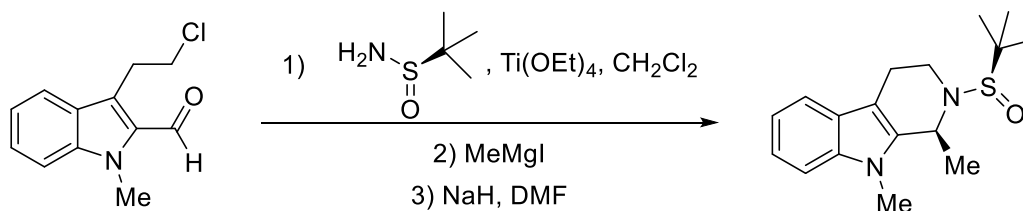
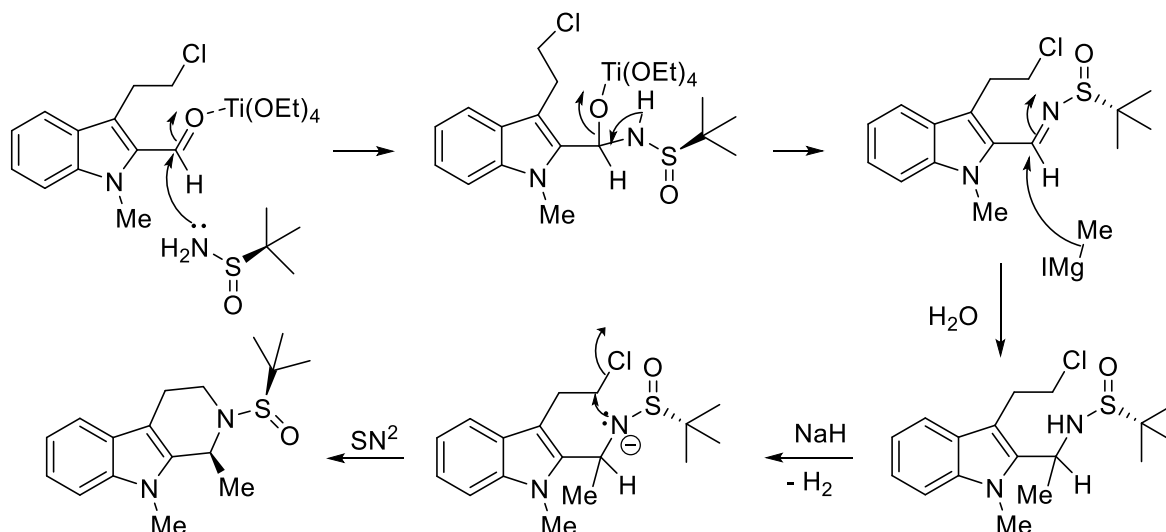


Séance 4 – Solutions

Exercice 1:

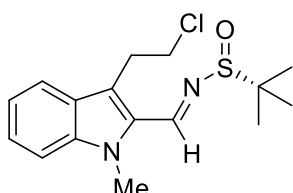


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité.



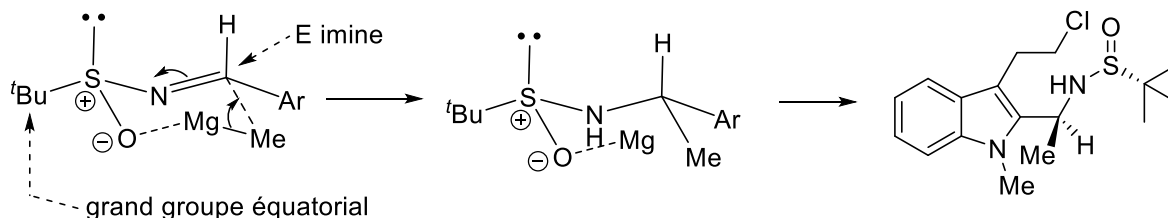
La première étape est une condensation pour former l'imine, l'aldéhyde étant activé par le titane. Le Grignard s'additionne ensuite sur l'imine pour donner une sulfonamide. La sulfonamide est déprotonée par le NaH, ce qui permet une réaction S_N^2 intramoléculaire.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé pour chaque étape ou cela est nécessaire. Justifiez pourquoi votre état de transition est favorisé par rapport aux autres possibilités.



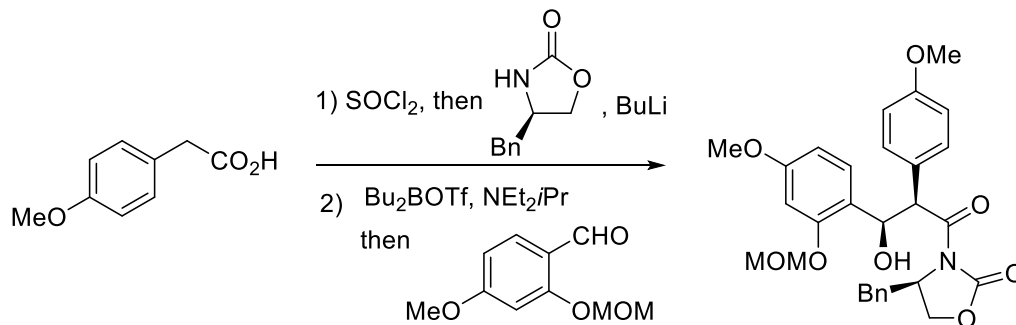
Imine E favorisée grâce à la minimisation des répulsions stériques

Etat de transition en chaise



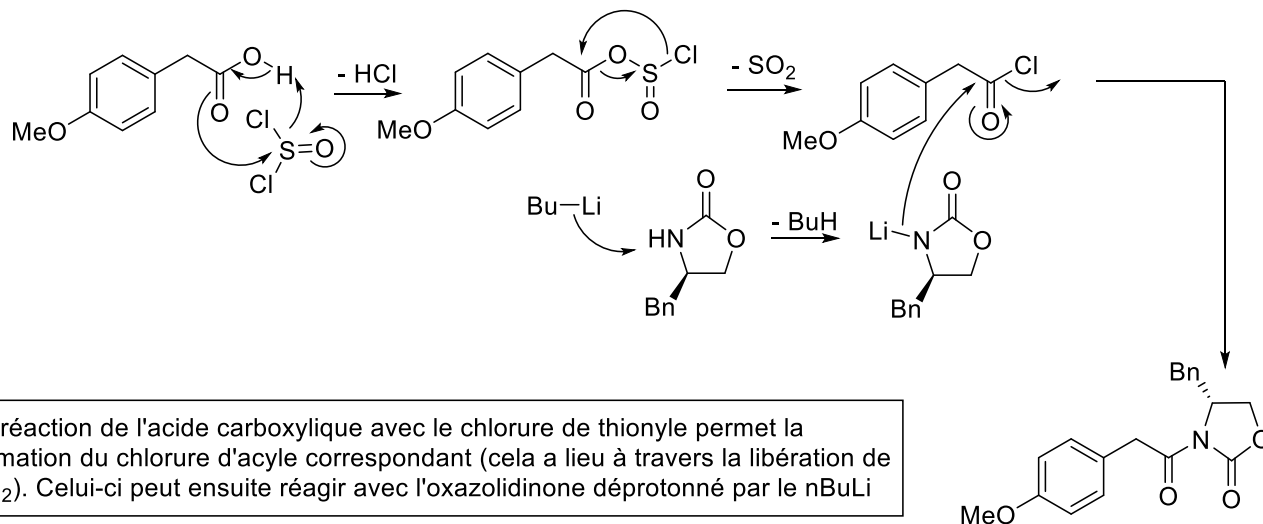
La formation de l'imine E est favorisée pour des raisons stériques. On a ensuite un état de transition à 6 atomes en chaise incluant le Grignard. L'imine a une géométrie E et le plus grand groupe (^tBu) de l'auxiliaire va en position équatoriale.

Exercice 2

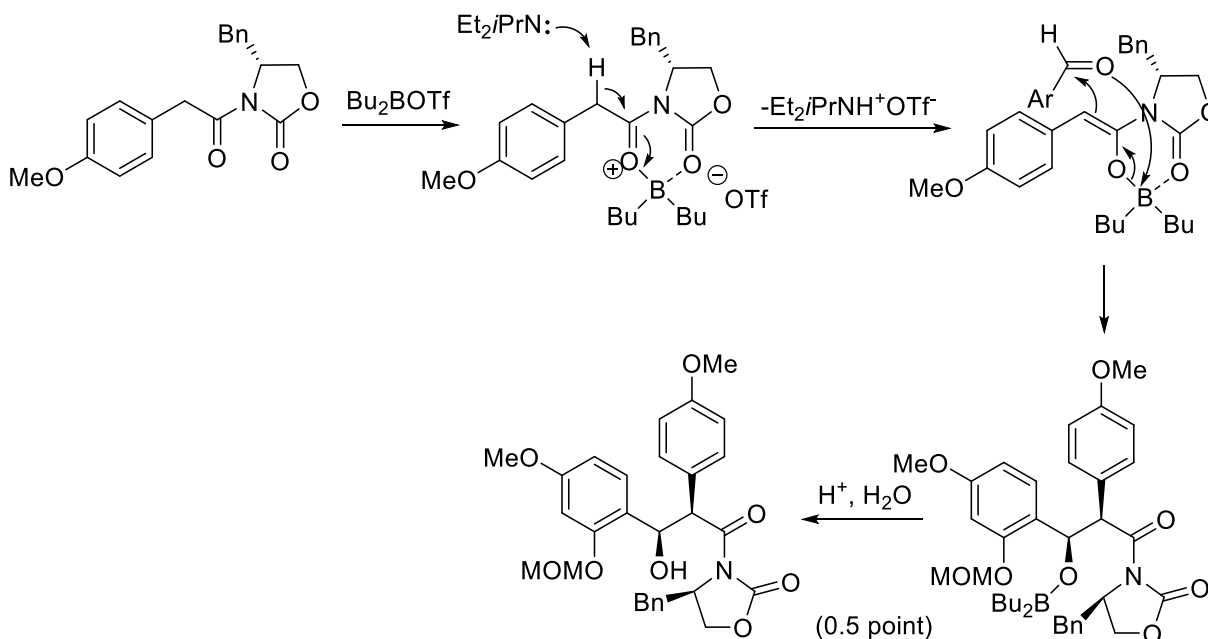


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité.

Introduction du groupe acyle sur l'auxiliaire d'Evans (oxazolidinone)



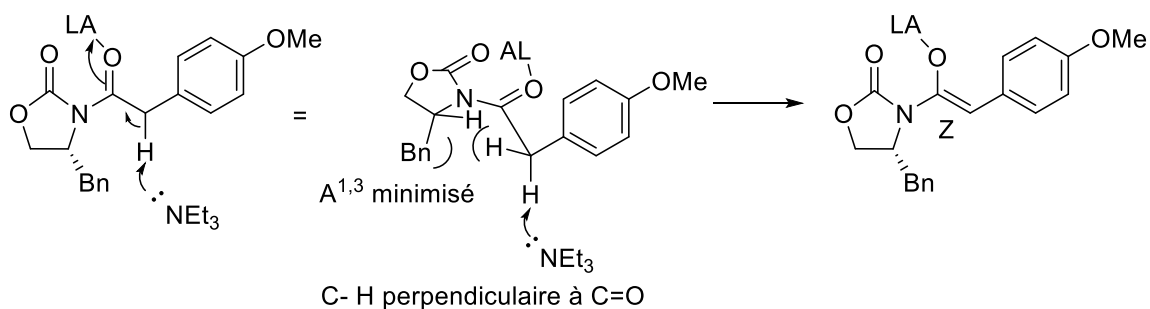
Formation de l'énolate et réaction aldolique



Le substrat, obtenu de l'étape précédente, est soumis à énolisation douce, qui permet de générer l'énolate Z sous forme de chélate. La réaction aldolique comporte ensuite l'attaque l'énolate sur l'aldéhyde aromatique. L'hydrolyse de l'intermédiaire ainsi formé amène au produit.

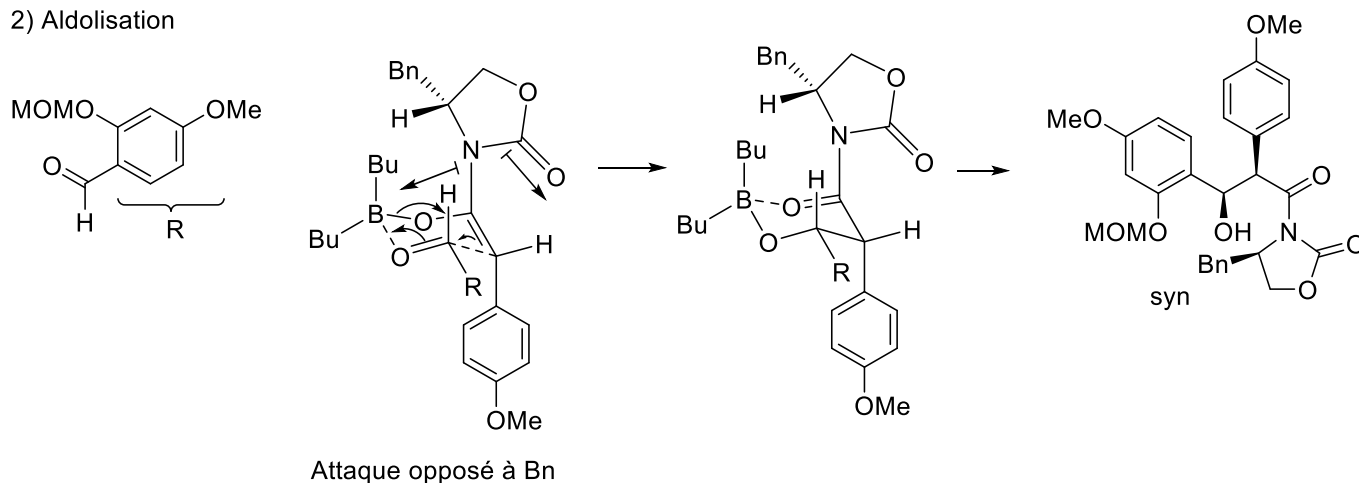
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé.

1) Enolate: Z



Lors de l'énolisation, le proton abstrait par la base est celui orienté perpendiculairement au plan de la liaison C=O. La conformation au centre chiral en alpha au groupe carbonyle est telle que la répulsion $A^{1,3}$ soit minimisée (l'atome d'hydrogène qui n'est pas abstrait est orienté vers l'auxiliaire)

2) Aldolisation



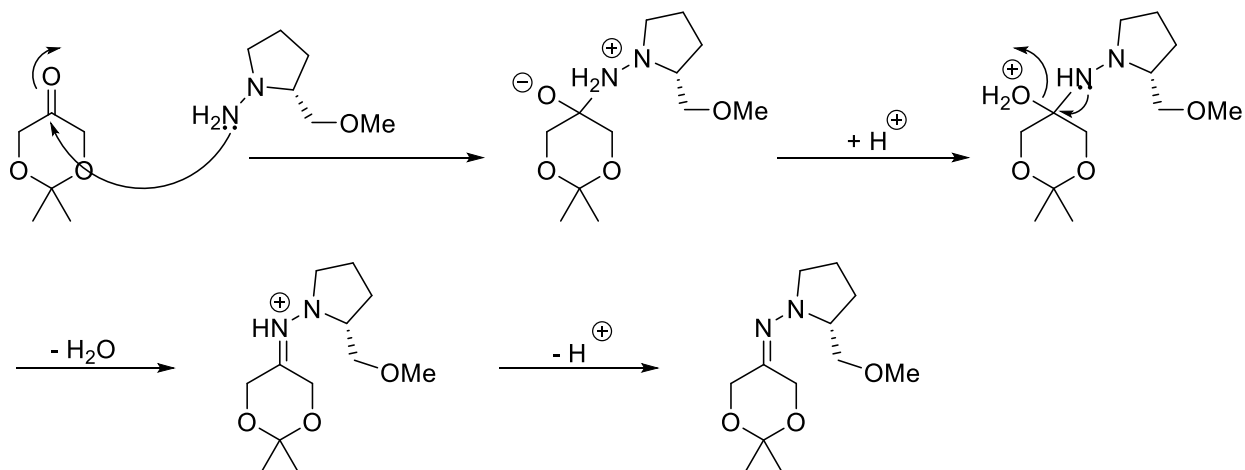
Points clés:

La réaction a lieu à travers un état de transition cyclique, en pseudo-chaise (Zimmermann-Traxler):
 le groupe R de l'aldéhyde est en équatorial (0.5 point); une face de l'énolate Z est bloquée par le groupe benzyle de l'oxazolidinone. L'orientation de l'oxazolidinone est déterminée de la minimisation des interactions dipolaires avec l'aldéhyde.

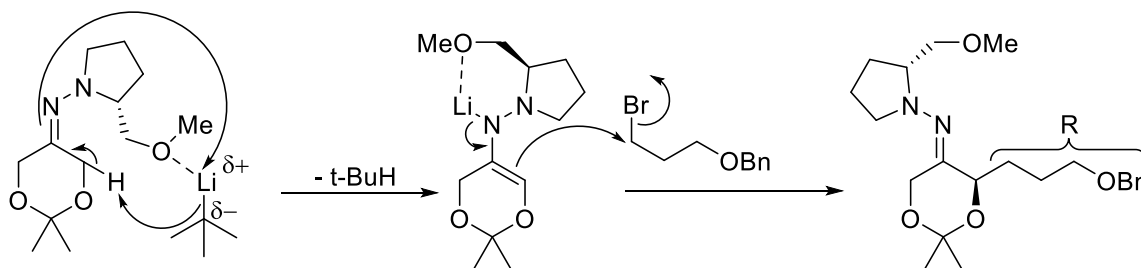
Exercice 3.

a)

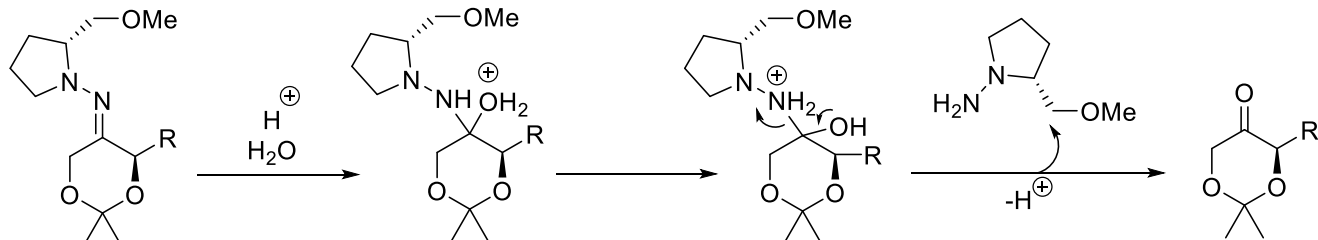
1. Formation de l'hydrazone avec l'auxiliaire chiral RAMP



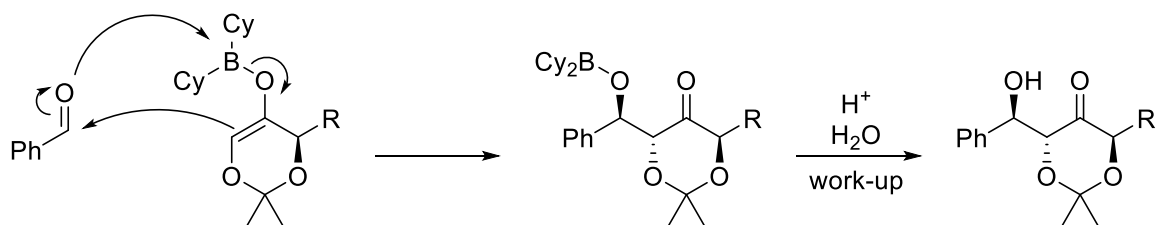
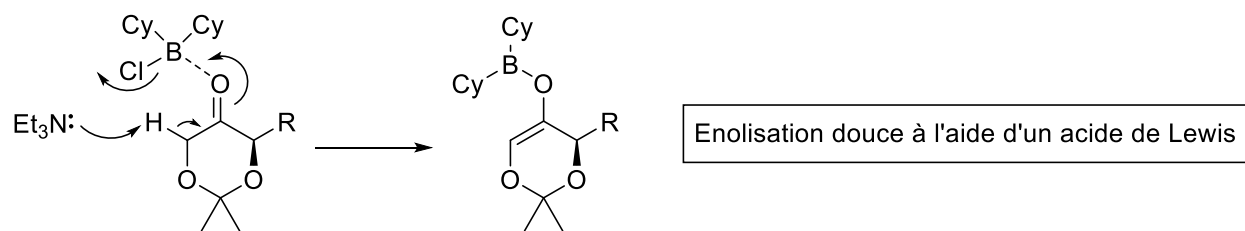
2. Formation de l'énolate et réaction d'alkylation



3. Hydrolyse de l'hydrazone alkylée (Clivage de l'auxiliaire)

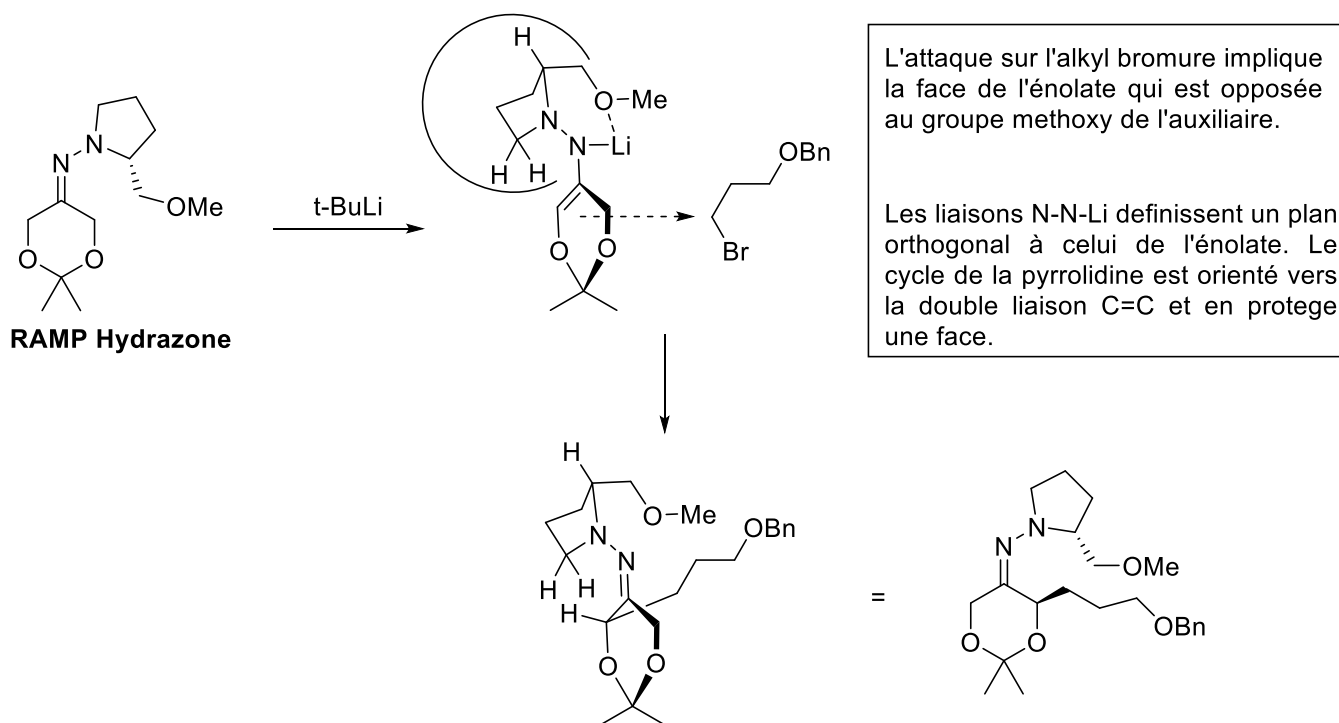


4. Formation de l'énolate de la cétone et réaction aldolique



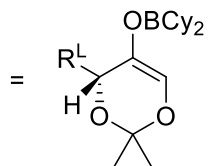
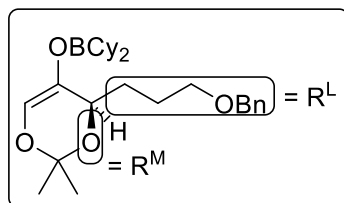
b)

1. Alkylation d'une cétone symétrique en utilisant l'auxiliaire chiral RAMP



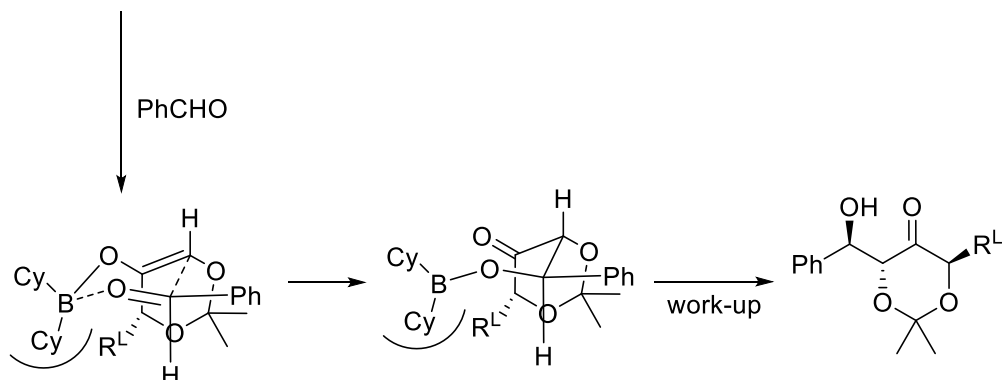
2. Réaction aldolique

N.B.: En raison de la structure cyclique de l'hydrazone, l'énolate ne peut se former qu'avec une géométrie Z!



L'enolate présente un centre chirale en position α .

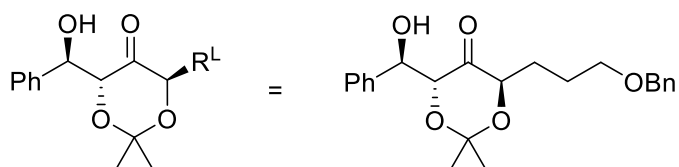
Correcte identification des substituants selon leur encombrement stérique.



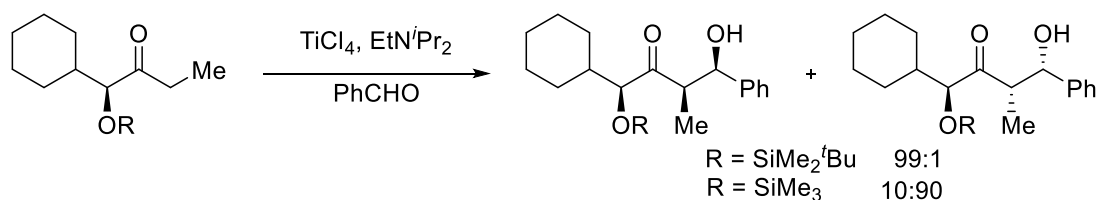
Réaction aldolique selon Patterson: Points clé

Etat de transition en pseudo-chaise

Correcte orientation des substituants selon leurs encombrements stériques

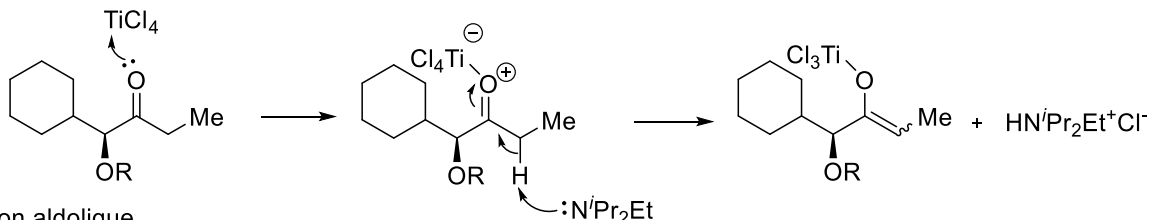


Exercise 4:

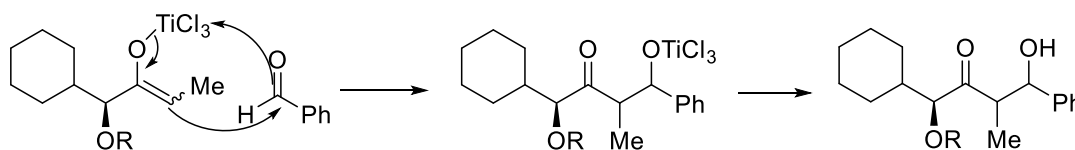


a) Proposez un mécanisme pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité.

1) formation d'énolate

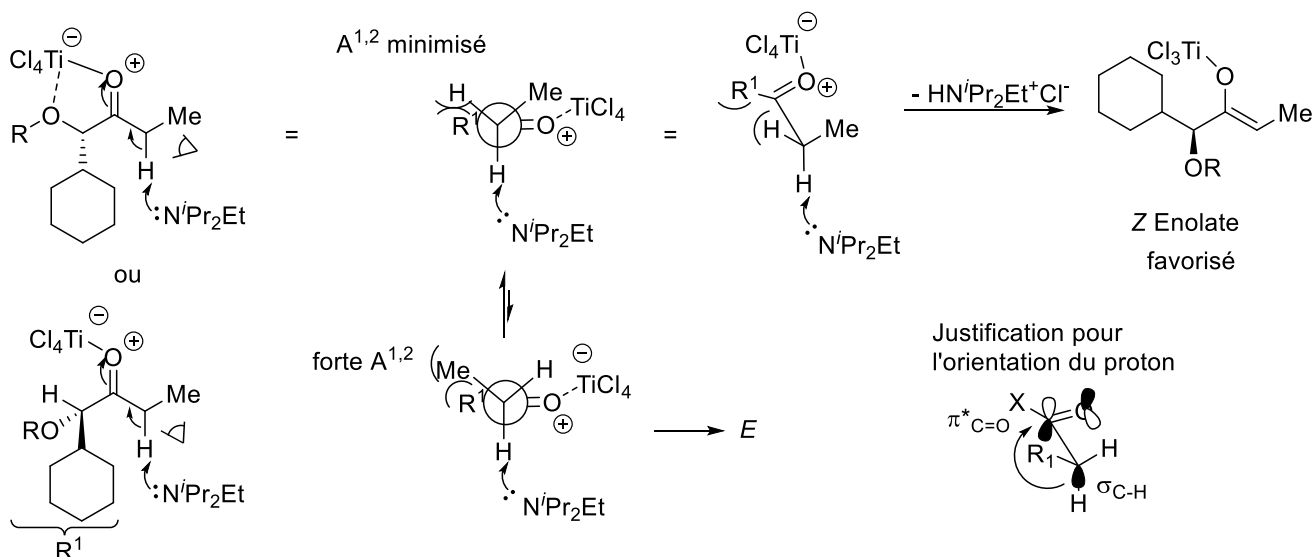


2) réaction aldolique

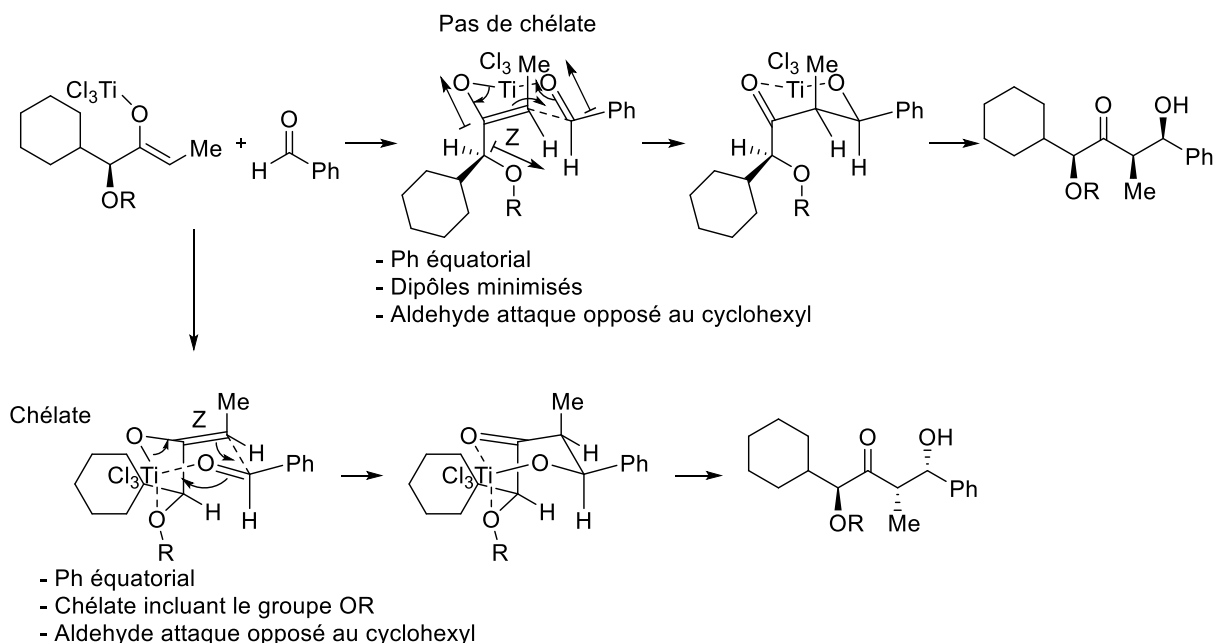


Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée. TiCl_4 coordonne d'abord la cétone, rendant le proton en alpha plus acide. La déprotonation par la base de Hünig, une base faible ($\text{pK}_a = 11$) est alors possible. La seconde étape est une réaction aldolique entre l'énolate de Titane et l'aldéhyde. Le Titane est transféré sur l'alkoxide formé durant la réaction. Finalement, les liaisons titane-oxygène sont hydrolysées durant le work-up.

b) Discutez tous les problèmes rélevants de stéréosélectivité à l'aide de dessins en 3 dimensions. Décrivez les interactions importantes dans les états de transitions pour rationaliser la sélectivité observée.



Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison $\text{C}=\text{O}$, pour permettre l'interaction entre l'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ et $\pi^*_{\text{C=O}}$ qui est responsable pour l'acidité. Sur l'énolate de titane, la formation d'un chélate est possible avec le groupe OR, en dépendance de la taille de R, mais dans tous les cas le groupe R^1 est stériquement très encombré. Il faut donc minimiser les interactions $A^{1,2}$ avec ce groupe dans l'état de transition pour obtenir l'énolate Z. L'état de transition conduisant à l'énolate E a par contre une très forte $A^{1,2}$ et est donc défavorisé.



Le titane est un fort acide de Lewis, capable de coordonner jusqu'à 6 ligands. Une première possibilité est que le titane coordonne uniquement l'énolate et l'aldéhyde. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. Le centre chiral sur l'énolate est ensuite orienté de manière à minimiser les dipôles. L'aldéhyde attaque ensuite la face opposée au groupe cyclohexyle, qui est très grand.

Une seconde possibilité est que le titane coordonne également le groupe OR sur l'énolate pour former un chélate. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. L'orientation du centre chiral sur l'énolate est déterminée par la formation du chélate, ce qui inverse la face d'attaque de l'aldéhyde. L'aldéhyde attaque ensuite du même côté que le groupe OR, à cause de la coordination avec le titane.

c) Justifier le changement de sélectivité observé en changeant le groupe protecteur sur l'oxygène

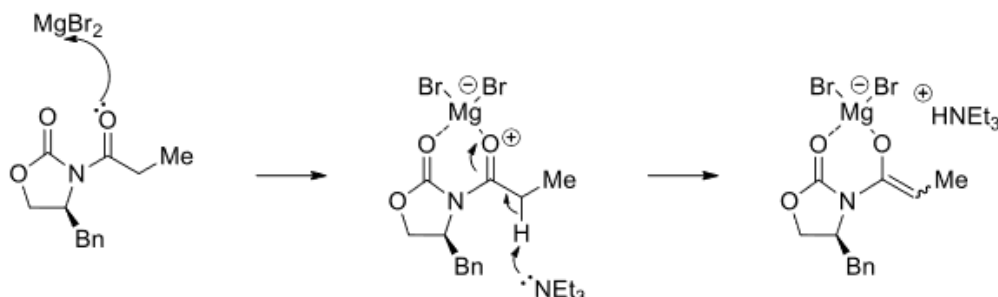
Avec le grand groupe Si^tBuMe_2 , la formation d'un chélate avec le groupe OR n'est pas possible. Les dipôles sont minimisés pour donner le produit observé. Le groupe SiMe_3 est beaucoup plus petit, et permet la formation du chélate et l'inversion de la stéréosélectivité.

Exercice 5



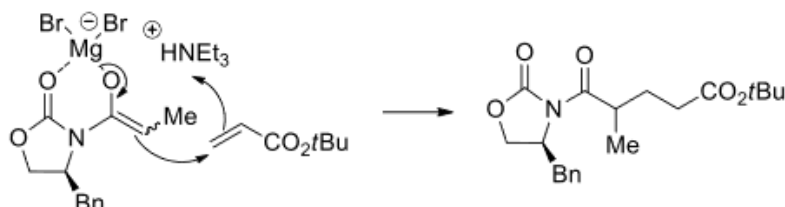
a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité.

1) Formation de l'énolate



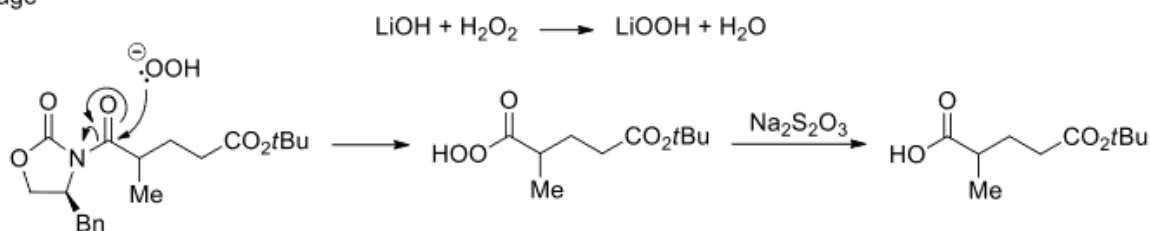
La première étape est la formation de l'énolate. La coordination du magnésium forme un chélate, qui augmente l'acidité en alpha du carbonyl. La déprotonation avec la triéthylamine est alors possible pour donner l'énolate.

2) Addition de Michael



La seconde étape est une addition de Michael. L'énolate attaque comme un nucléophile et l'énolate formé en alpha de l'ester est reprotoné par le sel d'ammonium.

3) Cleavage

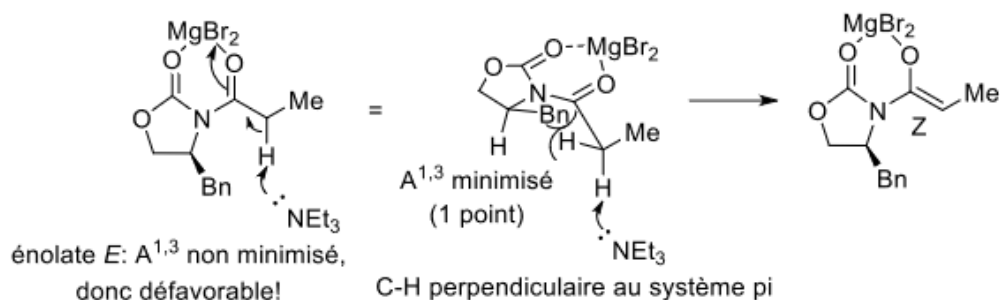


HOO^- : moins basique et moins nucléophile, donc pas de racémisation et destruction de l'auxiliaire.

Dans la dernière étape, l'anion de peroxyde moins basique mais plus nucléophile est d'abord formé. Il attaque ensuite le carbonyl pour former le peracide. L'attaque sur l'autre groupe carbonyl est également possible, mais réversible avec le peroxide, ne conduisant pas à une destruction de l'auxiliaire. Finalement, le peroxide est réduit par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

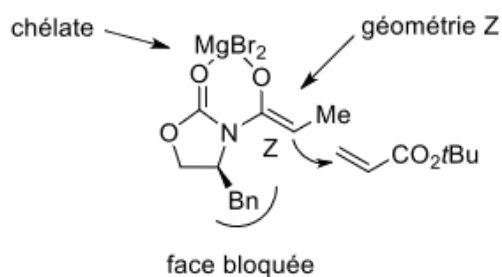
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions.

1) Enolate: Z



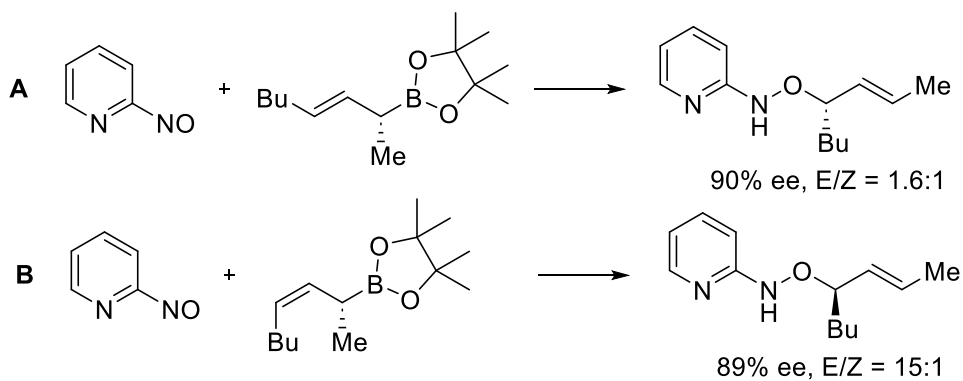
La première question de stéréochimie concerne la géométrie de l'énolate. La liaison déprotonée doit être perpendiculaire au système pi, pour permettre la superposition des orbitales. L'effet $A^{1,3}$ avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate Z.

2) Addition

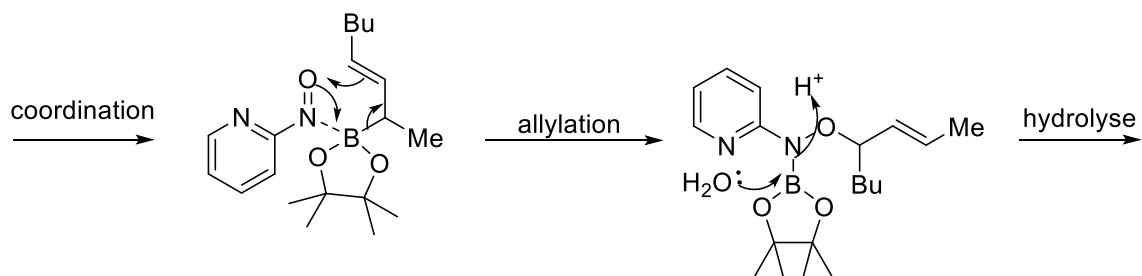


La formation d'un chélate oriente l'oxazolidinone dans l'espace. L'énolate Z est formé pour éviter les interactions $A^{1,3}$. Finalement une face est bloquée par le groupe benzyle et l'électrophile attaque de la face opposée.

Exercice 6.



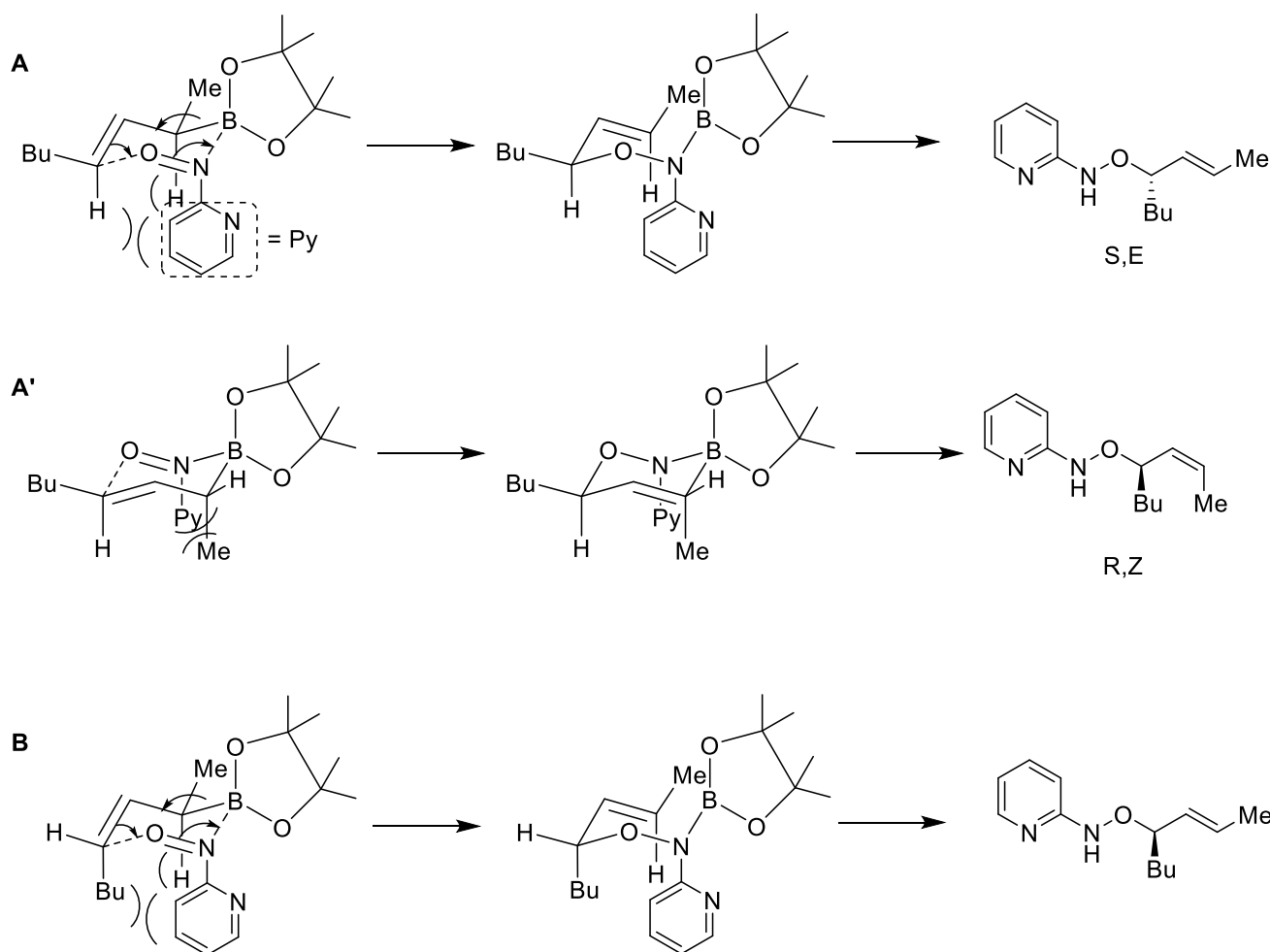
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)



Il s'agit là d'une réaction d'allylation d'un groupe nitroso, très similaire à celle d'un groupe carbonyle. Le bore se lie tout d'abord à la paire d'électrons de l'azote, puis il y a transfert du groupe allyl par un état de transition cyclique à six atomes. Finalement, la liaison bore azote est hydrolysée durant le work-up.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les réactions **A** et **B**. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition.

cyclique/chaise



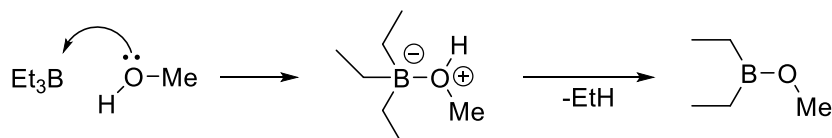
Il s'agit là d'un état de transition à six atomes en chaise. Le groupe méthyl est favorisé en position équatorial. La position du groupe butyl est déterminée par la géométrie de l'oléfine. Pour permettre au bore de se coordonner à la paire d'électrons de l'azote, il est nécessaire de mettre la pyridine en position pseudo axiale.

Concernant la meilleure sélectivité en faveur de l'alcène E observée dans la réaction B, elle est due au fait que - dans ce cas - un état de transition du type A' serait trop haut en énergie: à l'interaction diaxiale Py/Me présente en A', il faudrait ajouter les interactions diaxiales avec le Bu, ce qui rendrait cet état de transition énormément destabilisé.

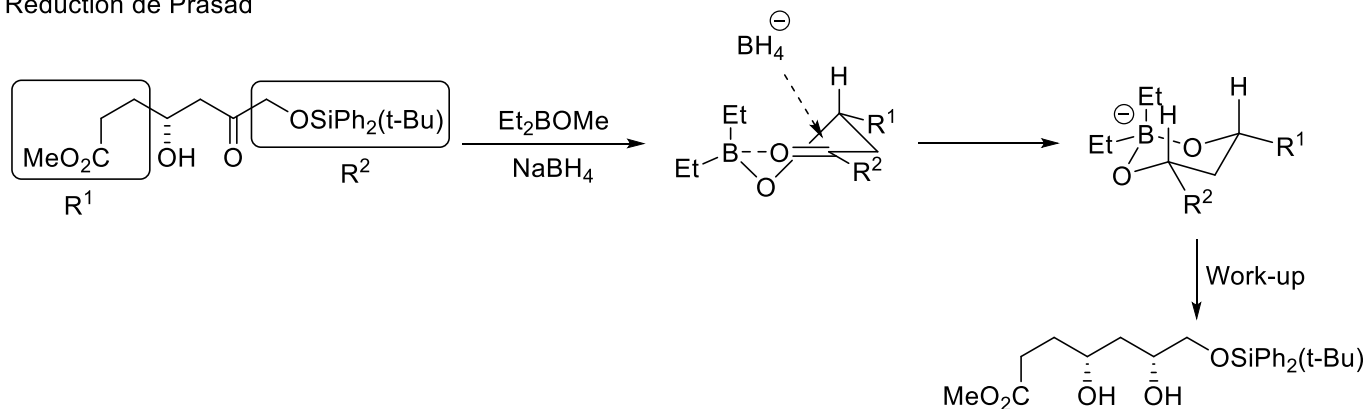
Exercice 7.

Réaction (1)

Formation de l'acide de Lewis:



Réduction de Prasad

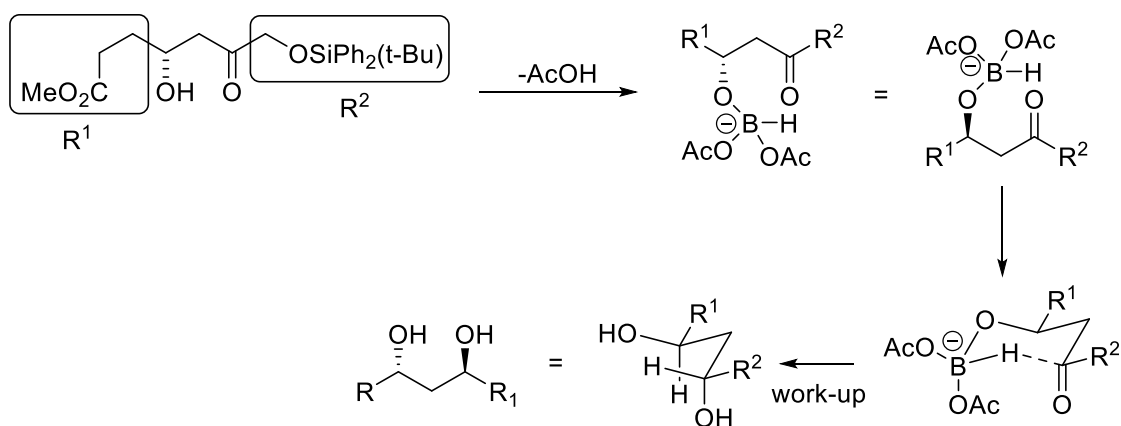


Points clé:

- Etat de transition cyclique par chélation
- Conformation en demi-chaîne, R^1 pseudo-équatorial, Attaque axiale du nucléophile (Füerst-Plattner)
- Work-up

Réaction (2)

Réduction de Evans-Carreira



Points clé:

- Coordination du réducteur avec expulsion de AcOH
- Conformation en chaise, R^1 et R^2 pseudo-équatoriaux, Attaque équatorial du nucléophile (Füerst-Plattner)
- work-up