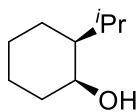


Synthèse Asymétrique – Séance Ex. 1 : Solutions

Exercice 1

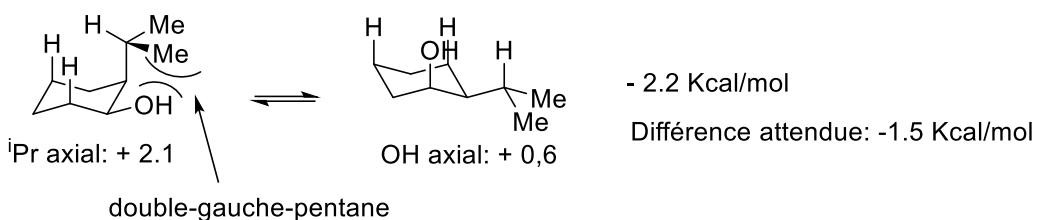
a)



Différence d'énergie entre les conformères: 2.2 Kcal/mol

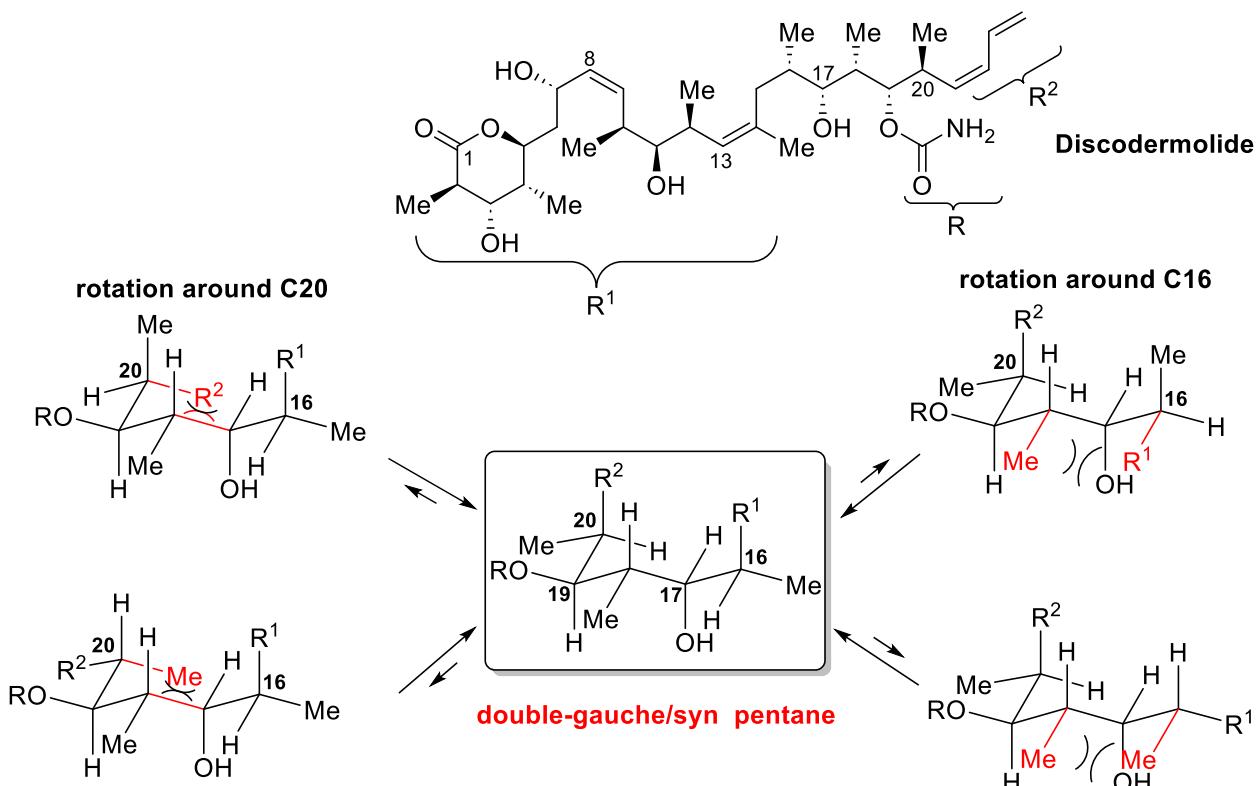
Valeurs A: ${}^i\text{Pr}$: 2.1, OH: 0.6

Dessinez les deux conformères de la molécule et analysez les différences d'énergies par rapport aux valeurs A.



Les valeurs A donnent la différence en énergie entre la conformation équatoriale et la conformation axiale pour un substituant sur le cyclohexane. La différence en énergie attendue est donc de 1.5 Kcal/mol. En réalité, la conformation avec ${}^i\text{Pr}$ en axial est plus défavorisée de 0.7 Kcal/mol. La raison est une interaction stérique de type double-gauche pentane inévitable entre le groupe méthyle de ${}^i\text{Pr}$ et le groupe OH. Cette interaction est absente quand le groupe ${}^i\text{Pr}$ est en équatorial. Il ne faut pas oublier que les valeurs A ne prennent pas en compte les interactions entre les substituants!

b) Proposez une structure en 3 dimensions pour la partie C16-C20 de la discodermolide (Exercice difficile!).

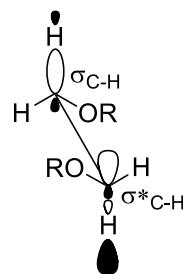


En règle générale, les structures acycliques sont toujours en conformation décalée. On doit ensuite éviter le maximum d'interactions gauches entre les groupes principaux, ce qui permet de déduire la partie C17-C19 de la chaîne. Pour les deux derniers centres, il faut éviter à tout prix les interactions double-gauche/syn-pentane qui sont très défavorables. On remarque alors qu'une seule conformation reste possible, qui met les deux parties R^1 et R^2 de la chaîne en position *syn* l'une par rapport à l'autre, un résultat qui est contre-intuitif. Cette fixation de la conformation donne une structure particulière à la discodermolide qui est essentielle pour sa bio-activité.

Exercice 2:

a) Proposez une structure en 3 dimensions pour le polyéthylene glycol

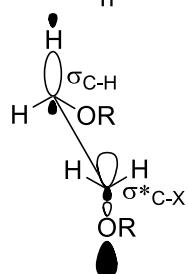
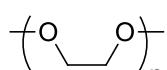
polyéthylene glycol (PEG)



antiperiplanaire

$2 \times \sigma_{\text{C-H}}$ to $\sigma^*_{\text{C-H}}$

$1 \times \sigma_{\text{C-O}}$ to $\sigma^*_{\text{C-O}}$

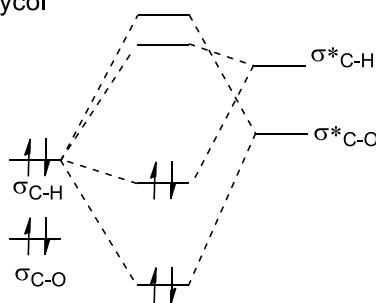


gauche

$1 \times \sigma_{\text{C-H}}$ to $\sigma^*_{\text{C-O}}$

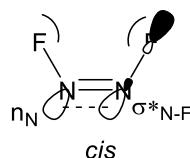
$1 \times \sigma_{\text{C-H}}$ to $\sigma^*_{\text{C-H}}$

$1 \times \sigma_{\text{C-O}}$ to $\sigma^*_{\text{C-H}}$



D'un point de vue stérique, la conformation favorable de chaque monomère devrait être anti-périplanaire. Mais comme les groupes éthers ne sont pas très gros, l'effet stérique n'est pas très fort. Du point de vue électronique, la conformation gauche est plus favorable, car elle permet une interaction entre la HOMO $\sigma_{\text{C-H}}$ et la LUMO $\sigma^*_{\text{C-O}}$. Cet effet électronique domine et les monomères sont en conformations gauches, ce qui donne une structure en hélice pour le polymère.

b) Le composé ci-dessous peut isomériser entre les géométries trans et cis. La différence d'énergie entre les deux isomères est de 3 Kcal/mol. Quel est l'isomère le plus stable? Justifier votre réponse.

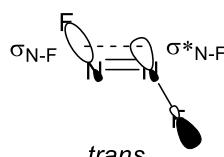


stérique: Interaction F-F, faible

électronique

$1 \times n_{\text{N}}$ to $\sigma^*_{\text{N-F}}$: Très fort

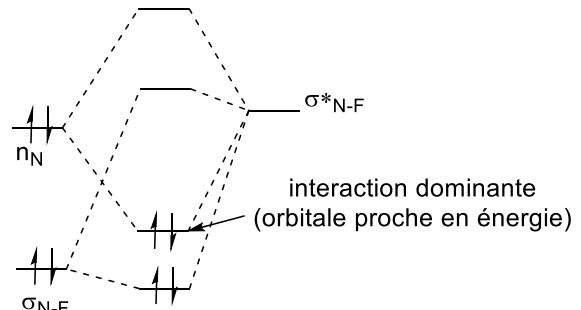
Favorisé



stérique: OK

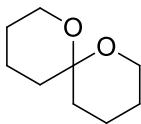
électronique

$1 \times \sigma_{\text{N-F}}$ to $\sigma^*_{\text{N-F}}$: Très faible

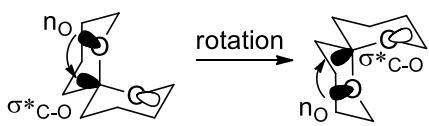


Du point de vue stérique, la structure cis est légèrement défavorisée, à cause de la répulsion des 2 atomes de fluor. Du point de vue électronique, la structure cis est très fortement favorisée par deux interactions entre la paire d'électrons de l'azote et l'orbitale σ^* de la liaison N-F. Cette interaction n'est pas possible pour la structure trans, qui a seulement une interaction très faible entre l'orbitale σ de la liaison N-F et l'orbitale σ^* de l'autre liaison N-F. La structure cis est donc plus stable.

c)



Les actétales bicycliques sont fréquemment rencontrés dans les substances naturelles bioactives, et sont essentiels pour leur donner une structure plus rigide. Analyser toutes les conformations possibles de l'acétale dessiné. Quelles sont les conformations les plus stables? Essayer de donner une estimation des différences d'énergie en utilisant les valeurs données dans le script, chapitres 3.3 et 3.4.



2 x O axial

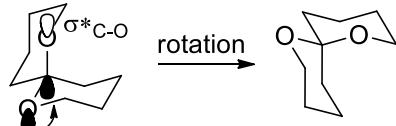
effets stériques (valeurs A)

2 x 0. 6 Kcal/mol

effets électroniques

2 x -1.2 Kcal/mol

énergie totale: -1.2 Kcal/mol

1 x O, 1 x CH₂ axial

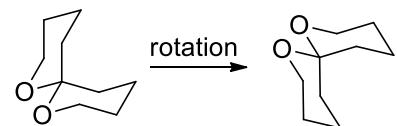
effets stériques (valeurs A)

0. 6 + 1.7 Kcal/mol

effets électroniques

1 x -1.2 Kcal/mol

énergie totale: + 1.1 Kcal/mol

2 x CH₂ axial

effets stériques (valeurs A)

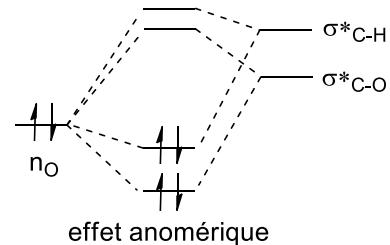
2 x 1.7 Kcal/mol

effets électroniques

aucun

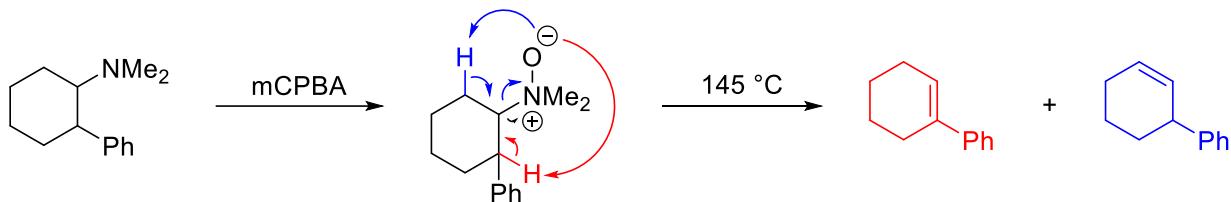
énergie totale: + 3.4 Kcal/mol

Les deux cycles à 6 sont en conformation chaise. Le plus facile est d'analyser par rapport à un cycle, en considérant l'autre comme des substituants (par exemple prendre les valeurs A pour OMe (0.6 Kcal/mol) et CH₂CH₃ (1.7 Kcal/mol) du script). On répète la même analyse par rapport à l'autre cycle (une rotation peut aider la représentation en 3D). En plus des effets stériques, il faut considérer les effets électroniques de stabilisation (dans ce cas particulier, appelé effet anomérique) entre les paires d'électrons sur l'oxygène n_O et l'orbitale pauvre en électron de σ*_{C-O}. Cette interaction est possible seulement pour un oxygène en position axiale. Sa valeur peut être obtenue par la valeur A corrigée donnée en page 35 du script: -0.6, avec une valeur A attendue de +0.6, l'effet électronique est donc d'environ -1.2 Kcal/mol). On se rend compte alors que l'acétale avec les deux oxygènes en axial est favorisé.



Exercice 3: Synthèse des alcènes

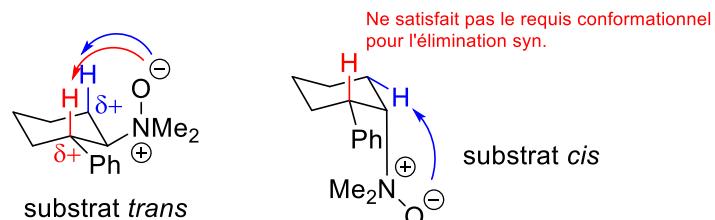
a) Il s'agit d'une élimination de Cope. L'amine cyclique est d'abord oxydée avec mCPBA. En chauffant l'oxyde d'amide ainsi obtenu, une élimination péricyclique *syn* est déclenchée. La réaction a lieu à travers un état de transition cyclique à cinq chaînons et comporte l'abstraction de l'un des hydrogènes en β (vicinal) par rapport à l'amine.



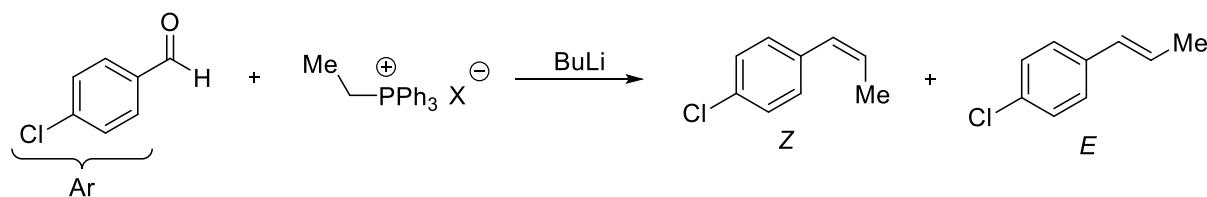
b) Le groupe Ph, stériquement engombrant, comporte que la conformation dans laquelle il est équatorial soit adoptée. En tant que élimination *syn*, le requis conformationnel de l'élimination de Cope est que l'hydrogène β qui est abstraité par l'oxyde d'amine se trouve en gauche par rapport à celui-ci.

Ce critère s'avère respecté pour deux hydrogènes β dans le cas du substrat *trans*, ainsi que les deux produits d'éliminations sont formés. Le produit A est favorisé probablement en raison de la stabilisation de la charge positive partielle par le groupe phenyl dans l'état de transition.

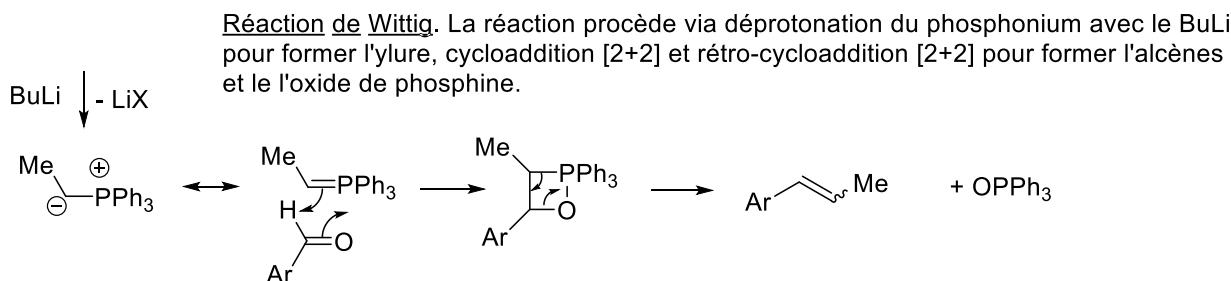
Dans le cas du substrat *cis*, seulement un hydrogène β peut adopter l'orientation favorable à l'élimination: le produit B se forme comme majoritaire.



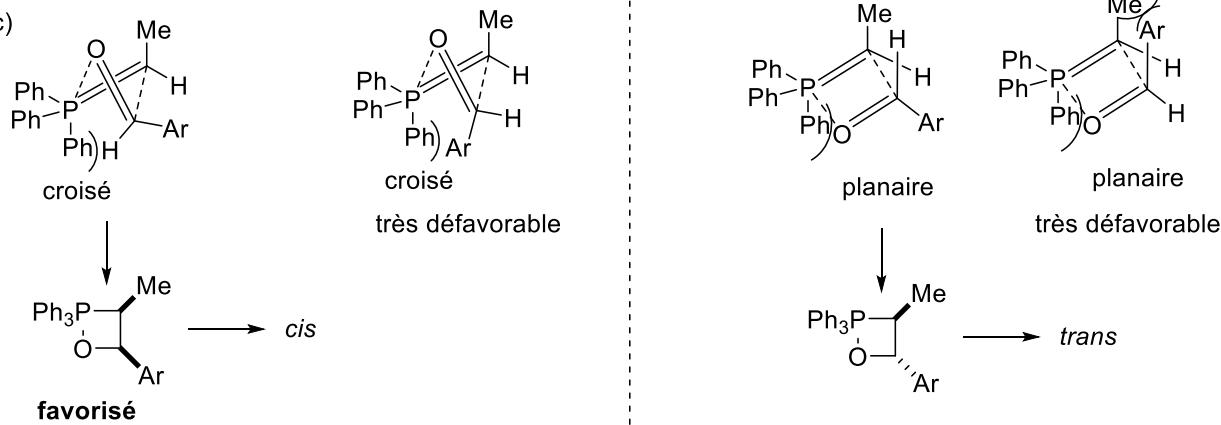
Exercice 4:



a)



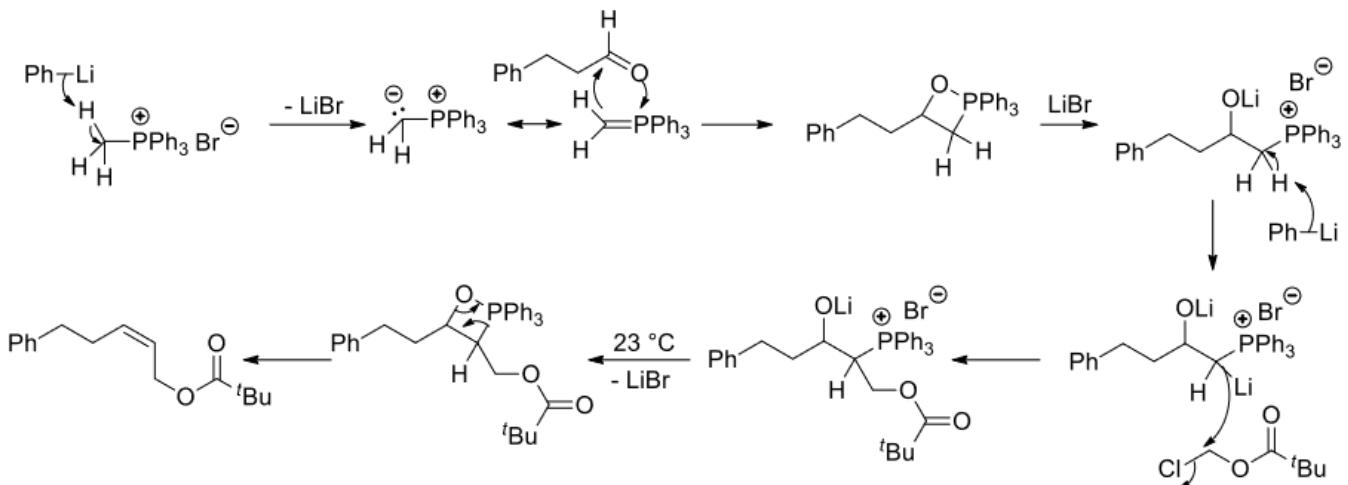
b) et c)



Des 4 états de transitions possibles, le croisé conduisant au produit *trans* et le planaire conduisant au produit *cis* sont stériquement très défavorisés. La sélectivité *cis* observée vient du fait que l'état de transition croisé conduisant à *cis* est légèrement moins encombré que l'état de transition planaire conduisant à *trans*. Dans le second cas, l'alcool benzyllique est déprotoné par le BuLi.

Exercice 5: Synthèses des alcènes

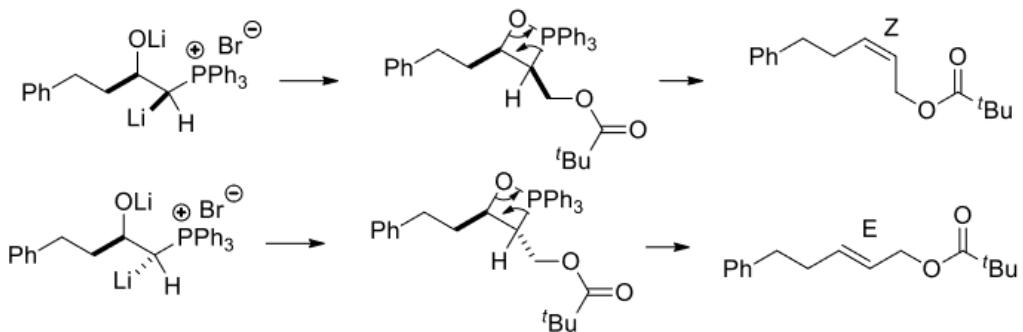
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité.



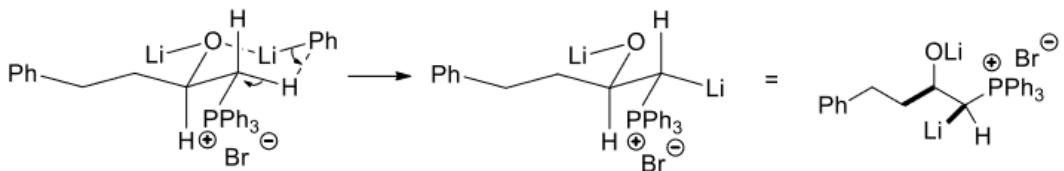
La réaction démarre comme une Wittig - Variante de Schlosser. Une fois l'oxaphosphétane ouvert par le LiBr, la déprotonation en alpha au phosphonium peut avoir lieu. Ensuite, l'anion lithié ainsi formé attaque le l'électrophile disponible dans le milieu réactionnel. La réaction de Wittig-Schlosser continue après comme attendu.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions approprié pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models for the transition states.

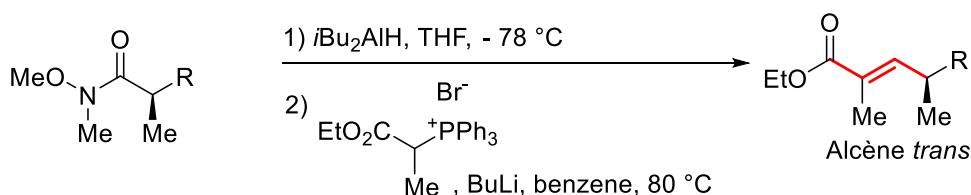
étape clé: déprotonation



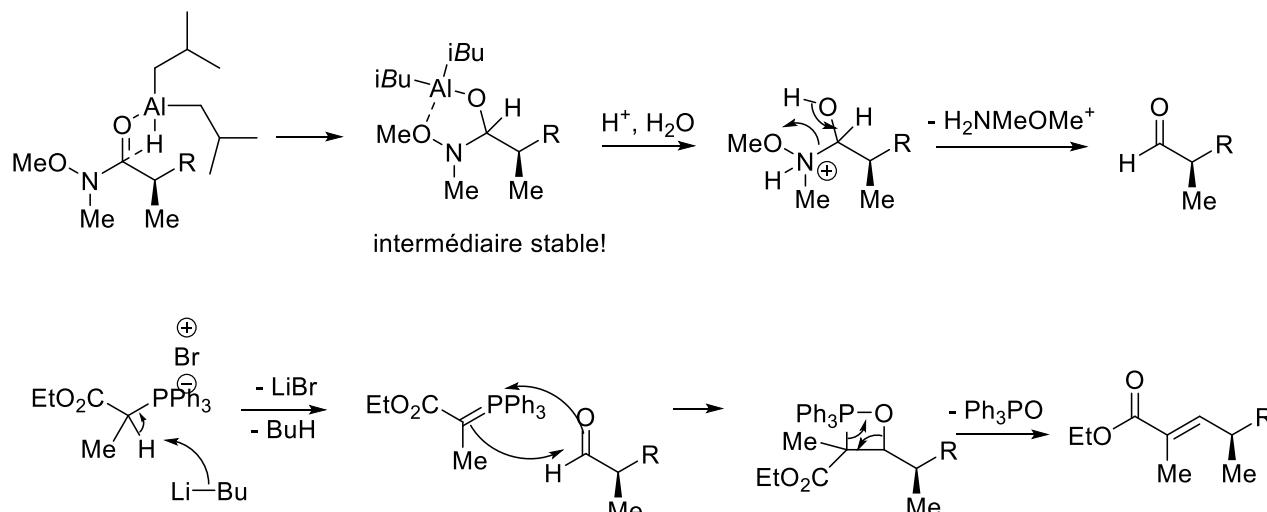
justification possible:



Exercice 6: Synthèse des alcènes



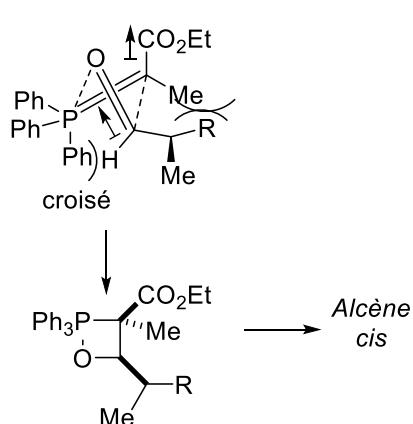
a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité.



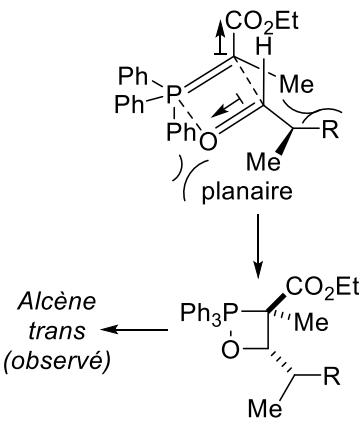
La première étape de cette réaction est la réduction de l'amide de Weinreb en aldéhyde en utilisant $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL-H) en tant que réducteur. La réaction est initié par la coordination de l'atome d'aluminium avec à l'oxygène du carbonyle, ce qui permet l'insertion de l'hydrogène. L'intermédiaire formé est alors stabilisé par chélation de l'atome d'aluminium avec l'atome d'oxygène du groupement methoxy de l'amide de Weinreb. En conditions acide l'atome d'aluminium est échangé avec un proton pour former l'hémiacetal correspondant. L'hydrolyse de l'hémiacetal conduit ensuite à l'obtention de l'aldéhyde. L'aldéhyde formé peut ensuite réagir avec la phosphine selon la réaction de Wittig.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé et au(x) autre(s) produits possibles.

stérique minimisée



dipôles minimisés



Il s'agit d'une réaction de Wittig impliquant un ylure de phosphore stabilisé. Deux états de transitions sont possibles menant à l'intermédiaire oxétane. Comme un groupe ester polaire est présent, l'état de transition favorisé est celui dans lequel une minimisation des dipôles se réalise. La minimisation des dipôles étant dominant sur les effets stérique, l'alcène *trans* sera formé.