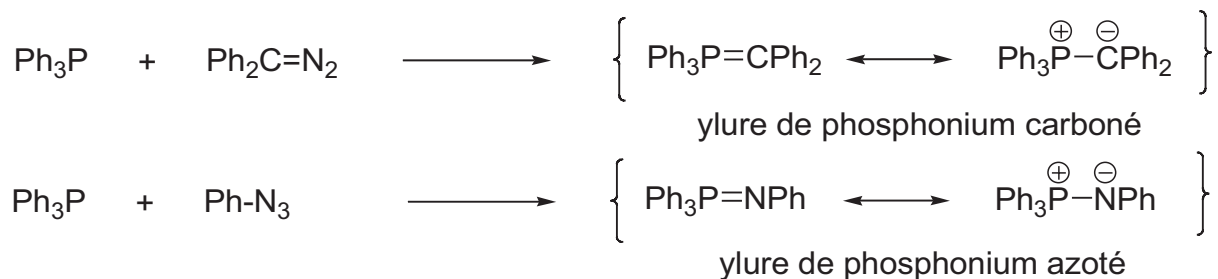
1. Réaction de Wadsworth-Emmons
2. Modification de Still



Structure d'ylure de triphényl phosphonium  
calculé par la méthode MnDO

# Historique de la réaction de Wittig

1919 - Staudinger<sup>(1)</sup> effectue les réactions :



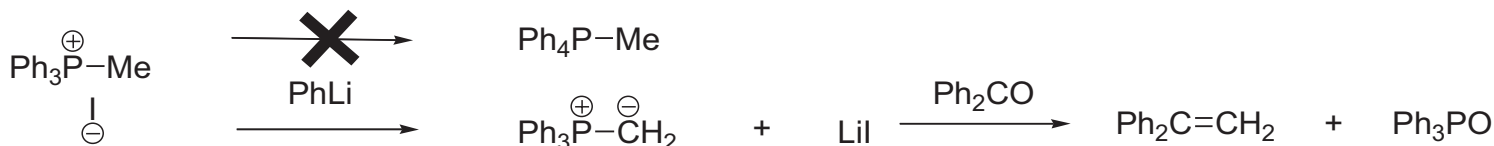
école  
normale  
supérieure  
de Lyon

ENS  
LYON

(1) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635

# Historique de la réaction de Wittig

**1953** - Wittig et Geissler<sup>(1)</sup> tentent de former un phosphore pentavalent par réaction entre un sel de phosphonium et le phényllithium, mais forment l'ylure selon :



**1954** - Wittig et Schöllkopf<sup>(2)</sup> généralisent cette réaction en l'appliquant à différents types de triphénylphosphoranes et à une grande variété d'aldéhydes et de cétones.

-> **1998** - De nombreuses études expérimentales, dont on retiendra les noms de Vedejs<sup>(3)</sup> et Maryanoff,<sup>(4)</sup> et théoriques, avec Eisenstein et Volatron<sup>(5)</sup> puis Yamataka et Nagase<sup>(6)</sup>, ont permis d'établir un mécanisme général maintenant admis par la communauté scientifique.

(1) Wittig, G.; Geissler, G. *Ann.*, **1953**, 580, 44.

(2) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1318.

(3) Vedejs, E.; Marth, C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3905.

(4) Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863.

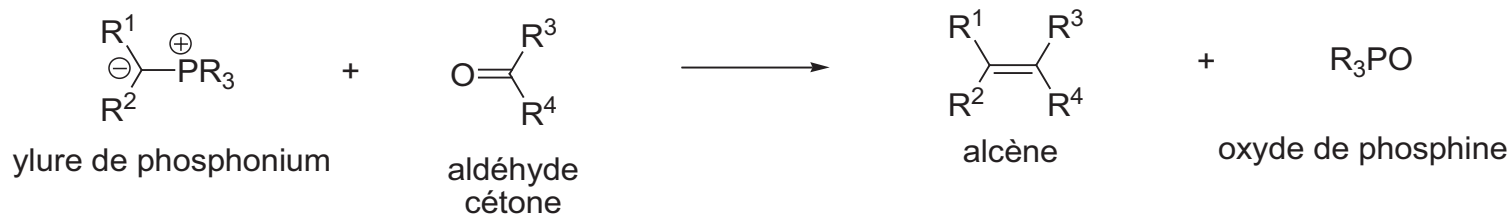
(5) Volatron, F.; Eisenstein O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1.

(6) Yamataka, H.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7530.

# La réaction de Wittig

## bilan général

Le bilan général de la réaction de *Wittig* est le suivant :



R = Ph, Ar, Alk

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = Alk, Ar, ester, etc

Cette réaction permet donc la formation de liaisons C=C à partir de dérivés carbonylés

école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

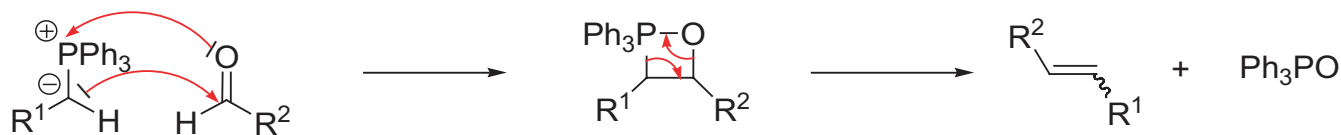
# La réaction de Wittig

## Mécanisme général

Après de nombreuses études, l'alternative proposant une cycloaddition [2+2] asynchrone pour la première étape s'impose comme étant la plus réaliste.

La seconde partie est une élimination stéréospécifique de l'alcène et de l'oxyde de triphénylphosphine.

Le mécanisme global est donc :



Ces étapes ne sont pas équilibrées dans le cas général. Il est cependant possible d'observer la réaction de *retro*-cycloaddition dans le cas d'aldéhydes aromatiques ou encombrés. On parle alors de *dérive stéréochimique*.

école  
normale  
supérieure  
de lyon

# La réaction de Wittig

## Mécanisme général

Les ylures possèdent des structures pouvant être très différentes. Ces modifications impliquent des changements au niveau du mécanisme et donc de la sélectivité observés.

Il convient donc de les séparer en trois catégories :

Catégorie de l'ylure	<b>Non-stabilisé</b>	<b>Semi-stabilisé</b>	<b>Stabilisé</b>
Ylure de phosphonium	$\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{CHAlk}^{\ominus}$	$\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{CHAr}^{\ominus}$	$\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{CHCOOR}^{\ominus}$
pKa du phosphonium correspondant	20 – 23	15 – 18	7 – 14
Sélectivité observée ( <i>cis/trans</i> )	<i>cis</i> majoritaire	mélange	<i>trans</i> majoritaire
Angle entre d'approche entre l'aldéhyde et l'ylure	$\sim 90^\circ$	mélange	$\sim 0^\circ$
Type d'approche entre réactifs	<i>supra / antara</i>	mélange	<i>supra / supra</i>

école  
normale  
supérieure  
de lyon

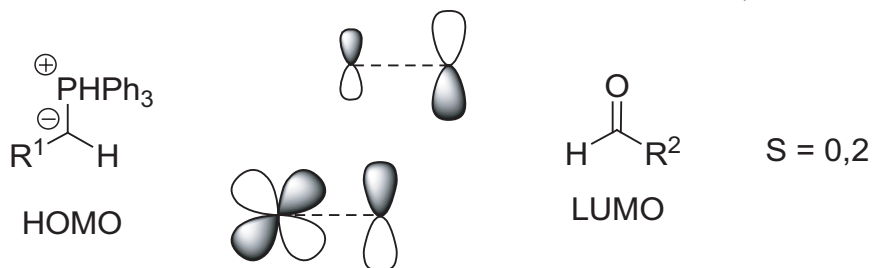


# La réaction de Wittig

## Mécanisme général

La réaction se fait exclusivement sous contrôle cinétique à l'exception du cas de *dérive stéréochimique*.

Si les règles de *Woodward-Hoffmann* prévoient l'approche *supra / antara*, l'approche *supra / supra* est possible dans ce cas du fait de la présence de l'orbitale *d* du phosphore, permettant un recouvrement avec ce type d'approche<sup>(1)</sup>:



On note enfin que l'approche conduisant à l'oxaphosphétane *cis* fait intervenir des interactions 1-2 et 1-3, c'est-à-dire que dans ce cas, la position de l'aldéhyde dépend de son groupement et des groupements portés par le phosphore.

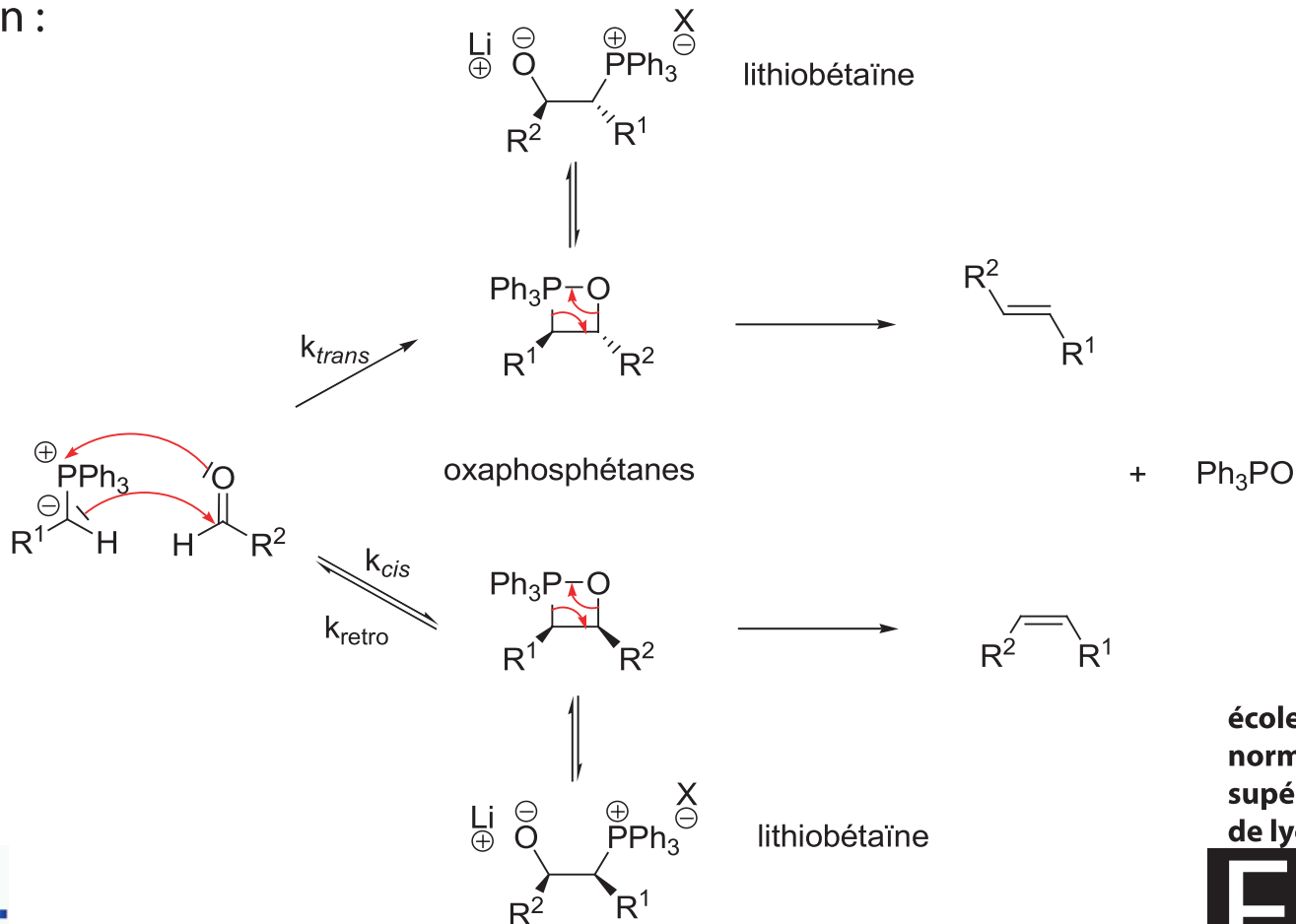
école  
normale  
supérieure  
de lyon

(1) Volatron, F.; Eisenstein O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1.

# La réaction de Wittig

## Effet de sel

La présence de sels de lithium implique un changement profond sur l'issue de la réaction :



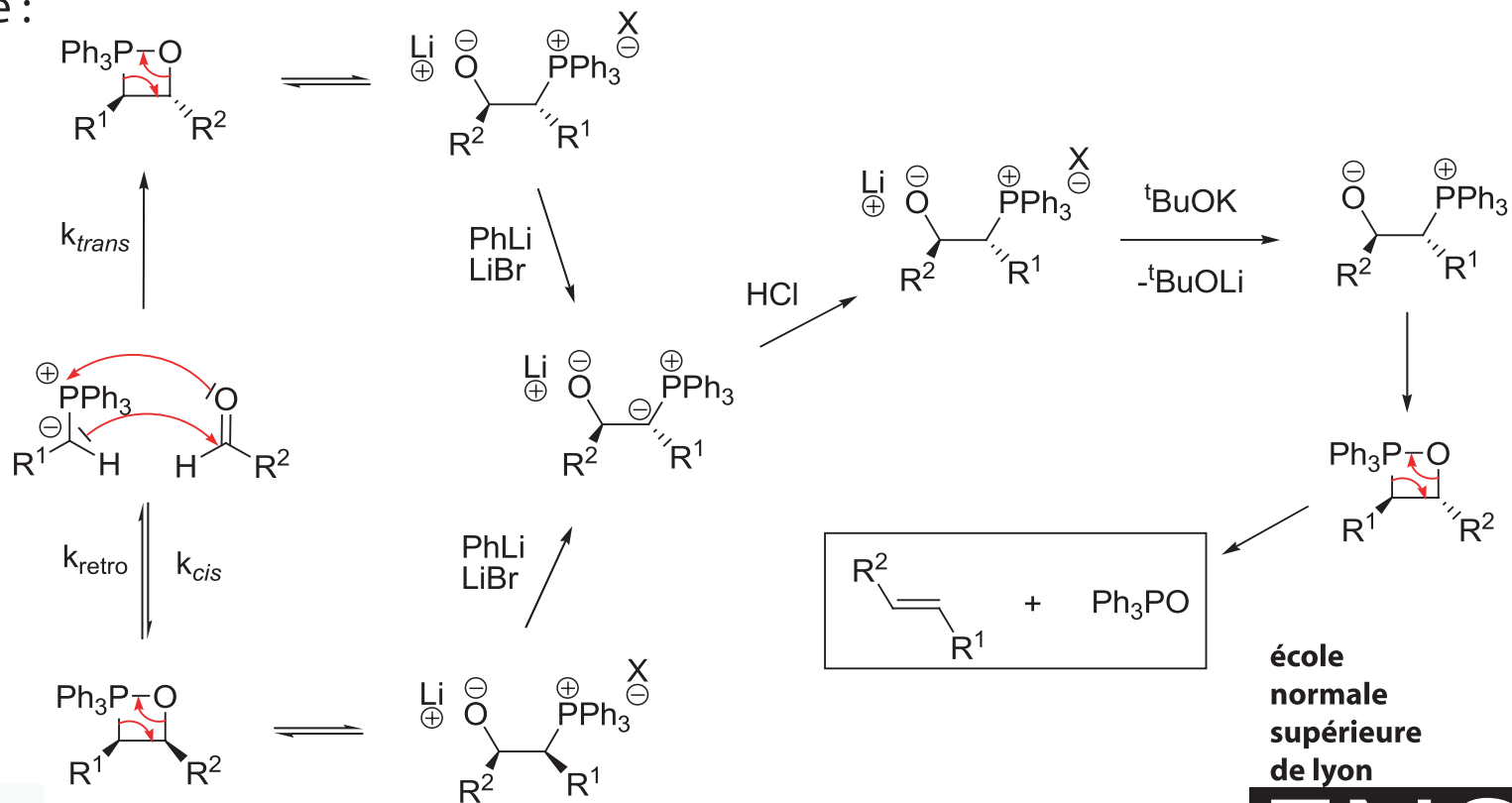
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# La réaction de Wittig

## Effet de sel

Les propriétés obtenues grâce à l'effet de sel de lithium a conduit Schlosser<sup>(1)</sup> à imaginer une séquence réactionnelle permettant d'obtenir l'oléfine *trans* de façon totale :

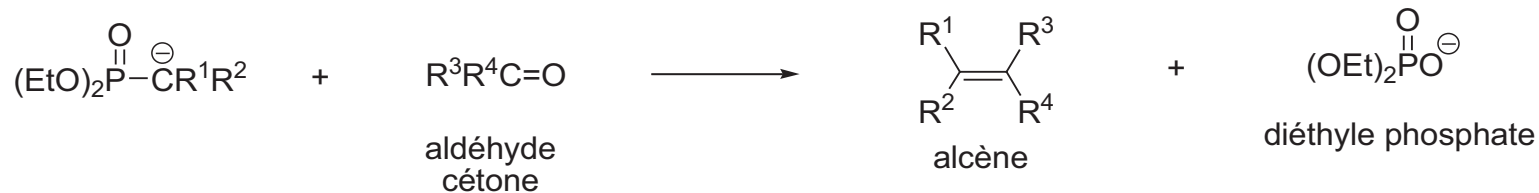


(1) Schlosser, M.; Christmann, K. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 126.

# Réactions apparentées

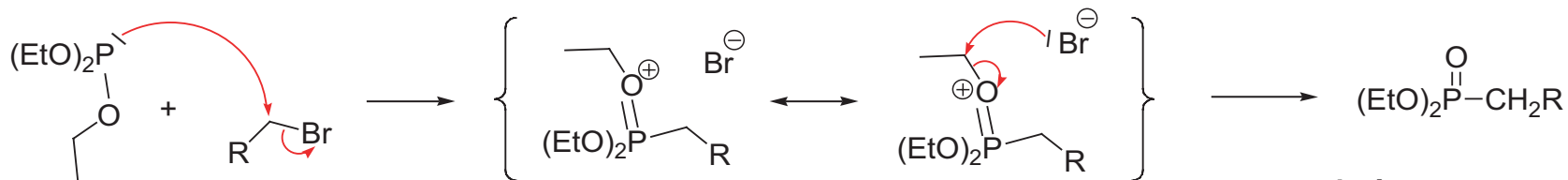
## Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

La réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons*<sup>(1)</sup> n'est pas une réaction d'ylure, mais offre une alternative très utilisée de la réaction de *Wittig* :



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{Alk, Ar, ester, etc}$

La réaction la plus couramment utilisée permettant de synthétiser le diéthylester d'acide phosphonique est la réaction d'*Arbuzov* :



école  
normale  
supérieure  
de lyon

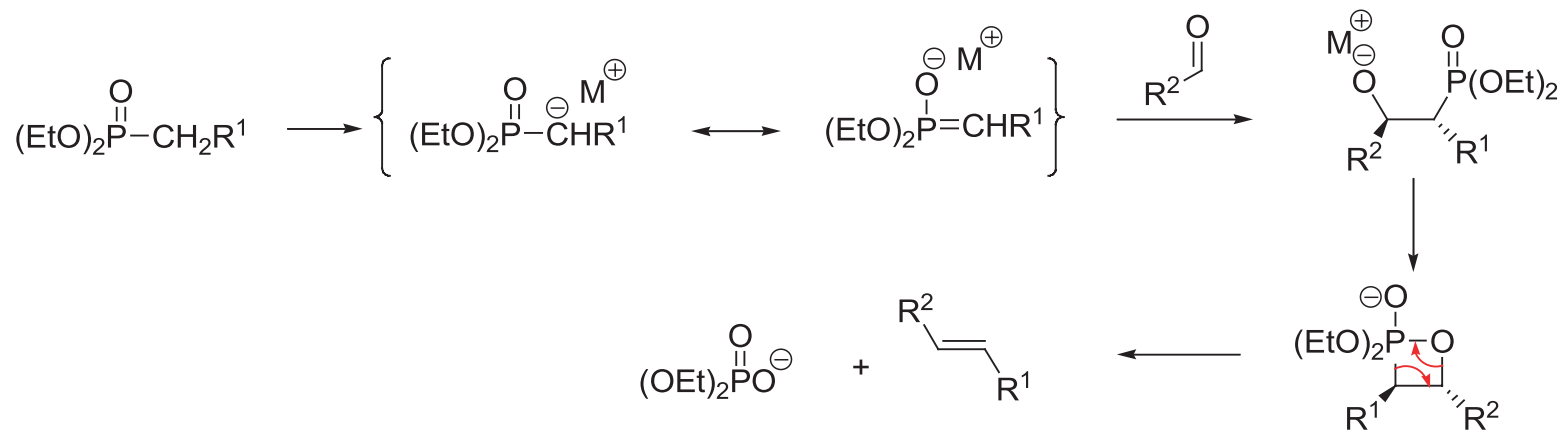
(1) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, J.H.G.; Klahre, G. *Ber.*, **1959**, 92, 2499  
Wadsworth Jr., W.S.; Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733

# Réactions apparentées

## Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Le mécanisme n'a pas encore été résolu à la hauteur de celui de la réaction de Wittig.

Il semblerait cependant que la première étape conduise cette fois à la formation d'un alcoolate (intermédiaire de type bétaine), selon le mécanisme :



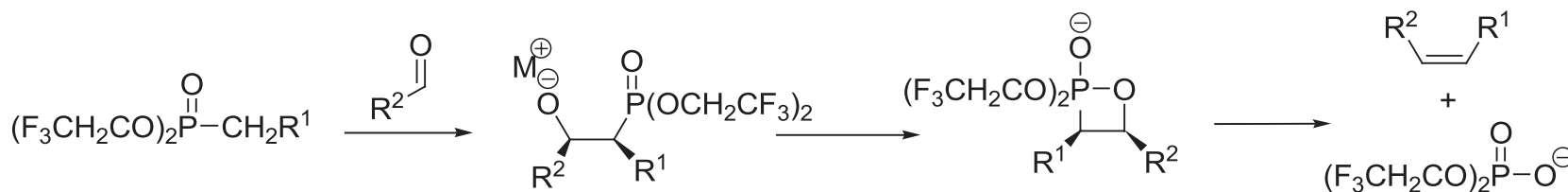
Il s'agit d'un mécanisme de condensation : état de transition ouvert (type *Yamamoto*) ou fermé (cycle à 6 chaînons) ?

école  
normale  
supérieure  
de Lyon

# Réactions apparentées

## Modification de Still-Gennari

Le produit de la réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons* est l'isomère *E*.  
*Still* et *Gennari*<sup>(1)</sup> ont imaginé une variation de cette réaction permettant l'obtention d'un dérivé *Z*:



Souvent  $R^1$  est un groupe ester. L'introduction, à son niveau, d'un groupe chiral permet de contrôler la stéréochimie du produit (dédoublé de racémique).<sup>(2)</sup>