

# **Synthèse Asymétrique 2024/25**

## **Révision des Concepts et des Modèles Clés**

---

### **Bloc II: Chimie stéréosélective des alcènes**

- *Stéréosélectivité dans la synthèse des alcènes*
- *Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité*

### **Bloc III: Chimie stéréosélective des carbonyles**

- *Addition au C=O: Modèles de F.A. et exceptions*
- *Formation et réactions des énolates; Auxiliaires chiraux*
- *Réaction aldolique*
- *Auxiliaires chiraux impliquant les imines et les énamines*

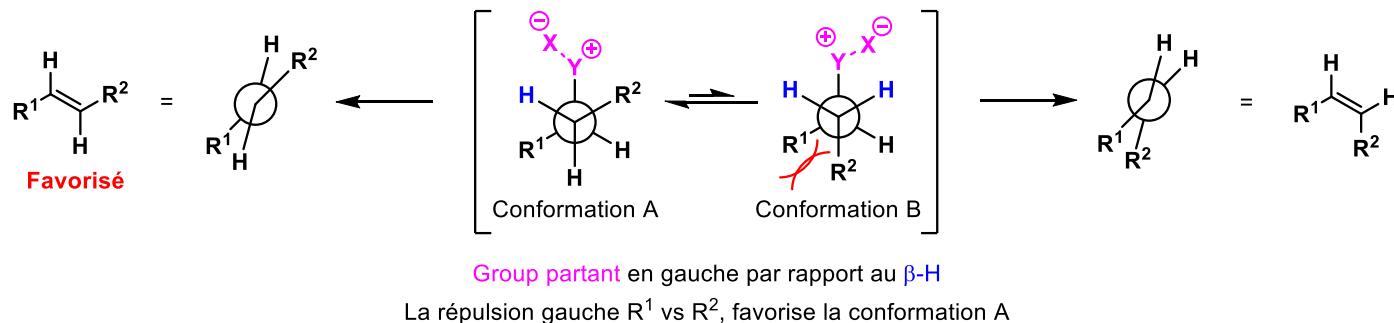
# Stéréoselectivité dans la synthèse des alcènes

## Méthodes de synthèses des oléfines

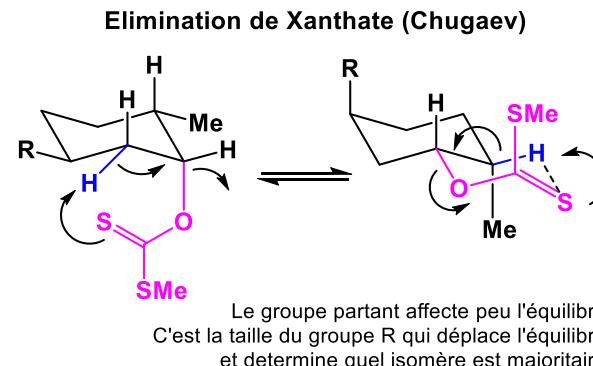
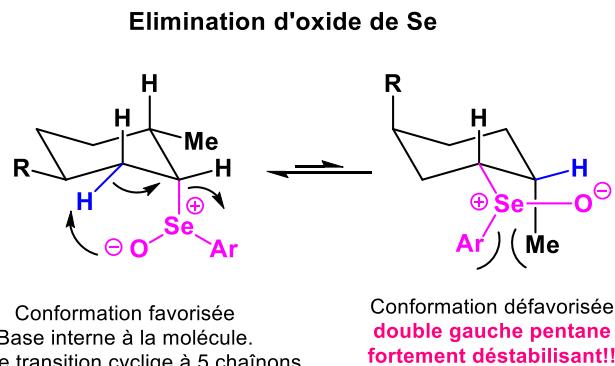
- Impliquant des réactions d'éliminations: **Elimination anti ( $E_2$ ) vs Elimination syn ( $E_i$ )**  
La géométrie de la C=C est déterminée par le mécanisme

$E_2$  anti: intermoléculaire, conformation antipériplanaire requise

$E_i$  syn: intramoléculaire, conformation gauche requise



La taille du cycle formé lors de l'Etat de transition peut affecter la stéréosélectivité.  
Attention aux substrats cycliques!!

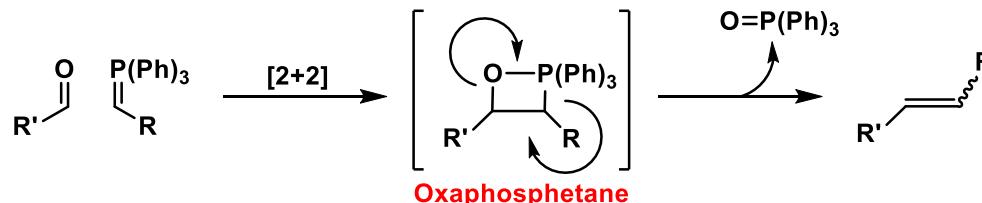


# Stéréoselectivité dans la synthèse des alcènes

## Méthodes de synthèses des oléfines

- A partir des Carbonyles – Addition d'ylures de Phosphore et Souffres

### Reaction de Wittig



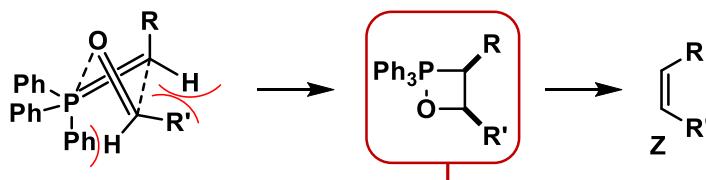
### Sélectivité Z vs E: Effet du groupe R

- $\text{R} = \text{Alkyl}$  → Ylure non stabilisée: Le produit **Z** est majoritaire
- $\text{R} = \text{Polaire}$  (attracteur d'électrons, par ex.  $\text{CO}_2\text{Et}$ ) → Ylure stabilisée: Le produit **E** est majoritaire

### Analyse des états de transition:

N.B.: Lors de l'examen, il faut savoir dessiner tous les E.d.T. possibles et détailler le mécanisme!

$\text{R} = \text{Alkyl}$ : Les effets stériques dominent



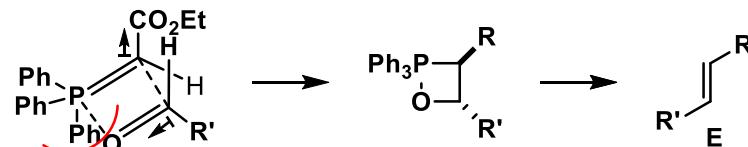
E.d.T. croisé  
Minimisation des répulsion stériques

Oxaphosphétane *cis*:

Peut être ouvert et inversé en *trans* (Schlosser)

Possibilité de trapper l'intermédiaire ouverts par un électrophile!

$\text{R} = \text{EWG}$ : Les interactions dipolaires dominent

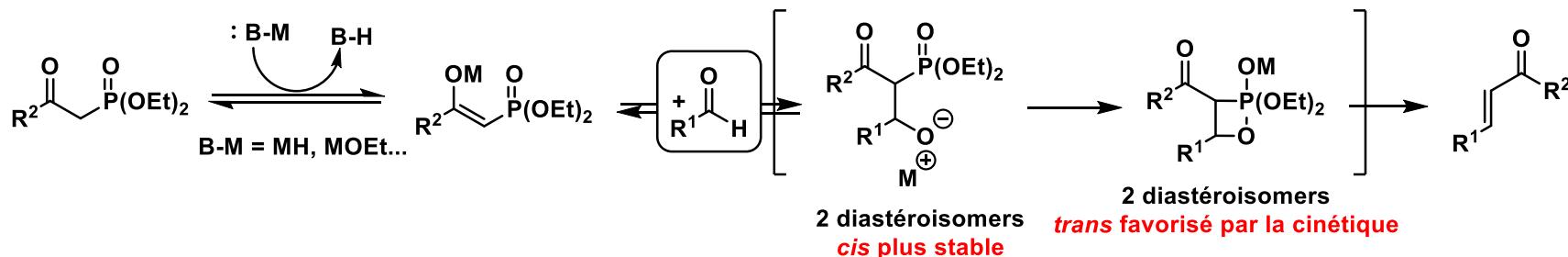


E.d.T. planaire  
Repulsion stérique  $\text{P}(\text{Ph})_3$  vs  $\text{O}=\text{C}$   
mais la minimisation de la résultante des dipôles domine

# Stéréoselectivité dans la synthèse des alcènes

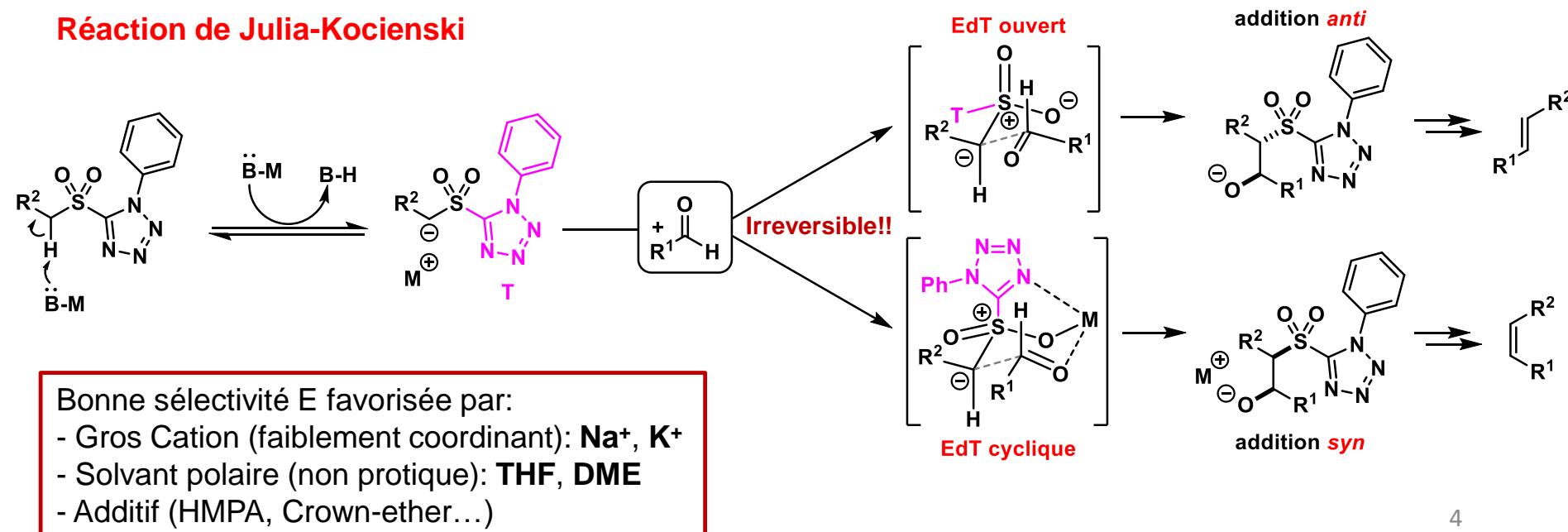
## Réaction de HWE

Selon Curtin-Hammet. Produit E obtenu sous contrôle cinétique.



Variations (Still-Gennari, Ando...) établies pour imposer le contrôle thermodynamique (produit Z).

## Réaction de Julia-Kocienski



# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité

## Hydroboration - Oxydation

- Problème 1: Régiosélectivité → Caractère concerté mais Asynchrone du mécanisme

Liaison B-C formée plus rapidement  
Une charge  $\delta^+$  est générée sur le C qui mieux la stabilise  
(Produit Anti-Markovnikof)



Stabilisation du  $\delta^+$

carbocation tertiaire > carbocation secondaire > carbocation primaire  
+ Effet stéroélectroniques (par ex. **Effet beta du Si**)

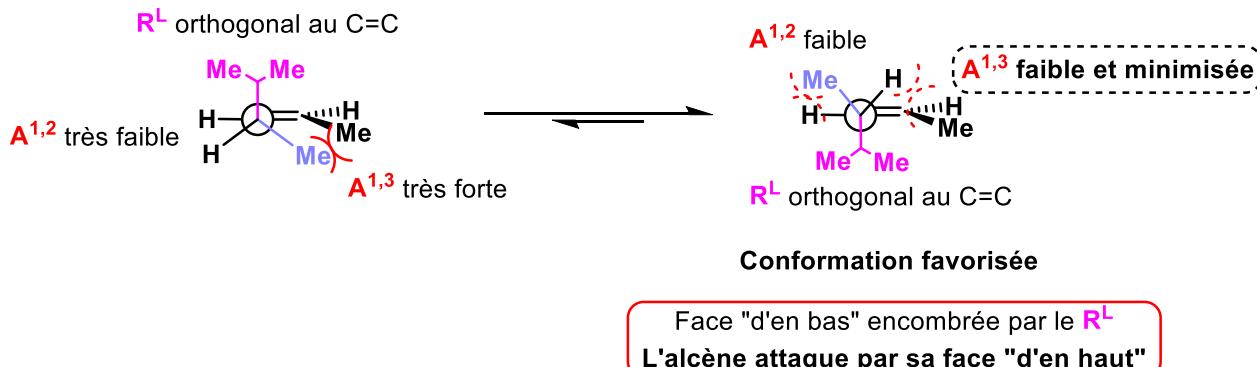
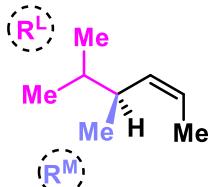
- Problème 2: (Dia)stéréosélectivité → Deux Facteurs à considérer

- Face d'attaque de la C=C: Effets stériques des substituants allyliques
- Encombrement stérique du réactif de B (par ex. BH<sub>3</sub> vs 9-BBN)

Quelle face d'attaque? Analyse conformationnelle de l'E.d.T.

- Les conformations P (perpendiculaires) sont toujours favorisées;
- Deux types de repulsion stérique: **Tensions allyliques (A<sup>1,3</sup> et A<sup>1,2</sup>)** → **Minimiser la tension la plus forte**
- Analyse possible (et plus simple) des T.A. dans les conformères P

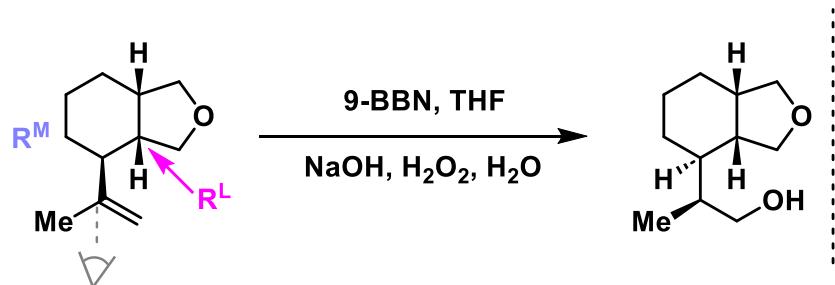
Example: alcène Z



# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité

## Hydroboration - Oxydation

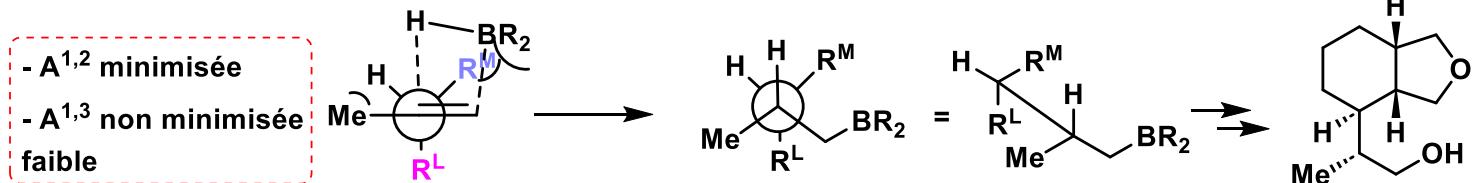
Exemple (des séances d'exercices):



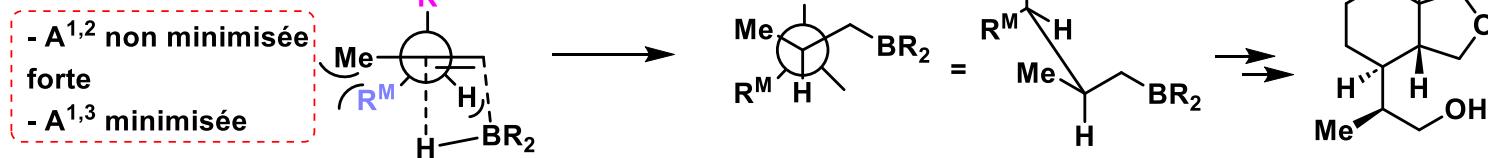
**Régiosélectivité:**  
le B ne réagit qu'avec la position primaire  
(carbocation partiel en pos. tertiaire)

**Stéréosélectivité:**  
Analyse conformationnelle + effet stérique du borane

*interactions réactif-sous-produit: fortes*



$R^L \perp C=C$



*interactions réactif-sous-produit: minimisées*

domine pour grand R (ex. 9-BBN)!

# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité

## Epoxidation – Réactions dirigées

Oxidants vus pendant le cours:

Péroxoacides (ex. mCPBA)

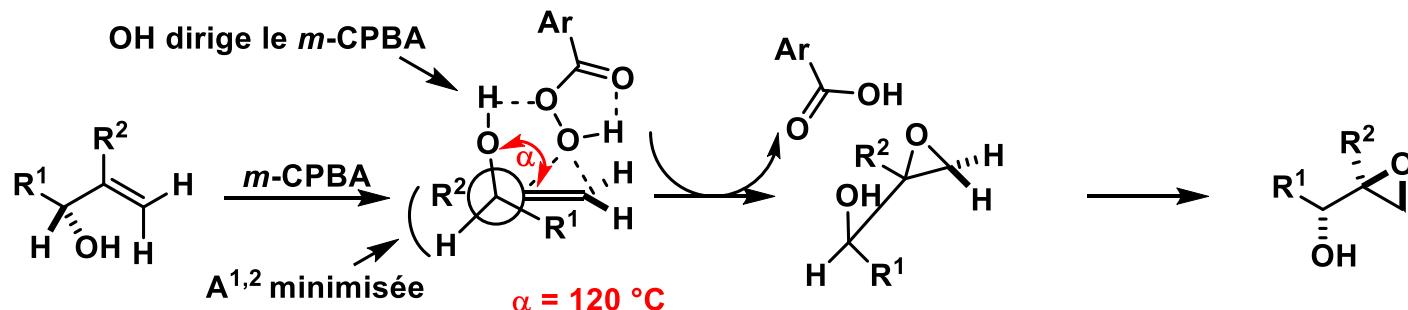
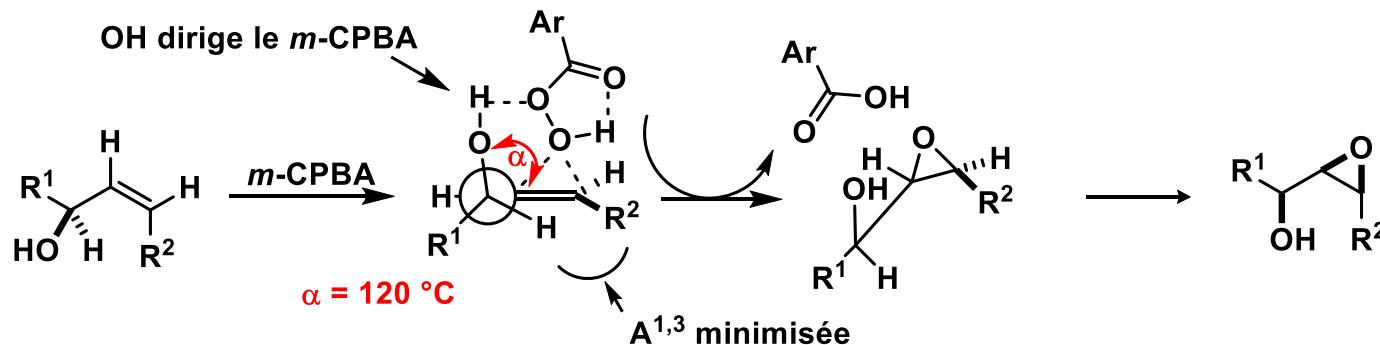
(Hydro)peroxydes + Catalyseur (ex. VO(acac)<sub>2</sub>, Ti-tartrate)

### Important!

Ces oxidants peuvent (ex. Péroxoacides) ou demandent (ex. Hydropéroxide + cat.) de se coordonner au substrat  
→ **Réaction dirigée**

Conséquences:

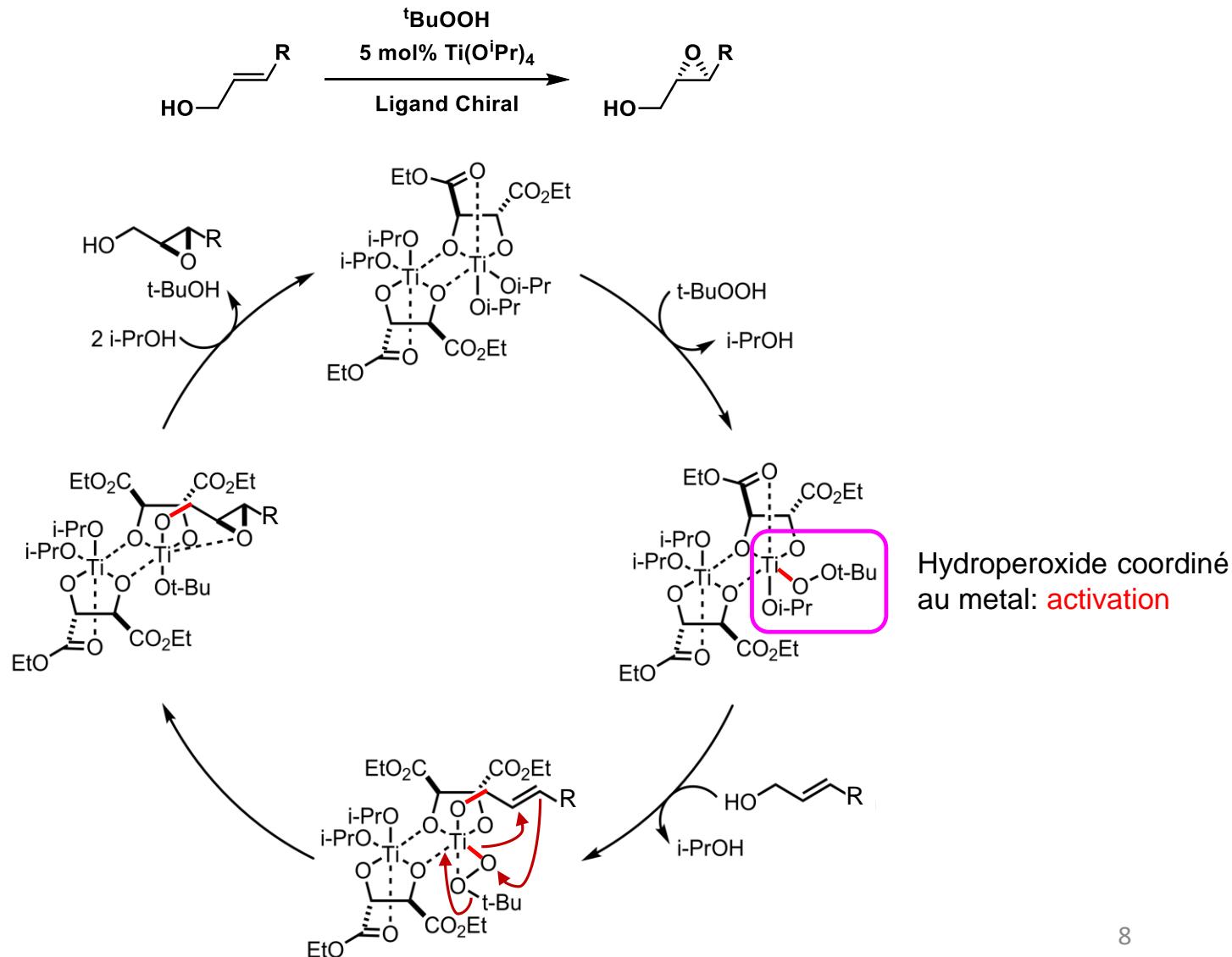
- Cinétiques – Activation de l'oxidant, gain entropique
- Stéréochimiques – A l'état de transition, **la coordination au substrat domine sur les effets stériques**



# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité

## Epoxidation – Réactions dirigées

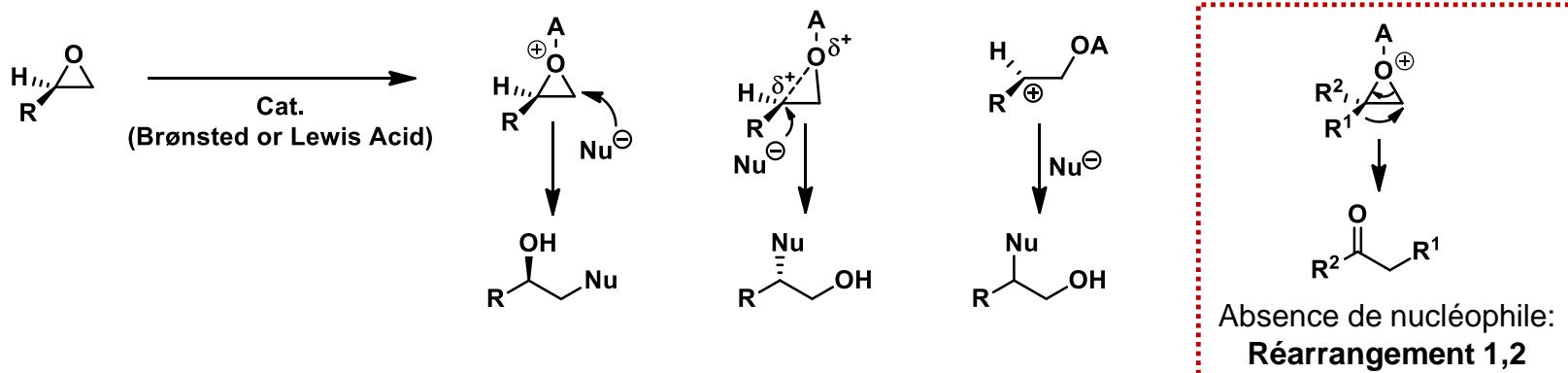
(Hydro)peroxydes + Catalyseur (ex. VO(acac)<sub>2</sub>, Ti-tartrate)



# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréoselectivité

## Ouverture des époxides

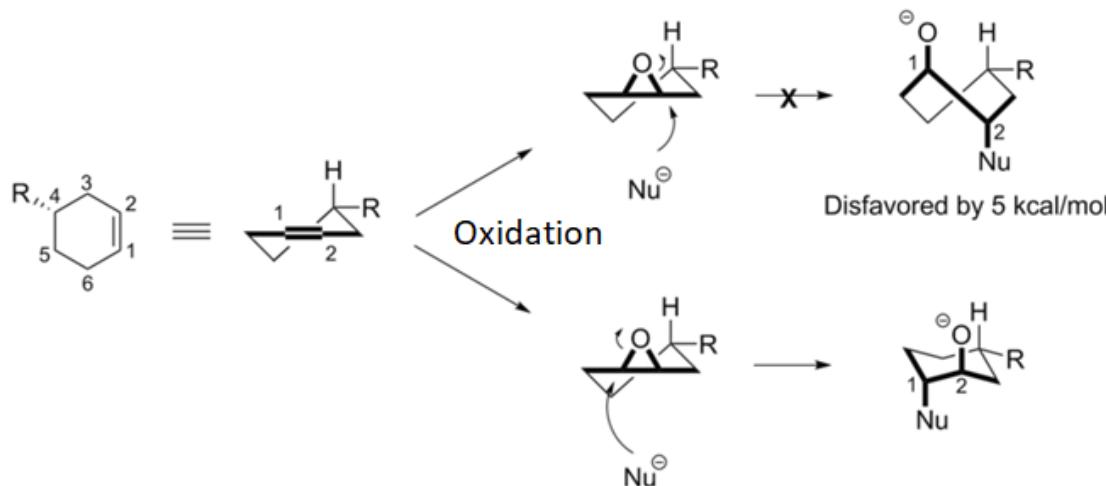
Selon la structure du substrat, la force du catalyseur, les propriétés du nucléophile, et le solvant l'ouverture a lieu sur la position **la moins ou la plus encombrée** et procède par **inversion ou perte de la stéréochimie**.



Attention aux époxides du cyclohexène → **Règle de Fürst-Plattner!!**

Les **dérivés électrophiles** du cyclohexène réagissent stéréo-selectivement avec les nucléophiles pour former les produits d'addition trans-diaxiale

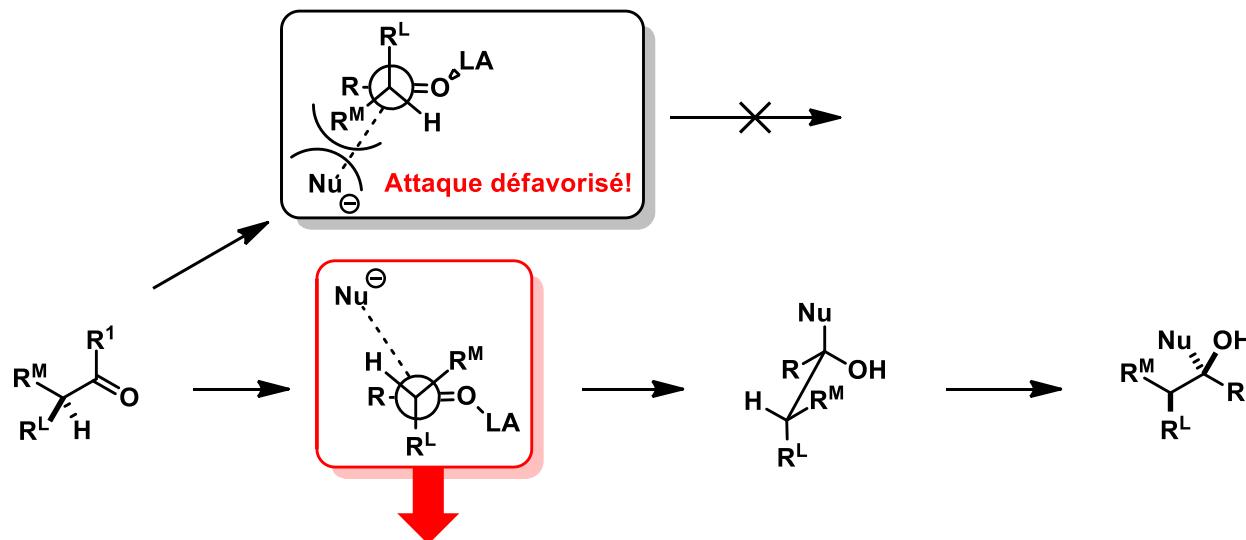
Sont concernés: **Époxydes, imines, ions halonium, chélates à 6 chaînos des composés carbyliques**



# Addition au C=O: Modèles de F.A. et exceptions

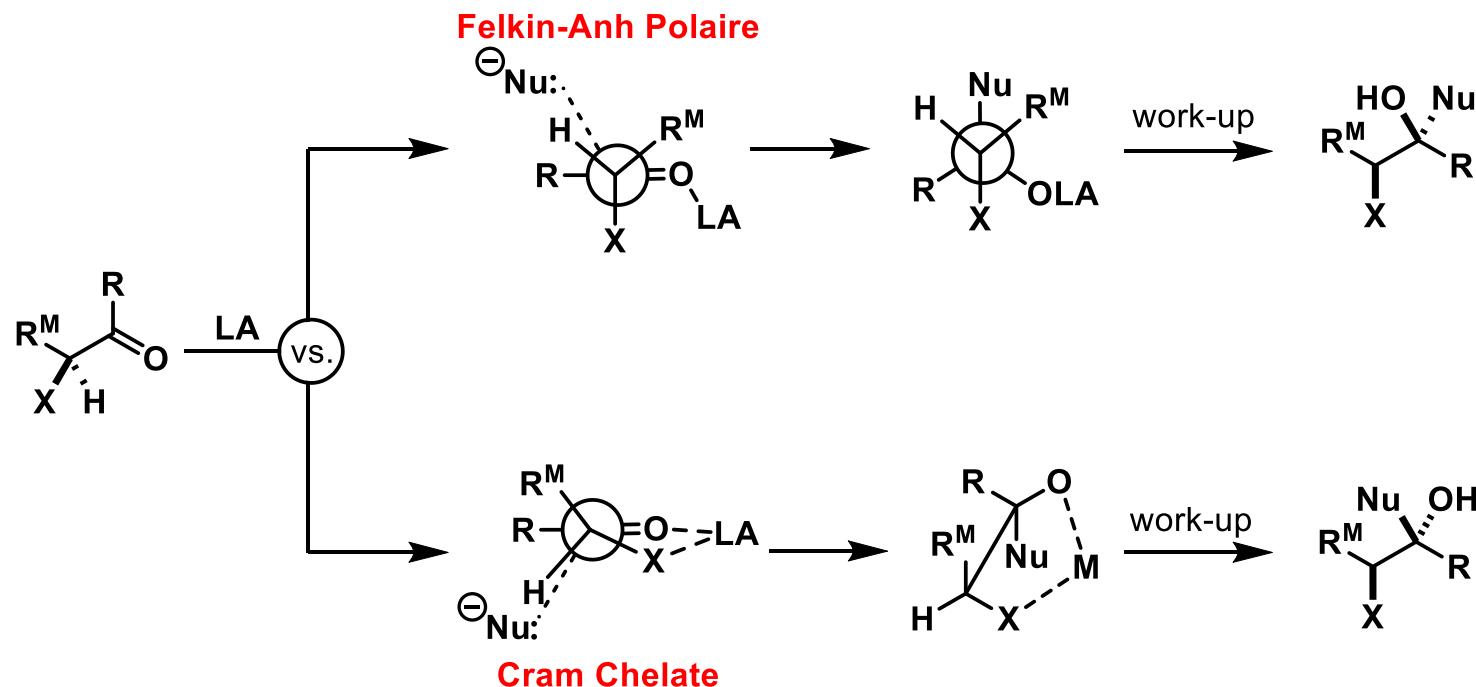
Addition de nucléophiles aux carbonyles avec un centre chiral en alpha:

## Modèle de Felkin-Ahn



- R<sup>L</sup> orthogonal au plan du C=O
- Nu<sup>-</sup> attaque selon l'angle de Bürgi-Dunitz par rapport au plan du C=O, du côté opposé au R<sup>L</sup>
- La conformation a lieu sur la conformation du substrat ayant le R<sup>S</sup> plus proche de la trajectoire du nucléophile

## Carbonyles avec un substituant polaire en alpha: FA polaire vs Cram-Chelate



### Facteurs favorisant la chelation:

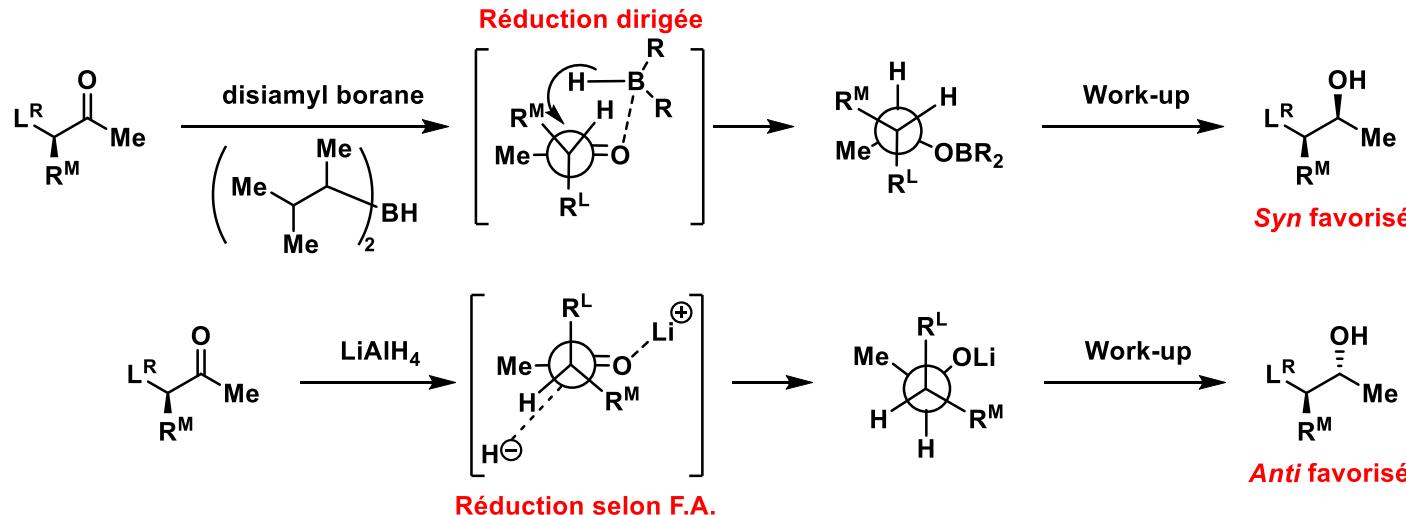
- **Acide de Lewis fort**, avec au moins deux sites de coordination libres
- **Contre-anion facilement dissociable** (“bon groupe partant”)
- **Petit encombrement stérique du groupe R'**
- **Solvants non-coordinants**
- **Taille du chélate:** Cycles favorisés dans l'ordre:  $5 > 6 > 7 \gg$  autres

Exemple de Chélate à 6 chaînons: Réduction de Prasad des beta hydroxy cétones

# Addition au C=O: Modèles de F.A. et exceptions

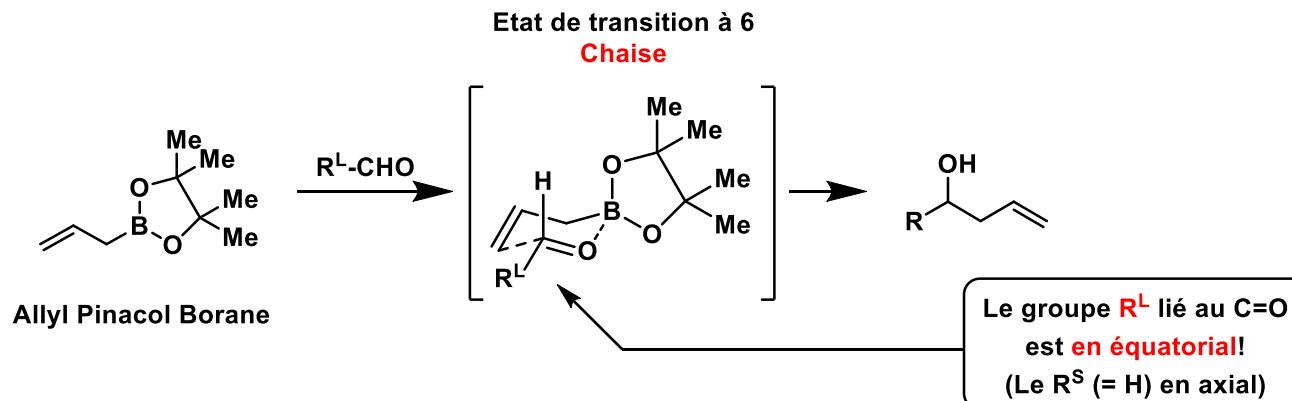
## Réactions ne suivant pas le modèle de F. A: Additions dirigées

### Réduction avec les boranes



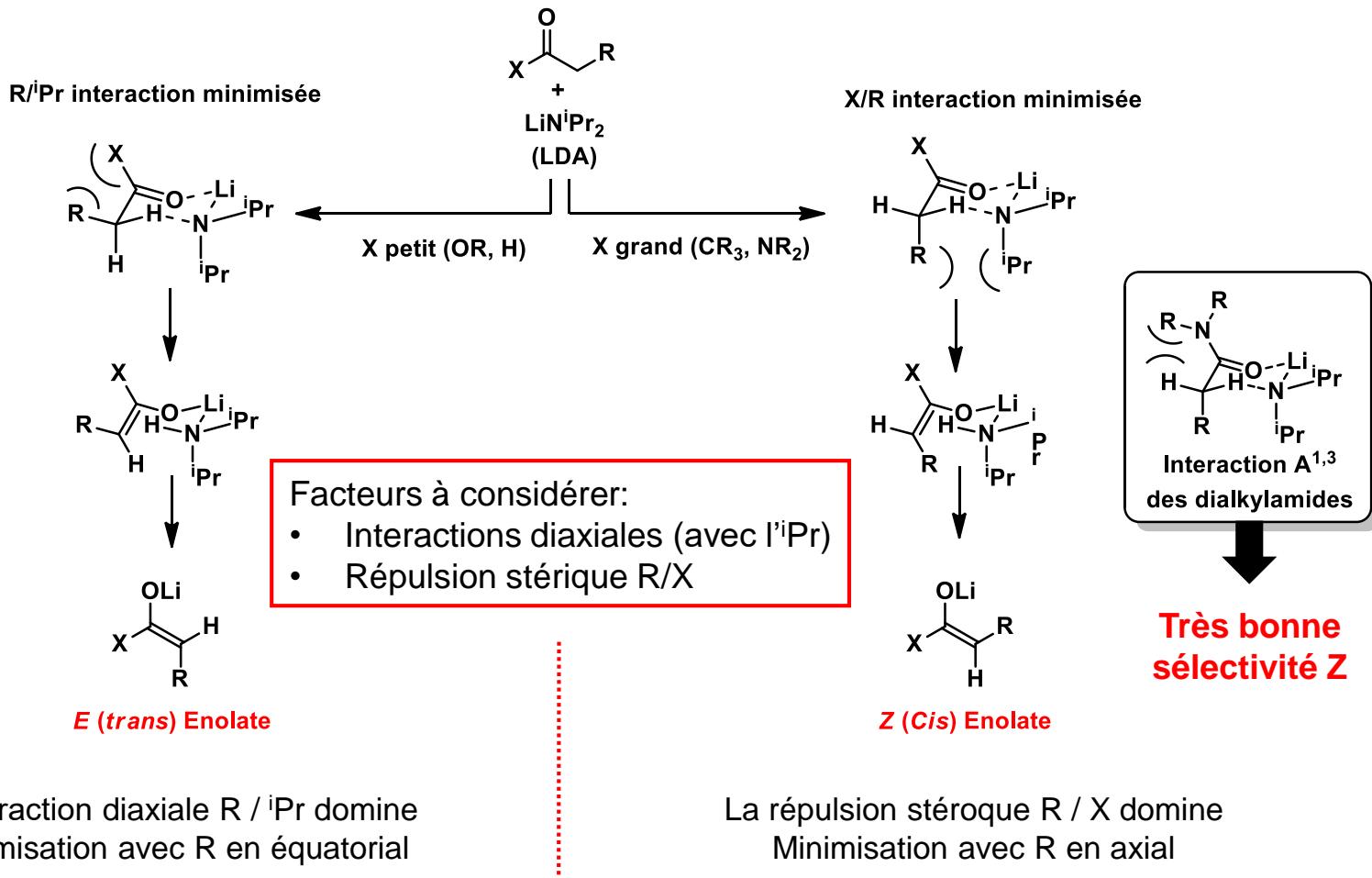
### Cas spécial: Allylation des Carbonyles avec les allyl boranes

Un modèle de type Zimmermann-Traxler est suivi (RL du carbonyle en pseudoéquatorial)



Des méthodes enantiosélectives sont disponibles (Roush, Brown)

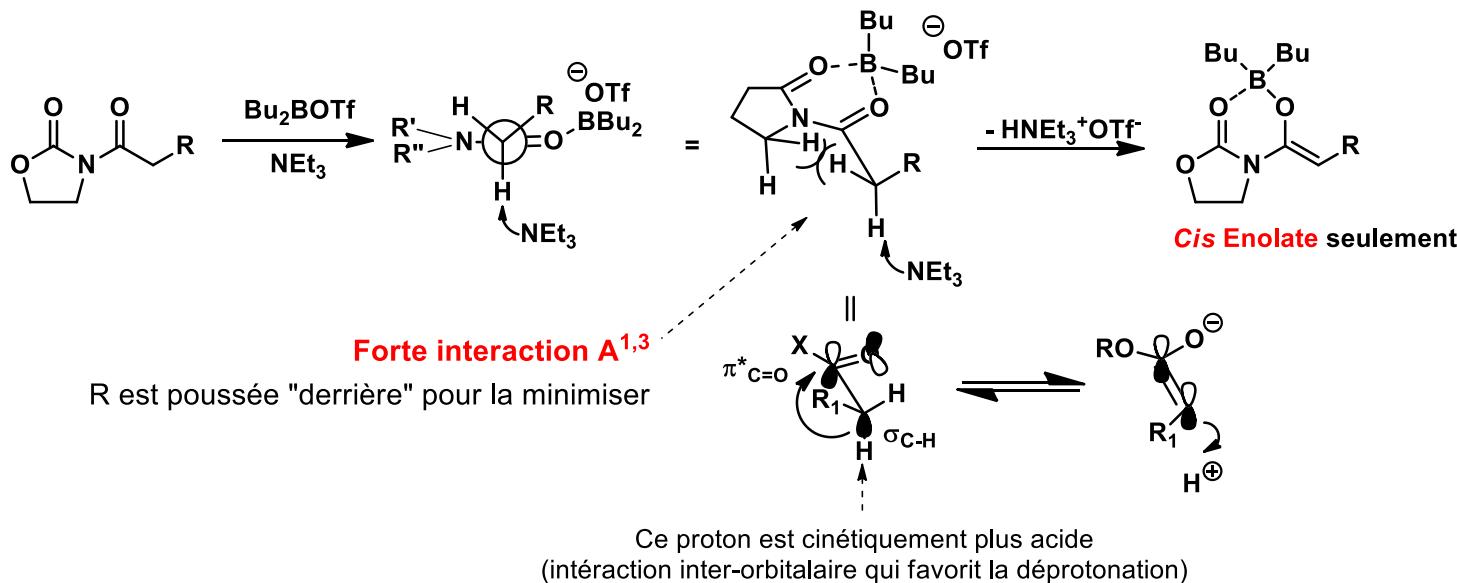
## Stéréosélectivité: contrôle de la géométrie de l'énolate (E vs Z)



### Génération des énolates Z depuis les esters: avec HMPA

(Coordination du Li → Eloignement de l'LDA du substrat: l'interaction diaxale devient moins importante)

## Déprotonation des imides avec $\text{Et}_3\text{N}$ / $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ : Enolisation douce

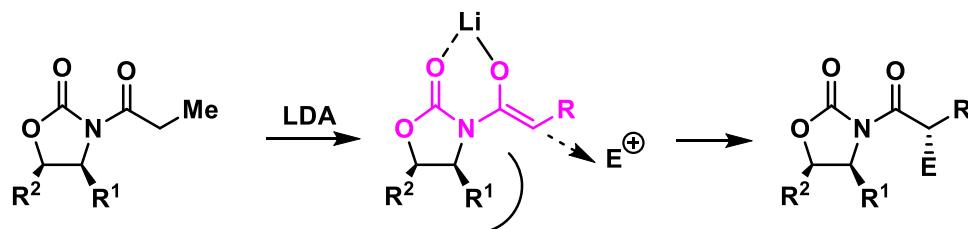


## Utilisation des auxiliaires chiraux aux additions des énolates:

Le groupe énolisable est installé sur un auxiliaire chiral → **Formation d'un énolate chiral**

La réaction d'addition comporte la formation d'un ultérieur centre chiral → **Addition diastéréosélective!**

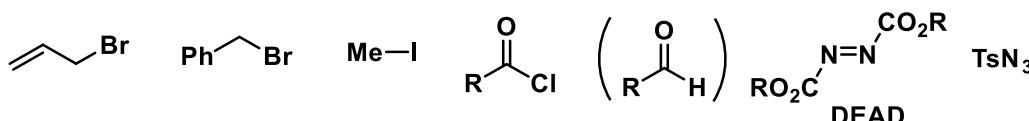
## Auxiliaires d'Evans et Evans-Seebach



Atomes en rose sur le même plan  
Face d' "en-haut" encombrée!  
L'énolate attaque du côté d' "en bas"

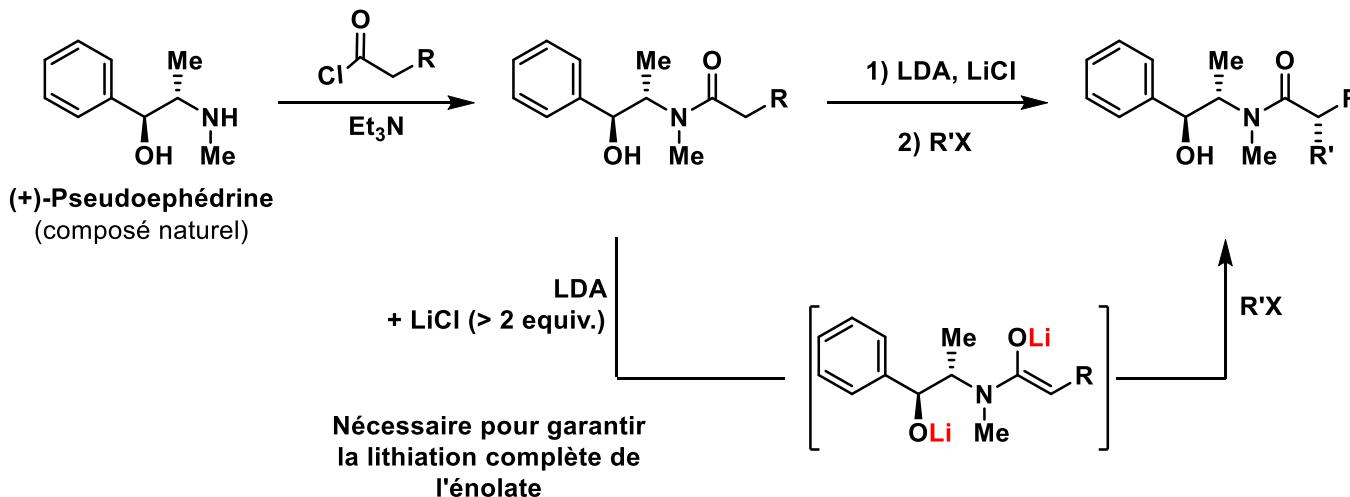
## Quels électrophiles?

L'énolate d'imide étant un nucléophile de force modérée, un électrophile réactif est nécessaire

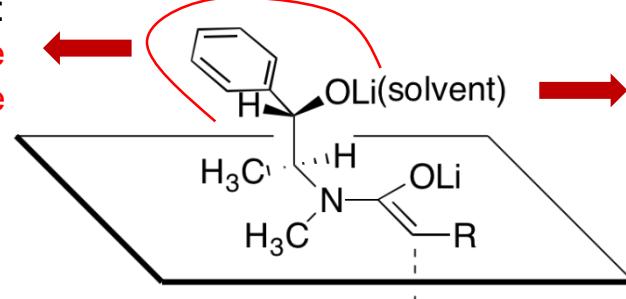


Les halures d'alkyle primaires  
moins réactif du MeI ne sont pas adaptés

## Auxiliaires de Myers



Groupe encombrant:  
La face d'«en haut» de l'énonlate n'est pas accessible



Typiquement THF  
La solvatation de ce Li permet une augmentation de l'encombrement stérique:  
Face d'en haut encore plus blindée!

**Enolate d'amide: Nucléophile fort**  
→ Peut réagir avec les halures primaires et secondaires (et avec les époxides).

R'X  
(halure d'akyle)

**Limitation:**  
Une base forte (LDA) est nécessaire.  
**Enolisation douce pas possible.**

# Réaction aldolique

## Etat de transition cyclique : Modèle de Zimmermann-Traxler

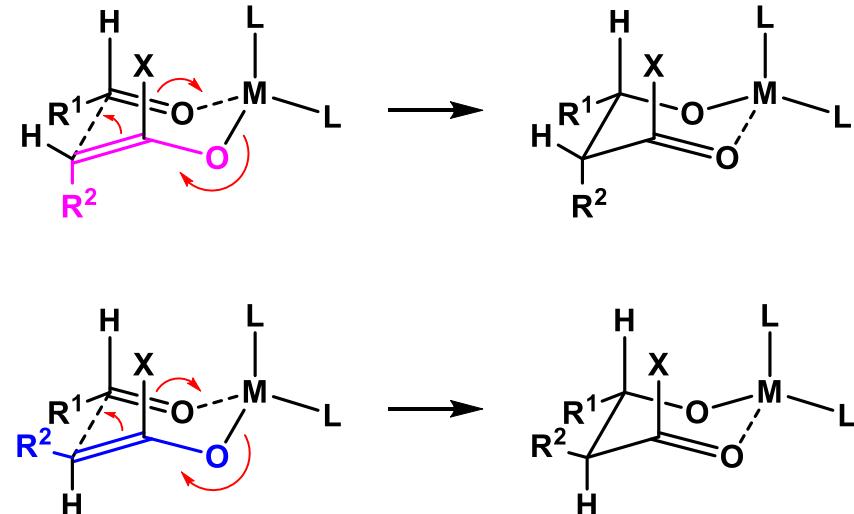
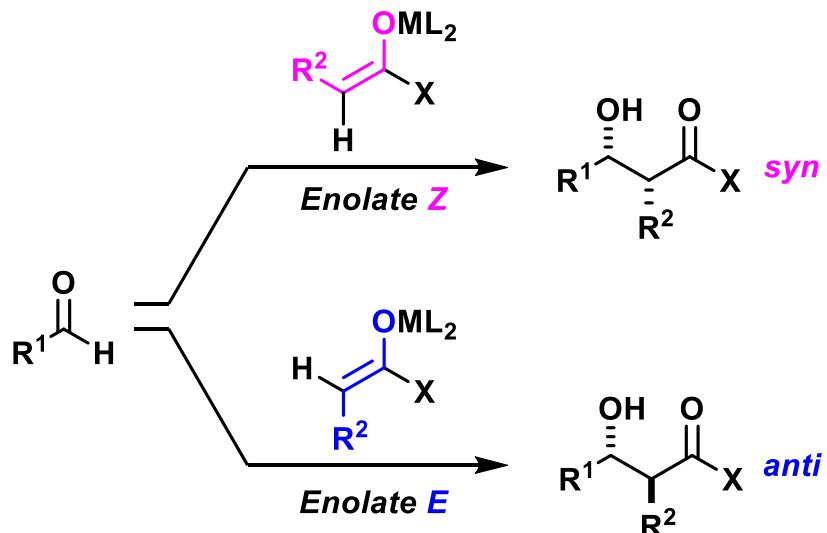
Métal ( $ML_2$ ) de l'énolate coordinativement non saturé: coordination du C=O possible → Réaction dirigée

Etat de transition cyclique à 6 chaînons: conformation en pseudo-chaise

**Aldehyde:** Le groupe  $R^1$  est orienté en équatorial!!

**Enolate:** L'orientation du groupe  $R^2$  est déterminée par la géométrie de l'énolate!!

Réaction stéréospécifique!



Astuce: Pour faciliter vos prévisions, dessinez l'énolate avant d'ajouter le substrat

## Modèle de F.A. et Réaction Aldolique

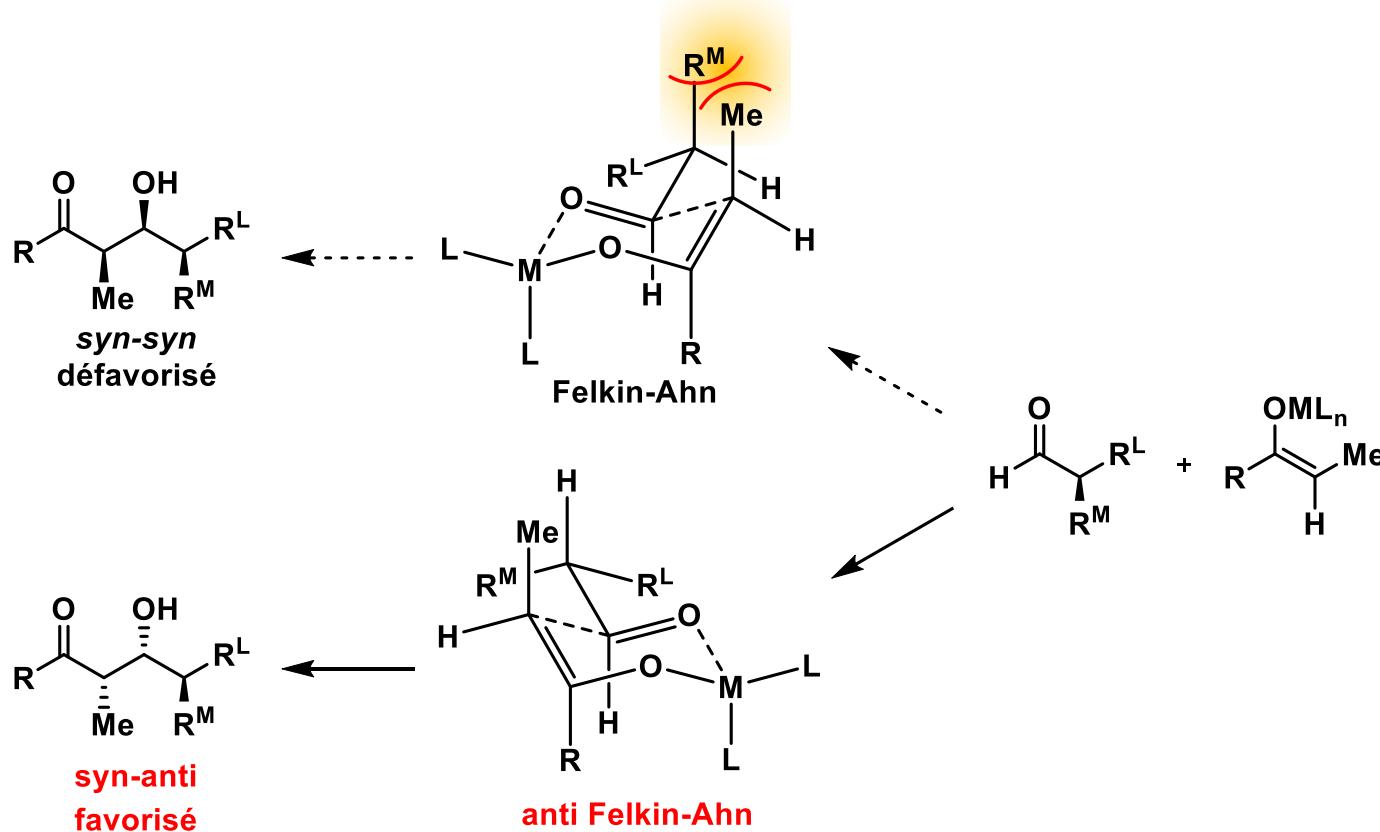
**Attention:** ils ne sont pas toujours compatibles! Par contre le modèle de Z.T. – si possible – est toujours appliqué.

### Enolates E:

Le modèle de Felkin-Anh est suivi

### Enolates Z:

Le modèle de Felkin-Anh ne peut pas être suivi  
(ou pas de F.A. ou syn-pentane → Sélectivité plus faible)

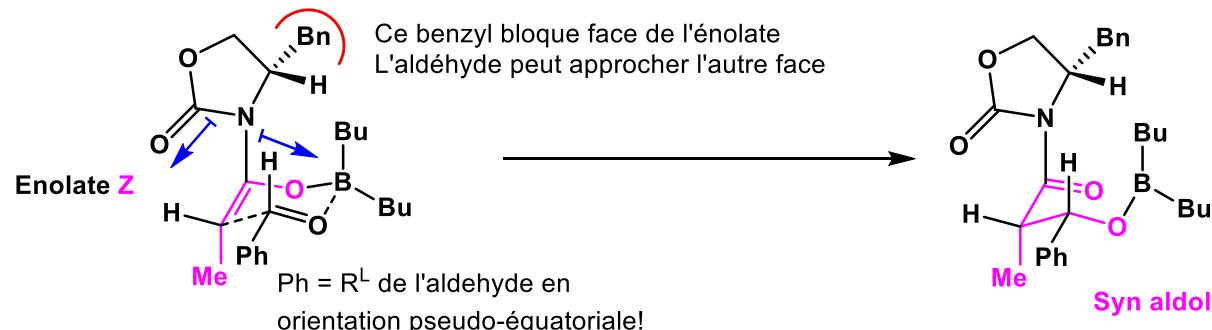


# Réaction aldolique

## Utilisation des auxiliaire d'Evans dans la réaction aldolique Etats de transition

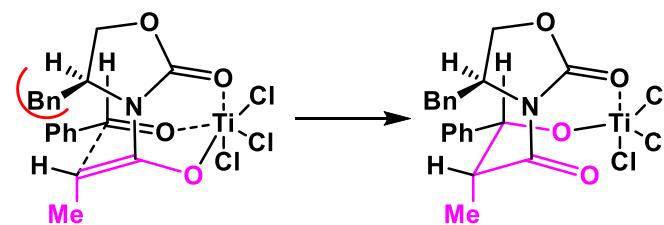
- Evans-Syn

- Chaise (Ph équatorial)
- Minimiser les dipôles
- Aldéhyde opposé à R<sup>1</sup>



- Evans-Syn avec Ti (Crimmins)

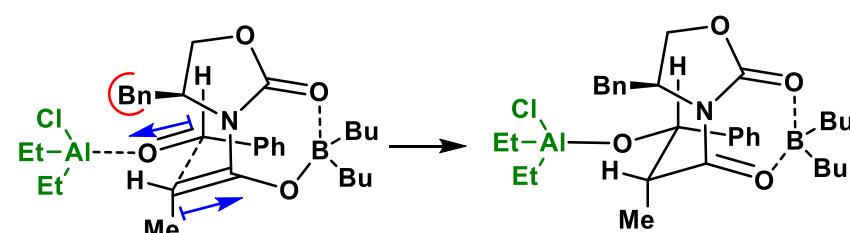
- Enolisation douce possible grâce au TiCl<sub>4</sub>
- 6 sites de coordination sur le Ti
- Chaise
- Tous les carbonyles liés à Ti
- Aldehyde opposé à Bn



Ti oxophilique  
Cl facilement dissociable → Coordination dominant sur la minimisation des dipôles  
Le Ti coordine aussi le C=O de l'auxiliaire!

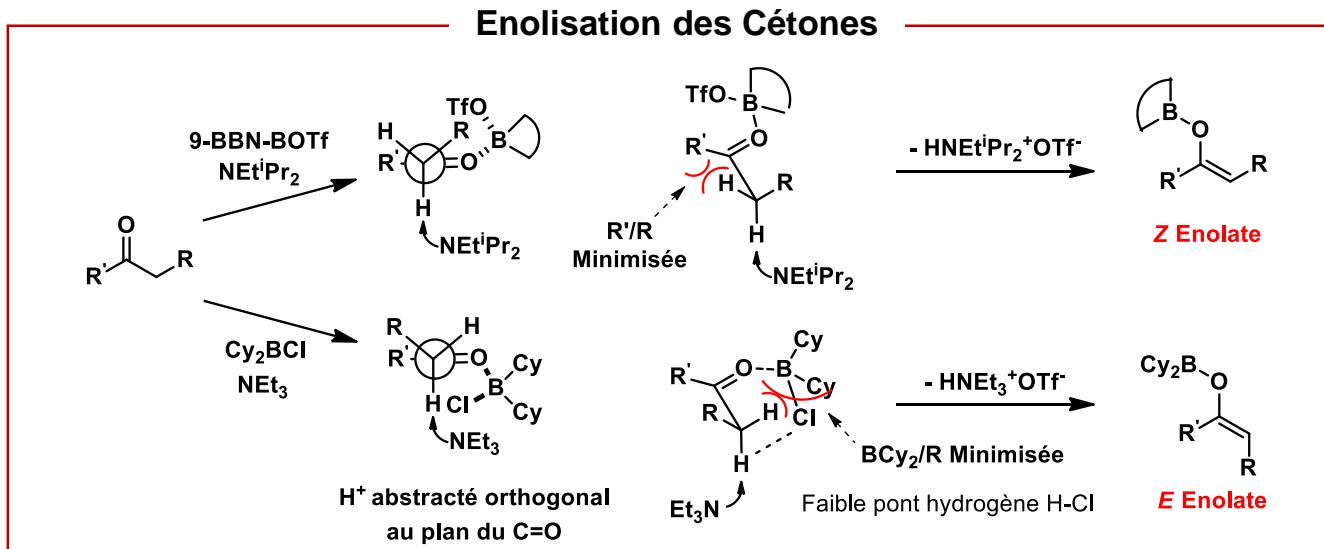
- Evans-Anti

Acide de Lewis fort!  
Coordonne le C=O de l'aldéhyde  
E.d.T. cyclique impossible  
L'aldéhyde d'oriente pour minimiser les dipôles  
sur le côté de l'auxiliare opposé au Bn



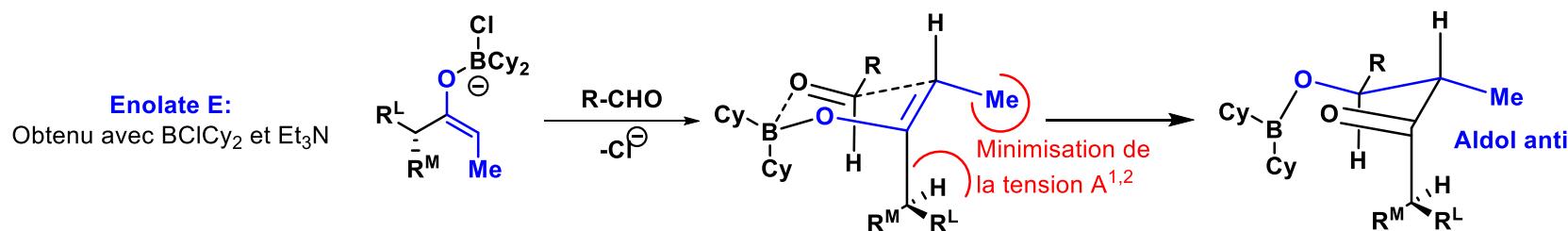
# Réaction aldolique

## Réactions aldoliques avec les énolates des cétones chirales



### Modèle de Z.T. appliqué:

Conformation en pseudo-chaise  
Groupe R de l'aldéhyde en équat.



### Conformation préférentielle des systèmes allyliques:

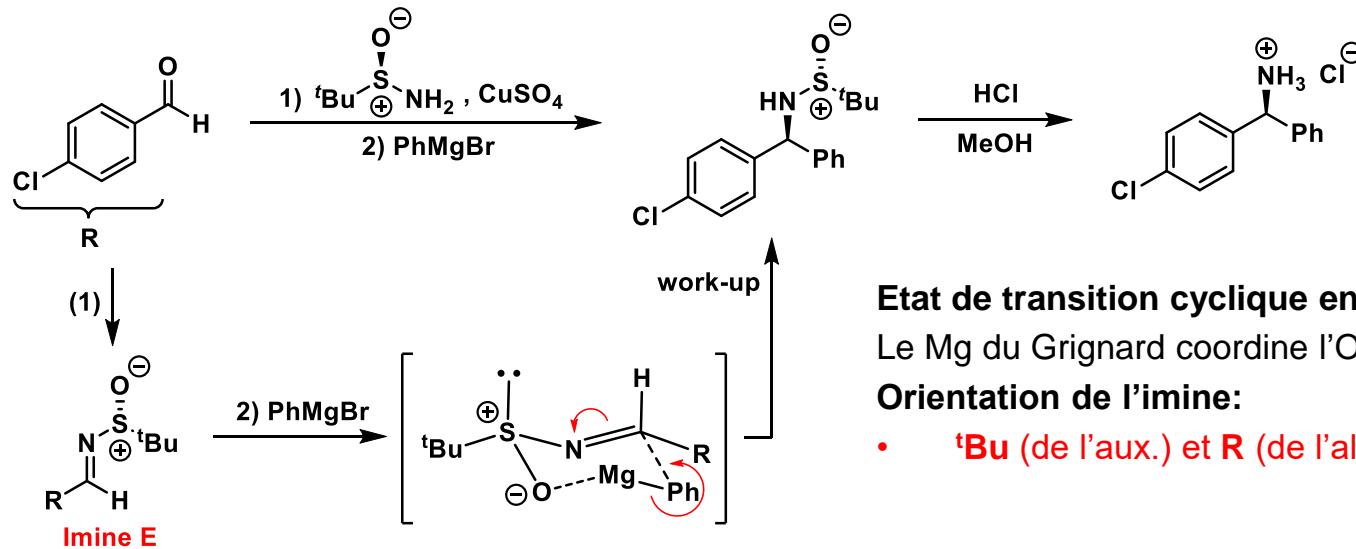
le R<sup>L</sup> orthogonal au C=C: l'aldéhyde peut s'approcher seulement du côté opposé

**Attention: si un centre chiral est présent dans l'aldéhyde aussi → double stéréocontrôle!!**  
(il faut évaluer si FA est suivi ou pas – ZT reste dominant)

# Auxiliaires chiraux impliquant les imines et les énamines

## Sulfinamides chiraux: Les auxiliaires d'Ellman

### Addition de magnésiens (Réactifs de Grignard)



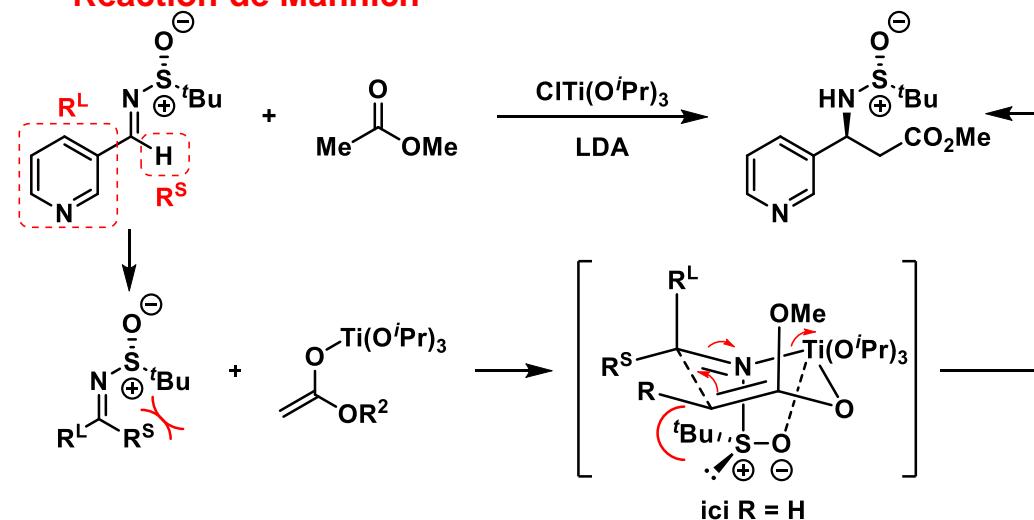
**Etat de transition cyclique en pseudo-chaise**

Le Mg du Grignard coordine l'Oxygène de l'auxiliaire

**Orientation de l'imine:**

- *t*Bu (de l'aux.) et *R* (de l'aldéhyde) en équatorial

### Réaction de Mannich



**Etat de transition cyclique en pseudo-chaise**

Le Ti coordine l'énolate (O) et l'imine (N,O)

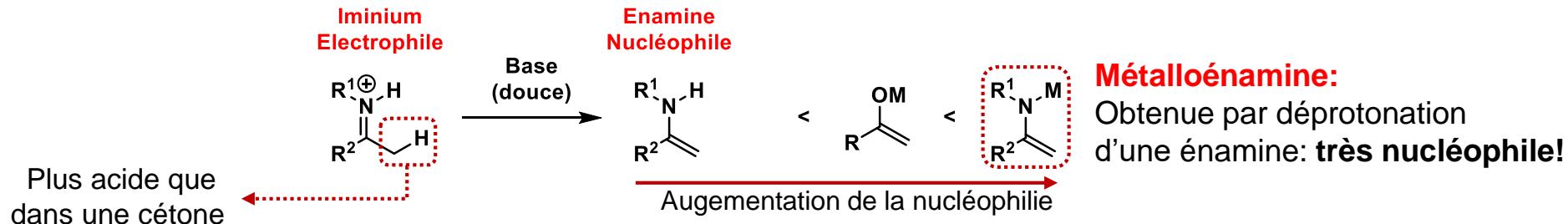
**Orientation de l'imine:**

- Déterminée par le Ti → *R*<sup>L</sup> en axial!
- Souffre en axial → Le *t*Bu bloque une face

Attention à la géométrie de l'énolate

# Auxiliaires chiraux impliquant les imines et les énamines

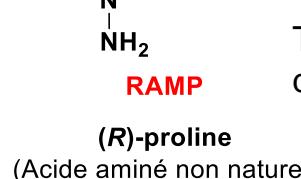
## Chimie des Enamines: Les auxiliaires d'Enders



Hydrazines obtenues à partir de:



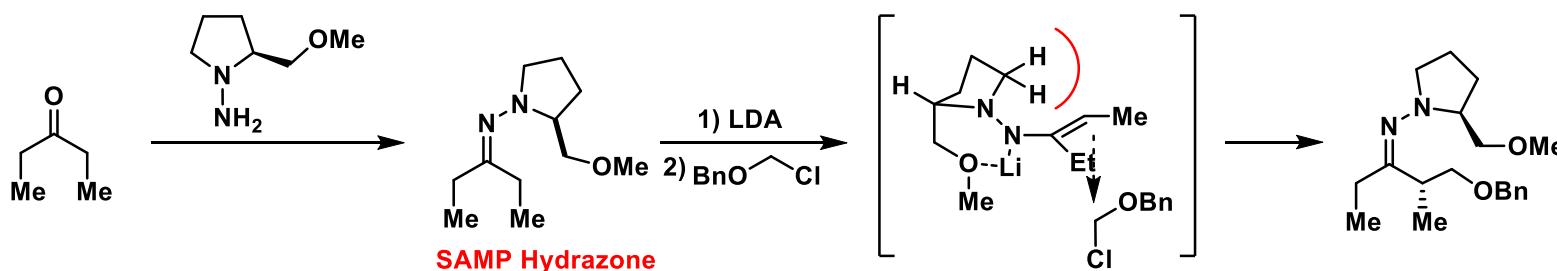
**SAMP**



**RAMP**

Très efficaces pour l'alkylation des cétones (et des aldéhydes)

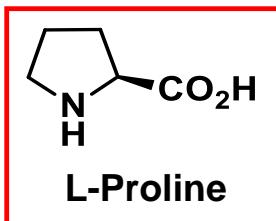
**(S)-Proline**  
(Acide aminé non naturel)



- Li-énamide, très réactive
- Li en trans de l'énamide pour minimiser l'effet stérique
- L'électrophile attaque la face opposée au groupe CH<sub>2</sub> de la pyrrolidine.

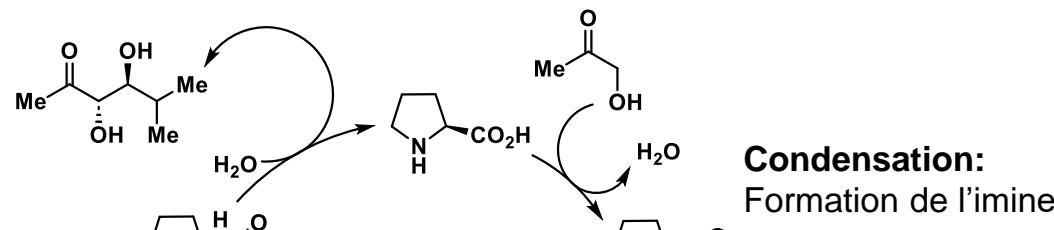
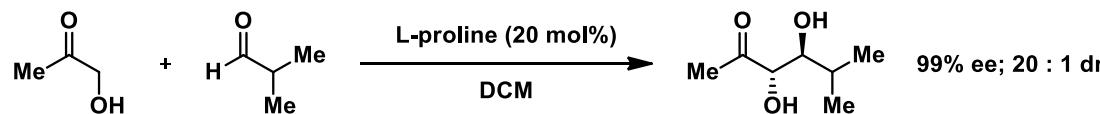
# Auxiliaires chiraux impliquant les imines et les énamines

## Aldol et Mannich organocatalytiques avec la proline



- Utilisée comme **catalyseur** pour la réaction aldolique et de Mannich
- Comporte la formation en situ d'un énamine:  
**Réaction aldolique directe:** l'énamine ne doit pas être isolée
- Etat de Transition cyclique** (liaisons hydrogène impliquées).

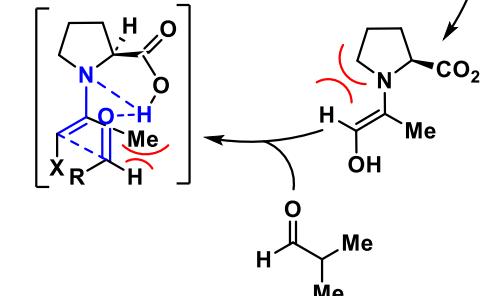
### Ex.: Aldolisation intermoléculaire catalysée par la proline (List)



Attaque nucléophile:

Une liaison H dirige l'aldehyde sur  
une face de l'enamine

(A remarquer: Modèle de ZT appliqué)

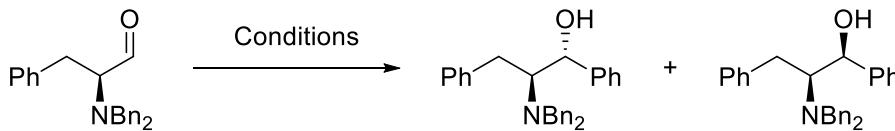


Enamine E:  
Minimisation des répulsions

# Exemple d'exercice d'examen

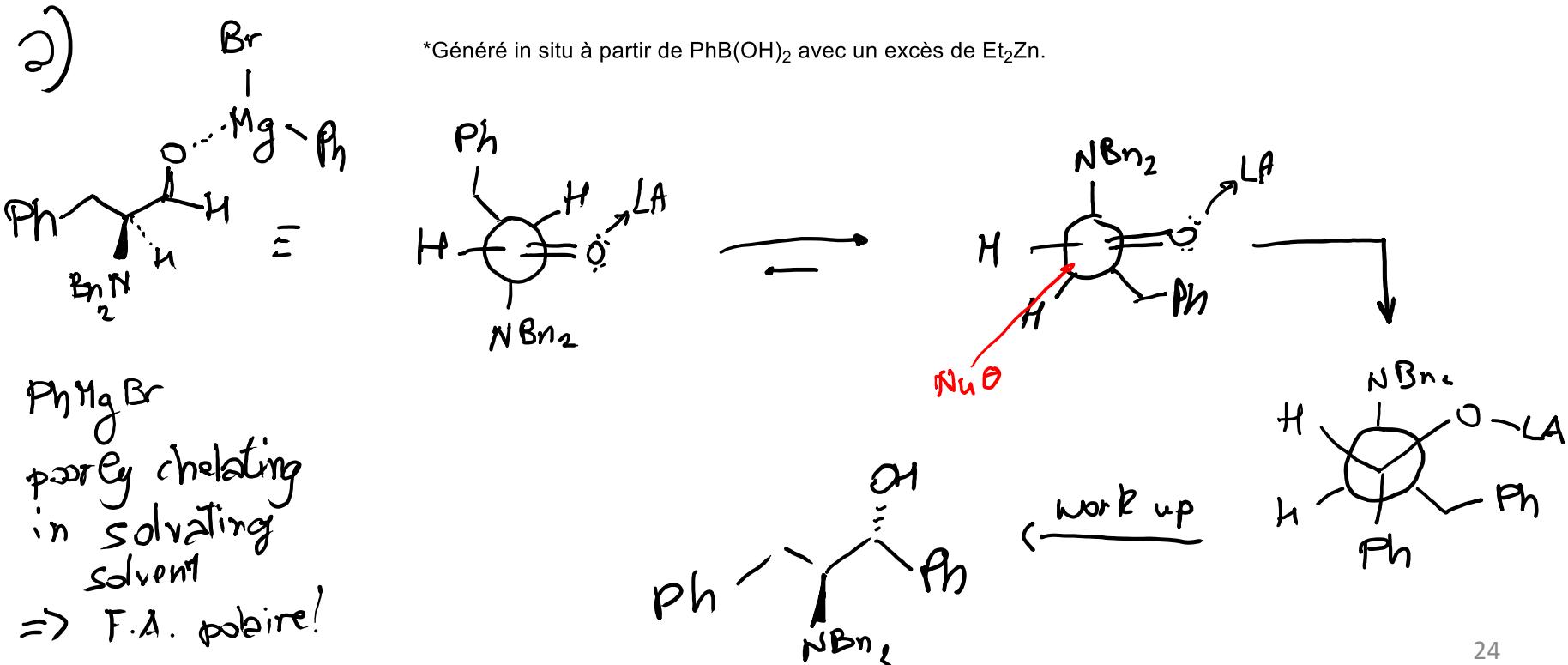
## Exercice R.2

A l'aide des modèles qui mieux conviennent, rationalisez la différente sélectivité observée dans les conditions réactionnelles proposées.



- |   |    |    |
|---|----|----|
| a) Avec PhMgBr, Et <sub>2</sub> O, 0 °C | 97 | 3  |
| b) Avec PhZnEt*, Toluene, 0 °C          | 5  | 95 |

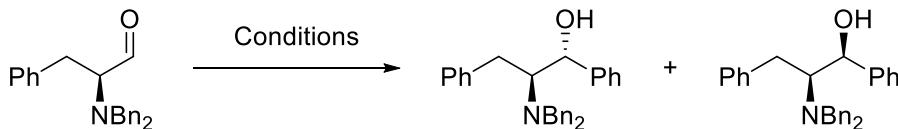
\*Généré in situ à partir de PhB(OH)<sub>2</sub> avec un excès de Et<sub>2</sub>Zn.



## Exemple d'exercice d'examen

### Exercice R.2

A l'aide des modèles qui mieux conviennent, rationalisez la différente sélectivité observée dans les conditions réactionnelles proposées.



a) Avec PhMgBr, Et <sub>2</sub> O, 0 °C	97	3
b) Avec PhZnEt*, Toluene, 0 °C	5	95

\*Généré in situ à partir de PhB(OH)<sub>2</sub> avec un excès de Et<sub>2</sub>Zn.

b)  
 Zn strongly chelating  
 PhMe = non solvating  
 Solvent  
 $\Rightarrow$  Cram Chelate

