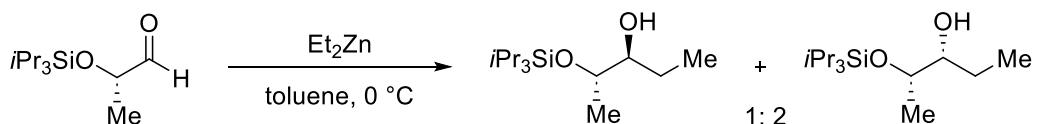


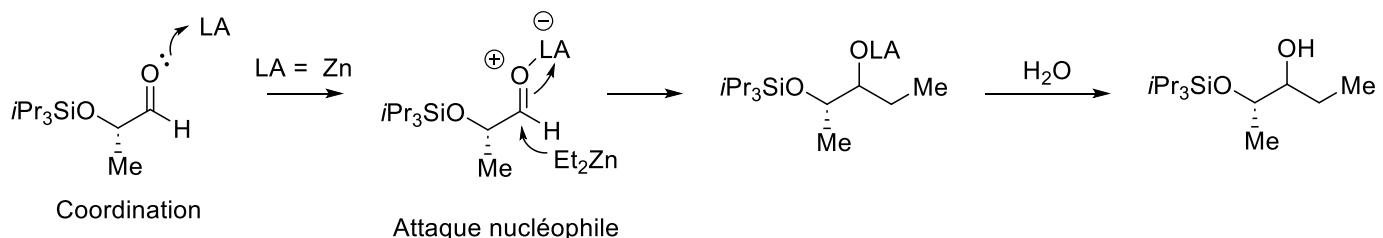
Synthèse Asymétrique – Séance Ex. 3 : Solutions

Exercice 1



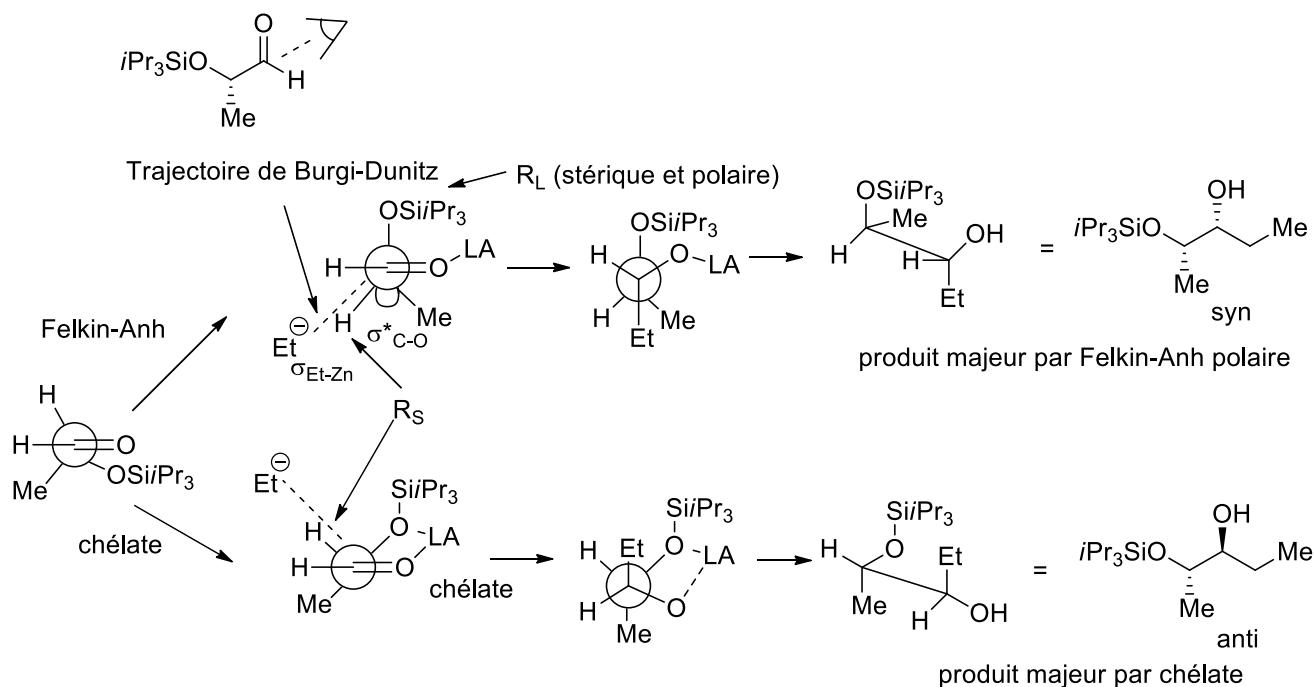
en ajoutant/with addition of 1.5 equiv EtZnCl: 20:1

a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. (2 points)



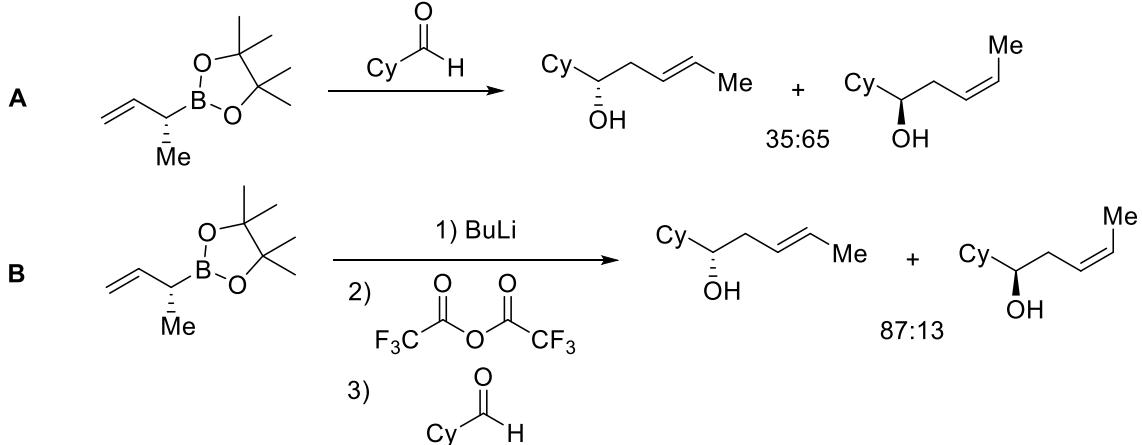
Il s'agit de l'addition d'un nucléophile (Et_2Zn , diéthylzinc) à un composé carbonylique (une aldéhyde). La première étape est l'activation du $\text{C}=\text{O}$ à travers la coordination à l'acide de Lewis (le Zn d'une molécule de Et_2Zn se comporte en tant que LA). Une autre molécule de attaque ensuite le $\text{C}=\text{O}$, ce qui résulte en la formation d'un alcolate secondaire. Pour finir, l'alcolate est hydrolysé pendant le work-up, pour donner le produit finale (alcool secondaire)

b) Proposez des modèles en 3 dimensions pour les états de transition conduisant aux deux produits observés. Justifiez le changement de sélectivité observé en analysant les conditions de réaction et vos modèles.

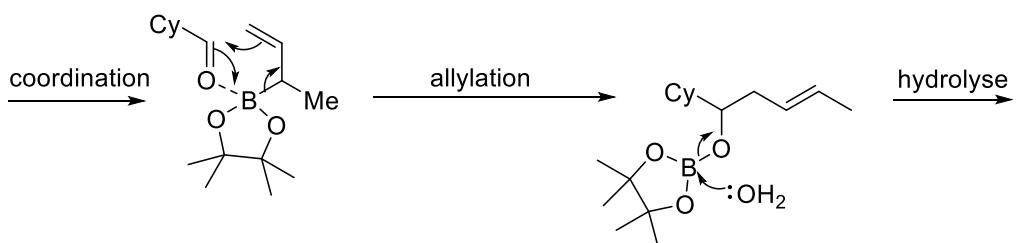


Dans le premier cas, la sélectivité observée peut être prédite en appliquant le modèle de Felkin-Anh. Dans le deuxième cas, EtZnCl est aussi ajouté au mélange réactionnel. EtZnCl est un acide de Lewis plus fort que Et₂Zn, capable de former un chélate à cause du groupe partant Cl. Le produit majeur par chélation est donc favorisé

Exercice 2

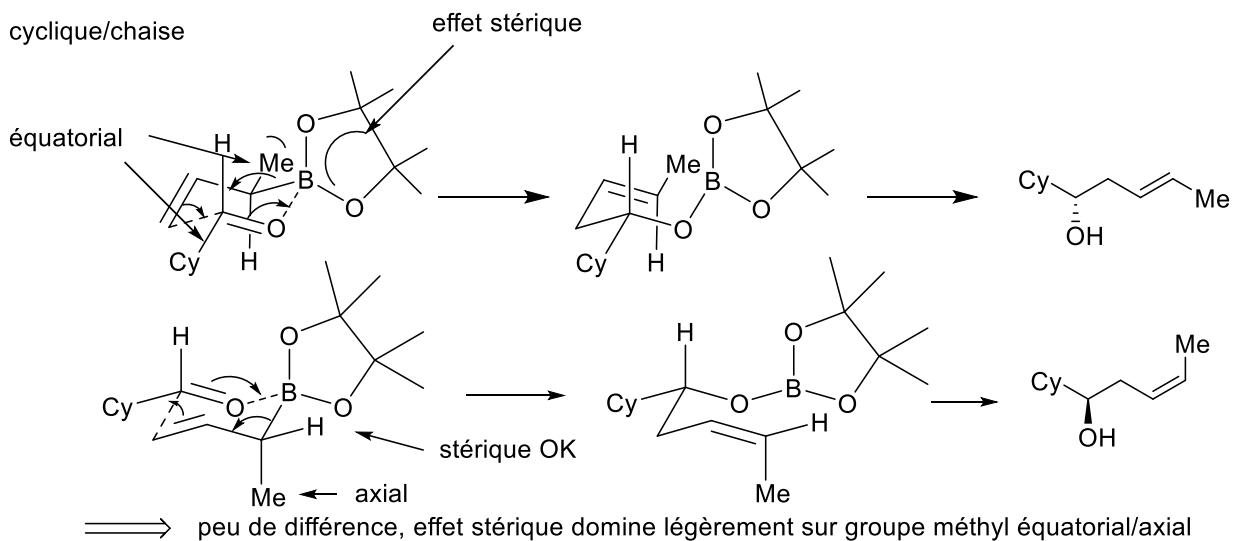


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction **A** sans considération de stéréosélectivité.



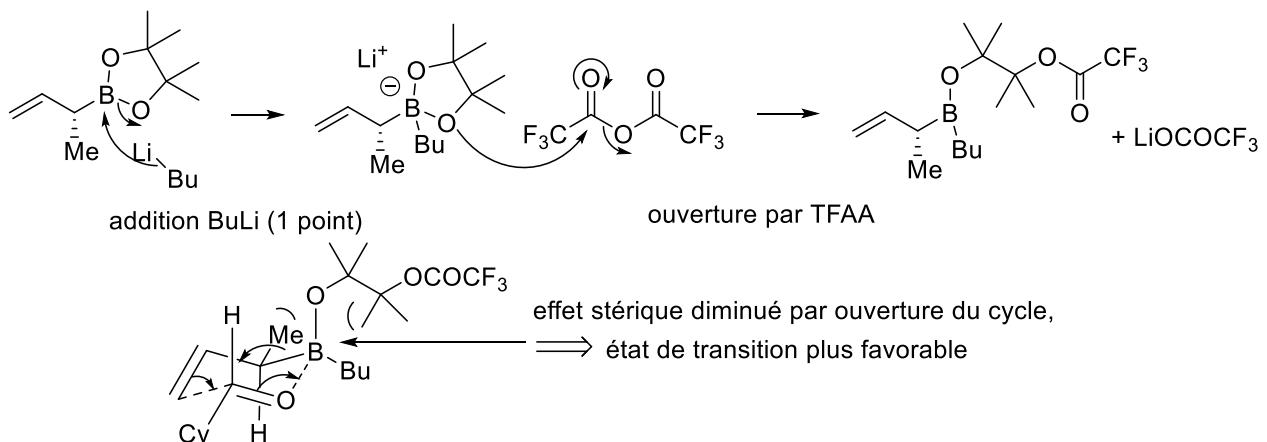
L'allyl borane est un acide de Lewis sur le bore. Il peut donc lier le carbonyle pour activer l'électrophile. La particularité des réactifs allyls est la possibilité d'une attaque intramoléculaire, via un état de transition à six atomes. Après l'attaque nucléophile, les liaisons B-O sont à nouveau brisées durant le work-up.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant aux deux produits observés en **A**. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition.



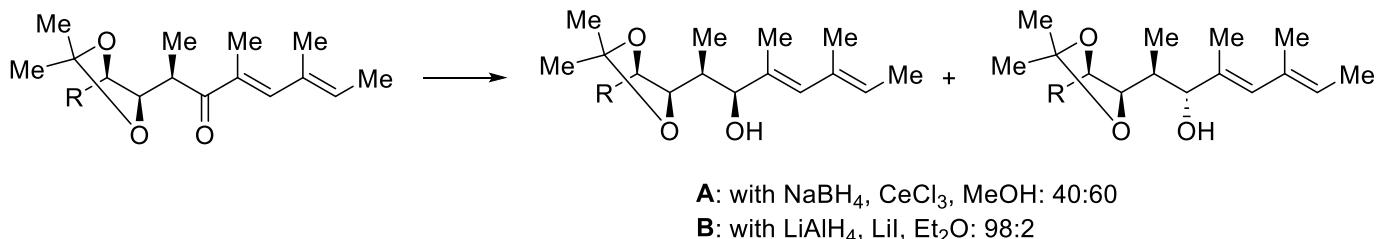
Pour l'état de transition à six atomes, une structure chaise est favorisée. La géométrie de l'oléfine est fixe. Le plus grand groupe de l'aldéhyde est mis en position équatoriale. Dans le premier cas, il y a un effet stérique défavorable entre le groupe méthyl et les substituants sur le bore, dans le second le groupe en axial est défavorisé. Il y a donc une basse sélectivité.

c) Comment le mécanisme devrait-il être modifié dans les conditions **B**? Expliquer le changement de sélectivité.

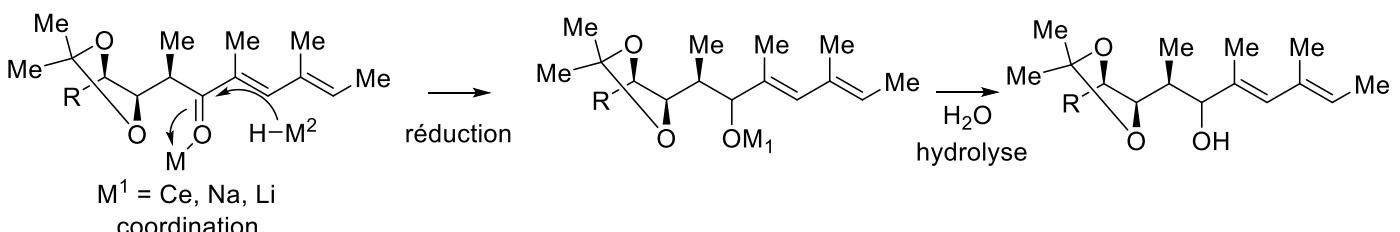


L'ester de bore est activé par addition de BuLi. Le TFAA peut ensuite ouvrir le cycle et diminuer l'effet stérique dans l'état de transition. Il est maintenant plus favorable de mettre le groupe méthyl en équatorial.

Exercice 3

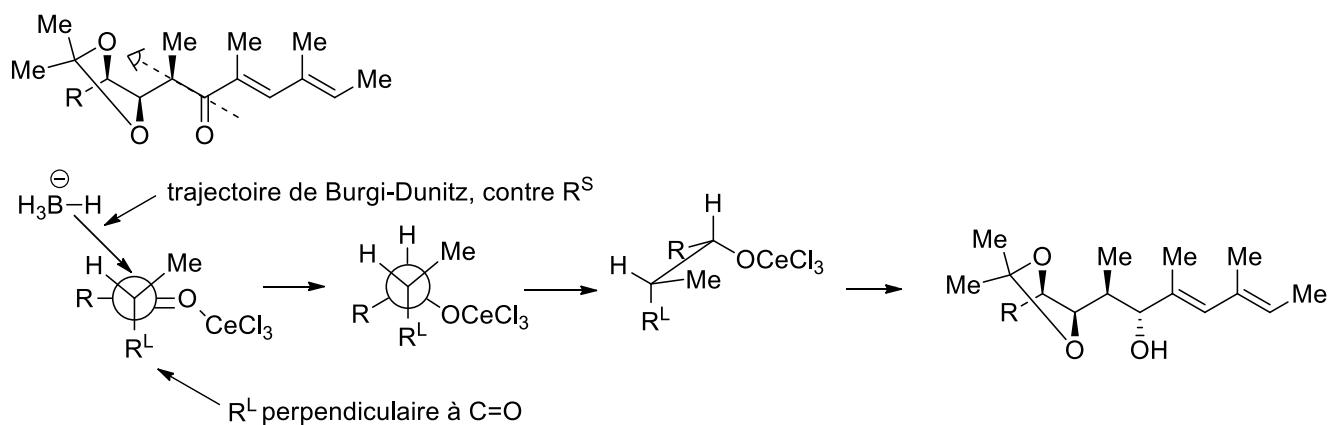


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité.

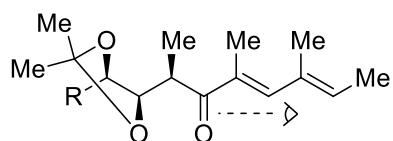


Il s'agit d'une réduction. Le work up à la fin de la réaction permet de protoner les alkoxides formés.

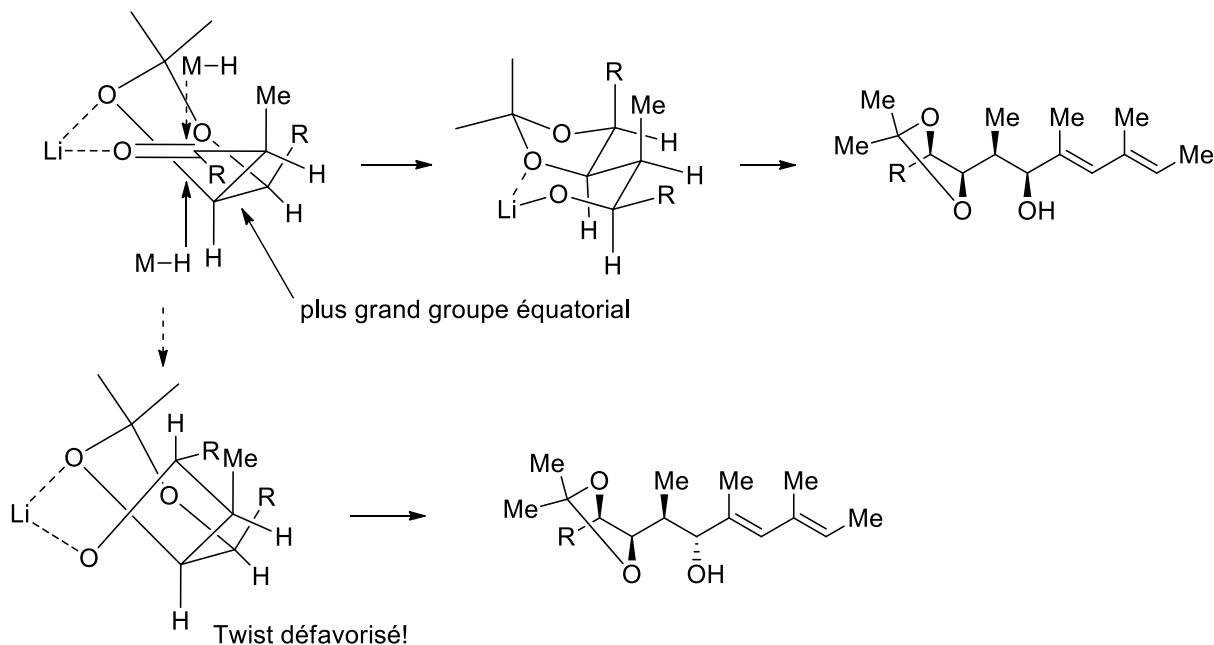
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant aux deux produits observés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition.



Modèle chélate: favorisé dans Et_2O avec excès de Li^+

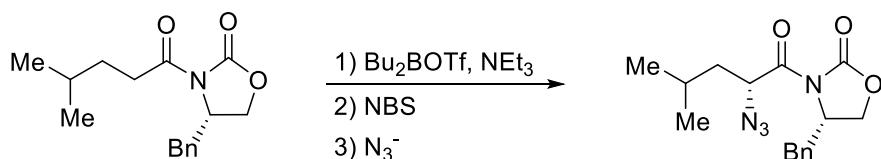


demi-chaise-directement chaise



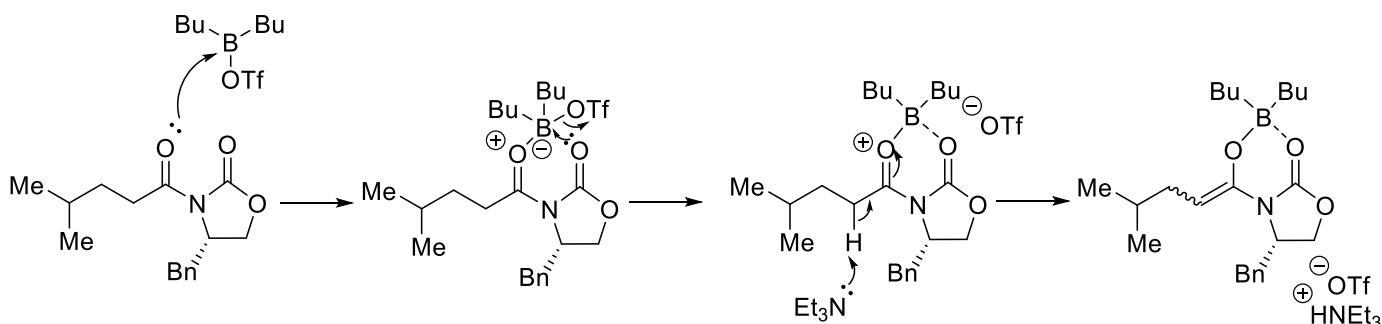
Avec le méthanol ne favorisant pas les chélates, le modèle de Felkin-Ahn est suivi. Le grand groupe est en équatorial, le H sur la trajectoire de Burgi Dunitz, ce qui donne le produit anti. Dans le diéthyl éther avec un excès de lithium, le modèle de chélate est favorisé. Un chélate à six-atomes avec une structure de demi-chaise est favorisé. Le plus grand groupe est en pseudo-équatorial. L'attaque axiale conduisant directement à une chaise est favorisée, conduisant au produit syn. L'attaque équatoriale aurait conduit à un intermédiaire twist moins favorable.

Exercice 4

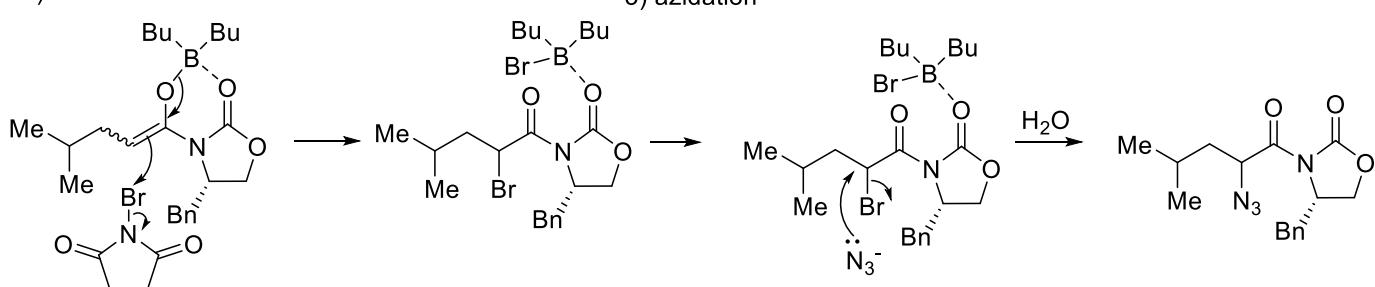


1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans discuter la stéréosélectivité.

1) formation d'énolate



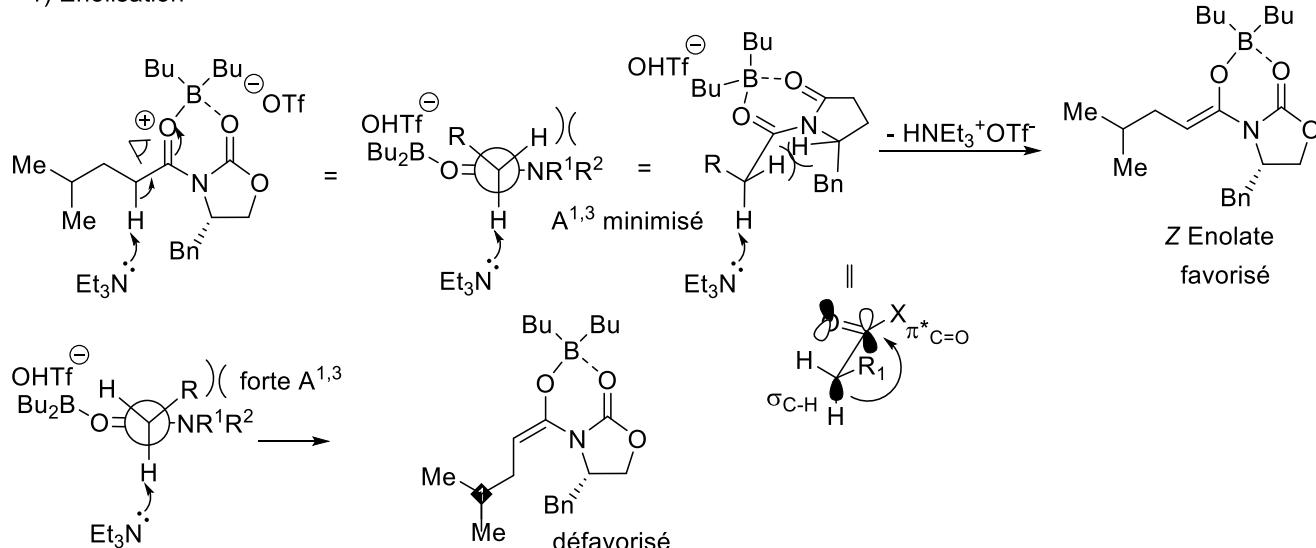
2) bromination



Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée. Bu_2BOTf coordonne d'abord l'imide, rendant le proton en alpha plus acide. La déprotonation par la triéthylamine, une base faible ($\text{pK}_a = 11$) est alors possible. Dans la seconde étape, l'énolate attaque le brome. Finalement, la dernière étape est une réaction de substitution nucléophile par l'azoture pour former le produit observé.

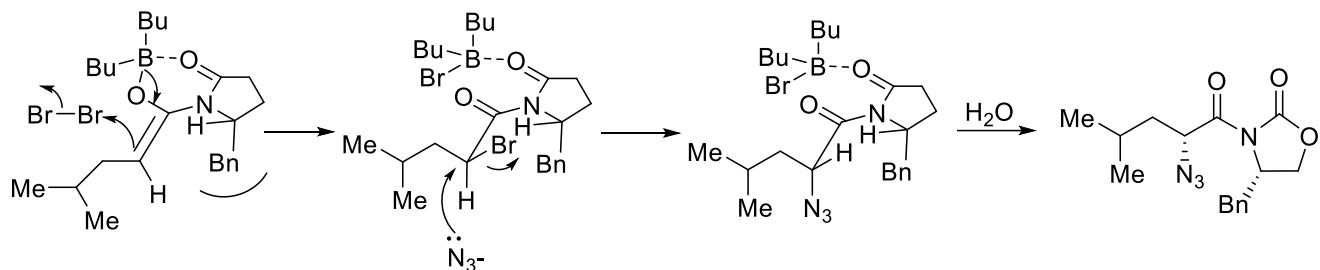
2) Rationalisez la stéréosélectivité observée en dessinant et comparant les états de transitions possibles pour toutes les étapes importantes de la réaction.

1) Enolisation



Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison C=O, pour permettre l'interaction entre l'orbitale σ_{C-H} et $\pi^*_{C=O}$ qui est responsable pour l'acidité. L'état de transition conduisant à l'énolate Z n'a pas de forte interaction A^{1,3}. L'interaction A^{1,2} est faible, car le bore se trouve à l'opposé du groupe R. L'état de transition conduisant à l'énolate E a par contre une très forte A^{1,3} et est donc défavorisé.

2) Bromination/azidation



Sur le chélate, une face est bloquée par le groupe Bn. L'attaque du brome se fait donc par la face opposée. L'azidation se fait par SN2, avec une attaque à 180° du groupe partant, le bromure. On obtient ainsi le produit observé