

# **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 Stéréosélectivité*

### **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*

# Stéréosélectivité dans la synthèse des alcènes

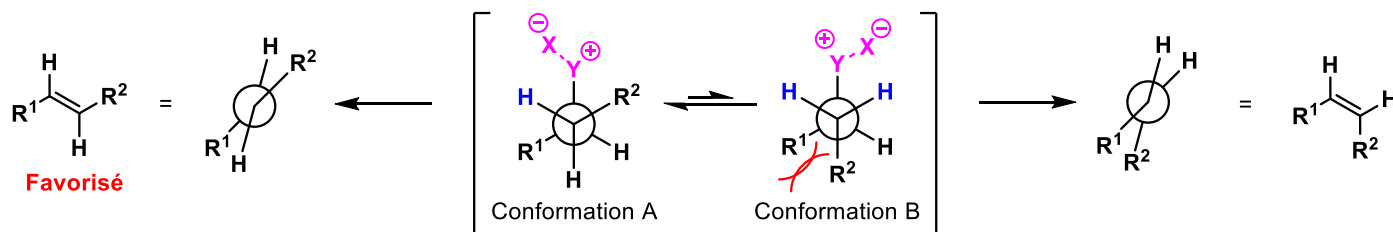
## Méthodes de synthèses des oléfines

- Impliquant des réaction d'éliminations: **Elimination anti** ( $E_2$ ) vs **Elimination syn** ( $E_i$ )

La géométrie de la C=C est déterminée pas le mécanisme

**$E_2$  anti:** intermoléculaire, conformation antipériplanaire requise

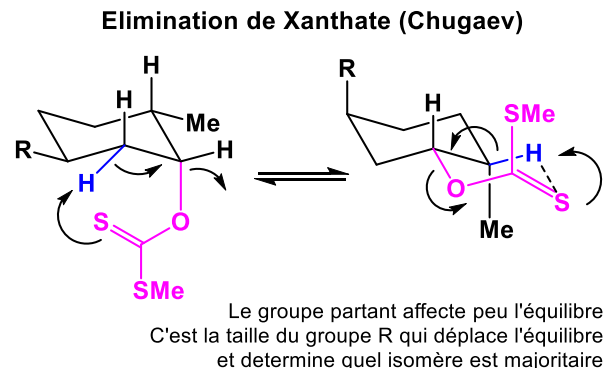
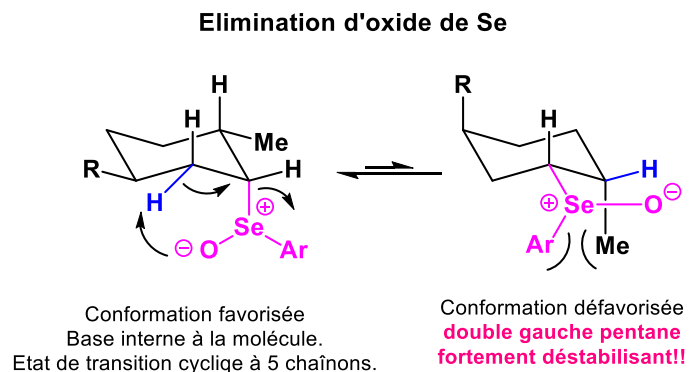
**$E_i$  syn:** intramoléculaire, **conformation gauche requise**



Group partant en gauche par rapport au  $\beta$ -H

La répulsion gauche R<sup>1</sup> vs R<sup>2</sup>, favorise la conformation A

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

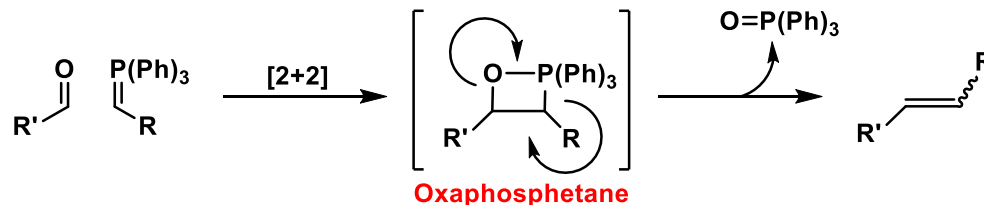


# Stéréosélectivité dans la synthèse des alcènes

## Méthodes de synthèses des oléfines

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

### Reaction de Wittig



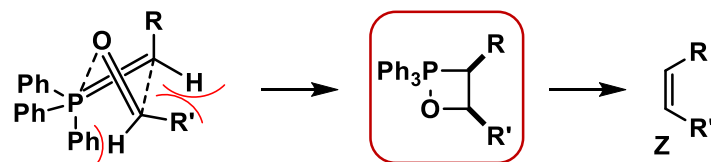
### Sélectivité Z vs E: Effet du groupe R

- R = Alkyl → **Ylure non stabilisée:** Le produit **Z** est majoritaire
- R = Polaire (attracteur d'électrons, par ex. CO<sub>2</sub>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!

R = Alkyl: **Les effets stériques dominant**



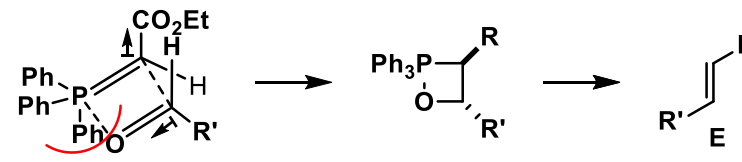
E.d.T. croisé  
Minimisation des  
répulsion stériques

Oxaphosphétane **cis**:

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

Possibilité de trapper l'intermédiaire ouvert par un électrophile!

R = EWG: **Les interaction dipolaires dominant**



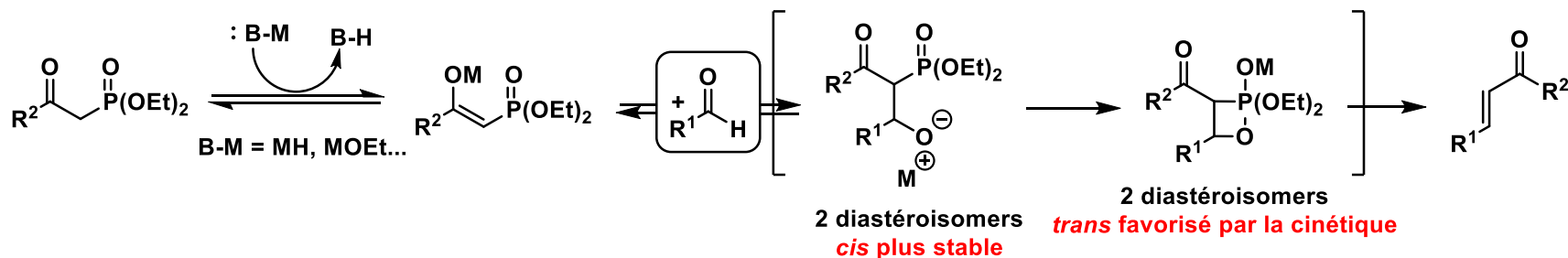
E.d.T. planaire

Repulsion stérique P(Ph)<sub>3</sub> vs O=C  
mais la minisation de la résultante des dipôles domine

# Stéréosélectivité dans la synthèse des alcènes

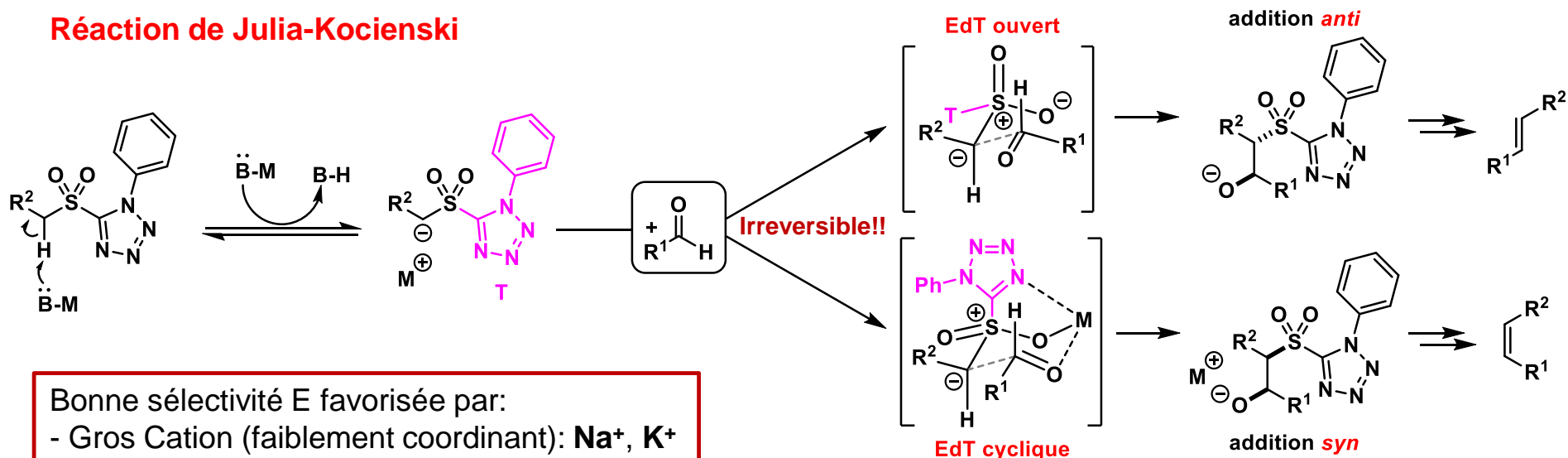
## Réaction de HWE

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



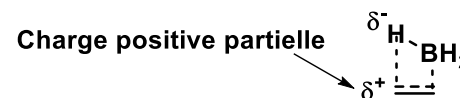
Bonne sélectivité E favorisée par:

- Gros Cation (faiblement coordonnant): **Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>**
- Solvant polaire (non protique): **THF, DME**
- Additif (HMPA, Crown-ether...)

## 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-Markovnikov)



Stabilisation du  $\delta^+$

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

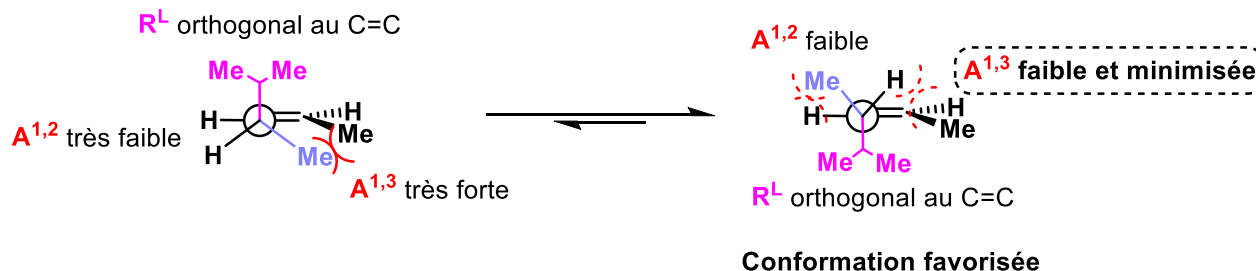
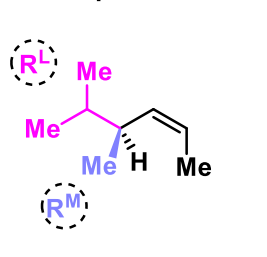
- Problème 2: (Dia)stéréosélectivité → Deux Facteurs à considérer

- Face d'attaque de la C=C: Effets stérique des substituants allyliques
- Encombrement stérique du réactif de B (par ex.  $\text{BH}_3$  vs 9-BBN)

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

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

Exemple: alcène Z

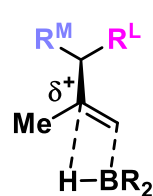
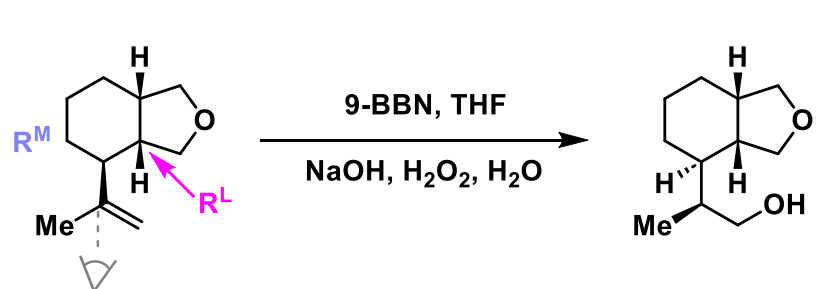


Face "d'en bas" encombrée par le  $R^L$   
L'alcène attaque par sa face "d'en haut"

# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréosélectivité

## Hydroboration - Oxydation

Exemple (des séances d'exercices):



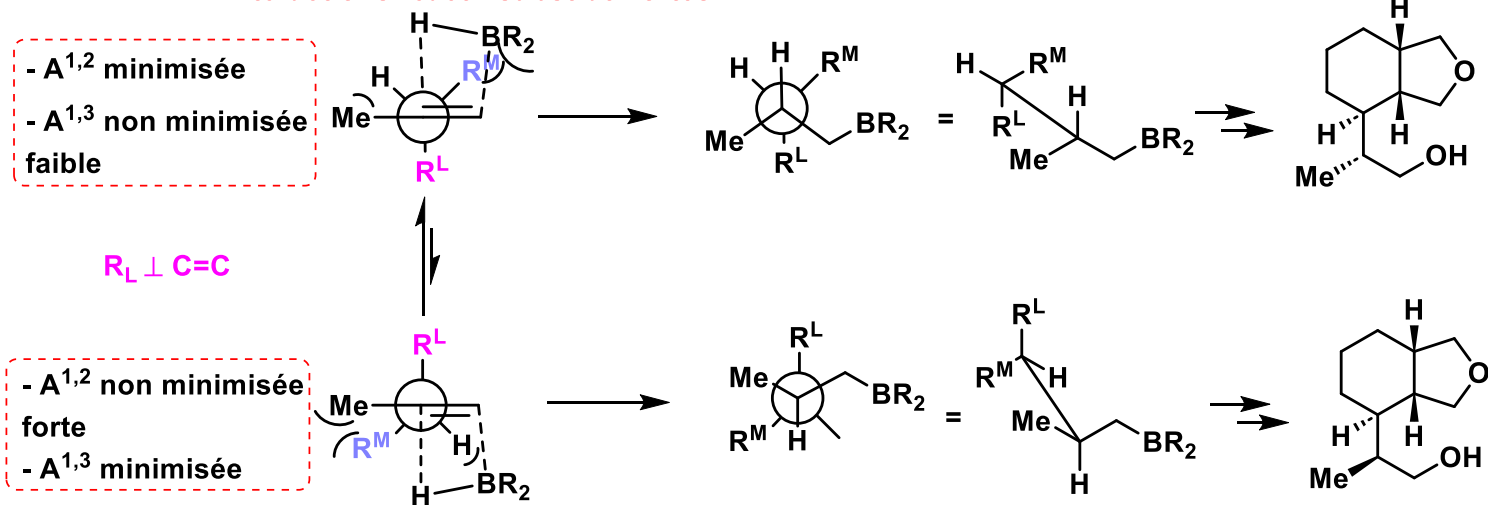
### Régiosélectivité:

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

### Stéréosélectivité:

Analyse conformationnelle + effet stérique du borane

### interactions réactif-substrat: fortes



### interactions réactif-substrat: minimisées

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

## Epoxidation – Réactions dirigées

Oxidants vus pendant le cours: **Péroxoacides** (ex. mCPBA)

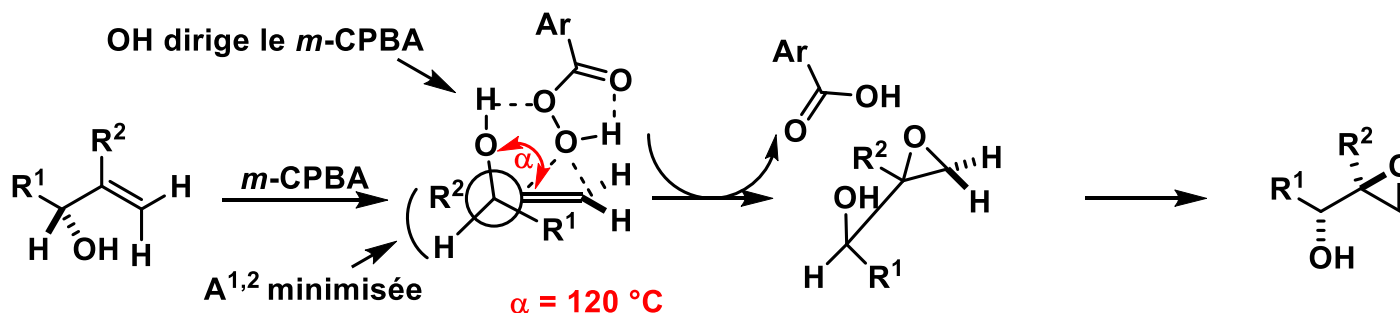
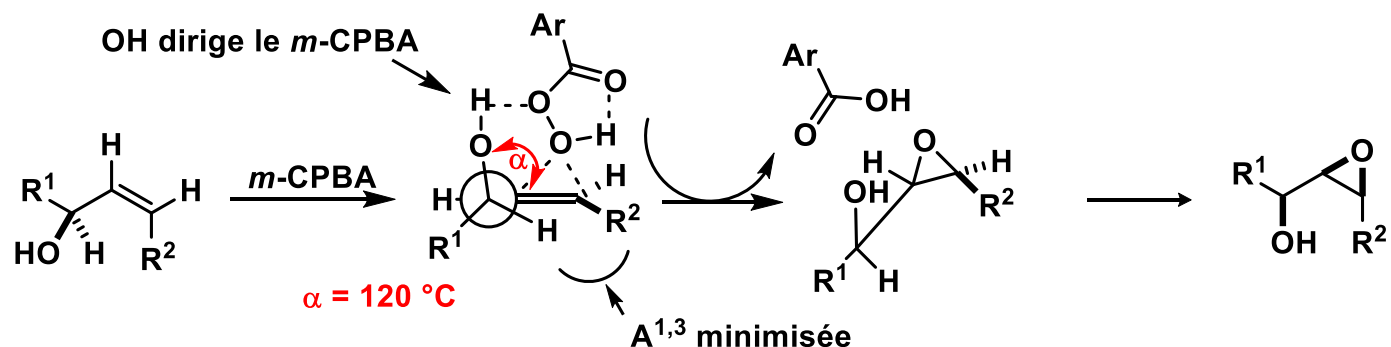
**(Hydro)peroxides + Catalyseur** (ex. VO(acac)<sub>2</sub>, Ti-tartrate)

### Important!

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

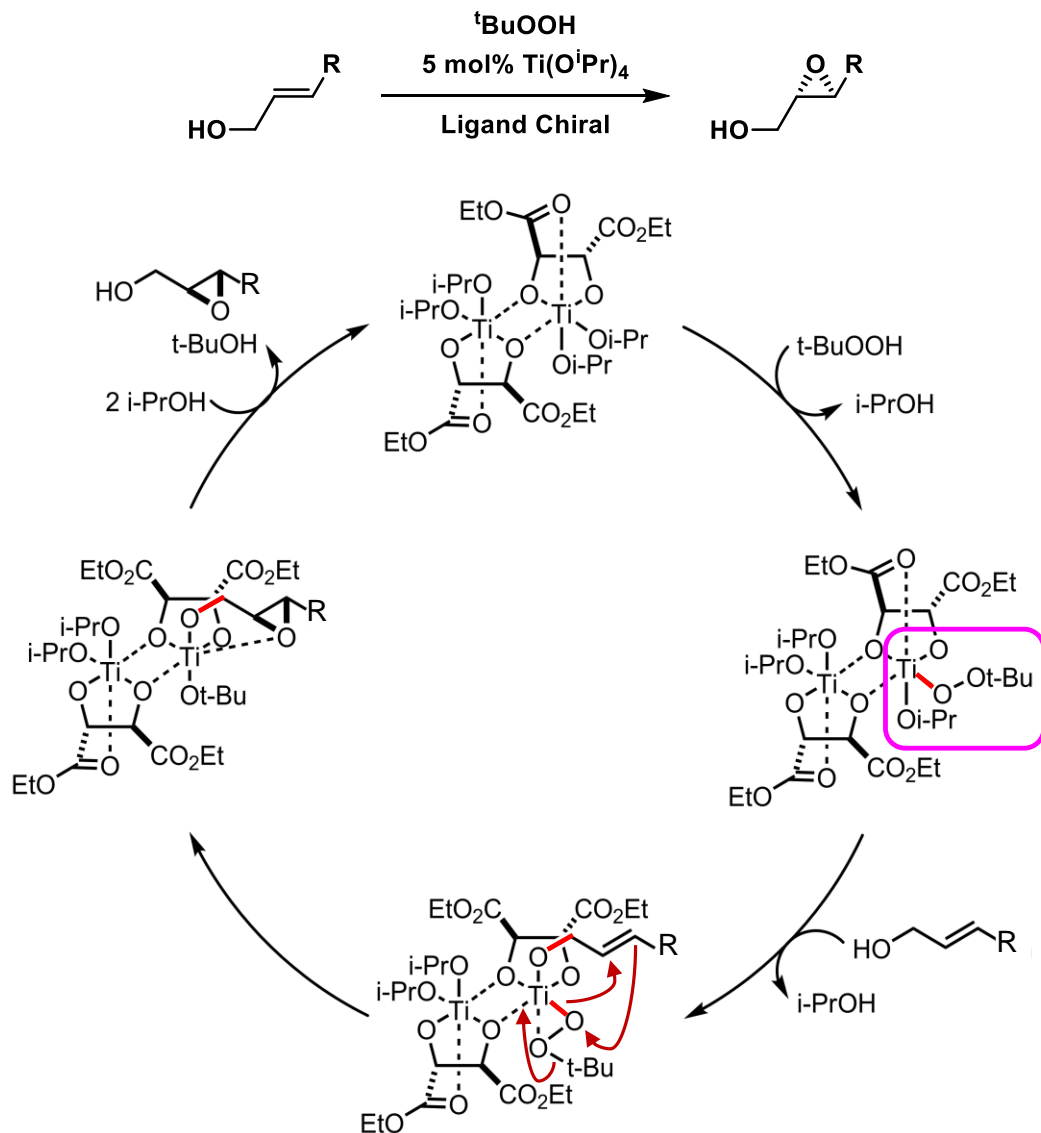
Conséquences:

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



## Epoxidation – Réactions dirigées

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

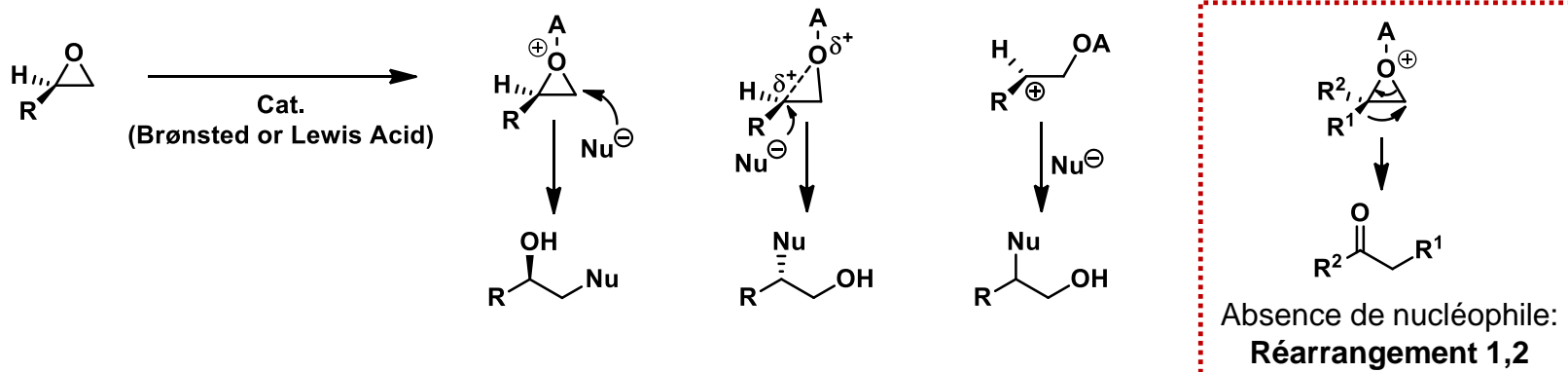




# Fonctionnalisation des alcènes: Régio et Stéréosélectivité

## Ouverture des époxydes

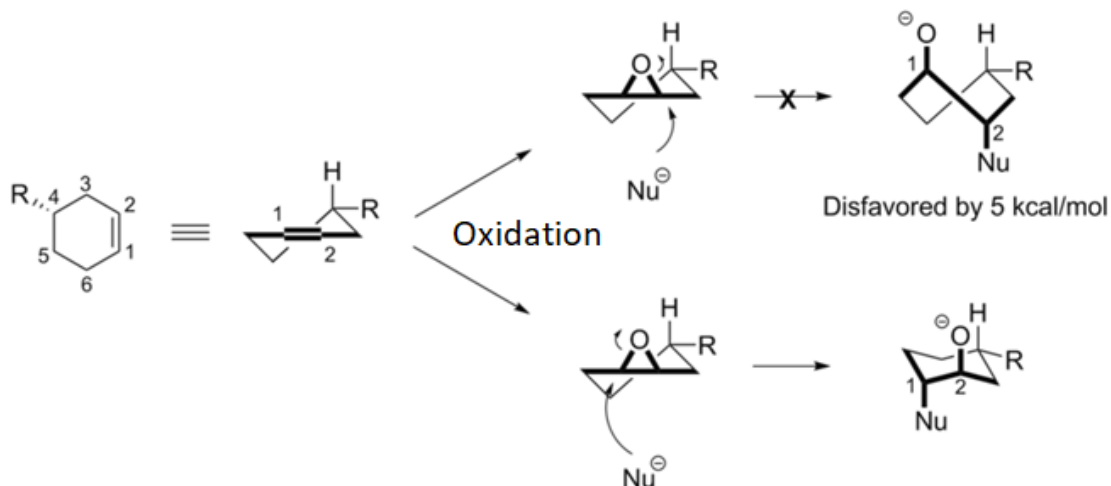
Selon la structure du substrat, la force du catalyseur, les propriétés du nucléophile, et le solvant l'ouverture a lieu sur la position **la moins ou la plus encombrée** et procède par **inversion ou perte de la stéréochimie**.



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

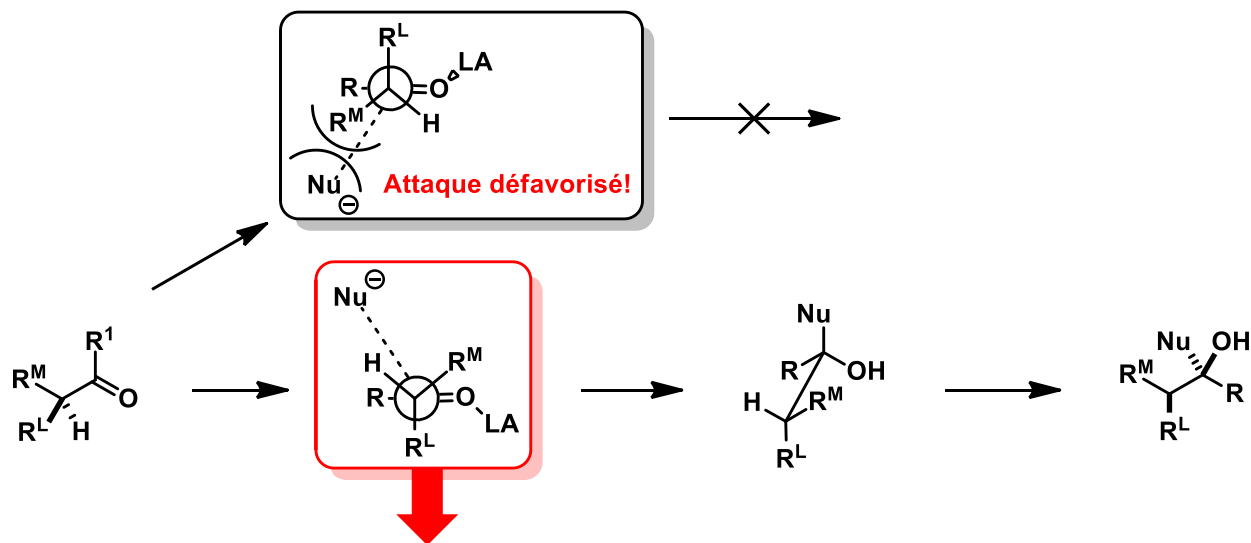
Les **dérivés électrophiles** du cyclohexène réagissent stéréo-sélectivement avec les nucléophiles pour former les produits d'addition trans-diaxiale

Sont concernés: **Époxydes, imines, ions halonium, chélates à 6 chaîons des composés carbonyliques**



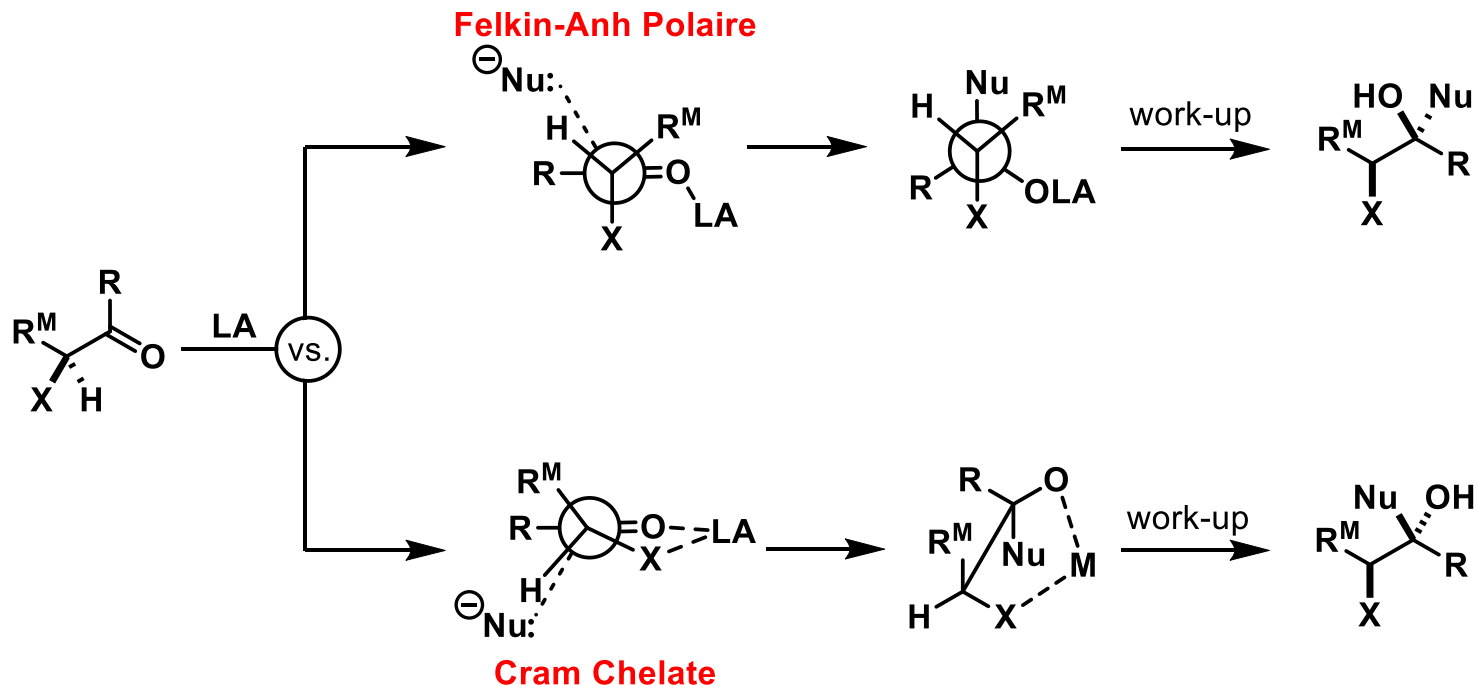
Addition de nucléophiles aux carbonyles avec un centre chiral en alpha:

### Modèle de Felkin-Ahn



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

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



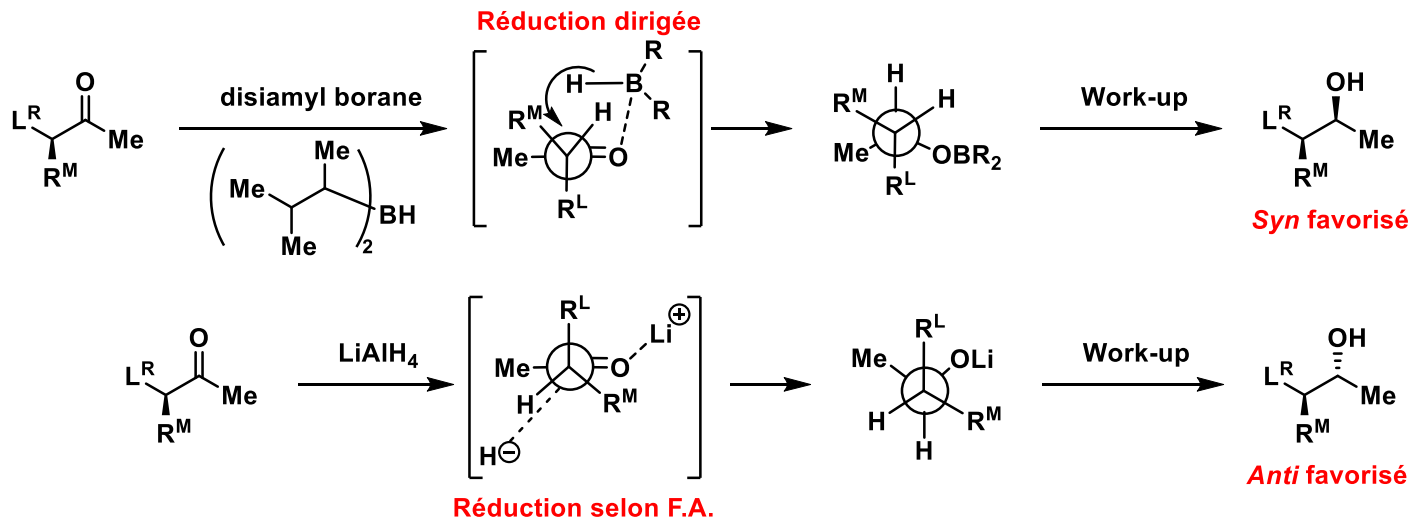
#### Facteurs favorisant la chelation:

- **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 >> autres

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

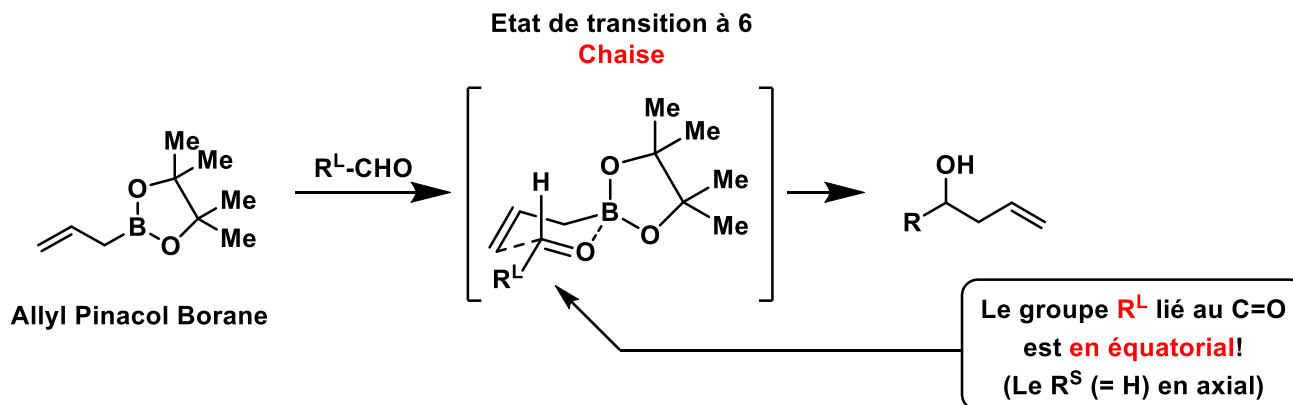
## Réactions ne suivant pas le modèle de F. A: Additions dirigées

### Réduction avec les boranes



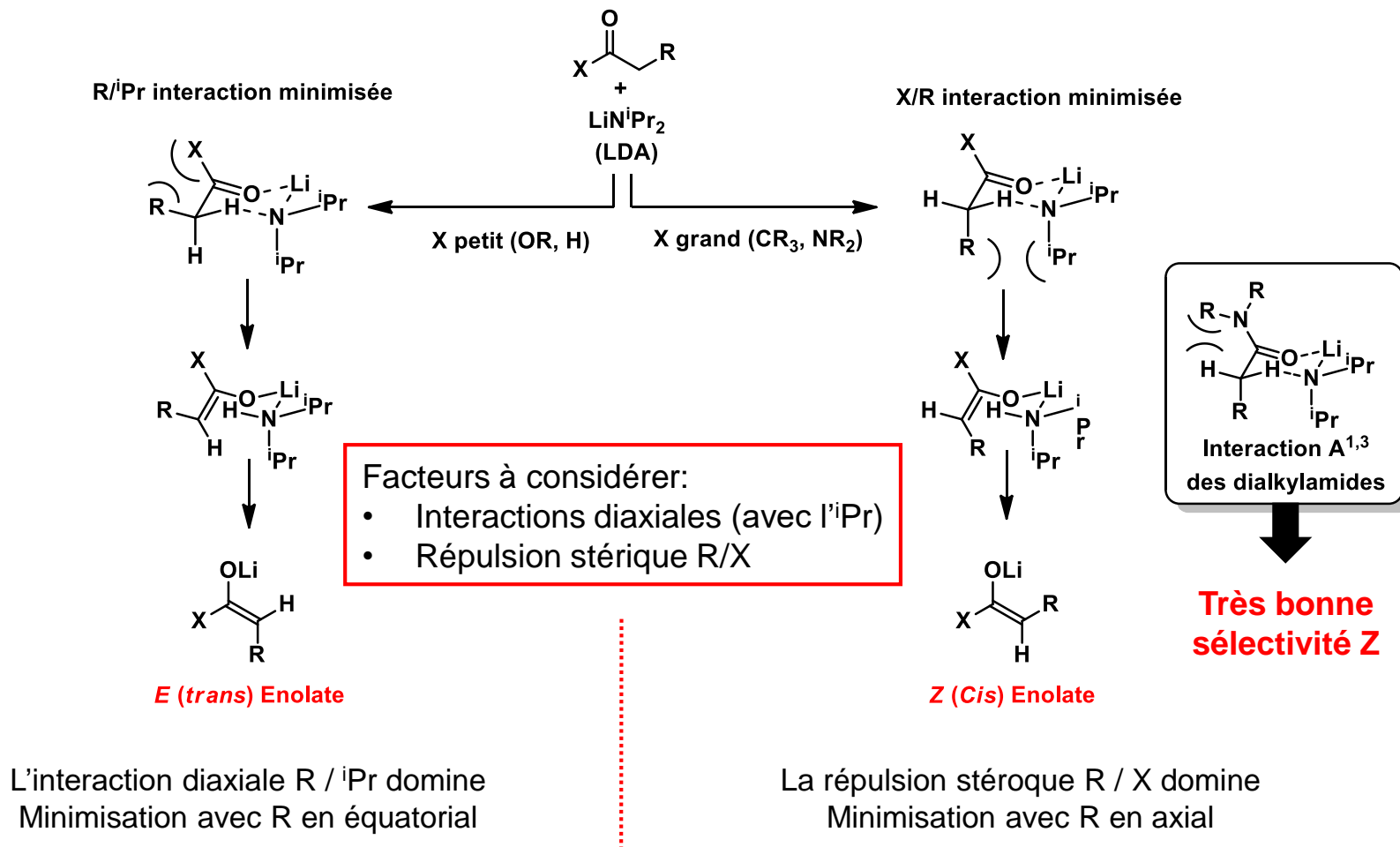
### Cas spécial: Allylation des Carbonyles avec les allyl boranes

Un modèle de type Zimmermann-Traxler est suivi ( $\text{R}^L$  du carbonyle en pseudoéquatorial)



Des méthodes énantiosélectives sont disponibles (Roush, Brown)

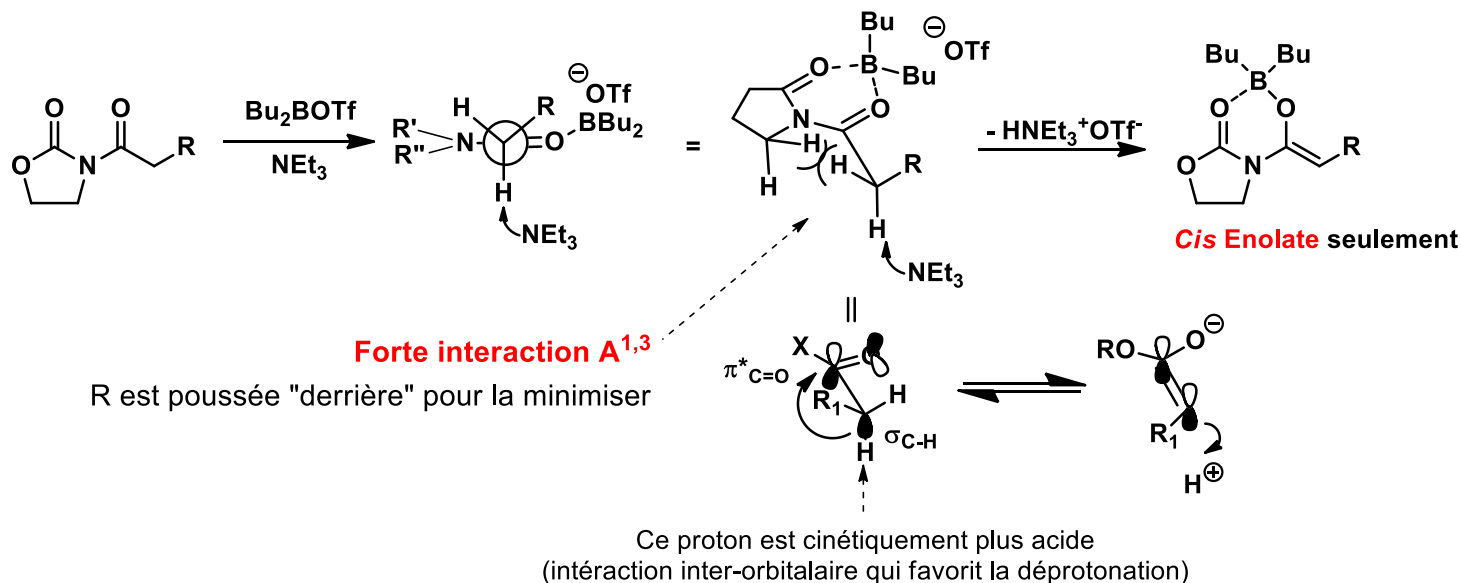
## Séréosélectivité: contrôle de la géométrie de l'énolate (E vs Z)



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

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

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

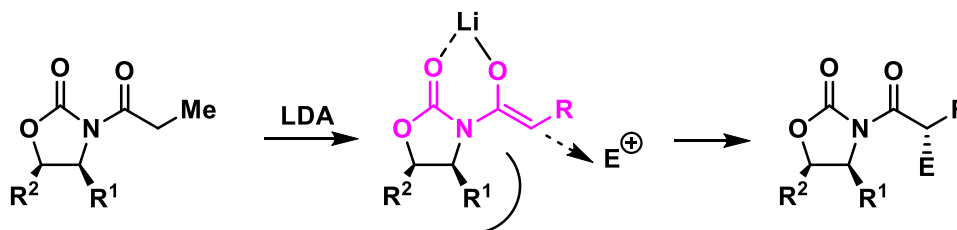


### Utilisation des auxiliaires chiraux aux additions des énolates:

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!**

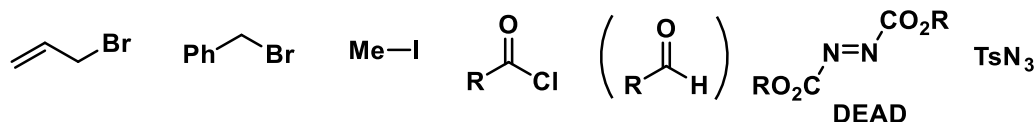
### Auxiliaires d'Evans et Evans-Seebach



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

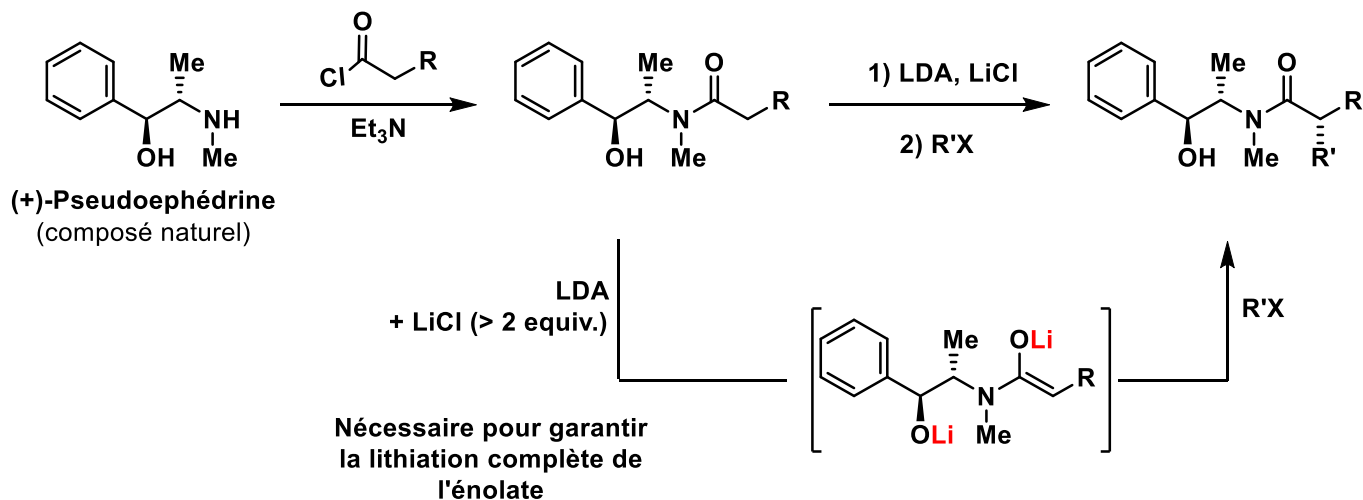
### Quels électrophiles?

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

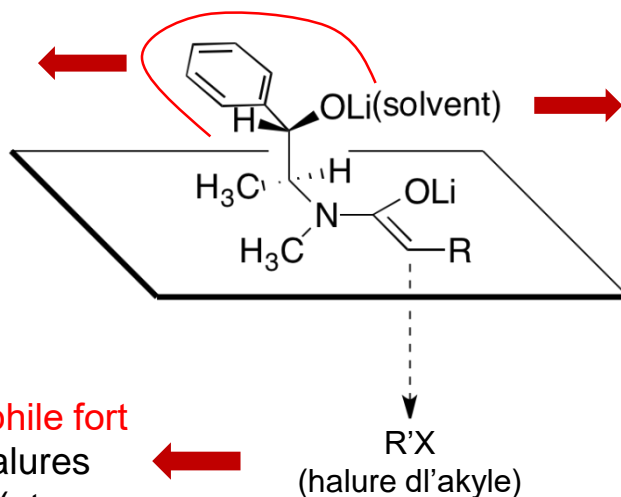


Les halures d'alkyle primaires  
moins réactif du MeI ne sont pas adaptés

## Auxiliaires de Myers



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



Typiquement THF  
 La solvation 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 époxydes).

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



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

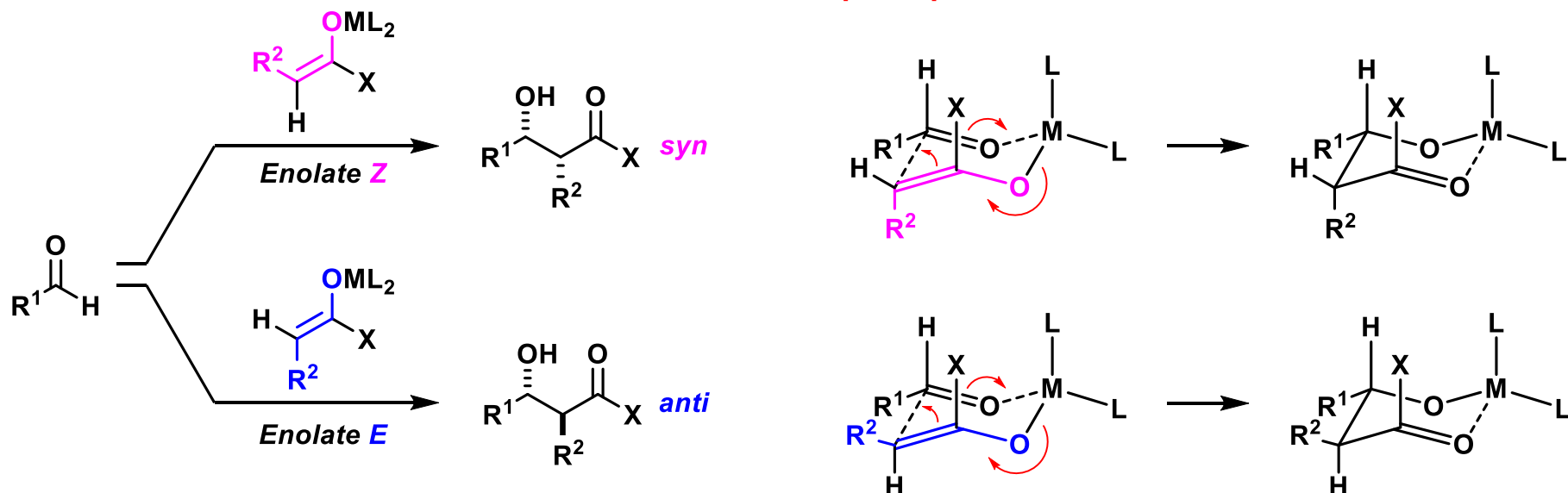
Métal ( $ML_2$ ) de l'énolate **coordinativement non saturé**: coordination du C=O possible → **Réaction dirigée**

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

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

**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

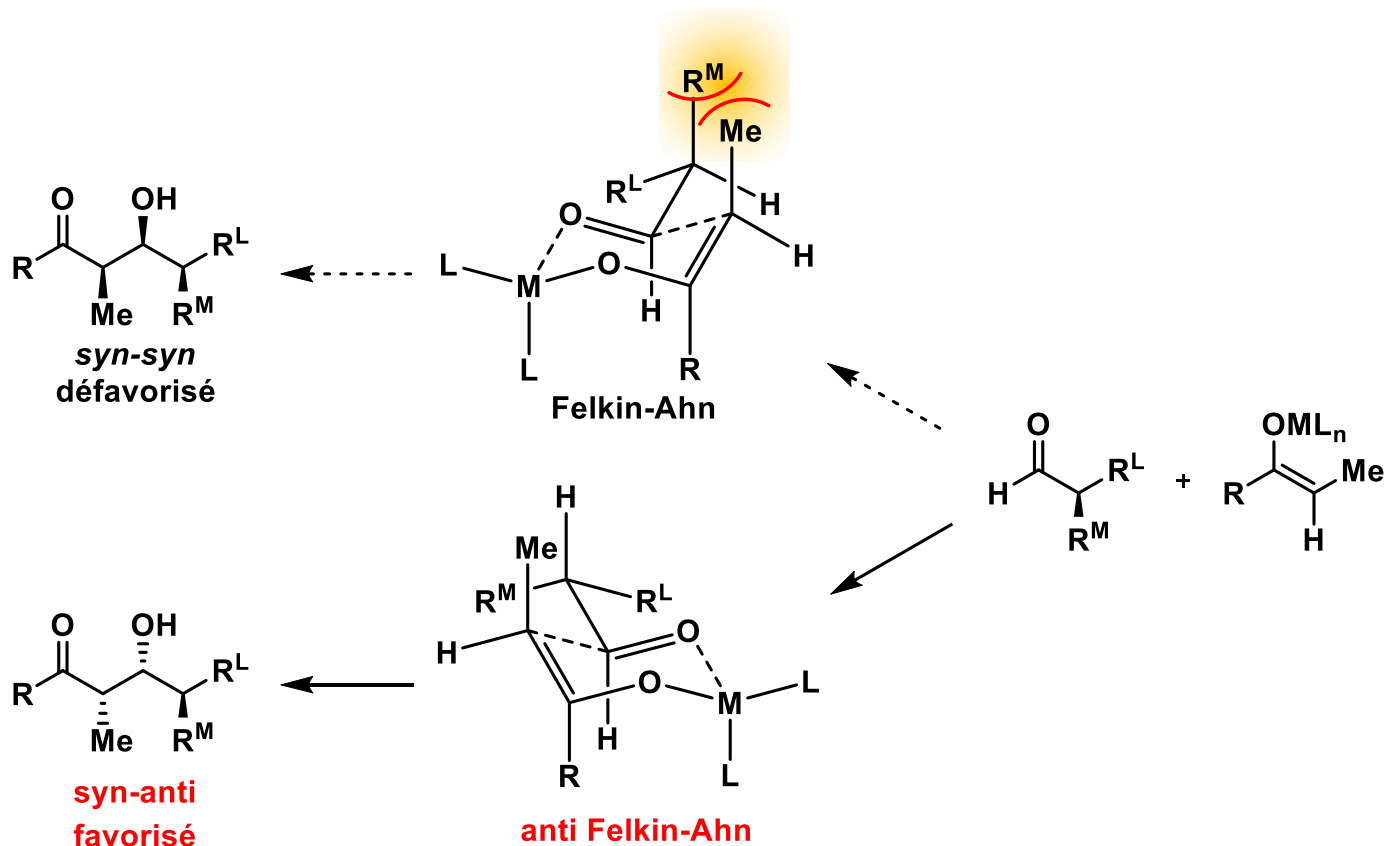
**Attention:** ils ne sont pas toujours compatibles! Par contre le modèle de Z.T. – si possible – est toujours appliqué.

### 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)

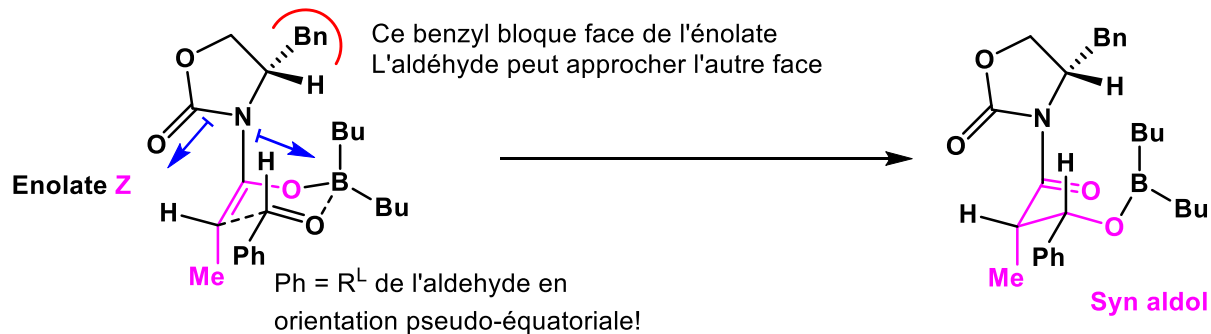


## Utilisation des auxiliaire d'Evans dans la réaction aldolique

### Etats de transition

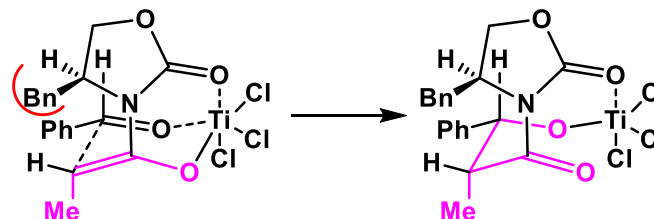
#### Evans-Syn

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



#### Evans-Syn avec Ti (Crimmins)

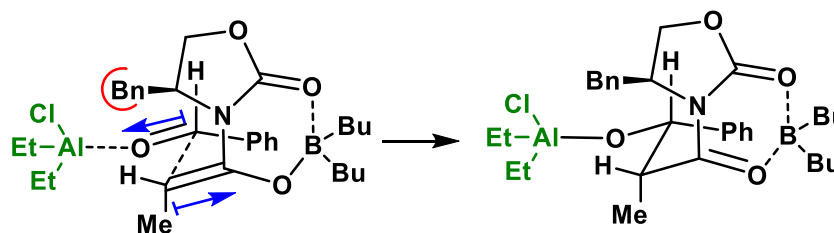
- Enolisation douce possible grâce au TiCl<sub>4</sub>
- 6 sites de coordination sur le Ti
- Chaise
- Tous les carbonyles liés à Ti
- Aldéhyde opposé à Bn



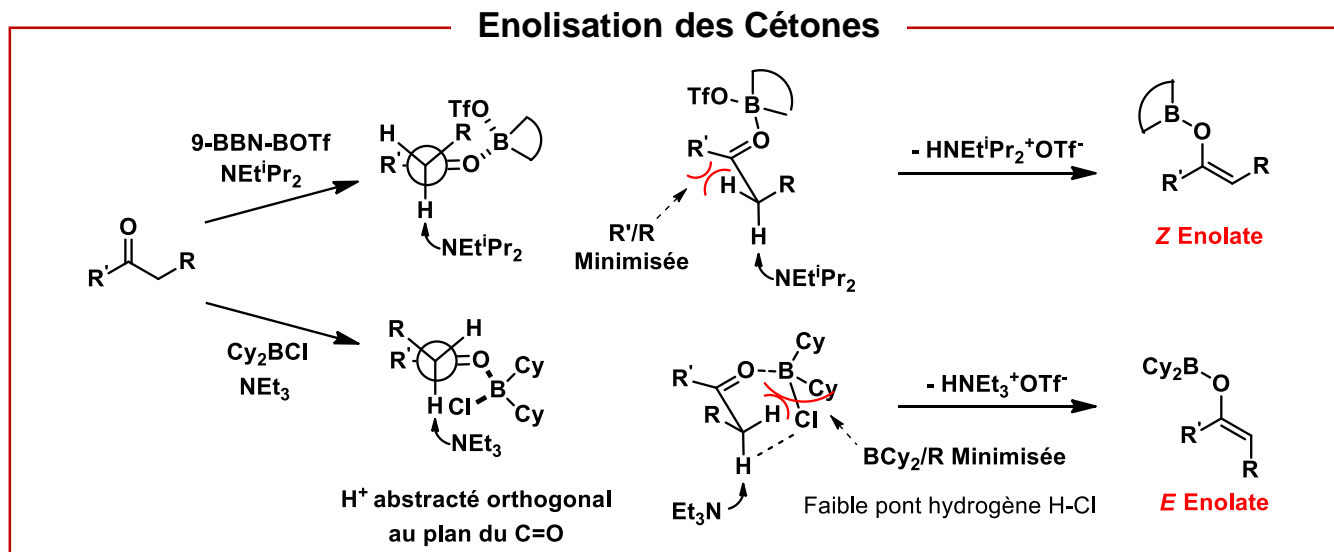
Ti oxophilique  
Cl facilement dissociable → Coordination dominant sur la minimisation des dipôles  
Le Ti coordine aussi le C=O de l'auxiliaire!

#### Evans-Anti

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

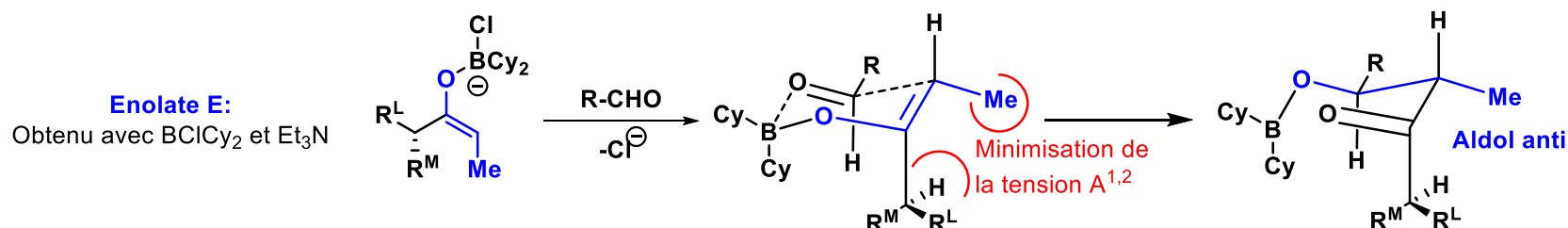


## Réactions aldoliques avec les énolates des cétones chirales



### Modèle de Z.T. appliqué:

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



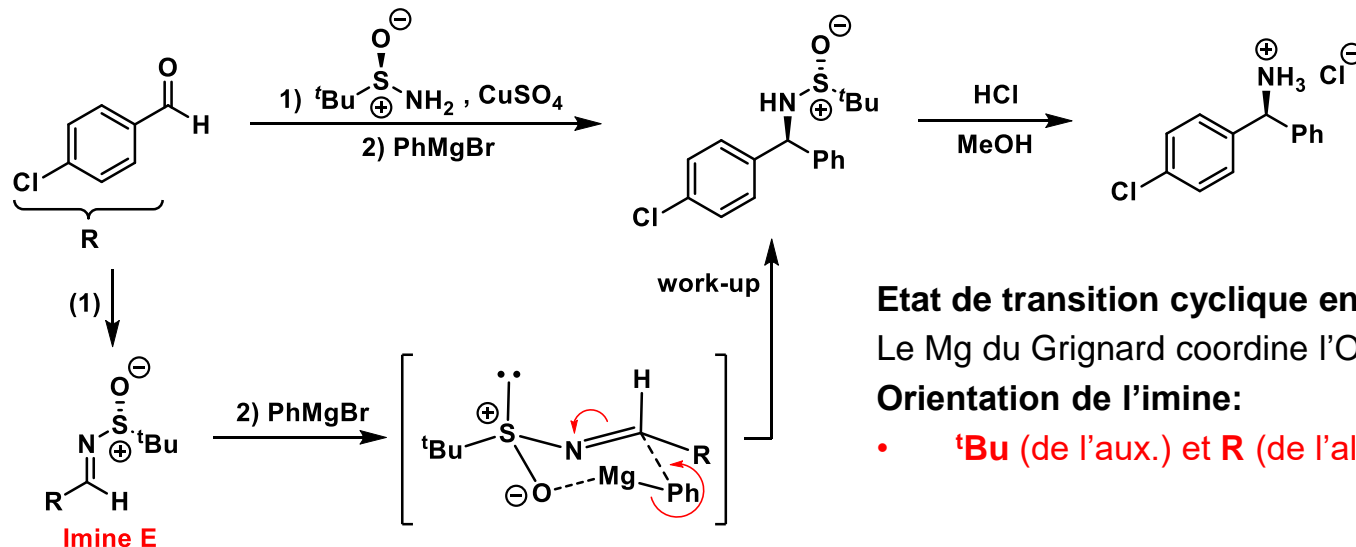
### Conformation préférentielle des systèmes allyliques:

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)

## Sulfonamides chiraux: Les auxiliaires d'Ellman

### Addition de magnésiens (Réactifs de Grignard)



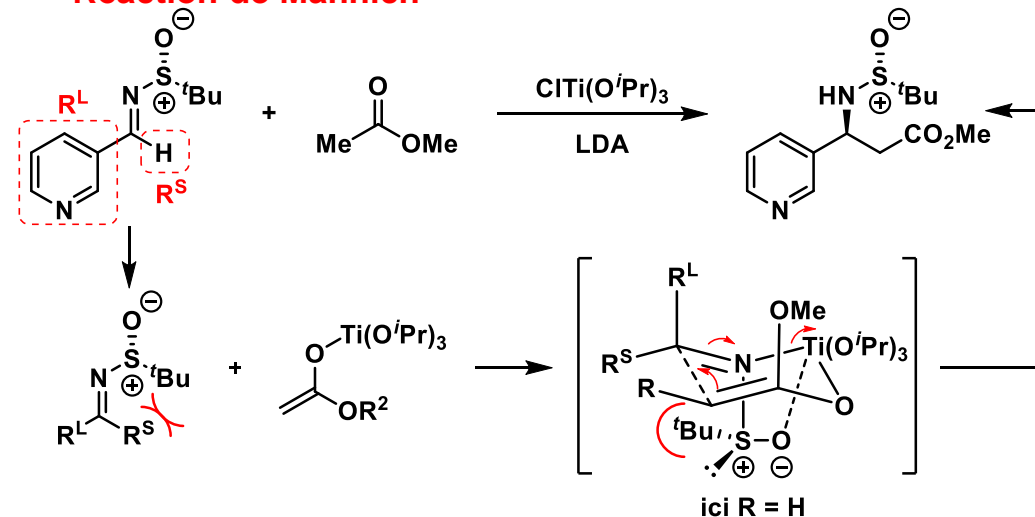
Etat de transition cyclique en pseudo-chaire

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

Orientation de l'imine:

- $t\text{Bu}$  (de l'aux.) et R (de l'aldéhyde) en équatorial

### Réaction de Mannich



Etat de transition cyclique en pseudo-chaire

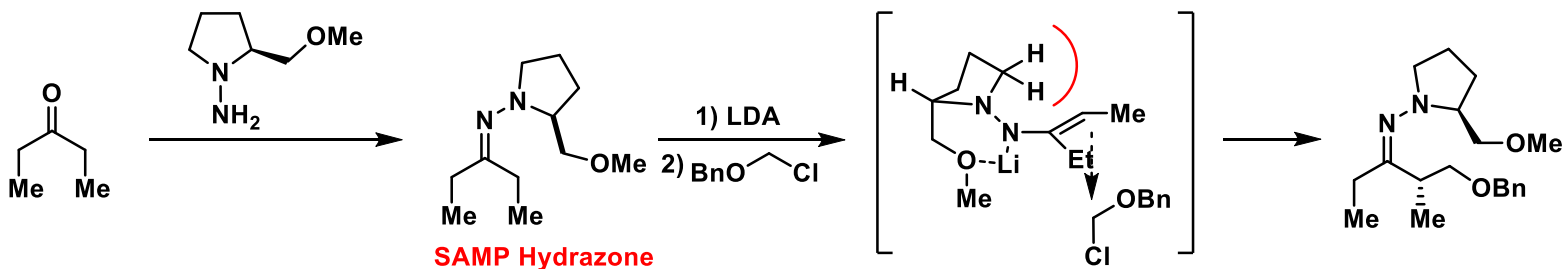
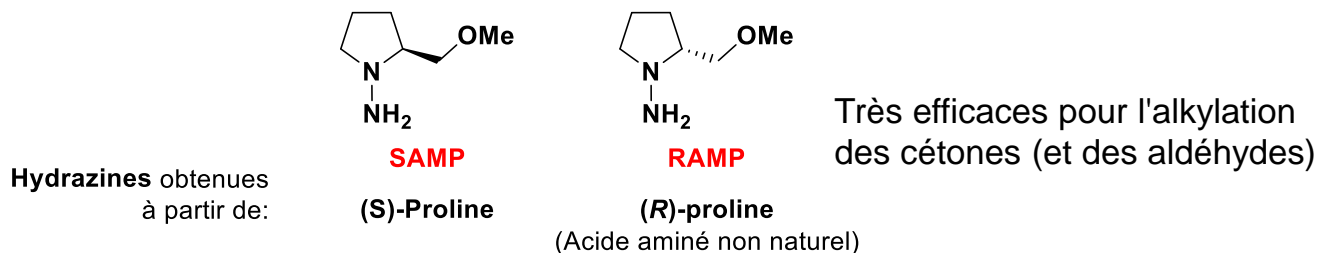
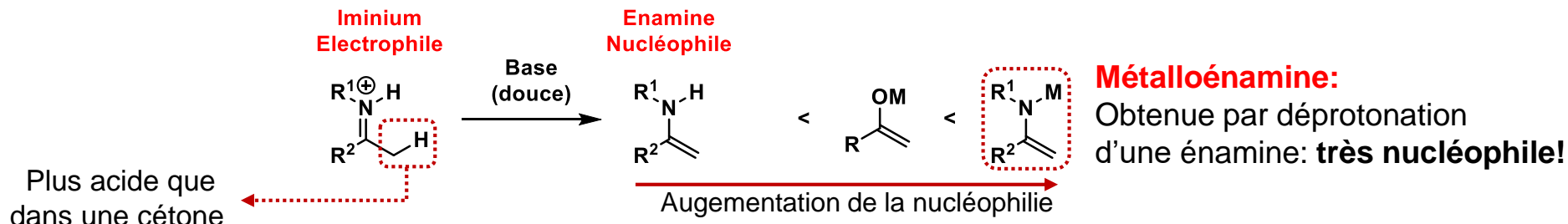
Le Ti coordine l'énolate (O) et l'imine (N,O)

Orientation de l'imine:

- Déterminée par le Ti  $\rightarrow$   $\text{R}^L$  en axial!
- Souffre en axial  $\rightarrow$  Le  $t\text{Bu}$  bloque une face

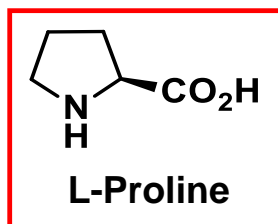
Attention à la géométrie de l'énolate

## Chimie des Enamines: Les auxiliaires d'Enders



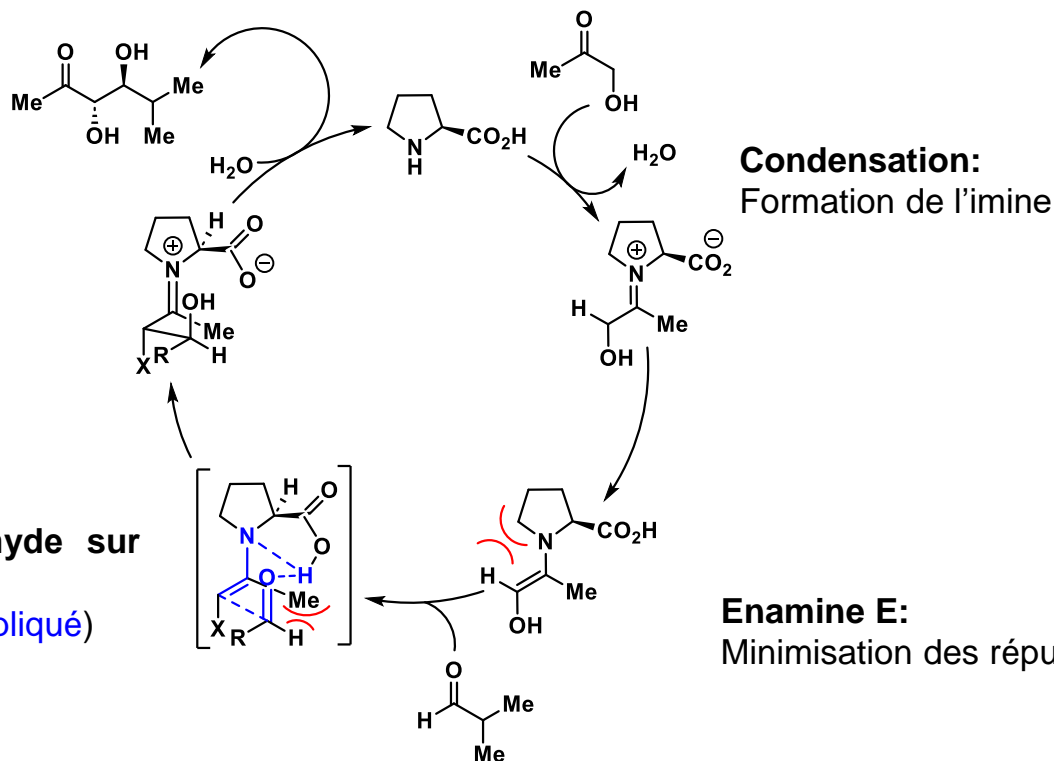
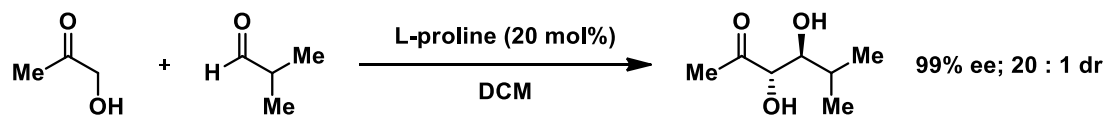
- Li-énamide, très réactive
- Li en trans de l'énamide pour minimiser l'effet stérique
- L'électrophile attaque la face opposée au groupe CH<sub>2</sub> de la pyrrolidine.

## 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)

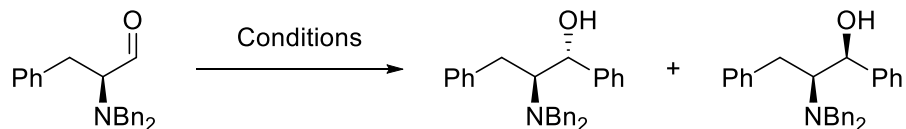


Attaque nucleophile:  
**Une liaison H dirige l'aldéhyde sur une face de l'énamine**  
(A remarquer: **Modèle de ZT appliqué**)

## Exemple d'exercice d'examen

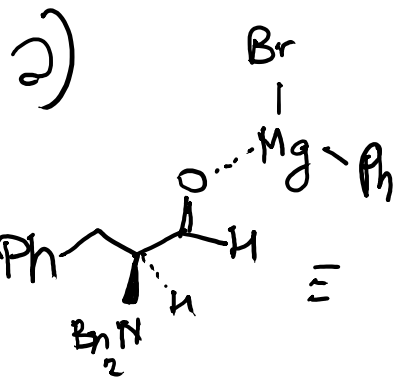
### Exercice R.2

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

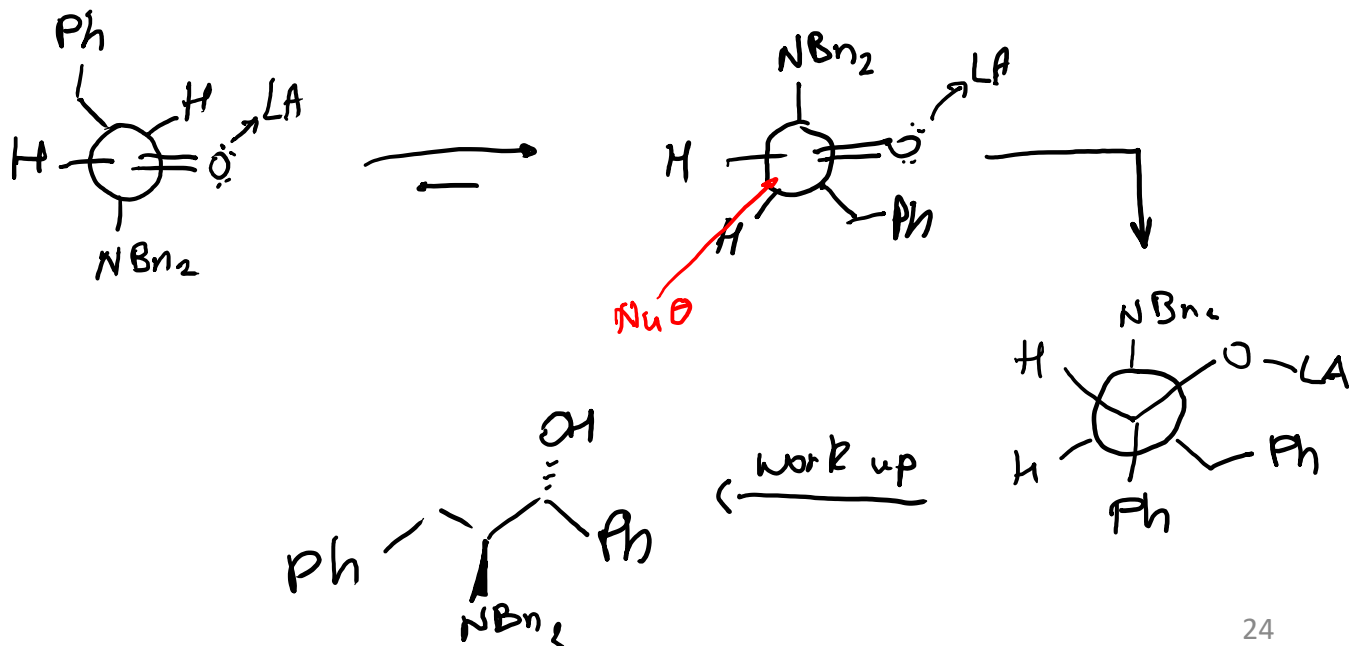


a) Avec PhMgBr, Et <sub>2</sub> O, 0 °C	97	3
b) Avec PhZnEt*, Toluene, 0 °C	5	95

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



PhMgBr  
poorly chelating  
in solvating  
solvent  
⇒ F.A. pobre!

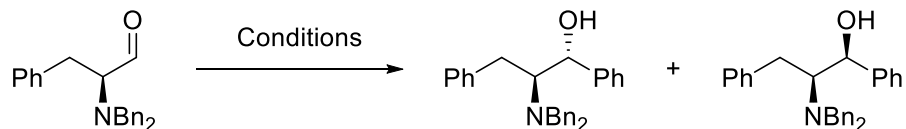




## Exemple d'exercice d'examen

### 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  
⇒ Cram Chelate

