

Synthèse Asymétrique – Rétrosynthèse

Printemps 2025

Partie I :

Synthèse Asymétrique

Dr. Stefano Nicolai
BCH 4301
021 69 39449
stefano.nicolai@epfl.ch

Assistante:
Ms. Najung Lee
BCH 4418
najung.lee@epfl.ch

Table des matières

1. Introduction (p. 4-17)

1.1 Buts et structures de la *Partie I*: Synthèse Asymétrique

1.1.1 Buts du cours

1.1.2 Structure

1.1.3 Bibliographie

1.2 Le défi du discodermolide

1.3 Notions de base en chimie organique

Bloc I : Concepts de stéréochimie (p. 18-36)

2. Chiralité et synthèse asymétrique (p. 19-28)

Définitions et nomenclature

2.1 Détermination et importance de la chiralité

2.2.1 Détermination de l'ee.

2.2.2 Détermination de la configuration absolue

2.2.3 Importance de la chiralité

2.2 Génération de composés énantiomériquement purs

2.3.1 Synthèse asymétrique

2.3.2 Résolution de mélanges racémiques

3. Analyse conformationnelle (p. 29-36)

3.1 Alcanes

3.2 Alcènes, tension allylique

3.3 Systèmes cycliques

3.3.1 Cyclopentane

3.3.2 Cyclohexane

3.4 Effets stéréoélectroniques: interactions HOMO-LUMO

3.4.1 Règles générales pour les interactions orbitales

3.4.2 Effets stéréoélectroniques sur la structure

3.4.3 Effets stéréoélectroniques sur les réactions

Bloc II : Chimie stéréosélective des alcènes (p. 37-52)

4 Synthèse et fonctionnalisation des alcènes (p. 38-52)

4.1 Synthèse stéréosélective des alcènes

4.1.1 Elimination

4.1.2 A partir des acétylènes

4.1.3 Métathèse des alcènes (voir cours en chimie inorganique)

4.1.4 A partir des carbonyles

4.2 Réduction des alcènes

4.2.1 Hydroboration

4.2.2 Autres hydrométallations

4.2.3 Hydrogénation

4.3 Oxydation des alcènes

4.3.1 Epoxydation

4.3.2 Dihydroxylation

Bloc III : Chimie stéréosélective des carbonyles (p. 53-94)

5. Addition sur les carbonyles (p. 54-66)

5.1 Concepts et modèles : Felkin-Ahn et règles de Baldwin

5.1.1 Historique des modèles

5.1.2 Règles de Baldwin

5.2 Réactions ne suivant pas le modèle de Felkin-Ahn

5.2.1 Contrôle par chélation

5.2.2 Additions dirigées

5.3 Allylation des carbonyles

5.3.1 Alkylation avec les allylboranes

5.3.2 Autres alkylations

6. Génération et réactivité des énolates (p. 67-74)

6.1 Génération stéréosélective des énolates

6.2 Auxiliaires chiraux et alkylation des énolates

6.2.1 Concept général

6.2.2 Auxiliaires d'Evans

6.2.3 Autres auxiliaires chiraux

6.2.4 Auxiliaires pour la synthèse d'acides aminés

7. Réactions aldoliques (p. 74-84)

7.1 Importance et biosynthèse des polycétides

7.2 Etat de transition de Zimmermann-Traxler et aldolisation de Mukaiyama

7.3 Réactions aldoliques avec des auxiliaires chiraux

7.3.1 Réactions avec l'auxiliaire d'Evans

7.3.2 Autres auxiliaires

7.4 Réactions aldoliques avec les énolates de cétones (Paterson)

7.5 Réactions aldoliques catalytiques et asymétriques

8. Chimie des imines et des énamines (p. 85-89)

8.1 Chimie des imines

8.2 Chimie des énamines: auxiliaire d'Enders et aldolisation organocatalytique

9. Addition conjuguée (Michael) (p. 90-91)

10. Synthèse de la discodermolide (p. 92-94)

11. Questions-réponses des étudiants (p.95-107)

1. Introduction

1.1 Buts et structure de la *Partie I* : Synthèse Asymétrique

1.1.1 Buts du cours (Partie « Synthèse Asymétrique »)

Les buts scientifiques du cours sont les suivants :

- Reconnaître l'importance de la chiralité en synthèse organique et pour la bioactivité des molécules.
- Analyser et comprendre les éléments de stéréochimie des réactions apprises lors des deux premières années du Bachelor : **Découvrir la 3^{ème} dimension**.
- Connaître les méthodes de synthèses asymétriques non catalytiques dans la chimie classique des alcènes et des carbonyles. Seules les méthodes catalytiques les plus importantes seront présentées, car ces méthodes font l'objet d'un cours spécifique au master (Catalytic asymmetric reactions in organic synthesis, CATASYM).
- Reconnaître et analyser les étapes clés et les motifs importants lors de synthèses asymétriques multi-étapes.

Les buts techniques/pédagogiques du cours sont les suivants :

- Etre capable de dessiner et visualiser des structures et des états de transitions en trois dimensions.
- Reconnaître les principes importants en stéréochimie et les appliquer à des situations nouvelles.
- Augmenter l'indépendance par rapport au cours lors de l'acquisition de connaissances.

Cursus EPFL en chimie organique

Bachelor

1^{ère} année : CGA I & II : Notions de bases et stéréochimie. Revue détaillée des réactions de bases en chimie organique (J. Waser).

2^{ème} année Fonctions et réactions organiques I et II : Revue détaillée des réactions classiques en chimie organique et des modèles pour les comprendre (J. Zhu et F. Bobbink).

3^{ème} année **Synthèse asymétrique - Rétrosynthèse** : Concepts de stéréochimie dans les réactions classiques ; Concepts de rétro-synthèse et synthèse (Stefano Nicolai, Sandrine Gerber).

Master

Bloc organic chemistry : Structure and reactivity : Concepts de réactivité et de stéréochimie dans les réactions plus complexes (Nicolai Cramer). Total Synthesis of Natural Products : synthèse de molécules bioactives complexes (Jieping Zhu). Physical and computational organic chemistry : chimie organique quantitative et utilisation de la chimie computationnelle en chimie organique (Clémence Corminboeuf).

Option : Catalytic asymmetric reactions in organic synthesis: catalyse asymétrique, sujets actuels de recherche. (Jerome Waser).

1.1.2 Structure du cours (Partie « Synthèse Asymétrique »)

Le cours consiste en grande partie en un cours ex cathedra. La majorité du cours se fera au tableau noir, avec quelques passages en projection pour les chapitres avec beaucoup de textes ou des structures complexes. Il y aura une séance d'exercice de 1 heure chaque 3 heures de théories en moyenne.

- **Script du cours** : Le script du cours ne couvre pas la totalité du cours, mais contient tous les modèles et concepts traités. Les exemples sont donnés sans explications/solutions, qui seront présentés au tableau noir durant le cours ou durant les exercices. L'expérience physique de redessiner les structures importantes accélère grandement l'acquisition des principes. Certaines parties du script seront discutées dans tous les détails, d'autres ne seront présentées que schématiquement, car elles ont fait ou feront partie d'autres cours.
- **Séances d'exercices** : Le sujet du cours exige beaucoup d'entraînement. En effet, les concepts enseignés sont souvent rapidement compris, mais beaucoup d'étudiants éprouvent des problèmes à visualiser les concepts dans des exemples concrets. Participer aux séances d'exercices et essayer de les résoudre constitue la meilleure préparation pour les examens ! Les consignes des exercices seront fournies avant les séances. La résolution des exercices commencera en classe avec l'aide des assistants et se terminera par un travail individuel. Les solutions seront postées sur moodle une semaine après chaque séance.
- **Examen** : Examen oral (préparation : 30 minutes ; discussion : 30 minutes). Pour la partie de Synthèse Asymétrique, l'examen comportera la résolution et discussion d'un exercice centré sur l'un ou plusieurs de sujets traités pendant le cours.

1.1.3 Bibliographie en chimie organique

Pour améliorer l'enseignement, un grand nombre de références bibliographiques sera donné durant le cours. Cela ne signifie en aucun cas que la bibliographie donnée sera matière d'examen : celui-ci se basera uniquement sur le script et la matière donnée au cours. Les références bibliographiques sont données comme aide, spécialement dans le cas où la matière n'a pas pu être comprise suffisamment durant le cours. Les références sont généralement données pour la version anglaise (moins chère).

1.1.3.1 Connaissances de base, niveau plus bas que le cours :

- Cours EPFL : CGA I & II I, Fonction et réactions organiques I & II
- Peter C. Vollhardt, Neil E Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, Palgrave Macmillan. (éditions 5-6)
→ Un des meilleures livres pour une introduction en chimie organique. Base pour CGA I & II.
- Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren, Peter Wothers, *Organic Chemistry*, 2001, Oxford University Press.
→ Plus avancé et plus complet que le Vollhardt.

1.1.3.2 Livres avancés en chimie organique

Général:

- **Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A and B*** (two volumes), Fifth Edition, 2008, Springer.
+ Livre très complet (2500 pages), souvent utilisé à travers le monde, pas trop cher, bonne description de la réactivité, utilisé souvent pour compléter le cours (le livre couvre la

matière des cours fonctions et réactions organiques I à III, synthèse asymétrique et structure and reactivity (master))

- un peu de redondance, partie stéréochimie un peu faible, **très mauvaise qualité de dessin**

- Michael B. Smith and Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, sixth edition, 2007, John Wiley & Sons.
 - + Enormément d'informations, bon à consulter en cas de problème spécifique
 - Trop dense, pas adapté pour étudier
- Lazlo Kürti, Barbara Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 2005, Elsevier.
 - + Excellente qualité graphique, un des meilleurs livres pour les réactions classiques.
 - Pas de structure spécifique (dictionnaire de réactions), idéal à consulter si on ne se rappelle plus une réaction spécifique.

Stéréochimie :

- Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1994, John Wiley & Sons.
 - + Bible de la stéréochimie
 - Peu orienté synthèse, surtout structures et principes
- **Erick M. Carreira, Lisbet Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis***, 2009, Wiley VCH.
 - + Spécialisé sur les problèmes de sélectivité en synthèse, haute qualité graphique, couvre des thèmes des cours synthèse asymétrique, structure and reactivity et catalytic asymmetric reactions in organic synthesis.
 - Livre avancé, les premières pages de certains chapitres sont cependant déjà OK pour le bachelor et pour les étudiants désirant aller plus loin que le cours.

Stratégie de synthèse :

- K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, 1995, Wiley VCH.
 - + Collection historique des synthèses qui ont fait progresser la chimie organique. Description détaillée mais claire des réactions et des progrès. Presque un roman.
 - Structure basée sur les molécules, peut donc difficilement servir de support de cours. Mieux adapté une fois que les concepts de bases sont acquis.
- K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, 2003, Wiley VCH.
 - Suite du livre précédent sur les mêmes principes. Un peu moins réussi.
- Stuart Warren, Paul Wyatt, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2nd edition, 2007, Wiley.
 - + Analyse détaillée de la retro-synthèse, mais à niveau OK pour Bachelor. Bon support pour le cours rétrosynthèse.
 - Structure du livre difficile à suivre
- E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, 2nd edition, 1995, Wiley.
 - + Bible de la rétro-synthèse. Explication des concepts et nombreux exemples
 - Livre avancé, relativement peu d'explication, difficile d'accès avant d'avoir suivi des cours spécifiques

Mécanisme des réactions :

- **Reinhardt Brückner, *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, 2010, Springer.**
+ Un des meilleurs livres pour les mécanismes réactionnels en chimie organique, nouvelle traduction en Anglais vient de paraître et contient l'une des meilleures descriptions des problèmes de réactivité et stéréosélectivité.
- Pas de description de synthèse multi-étapes.
- Ian Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, 2009, Wiley.
+ Description des structures et réactions par les orbitales moléculaires, mais accessible pour des chimistes organiques. Edition pour étudiants abordable.
- Explication de phénomènes fondamentaux, pas orienté pour des applications en synthèse.
- Kendall N. Houk, Pierre Vogel, *Advanced Organic Chemistry*, 2009, Garland publishing Inc..
+ Description quantitative de la chimie organique. Détails de la chimie physique organique.
- Explication de phénomènes fondamentaux, pas orienté pour des applications en synthèse.

Information Online :

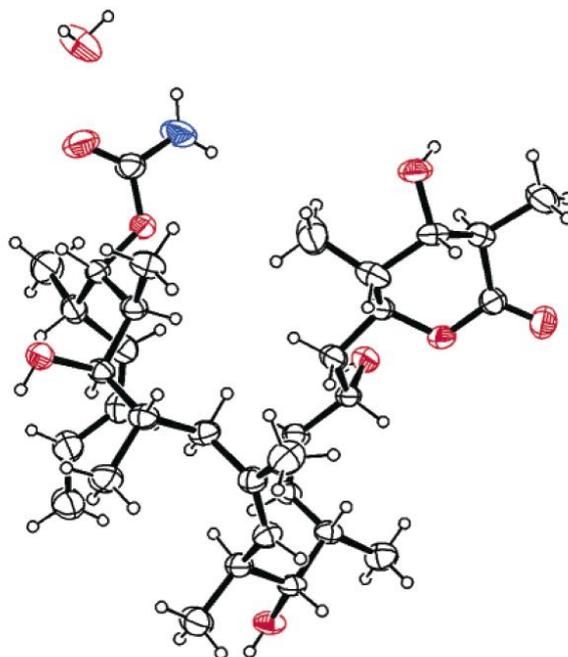
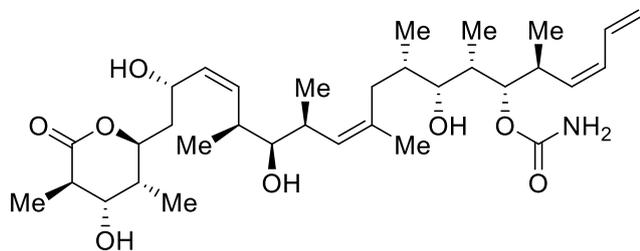
- **Moodle** : <http://moodle.epfl.ch/>
- **Evans Lecture** : (<https://www.pdfdrive.com/evans-and-myers-organic-chemistry-lecture-notes-chem-206-and-215-d183957509.html>). Un des meilleurs cours accessibles. Très bonne description des problèmes de réactivité et de sélectivité
- **Ancien cours synthèse asymétrique** du professeur Vogel
- Liens pour eEROS (encyclopédie de réactifs), bases de données (**Organic Chemistry Portal**, Organic Chemistry Resources, Organic Synthesis, Web of Science, Beilstein, Scifinder), informations techniques (P_KA, cooling baths, TLC stains, Journal Abbreviations) et journaux scientifiques aussi sur le site LCSO.

Importance des chapitres dans le script :

A : Essentiel ou important : ce sujet constitue matière d'examen.

B : Approfondissement : important pour établir un lien avec d'autres cours ou le cours de Master (CATASYM); ce sujet ne constitue cependant pas matière d'examen.

1.2 Le défi du discodermolide



13 centres chiraux, 2 alcènes *cis*, un diene conjugué
4 alcools, 1 lactone et 1 carbamate

Situation

- Extrait d'éponges dans la mer des caraïbes (7 mg pour 434 g d'éponges)
- L'organisme producteur n'a plus été retrouvé
- Très actif contre le cancer ($IC_{50} = 3-80$ nM, polymérisation de la tubuline)

⇒ **Travail pour le chimiste:** synthétiser 60 g de discodermolide.

But: A la fin du cours, être capable de comprendre les étapes clé de la synthèse de la discodermolide.

1.3 Notions de base en chimie organique

!!! Les notions de bases présentées dans ce chapitre sont nécessaires pour la compréhension du cours et des questions d'examen !!!

1.3.1 Principes importants en chimie organique

En général, les structures où les électrons sont stabilisés sont favorisées

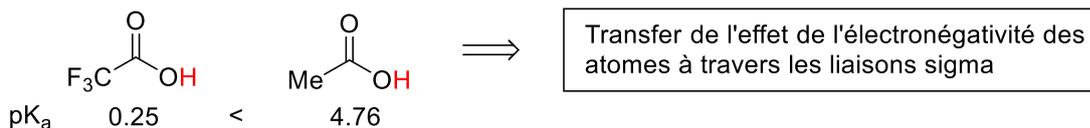
1.3.1.1 Electronégativité et règle de l' "octet"

L'électronégativité décrit la capacité des atomes pour attirer les électrons. Plus l'atome est proche de l'octet, plus l'électronégativité est forte. L'électronégativité est plus faible pour les atomes lourds.

⇒ Sur des structures chimiques et lors de réactions, les électrons vont vers l'atome le plus électronégatif.

| | | | | | | |
|-------------------|--|--------------------|--------------------|------|-------|---|
| exemple:acidité | | Me ₃ CH | Me ₂ NH | MeOH | HF | |
| pK _a | | 53 | > 36 | > 16 | > 3.2 | ⇒ La base conjuguée est plus stable pour les atomes plus électronégatif |
| electronégativité | | 2.5 | 3.0 | 3.4 | 4.0 | |

Effet indirect: l'effet inductif



Effet de l'hybridisation des atomes

Plus le caractère s des orbitales est élevé, plus les électrons sont stabilisés (probabilité élevée proche du noyau)

| | | | | |
|-----------------|--|--------------------|-----------------|-------|
| exemple:acidité | | Me ₃ CH | | H≡C-H |
| pK _a | | 53 | 50 | 24 |
| Hybridisation | | SP ³ | SP ² | SP |

1.3.1.2 Stabilisation par délocalisation: les électrons (charges) délocalisés sont plus stables

1.3.1.2.1 Délocalisation sur un atome: les charges sur les grands atomes sont plus stables (polarisation)

| | | | | | | |
|----------|-------------------|--|-----|------|------|-------|
| exemples | 1) acidité: | | HF | HCl | HBr | HI |
| | pK _a | | 3.2 | > -8 | > -9 | > -10 |
| | electronégativité | | 4.0 | 3.2 | 3.0 | 2.7 |

⇒ La délocalisation est plus importante que l'électronégativité dans ce cas!

2) Classification des groupes partants pour les substitutions



1.3.1.2.2 Délocalisation sur deux atomes: la liaison chimique

Important pour la chimie organique:

- 1) la liaison σ est plus forte que la liaison π pour C=C, mais pas pour C=N et C=O
- 2) La délocalisation est meilleure pour les atomes de même taille (superposition des orbitales)
- 3) Pour les liaisons polaires: l'attraction des charges peut compenser une liaison covalente faible. Une estimation est plus difficile.

exemples:

| | Effet de la taille | | | | | | | |
|---------------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| liaisons σ : | C-H | C-C | C-N | C-O | C-F | C-F | C-Cl | C-I |
| energie en Kcal | 99 | 83 | 70 | 86 | 117 | 117 | 81 | 52 |
| liaisons π : | C=C | C=N | C=O | | | C=O | C=S | |
| energie en Kcal | 64 | 77 | 92 | | | 92 | 49 | |

⇒ Importante conséquence pour la chimie organique: perdre C=C et former C=O est souvent favorable!

1.3.1.2.3 Délocalisation sur plus de deux atomes: structures de résonance et mésomérie

Structure de résonance = obtenue en déplaçant les électrons **sans** changer la position ou la connectivité des atomes.

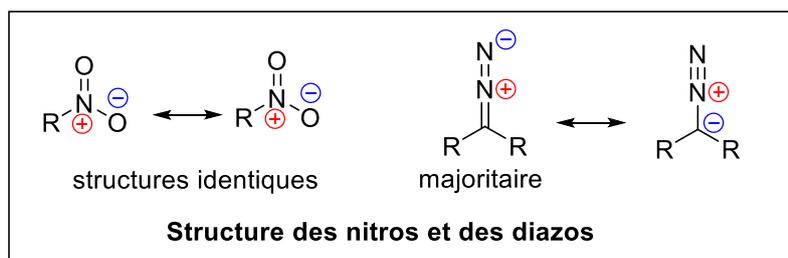
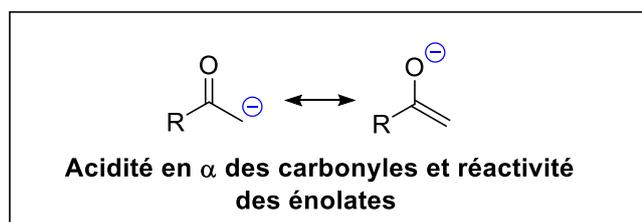
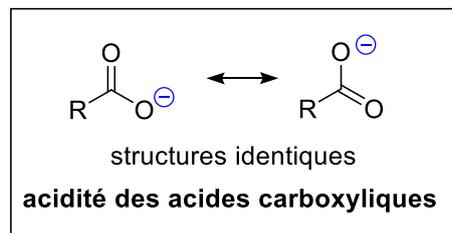
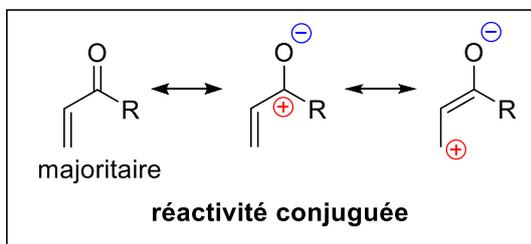
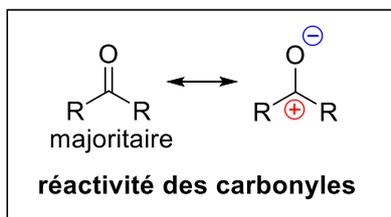
Les structures de résonance sont essentielles pour comprendre la réactivité en chimie organique!

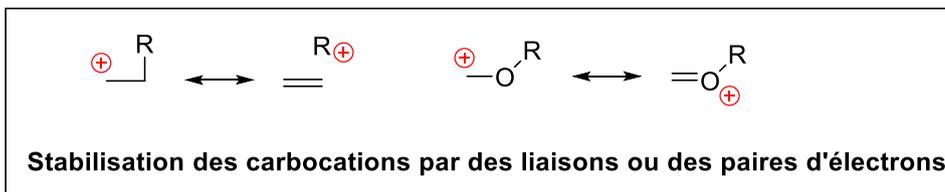
Bonne résonance \longleftrightarrow octet formé pour les éléments légers, pas de charges ou les charges sont sur les atomes électronégatifs, plus de liaisons, liaisons plus stables, structures aromatiques

La stabilisation est maximale si les structures de résonance sont identiques.

"Réalité" = Somme relative des structures de résonance

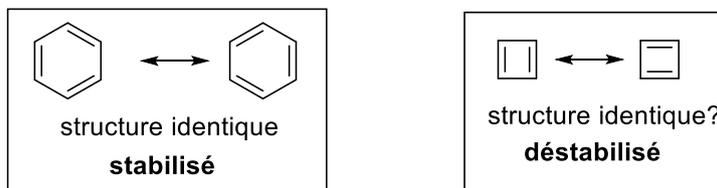
Importants exemples:



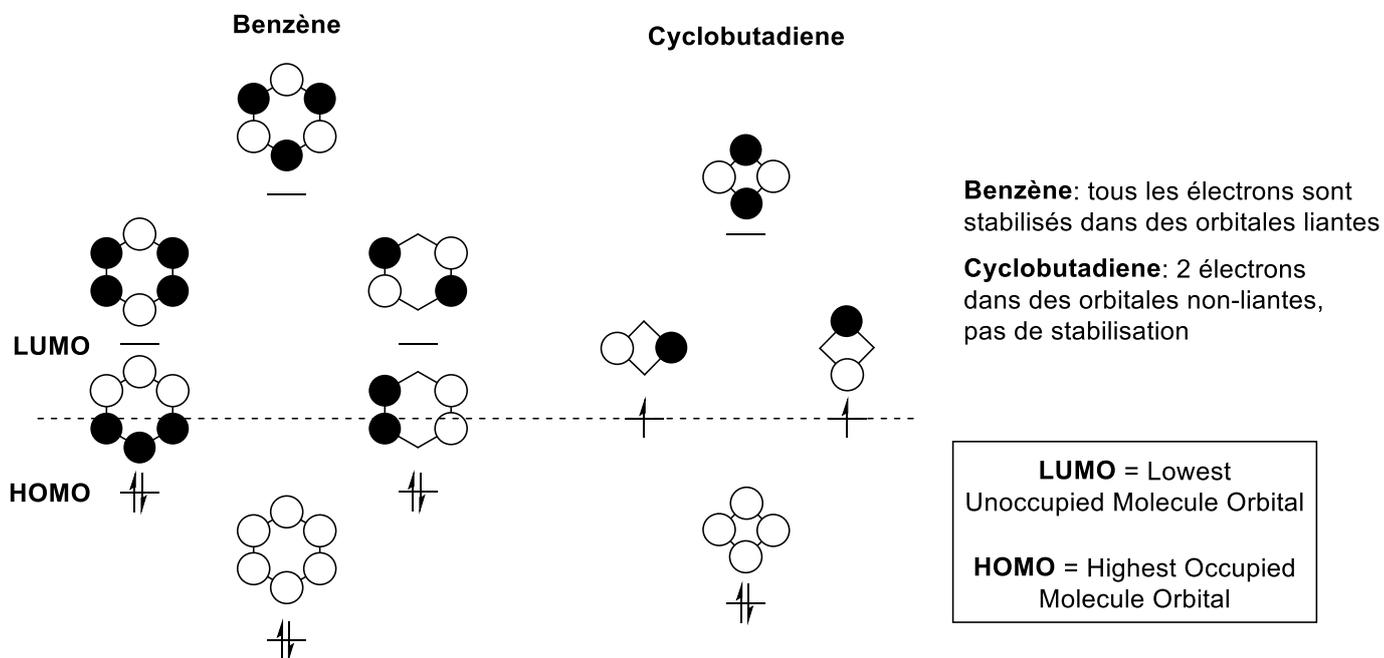


Limitation des structures de résonances: stabilisation aromatique

stabilisation aromatique: système π conjugué avec $4n+2$ électrons (règle de Hückel)



⇒ Un meilleur modèle est nécessaire: le modèle des orbitales



En chimie organique, beaucoup de phénomènes peuvent être expliqués par la théorie FMO (Frontier Molecular Orbital, LUMO and HOMO). Ce modèle est plus puissant que le modèle de Lewis et des résonances, mais il nécessite plus de temps pour l'étude d'un système.

Test



Classifier ces groupes carbonyles selon leur réactivité pour l'addition d'un nucléophile

1.3.2. Nucléophiles et électrophiles importants en chimie organique de base (A)

1.3.2.1 Nucléophiles

| | | | | | | |
|--|---|--------------------------------|---|-------------------------------|--|----------------|
| Hétéroatomes | δ^- ROH | δ^- RNH ₂ | δ^- RSH | δ^- PR ₃ | δ^- R ₂ N-NH ₂ | neutres |
| | alcools | amines | thiols | phosphines | hydrazines | |
| | \ominus RO ⁻ | \ominus RNH ⁻ | \ominus RS ⁻ | \ominus X ⁻ | | chargés |
| | alcoolates | amides | thiolates | halogénures | | |
| <hr/> | | | | | | |
| Sources d'hydrure (H⁻) | δ^- NaBH ₄ | | δ^- LiAlH ₄ | | | |
| | hydrure de bore | | hydrures d'aluminium | | | |
| <hr/> | | | | | | |
| Nucléophiles C | δ^- RMgBr | δ^- RLi | δ^- OM R=C δ^- | M = Na, K, Li | δ^- OM R=C δ^- O C=O X | |
| | Grignard | alkyl lithium | énolates | | énolates stabilisés | |
| | δ^- NR ₂ R ¹ C=C δ^- | \ominus CN | ED C ₆ H ₄ δ^- | ED=C δ^- | ED = donneur d'électrons | |
| | énamines | cyanure | Composés aromatiques et alcènes riches en électrons | | | |

1.3.2.2 Electrophiles

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------------|------------|-----------|----------------------------------|---|------------------|
| H^+ M^+ | RX | R-C(=O)-X | R-C(=N)-X | R ₂ N ⁺ -X | EWG C ₆ H ₄ δ^+ | EWG=C δ^+ |
| proton métaux | halogénures d'alkyl | carbonyles | imines | iminiums | Composés aromatiques et alcènes pauvres en électrons | |
| | | | | | EWG = accepteur d'électrons | |

1.3.2.3 Classification dur et mou des nucléophiles (bases de Lewis) et électrophiles (acides de Lewis)

Dur \longleftrightarrow chargé, électrons localisés, très électronégatif/positif, réaction contrôlée par les charges
électrophiles durs typiques: H⁺, Li⁺, Mg²⁺, Al³⁺, RCl, ROTf
nucléophiles durs typiques: RMgBr, RLi, RO⁻, RNH⁻, F⁻, O atome des énolates

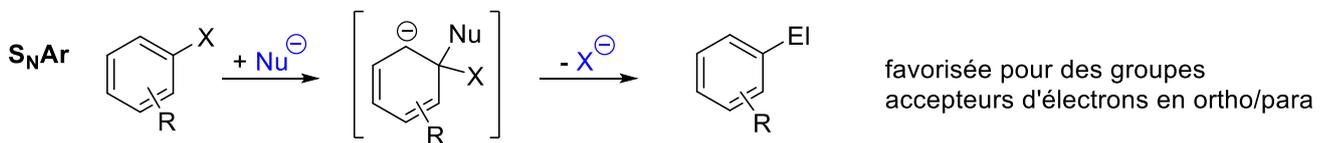
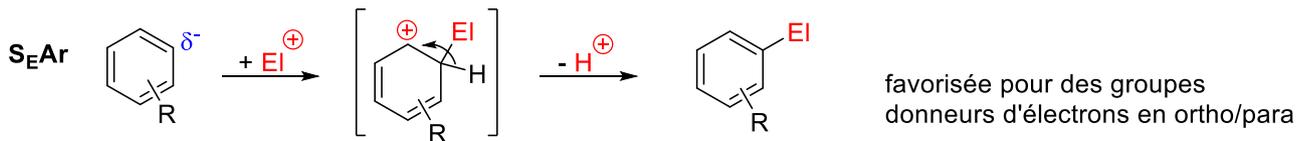
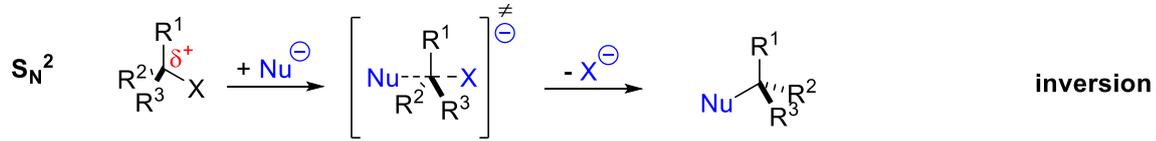
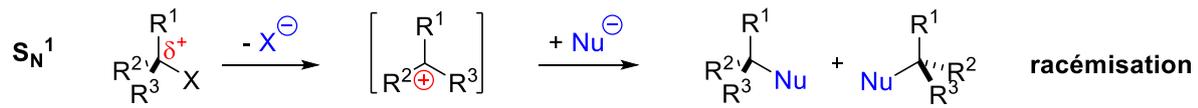
Mou \longleftrightarrow moins chargé, électrons délocalisés, réaction sous contrôle orbitalaire (HOMO-LUMO)
électrophiles mous typiques: Pd²⁺, carbonyles, aromates et alcènes pauvres en électrons
nucléophiles mous typiques: C atome des énolates, énolates stabilisés, composés aromatiques et alcènes riches en électrons, I⁻, RNH₂, PR₃

Principe: Les interactions dur-dur et mou-mou sont favorisées!

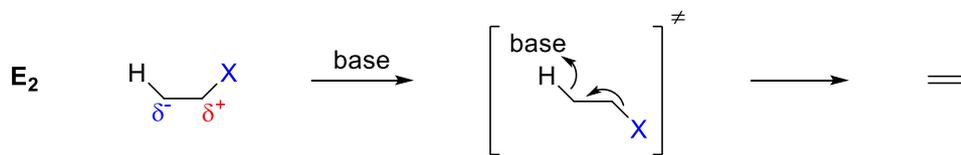
\implies Compétition entre basicité et nucléophilicité: en particulier les nucléophiles durs sont également des bases fortes, parce que le proton est dur (interaction dur-dur).

1.3.3. Réactions classiques de base en chimie organique

1.3.3.1 Substitution



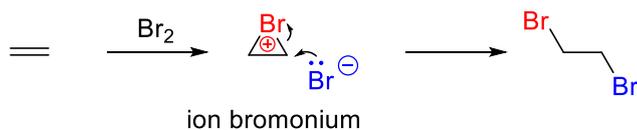
1.3.3.2 Elimination



1.3.3.3 Addition sur les doubles liaisons

En principe, tous les mécanismes d'élimination sont possibles en sens inverse

Cas spécial: dibromation



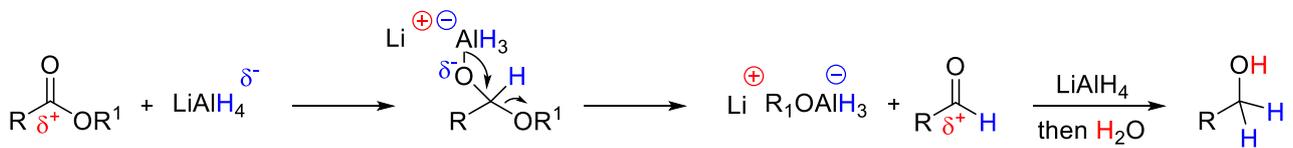
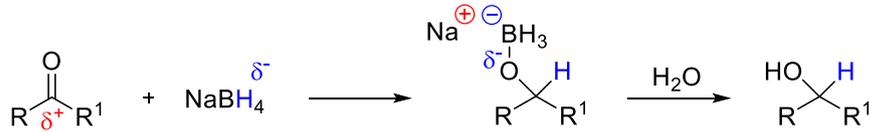
1.3.3.4 Chimie des carbonyles

1.3.3.4.1 Addition nucléophile

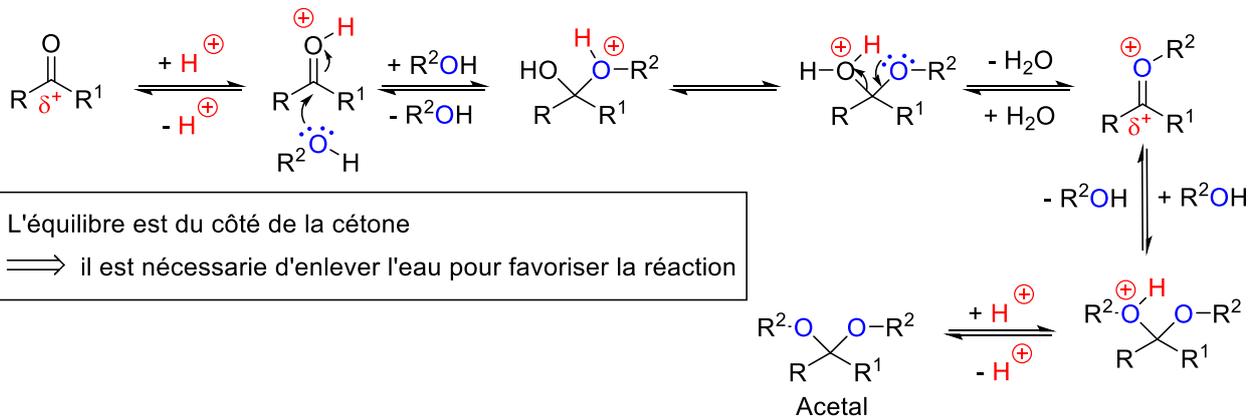
Grignard



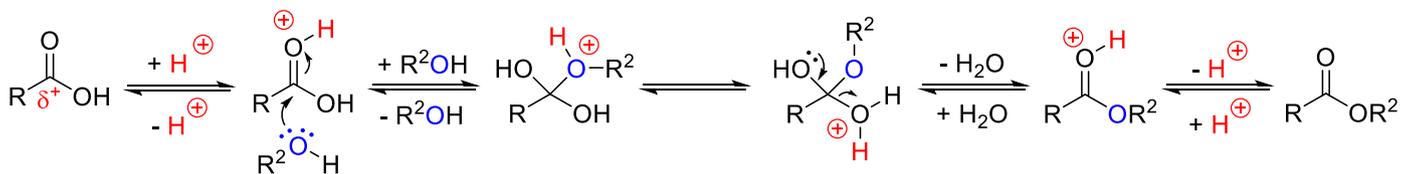
Réduction par les hydrures



Alcools: formations d'acétals avec un catalyseur acide

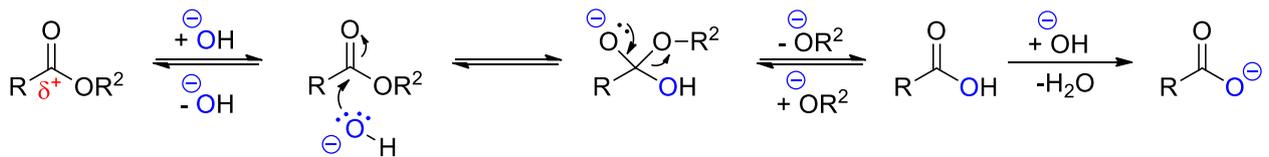


Alcools: estérification avec un catalyseur acide



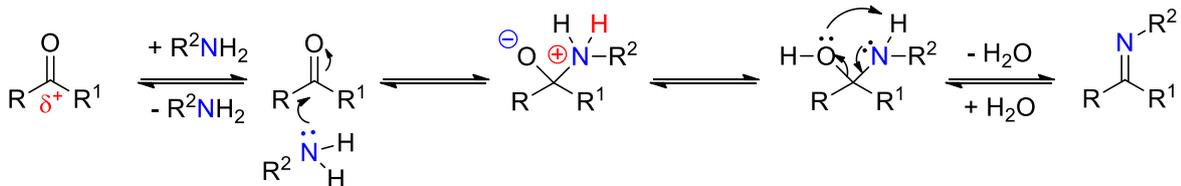
L'équilibre est proche de 1:1
 \implies un excès d'alcool favorise la réaction

Hydrolyse des esters



stabilité des carboxylates \implies conversion complète!

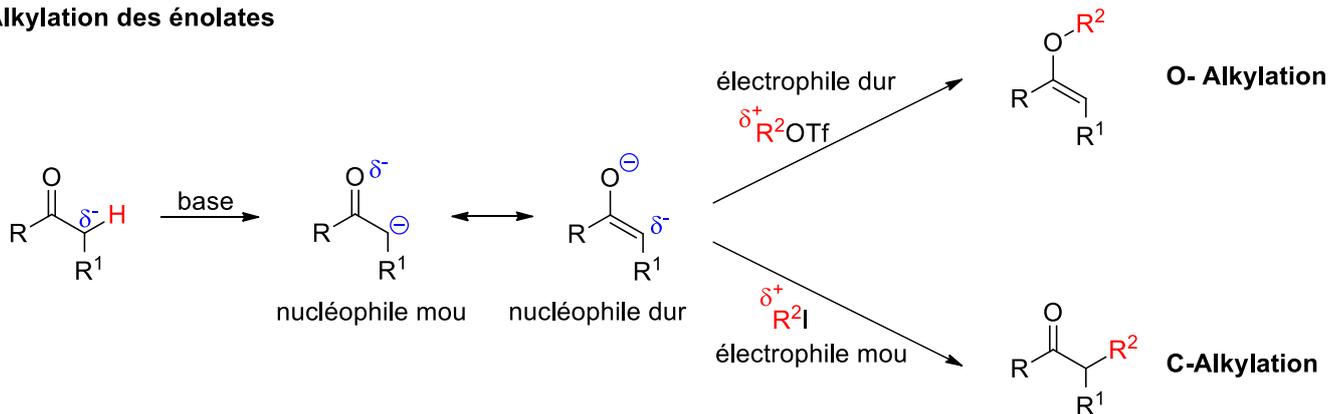
Addition des amines et formation d'imines



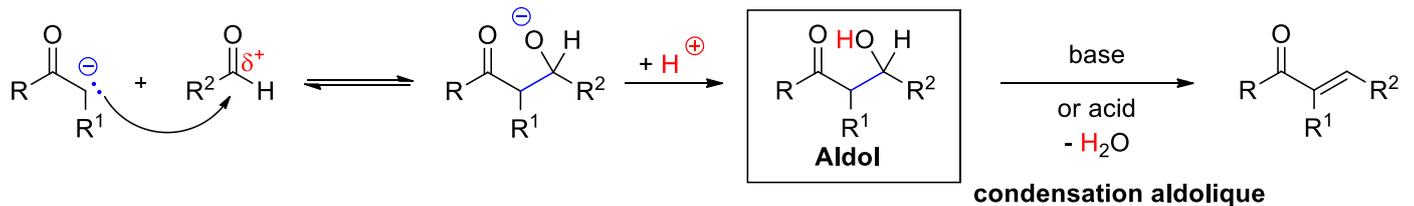
Il est nécessaire d'enlever l'eau pour les cétones, mais pas pour les aldéhydes

1.3.3.4.2 Chimie des énolates

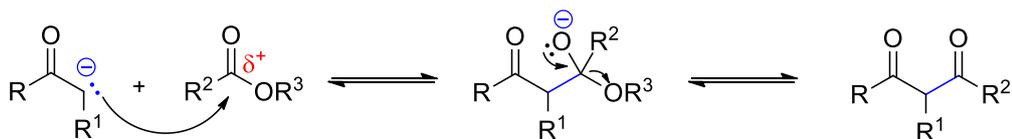
Alkylation des énolates



Réaction d'aldol

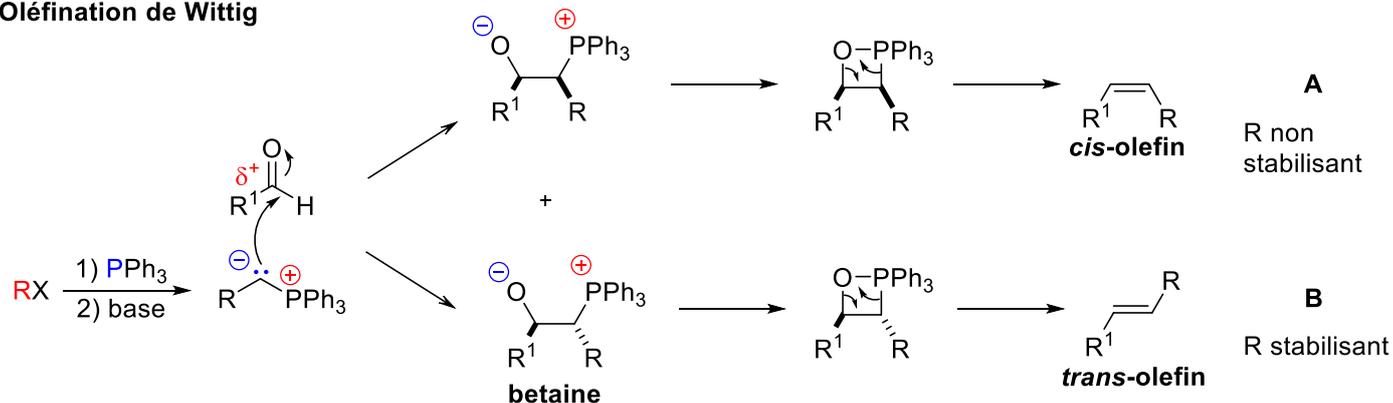


Condensation de Claisen



Autre réactions similaires: Condensations de Knoevenagel, Perkin et Dieckmann.

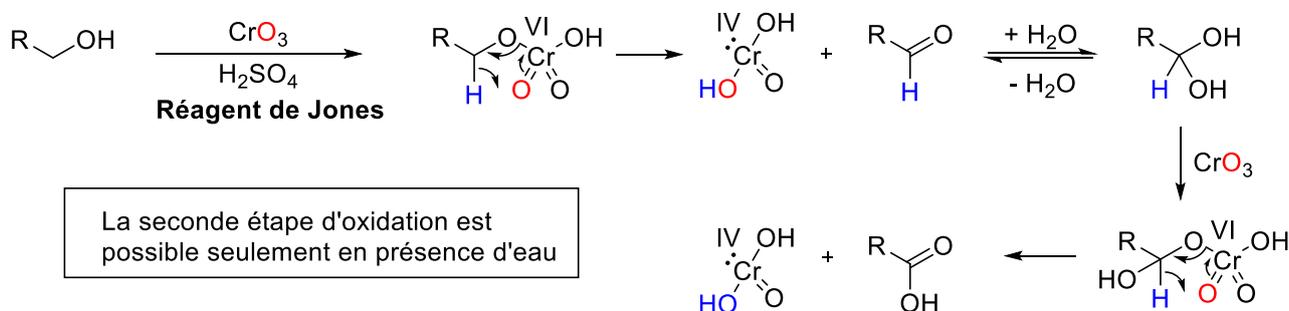
Oléfaction de Wittig



Pour les ylures non stabilisés (**A**), la formation des bétaines *cis* est favorisée, conduisant aux oléfines *cis*. Pour les ylures stabilisés (**B**), la formation des bétaines *trans* est favorisée, conduisant aux oléfines *trans*.

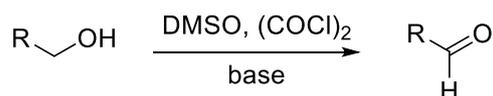
1.3.3.5 Oxidation

Chrome (VI)

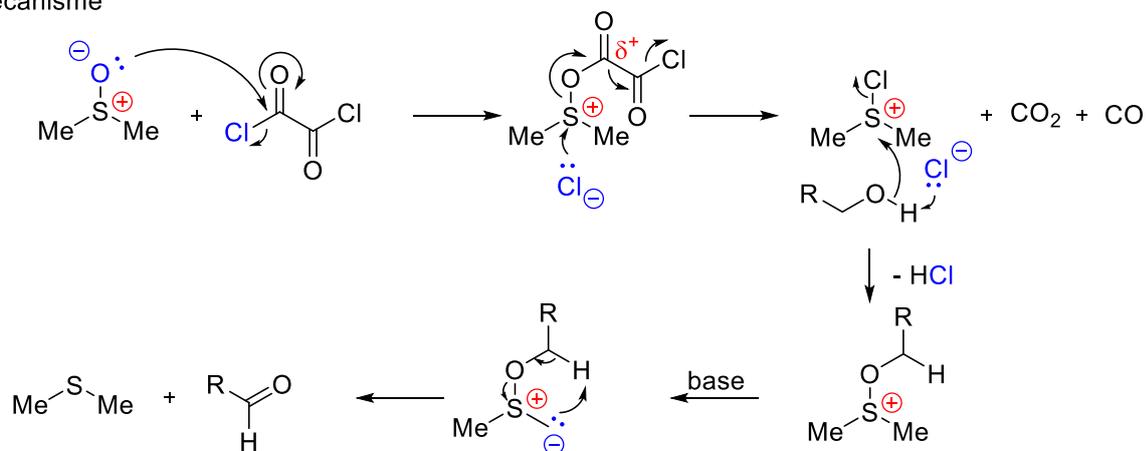


En pratique, on utilise souvent: PDC (pyridinium dichromate), PCC (pyridinium chlorochromate)

Moffat-Swern

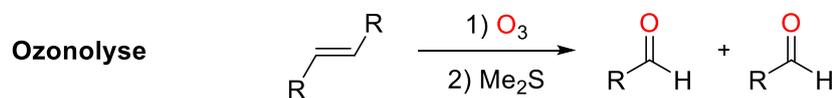
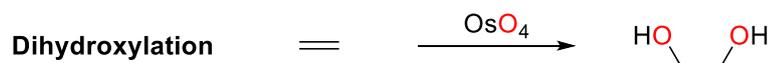


Mécanisme



En pratique, il y a beaucoup d'autres méthodes d'oxidation!

Dihydroxylation, ozonolyse et époxidation



Ces réactions seront discutées plus en détail durant ce cours

Bloc I

Concepts de Stéréochimie

2. Chiralité et Synthèse Asymétrique

Définitions et nomenclature (A)

Notions acquises dans les cours des années précédentes! **Prérequis fondamentaux pour ce cours.**

Bibliographie: AIMF (chapitre stéréochimie), ancien cours synthèse asymétrique (surtout pour une liste de définitions et une introduction historique, Ch. 1 p. 1-44), Carey Sundberg A, Ch. 2.1, p. 119-142.

Définitions

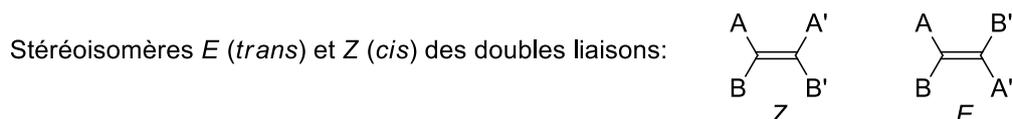
Constitution: connectivité entre atomes

Configuration: même connectivité, mais disposition dans l'espace différente

Conformation: disposition dans l'espace en équilibre rapide à la température de l'observation

Stereoisomères: différentes configurations correspondant à la même connectivité

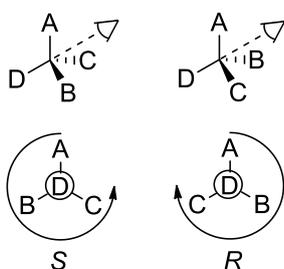
Cas importants:



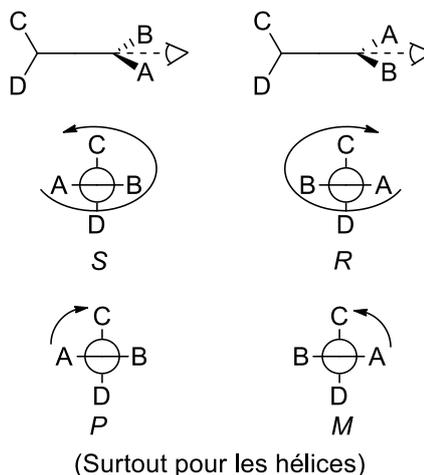
Enantiomères: stéréoisomères qui ont une relation de miroir entre eux mais ne sont pas identiques = chiralité

Eléments de chiralité

Centres Chiraux

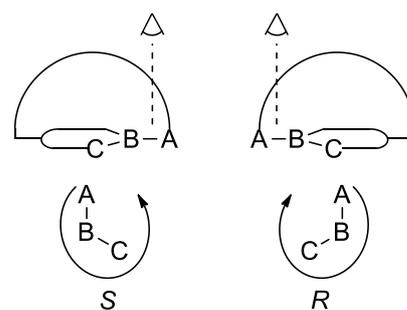


Axes Chiraux



(Surtout pour les hélices)

Plan Chiraux (B)



Atropoisomères: stéréoisomères avec un axe chiral dû à une rotation impossible pour des raisons stériques

Règles de priorité (CIP, Cahn-Ingold-Prelog)

- 1) numéro d'ordre
- 2) poids moléculaire
- 3) numéro d'ordre/poids moléculaire des substituants comparés un par un, si nécessaire, substituants des substituants
- 4) liaison multiple correspond à atome sans substitution
- 5) $R > S$ et $Z > E$

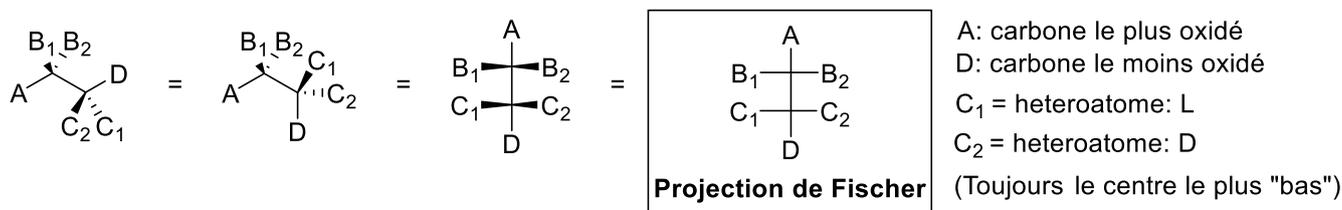
Molécules avec constitution identique et plusieurs éléments de chiralité:

- 1) achirales: forme **méso**
- 2) image-miroir: **enantiomères**
- 3) chirales, mais pas image-miroir: **diastéréoisomères**

Relation avec la symétrie:

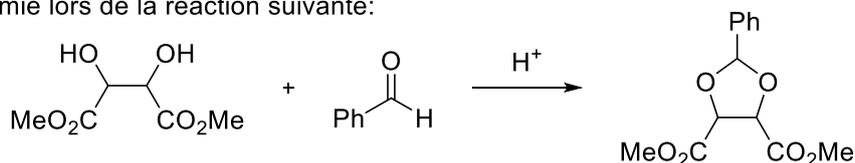
Chiral \Leftrightarrow pas de plan de symétrie ou de centre de symétrie

Ancienne nomenclature: D et L. D'après la **projection de Fischer (A)**:



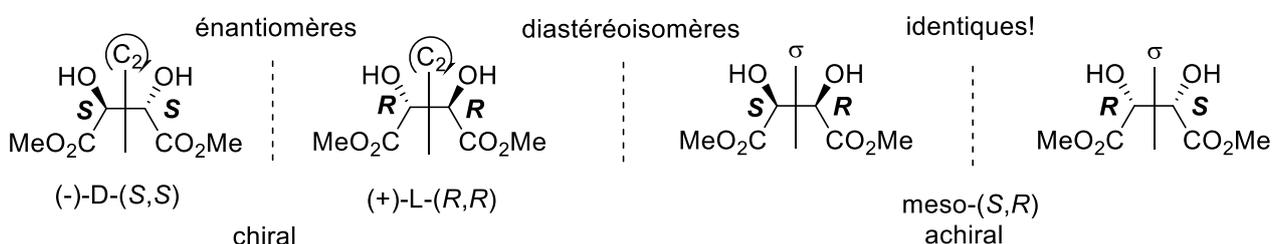
Exemple:

Analyser la stéréochimie lors de la réaction suivante:



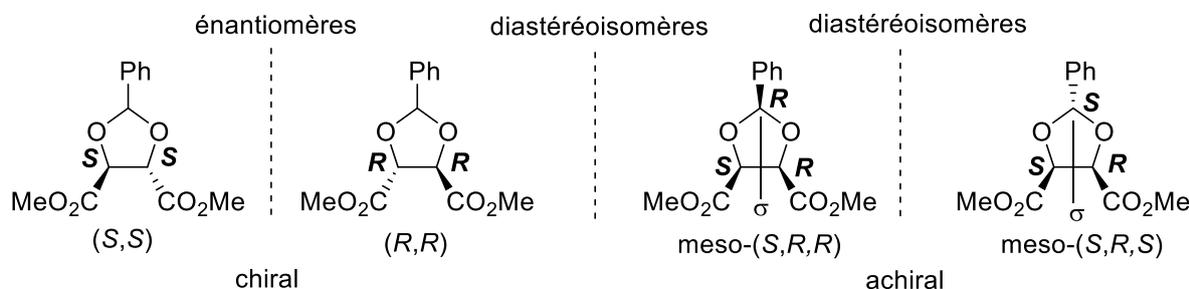
Combien d'isomères possibles dans le produit de départ et d'arrivée? Sont-ils chiraux ou achiraux? Déterminer la configuration absolue des centres chiraux; déterminer les relations entre les isomères.

a) Produit de départ (dimethyl tartarate):



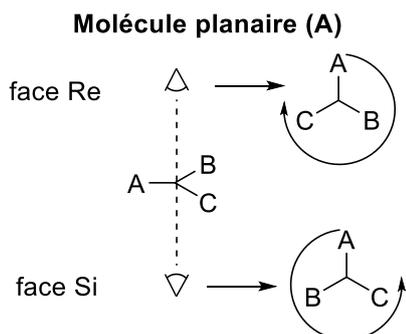
Il y a 3 isomères. Deux sont chiraux (le (-)-D-(S,S) et le (+)-L-(R,R), le signe correspond à la rotation optique, D et L sont déterminés en dessinant la projection de Fischer) et constituent une paire d'énantiomères. Ces molécules contiennent un axe de symétrie C₂. Le troisième isomère (S,R) est une substance méso achirale qui contient un plan de symétrie σ.

b) Produit d'arrivée:



Il y a 4 isomères différents du produit d'arrivée. Les deux énantiomères du produit de départ donnent à nouveau une paire d'énantiomères dans le produit d'arrivée (symétrie C₁). Le troisième centre n'est pas un centre stéréogénique, car deux substituants sont identiques. Le produit de départ méso donne deux produits méso (plan de symétrie σ) avec 3 centres stéréogéniques, déterminés en utilisant la règle de priorité: R > S.

Nomenclature pour la "prochiralité"



Substitution d'atomes (B)

Les positions A sont:

homotopes ⇔ échange d'un A par un groupe B donne des molécules identiques ⇔ axe de rotation permute les A

énantiotopes ⇔ échange d'un A par un groupe B donne des énantiomères ⇔ plan ou point de symétrie permute les A

diastéréotopes ⇔ échange d'un A par un groupe B donne des diastéréoisomères

2.1 Détermination et importance de la chiralité

Définitions (A)

$$\text{excès énantiomérique (ee, \%): } 100 \cdot \frac{\text{mol}(R) - \text{mol}(S)}{\text{mol}(R) + \text{mol}(S)}$$

$$\text{ratio énantiomérique (er): } \text{mol}(R)/\text{mol}(S)$$

$$\text{rapport entre ee et er: } ee = 100 \cdot \frac{er - 1}{er + 1}$$

$$\text{mélange racémique: } ee = 0, er = 1:1$$

Les termes *de* (excès diastéréomérique) et *dr* (ratio diastéréomérique) sont définis similairement

Pour le terme de sélectivité, voir: Question-Réponse 1

2.1.1 Détermination de l'ee

Bibliographie: Carey-Sundberg, Ch. 2, Topic 2.1, p1. 208-214.

Problème général: beaucoup de méthodes de mesure classiques ne peuvent pas différencier les énantiomères

1) Rotation optique (A)

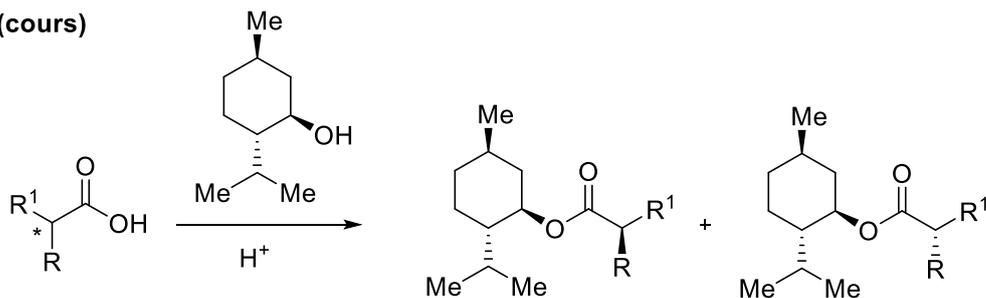
Les molécules chirales induisent une rotation du plan de polarisation de la lumière. Cette rotation (**pouvoir rotatoire** α en degré) dépend de la concentration des molécules (c en g/100 mL), de la longueur du chemin parcouru par la lumière (l , en dm) et du **pouvoir rotatoire spécifique** de la substance énantiopure ($[\alpha]$). Si la substance n'est pas énantiopure, le pouvoir rotatif mesuré α_{obs} est directement proportionnel à l'excès énantiomérique. Si la valeur $[\alpha]$ est connue, l'excès énantiomérique peut être mesuré, mais la mesure n'est pas très précise. La valeur absolue de $[\alpha]$ est la même pour les deux énantiomères, mais le signe est opposé.

$$\alpha = \frac{c \cdot l \cdot [\alpha]}{100} \quad ee = \frac{\alpha_{\text{obs}} \cdot 100}{[\alpha]}$$

2) Synthèse de diastéréoisomères (A)

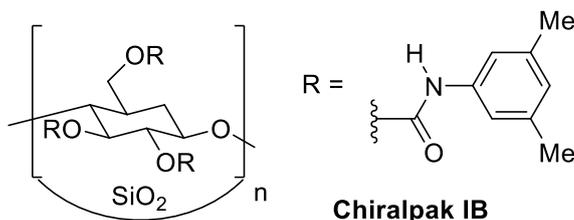
Le mélange d'énantiomères est modifié par une réaction générant/ajoutant un nouveau élément de chiralité. Les diastéréoisomères obtenus sont différenciables par des méthodes classiques (chromatographie, RMN)

exemple (cours)



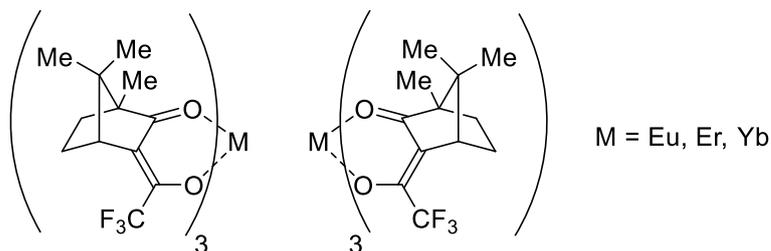
3) Séparation par chromatographie sur phase chirale (A)

En utilisant une colonne de chromatographie chirale (surtout HPLC, parfois GC), les deux énantiomères peuvent être séparés et leur quantité mesurée. Les colonnes DAICEL Chiralpak sont fréquemment utilisées en HPLC pour la chimie organique (sucres chiraux pour la séparation). Cette méthode est actuellement la plus souvent utilisée.



4) NMR-shift (B)

Des réactifs chiraux (surtout des complexes de métaux chiraux) sont ajoutés au mélange d'énantiomères pour la mesure RMN. Par coordination avec les réactifs chiraux, deux complexes diastéréomériques sont formés, et les signaux RMN sont séparés et peuvent être mesurés. Bien sûr, cette méthode ne peut être appliquée que si la molécule coordine suffisamment les complexes chiraux.



2.1.2 Détermination de la configuration absolue

Les méthodes pour mesurer l'excès énantiomérique ne permettent généralement pas de déterminer la configuration absolue d'une substance (quel énantiomère). Il n'y a pas de corrélation directe entre la configuration (par exemple *R*, *S*) et le signe de la rotation optique (+ ou -) ou la rétention sur une colonne chirale.

1) Transformation en une substance connue (A)

La transformation en une substance connue par une séquence de réactions suivie par la comparaison des propriétés physiques (par exemple pouvoir rotatoire) reste même aujourd'hui une des meilleures méthodes pour la détermination de la configuration absolue.

exemple: cours: Configuration du glucose.

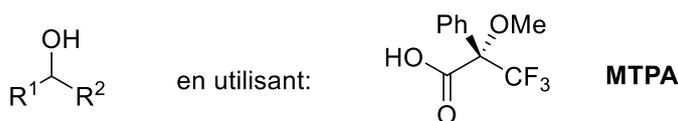
2) Méthodes par analogies (B)

Si des molécules similaires ont été synthétisées, on peut essayer de comparer les propriétés physiques pour tenter de déduire la configuration absolue d'un centre ou d'une molécule. Deux méthodes classiques sont:

- Synthèse (ou formation *in situ*) de diastéréoisomères et analyse par NMR des shifts (A). Des catalogues ont été établis pour l'influence de la configuration absolue sur les shifts et permettent de la déterminer. Une des méthodes les plus utilisées est la méthode de Mosher pour les alcools chiraux.

!!! Les méthodes par analogie ne sont jamais sûres, il y a toujours des exceptions!!!

exemple: Méthode de Mosher pour les alcools



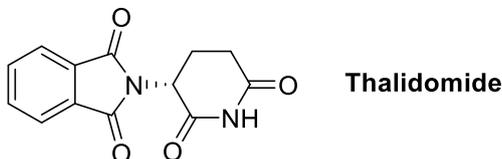
3) Rayons X (A)

En général, les méthodes classiques de rayons X ne permettent pas de déterminer la configuration absolue. Une méthode spéciale (anomalous diffraction) permet cependant de le faire. Elle nécessite des cristaux de bonne qualité et des atomes plus lourds que C, H, N, O.

2.1.3 Importance de la chiralité (A)

Malgré le fait que beaucoup de propriétés physiques sont identiques pour des énantiomères, la chiralité est un phénomène essentiel pour la vie. En effet, les éléments constitutifs du corps humain (acides aminés, sucres) sont homo-chiraux (seulement un des énantiomères est utilisé) et par conséquent les biomolécules sont chirales et énantiopures. Cela signifie que les énantiomères d'une molécule vont interagir différemment avec les biomolécules de notre corps. Par exemple, les énantiomères d'un médicament auront des effets différents ou les énantiomères d'un parfum des odeurs différentes. Il est donc essentiel pour les chimistes d'avoir un accès efficace vers les substances énantiopures.

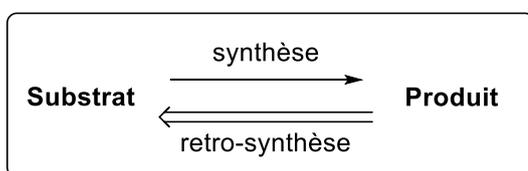
Exemple (Cours):



2.2 Génération de composés énantiomériquement purs (A)

2.2.1 Synthèse asymétrique (A)

Bibliographie: Carey-Sundberg A, ch. 2.4-2.6, p. 169-207.



Définitions:

rétron: structure caractéristique idéalisée dans le produit qui indique une réaction particulièrement indiquée pour sa synthèse. Un des buts principaux du cours est de reconnaître les rétrons importants.

synthon: structure caractéristique idéalisée dans le substrat utile pour des transformations ultérieures.

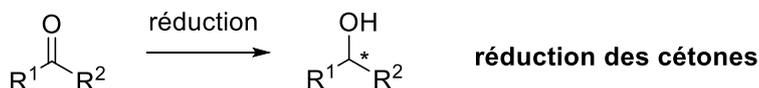
réaction stéréosélective: Réaction donnant un stéréoisomère avec bonne sélectivité.

réaction stéréospécifique: La réaction transforme sélectivement les stéréoisomères du substrat dans les stéréoisomères du produit.

Génération de la stéréochimie:

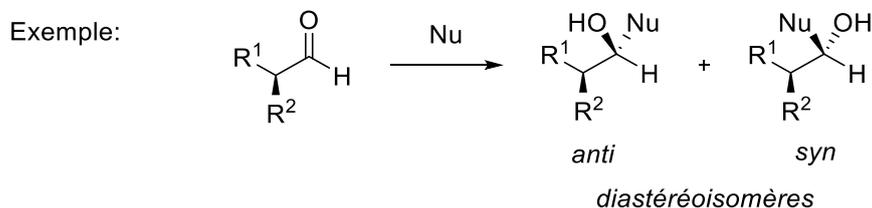
Règle: **Seule la chiralité peut générer la chiralité!**

Exemple (Cours)



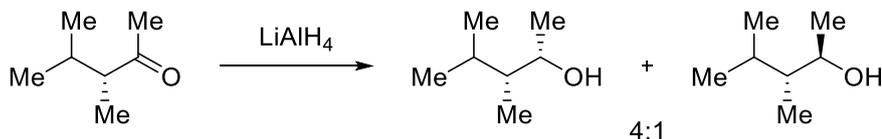
2.2.1.1.1 Utilisation de substrats chiraux (A)

Les éléments de chiralité existants dans le substrat influencent la génération de nouveaux éléments de chiralité. La sélectivité peut être déterminée exclusivement par la structure du substrat (**substrate control**), par la structure des réactifs (**reagent control**) ou les deux. La réaction est diastéréosélective uniquement, car le produit de départ est déjà chiral (**stéréochimie relative**). Si (et seulement si) le produit de départ est énantiopure, les produits le seront aussi (**stéréochimie absolue**). L'analyse des facteurs qui influencent la sélectivité avec les alcènes et les carbonyles constitue la plus grosse partie du cours.



!!! Les descriptifs *syn* et *anti* sont utilisés pour décrire la stéréochimie relative entre le groupe R² et le nucléophile. Ils ne sont pas définis de manière précise, mais doivent être toujours utilisés en rapport avec une structure dessinée!!!

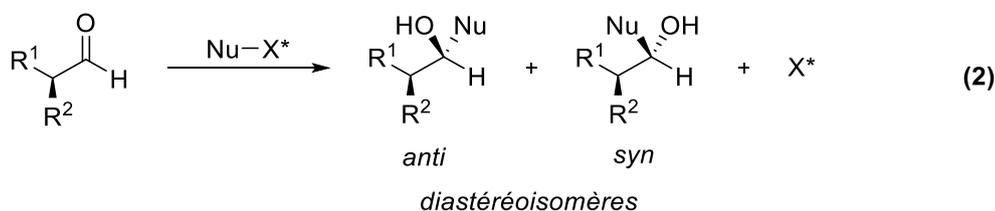
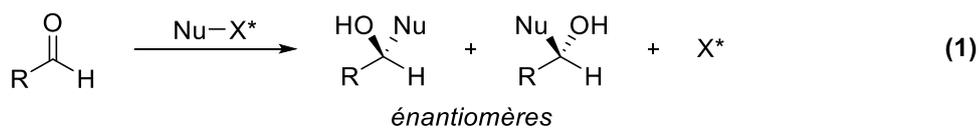
Exemple: cours



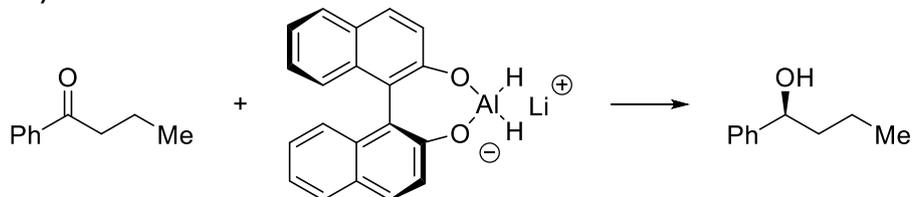
2.2.1.1.2 Utilisation de réactifs chiraux (A)

Un réactif chiral est capable d'induire la chiralité lors de la formation d'un nouveau élément de chiralité. L'élément de chiralité du réactif ne se retrouve pas dans le produit et n'exerce son influence que dans l'état de transition de la réaction. Si le substrat n'est pas chiral, la réaction est **énantiosélective**, car la chiralité absolue est générée durant la réaction (1). Elle peut en plus être diastéréosélective si plusieurs éléments de chiralité sont créés. Si le substrat est chiral, la réaction est diastéréosélective et les éléments de chiralité du substrat et du réactif seront importants pour la sélectivité (**double stéréocontrôle**) (2). Si les influences se renforcent, on parle de "**matched case**", dans le cas contraire de "**mismatched**".

Exemples:



Exemple (cours)



2.2.1.1.3 Catalyse asymétrique (B)

La méthode la plus élégante est de générer la stéréosélectivité avec un catalyseur chiral. Cette approche fonctionne si (et seulement si) le substrat et/ou le réactif ne réagit que quand il est lié au catalyseur. Ce genre de réactions est plus difficile à contrôler et constitue un sujet d'intense recherche en chimie moderne. Nous ne verrons que quelques exemples importants, comme le cours "catalytic asymmetric reactions in organic synthesis" du master est entièrement dédié à ce sujet.

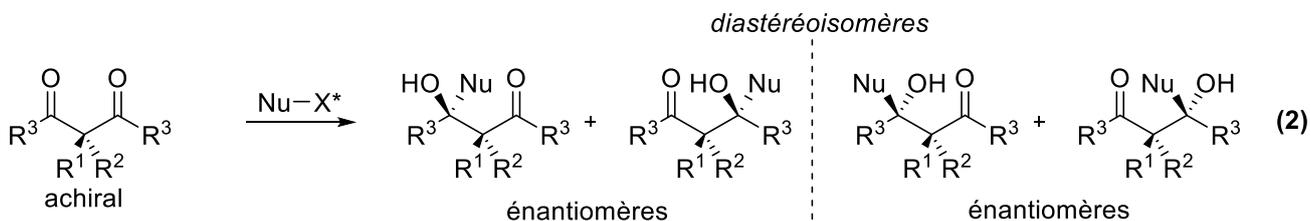
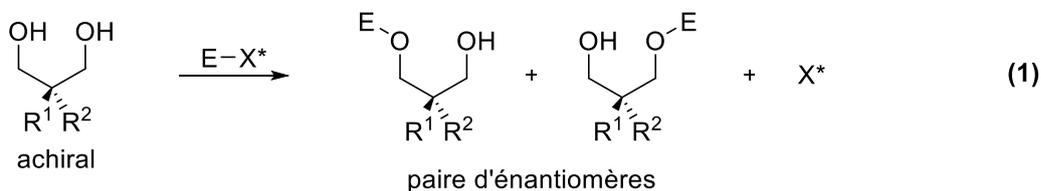
Exemple:



2.2.1.2 Désymétrisation de substrats méso (A)

Les substrats méso sont particuliers, car ils contiennent des éléments de chiralité potentiels qui sont "annulés" par la symétrie de la molécule (plan ou point de symétrie). Si cette symétrie est brisée en utilisant un réactif chiral, une molécule chirale est obtenue, même si aucun nouvel élément de symétrie n'est généré (la réaction est énantiosélective **(1)**). Si un nouvel élément de chiralité est généré, la réaction est à la fois énantiosélective et diastéréosélective **(2)**. L'utilisation de produits méso est importante en synthèse asymétrique, car ces produits peuvent être synthétisés plus rapidement en raison de leur symétrie (la **synthèse bidirectionnelle** est possible).

Exemples:

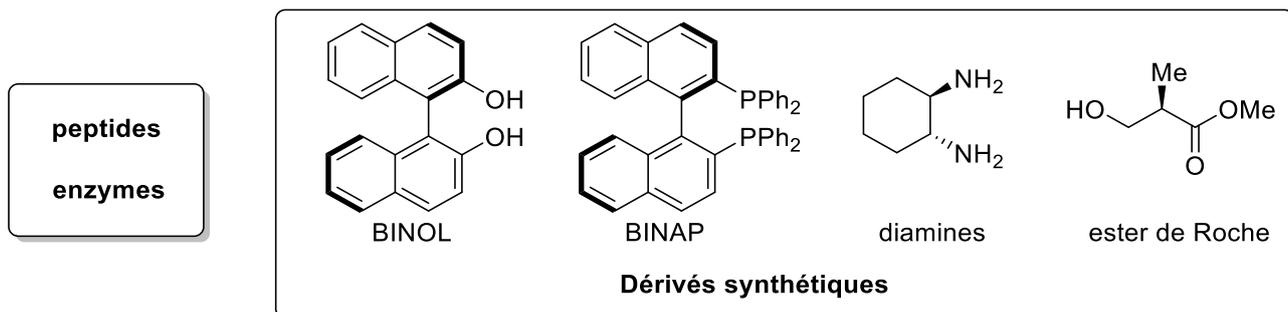
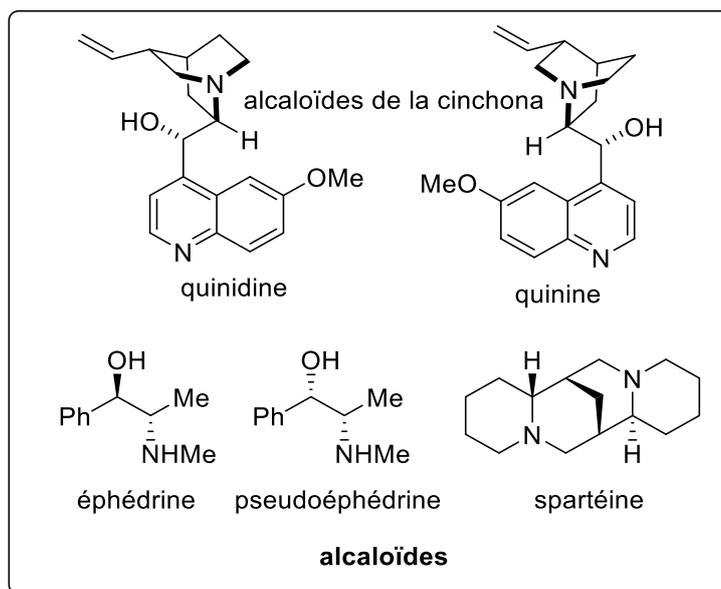
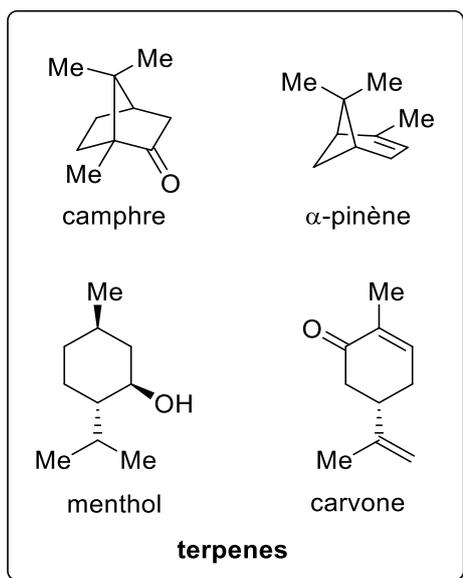
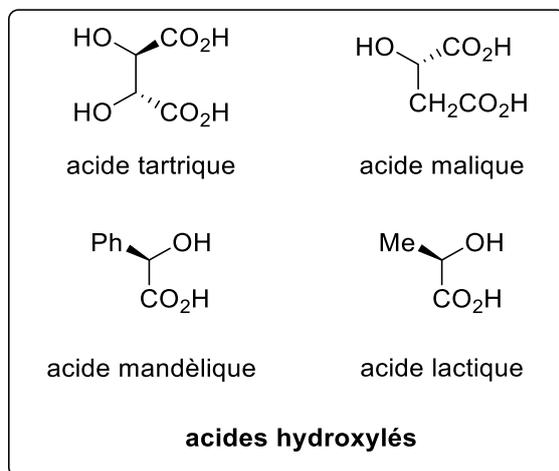
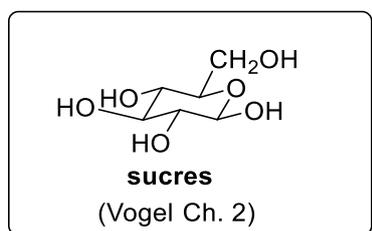
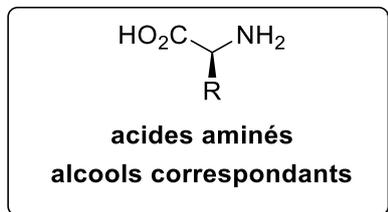


Exemple (cours):



2.2.1.3 Le "chiral pool" (A)

Pour toute synthèse asymétrique, un élément de chiralité est nécessaire. L'ensemble des molécules chirales facilement accessible est appelé le chiral pool. A l'origine, tout le chiral pool vient de la nature, mais quelques dérivés synthétiques facilement accessibles en font maintenant également partie. Il est essentiel d'avoir en tête les molécules les plus importantes du chiral pool, car elles constituent la base pour la synthèse de substrats, de réactifs et de catalyseurs chiraux (revue. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935., Vogel Ch. 4.1, p. 78-79). Les classes les plus importantes du chiral pool sont les acides aminés, les sucres, les acides hydroxylés, les terpènes, les alcaloïdes, les peptides et les enzymes. La question de l'émergence de la chiralité dans la nature n'est toujours pas complètement résolue aujourd'hui.



2.2.2 Résolution de mélanges racémiques (A)

Bibliographie: Carey Sundberg A, Ch. 2.1.8, p. 136-142. Topic 2.1.2 p. 211-215. Vogel, Ch. 3, p. 59-77.

La synthèse de produits racémiques est toujours plus facile qu'une synthèse asymétrique. La séparation d'un mélange racémique est par conséquent une alternative importante, surtout dans le cas où les deux énantiomères ont de la valeur. Si l'un des énantiomères n'est pas désiré, il peut souvent être recyclé par des méthodes de racémisation pour régénérer le mélange racémique.

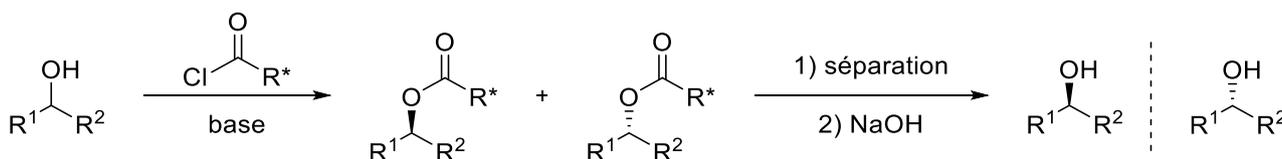
2.2.2.1 Séparation spontanée par cristallisation (B)

Si la substance est cristalline, la séparation par recristallisation des énantiomères est possible, à condition que les cristaux énantiomériquement purs soient plus stables que les cristaux racémiques (ce qui n'est de loin pas le cas pour tous les solides!). Cette méthode a été utilisée par Pasteur pour séparer manuellement les énantiomères de l'acide tartrique. En pratique, cette méthode est peu utilisée. Une méthode efficace est l'initiation de la cristallisation d'un énantiomère à partir d'un mélange racémique sursaturé par entraînement, en ajoutant une petite quantité de l'énantiomère désiré.

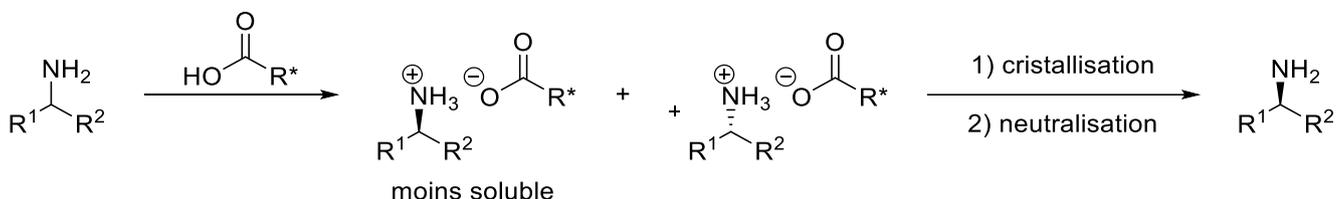
2.2.2.2 Résolution classique par formation de diastéréoisomères (A)

En transformant le mélange racémique en un mélange de diastéréoisomères, la séparation devient facile par cristallisation ou chromatographie. Cette méthode exige en général 3 étapes (Introduction d'un élément de chiralité supplémentaire, séparation, enlever l'élément de chiralité.)

Exemple: résolution d'alcools par la formation d'esters

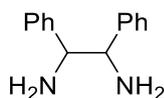


La formation des diastéréoisomères par liaison covalente n'est pas toujours nécessaire. Une méthode très efficace pour la séparation de molécules acides ou basiques (en particulier les amines) est la formation de sels diastéréomériques. La solubilité de ces sels étant différente, une recristallisation fractionnée est alors possible.



Exemple (cours):

Résolution d'une diamine:

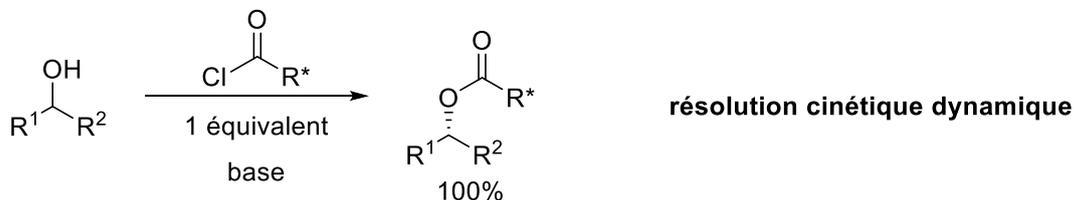
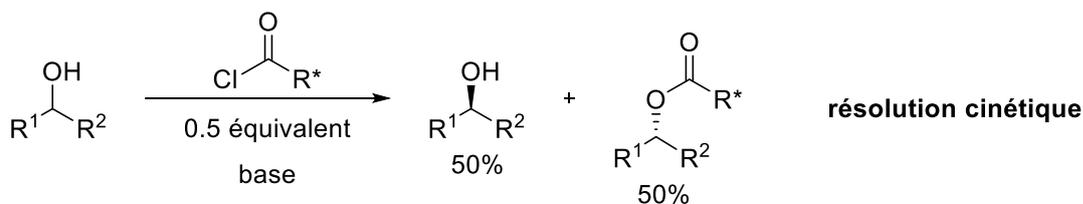


2.2.2.3 Résolution cinétique (B)

Dans le procédé de **résolution cinétique**, on utilise la vitesse de réaction différente de deux énantiomères avec un réactif chiral. Si la réaction est stoppée avant que le substrat soit complètement converti, le substrat et le produit sont énantiomériquement enrichi. Un avantage est que le substrat enrichi est obtenu directement sans réactions supplémentaires. De plus, en sacrifiant le rendement, une très bonne pureté énantiomérique peut être obtenue, même si la sélectivité est modérée. Le meilleur facteur pour décrire la qualité d'une résolution cinétique est le **facteur S** (parfois E), qui correspond au quotient des vitesses réactionnelles des deux énantiomères. En théorie, une réaction parfaite ($S = \infty$) donnera 50% de substrat énantiopure et 50% de produit énantiopure.

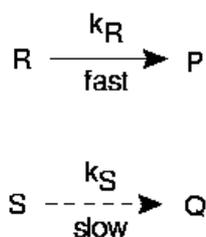
Un cas particulier est constitué par la **résolution cinétique dynamique**: dans ce cas, la racémisation du substrat durant la réaction permet d'obtenir un rendement théorique de 100%. Cette racémisation est soit spontanée dans les conditions de la réaction, soit promue par un catalyseur.

Exemple: résolution cinétique des alcools avec un "réactif idéal"



Modèle mathématique (repris de ecsoc2.hcc.ru/ecsoc-2/al001/al001.htm)

Classic Resolution



R, S = substrate enantiomers

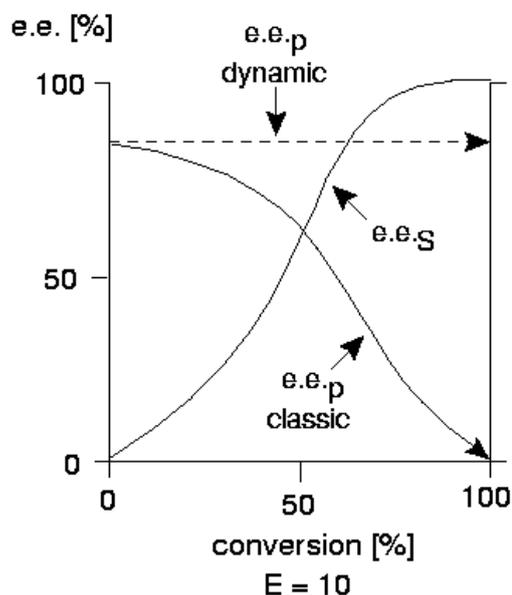
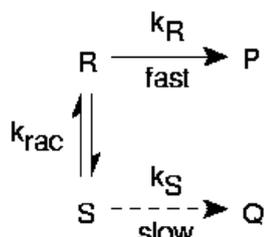
P, Q = product enantiomers

k_R, k_S = individual rate constants ($k_R \gg k_S$)

k_{rac} = racemization constant ($k_{rac} \gg k_R$)

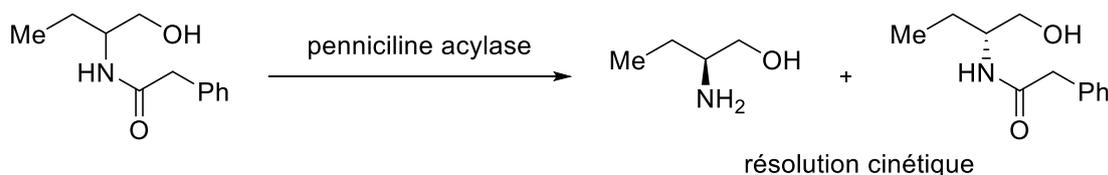
E = Enantiomeric Ratio

Dynamic Resolution



La méthode la plus élégante de résolution cinétique consiste en l'utilisation de catalyseurs chiraux en place des réactifs chiraux (voir cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis). Les enzymes sont particulièrement efficaces pour ce genre de réactions (voir Vogel ch. 3.3, p. 70-72 et Carey Sundberg A, Topic 2.2, p. 215-227).

Exemples (cours):



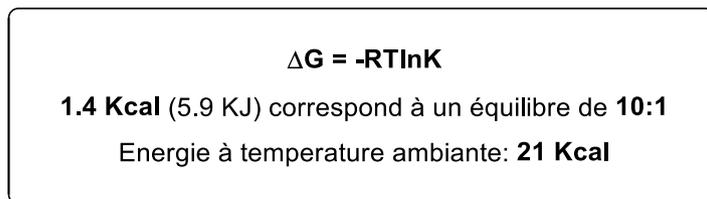
3. Analyse Conformationnelle

Bibliographie: Cours fonctions et réactions organiques I, Carey Sundberg A, Ch. 2.2, p.142-167. Evans 206, lectures 4, 5 and 6.

Pour les techniques de dessin en chimie organique, voir question-réponse 6.

L'analyse conformationnelle -l'étude des différentes conformations, leur stabilité relative et l'énergie nécessaire pour leur interconversion- a déjà été étudiée en détail lors du cours fonctions et réactions organiques I. Dans ce cours, les éléments les plus importants sont répétés, car ils seront essentiels pour comprendre la sélectivité des réactions plus tard.

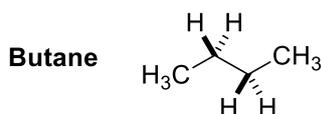
Rappel: **Relation fondamentale entre énergie et équilibre**



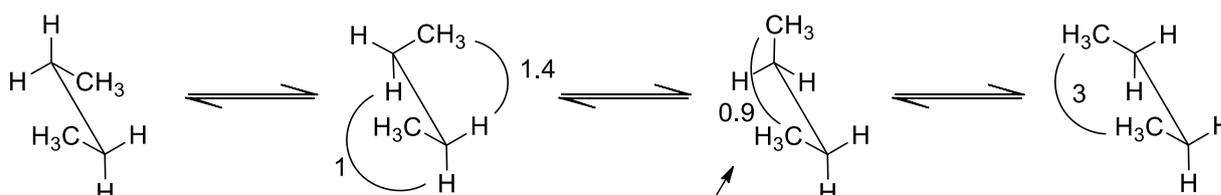
⇒ Les procédés avec un état de transition plus bas que 21 Kcal se passent rapidement à température ambiante.

3.1 Alcanes (A)

(Valeurs énergétiques en Kcal/mol, S = petit, M = Moyen, L = Large)

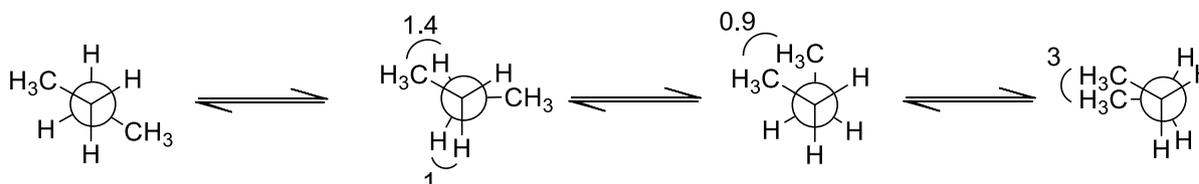


Projection de Sägebock



Interaction Gauche

Projection de Newman



Energie relative

0
déalé (staggered)
antipériplanaire

3.8

éclipsé
anticlinal

0.9

déalé (staggered)
synclinal

5

éclipsé
synpériplanaire

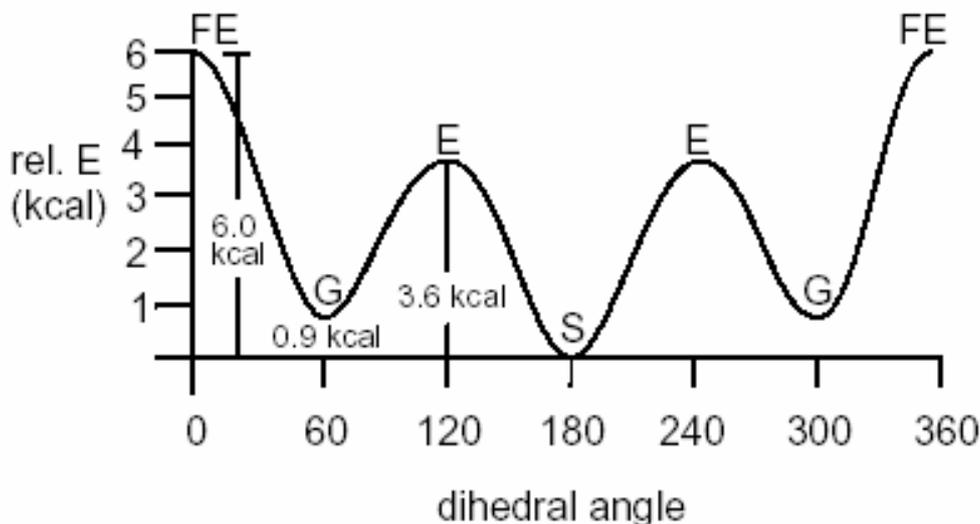
conformère gauche

minimum global

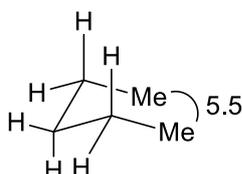
maximum local

minimum local

maximum global



Interaction spéciale à partir du pentane



Intéraction **Double Gauche Pentane** ou **Syn Pentane** ou **interaction 1,3**

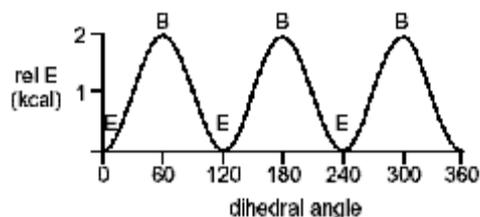
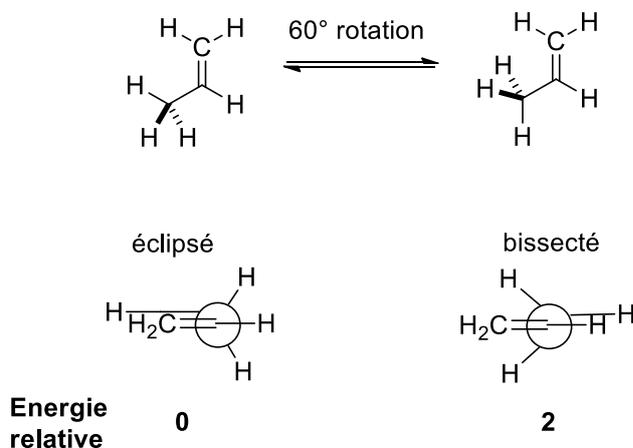
Pour l'analyse de la conformation des alcanes, les valeurs suivantes sont importantes et devraient être mémorisées: interaction éclipsée H-H: 1.0 Kcal, interaction éclipsée Me-Me: 3 Kcal, interaction gauche Me-Me: 0.9 Kcal, interaction double gauche pentane: 5.5 Kcal. Ces interactions déterminent la structure des alcanes linéaires, et donc leur réactivité et bioactivité. La façon la plus simple (mais imparfaite!) de comprendre ses valeurs est l'encombrement stérique.

Exemple (cours): Conformation en C10-C12 de la discodermolide

Exemple (Exercices): Conformation du 1,2-dichloroéthane

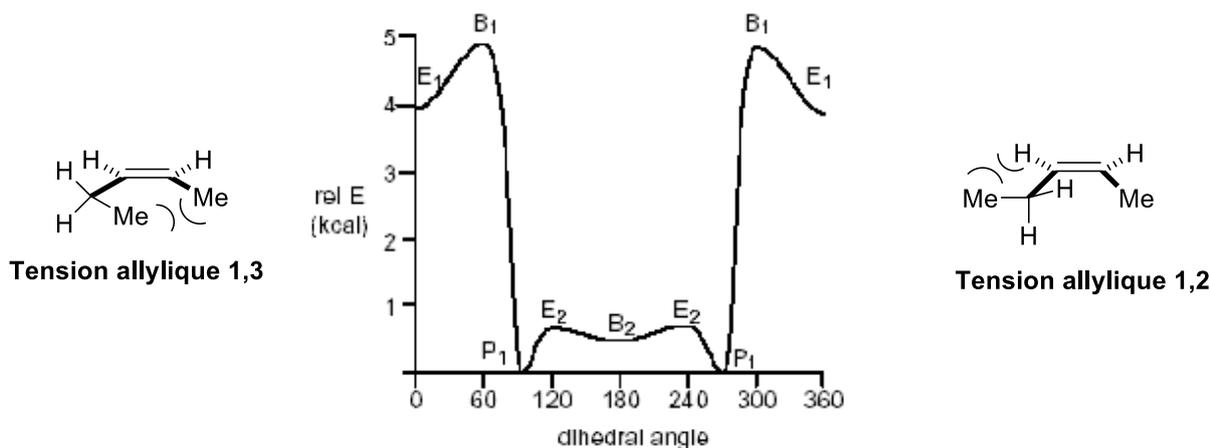
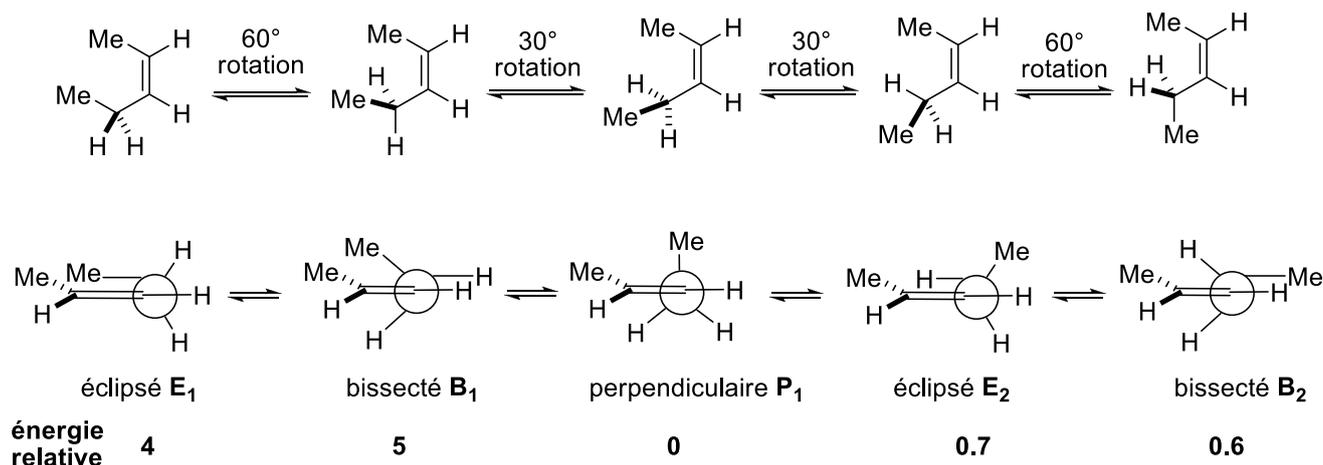
3.2 Alcènes: tension allylique (A)

Propène



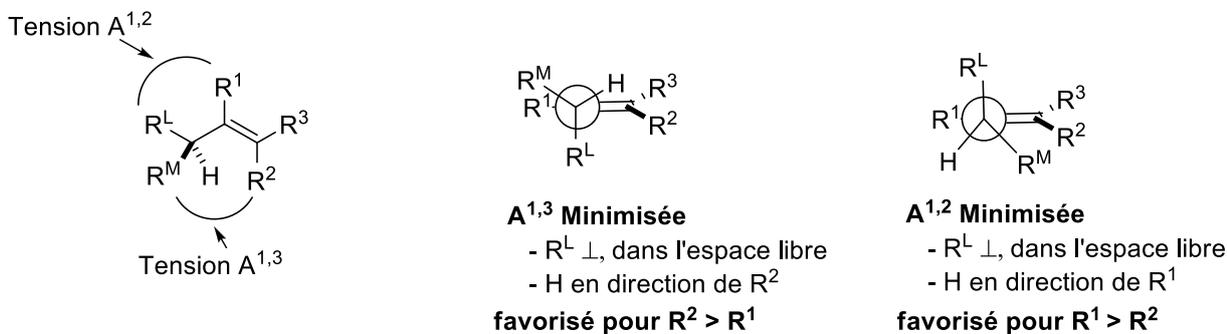
Dans le cas des alcènes, la conformation éclipsée est généralement plus stable que la conformation bisectée. Les effets stériques ne permettent pas d'expliquer ce phénomène de façon satisfaisante. Nous y reviendrons plus tard dans le chapitre traitant les effets stéréoelectroniques.

(2Z)-Pent-2-ène



Dans le cas du (2Z)-pent-2-ène, l'interaction dominante est la **tension allylique 1,3** (comparable à la double gauche pentane). Les conformations E_1 et B_1 s'en retrouvent très fortement déstabilisées. L'influence du groupe méthyle change également l'équilibre entre les autres conformations, rendant la conformation P_1 la plus stable. La tension allylique 1,2 est négligeable pour le (2Z)-pent-2-ène.

Tension allylique, considérations générales



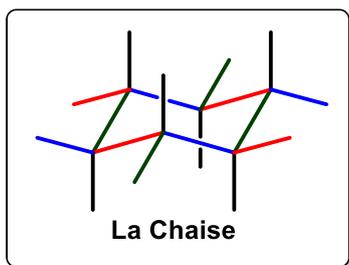
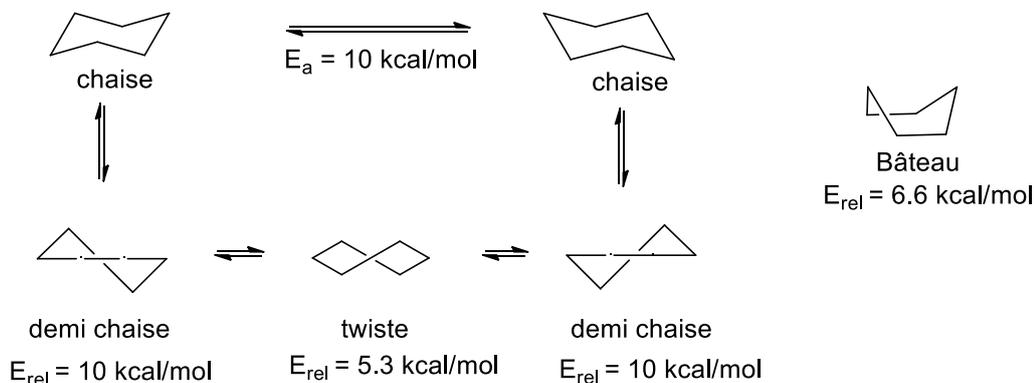
En règle générale pour les systèmes allyliques, la conformation avec le groupe le plus grand (R^L) perpendiculaire au plan de la liaison est favorisée. En fonction de la taille des substituants sur la double liaison, la tension allylique 1,2 ou 1,3 est ensuite minimisée en plaçant le plus petit substituant (ici H). En cas de taille égale, la tension allylique 1,3 est minimisée, mais les différences sont faibles (Revue: *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841).

3.3 Systèmes cycliques (A)

3.3.1 Cyclopentane

La conformation du cyclopentane est importante, spécialement en biochimie (structure de la DNA). Comme ce sujet a déjà été traité dans fonctions et réactions organiques I et qu'il n'est pas utile à la suite du cours, il ne sera pas répété.

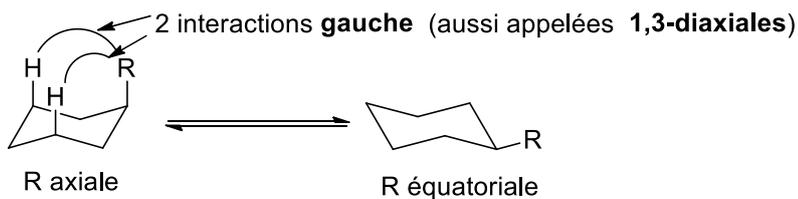
3.3.2 Cyclohexane (A)



La chaise est de loin la conformation la plus stable du cyclohexane. L'inversion de la chaise est un procédé rapide à température ambiante. Pour ce cours, il est essentiel de savoir dessiner la chaise correctement avec les substituants axiaux et équatoriaux, comme cette structure n'est pas seulement importante pour le cyclohexane, mais aussi pour les états de transitions comprenant 6 atomes.

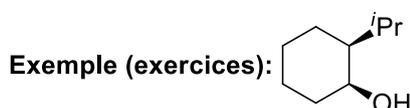
Valeurs A

| | |
|-----------------------------------|-----|
| CH ₃ | 1.7 |
| CH ₂ CH ₃ | 1.7 |
| CH(CH ₃) ₂ | 2.1 |
| C(CH ₃) ₃ | 4.7 |
| CN | 0.2 |
| C ₆ H ₅ | 2.8 |
| Si(CH ₃) ₃ | 2.5 |
| OCH ₃ | 0.6 |
| Cl | 0.6 |

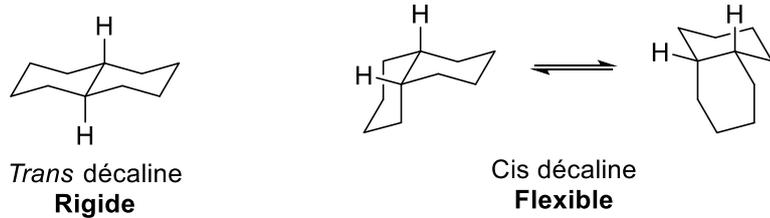


$$\text{Valeur A (R)} = -\Delta G (\text{axiale-équatoriale})$$

La valeur A correspond à la différence en énergie entre la position équatoriale et la position axiale pour un substituant R (R = Me, A = 1.7 Kcal/mol). Elle correspond à une double interaction gauche. Attention, les valeurs A ne prennent pas en compte les interactions intersubstituants si il y a plusieurs groupes R sur le cyclohexane.

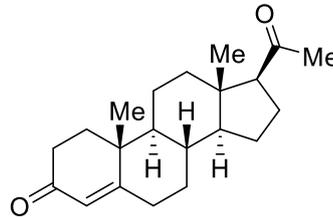


Le cas spécial de la décaline



Les systèmes de cyclohexanes fusionnés sont importants, car ils constituent le squelette des stéroïdes.

Exemple (cours): conformation du progestérone

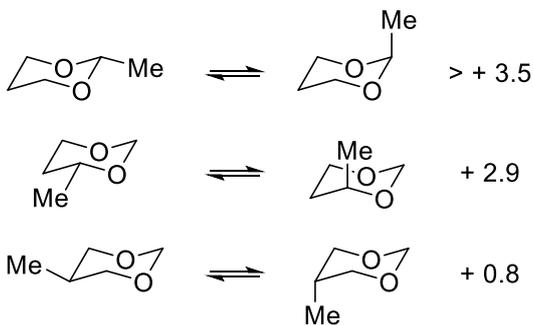


Introduction d'hétéroatomes

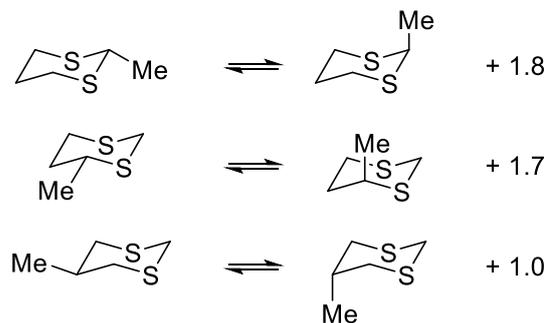
| | | | |
|--|------|-----|--------|
| | 111° | C-C | 1.54 Å |
| | | C-O | 1.42 Å |
| | 100° | C-S | 1.82 Å |

L'introduction d'hétéroatomes supprime certains effets stériques en remplaçant un hydrogène par une paire d'électrons, mais change également la longueur et l'angle des liaisons. En particulier, la liaison plus courte de l'oxygène renforce les interactions diaxiales. L'introduction d'hétéroatomes change également les différences d'énergie entre les différents conformères du cyclohexane.

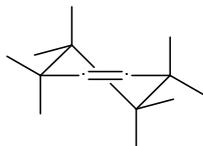
1,3 dioxanes



1,3-dithianes



Cyclohexène



La conformation préférée du cyclohexène est la demi-chaîse.

3.4 Effets Stéréoélectroniques (A)

Bibliographie: Evans 206, lectures 1-3. Cours Fonction et Réaction Organique I. Carey Sundberg A, Ch. 1.1-1.2, p. 1-50; topic 1.1-1.2, p. 78-85.

Pour un rappel comment obtenir les orbitales, voir question-réponses 4 et 12.

Jusqu'à présent, l'analyse des conformations s'est limitée à des effets stériques. Cela n'est pas suffisant pour comprendre certains phénomènes. Dans ce chapitre, les effets électroniques seront décrits à l'aide des orbitales moléculaires. Dans la plupart des cas, les orbitales frontières (FMO, Frontier Molecular Orbital), l'HOMO (Highest Occupied Molecule Orbital) et la LUMO (Lowest Unoccupied Molecule Orbital) seront considérées d'une manière qualitative. Une analyse purement qualitative des orbitales, en particulier de leur énergie et leur géométrie permet d'expliquer déjà de très nombreux phénomènes électroniques en stéréochimie (effets stéréoélectroniques), non seulement pour les structures, mais aussi les réactions. Dans ce chapitre, nous présenterons surtout les exemples qui ne concernent pas des réactions spécifiques discutées dans le cours, car celles-ci seront discutés en détails plus tard.

3.4.1 Règles générales pour les interactions orbitales

Règle 1

Une stabilisation est engendrée par la délocalisation des électrons. Par conséquent, une interaction entre deux orbitales vides est neutre, entre deux orbitales pleines est défavorable et entre une orbitale vide et une orbitale pleine est favorable.

Règle 2

Plus la différence en énergie entre une orbitale occupée et une orbitale libre est petite, plus l'interaction /la stabilisation est forte.

Règle 3

L'énergie des orbitales est corrélée à leur électronégativité, et donc à celle des atomes concernés.

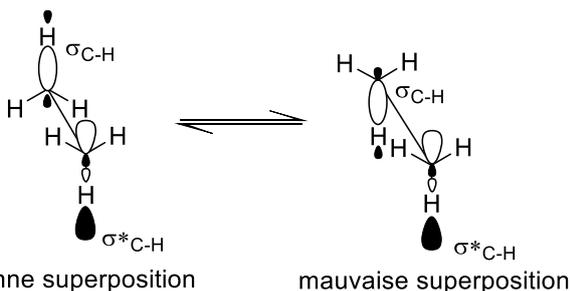
Règle 4 (Stéréo)

Une superposition géométrique est nécessaire pour une interaction favorable entre orbitales.

Ces "règles" ne sont pas des lois dures, mais des aides désignées pour aider les chimistes organiciens à analyser rapidement un problème de manière qualitative. Des règles 1 et 2, il découle que les interactions entre HOMO et LUMO sont généralement les plus fortes, car ces orbitales sont logiquement les plus proches en énergie avec une interaction favorable. La règle 3 nous aide à estimer les énergies relatives des orbitales quand un hétéroatome est introduit (O par exemple). La règle 4 est la règle spécifique de ce cours, elle nous indique qu'il est essentiel de considérer l'orientation et la forme des orbitales.

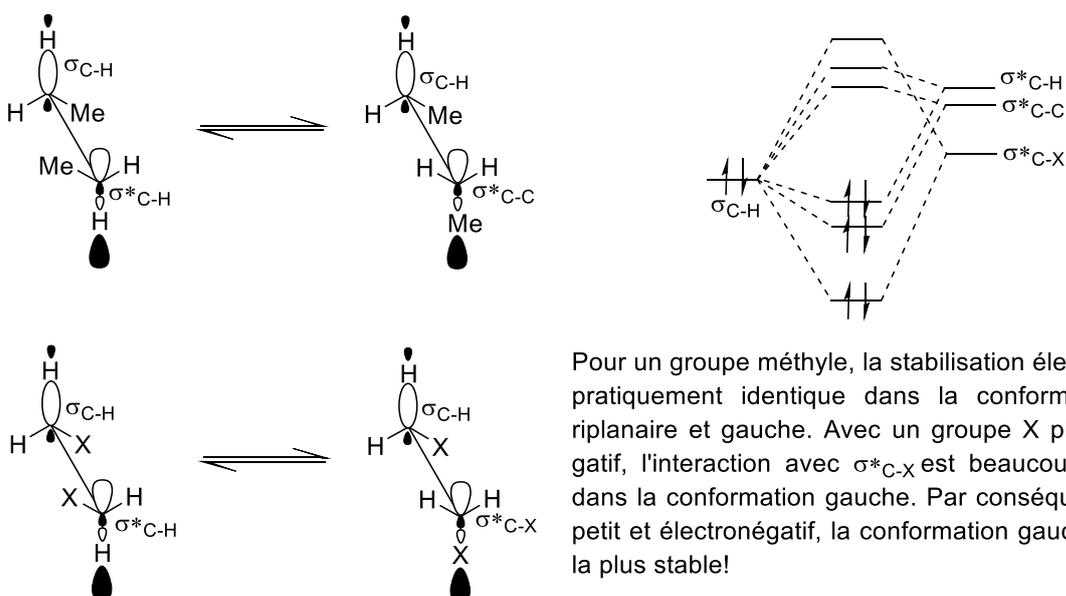
3.4.2 Effets stéréoélectroniques sur la structure.

H éclipsés? (A)

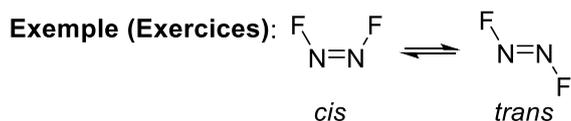


La barrière de rotation de l'éthane est souvent attribuée à un effet stérique, mais des calculs démontrent que les H sont trop petits pour un effet stérique. Une explication plus plausible vient d'un effet de stabilisation orbitale (3x) entre l'orbitale σ_{C-H} (HOMO) et l'orbitale σ^*_{C-H} (LUMO). La superposition géométrique est en effet nettement meilleure dans la conformation antipériplanaire que dans la conformation éclipsée.

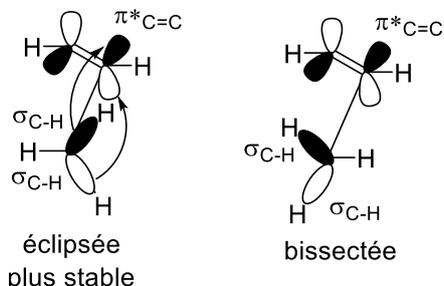
Effet gauche (A)



Exemple (Cours): conformation du dichloréthane.

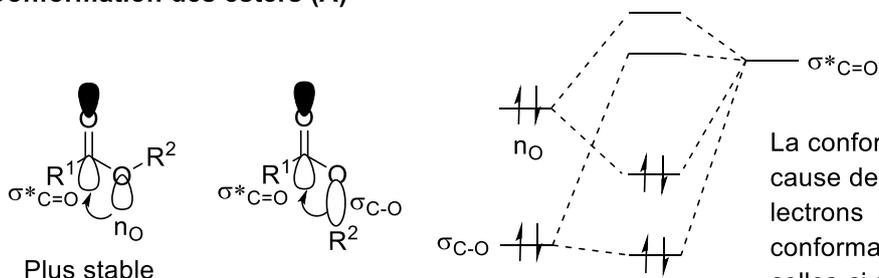


Conformation bissectée/éclipsée des alcènes (A)



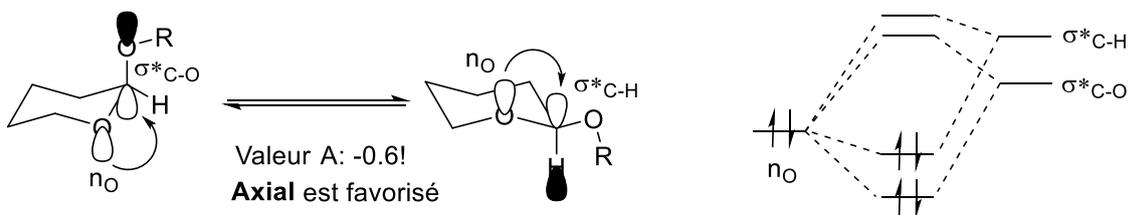
Une bonne superposition entre les orbitales σ_{C-H} et $\pi^*_{C=C}$ n'est possible que pour la conformation éclipsée!

Conformation des esters (A)



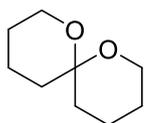
La conformation cis des esters est plus stable, à cause de l'interaction favorable entre la paire d'électrons de l'oxygène et $\sigma^*_{C=O}$. Comme cette conformation n'existe pas pour les lactones, celles-ci sont plus réactives que les esters.

Effet anomérique structural (A)



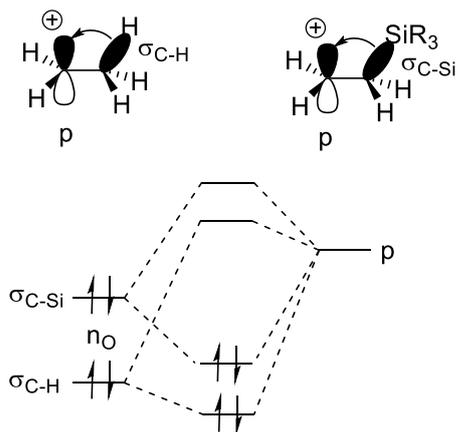
Les effets anomériques sont très importants pour la structure des acétals cycliques. Dans ce contexte, l'effet anomérique structural (donation n_O à σ^*_{C-O}) est particulièrement important et rend la position axiale plus favorable.

Exemple (exercices):



conformation des acétals bicycliques

Stabilisation des carbocations: Hyperconjugation (A)

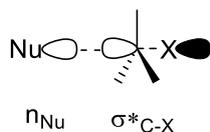


L'hyperconjugation (donation de liaison sigma) est particulièrement importante pour la stabilisation des carbocations. Elle explique l'ordre de stabilité: carbocation primaire < carbocation secondaire < carbocation tertiaire. Le silicium étant plus électropositif et polarisable, l'effet de stabilisation est beaucoup plus fort avec le silicium (**Effet beta du silicium**).

3.4.3 Effets stéréoélectroniques sur les réactions (A)

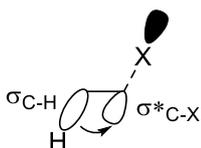
Les effets stéréoélectroniques intermoléculaires sont très importants, car ils permettent de prédire la structure d'un état de transition favorable. En connaissant la structure de l'état de transition, il est possible d'analyser la sélectivité de la réaction. L'étude des états de transition est l'un des sujets principaux du cours. Dans ce chapitre, seuls les types de réactions qui ne seront pas revus par la suite seront examinés.

Substitution S_N^2



L'interaction favorable entre l'HOMO n_{Nu} du nucléophile et la σ^*_{C-X} (LUMO) de l'électrophile explique la géométrie de l'état de transition avec un angle de 180° et l'inversion observée durant la S_N^2 .

Elimination E^2



L'interaction entre la σ_{C-H} et la σ^*_{C-X} conduit à un état de transition passant par une conformation *trans*-antipériplanaire. Dans le cas spécial de la fragmentation de Grob, une ou plusieurs liaisons sont intercalées de manière antipériplanaire entre le proton et le groupe partant.

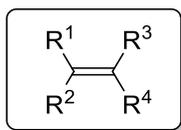
Bloc II

Chimie stéréosélective des alcènes

4. Synthèse et fonctionalisation des alcènes

Bibliographie (répétition): AIMF: Les alcènes, Fonctions et réactions organiques II, Ch. 3.

Rétron

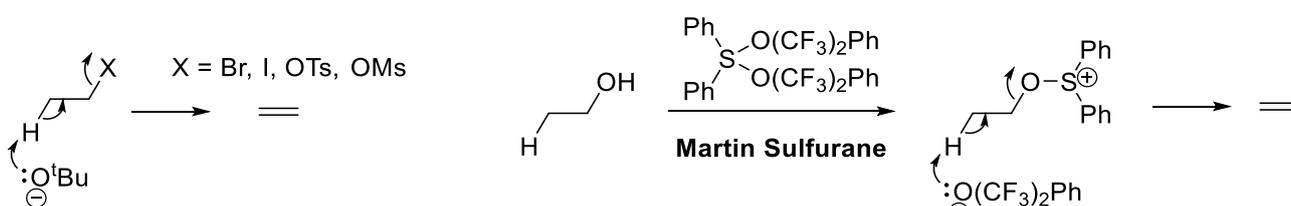


4.1 Synthèse stéréosélective des alcènes

4.1.1 Elimination (A)

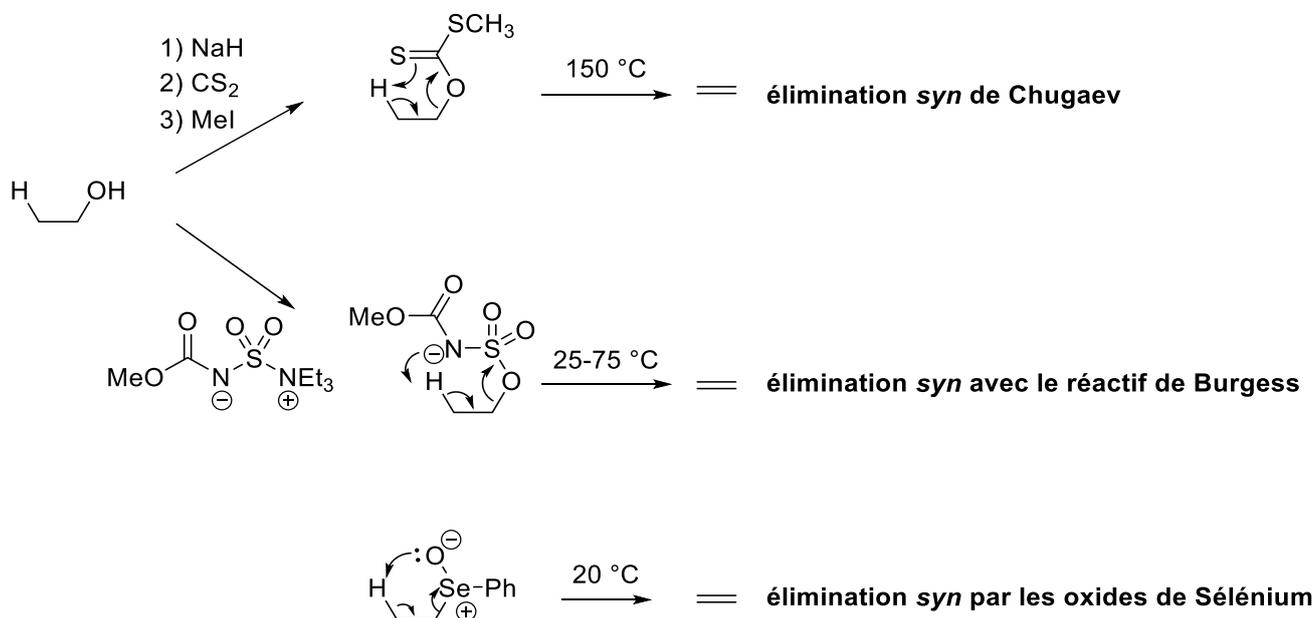
Bibliographie: Bruckner, Ch. 4. p. 157-200. Carey Sundberg A: ch. 5.10, p. 546-569; B, ch. 6.6.3, p.596-604. Evans Handout 27A.

E², élimination *anti*



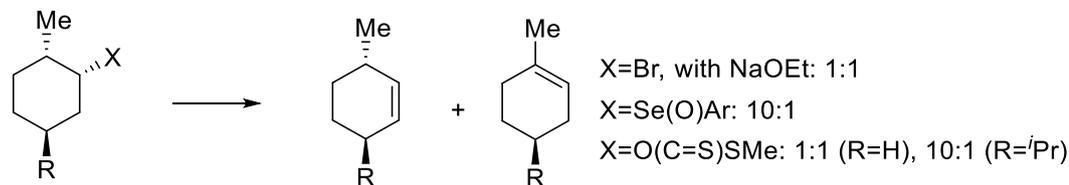
Les réactions d'élimination classiques E² ont déjà été vues dans d'autres cours. Pour la déshydration des molécules sensibles aux bases, le sulfurane de Martin est un réactif très efficace.

Eⁱ, élimination interne ou *syn*

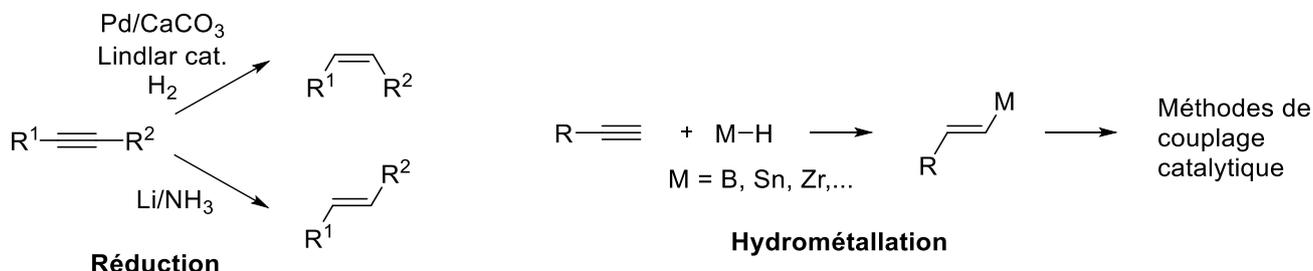


Si une élimination *syn* est désirée, la réaction doit passer par un état de transition cyclique. Le réqui conformationnel pour ce type d'élimination consiste à ce que le groupe partant - qui abstrait le proton en position vicinale ou β - soit orienté en gauche par rapport à celui-ci. La réaction est normalement activée de manière thermique, une fois le groupe partant installé. L'installation du groupe partant peut demander une ou plusieurs étapes. La température d'activation dépend de la réactivité du groupe partant. La méthode classique est l'élimination de Chugaev, mais celle-ci nécessite une préparation multi-étapes et une haute température. Le réactif de Burgess et l'élimination des oxydes de sélénium sont des méthodes plus douces souvent utilisées en synthèse totale.

Exemple (cours)



4.1.2 A partir des acétylènes (A)



Les acétylènes sont des produits de départ très intéressants pour la synthèse des alcènes. Ils sont faciles à synthétiser par addition nucléophile d'acétylides sur les carbonyles ou par couplage de Sonogashira. Il est possible de contrôler leur réduction pour obtenir l'alcène *cis* par hydrogénation avec le catalyseur de Lindlar ou l'alcène *trans* en présence de Li/NH₃. L'hydrométallation des acétylènes donne des agents organométalliques qui peuvent être utilisés dans les méthodes de couplages classiques (cross coupling, B: Suzuki, Sn: Stille,...)

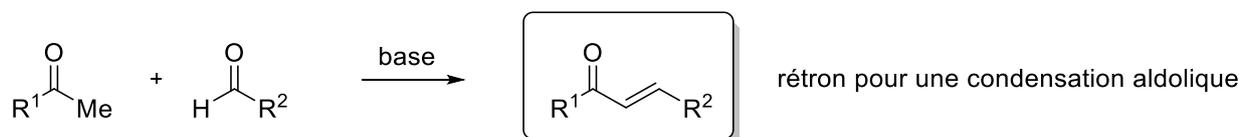
4.1.3 Par métathèse des alcènes (B)

La métathèse des alcènes est une méthode très efficace pour la synthèse des oléfines. Il est important de considérer les catalyseurs dérivés du Mo (Schrock) ou du Ru (Grubbs I et II, Grubbs-Hoveyda) pour la synthèse de molécules complexes, en particulier pour fermer les macrocycles. Un désavantage de la métathèse est le faible contrôle sur la stéréosélectivité. Comme cette méthode sera décrite en détail dans les cours de chimie inorganique, elle ne sera pas réexaminée dans ce cours.

4.1.4 A partir des carbonyles

4.1.4.1 Condensation aldolique (A)

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II. Bruckner, Ch. 13.4, p. 565-575.

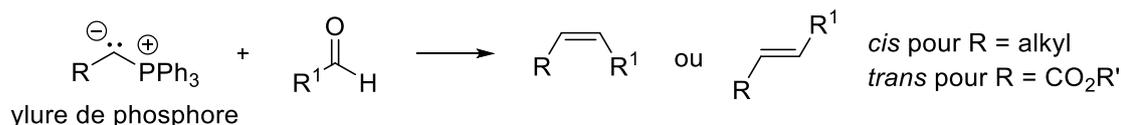


La condensation aldolique est la méthode classique pour la synthèse des oléfines conjuguées au carbonyles. Cependant, elle est rarement utilisée dans la synthèse des molécules complexes, à cause des conditions fortement basiques et des grandes difficultés rencontrées pour contrôler la régiosélectivité et stopper la réaction (polymérisation). La condensation aldolique intramoléculaire est plus facile à contrôler et est encore fréquemment utilisée.

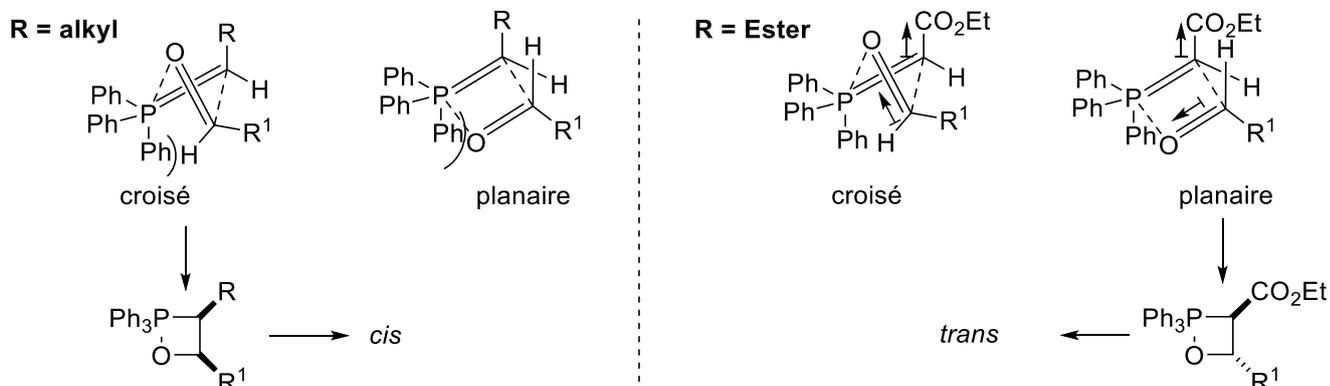
4.1.4.2 Wittig et variations (A)

Bibliographie: Bruckner, Ch. 11, p. 457-487. Carey Sundberg B, Ch. 2.4, p. 157-177.

Wittig originale

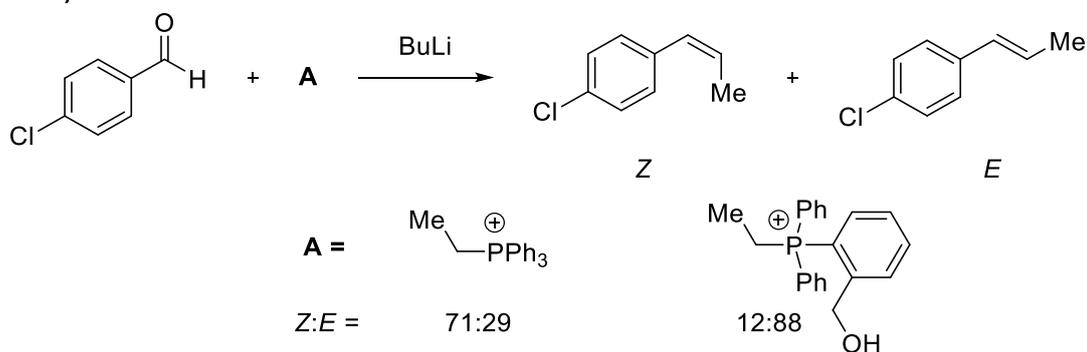


Mécanisme

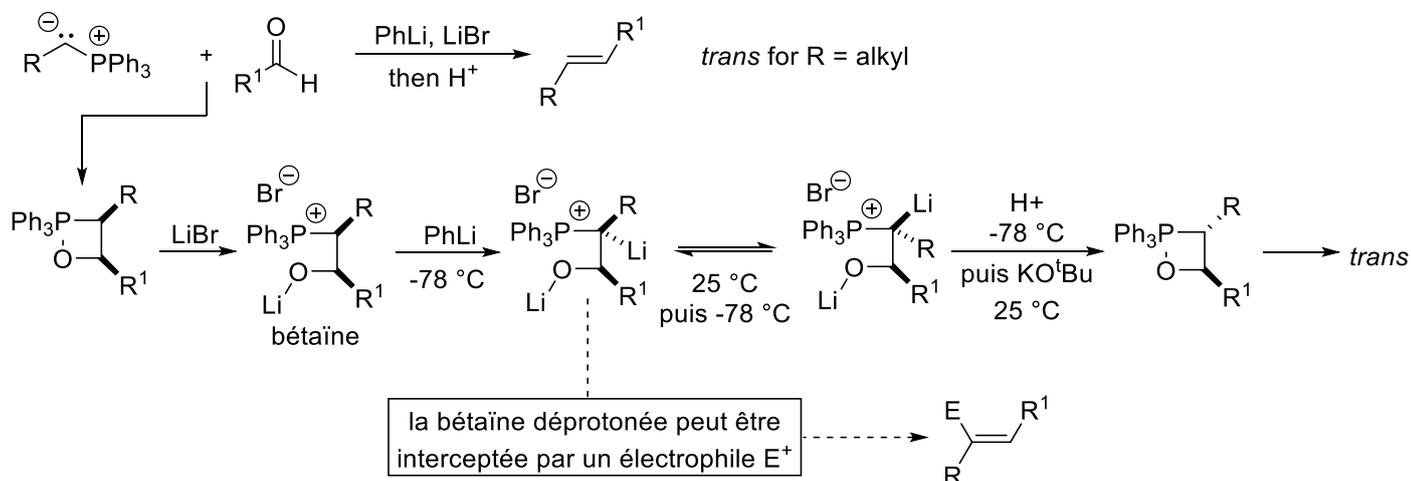


La réaction de Wittig permet d'accéder aux alcènes sans groupe stabiliseur avec une bonne sélectivité *cis*. Les ylures stabilisés par un ester donnent l'oléfine *trans*. A l'origine, une explication basée sur un contrôle cinétique vs. thermodynamique a été proposée (l'oléfine *trans* est le produit thermodynamique), mais des travaux plus récents ont montré que les deux réactions sont sous contrôle cinétique. Les effets stériques favorisent l'état de transition croisé dans le cas des groupes alkyles, tandis que les effets de dipôles favorise l'état de transition planaire pour les esters.

Exemple (exercice)



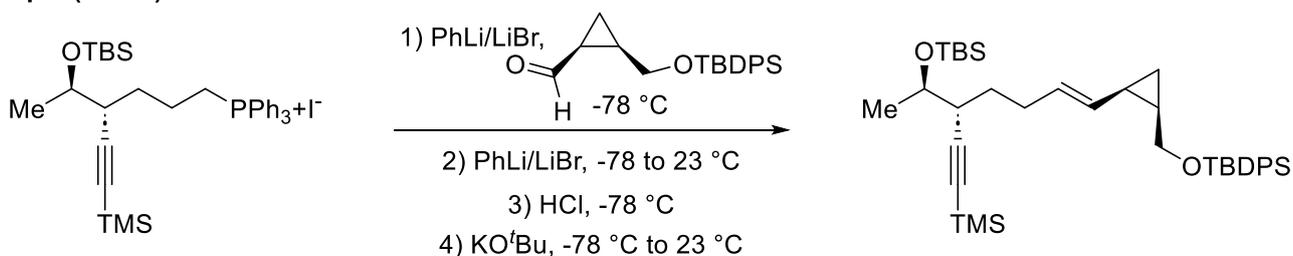
Variation de Schlosser



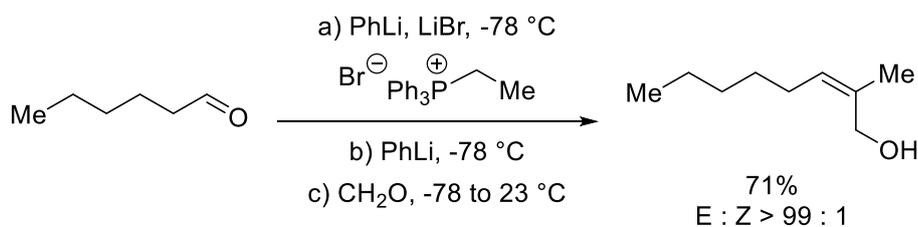
La variation de Schlosser (EPFL!) utilise la stabilisation des intermédiaires bêtaïnes par les sels de lithium. La formation de bêtaïnes empêche l'élimination de l'oxyde de phosphine et permet une deuxième déprotonation avec le PhLi. Le lithié formé racémise à température ambiante pour former la structure *trans* plus stable. Le lithié est ensuite protoné et les agrégats de lithium détruits avec KO^tBu, déclenchant l'élimination de l'oxyde de phosphine.

La réaction de Wittig et la variation de Schlosser permettent la formation stéréosélective des oléfines, mais elles demandent des conditions fortement basiques, qui ne sont souvent pas compatibles avec des molécules complexes et sensibles. D'ailleurs, un avantage de cette procédure consiste au fait que la bêtaïne lithiée peut être interceptée par un autre électrophile que le H⁺ et cela donne la possibilité d'accéder à des alcènes triplement substitués (SCOOPY: α -Substitution plus Carbonyl Olefination via β -Oxido Phosphorus Ylides)

Exemple (cours)

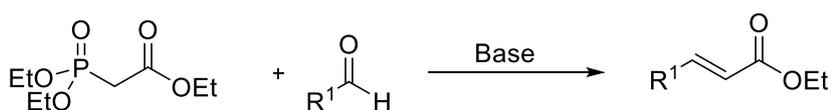


Exemple (exercice)



Variations plus douces

Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)



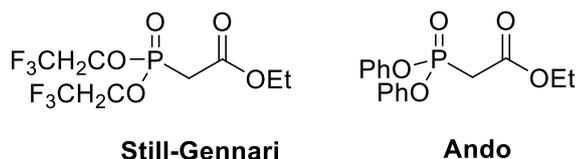
base:

Classique: NaH

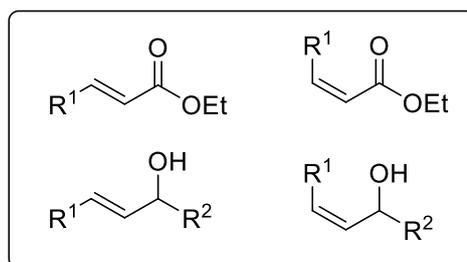
Roush-Masamune: LiCl, DBU

Paterson: BaOH

Variations sélectives pour *Cis*

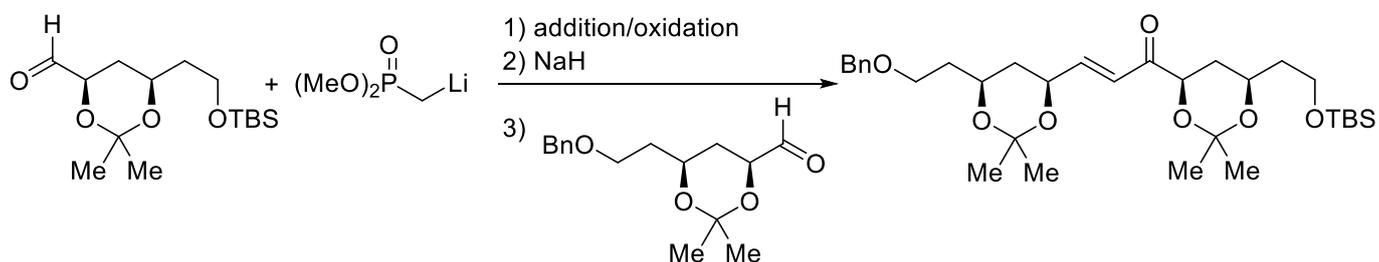


Rétrons pour HWE et ses variations



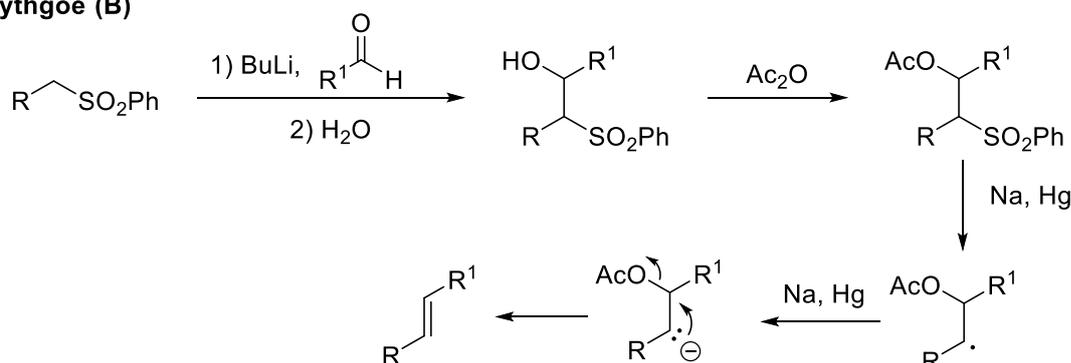
La réaction HWE donne une bonne sélectivité *trans* et est possible dans des conditions beaucoup plus douces que les réactions de Wittig. Comme les oléfines *cis* peuvent être synthétisées en utilisant les variations de Still-Gennari ou Ando, ces méthodes sont maintenant très fréquemment utilisées pour la synthèse des oléfines dans des molécules complexes. Comme les esters obtenus peuvent être facilement réduits ou modifiés, les alcools allyliques peuvent aussi être synthétisés par cette méthode.

Exemple (cours)



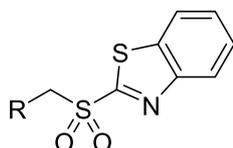
4.1.4.3 Julia et Variations (A)

Julia-Lythgoe (B)

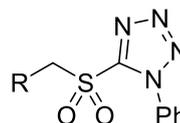


L'avantages de la réaction de Julia-Lythgoe est sa bonne sélectivité *trans*, qui est uniquement déterminée par l'élimination *trans* lors de la dernière étape. Cette méthode nécessite plusieurs étapes, dont une avec de l'amalgame de mercure et est par conséquent moins utilisée de nos jours.

Julia-Julia (Julia au carré)

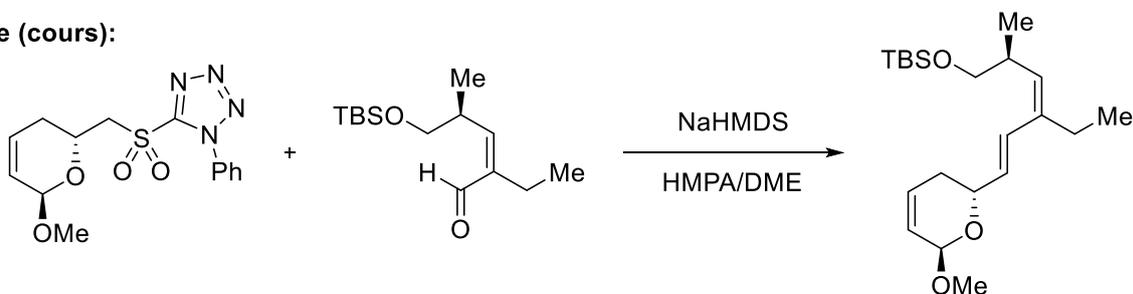


Julia-Kociensky

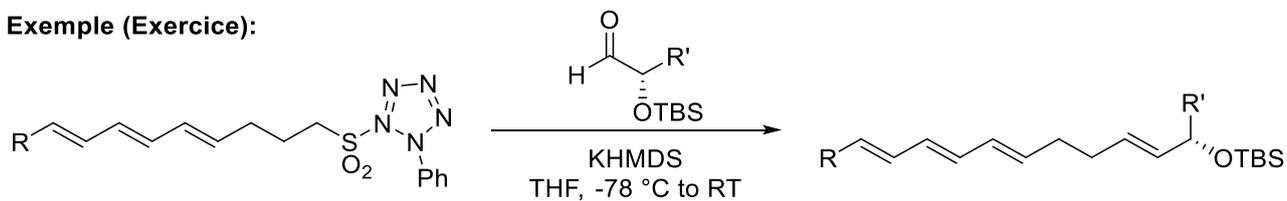


Un important progrès a été réalisé avec le développement de méthodes de Julia possibles en une seule étape, comme la modification de Julia (frère du précédent) et la méthode de Julia-Kociensky. La méthode de Julia-Kociensky est l'une des rares méthodes pour obtenir des oléfines *trans* dans des systèmes non-stabilisés. Les conditions étant plus douces que la Schlosser-Wittig, elle tend à remplacer celle-ci pour les molécules sensibles.

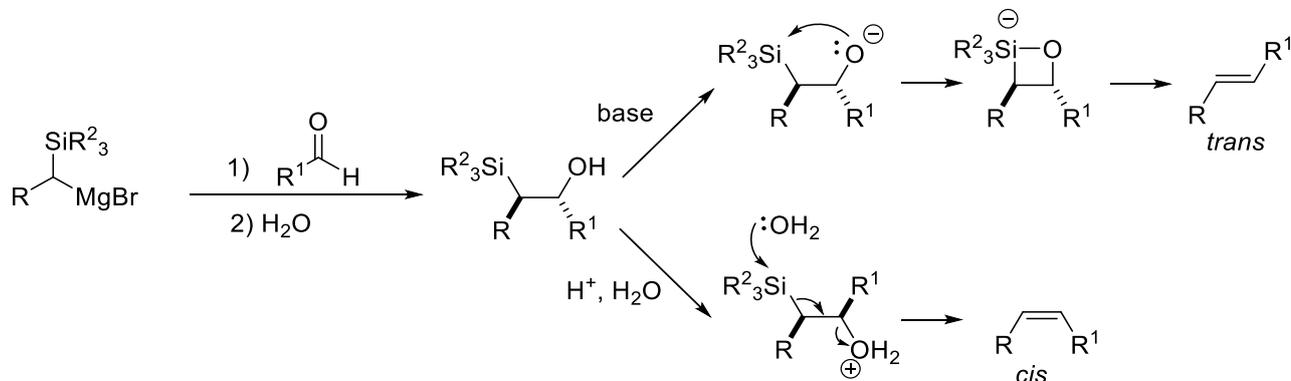
Exemple (cours):



Exemple (Exercice):



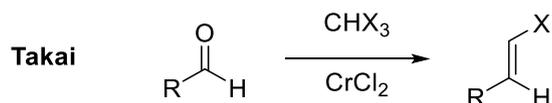
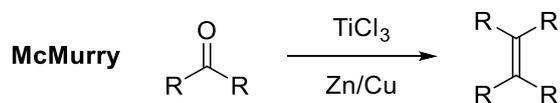
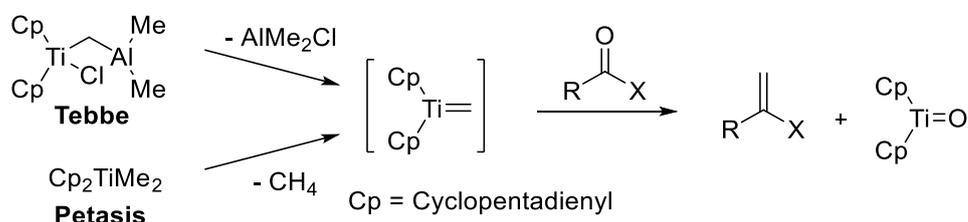
4.1.4.4 Méthode de Peterson (A)



La méthode de Peterson est intéressante, car elle est stéréodivergente. L'intermédiaire *anti* obtenu donne l'oléfine *trans* en présence de base par l'intermédiaire d'un silaoxétane et l'oléfine *cis* en présence d'acide et d'eau via une élimination *trans*. Dans les cas où la diastéréosélectivité de la première étape n'est pas bonne, les diastéréoisomères peuvent être séparés et convertis dans la géométrie désirée en utilisant des conditions différentes pour la deuxième étape.

4.1.4.5 Méthodes avec des métaux de transition (B)

Agents de méthylation des carbonyles



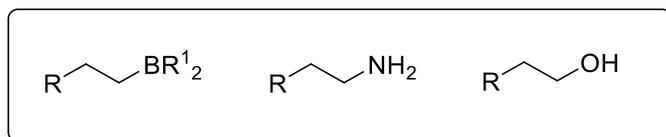
Les métaux de transition permettent d'accéder à des réactivités différentes. Les réactifs de Tebbe et Petasis permettent la méthylation des carbonyles. Contrairement à la Wittig, ces réactions fonctionnent aussi avec les esters et les amides. La réaction de McMurry est une bonne méthode pour la synthèse des oléfines tétrasubstituées et la réaction de Takai permet la synthèse des oléfines halogénées *trans*.

4.2 Réduction stéréosélective des alcènes

4.2.1 Hydroboration

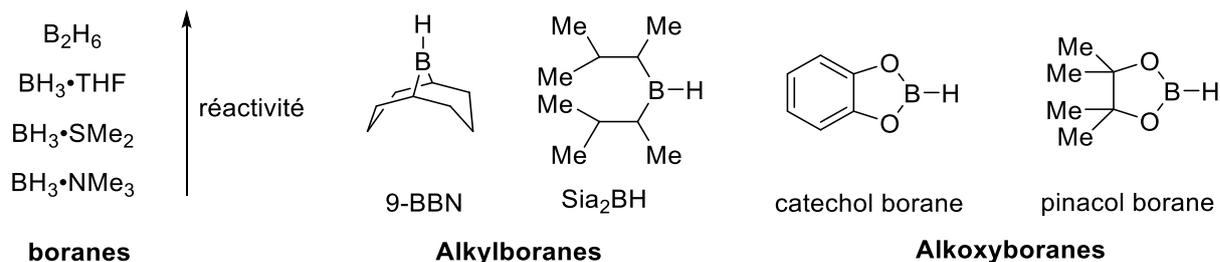
Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II, Bruckner ch. 3.3.3-3.4.5, p. 118-136. Evans Lecture 8, Carey Sundberg A, Ch. 5.7, p. 521-531; B, Ch. 4.5, p. 337-353. Carreira Ch. 7, p. 215-235.

Rétrons:



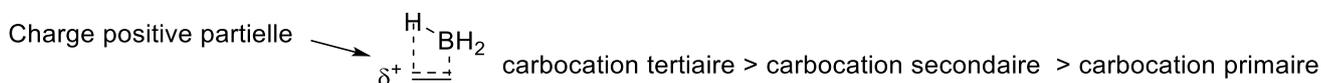
4.2.1.1 Principaux réactifs de bore et mécanisme général (A)

Réactifs



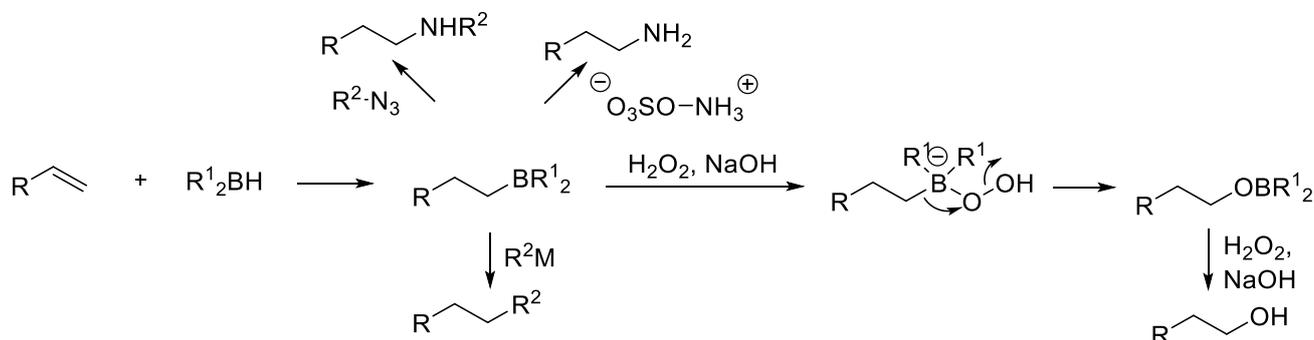
La structure des boranes utilisés aura une influence forte sur la sélectivité. Le borane le plus petit, BH_3 , est très réactif et dimérise spontanément. Il peut être stabilisé avec des bases de Lewis, comme THF, SMe_2 et NMe_3 . Les alkylboranes sont plus volumineux et moins réactifs. Ils sont eux-mêmes synthétisés par hydroboration des oléfines correspondantes. Les alkoxyboranes sont les moins réactifs et nécessitent en général un catalyseur pour réagir.

Mécanisme et régiosélectivité



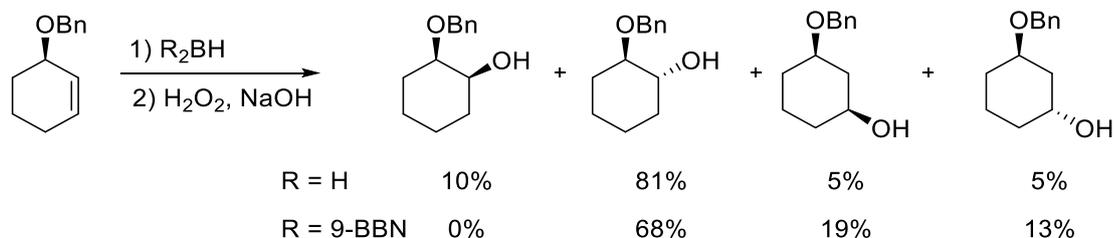
Le mécanisme de l'hydroboration est concerté, mais fortement asynchrone. La formation de la liaison B-C précède celle de la liaison C-H, d'où la formation d'une charge partielle positive. La stabilisation de cette charge positive est essentielle pour déterminer la régiosélectivité.

Fonctionnalisation des organoboranes (A)



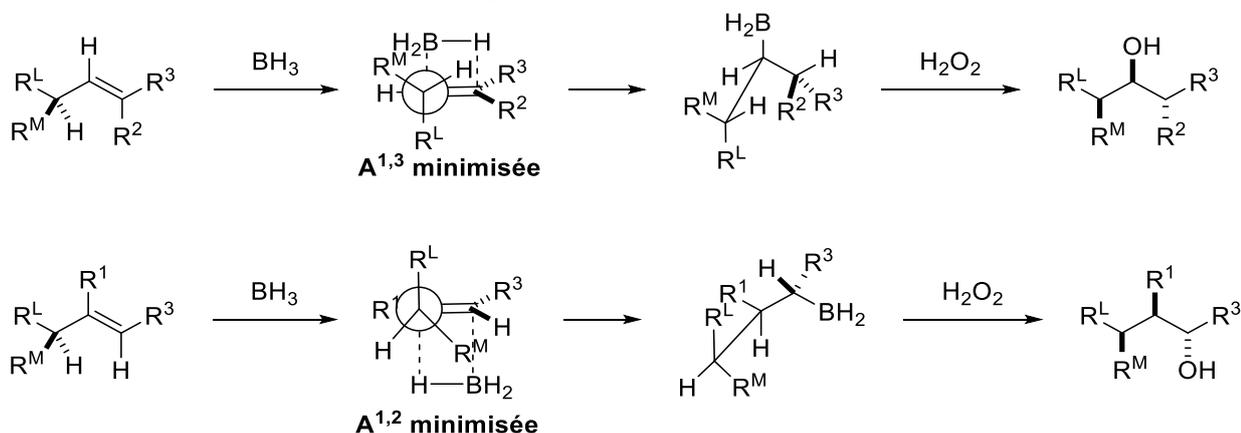
Les organoboranes sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique. La réaction la plus classique est l'oxydation pour former les alcools correspondants. D'autres réactions importantes sont les couplages avec des métaux de transition et la formation d'amines avec des azotures ou NH_2OSO_3H .

Exemple (cours):



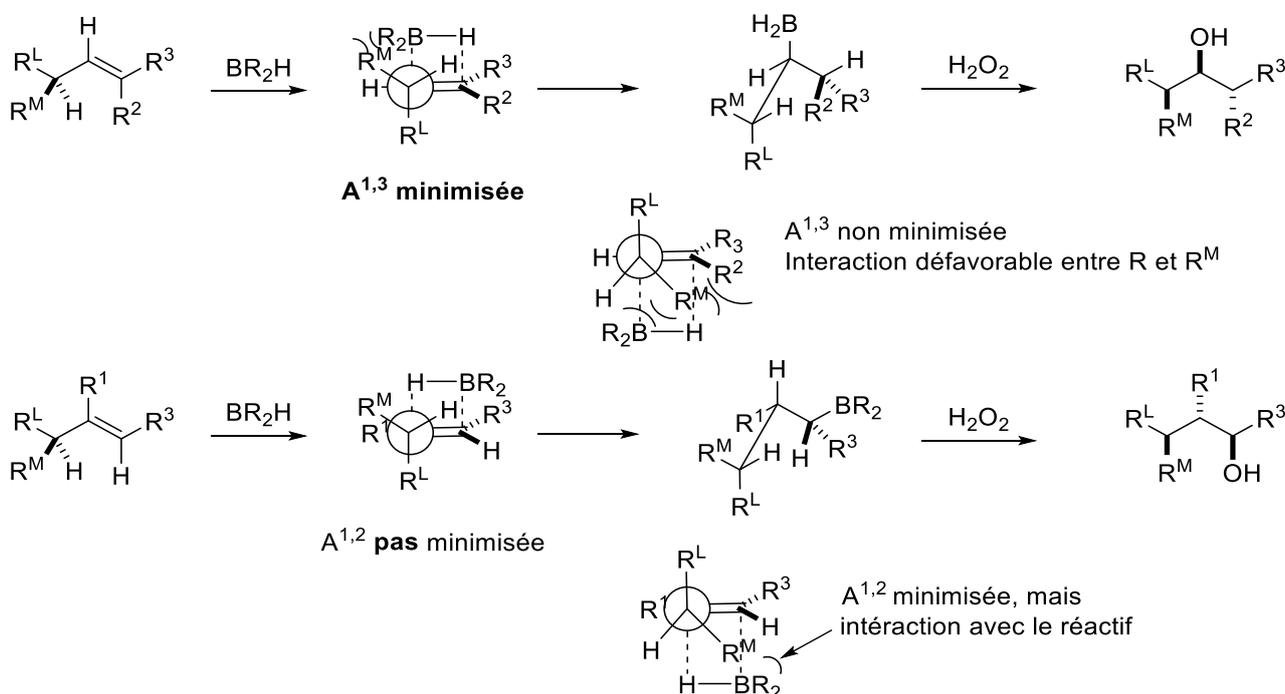
4.2.1.2 Stéréosélectivité (A)

Diastéréosélectivité avec les boranes de petite dimension



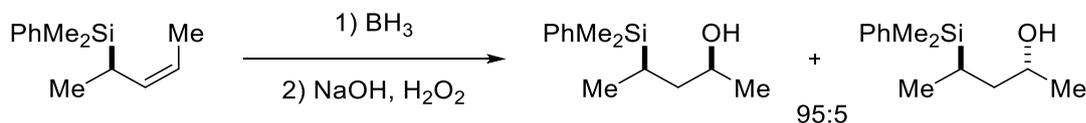
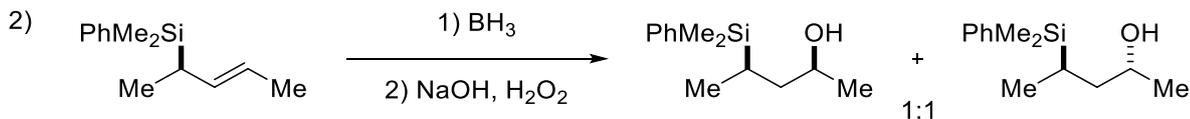
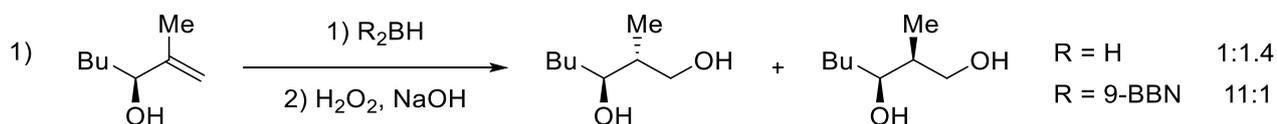
Pour comprendre la diastéréosélectivité des hydroborations, il est essentiel de minimiser les effets stériques dans l'état de transition. Selon la substitution des alcènes, soit l'effet A^{1,3}, soit l'effet A^{1,2} doit être minimisé. La régiosélectivité est déterminée par la stabilisation de la charge positive partielle, l'hydrogène se retrouve sur le centre le plus substitué.

Diastéréosélectivité avec les boranes de grande dimension

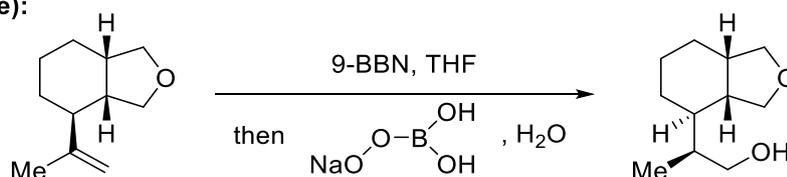


Avec la taille des boranes, les interactions entre le réactif et le substrat dans l'état de transition deviennent plus importantes (reagent control). Pour les oléfines où l'interaction A^{1,3} domine, il y a peu de différence pour l'interaction avec le réactif pour les deux faces. La sélectivité peut même être renforcée. Dans le cas des substrats où l'interaction A^{1,2} domine par contre, les interactions stériques avec le réactif sont plus faibles lorsque la tension A^{1,2} n'est pas minimisée. Il est donc possible d'inverser la sélectivité avec le réactif dans ce cas.

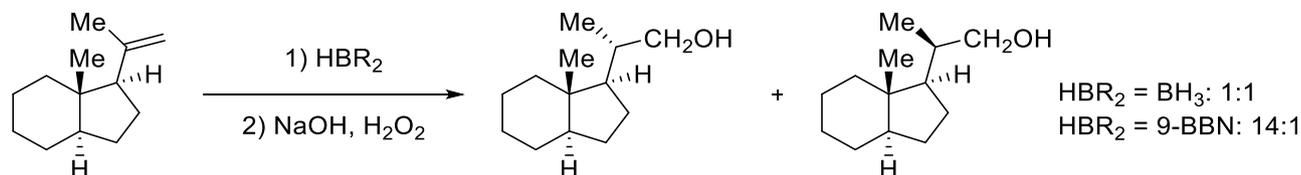
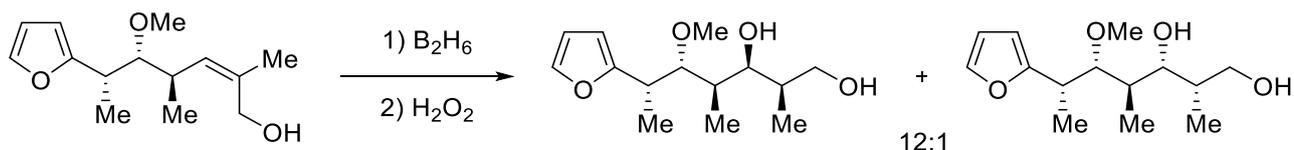
Exemples (Cours):



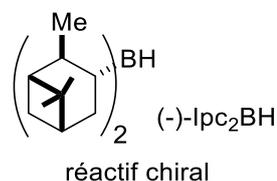
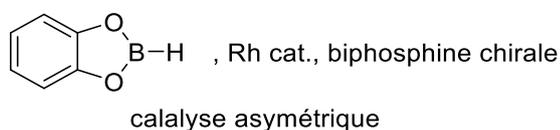
Exemples (Exercice):



Exemples (Examens 2013 et 2014)



Réactions énantiosélectives (B)



Pour la synthèse asymétrique à partir d'oléfin non chirales, plusieurs systèmes ont été développés. Un réactif important est le (-)-Ipc₂BH, obtenu par hydroboration du (+)-α-pinène et développé par Brown. L'analyse de la stéréosélectivité est rendue difficile par la complexité du réactif. Des méthodes catalytiques asymétriques ont été développées en utilisant la faible réactivité des alkoxy boranes et des catalyseurs de rhodium. Dans ce cas, la sélectivité vient des ligands chiraux (souvent des biphosphines comme BINAP, voir cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis). Pour les méthodes catalytiques, d'autres régiosélectivités peuvent être obtenues.

4.2.2 Autres hydrométallations (B)

Bibliographie: Carey Sundberg B, Ch. 4.6, p. 353-358.

Réactifs qui réagissent directement avec les oléfines: HAIR_2 , $(\text{Cp})_2\text{HZrCl}$.

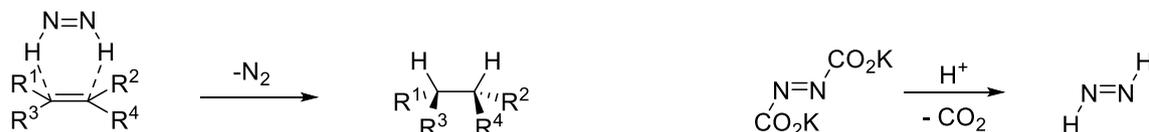
Réactifs nécessitant un catalyseur: HSiR_3 , HSnR_3 .

Les réactions d'hydrométallation ne sont pas limitées aux boranes. Les réactions spontanées particulièrement importantes sont les hydroaluminations et les hydrozirconations. Les silanes et les stannanes sont moins réactifs, et ils nécessitent l'emploi d'un catalyseur, par exemple le palladium.

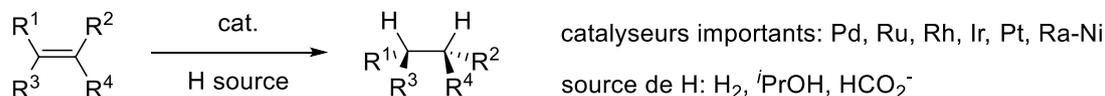
4.2.3 Hydrogénation (B)

Bibliographie: Carey Sundberg, B, Ch.5.1, p. 367-390. Carreira Ch. 8, p. 235-263.

réduction avec la diimide



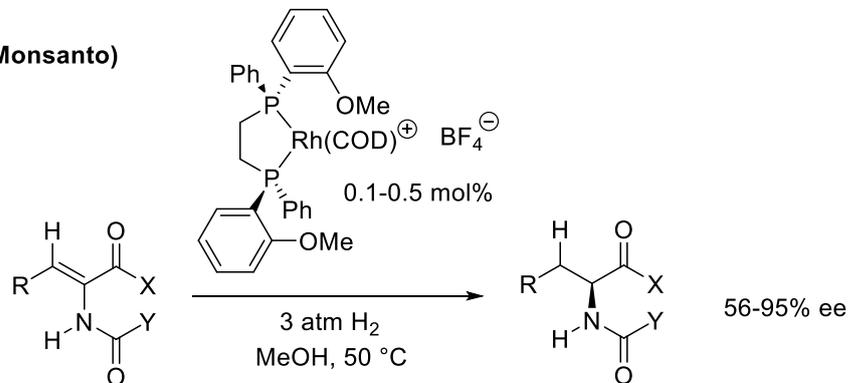
La réduction des oléfines avec la diimide est une excellente méthode pour obtenir une hydrogénation *cis* sans recours à des catalyseurs. Le diimide est instable, mais peut-être généré *in situ* à partir du dicarboxylate correspondant en présence d'acide.



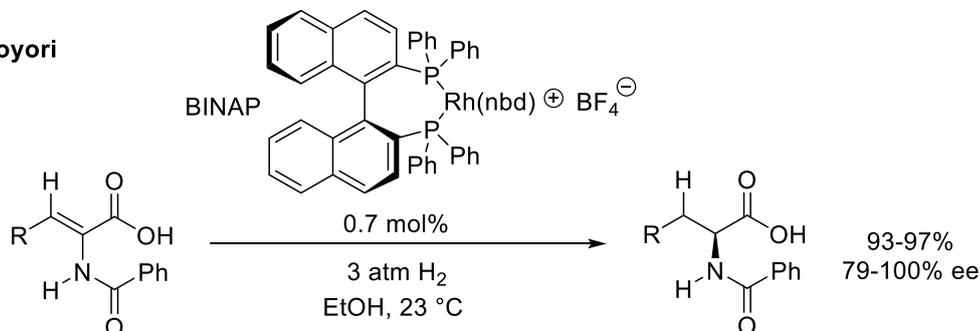
La grande majorité des méthodes d'hydrogénation utilise des métaux de transition avec une source d'hydrogène, comme le gaz H_2 , les sels de formate ou un alcool (transfert d'hydrogène). Le mécanisme de ces réactions est discuté lors des cours de chimie inorganique en détail. Les analyses de conformations faites pour les boranes restent souvent valables pour les méthodes catalytiques!

Hydrogénation asymétrique (B)

Méthode de Knowles (Monsanto)



Méthode de Noyori



L'hydrogénation asymétrique utilisant des ligands chiraux est très importante en chimie organique et industrielle. Ces réactions seront examinées en détail lors du cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis. Les deux réactions pionnières qui ont révolutionné le domaine sont présentées ici: la méthode de Knowles avec des phosphines chirales en P et la méthode de Noyori et la découverte de BINAP comme un ligand exceptionnellement efficace.

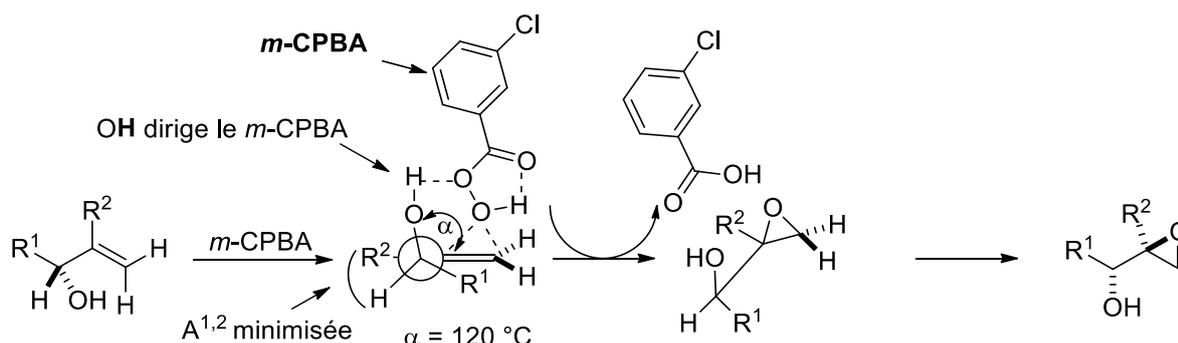
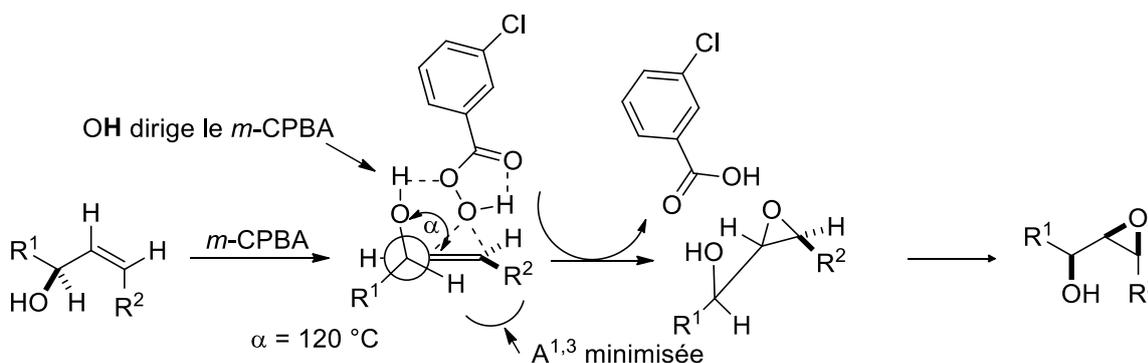
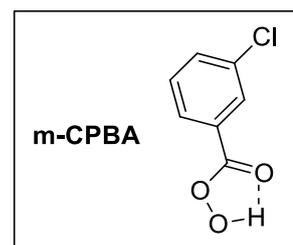
4.3 Oxydation des alcènes

4.3.1 Epoxydation

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II, Carey Sundberg A, Ch. 5.5.1, p. 503-511; B, Ch. 12.2.2, p. 1091-1104. Evans lecture 9D. Carreira, Ch.9.2-9.3, p.264-277. Bruckner, Ch. 3.4.6, p. 136-142.

4.3.1.1 Epoxydation dirigée avec le *m*-CPBA (A)

Le *m*-CPBA (*meta*-chloroperbenzoic acid) est un peracide pauvre en électrons. Il réagit donc plus rapidement avec les oléfines riches en électrons. Le pont hydrogène intramoléculaire le rend plus soluble dans les solvants organiques et moins acide que l'acide correspondant.

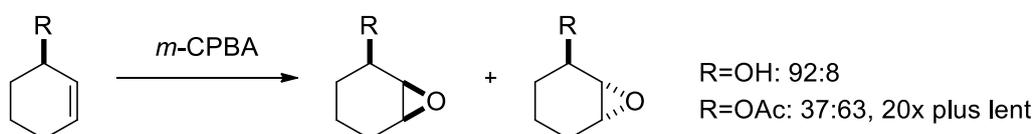


La réaction est **dirigée** par des donneurs de pont hydrogène, comme les alcools ou les amides, et ces substrats réagissent plus rapidement et plus sélectivement que les autres oléfines. Cet effet est dû en partie à l'entropie (réaction pseudo unimoléculaire) et à l'activation du peracide par le pont hydrogène, qui le rend plus électrophilique. L'état de transition est concerté mais asynchrone, avec le transfert d'électron de l'alcène précédant l'attaque nucléophile de l'oxygène. L'état de transition est maintenant déterminé par une interaction favorable, contrairement à l'interaction stérique défavorable observée dans le chapitre précédent. A nouveau, les autres interactions stériques sont minimisées selon la substitution de l'oléfine.

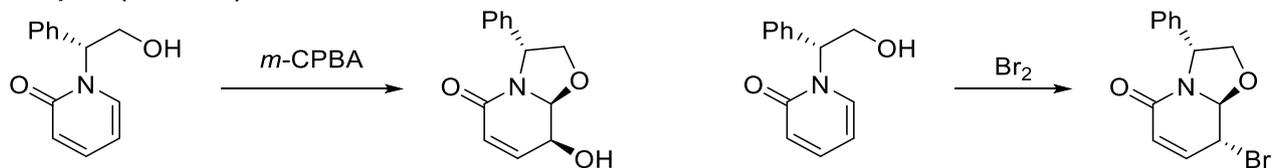


Réaction dirigée \Leftrightarrow Le substrat se lie au réactif et contrôle ainsi la trajectoire d'attaque

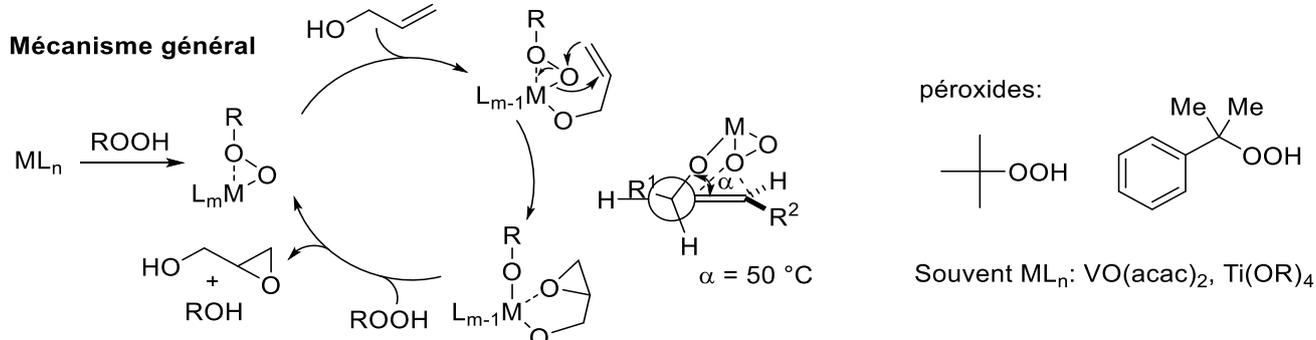
Exemple (cours):



Exemples (exercice):

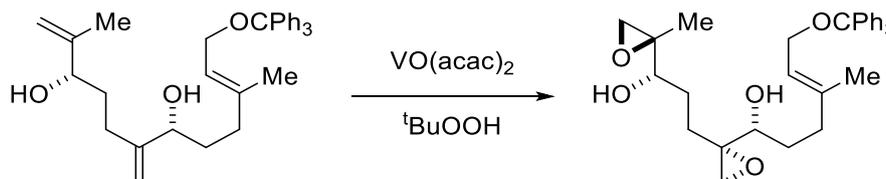


4.3.1.2 Epoxidation dirigée avec des catalyseurs métalliques (A)

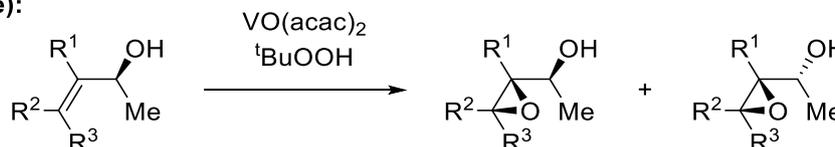


Les catalyseurs métalliques, surtout le vanadium et le titane, sont capables d'activer les alkylperoxydes simples pour l'époxidation des oléfines. A la différence des peracides, il n'y a pas de réaction directe entre les peroxydes et les oléfines en absence de catalyseur. Ces réactions sont en principe uniquement dirigées: l'époxidation n'est possible que quand le substrat et le réactif sont liés au métal. L'analyse des états de transitions est très similaire, mais l'angle exact entre l'alcool et l'oléfine conduit à des sélectivités différentes par rapport au *m*-CPBA.

Exemple (cours):

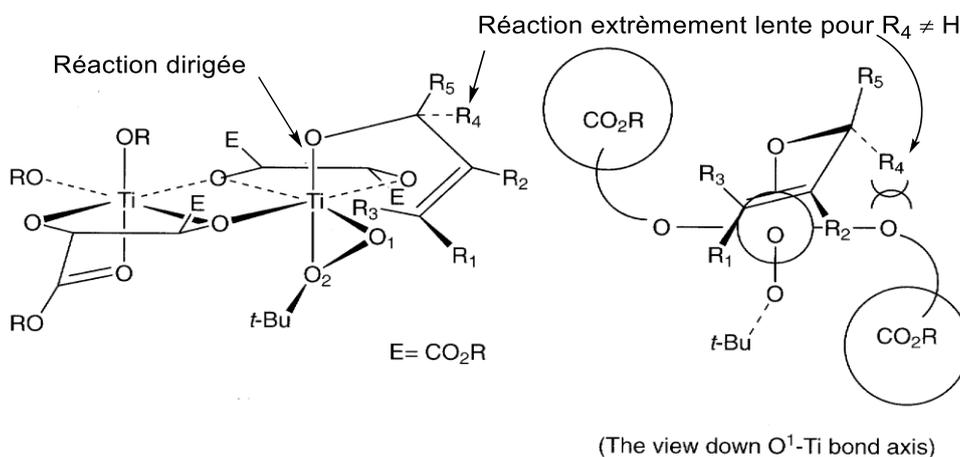
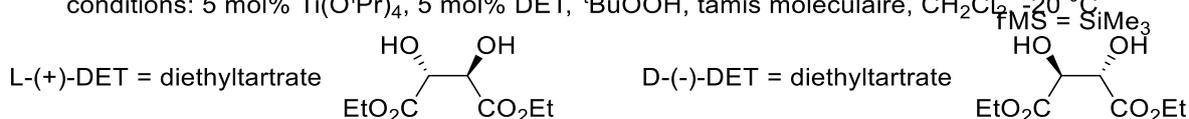


Exemples (exercice):



Epoxidation catalytique asymétrique: Sharpless (A; B pour les détails du complexe)

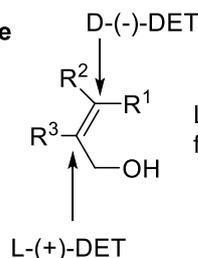
conditions: 5 mol% $Ti(O^iPr)_4$, 5 mol% DET, $tBuOOH$, tamis moléculaire, CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$



Epoxydation asymétrique de Sharpless

- 1) Pour les alcools allyliques exclusivement.
- 2) Le peroxyde réagit seulement quand il est lié au titane, pas de réaction directe.
- 3) La sélectivité est déterminée par la disposition des groupes esters sur le ligand, non la conformation du substrat (très bon reagent control).
- 4) Les substrats achiraux donnent généralement de très bonnes énantiosélectivités.
- 5) Pour les substrats avec un centre chiral en l'alcool, seulement un énantiomère peut se lier efficacement au catalyseur pour des raisons stériques, l'autre énantiomère ne réagit que très lentement. Cela permet une résolution cinétique efficace si un mélange racémique est employé.

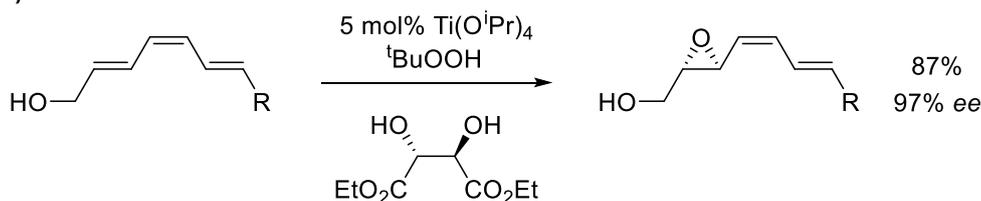
Modèle mnémotechnique



La réaction de Sharpless est souvent utilisée en synthèse, car on peut facilement prédire la sélectivité, ce qui facilite grandement la planification.

La faiblesse de l'époxydation de Sharpless est d'être limitée aux alcools allyliques. Aux cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis, d'autres méthodes catalytiques seront examinées, comme l'époxydation de Jacobsen ou celle de Shi.

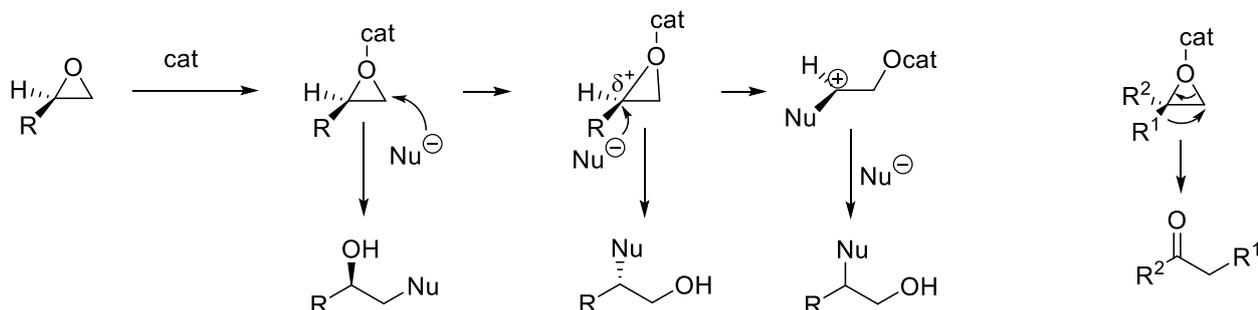
Exemple (cours):



4.3.1.3 Ouverture des époxydes et règle de Fürst-Plattner

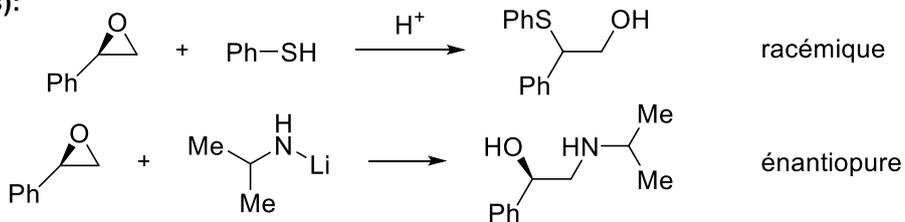
Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II. Carey Sundberg A, Ch. 5.5.2, p.511-515; B, Ch. 12.2.3, p.1104-116. Carreira, Ch. 9.4.

Ouverture des époxydes (A)

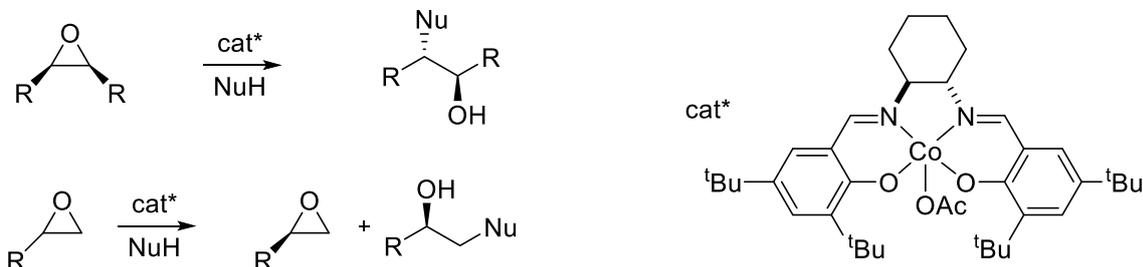


L'ouverture des époxydes est une réaction importante pour la synthèse stéréosélective de molécules bifonctionnalisées. En général, un catalyseur (acide de Lewis ou Brønsted) est nécessaire pour l'activation. Selon la structure du substrat, la force du catalyseur et les propriétés du nucléophile, l'ouverture a lieu sur la position la moins ou la plus encombrée et procède par inversion ou perte de la stéréochimie. Si il n'y a pas de nucléophile, un réarrangement 1,2 pour former le carbonyle peut avoir lieu.

Exemple (cours):

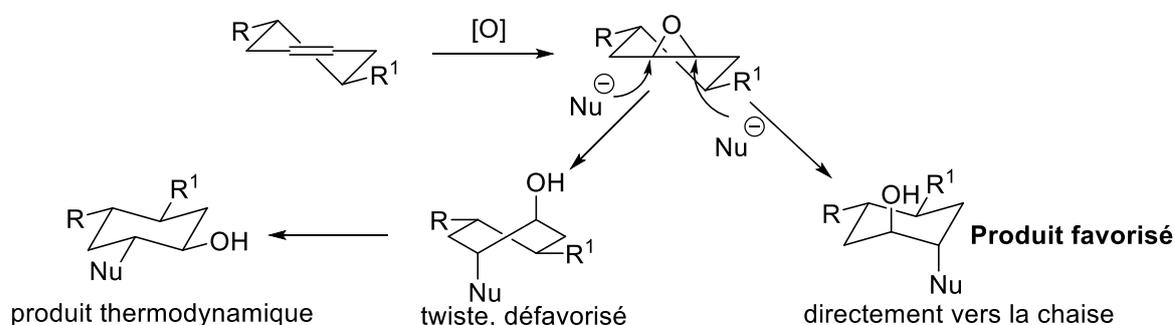


Versions asymétriques (D)



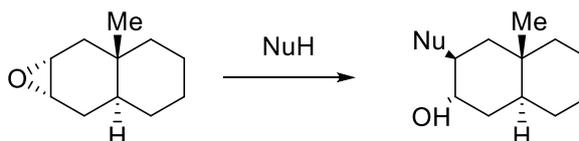
Il y a deux méthodes importantes d'ouverture asymétrique des époxydes: la désymétrisation des époxydes méso et la résolution cinétique. Un catalyseur important est le Co-Salen développé par Jacobsen. Ces réactions seront revues en détail lors du cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis.

Règle de Fürst-Plattner (A)

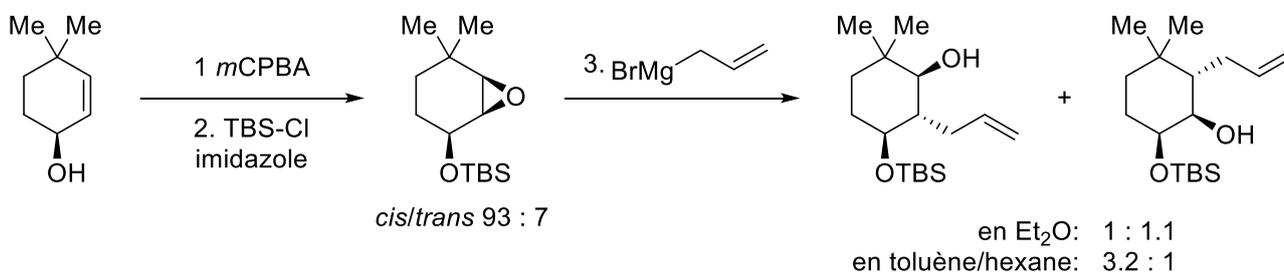


La règle de Fürst-Plattner est un exemple important de stéréocontrôle cinétique. A cause de l'attaque à 180° du nucléophile, le produit avec 2 substituants en position diaxiale est obtenu, car il permet directement d'accéder à la chaise sans passer par un twisté. **Microréversibilité**: La formation d'un époxyde n'est possible que si l'alcool et le groupe partant sont en position diaxiale!

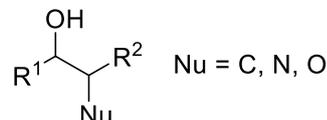
Exemple (cours):



Exemple (Examen 2019; Exercice):



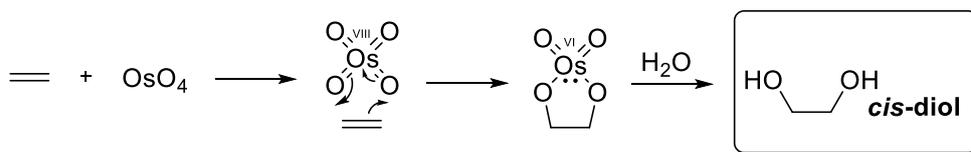
Rétron pour la séquence époxidation - attaque nucléophile



4.3.2 Dihydroxylation

Bibliographie: Bruckner, Ch. 17.3.2, p. 758-766. Carey Sundberg B, Ch. 12.2.1, p. 1074-1091 (en partie). Carreira Ch. 9.7-9.8, p. 291-300.

Mécanisme général (A)

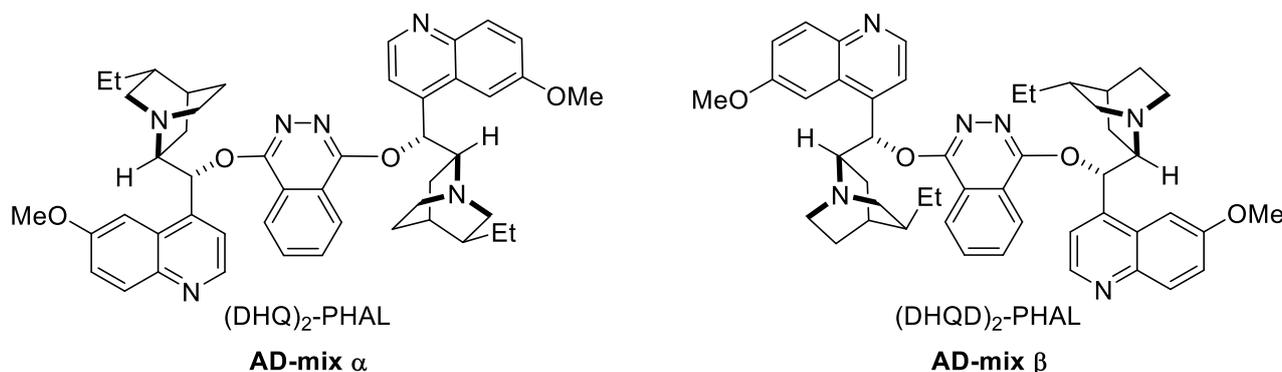


rétron pour la dihydroxylation

Problème avec la méthode originelle de dihydroxylation: quantité stœchiométrique de très **cher** et très **toxique** OsO_4 . Un premier progrès important a été l'introduction de méthodes catalytiques en osmium avec un co-oxydant, par exemple le NMO (*N*-Methylmorpholine-*N*-oxide).

L'analyse de la diastéréosélectivité des dihydroxylation est complexe, car des effets stériques et électroniques doivent être pris en compte. Plusieurs modèles ont été proposés pour interpréter les résultats, mais ne peuvent être discutés en détail dans le temps limité de ce cours (voir Carreira pour une discussion détaillée).

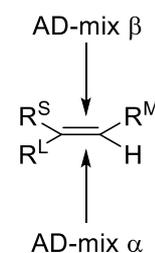
Méthode asymétrique de Sharpless: les AD-mix α and β (B)



5 mol% $\text{K}_2\text{OsO}_4(\text{OH})_4$ (catalyseur)
 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (oxydant)
Dérivé de la cinchona (ligand chiral)
base inorganique

} **AD-mix**

Modèle Mnémotechnique



La dihydroxylation de Sharpless est la méthode la plus utilisée pour la synthèse asymétrique des diols

Le système complexe des AD-mix a été optimisé durant plusieurs années. A la place d'osmium(VIII) stœchiométrique, elle utilise maintenant seulement 5 mol% d'un sel d'osmium(VI) beaucoup moins toxique. L'oxydant est le Fe(III). Les meilleurs ligands sont obtenus à partir des alcaloïdes de la cinchona (chiral pool) par formation de dimères. Les détails de cette réaction seront discutés lors du cours catalytic asymmetric reaction in organic synthesis.

Bloc III

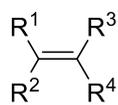
Chimie stéréosélective des carbonyles

5. Additions sur les carbonyles

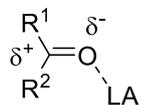
5.1 Concepts et modèles: Felkin-Ahn et règles de Baldwin (A)

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II. Bruckner, Ch. 10.3, p. 405-422. Carey Sundberg A: Ch. 7, p.629-638. Evans, lectures 19-21A. Vogel Ch. 5., p.128-132. Carreira Ch. 2.1-2.2, p. 19-25.

Comparaison avec les oléfines



Oléfines



Carbonyles

- Stérique: Seulement des paires d'électrons sur l'oxygène
- C=O est électrophile: seulement addition de nucléophiles
- C=O est polarisée: pas de problèmes de régiosélectivité
- Activation facile de C=O avec des acides de Lewis (LA) ou Brønsted

5.1.1 Historique des modèles

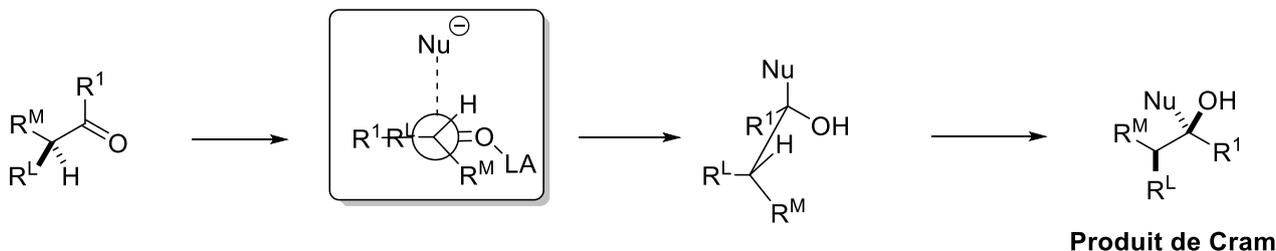
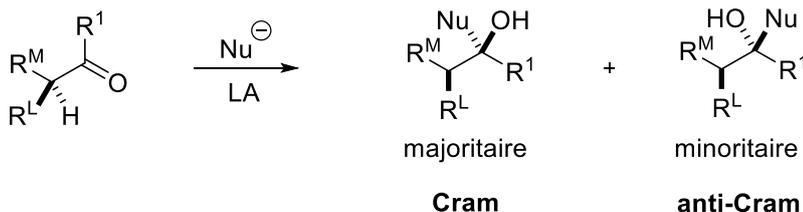
Qu'est-ce qu'un modèle pour la stéréosélectivité d'une réaction?

C'est une représentation graphique de la réaction qui permet de prédire la sélectivité observée.

En principe, un modèle ne correspond pas forcément à la "réalité", mais il permet de planifier une synthèse (souvent avec de nombreuses surprises). Bien sûr, le chimiste s'efforce toujours de tenir compte de toutes les données connues et l'augmentation des connaissances conduit à une amélioration constante des modèles et la proposition de modifications pour expliquer les exceptions. Le chimiste organicien est très pragmatique et a le privilège de pouvoir comparer très rapidement ses modèles à la réalité. L'historique des modèles pour les additions sur les carbonyles est très instructif dans ce contexte.

Etape 1: Cram 1952 (B)

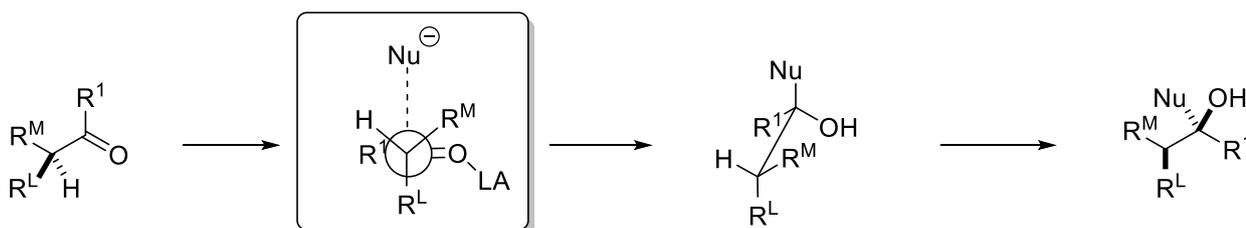
Résultats d'un grand nombre d'expériences:



Le modèle de Cram: Placer R^L éclipsé avec le groupe R¹ du carbonyle, le nucléophile attaque du côté du plus petit substituant. Le modèle de Cram permet de prédire le produit correct, mais plusieurs aspects sont "frustrants": La conformation considérée est défavorable du point de vue stérique (interaction R¹-R^L dans l'état de transition) et la conformation obtenue après la réaction est partiellement éclipsée.

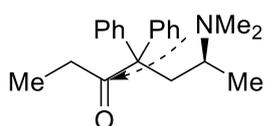
Travail théorique de Houk pour les états de transition: Les configurations décalées (staggered) sont très fortement favorisées dans les états de transition.

Etape 2: Felkin (B)

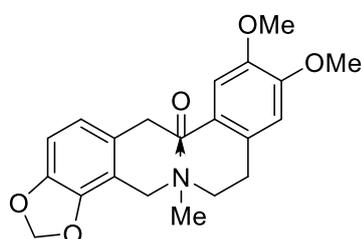


Modèle de Felkin: Le modèle de Felkin prend en compte le travail de Houk pour maximiser la conformation décalée e dans l'état de transition. R^L est maintenant \perp avec $C=O$, le plus petit groupe (H) est placé du côté de R^1 . Le nucléophile attaque à l'opposé de R^L . Ce modèle correspond à celui des additions sur les oléfines avec minimisation de la tension $A^{1,2}$. Un point faible de ce modèle: comment expliquer les bonnes sélectivités observées avec les aldéhydes, pour lesquels l'interaction $A^{1,2}$ est très faible?

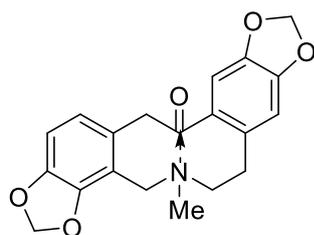
Travail de Bürgi-Dunitz en cristallographie (B):



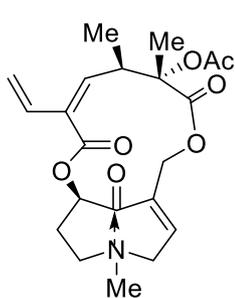
A: methadone



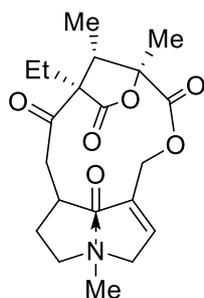
B: cryptopine



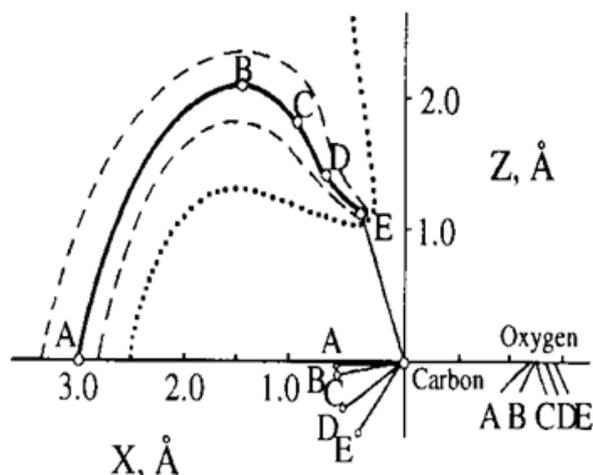
C: protopine



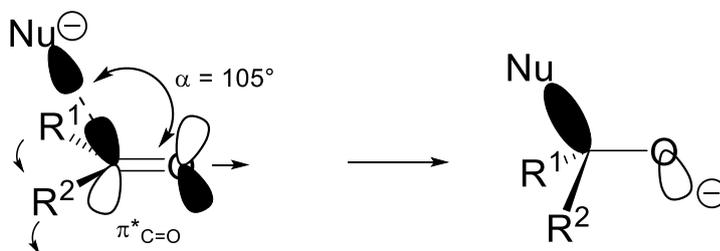
D: clivorine



E: retusamine

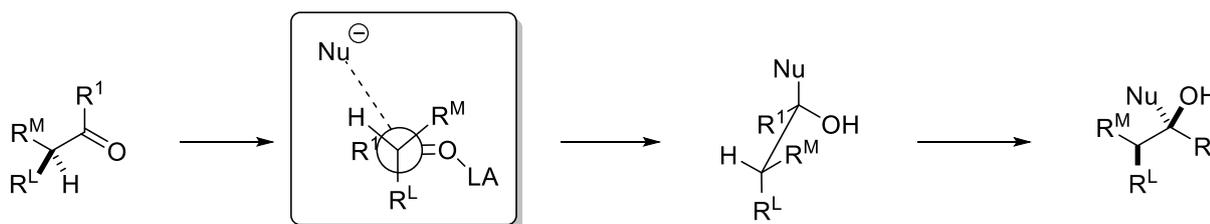


Bürgi et Dunitz ont étudié la structure de cristaux particuliers contenant un nucléophile (amine) et un carbonyle dans la même molécule. Ils ont alors observé un phénomène très particulier: A partir d'une certaine distance ($< 2.0 \text{ \AA}$), les amines sont orientées d'une manière déterminée par rapport au plan $C=O$, avec un angle de 105° . Ils en conclurent que ces structures cristallines peuvent être considérées comme des images figées de l'état de transition pour l'addition des nucléophiles sur les carbonyles, et que les réactions intermoléculaires allaient choisir la même trajectoire: la trajectoire de Bürgi-Dunitz.



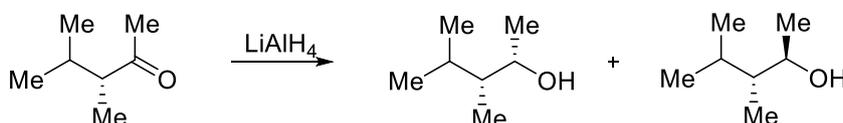
Le trajectoire de Bürgi-Dunitz s'explique par la géométrie de la LUMO du carbonyle, $\pi^*_{C=O}$, qui est inclinée d'environ 105° par rapport au plan $C=O$. C'est un exemple important de contrôle stéréoélectronique. Durant la réaction, l'hybridation change de sp^2 en sp^3 et la liaison π disparaît. Ces changements sont également visibles dans les structures cristallines de Dunitz!

Etape 3: Felkin-Ahn (A)



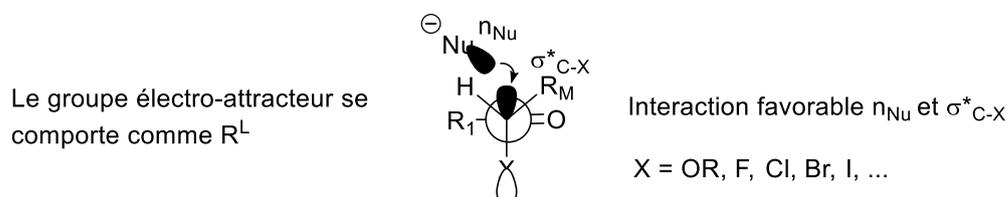
Modèle de Felkin-Ahn: Ahn a perfectionné le modèle de Felkin en ajoutant les découvertes de Bürgi-Dunitz. Le groupe R^L est toujours placé \perp à $C=O$ et le nucléophile attaque la face opposée. L'angle est maintenant de 105° et le groupe le plus petit est placé dans la trajectoire du nucléophile. Cette interaction stérique est maintenant privilégiée et pour expliquer la sélectivité, et elle reste valable dans le cas des aldéhydes. On s'attend à ce que des nucléophiles plus volumineux conduisent à de meilleures sélectivités, ce qui est en effet souvent le cas. Le modèle de Felkin-Ahn est considéré encore aujourd'hui comme l'un des plus robustes.

Exemple (cours):



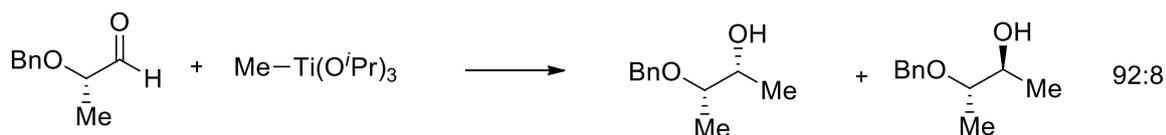
Problème des groupes polaires: de nombreux nouveaux exemples d'addition sur les carbonyles ne suivent pas le modèle de Felkin-Ahn, en particulier lorsque des substituants électro-attracteurs sont présents.

Etape 4: Felkin-Ahn polaire (A)

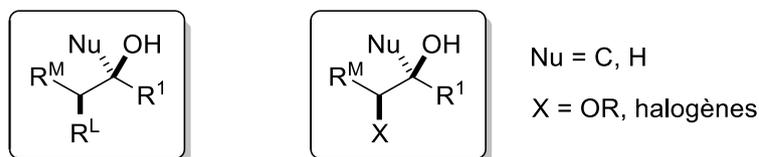


On a observé qu'en général les groupes électro-attracteurs se retrouvent \perp à $C=O$, même dans les cas où ils sont stériquement moins encombrés. Une explication possible est une interaction favorable entre les orbitales HOMO du nucléophile et l'orbitale σ^*_{C-X} . Avec cette modification, un très grand nombre de sélectivités observées peuvent maintenant être prédites.

Exemple (cours):



Importants rétrons pour les additions sur les carbonyles suivant Felkin-Ahn (B)

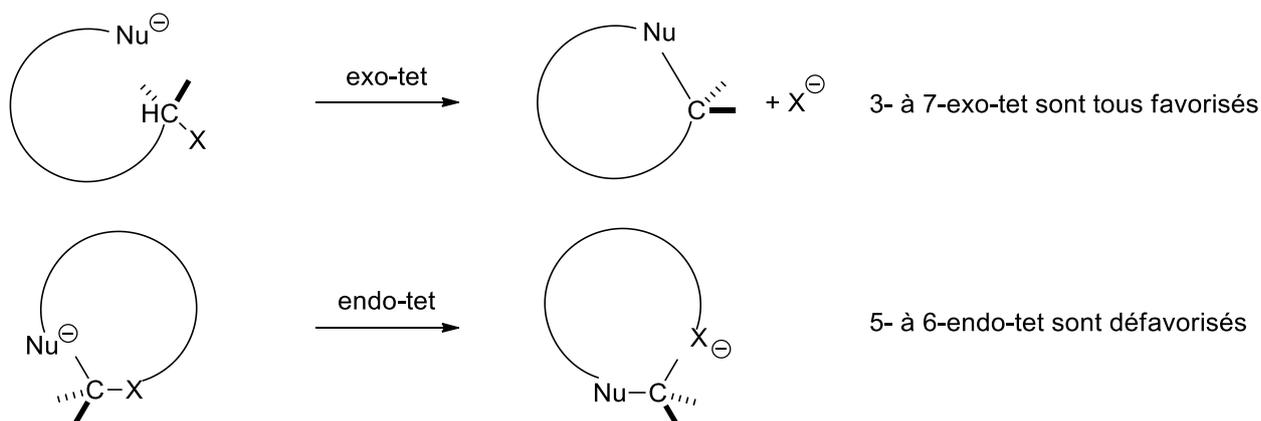


Les rétrons pour les additions stéréosélectives sur les carbonyles sont un alcool adjacent à un centre stéréogénique. La plupart des nucléophiles sont cette fois dérivés de C ou H (réduction), car les additions des nucléophiles O ou N sont en général réversibles et thermodynamiquement défavorables (voir AIMF et Fonctions et réactions organiques II). Les produits obtenus par le Felkin polaire sont particulièrement intéressants, par exemple des 1,2 diols monoprotégés sélectivement.

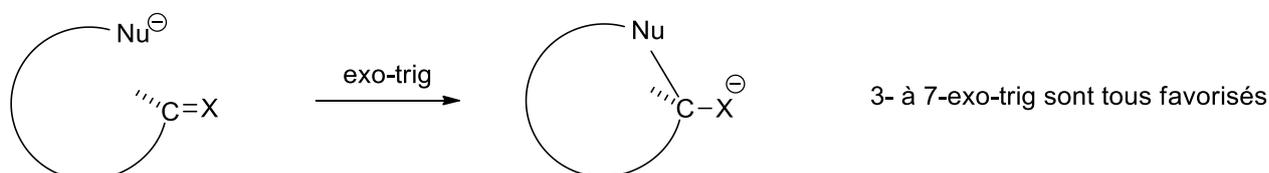
5.1.2 Règles de Baldwin (Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 734.) (B)

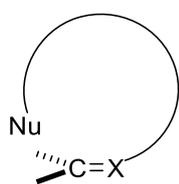
Baldwin a généralisé les concepts de stéréocontrôles pour le cas des réactions intramoléculaires, en considérant les différents cas d'additions (trig) ou de substitutions (tet). Il distingue les cas exo (groupe partant ou double liaison à l'extérieur du cycle) des cas endo (groupe partant ou double liaison à l'intérieur du cycle).

Substitution (tet = tetragonal)

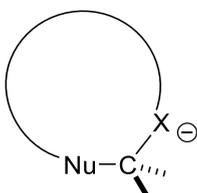


Addition (trig = trigonal)





endo-trig

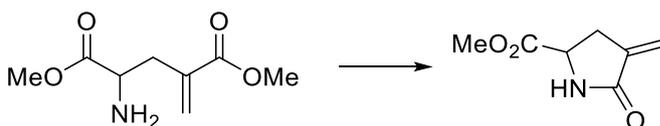


3- à 5-endo-trig sont défavorisés
6- à 7-endo-trig sont favorisés

Version simplifiée et universelle des règles

une cyclisation est facile \Leftrightarrow l'alignement entre les orbitales est optimal

Exemple (cours):

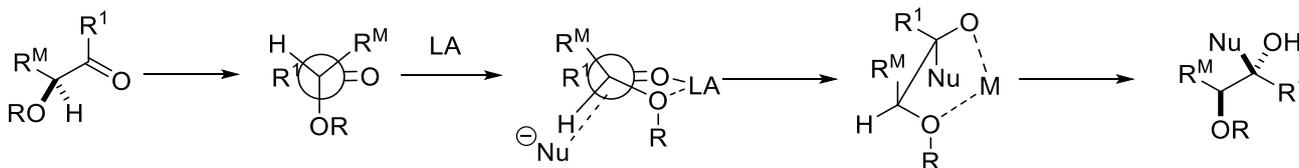


5.2. Réactions ne suivant pas le modèle de Felkin-Ahn

5.2.1 Contrôle par chélates (A)

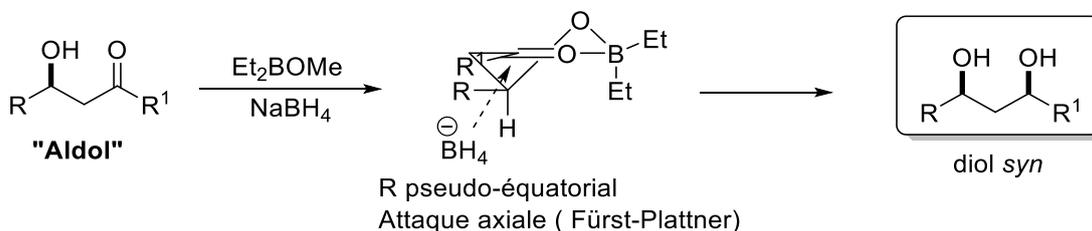
Bibliographie: Bruckner, Ch. 10.3, p. 403-422. Carreira, Ch. 2.3-2.4, p. 25-37.

Chélate 1,2



L'une des limitations du modèle de Felkin-Ahn est qu'il ne prend pas en considération les possibilités d'interactions multiples entre l'acide de Lewis et le substrat. Dans le cas où l'acide de Lewis est capable de coordonner un groupe en α du carbonyle, un chélate de 5 atomes est formé et la réaction n'a pas lieu selon le modèle de Felkin-Ahn: le groupe polaire est maintenant forcé dans le plan C=O et le nucléophile attaque du côté du plus petit substituant (H). La stéréochimie obtenue est opposée à celle prédite par le modèle polaire de Felkin-Ahn!

Chélate 1,3



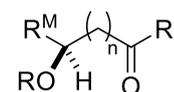
L'induction de la chiralité depuis la position β du carbonyle est souvent plus faible et difficile à analyser. Dans le cas où un chélate est possible, une excellente sélectivité peut être observée. Un exemple important est la réduction des produits aldoliques avec NaBH_4 en présence de Et_2BOME pour donner les diols *syn* (**Réduction de Prasad**). L'état de transition contient un chélate à 6 atomes avec une structure de demi-chaîne. Le/les groupes les plus stériquement encombrés sont en position pseudo-équatoriale. L'hydrure attaque en position axiale pour accéder directement à une conformation chaise (règle de Furst-Plattner).

Facteurs favorisant la chélation

- R stériquement peu encombré:

bon: R = Me, Bn, MeOCH₂ (MOM), BnOCH₂ (BOM)

mauvais: R = ^tBu, SiMe₃, SiMe₂^tBu (TBDMS or TBS), SiⁱPr₃ (TIPS)



- Solvants non-coordinants:

Toluene, CH₂Cl₂ >> Et₂O > THF >> DMF, EtOH, H₂O

- Taille du chélate:

5 (n = 0) > 6 (n = 1) > 7 (n = 2) > autres

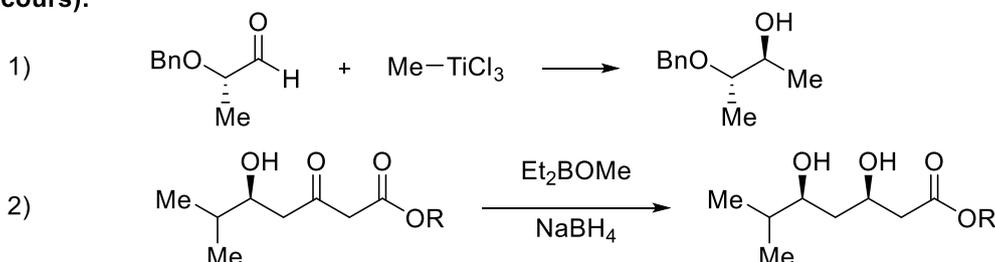
- Acide de Lewis fort, avec au moins deux sites de coordination libres:

bon: MgX₂, ZnX₂, LiX, TiCl₄, SnCl₄, SnCl₂, LnX₃, AlCl₃,...

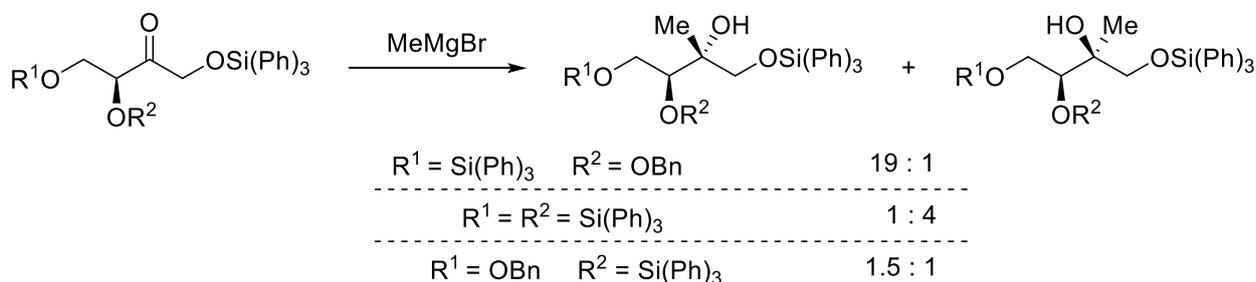
mauvais: Na⁺, K⁺ (acides de Lewis trop faibles), BF₃ (Seulement un site de coordination), LiX

Importance de l'anion X: selon la force de la liaison M-X, la dissociation de X est facile et une coordination supplémentaire devient possible. F⁻, R⁻ ne dissocient en général pas, Cl⁻ et OAc⁻ peuvent dissocier et Br⁻, I⁻, OTf⁻ dissocient facilement. Par exemple, BF₃ n'est pas un agent chélatant, mais BBu₂OTf en est un.

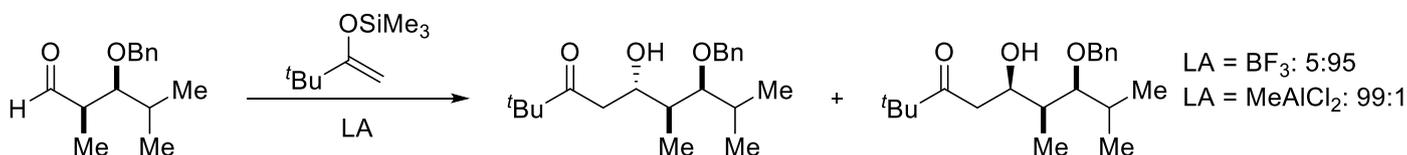
Exemples (cours):

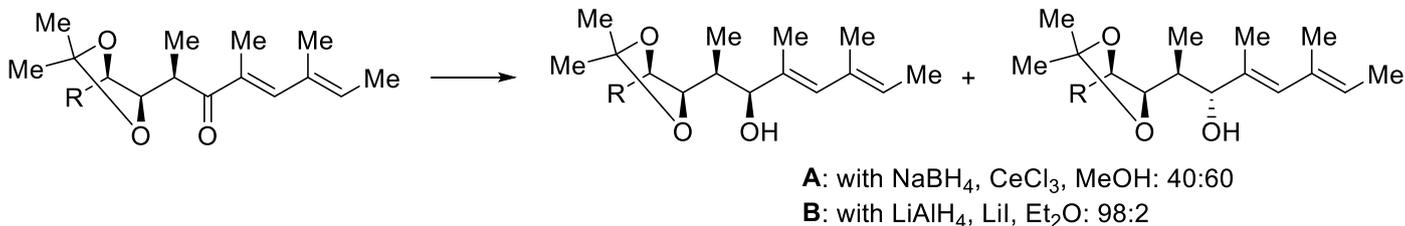


Exemples (exercice):



Exemples ultérieurs:





Rétrons pour les additions avec chélation (A)



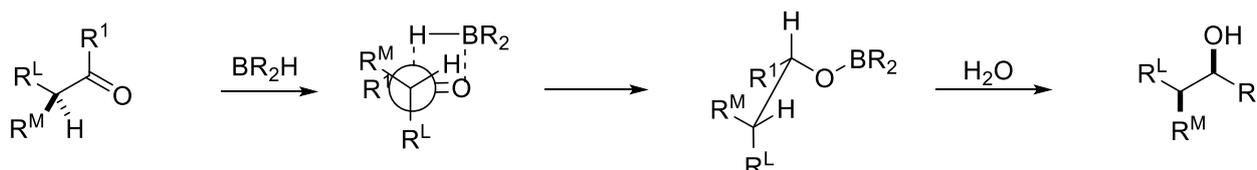
Les réactions avec des chélates 1,2 permettent d'obtenir des diols avec la stéréochimie opposée à celle obtenue avec le Felkin-Anh polaire. Les réductions avec chélates 1,3 donnent accès au 1,3-diols *syn*, une structure très représentée dans les polycétides bioactifs, comme la discodermolide.

5.2.2 Additions dirigées

Une seconde faiblesse du modèle de Felkin-Anh: les interactions positives entre le nucléophile et le substrat ne sont pas prises en considération. Il existe cependant un grand nombre de ces réactions dirigées.

5.2.2.1 Réductions dirigées par le carbonyle (A)

Réduction avec les boranes (A)



Les boranes sont des réactifs particuliers, car ils sont à la fois acides de Lewis et réducteurs. La sélectivité peut être prédite dans ce cas similairement à l'hydroboration des oléfines: Le groupe R^L est \perp à $\text{C}=\text{O}$, et les interactions réactif-substrat sont minimisées (H du côté $\text{C}=\text{O}$). Dans les cas où le réactif est très petit (BH_3), la tension $A^{1,2}$ peut à nouveau inverser la sélectivité.

En règle générale, il faut donc séparer les agents réducteurs en 2 classes selon leur possibilité de coordination:

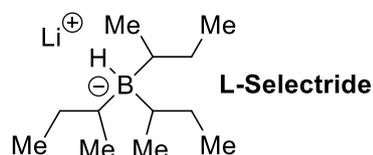
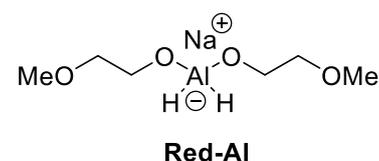
Bibliographie: Bruckner, Ch. 10.2-10.4, p. 403-426. Carey Sundberg B, Ch. 5.3, p. 396-425.

non coordinants:

MBH_4

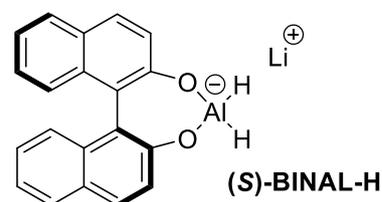
LiHBEt_3
Superhydride

LiAlH_4



R_4SiH

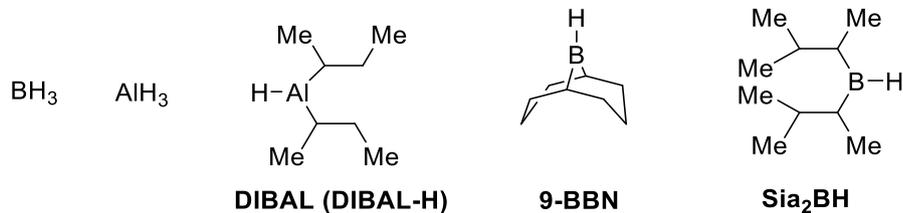
Silane



Aluminium

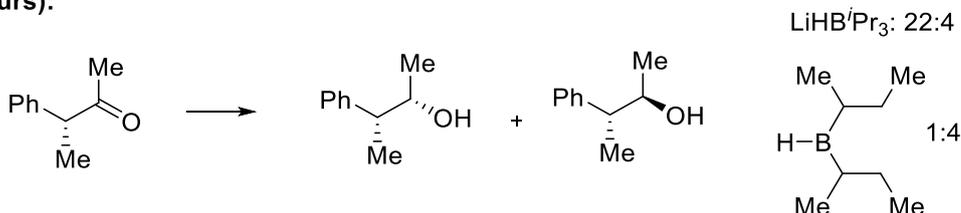
Les réducteurs non coordinants sont généralement des sels, le plus souvent des hydrures de bore ou d'aluminium (les alkylsilanes sont une exception importante, ils sont coordinativement saturés sous forme neutre, ce sont des réducteurs très faibles, qui nécessitent une activation avec un acide de Lewis fort). La sélectivité peut s'expliquer soit par le modèle de Felkin-Anh, soit par le modèle de chélate, selon le cation employé dans le sel. Les quelques exemples donnés sont les plus fréquemment utilisés en synthèse. (S)-BINAL-H est un réactif intéressant qui permet la réduction énantiosélective des cétones.

coordinants:

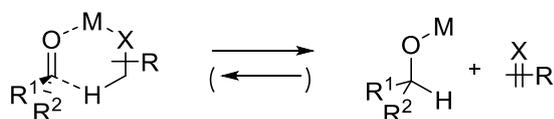


Ces réactifs sont à la fois des acides de Lewis et des réducteurs, comme les boranes et les alanes. La sélectivité peut alors être expliquée par des modèles similaires à ceux utilisés pour l'hydroboration des oléfines.

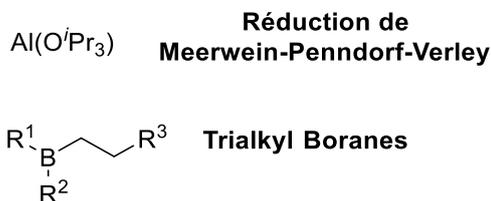
Exemple (cours):



Cas spécial: Réduction par élimination β (B)



Réducteurs importants



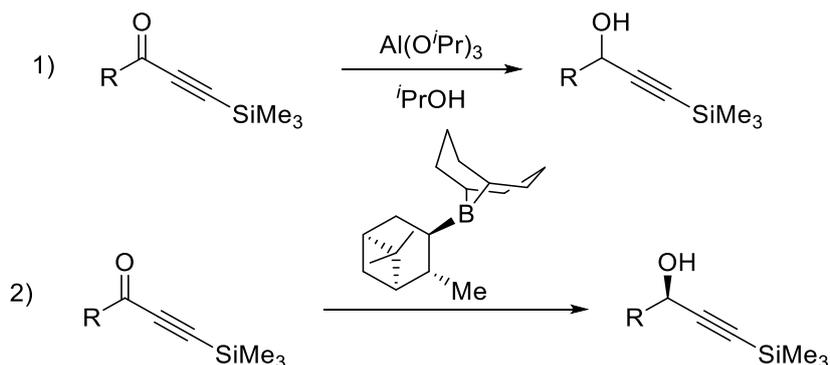
Les réductions ne sont pas limitées au cas où l'hydrogène est directement lié à un métal. Un cas très intéressant est le transfert d'hydrogène en position β d'un métal par un état de transition à 6 atomes (chaise ou bateau selon les cas). Lors de cette réaction, une nouvelle cétone ou oléfine est formée. Ces réactions sont aussi appelées hydrogénations de transfert et sont souvent réversibles. L'exemple le plus important est la réduction de Meerwein-Penndorf-Verley avec des alkoxides d'aluminium. Cette réaction est complètement réversible et l'équilibre est contrôlé par un excès d'alcool pour les réductions et un excès d'acétone pour les oxydations (**oxydation de Oppenauer**). Les trialkyl boranes sont aussi capables de suivre ce mécanisme.

boranes trisubstitués chiraux (A)



Les boranes trisubstitués chiraux permettent d'obtenir de bonnes sélectivités pour la réduction asymétrique des carbonyles. Le modèle est donné pour la réduction utilisant l'Alpine borane. L'état de transition est un bateau, le groupe le plus petit du carbonyle est placé en position pseudo-axiale pour éviter les interactions avec le groupe Me.

Exemples (cours):



5.2.2.4 Réactions avec d'autres nucléophiles (A)

Bibliographie: Bruckner, Ch. 10.1, p. 397-403; Ch. 10.5, p.426-443.

La grande majorité des autres nucléophiles intéressants sont des nucléophiles carbonés. Les organométalliques classiques (Mg, Li, Na, K) suivent en général les modèles de Felkin-Ahn ou les modèles de chélates. Les modèles utilisés jusqu'ici peuvent être donc utilisés, mais avec prudence, car ces réactifs forment souvent des agrégats qui compliquent l'analyse. Les autres organométalliques (Zn, Sn, B, Si, ...) sont moins réactifs et sont utilisés en présence de catalyseurs.

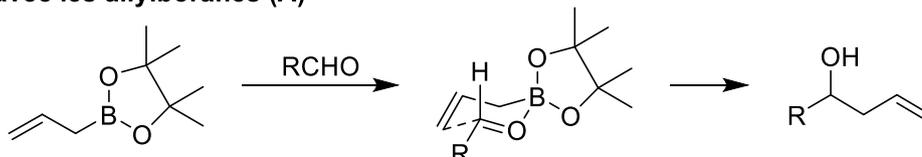
Deux classes très importantes de nucléophiles carbonés suivent cependant un mécanisme impliquant une coordination du carbonyle: les réactifs avec un groupe allyl et les énolates. Ces méthodes sont très importantes en chimie organique et les chapitres suivants du cours leur sont entièrement dédiés.

5.3 Allylation des carbonyles

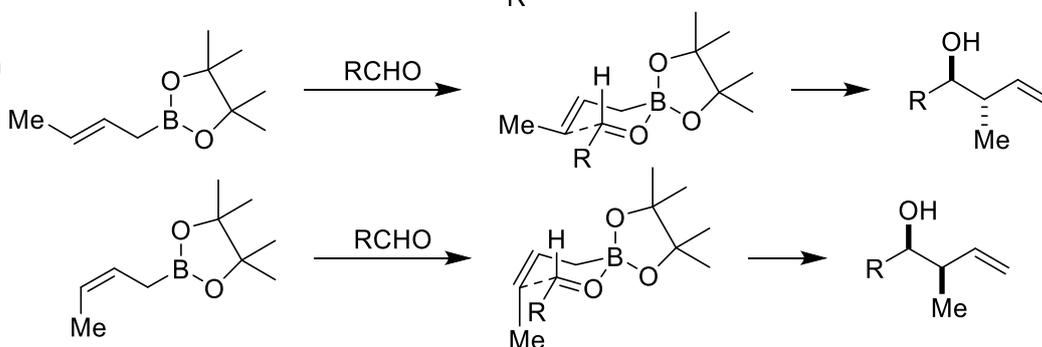
Bibliographie: Carey Sundberg, B, Ch. 9.1.5, p. 797-809. Carreira: Ch. 5, p.153-187.

5.3.1 Allylation avec les allylboranes (A)

Allylation

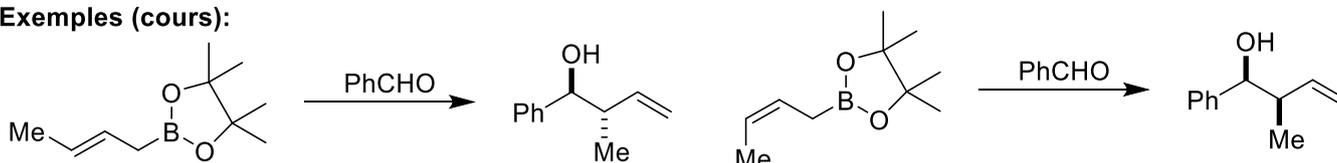


Crotylation

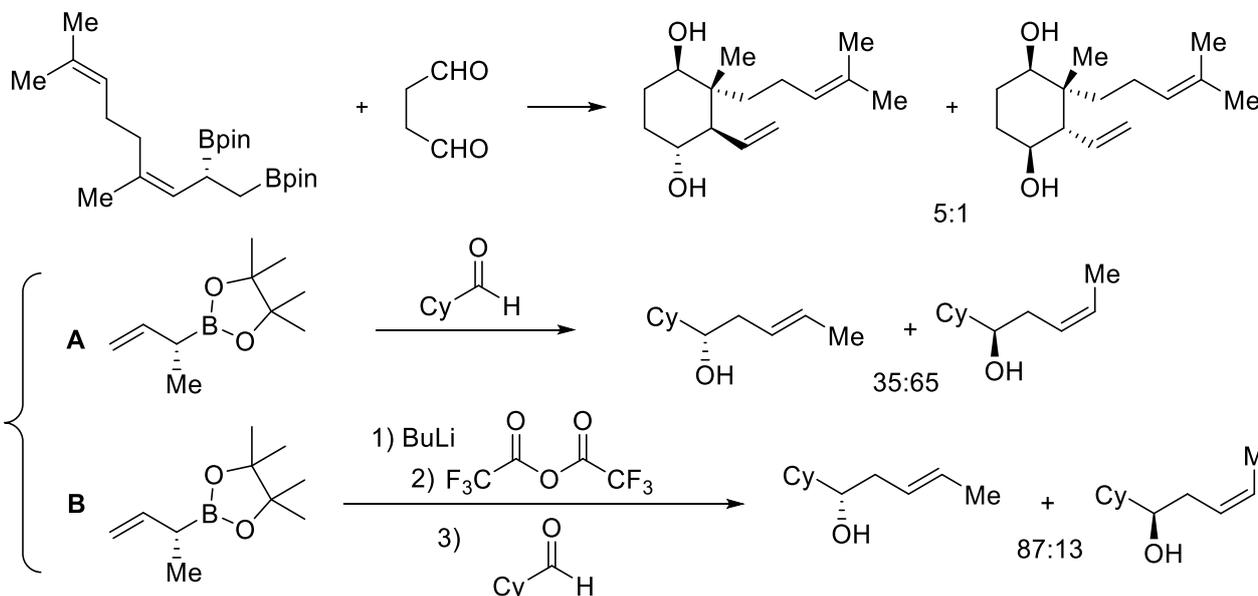


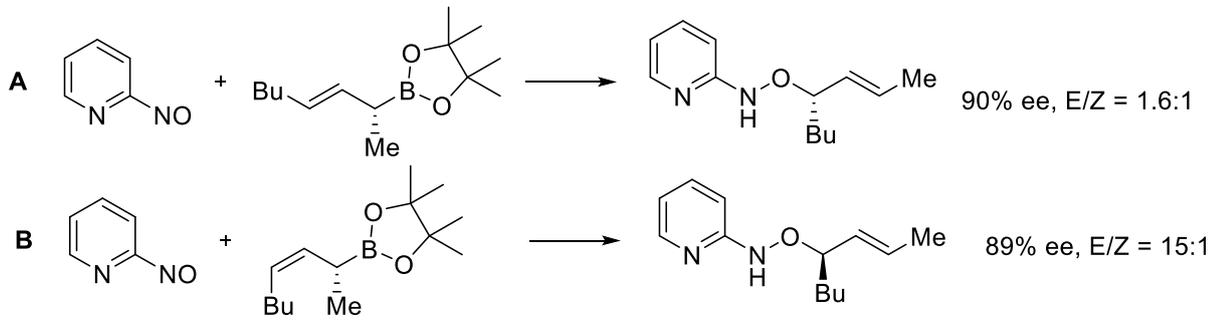
Les réactions d'allylation des aldéhydes avec les allylboranes ont un état de transition chaise, avec le substituant R en position équatoriale. La réaction est stéréospécifique: Le produit *anti* est obtenu à partir de l'oléfine *E*, et le produit *syn* à partir de l'oléfine *Z*. C'est un grand avantage de cette méthode.

Exemples (cours):

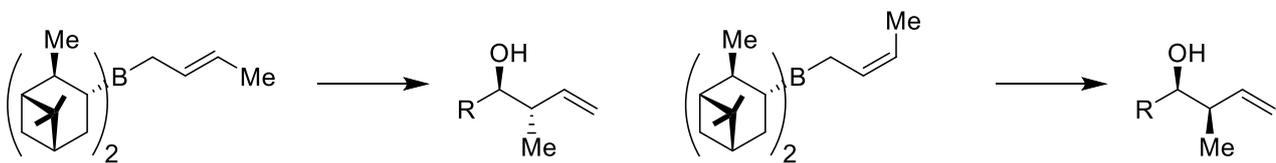
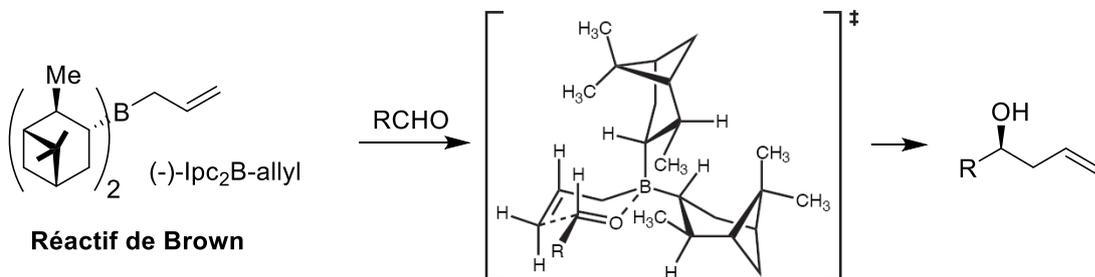
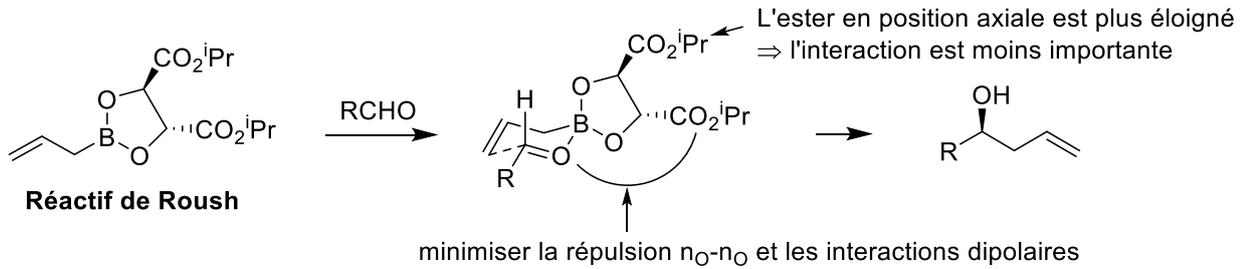


Exemples (exercices)



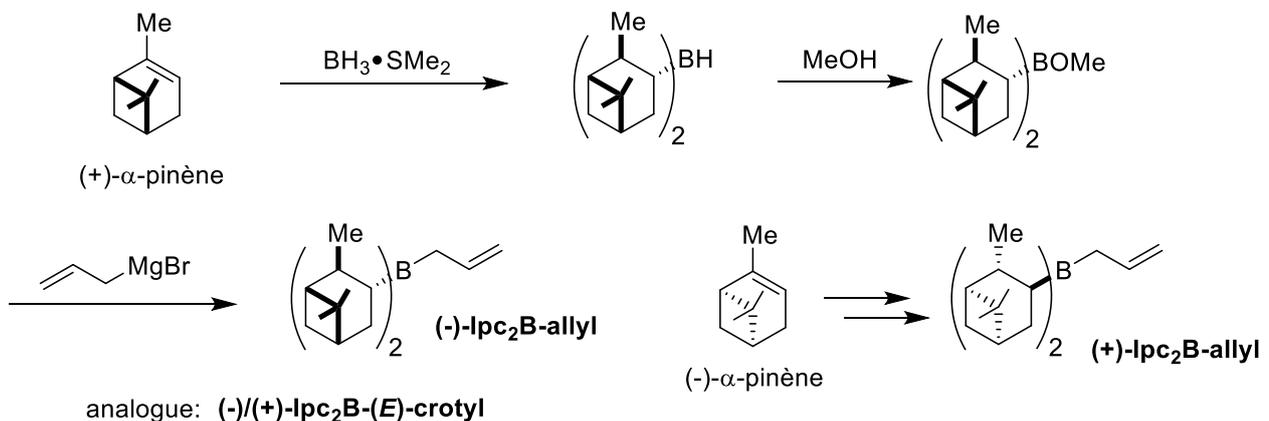


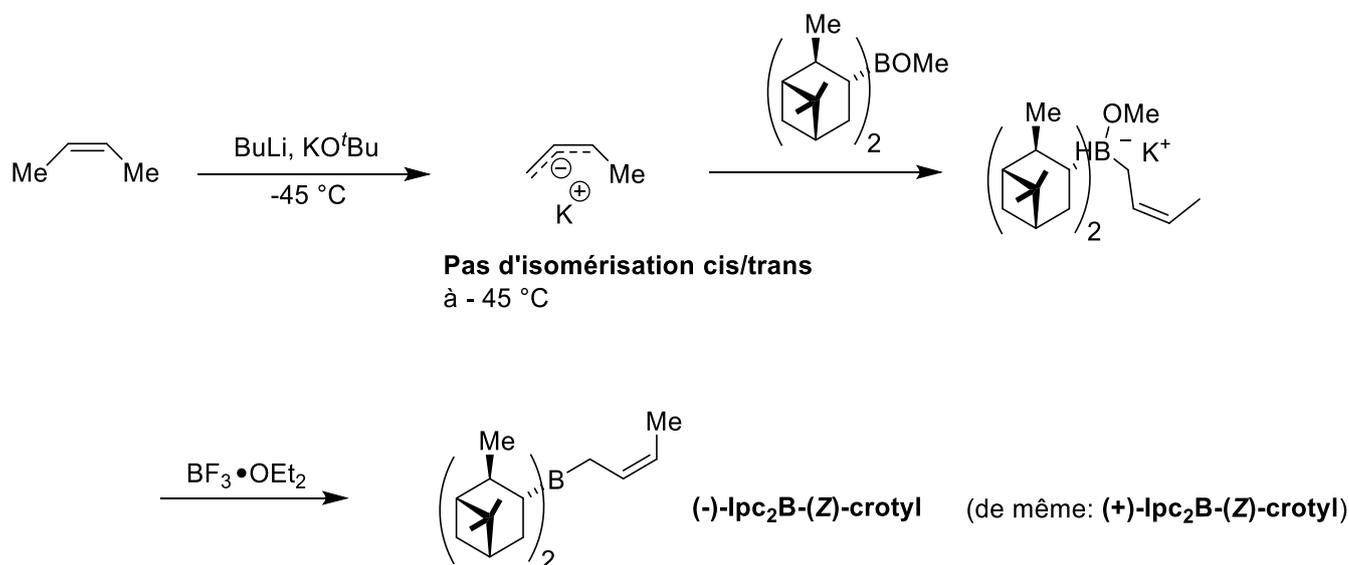
Réactifs chiraux pour l'allylation des carbonyles (**A**; **B** pour le complexe formé avec le réact. de Brown)



Les allylations avec des réactifs de bore chiraux donnent souvent une bonne énantiosélectivité. Le réactif de Roush dérivé de l'acide tartrique est basé sur des effets de répulsion électronique dans l'état de transition chaise. Le réactif de Brown a une sélectivité purement basée sur des effets stériques. Le réactif de Brown en particulier a démontré une excellente sélectivité pour la synthèse de molécules complexes.

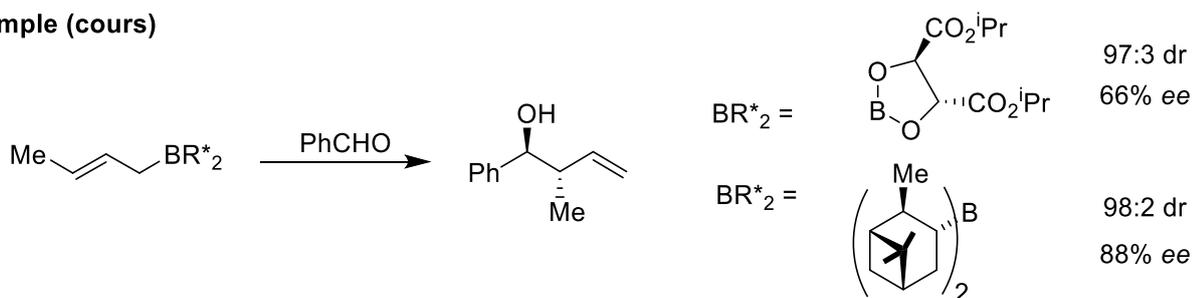
Synthèse du réactif de Brown à partir de l' α -pinène (**A**)



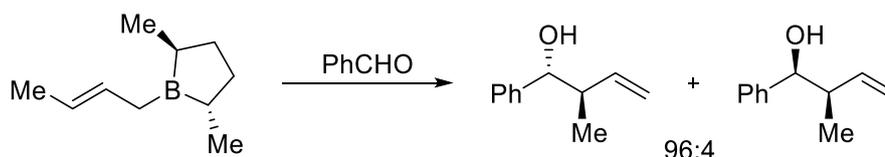


La synthèse des réactifs de Brown est possible en quelques étapes (hydroboration, formation de l'ester boronique, addition du Grignard) depuis l' α -pinène (chiral pool). L'accès au réactif (Z)-crotyl est plus difficile, car le Grignard correspondant isomérisé pour former le *trans*. La meilleure solution est de générer l'allylide de potassium à basse température en utilisant une base très forte (le mélange BuLi/KO^tBu, la **base de Schlosser**), pour que l'isomérisation ne puisse pas prendre place. Le boronate obtenu est alors traité avec le BF₃·OEt₂.

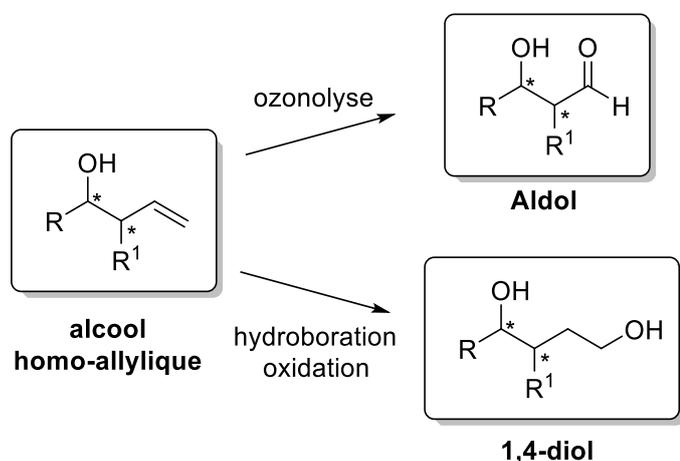
Exemple (cours)



Exemple (Examen 2018)

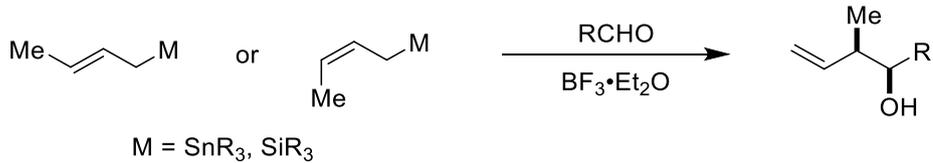


Rétrons pour les allylations avec le bore (A)



Le rétron pour les allylations est l'alcool homoallylique. En utilisant le réactif adéquat, tous les stéréoisomères peuvent être obtenus. Il est important également de garder la riche chimie des oléfines en tête. Par exemple, l'ozonolyse donne accès au produit aldol provenant d'un aldehyde, ce qui peut être très utile si la réaction aldolique fonctionne mal. L'hydroboration suivie de l'oxydation de l'intermédiaire nous conduit au diols 1,4.

5.3.2 Autres allylations (B)



Les autres méthodes importantes d'allylation des carbonyles utilisent les stannanes et les silanes (réaction de Sakurai). Comme ces métaux sont coordinativement saturés, ils ont des états de transition libres et pas cycliques en chaise et la réaction n'est pas stéréospécifique. Les modèles de chélates et de Felkin-Ahn restent valables pour analyser l'influence des aldehydes chiraux. Le produit *syn* est généralement obtenu.

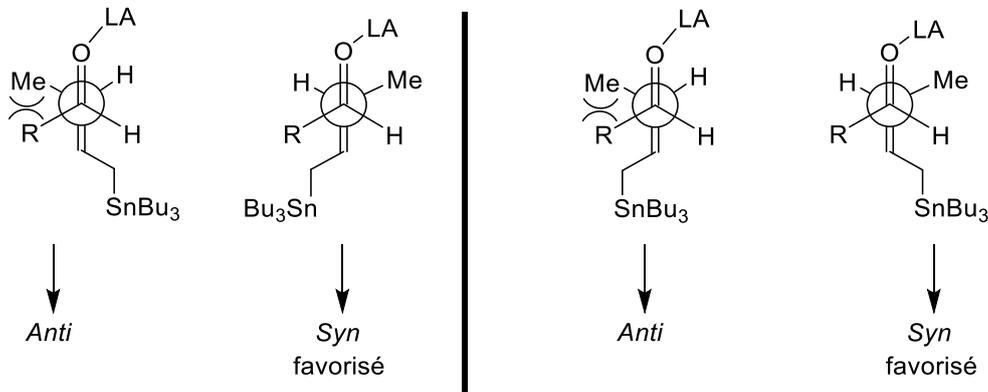
Modèles pour la diastéréosélectivité avec des états de transitions non-cycliques

La sélectivité *syn* observée avec les réactifs (*E*) et (*Z*)-crotyl n'a pas encore été complètement rationalisée. Deux modèles ont été proposés.

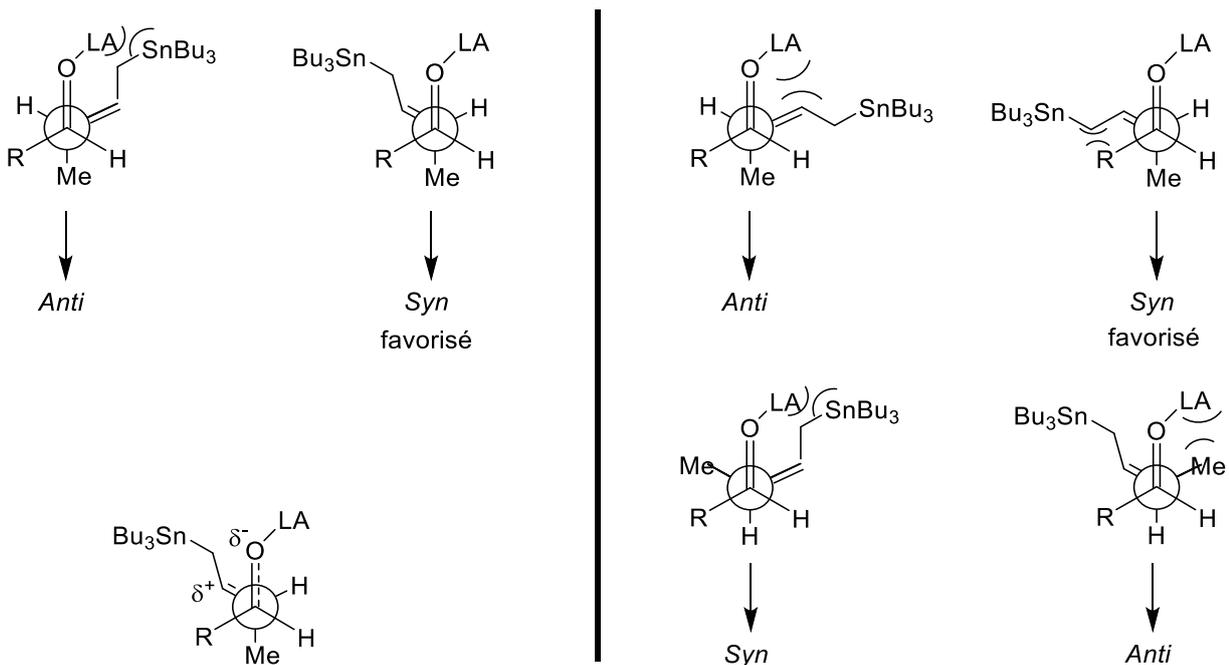
Modèle de Yamamoto: Le groupe Sn encombré est placé en position antipériplanaire dans l'état de transition. Les interactions Me-R sont minimisées. Il est difficile de rationaliser pourquoi cette interaction serait décisive.

Modèle de Denmark-Keck: Seebach a proposé à l'origine que les intermédiaires synpériplanaire sont favorisés, car ils permettent une interaction électrostatique favorable dans l'état de transition. L'interaction la plus importante est alors avec l'acide de Lewis. Seuls les états de transition conduisant au produit *syn* ont peu d'interactions stériques avec l'acide de Lewis.

Modèle de Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.



Modèle de Denmark-Keck *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1053



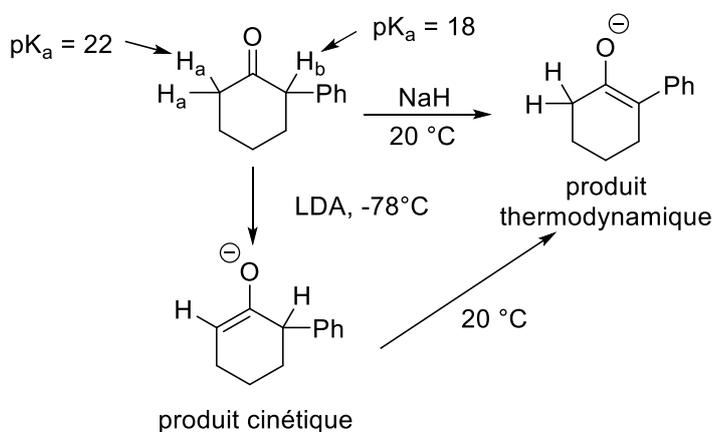
Stabilisation par interaction électrostatique

6. Génération et réactivité des énolates

6.1 Génération stéréosélective des énolates (A)

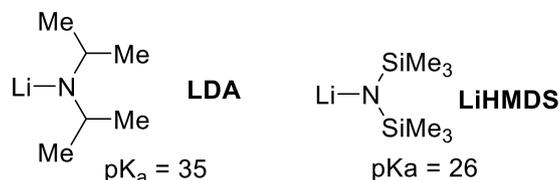
Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II, Bruckner, Ch. 13.1, p. 519-543. Carey Sundberg B, Ch. 1.1, p.1-21. Evans lecture 22-22a.

Régiosélectivité: contrôle thermodynamique vs cinétique



bases importantes:

contrôle cinétique

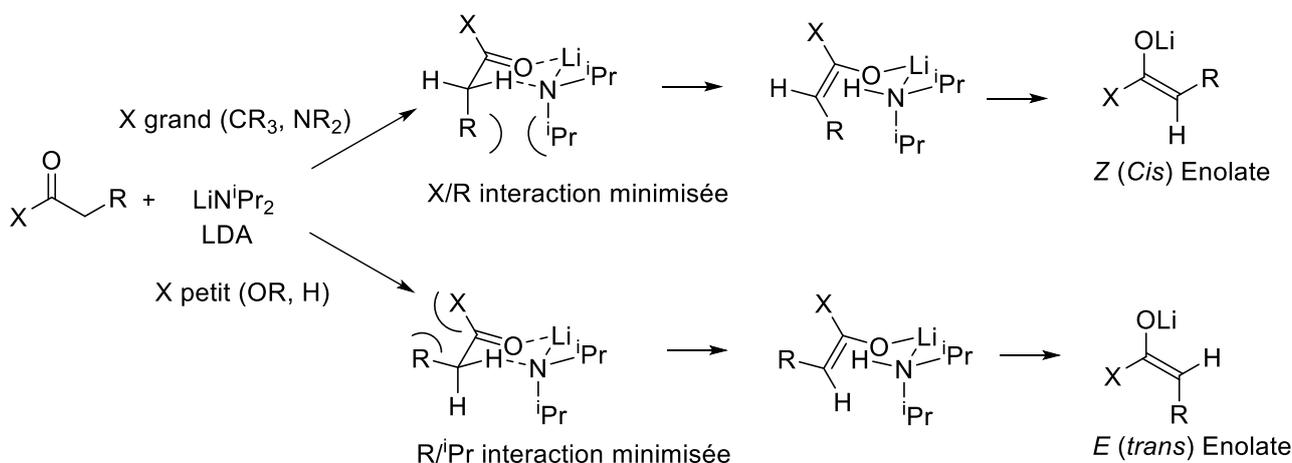


contrôle thermodynamique

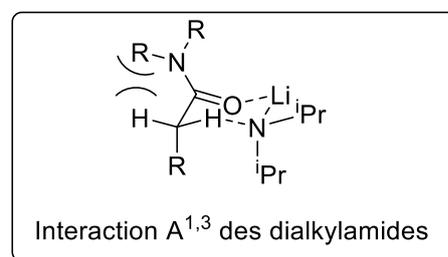
NaH, KH, NaOR

La régiosélectivité de la formation des énolates peut être contrôlée par les conditions de réaction. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique avec l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes qui ne soient pas des nucléophiles (LDA et LiHMDS par exemple, mais pas BuLi). A température plus élevée, le produit cinétique isomérise pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.

Stéréosélectivité: *Z* (cis) vs *E*-trans selectivity



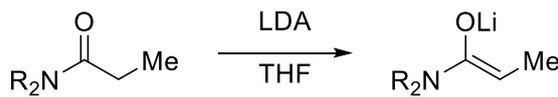
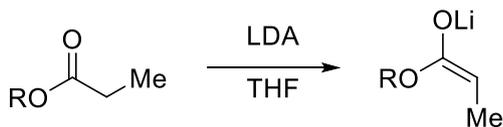
La stéréosélectivité de la déprotonation avec la LDA dépend essentiellement de la structure des carbonyles. La réaction passe par un état de transition chaise. Pour les carbonyles portant un petit substituant X (esters, aldéhydes), l'interaction dominante est l'interaction entre le groupe R est le groupe *i*Pr de la LDA. Cette interaction est minimisée, conduisant à l'énolate *E*. Si le groupe X est stériquement encombré, l'interaction entre le groupe X et le groupe R devient dominante, et l'énolate *Z* est obtenu. En particulier, les dialkylamides démontrent une très bonne sélectivité *Z*, à cause d'une forte tension A^{1,3}.



Interaction A^{1,3} des dialkylamides

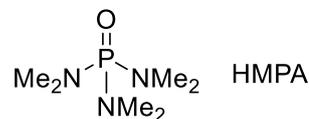
Attention: pour faciliter la discussion, la nomenclature des énolates ne suit pas les règles CIP, mais donne toujours la plus haute priorité à OM.

Exemple (cours):

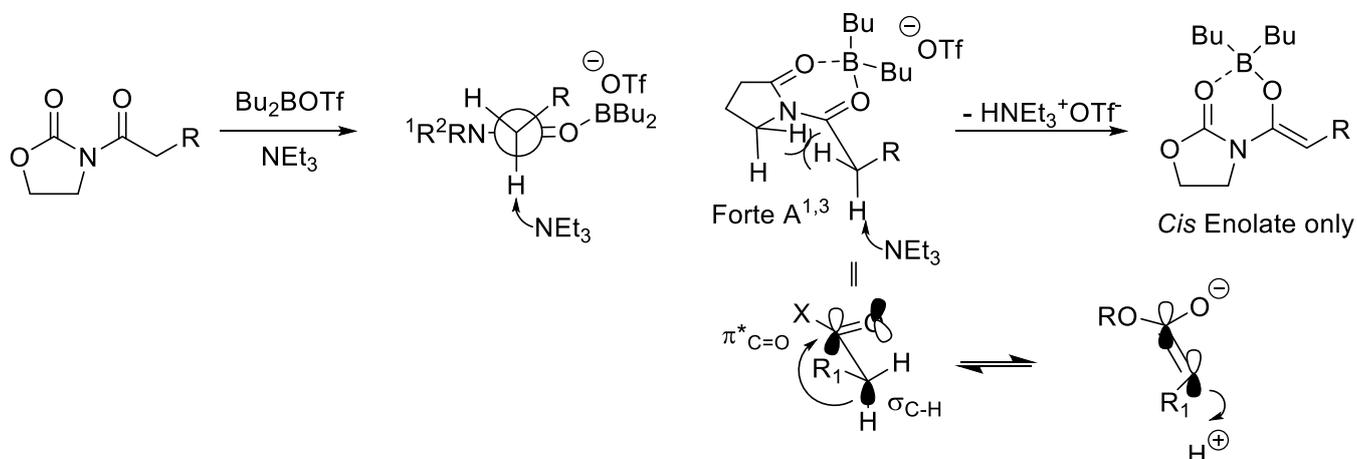


Génération des énolates Z avec les esters

Pour obtenir les énolates Z des esters, il suffit d'ajouter de la HMPA (Hexaméthylphosphore triamide) comme co-solvant. La HMPA coordine le lithium et diminue les interactions dans le cycle à six de l'état de transition, rendant les interactions X-ⁱPr moins importantes.

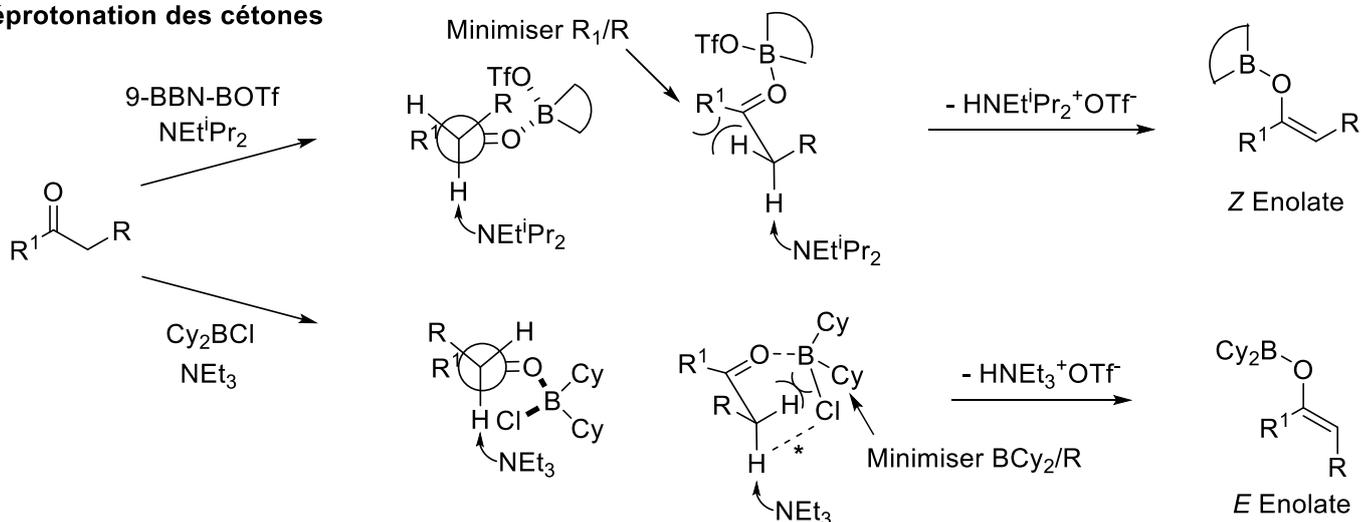


Déprotonation des imides avec Bu₂BOTf et NEt₃ (énolisation douce, soft enolization)



La LDA étant une base forte, il est parfois préférable d'utiliser des bases plus douces. La méthode d'énolisation douce (soft enolization) utilise la coordination d'un acide de Lewis à un carbonyle pour augmenter l'acidité des protons en α . Un exemple important est la formation d'énolates de bore à partir des imides avec Bu₂BOTf est une amine tertiaire. La tension A^{1,3} est minimisée dans l'état de transition et donne une très bonne sélectivité pour l'énolate Z. Pour des raisons stéréochimiques, le proton perpendiculaire à C=O est cinétiquement beaucoup plus acide (interaction σ_{C-H} avec $\pi^*_{C=O}$). **Principe de microréversibilité:** La protonation a lieu aussi perpendiculairement à C=O.

Déprotonation des cétones

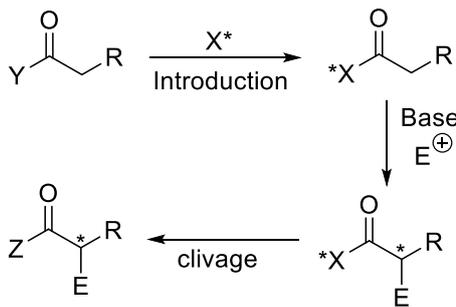


Le groupe R^1 des cétones est de taille médiane comparé aux esters et amides. Il est donc en général plus difficile de contrôler la sélectivité. Les conditions ci-dessus ont été optimisées après de nombreuses expériences et la rationalisation des résultats reste difficile. En utilisant 9-BBN-OTf, un acide de Lewis avec un bon groupe partant et un encombrement stérique moyen, et une base très encombrée (NEt^iPr_2 , Hünig's base) B coordine *cis* au groupe R^1 , l'interaction R/R^1 est minimisée. En utilisant Cy_2BCl , un acide de Lewis avec un moins bon groupe partant et très stériquement encombré et une base plus petite (NEt_3), B coordine *trans* au groupe R^1 et l'interaction R/BCy_2 est minimisée. Une interaction $Cl-H$ a aussi été proposée dans cet état de transition.

6.2 Auxiliaires chiraux et alkylation des énolates

Bibliographie: Bruckner, Ch. 13.2, p. 543-558. Carey Sundberg B, Ch. 1.2, p. 21-46. Evans lectures 23-23a. Carreira Ch. 3, p. 69-103.

6.2.1 Concept général (A)



L'auxiliaire chiral X^* devrait être:

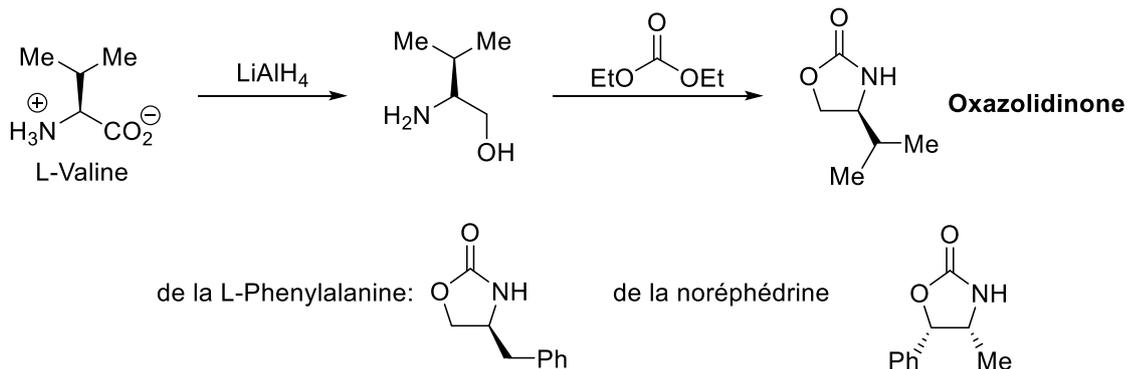
- facile à introduire et à cliver
- capable d'induire une bonne sélectivité
- bon marché et recyclable

Désavantages: multi-étapes, stoechiométrique

Avantages: Comme l'auxiliaire chiral est lié de manière covalente, le contrôle sur la sélectivité est généralement bon et les diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés pour augmenter la pureté.

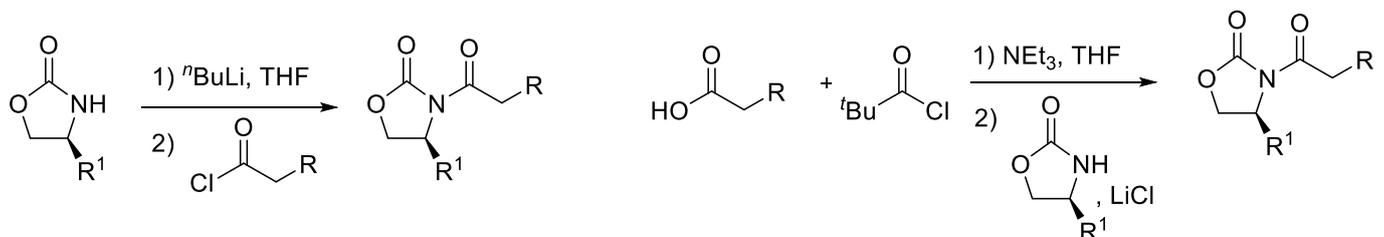
6.2.2 Auxiliaires d'Evans

Synthèse



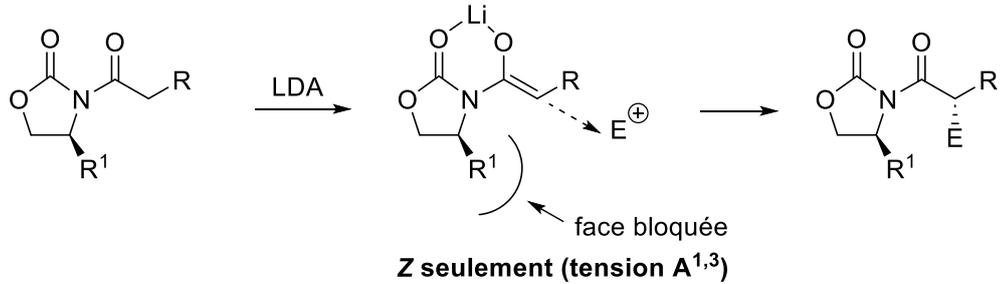
Les auxiliaires d'Evans (oxazolidinones) sont parmi les plus efficaces pour l'alkylation des énolates. Ils sont facilement obtenus par la condensation d'un carbonate avec les amino alcools correspondants. Les auxiliaires les plus fréquemment utilisés sont ceux dérivés des acides aminés naturels valine et phenylalanine et ceux obtenus de la noréphédrine (éphédrine sans le groupe Me sur l'azote), qui a une stéréochimie absolue opposée. Tous ces produits de départ sont bon marché, bien que les dérivés de l'éphédrine soient parfois difficiles à obtenir pour des raisons d'activité psychosomatique.

Introduction de l'auxiliaire sur le substrat



L'introduction de l'auxiliaire sur le substrat se fait sur un dérivé d'acide activé. Deux méthodes classiques sont la déprotonation de l'oxazolidinone avec le butyl lithium, suivie de l'addition sur un chlorure d'acide et l'activation des acides en anhydride mixte avec le chlorure de pivaloyle, suivie de la condensation avec l'oxazolidinone en présence de triéthylamine et de $LiCl$.

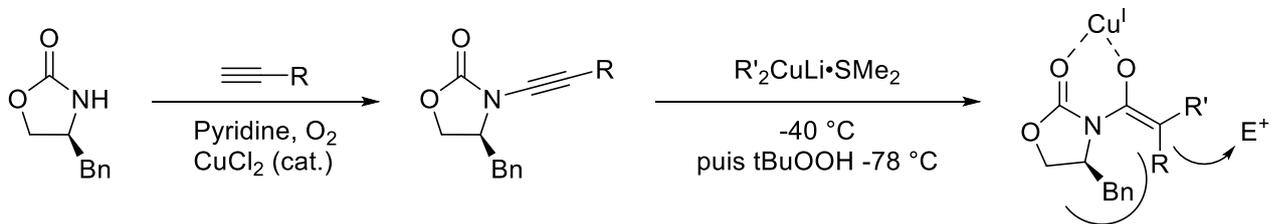
Alkylation des énolates (A)



L'énolate est souvent généré avec la LDA, mais une soft enolization est aussi possible. Un chélate du lithium est formé, qui fixe la conformation. L'énolate *cis* est formé exclusivement à cause de la tension A^{1,3}, comme vu dans le chapitre précédent. L'électrophile attaque l'énolate sur la face opposée au groupe R¹.

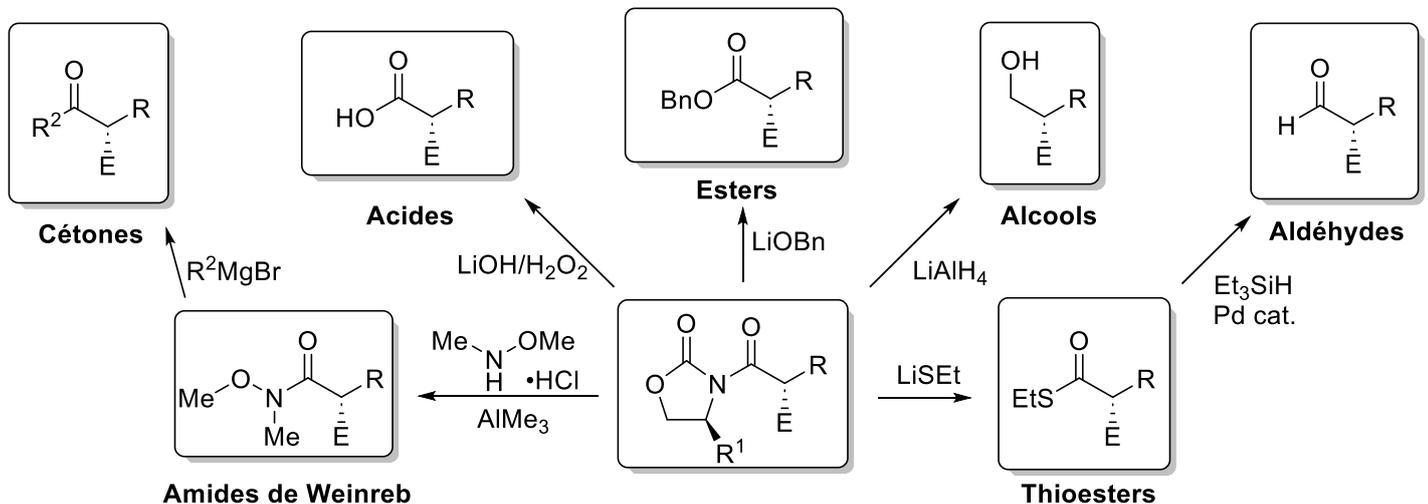
Les énolates ainsi générés sont des nucléophiles assez modérés. Des électrophiles relativement forts sont donc nécessaires, comme typiquement les halogénures d'allyle, de benzyle ou de méthyle, les halogénures d'acide ou les aldéhydes (aldol, attention: le mécanisme est différent, voir chapitre 7). Les autres halogénures ne réagissent pas bien dans ces conditions. Un petit gain de réactivité peut être obtenu en utilisant une base de sodium, mais l'auxiliaire d'Evans n'est pas un bon choix pour les électrophiles faibles. La méthode n'est pas limitée à la formation des liaisons C-C: par exemple, les aminations avec les azodicarboxylates ou les azotures sont aussi possibles.

Récemment, le groupe de Marek (Technion, Israël; *Nature* **2012**, 490, 522) a montré que les ynamides facilement préparés à partir des oxazolidinones d'Evans réagissent avec les alkyl cuprates pour générer - en une seule étape - des énolates de Cu(I) avec deux substituants en position alpha. Ces énolates multisubstitués peuvent réagir avec des électrophiles (surtout des aldéhydes ou des imines - réaction aldolique et de Mannich, cfr. 7.3.1) pour former des produits contenant des centres quaternaires qui sont en général très difficiles à obtenir de façon asymétrique.

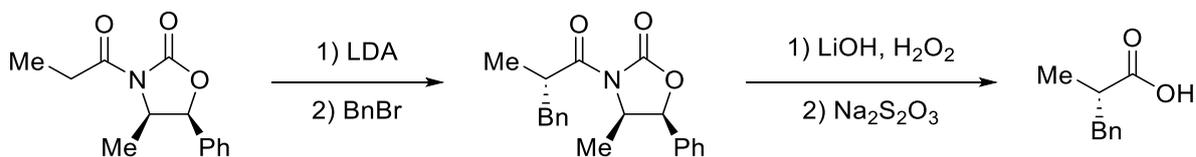


Clivage de l'auxiliaire: les rétrons pour l'alkylation des énolates (A)

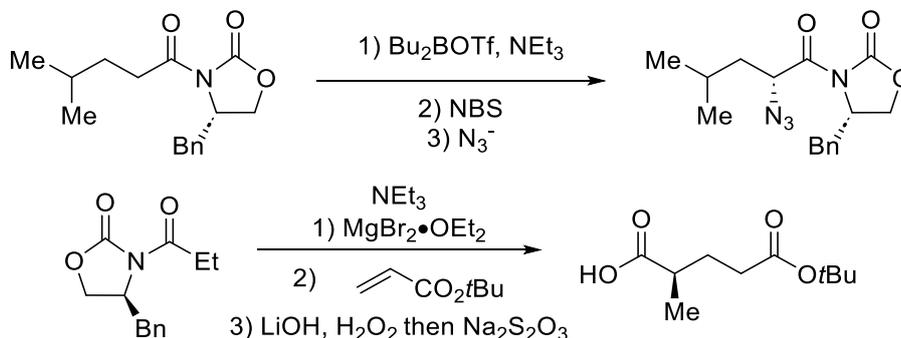
Les auxiliaires d'Evans sont particulièrement utiles, car ils peuvent être convertis directement en divers produits importants pour la synthèse, comme les esters, les acides ou les alcools. L'addition de peroxydes pour la saponification de l'imide accélère la réaction et permet de réisoler l'auxiliaire intact. Les cétones et les aldéhydes peuvent aussi être synthétisés par l'intermédiaire des amides de Weinreb et des thioesters respectivement.



Exemple (cours)

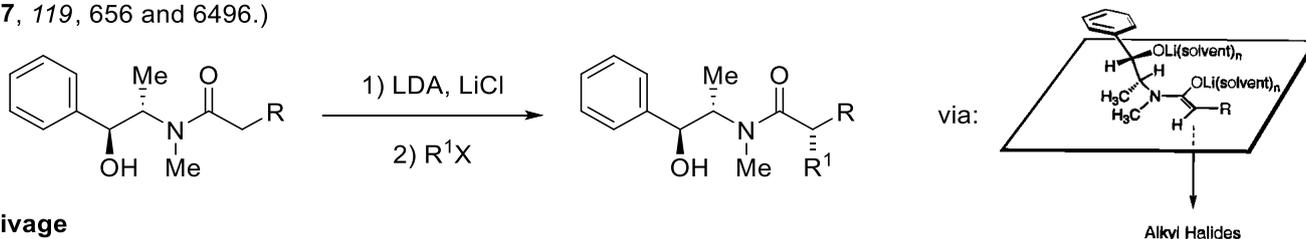


Exemples (exercices)

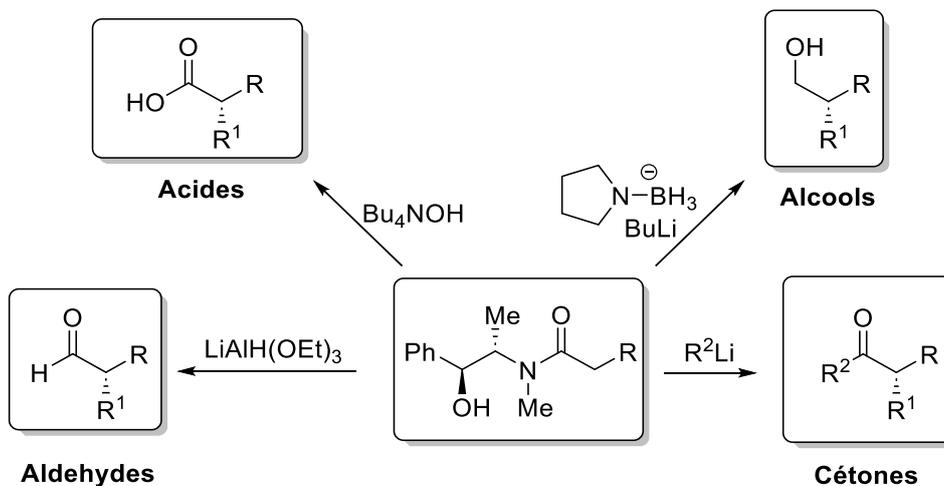


6.2.3 Autres auxiliaires chiraux

Auxiliaire de Myers (A) (dérivé de la pseudo-éphédrine) (*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361; **1995**, *117*, 8488; **1997**, *119*, 656 and 6496.)



clivage

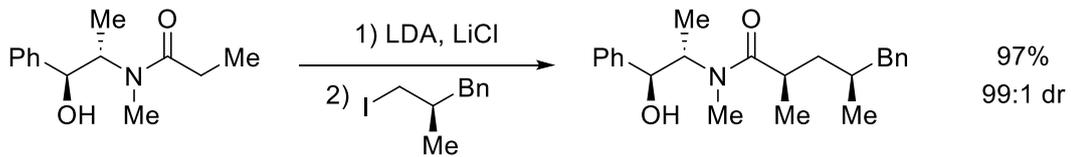


L'auxiliaire de Myers est, après celui d'Evans, probablement le second plus fréquemment employé en synthèse organique moderne. Cet auxiliaire est obtenu à partir de la pseudo-éphédrine. La sélectivité est basée sur la minimisation de la tension allylique A^{1,3} dans l'état de transition, avec une attaque à l'opposé du groupe le plus volumineux. La plus grosse différence avec l'auxiliaire d'Evans est l'utilisation d'un énolate d'amide en place d'un énolate d'imide. Par conséquent, l'énolate est plus réactif et la réaction avec des électrophiles plus faibles, comme les halogénures d'alkyles non-activés et les époxydes devient possible.

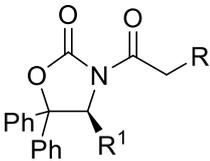
L'auxiliaire de Myers peut être utilisé aussi pour la génération de centres stéréogéniques quaternaires. Un groupe acyle contenant un centre de chiralité en position alpha et installé sur l'auxiliaire de Myers peut être déprotonné en cette position. La formation de l'énolate alpha-disubstitué a lieu avec un bon contrôle sur sa géométrie selon la configuration de départ de l'acyle. Suite à l'alkylation, des rapports diastéréoisomériques très élevés sont d'habitude obtenus surtout si un petit excès de l'énolate est utilisé.

Le clivage de l'auxiliaire est aidé par l'attaque intramoléculaire de l'alcool, ce qui le rend plus facile à hydrolyser. En plus, la conversion directe en aldehyde ou cétone est possible.

Exemple (cours)

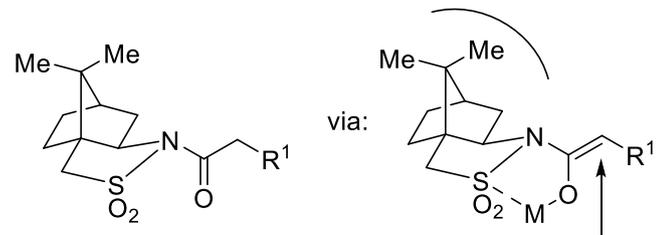


Autres auxiliaires

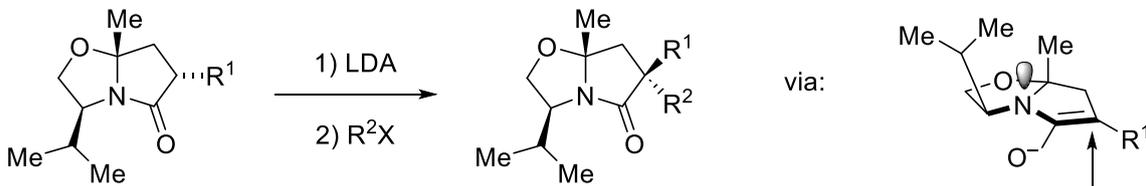


Seebach-Evans (A): L'auxiliaire de Seebach-Evans se comporte comme l'auxiliaire classique d'Evans, mais il a l'avantage de fournir des produits très cristallins, ce qui rend la purification plus facile.

Oppolzer (B): L'auxiliaire d'Oppolzer, développé à Genève et dérivé du camphre, donne également d'excellents résultats pour l'alkylation des énolates. L'électrophile attaque la face opposée à la partie stériquement encombrée de l'auxiliaire.



Meyers (B) (*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7429.)

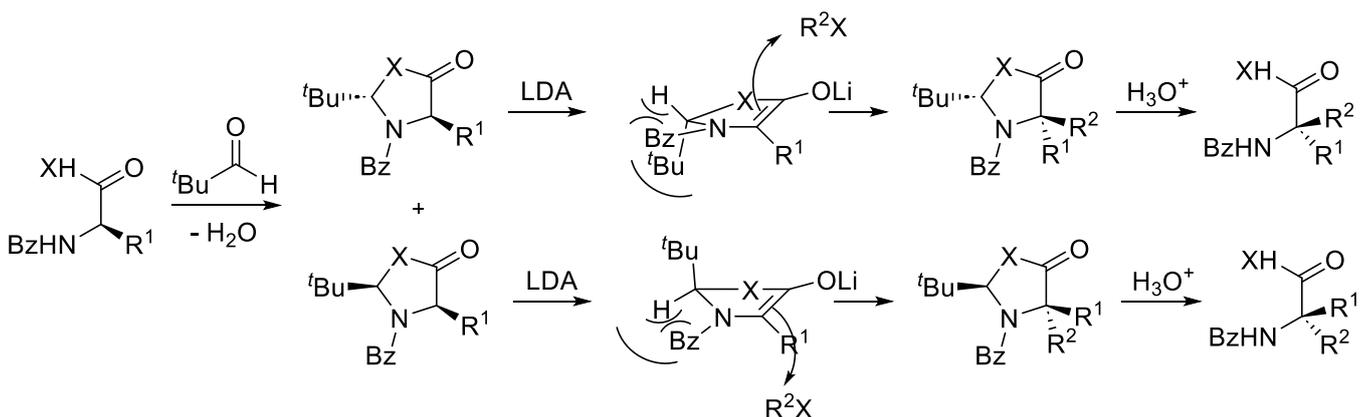


L'auxiliaire de Meyers, synthétisé à partir du valinol, est particulièrement efficace pour la synthèse de centres stéréogéniques quaternaires. Cela est rendu possible par sa structure bicyclique, qui empêche la formation de stéréoisomères lors de la formation des énolates. Ce genre de centres quaternaires ne peut pas être synthétisé avec l'auxiliaire d'Evans, à cause de l'effet A^{1,3}.

6.2.4 Auxiliaires pour la synthèse d'acides aminés (A)

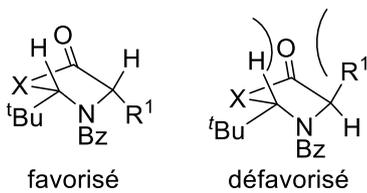
La synthèse d'acides aminés non-naturels est très importante, car ceux-ci sont des composés essentiels pour la synthèse de substances bioactives.

Méthode de Seebach: "self-regeneration" de la chiralité (A) (*Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313; **1988**, *44*, 5277. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135, 144 and 1243; **1992**, *75*, 913.)



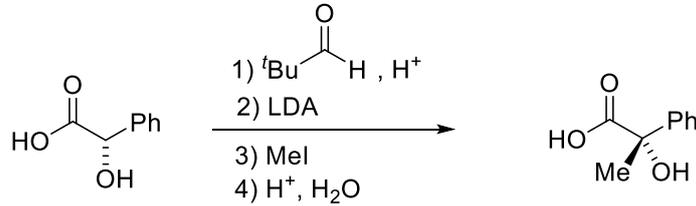
La méthode de Seebach utilise le centre de chiralité existant dans un acide aminé pour induire la chiralité dans un nouveau centre obtenu par la condensation avec le pivaldéhyde. Lors de l'étape de condensation, le produit *cis*, *trans*, ou un mélange des deux peut être obtenu. Après séparation, lors de la formation de l'énolate, le nouveau centre stéréogénique est conservé et l'électrophile attaque la face opposée au group ^tBu ("régénération" de la chiralité de l'acide aminé). Dans le cas du groupe benzoyle (Bz) sur l'azote, la sélectivité est encore renforcée par un effet stérique qui pousse le group ^tBu en position pseudo axiale. En absence de ce groupe, la sélectivité est plus basse, voir inversée. Finalement, le pivaldéhyde est clivé par hydrolyse. La méthode de Seebach permet la synthèse d'acides aminés non naturels avec un centre quaternaire.

Sélectivité lors de l'étape de condensation:

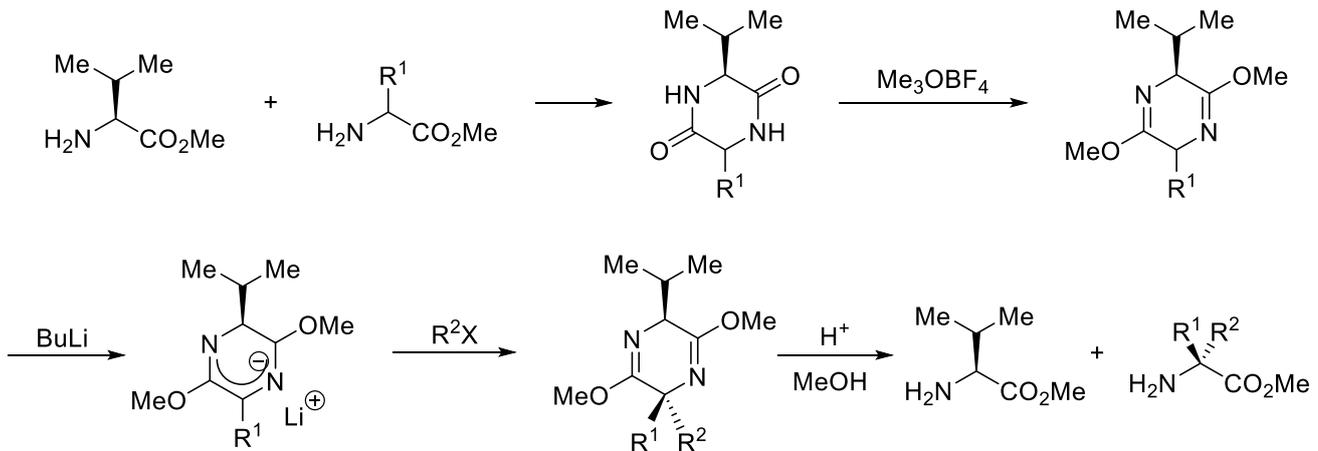


La sélectivité lors de la première étape est souvent modérée (1:1-10:1). Souvent, la formation du produit *cis* est thermodynamiquement légèrement favorisée, car une conformation en enveloppe avec les deux groupes en position pseudo-équatoriale est possible. Ce produit est donc généralement obtenu dans des conditions thermodynamiques (X = O, température élevée). Dans le cas de X = NMe, il est possible d'obtenir le produit *trans* en milieu acide à basse température (contrôle cinétique) et le produit *cis* à haute température (contrôle thermodynamique).

Exemple :

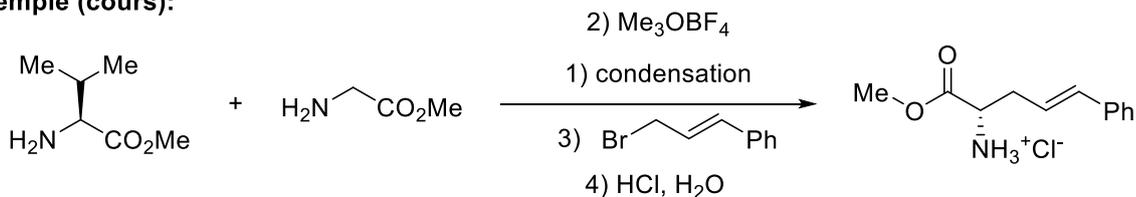


Méthode de Schöllkopf (A) (*Tetrahedron* 1983, 39, 2085.)

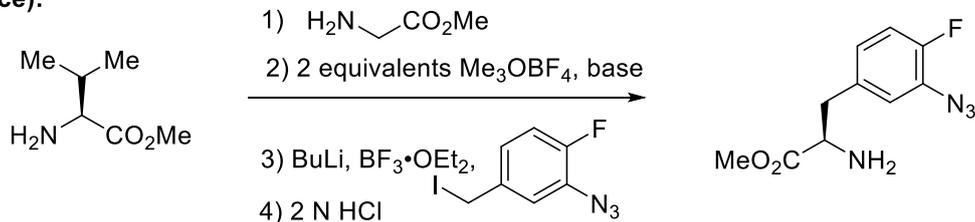


La méthode de Schöllkopf est basée sur la déprotonation des bis-lactime ethers obtenus à partir de la valine. L'attaque de l'électrophile a lieu sur la face opposée au groupe 'Pr. Cette méthode a l'avantage majeur de pouvoir utiliser des acides aminés racémiques ou la glycine comme produit de départ. Un grand nombre d'acides aminés naturels et non naturels peuvent être synthétisés en utilisant cette méthode.

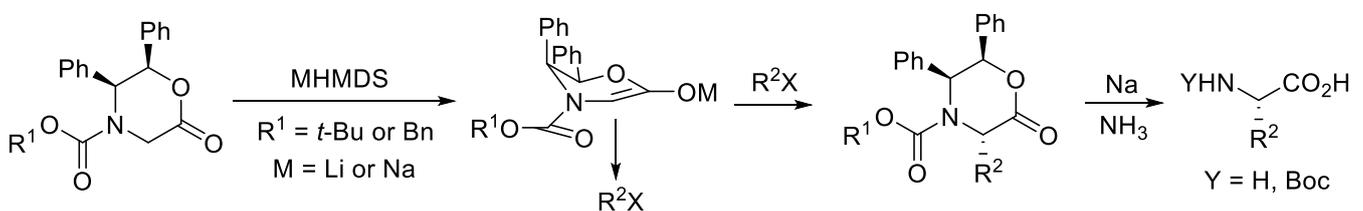
Exemple (cours):

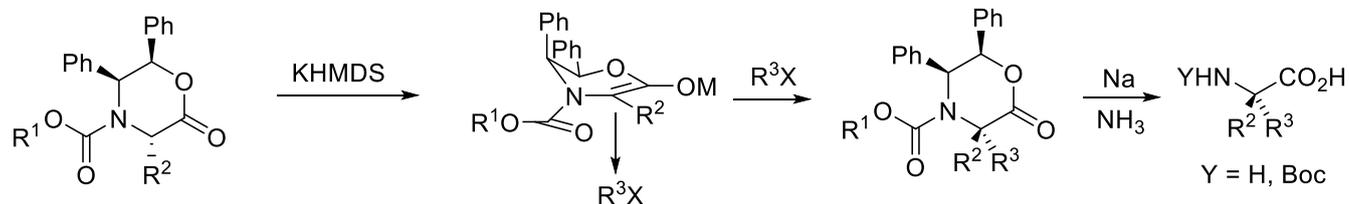


Exemple (exercice):



Méthode de Williams (B) (*J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9276.)





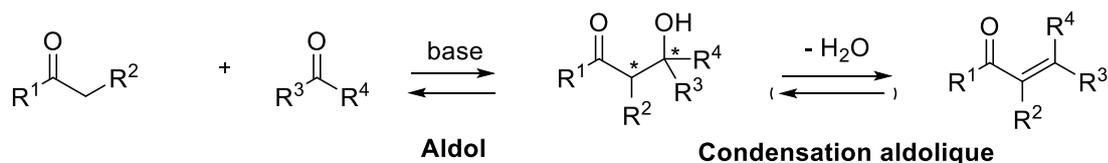
La méthode de Williams permet elle aussi la synthèse des acides aminés tertiaires et quaternaires. Un désavantage est l'utilisation d'un auxiliaire chiral dérivé d'un amino alcool assez cher. Dans l'état de transition, le phenyl en position α de l'azote est en position pseudo axiale, pour limiter la tension $A^{1,3}$ avec le groupe protecteur sur l'azote. Ce groupe phenyl bloque ainsi une face pour l'attaque de l'électrophile.

Les trois méthodes présentées pour la synthèse asymétrique des acides aminés sont très robustes et toujours fréquemment utilisées de nos jours. Cependant, elle nécessitent des synthèses multi-étapes avec des réactions sensibles. La synthèse des acides aminés par des méthodes catalytiques asymétriques est actuellement un sujet d'intense recherche (voir cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis).

7. Réactions aldoliques

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II. Carey Sundberg A, Ch. 7.7, p. 682-698; B, Ch. 2.1, 63-139. Evans Lectures 24 and 25. Carreira: Ch. 4, p.103-153. Bruckner, Ch. 13.3, p. 558-565.

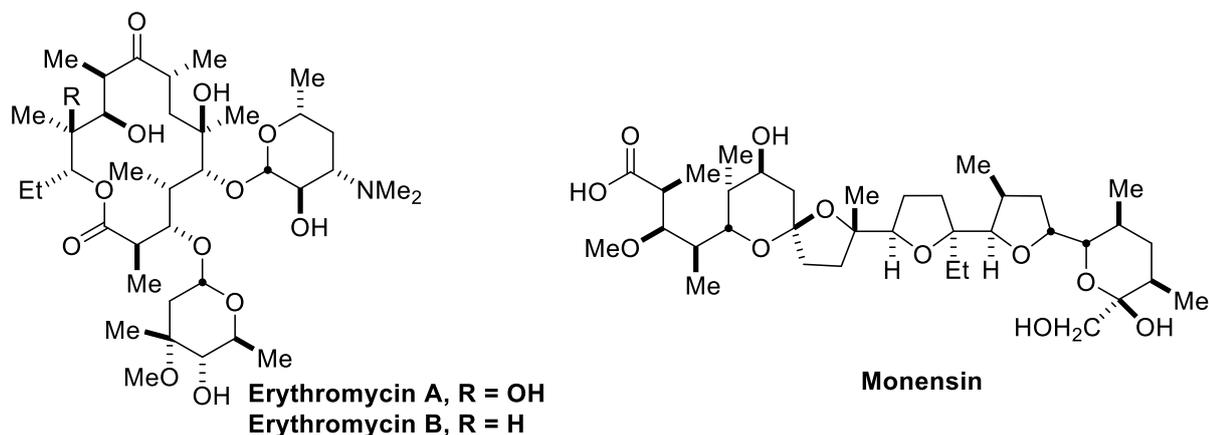
7.1 Importance et biosynthèse des polycétides (A)



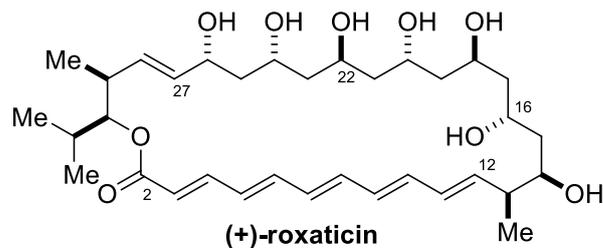
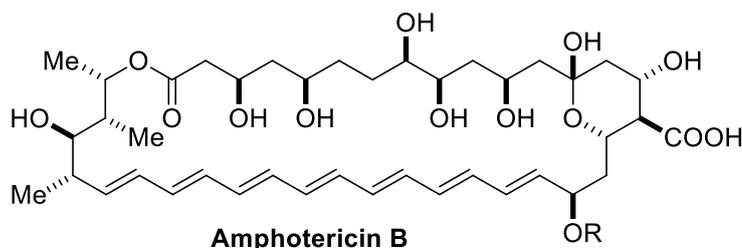
La réaction d'aldol combine les deux réactivités fondamentales des carbonyles: leur électrophilie et l'acidité du proton en α , qui permet d'accéder aux énolates comme nucléophiles. Contrôler la sélectivité des réactions aldoliques est un formidable défi, car il y a de très nombreux facteurs à prendre en compte: régiosélectivité, chimiosélectivité et stéréosélectivité de la déprotonation, suppression des dimérisations et polymérisations, suppression de la condensation aldolique, réversibilité de la réaction (en particulier pour les cétones comme électrophiles), contrôle de la stéréochimie pour les deux nouveaux centres stéréogéniques. La réactivité des carbonyles (électrophilie et acidité) dépend de leur structure: dans l'ordre décroissant: chlorures d'acide, aldéhydes, cétones \cong thioesters, esters, amides. La nucléophilicité des énolates correspondants suit donc l'ordre inverse. Des méthodes classiques pour contrôler la réactivité de la réaction aldolique ont été vues dans les cours précédents (aldéhydes qui ne peuvent pas énoiser (Claisen-Schmidt), double activation (Knoevenagel)) et ce cours se concentrera sur les problèmes de stéréochimie.

Les polycétides naturels (B)

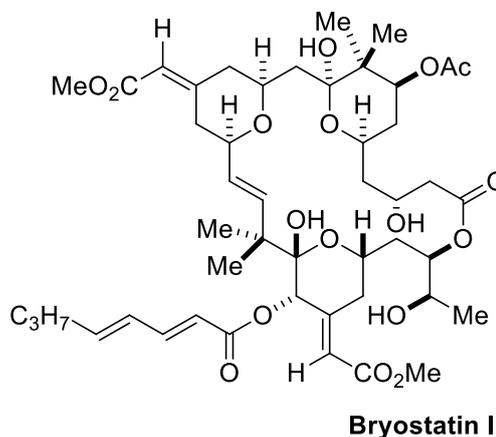
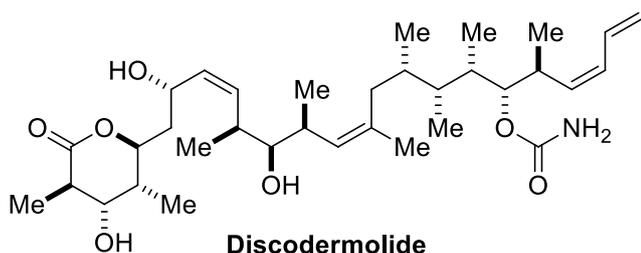
Antibiotiques



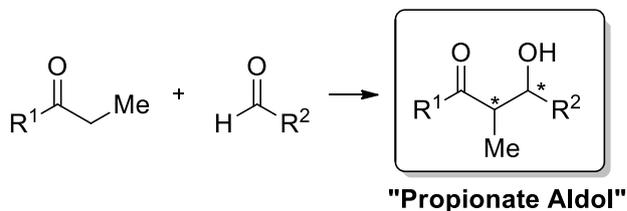
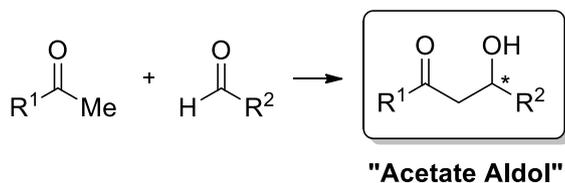
Fongicides



Anticancers

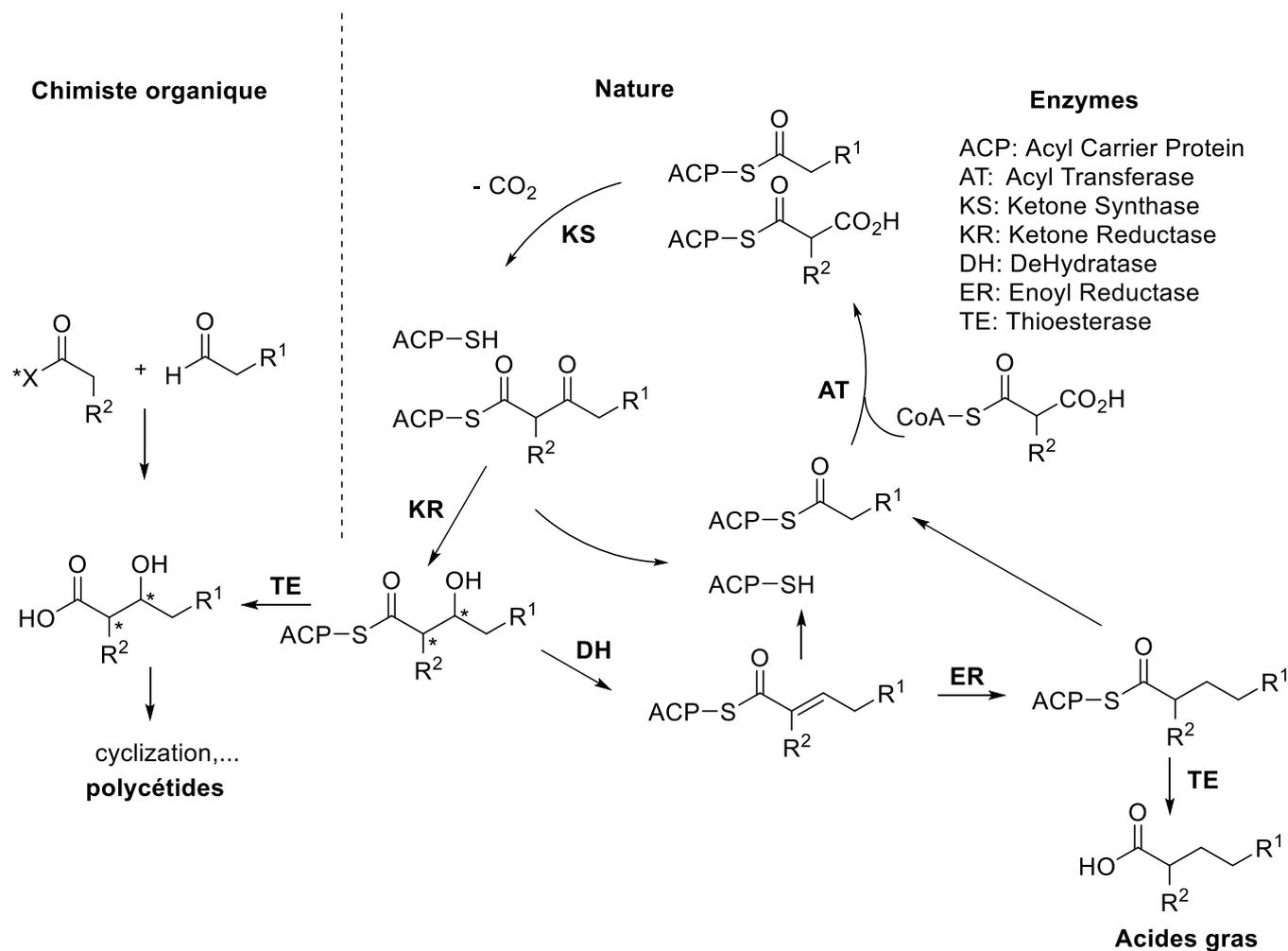


Les polycétides sont une des classes de produits naturels les plus bioactifs, que ce soit comme antibiotiques, fongicides ou anticancers. La réaction aldolique (combinée avec les méthodes de réduction sélective vues dans les chapitres précédents) est l'une des méthodes les plus efficaces pour leur synthèse, d'où son importance. Les polycétides naturels sont basés sur les modules "acétate" et "propionate". En conséquence, ces deux réactions aldoliques sont également très importantes.



Synthèse biologique des polycétides (B)

Bibliographie (Koshla): <http://video.google.com/videoplay?docid=8632076149073064786#>

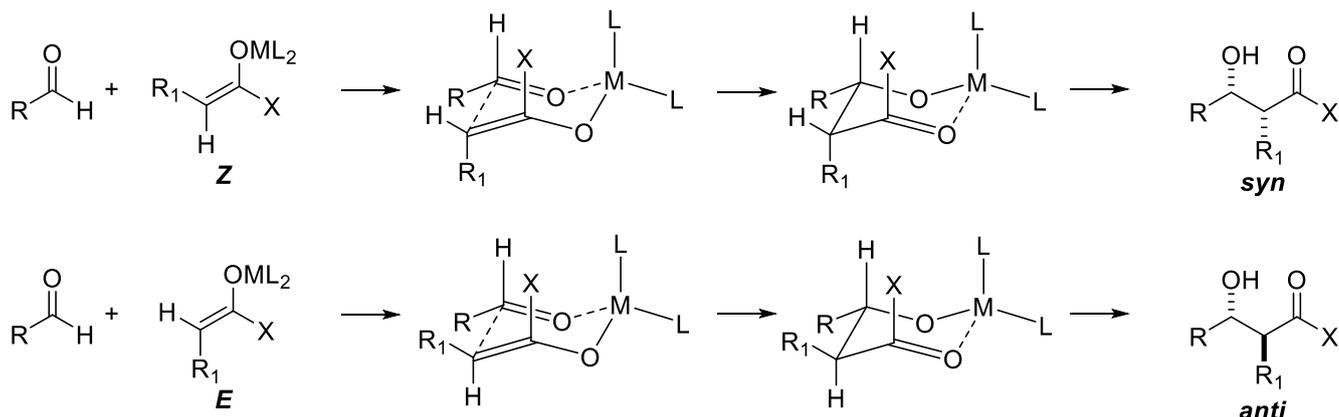


La synthèse biologique des polycétides est basée sur un cluster de gènes qui encodent un module complexe de synthèse incluant plusieurs enzymes. La chimie est basée sur la réactivité des thioesters, qui permettent de lier la chaîne grandissante aux enzymes par la cystéine. La formation de liaison C-C est en fait une condensation de Claisen entre deux thioesters. Pour éviter la nécessité d'une base forte, la Nature utilise la decarboxylation pour générer un énolate. La chaîne peut ainsi grandir pour former des molécules complexes. Pour chaque module ajouté, plusieurs stades de réduction sont possibles pour obtenir les alcools, les oléfines ou les alcanes correspondants. La force des enzymes est de pouvoir varier la stéréochimie et l'état d'oxydation à volonté à chaque position de la chaîne. Pour finir, la chaîne est libérée et la molécule est éventuellement cyclisée. L'état maximal de réduction est obtenu pour les acides gras. Les détails de la synthèse biologique seront vus dans les cours de biochimie.

Bien que les chimistes aient également développé des méthodes biomimétiques de synthèse des polycétides, les réactions aldoliques asymétriques représentent une alternative plus rapide. Ces réactions vont maintenant être examinées en détail. Une approche complètement différente consiste à modifier les clusters naturels pour obtenir de nouveaux analogues. Cette méthode est très prometteuse, mais les progrès sont lents, dû à l'extrême complexité des systèmes biologiques.

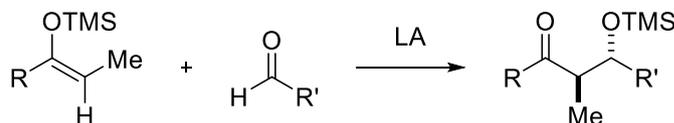
7.2 Etat de transition de Zimmermann-Traxler et aldol de Mukaiyama (A)

Etat de transition de Zimmermann-Traxler (A)



Les énolates formés avec un métal capable de coordonner efficacement les aldéhydes (typiquement: Li, B) suivent généralement l'état de transition cyclique de Zimmermann-Traxler: Chaise, avec le substituant de l'aldéhyde en position pseudo-équatoriale. Par conséquent, la réaction est stéréospécifique: l'énolate *Z* donne le produit *syn* et l'énolate *E* donne le produit *anti*. Un acide de Lewis fort et de petite taille comme le bore favorise un état de transition compact et une sélectivité maximale.

Aldol de Mukaiyama (A)

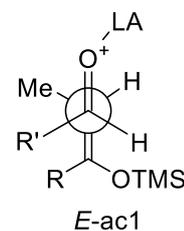
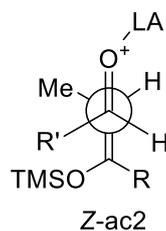
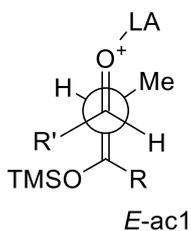
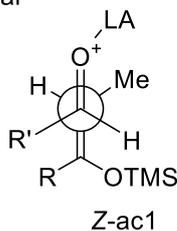


(C)

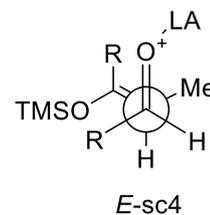
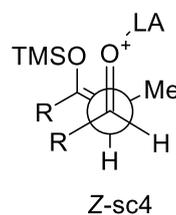
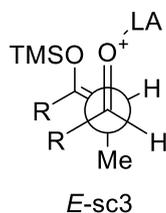
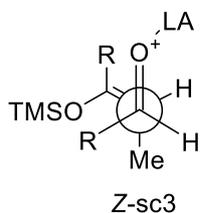
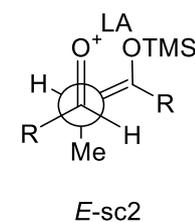
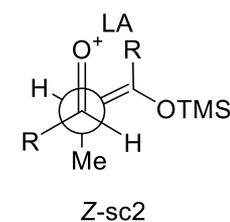
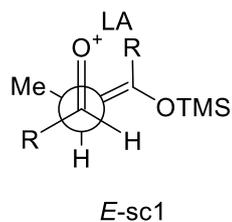
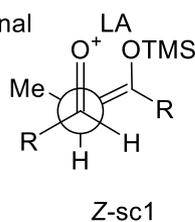
donne *syn*

donne *anti*

anticlinal

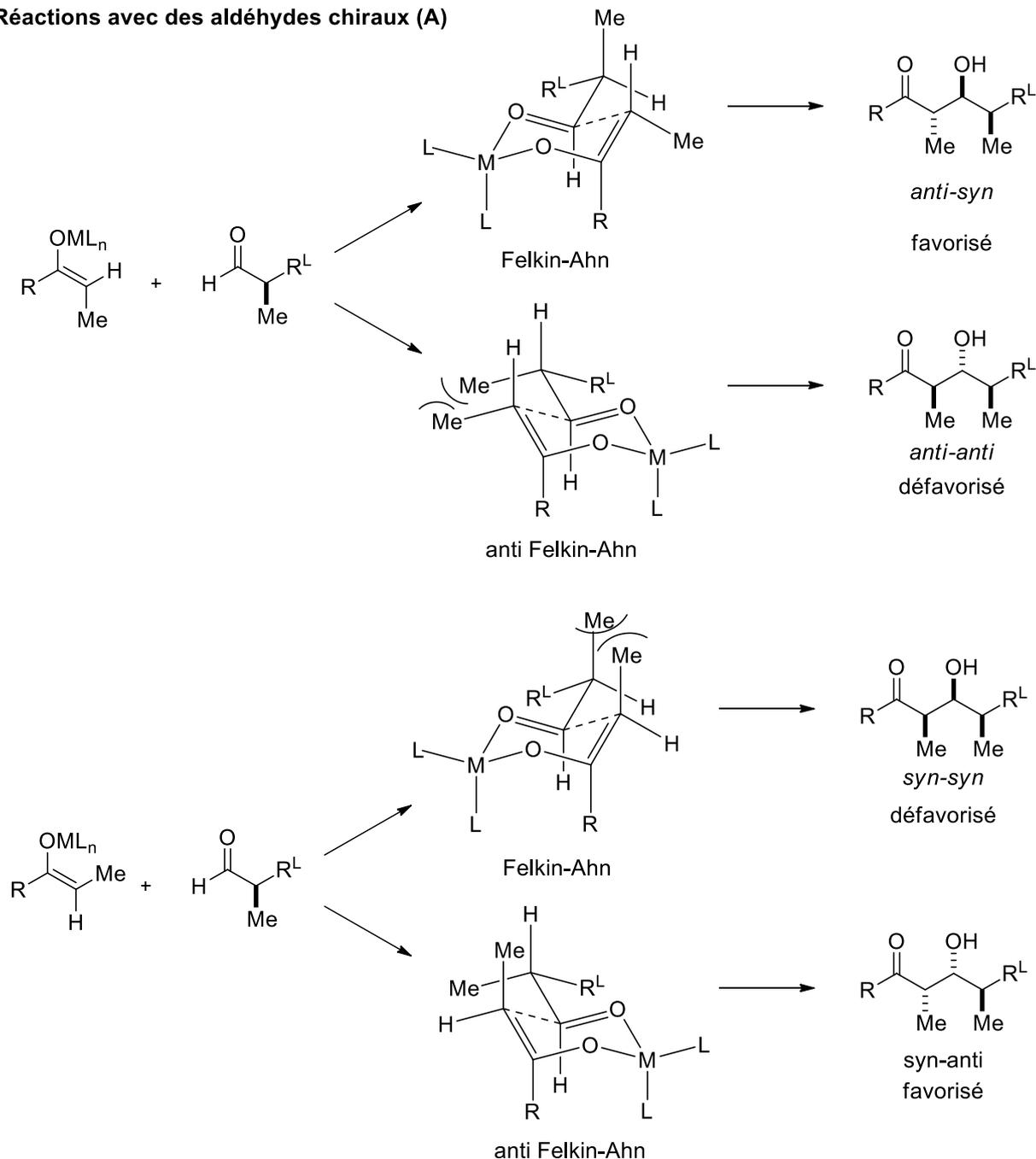


synclinal



Les énols de silicium sont saturés et ne peuvent pas coordonner les aldéhydes. Par conséquent, ces réactions nécessitent un acide de Lewis externe pour activer l'aldéhyde et ont des états de transition ouverts. L'analyse est complexe, car les états de transition synclinaux et anticlinaux doivent être considérés. La réaction n'est pas stéréospécifique et donne souvent (mais pas toujours) le produit *anti*. Les états de transition synclinaux sont légèrement favorisés par des interactions électrostatiques. Toutes les interactions entre R, TMS, Me et LA doivent être analysées pour comprendre la sélectivité.

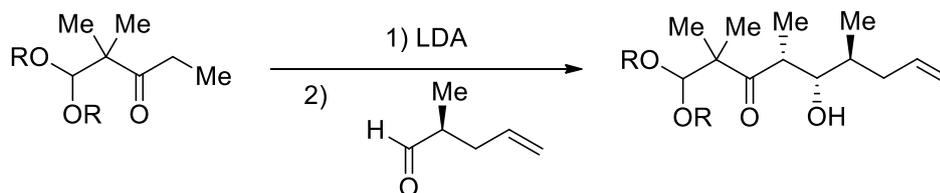
Réactions avec des aldéhydes chiraux (A)



Pour les réactions aldoliques de Mukaiyama, le modèle de Felkin-Ahn est en général valable.

Pour les réactions aldoliques passant par l'état de transition de Zimmermann-Traxler, les interactions entre le centre chiral de l'aldéhyde et le substituant sur l'énolate doivent être prises en compte. Dans le cas des énolates *trans*, il n'y a pas d'interactions défavorables avec une attaque suivant Felkin-Ahn et le produit correspondant est favorisé. Par contre, dans le cas des énolates *Z*, une interaction importante *syn*-périplanaire (double gauche pentane) est présente dans l'état de transition correspondant à Felkin-Ahn. Dans ce cas, le produit anti-Felkin-Ahn est favorisé. En règle générale, il faut toujours considérer l'état de transition de Zimmermann-Traxler en priorité.

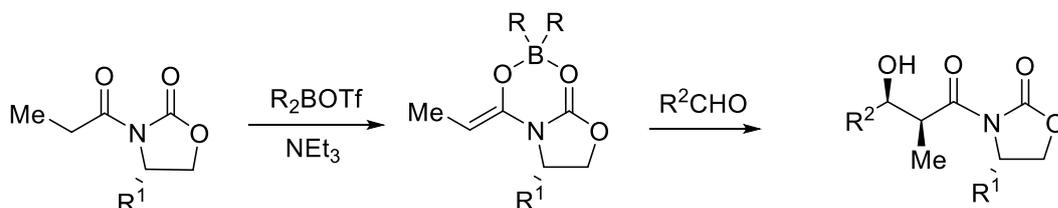
Exemple (cours):



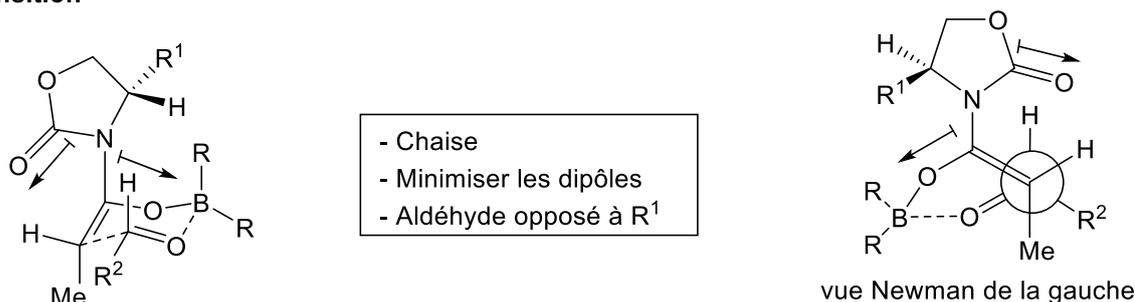
7.3 Réactions aldoliques avec des auxiliaires chiraux

7.3.1 Réactions avec l'auxiliaire d'Evans (A)

Evans Syn Aldol

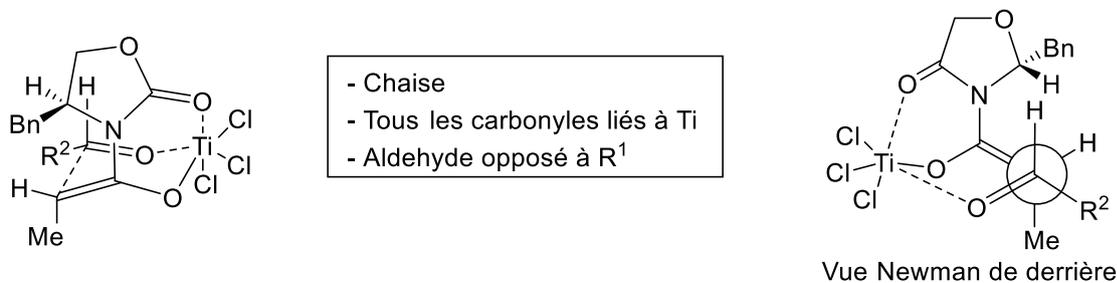
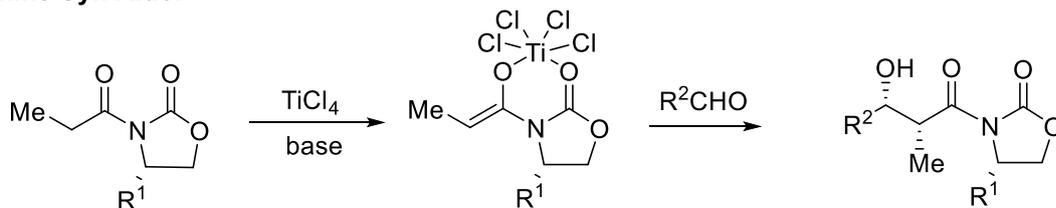


Etat de transition



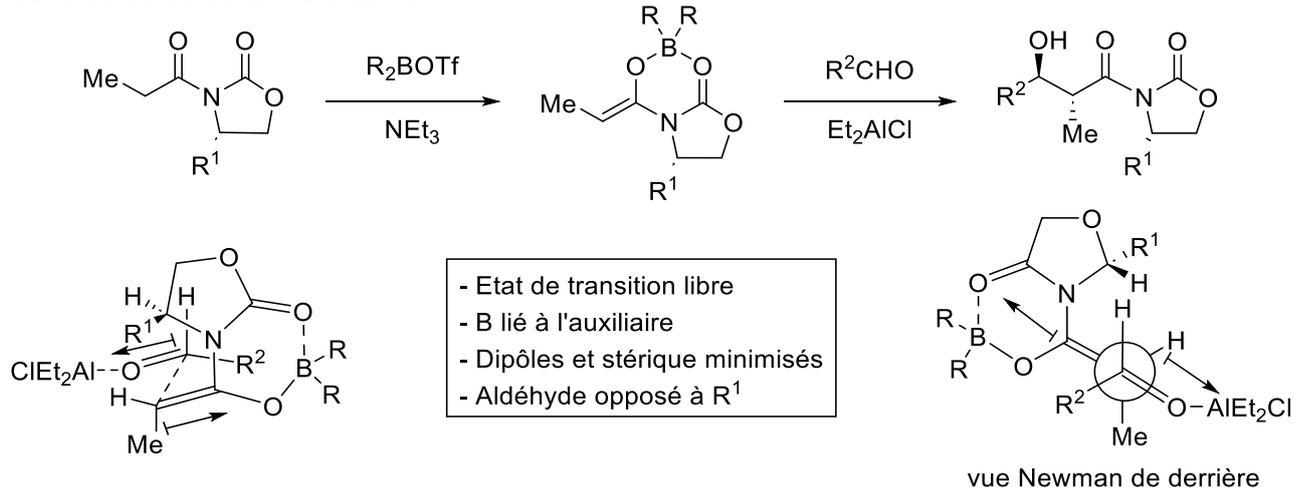
La réaction d'Evans pour donner le produit *syn*-aldol des propionates est l'une des meilleures méthodes pour synthétiser ce genre de structure. Un énolate de bore est d'abord formé par la méthode de la "soft enolization". Comme l'acide de Lewis utilisé n'a que deux positions de coordination libres, il est nécessaire de relâcher l'auxiliaire chiral pour activer l'aldéhyde et former l'état de transition de Zimmerman-Traxler. Dans ce cas, le groupe carbonyle de l'oxazolidinone pivote pour compenser les dipôles dans le substrat. Finalement, l'aldéhyde approche l'énolate par la face opposée au groupe R¹ de l'oxazolidinone. La stéréochimie relative est déterminée par la géométrie de l'énolate et par la position pseudo-équatoriale du groupe R², la stéréochimie absolue est déterminée par l'auxiliaire chiral. Celle-ci est opposée à celle observée lors des alkylations.

Crimmins Syn Aldol



En principe, la stéréochimie absolue du produit peut être changée en changeant la stéréochimie de l'auxiliaire. Crimmins a montré qu'il est possible d'utiliser la même stéréochimie de l'auxiliaire, mais avec TiCl₄ comme acide de Lewis. Comme TiCl₄ est capable d'accepter jusqu'à 6 ligands, tous les groupes carbonyles sont maintenant liés au titane et la face d'attaque est inversée.

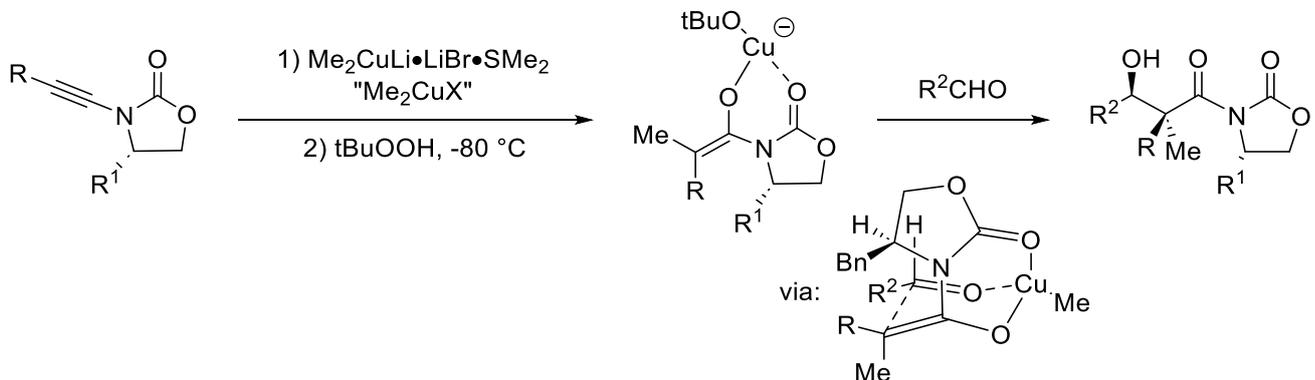
Anti aldol avec acide de Lewis externe



La synthèse des produits *anti* est plus difficile, car il n'est pas possible d'obtenir l'énolate *E* avec l'auxiliaire d'Evans. Il est donc nécessaire de briser l'état de transition cyclique. Cela est possible en ajoutant un excès d'acide de Lewis externe, comme AlEt₂Cl. Dans ce cas, le bore reste lié à l'auxiliaire et le groupe R¹ bloque une face de l'énolate. Les dipôles entre l'aldéhyde et l'énolates sont minimisés (structure antipériplanaire). Le groupe H de l'aldéhyde est placé du côté le plus stériquement encombré, là où se trouve l'oxazolidinone.

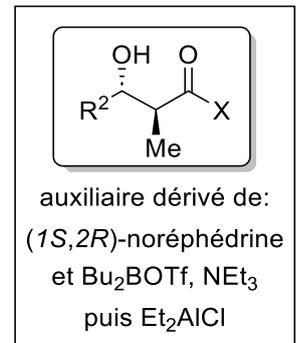
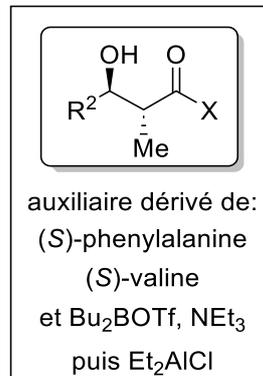
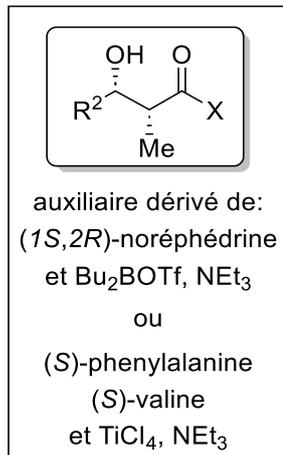
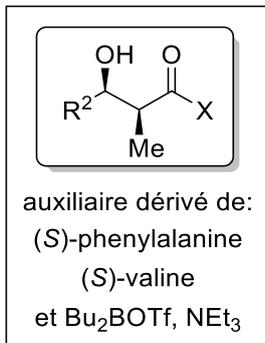
Réaction aldolique avec génération de centres chiraux quaternaires

La méthode développée par Marek pour la préparation d'énolates de cuivre disubstitués en alpha à partir des ynamides des auxiliaires d'Evans peut être appliquée à la réaction aldolique (avec des aldéhydes) ou encore à la réaction de Mannich (avec des immines). L'avantage que cette procédure offre consiste à la possibilité d'accéder, diastéréosélectivement et en une seule étape, à des produits de type aldols contenant un centre chiral quaternaire, ce qui est autrement très difficile à obtenir. Pour la rationalisation de la stéréosélectivité observée, le modèle de Zimmermann-Traxler est à suivre: le Cu(I) forme un chélate avec l'énolate, l'aldéhyde et le carbonyle de l'auxiliaire, de manière similaire au cas de la réaction aldolique selon Crimmins.



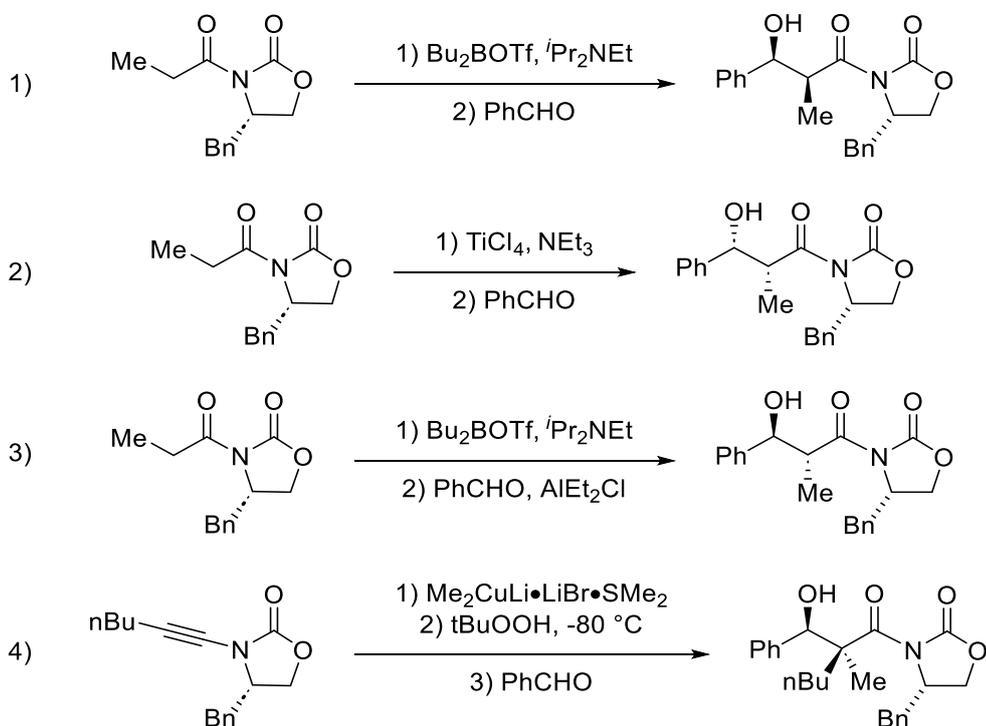
Rétrons pour les aldols avec l'auxiliaire d'Evans (A)

La méthode d'aldolisation basée sur les auxiliaires d'Evans est très efficace et versatile. En choisissant l'auxiliaire et les conditions adéquates, il est possible en effet de synthétiser sélectivement tous les stéréoisomères!

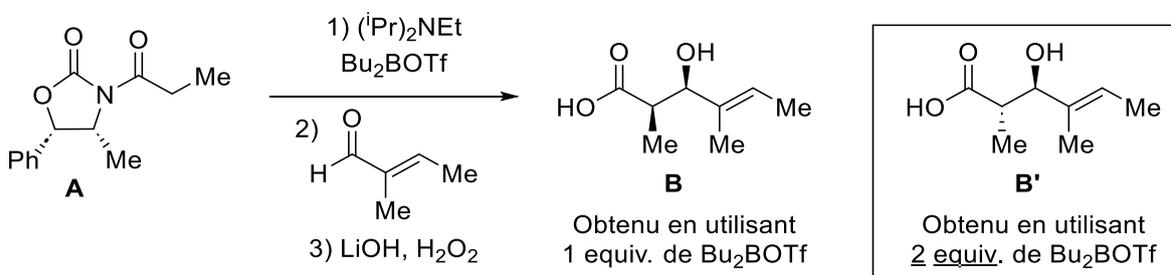


La grande force des auxiliaires d'Evans réside dans la prédictabilité des réactions. La sélectivité exacte dépend bien sûr des substrats, mais en général de bons résultats sont obtenus avec un grand nombre de groupes R². Cela permet une certaine "sécurité" lors de la planification de la synthèse et explique l'extrême popularité de cette méthode. C'est aussi une force de la synthèse organique en comparaison avec la biosynthèse: le bioengineering est très efficace pour obtenir une substance particulière, mais la synthèse d'analogues est beaucoup plus difficile, avec des optimisations sur plusieurs années et les grands changements sont impossibles.

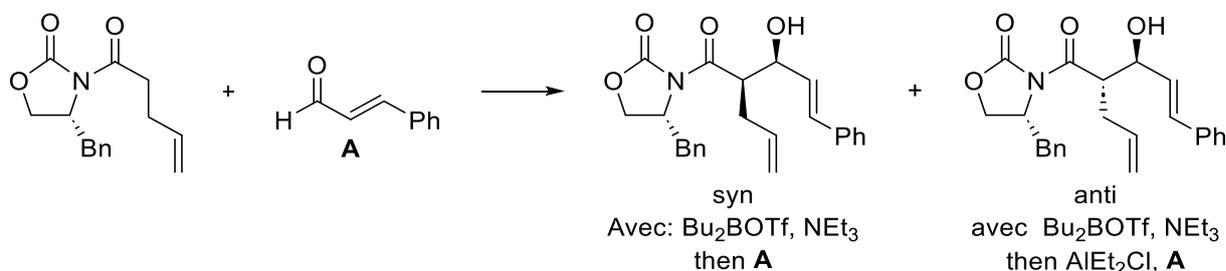
Exemples (cours):



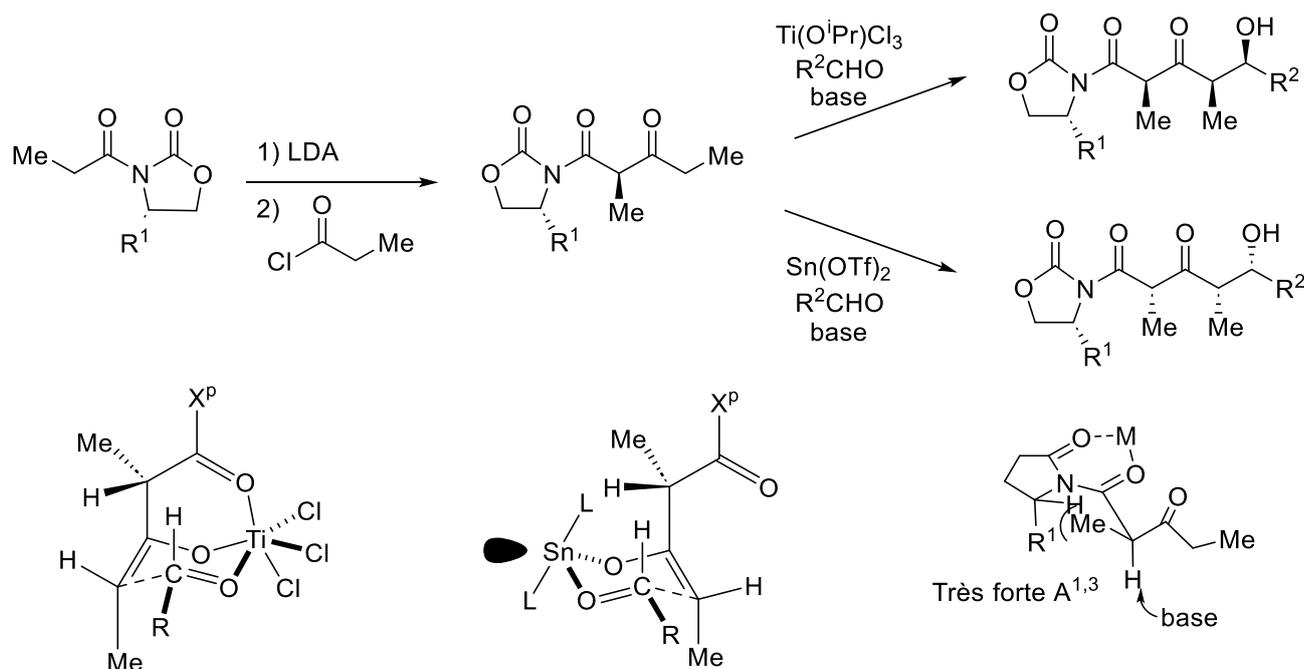
Exemples (exercice):



Exemples (Examen 2015):



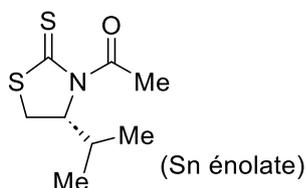
Aldol avec les dicarbonyles (B) (*J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 866.)



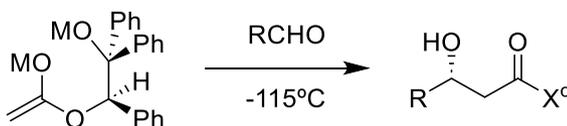
Les dicarbonyles chiraux peuvent être obtenus par acylation avec les chlorures d'acide en utilisant l'auxiliaire d'Evans. Comme les chlorures d'acide sont des électrophiles forts, ils ne nécessitent pas une activation par un acide de Lewis et les états de transition pour les alkylations sont valables. Le fait que le centre chiral entre les deux carbonyles ne racémise pas durant la réaction est très surprenant à première vue, mais il s'explique du fait que la conformation dans laquelle le proton est perpendiculaire à C=O n'est pas accessible, à cause de la tension $A^{1,3}$. Des produits multi-fonctionnalisés peuvent ensuite être obtenus par soft enolization et aldol. Les produits *syn* sont obtenus et la face d'attaque peut être inversée par le choix de l'acide de Lewis. $Ti(OiPr)_3$ est suffisamment fort pour coordonner les 3 oxygènes et le centre chiral entre les carbonyles détermine la face de l'attaque. $Sn(OTf)_2$ est plus faible, ce qui permet au premier groupe carbonyle de pivoter et d'inverser la sélectivité.

7.3.2 Autres auxiliaires (B)

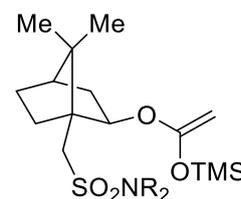
Auxiliaires pour l'"acétate aldol"



Nagao (*J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391)



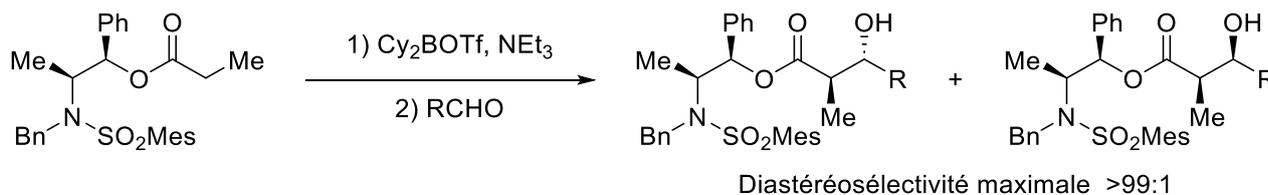
Braun (*Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5031; **1987**, 28, 1385)



Oppolzer (*Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1699)

Malheureusement, les sélectivités obtenues avec les énoates non substitués avec l'auxiliaire d'Evans sont insuffisantes. Une possibilité est l'utilisation d'un énoate de bromoacétate, mais le brome doit ensuite être enlevé (par exemple par une méthode radicalaire). Les auxiliaires présentés ci-dessus sont parmi ceux qui donnent les meilleures sélectivités pour les aldols d'acétate.

Auxiliaires pour aldol *anti*:

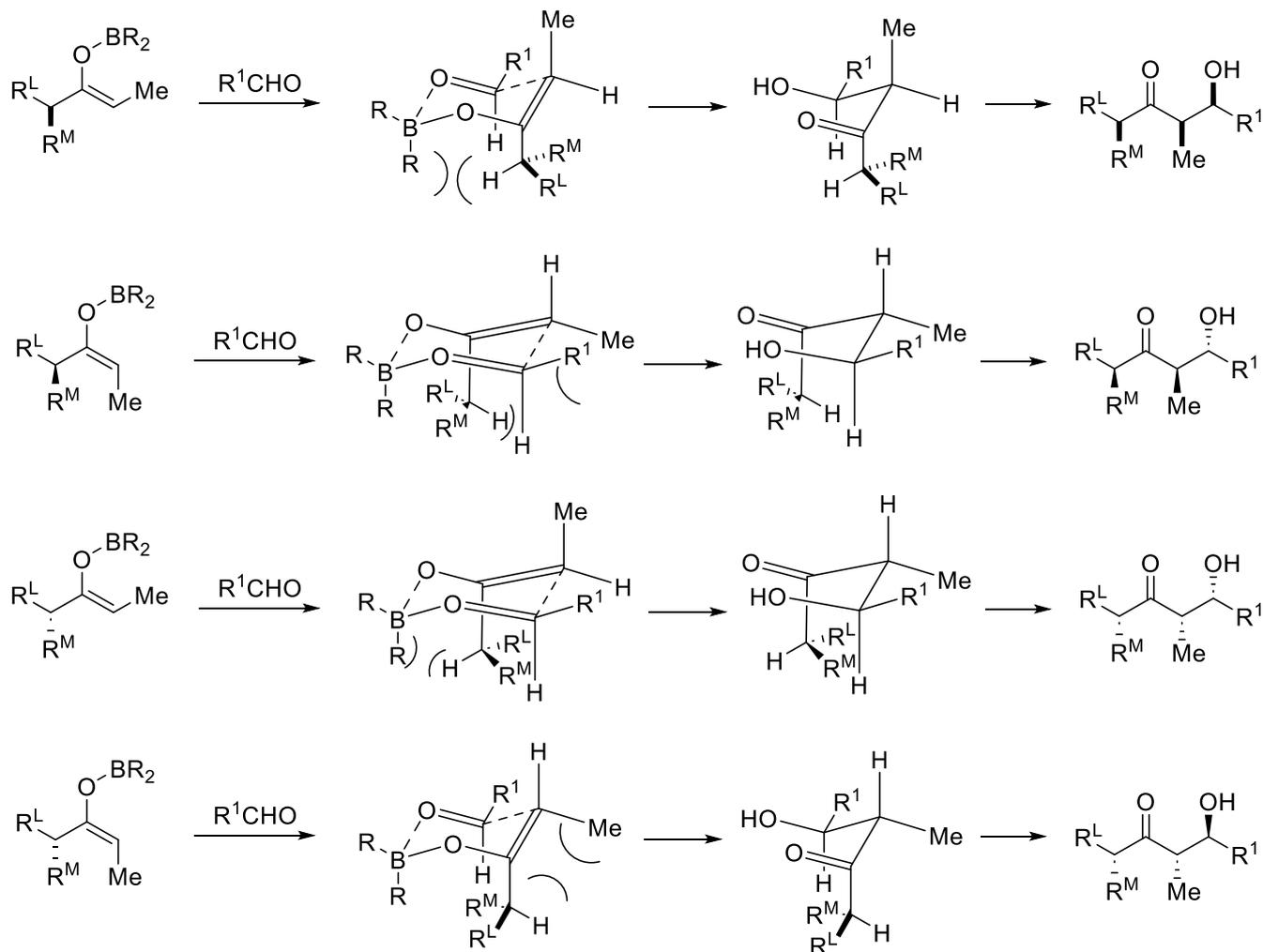


Masamune *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586.

Des auxiliaires ont aussi été développés pour les aldols *anti* sans excès d'acide de Lewis, comme l'exemple ci-dessus de Masamune.

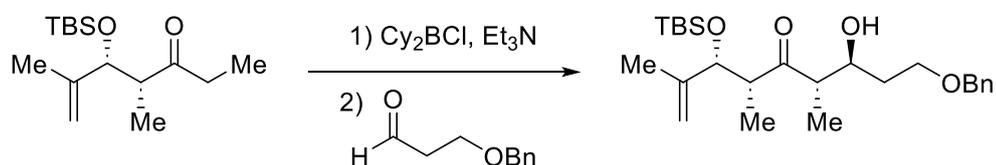
7.4 Réactions aldoliques avec les énolates de cétones (Paterson) (A)

Réactions avec les cétones chirales:

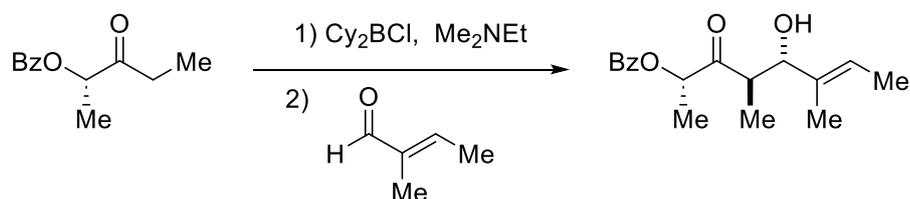


Il est plus difficile de contrôler les sélectivités avec les énolates dérivés des cétones. Paterson en particulier a étudié ce problème. Des méthodes ont été développées pour obtenir les énolates *Z* ou *E* (voir chapitre 6.1). Cela permet de contrôler la formation de produits *syn* ou *anti* par l'intermédiaire de Zimmerman-Traxler. La relation entre le groupe R^M de l'énolate et le groupe Me est généralement *syn*. Cela s'explique par la minimisation des effets stériques entre le groupe R sur le bore et le centre chiral pour les énolates *Z* (l'aldehyde attaque du côté R^M) ou une minimisation de la tension $A^{1,3}$ à l'intérieur de l'énolate pour les énolates *E* (l'aldehyde attaque du côté R^M).

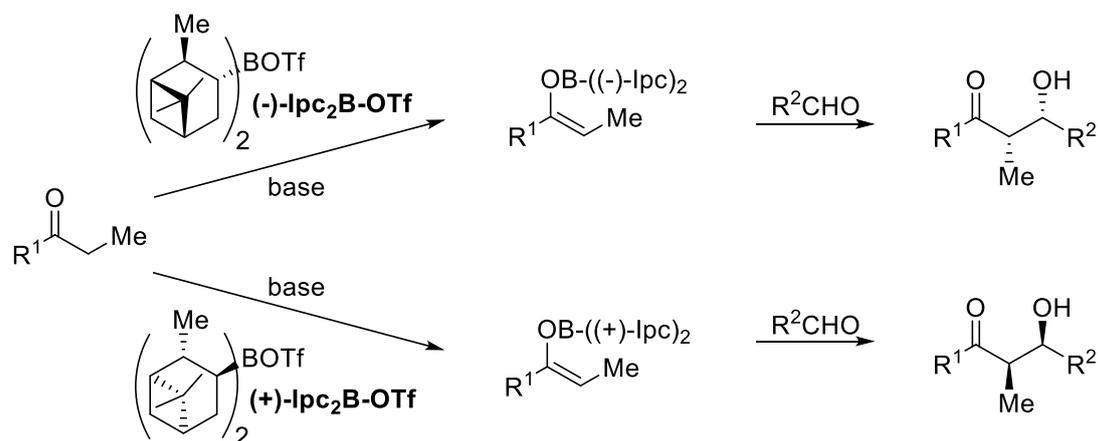
Exemple (cours):



Exemples (exercice):

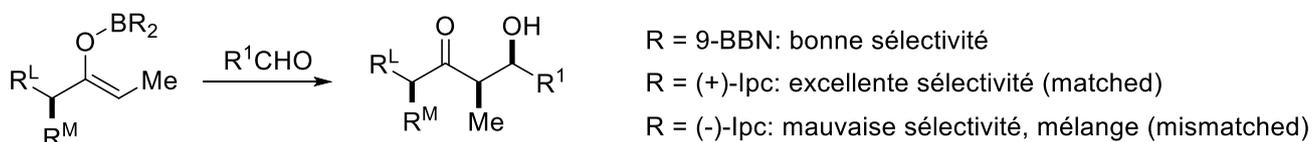


Aldol avec les réactifs chiraux de bore (B)



Les dérivés de bore obtenus à partir de l' α -pinène sont d'excellents réactifs pour l'aldol asymétrique des cétones. La réaction passe par l'état de transition de Zimmerman-Traxler, et la stéréochimie absolue est déterminée par les effets stériques avec lpc. Ceux-ci sont cependant difficiles à analyser.

Double stéréocontrôle (B)



Lorsque des réactifs de bore chiraux sont utilisés avec des énolates chiraux, les effets des substituants du bore et du centre stéréogénique peuvent s'additionner, et des sélectivités presque parfaites sont observées (**matched case**). Par contre, si les deux influences s'opposent, la sélectivité est fortement diminuée, voir inversée (**mismatched case**). Les réactifs les plus intéressants sont ceux capables de contrôler complètement la sélectivité (malheureusement pas le cas pour cette réaction aldolique, mais souvent le cas pour les auxiliaires d'Evans). Un degré de complexité supplémentaire est ajouté si l'aldéhyde est aussi chiral.

7.5 Réactions aldoliques catalytiques et asymétriques (B)

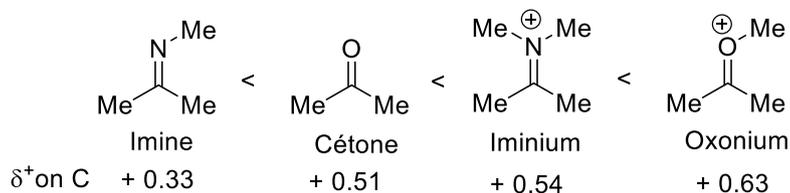
Les méthodes avec des auxiliaires chiraux sont robustes, mais elles nécessitent de nombreuses étapes et des quantités stœchiométriques de réactifs. La recherche actuelle en chimie organique se concentre en priorité sur les méthodes catalytiques. Les premières méthodes étaient basées sur l'aldol de Mukaiyama en utilisant des acides de Lewis chiraux. Récemment, des méthodes combinant la génération catalytique des énolates avec une réaction aldolique catalytique ont été développées: il n'y a donc plus besoin d'une étape séparée pour former l'énolate, donc moins de déchets et de problèmes avec les produits sensibles aux bases. Ces réactions seront vues en détail au Master (catalytic asymmetric reactions in organic synthesis). Nous allons cependant voir une méthode spéciale d'organocatalyse dans le chapitre 8.

8. Chimie des imines et énamines

8.1 Chimie des imines

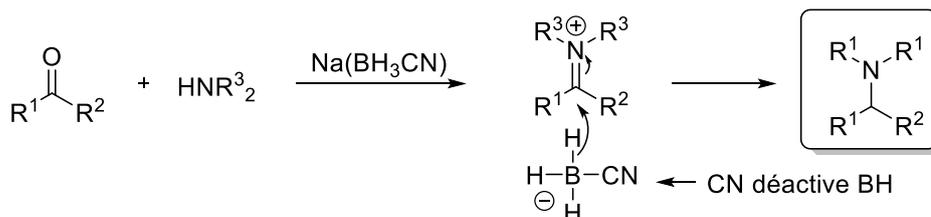
Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II, Carey Sundberg B, Ch. 2.2, p. 139-148. Carreira Ch. 11, p. 343-389.

Comparaison de la réactivité des imines et des carbonyles comme électrophiles (A)



En règle générale, les imines sont moins réactives que les carbonyles. Par contre, les iminiums sont plus réactifs et la coordination des acides de Lewis ou de Brønsted aux imines est plus forte, ce qui rend les imines très intéressantes pour la catalyse. De plus, le groupe supplémentaire sur l'azote permet de moduler la réactivité, ce qui rajoute un facteur de complexité à la chimie des imines.

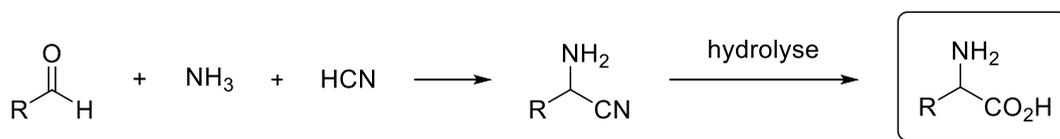
Amination réductrice (A)



L'amination réductrice est un exemple classique de la réactivité des iminiums. $\text{Na(BH}_3\text{CN)}$ est beaucoup moins réactif que NaBH_4 , à cause de l'effet électro-attracteur du cyanure. Par conséquent, ce réactif ne réduit les aldéhydes ou les cétones que très lentement. Les iminiums sont plus réactifs que les carbonyles et peuvent être réduits avec ce réactif. Cette différence de réactivité permet la conversion directe des aldéhydes et cétones en amines par condensation et réduction.

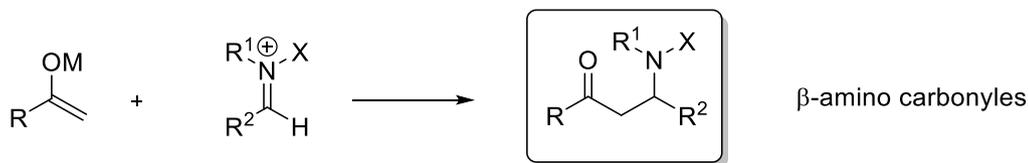
La stéréosélectivité de ces réactions a été étudiée beaucoup moins en détail que pour les carbonyles. En règle générale, les modèles de Felkin-Ahn ou de chélate restent cependant valables.

Synthèse des acides aminés de Strecker (A)



La réaction de Strecker est l'une des plus vieilles (1850) et des plus importantes réactions en chimie organique. Elle permet de synthétiser très efficacement les acides aminés. Le développement de méthodes asymétriques pour la réaction de Strecker est encore un sujet de recherche très actif aujourd'hui.

Réaction de Mannich (A) = Equivalent imine de la réaction aldolique

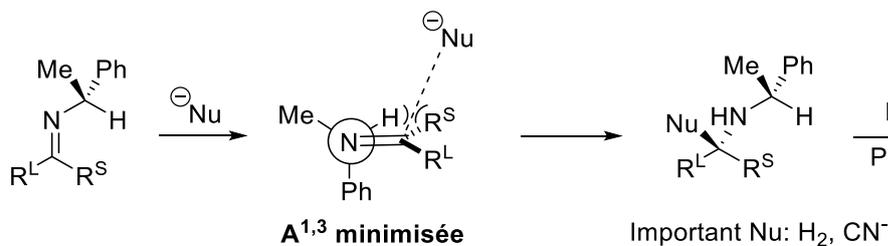
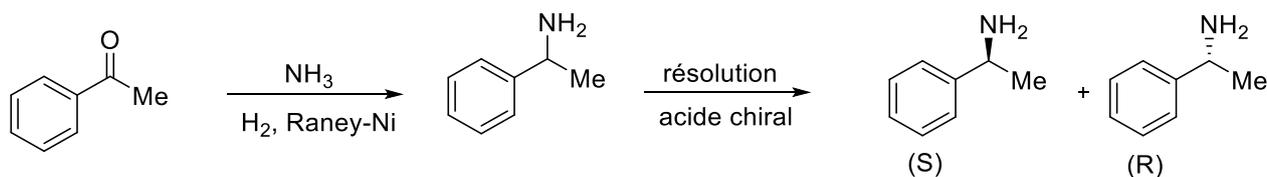


La réaction de Mannich est très importante, car elle permet de synthétiser les β-amino carbonyles, qui sont à la base de nombreux produits bioactifs. Le développement de méthodes asymétriques pour la réaction de Mannich est un sujet de recherche très actif aujourd'hui.

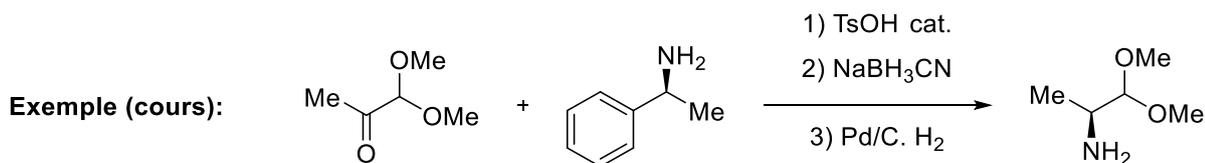
Auxiliaires chiraux pour les imines (A)

Une différence fondamentale entre les imines et les carbonyles est la possibilité d'avoir un auxiliaire chiral lié à l'azote.

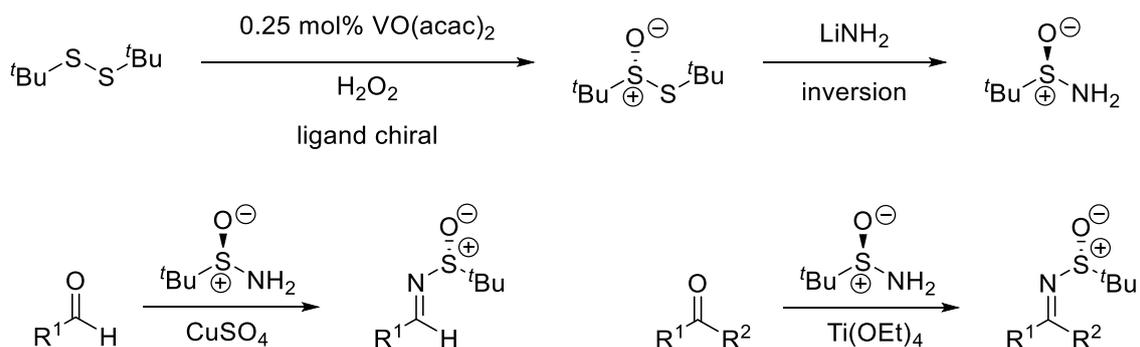
1-Phenylethylamine (A)



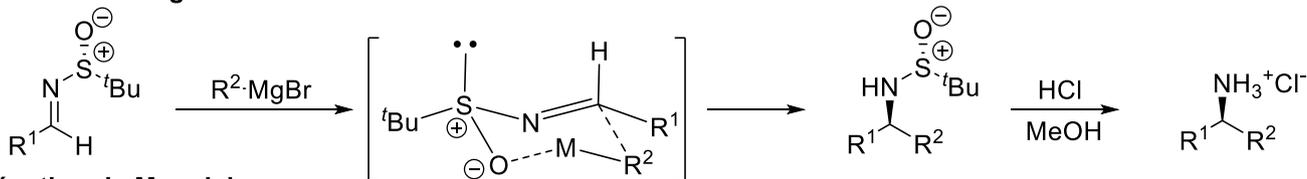
La 1-phenylethylamine est l'une des amines chirales les moins chères. Les deux énantiomères sont obtenus par la résolution du mélange racémique obtenu par l'amination réductrice de l'acétophénone avec des acides chiraux. En règle générale, la résolution avec les acides chiraux fonctionne bien avec les amines, et cette méthode est souvent employée en préférence à la synthèse asymétrique. L'imine *trans* est obtenue par condensation avec les cétones pour limiter les effets stériques avec le groupe R^L. La tension A^{1,3} est ensuite minimisée et le nucléophile attaque la face opposée à Ph. Cette réaction est particulièrement efficace pour l'hydrogénation des imines (amination réductrice) et la réaction de Strecker. L'auxiliaire chiral peut être clivé par hydrogénation.



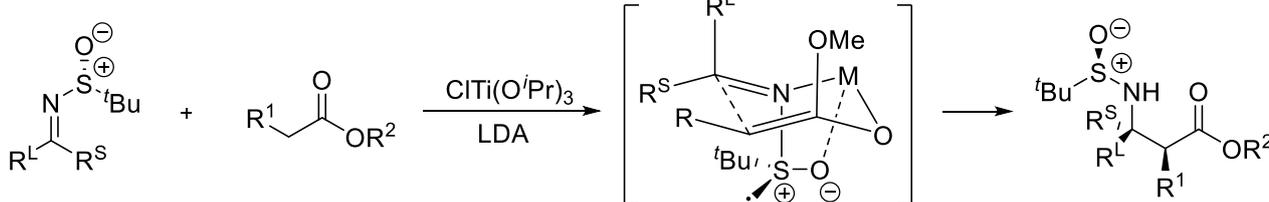
Auxiliaire de Ellman (Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984.) (A)



Addition de Grignard



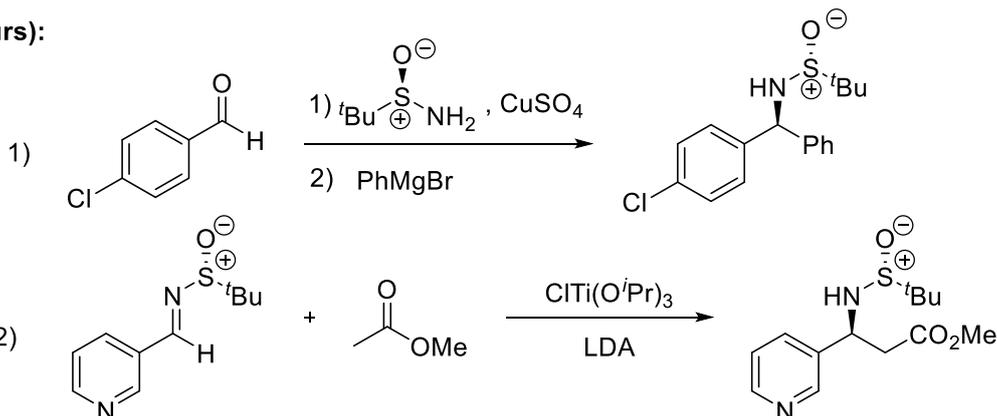
Réaction de Mannich



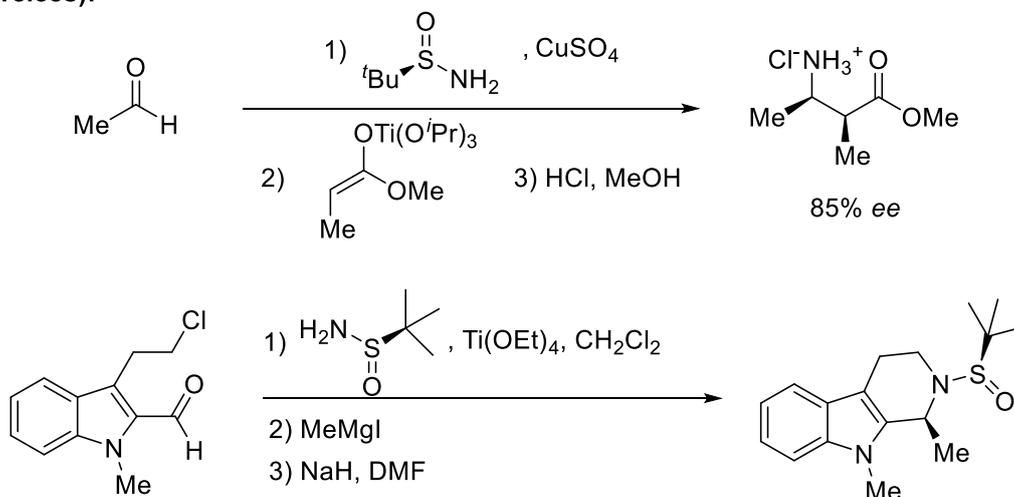
L'auxiliaire développé par Ellman est particulier, car il ne provient pour une fois pas du chiral pool naturel. Il est basé sur la configuration stable des sulfoxides, au contraire des amines par exemple. Les sulfoxides sont une classe d'auxiliaires chiraux intéressants, car la présence d'une paire d'électrons comme substituant assure une différence stérique maximale. Ellman a développé une synthèse efficace d'une sulfoxide amine chirale basée sur l'oxydation énantiosélective d'un bisulfide suivie par une substitution sur le soufre. La condensation avec les aldéhydes et les cétones a ensuite été optimisée en présence d'acides de Lewis et donne exclusivement les imines *trans* pour éviter les interactions stériques avec l'auxiliaire.

L'auxiliaire d'Ellman est particulièrement efficace pour l'addition de nucléophiles durs, comme les Grignard ou les énolates. Les réactions passent par des états de transitions cycliques à six atomes (chaises). Dans le cas des Grignards, le groupe *t*Bu est placé en position équatoriale. Pour la réaction de Mannich, l'azote, le sulfoxide et l'énolate sont liés au titane. L'énolate *E* est formé sélectivement et attaque l'imine du côté de la paire d'électrons, opposé au groupe *t*Bu. L'auxiliaire est clivé facilement par le méthanol en présence d'acide.

Exemples (cours):



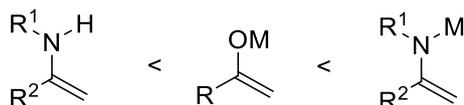
Exemple (Exercices):



8.2 Chimie des énamines: auxiliaire d'Enders et aldol organocatalytique

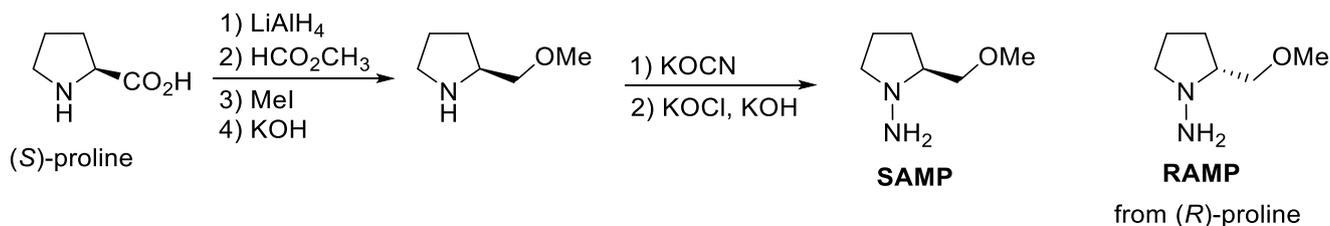
Bibliographie: Bruckner, Ch. 12.3, p. 505-512.

Comparaison de la nucléophilicité (A)

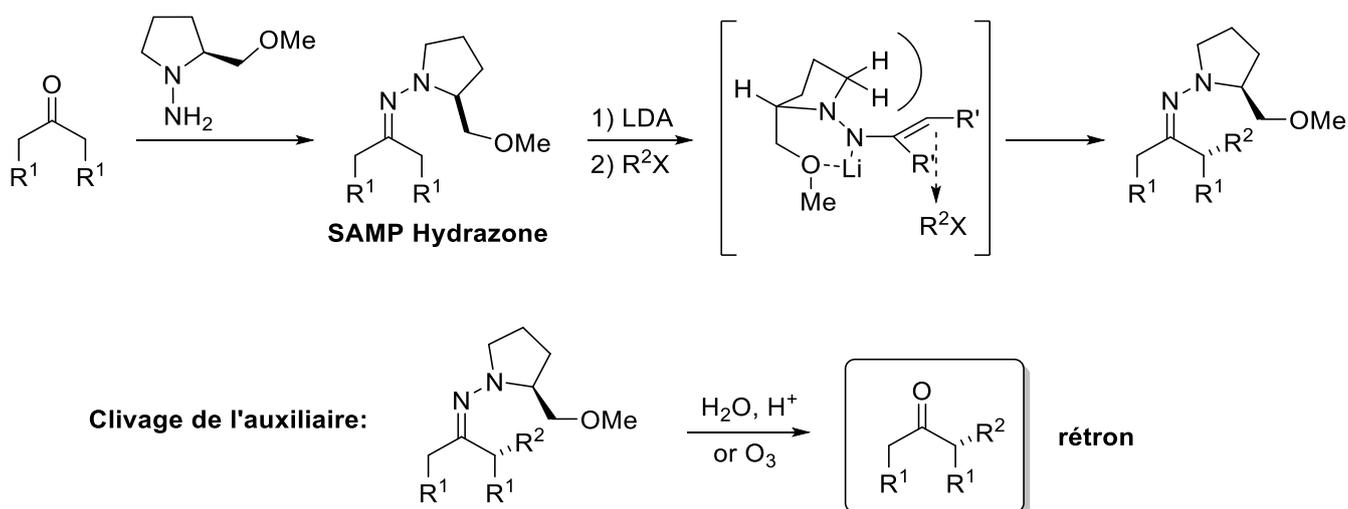


Les énamines sont facilement obtenues à partir des iminiums, qui sont plus acides que les carbonyles. Elles sont par contre moins nucléophiles que les énolates, et réagissent donc à des températures plus élevées. Les métallo-énamines obtenues par déprotonation des énamines sont par contre plus nucléophiles que les énolates.

Auxiliaires d'Enders pour l'alkylation asymétrique des cétones (A)

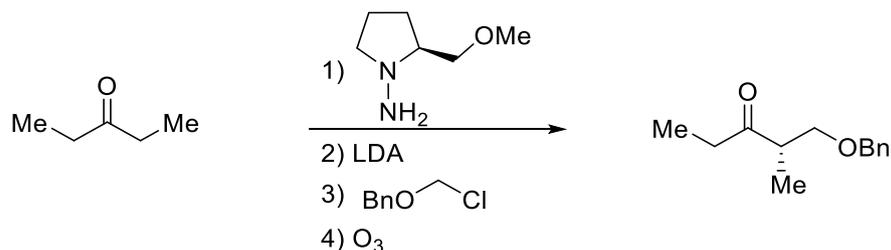


Alkylation des cétones symétriques (A)

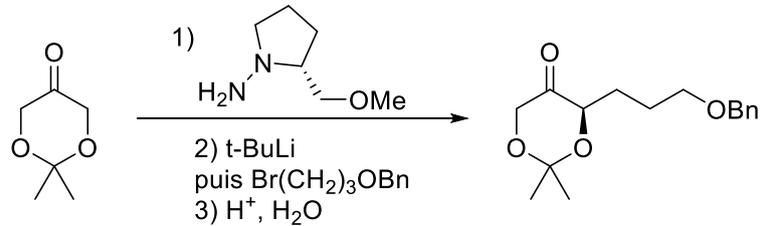


Les auxiliaires chiraux SAMP et RAMP développés par Enders sont obtenus rapidement à partir de la (S) et (R)-proline respectivement (réduction, protection de l'azote, méthylation, déprotection, formation de l'amide et réarrangement de Hoffmann). La condensation des cétones avec les hydrazines est généralement plus rapide et complète qu'avec les amines. La déprotonation des hydrazones obtenus par la LDA donne des métallo-énamides réactifs. Le Li se trouve en position *trans* de l'énamide pour minimiser l'effet stérique et l'électrophile attaque la face opposée au groupe CH₂ de la pyrrolidine. Les auxiliaires d'Enders sont parmi les plus efficaces pour l'alkylation des cétones, mais la méthode fonctionne aussi pour les aldéhydes. L'auxiliaire peut être clivé par hydrolyse ou par oxydation (ozonolyse).

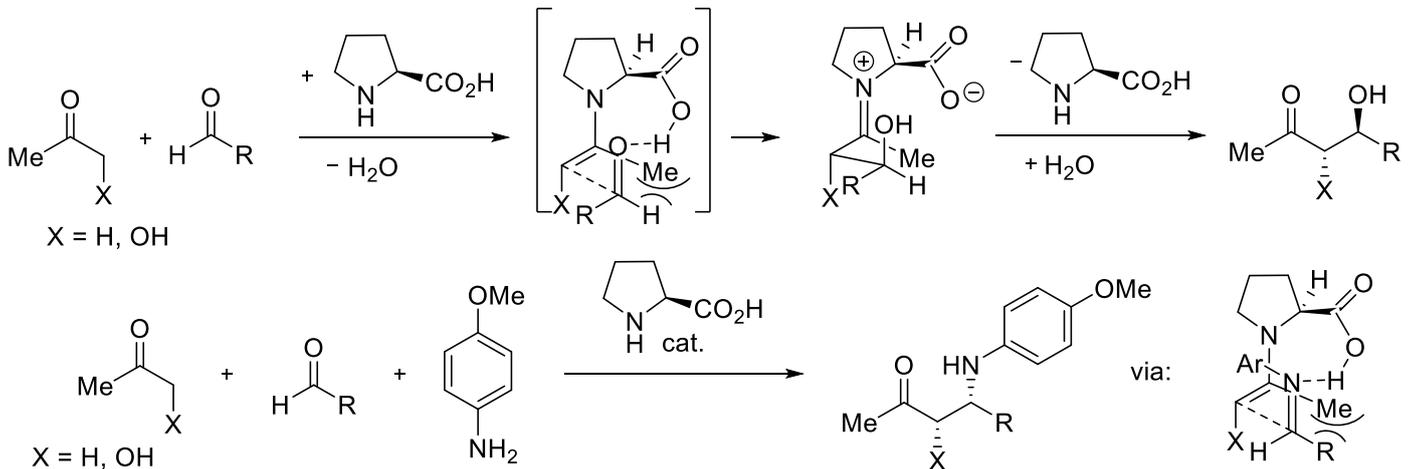
Exemple (cours):



Exemple (exercice)

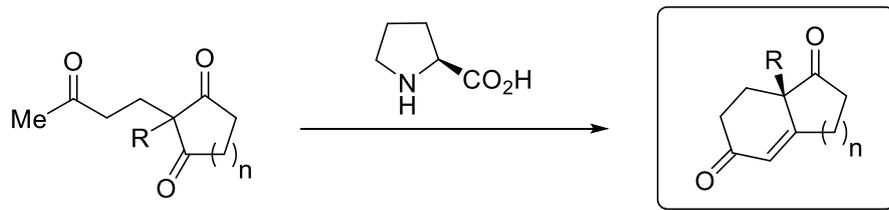


Aldol et Mannich organocatalytiques avec la proline (A)



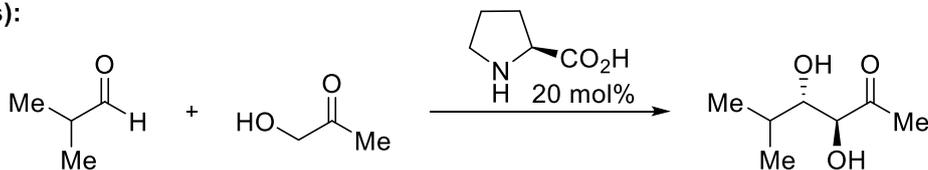
Bien que la chimie des énamines ait été établie depuis de nombreuses années, c'est seulement à partir du début de ce siècle que les réactions catalytiques basées sur les énamines ont été développées intensément. En particulier, la proline est un catalyseur exceptionnel pour la condensation aldolique directe, sans isolation préalable d'une énamine. La proline est capable d'une double activation: activation de la cétone comme nucléophile via la formation d'une énamine, et activation de l'aldéhyde avec le proton de l'acide carboxylique. Un état de transition cyclique est obtenu contenant 9 atomes, avec les 6 atomes de l'énamine, de l'aldéhyde et le proton formant une pseudo-chaise. L'énamine *trans* est obtenue et les interactions avec le groupe Me sont minimisées pour donner le produit *anti*. Dans le cas de la réaction de Mannich, l'énamine *trans* et l'imine *trans* sont obtenues *in situ*. Comme la coordination de l'imine avec l'acide est nécessaire pour l'activation, le groupe R est forcé du côté du Me et le produit *syn* est obtenu. Les premières réactions utilisant la proline étaient limitées à l'acétone ou au 2-hydroxy-acétone, mais de grands progrès ont été obtenus dans cette réaction depuis (voir cours catalytic asymmetric reactions in organic synthesis).

Réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert



La réaction de cyclisation développée par Robinson est une réaction en cascade: la première étape est une addition de Michael intermoléculaire, la seconde une condensation aldolique intramoléculaire. C'est une réaction très importante pour la synthèse des carbocycles polycycliques, en particulier les stéroïdes. Dans les années septantes, des groupes de chimie dans l'industrie (Eder-Sauer-Wiechert à Schering et Hajos-Parrish à Roche) ont découvert que la proline était capable de catalyser ces cyclisations de manière asymétrique. Probablement du fait que ces groupes étaient purement industriels, il a fallu 30 ans au monde académique pour réaliser le potentiel de la proline comme catalyseur.

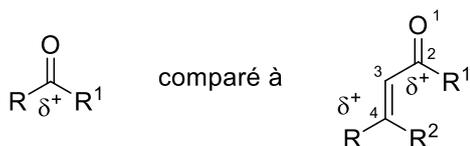
Exemple (cours):



9. Addition conjuguée (Michael)

Bibliographie: Bruckner, Ch. 10.6, p. 443-457; Ch. 13.6, p. 584-595. Carey-Sundberg B, Ch. 2.6, p. 183-200. Carreira, Ch. 12, p. 389-431.

Principe de vinylogie (A)

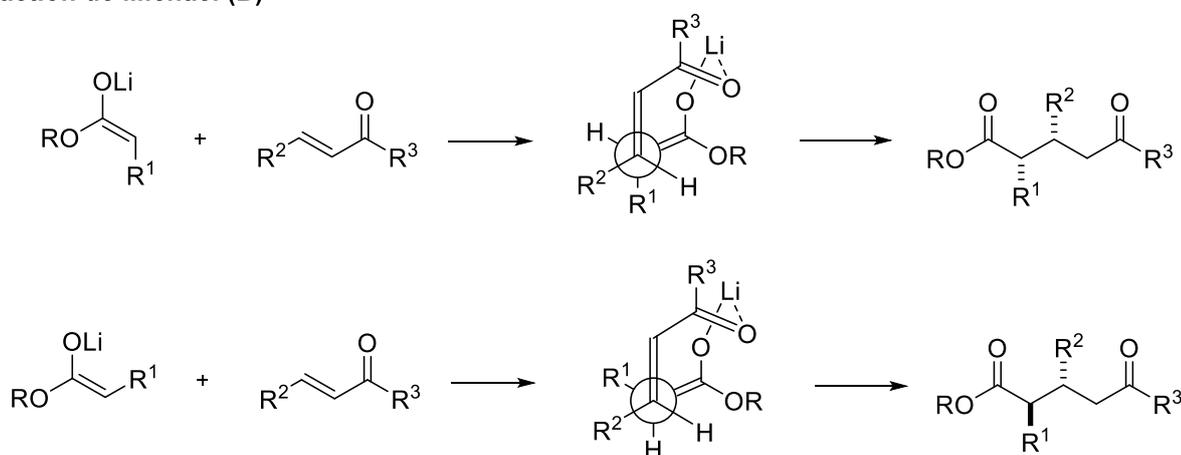


Régiosélectivité

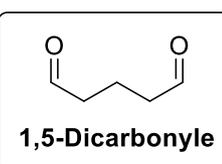
1,2 -Addition favorisée pour les nucléophiles durs (Grignards)
1,4 (Michael) Addition pour les nucléophiles mous (Cuprates)

Le principe de vinylogie nous indique que la réactivité de la position 4 des oléfines conjuguées au carbonyles est celle d'un électrophile. En fait, les coefficients des orbitales de la LUMO du système conjugué sont légèrement plus élevés en position 4, mais la charge partielle est plus élevée en position 2. Les réactions avec les nucléophiles durs procèdent surtout sur des bases électrostatiques et privilégie la position 2. Les réactions avec les nucléophiles mous privilégient les interactions orbitales et donc les réactions en position 4. Une analyse complète de la stéréosélectivité des additions conjuguées n'est malheureusement pas possible dans ce cours, mais beaucoup de principes (et d'auxiliaires) vus pour les simples carbonyles restent valable. De plus, les additions conjuguées catalytiques et asymétriques sont actuellement un intense sujet de recherche en chimie organique.

Réaction de Michael (B)

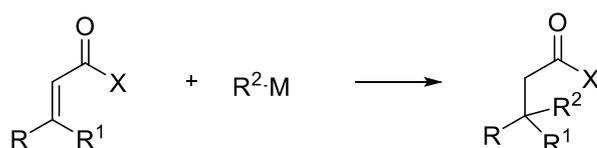


La réaction initiale de Michael a été développée pour l'addition conjuguée des énolates sur les carbonyles α,β -insaturés. La réaction est stéréosélective: la réaction des énolates *E* et *Z* avec les oléfines *E* donne les produits *syn* et *anti* respectivement. La stéréosélectivité a été rationalisée par des états de transition cycliques incluant 8 atomes. Du point de vue de la rétro-synthèse, la réaction de Michael permet d'accéder aux 1,5-dicarbonyles.



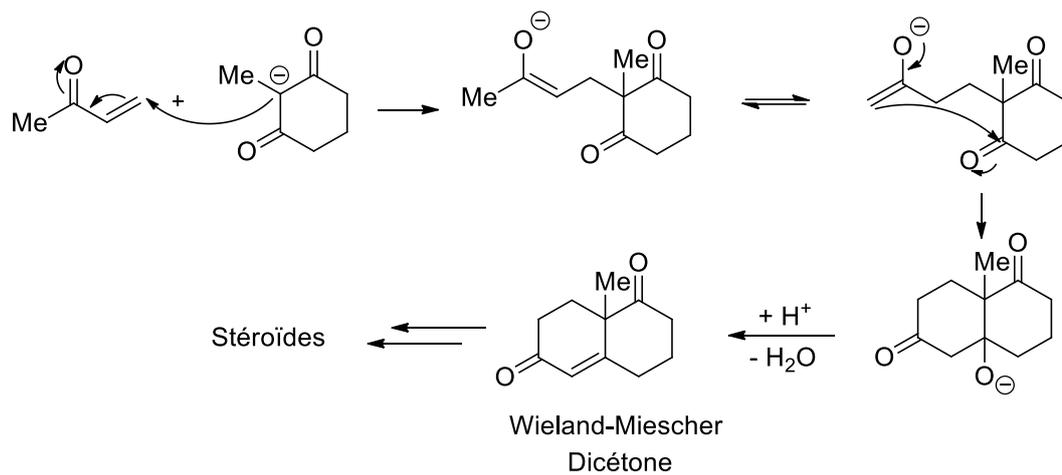
Applications importantes pour les additions conjuguées (B)

Synthèse de centres quaternaires (4 carbones comme substituants)



La synthèse stéréosélective des centres quaternaires constitue toujours une difficulté majeure, car ils ne peuvent pas être obtenus par une réaction sur les carbonyles ou par hydrogénation. Les additions conjuguées constituent une classe de réactions importantes pour accéder à ces composés.

Annulation de Robinson

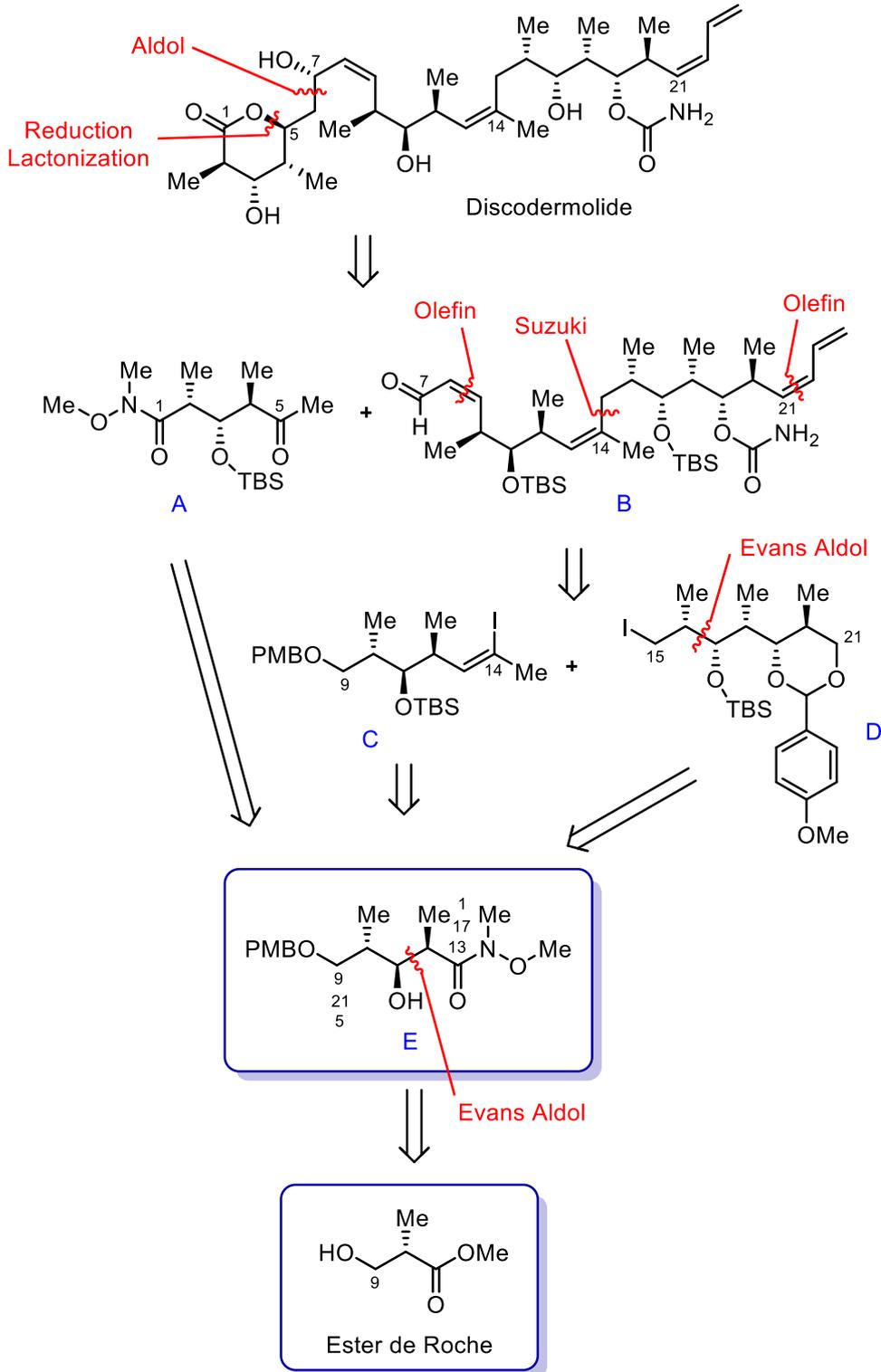


10. Synthèse du discodermolide

Bibliographie: Org. Proc. Res. Dev. **2004**, 8, 92-130.

La synthèse totale développée par Novartis pour la synthèse de 60 g de discodermolide sera discutée durant la partie de Rétrosynthèse.

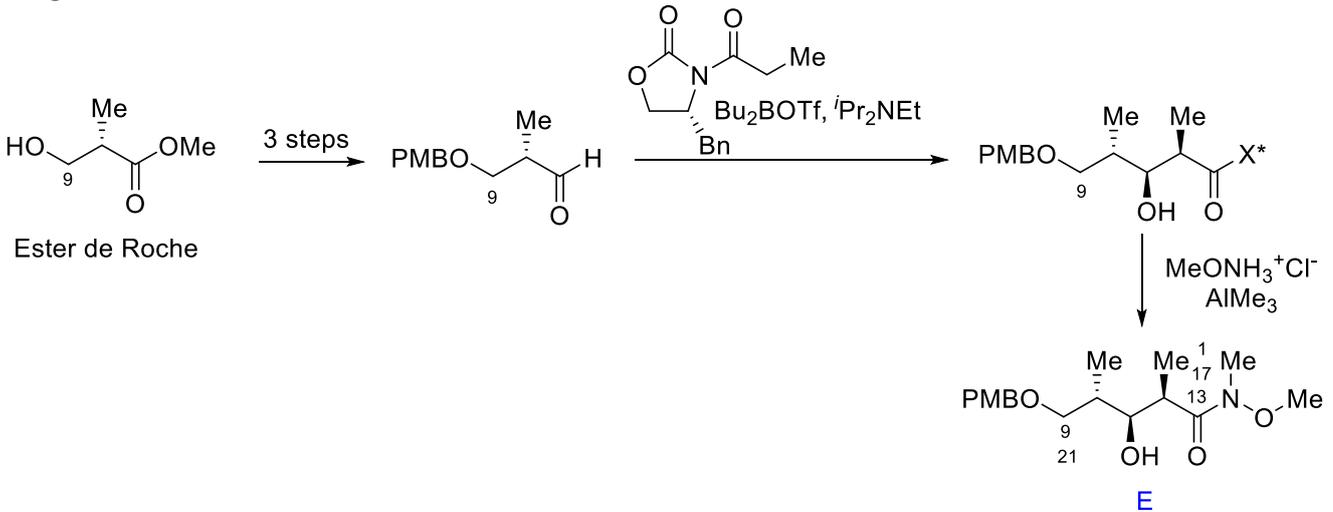
10.1 Rétrosynthèse (B)



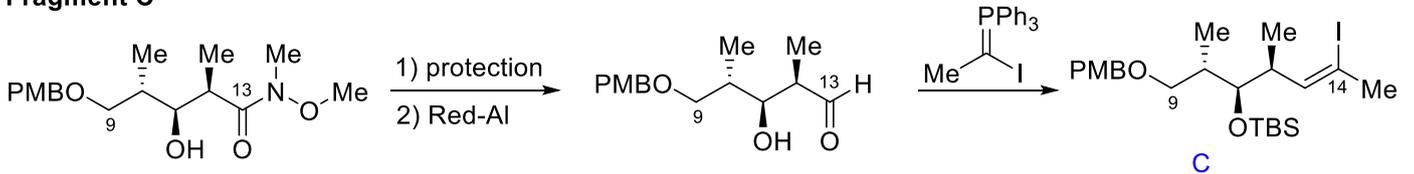
10.2 Synthèse (B)

Les étapes clés sont d'importants exemples pour les chapitres précédents du cours.

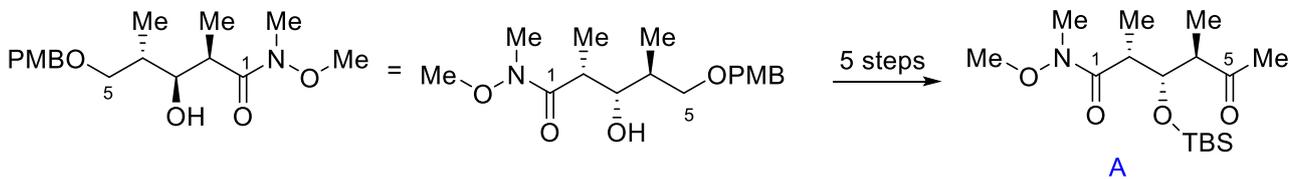
Fragment E



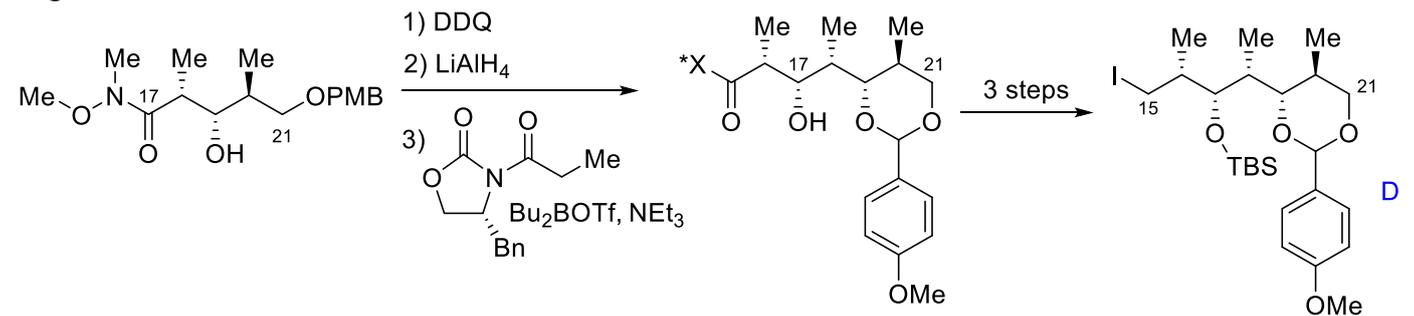
Fragment C



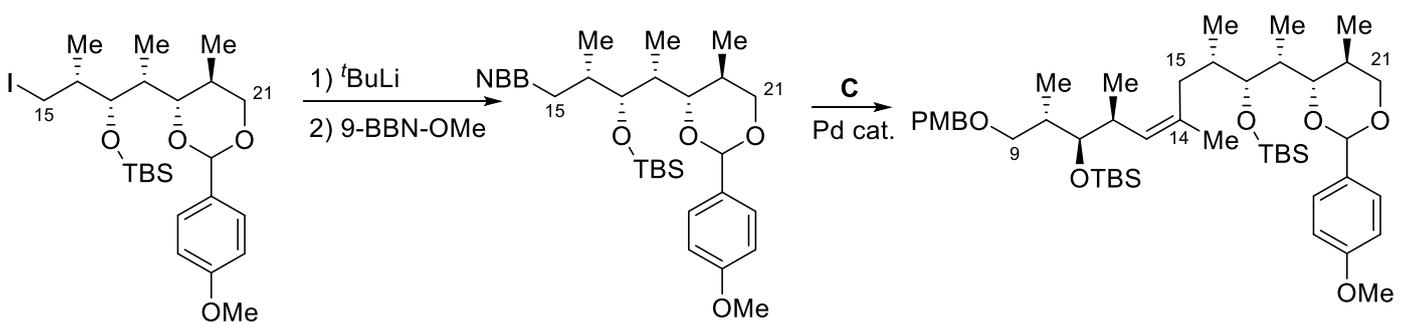
Fragment A

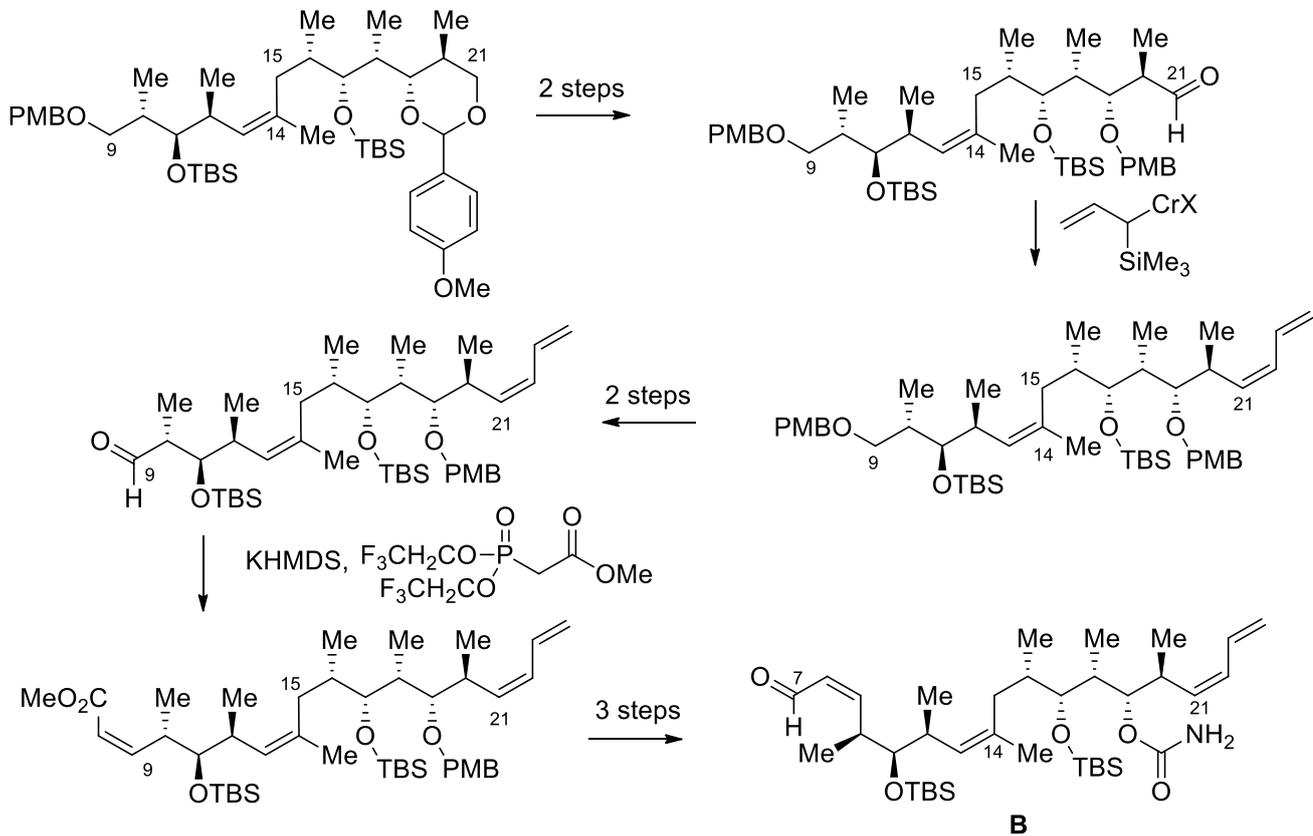


Fragment D



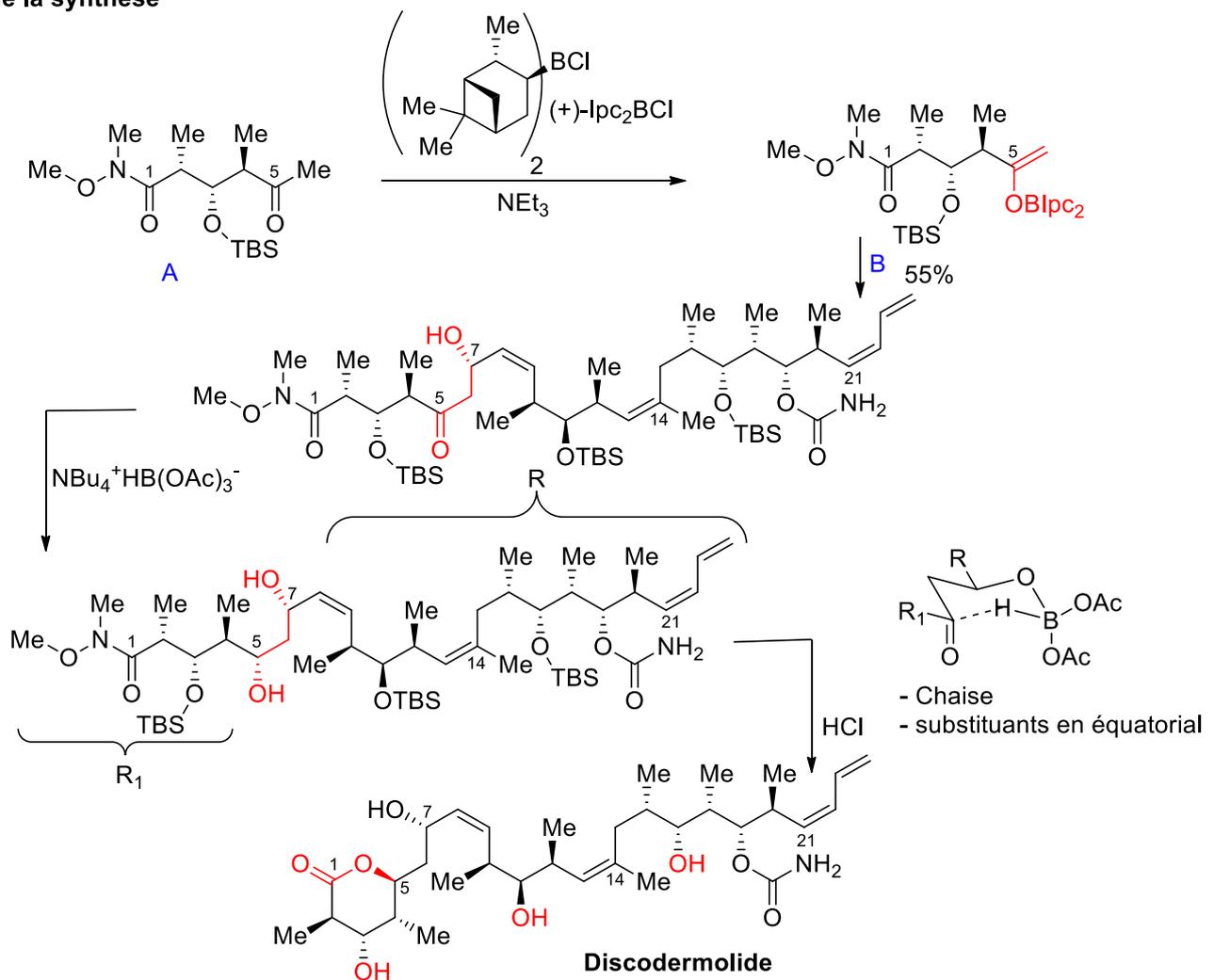
Fragment B





B

Fin de la synthèse

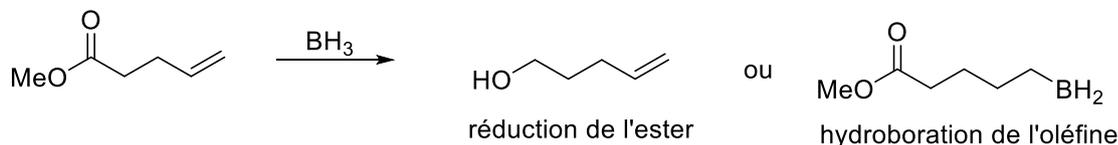


11 Questions-Réponses

11.1 Qu'est-ce que la sélectivité en chimie organique?

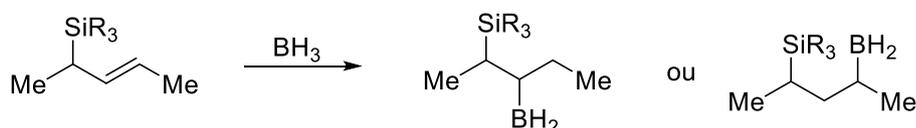
En chimie organique, on parle de sélectivité quand plusieurs produits sont possibles lors d'une réaction, mais un produit est formé majoritairement. Il y a plusieurs types de sélectivité à considérer: la chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité (séparée en diastéréosélectivité et énantiosélectivité).

Chimiosélectivité: sélectivité entre 2 groupes fonctionnels différents qui peuvent réagir dans les conditions données.



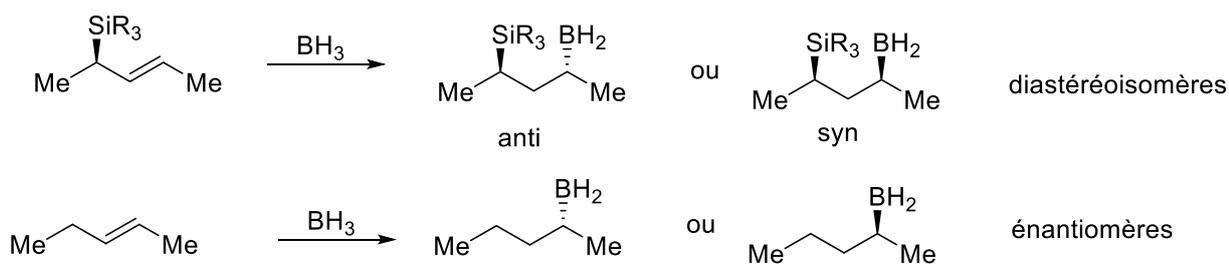
Exemple par rapport au sujet de réduction des oléfines: Si un groupe carbonyle est présent, il y a un problème de chimiosélectivité entre la réduction de l'ester et l'hydroboration de la double liaison. Les problèmes de chimiosélectivité deviennent très importants dans les molécules complexes, et nécessitent souvent l'usage de groupes protecteurs.

Régiosélectivité: Sélectivité entre 2 positions d'un système à réactivité similaire.



Exemple: en principe, lors de toute hydroboration des oléfines, il y a un problème de régiosélectivité!

Stéréosélectivité: Sélectivité lors de la formation de stéréoisomères (isomère avec une connectivité identique, mais une structure 3D différente (configuration)). Si le produit de départ contient un élément de chiralité, on obtient des diastéréoisomères (diastéréosélectivité). Si le produit de départ ne contient pas d'éléments de chiralité, on obtient des énantiomères (énantiosélectivité).



Exemple: L'hydroboration des oléfines chirales conduit à la formation de diastéréoisomères, celle des oléfines achirales à des énantiomères. Une énantiosélectivité n'est possible qu'en présence d'un réactif ou un catalyseur chiral.

Lors d'un examen/exercice, si l'on demande d'expliquer la sélectivité, il faudra considérer tous les types possibles de sélectivité!

11.2 Qu'est-ce qu'un mécanisme détaillé?

Un mécanisme est suffisamment détaillé lorsqu'il permet d'expliquer la formation du produit observé de manière satisfaisante. En fait, il n'est pas possible de donner une description plus complète, car il est toujours possible d'aller plus profondément dans les détails. En chimie organique, l'utilisation du modèle des liaisons de Lewis (mouvement des électrons avec les flèches) et des dessins en 3 dimensions pour expliquer la sélectivité sont souvent suffisants, mais parfois il faut avoir recours aux modèles des orbitales. Une impression du niveau de détails nécessaires est obtenue en consultant les solutions données aux exercices.

11.3 Pourquoi la stéréochimie n'est souvent pas dessinée lorsque nous discutons le mécanisme?

Bien sûr, la stéréochimie est toujours présente dans toutes les étapes du mécanisme! En science, il est souvent important d'analyser une partie du problème après l'autre, pour mieux le comprendre. Nous ignorons donc volontairement une partie du problème (structure en 3 dimensions) pour se concentrer d'abord sur la réactivité. Dans une seconde étapes, nous pouvons revenir aux problèmes de stéréosélectivité pour les analyser par rapport aux mécanisme(s) proposé(s). Cette capacité à analyser un problème complexe en "couches" successives est essentiel en science!

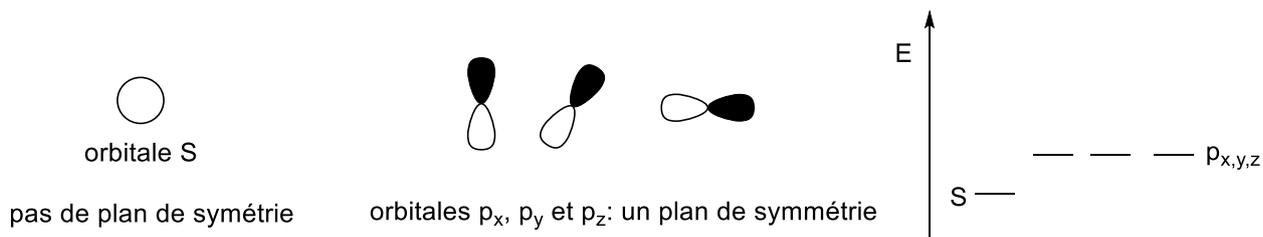
11.4 Comment représenter les orbitales avec des phases correctes?

littérature: - Ian Fleming, Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, 2009, Wiley.

Dans ce cours au tableau noir, les zones remplies et vides des orbitales représentent les phases négatives et positives des orbitales, et ne sont donc pas connectées à des charges ou des orbitales liantes/anti-liantes.

a) orbitales atomiques: s, p, d, f

En chimie organique, il est surtout essentiel de connaître la forme, la symétrie et l'énergie relative des orbitales s et p. Les orbitales d et f sont importantes pour la chimie anorganique et organométallique.

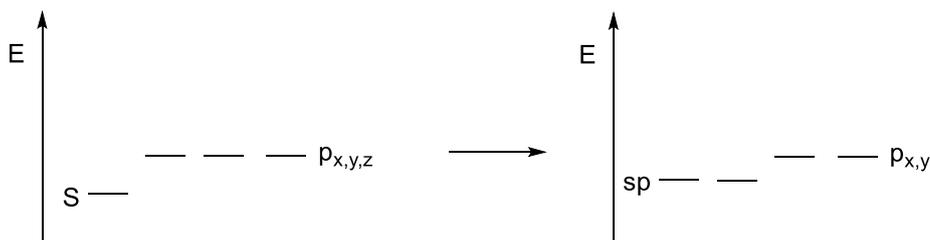
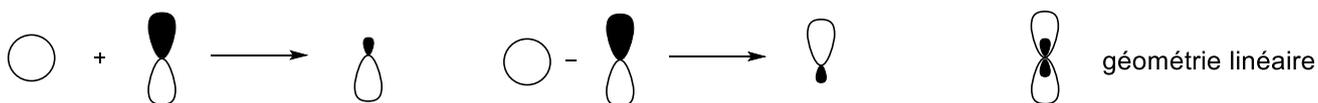


En règle générale: les électrons sont plus stabilisés dans les orbitales S, car ils ont plus de probabilité proche du noyau. Les orbitales S sont donc plus basses en énergie.

b) hybridisation des orbitales

L'hybridisation (mélange = combinaison linéaire) des orbitales est possible surtout pour les éléments légers, comme le carbone. Elle permet d'optimiser la représentation des interactions orbitales en dépendance de la géométrie.

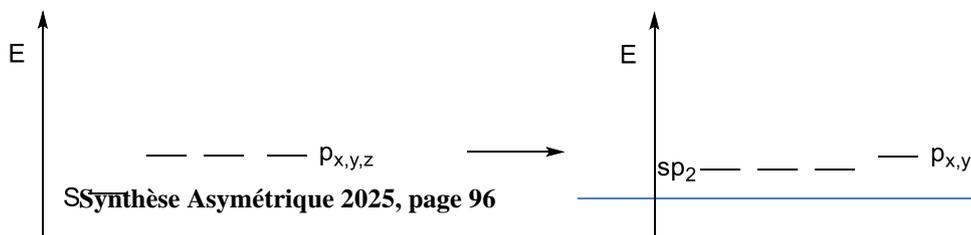
orbitale sp: 1 x s ± 1 x p



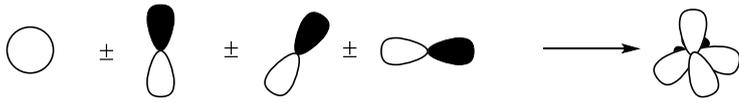
orbitale sp₂: 1 x s ± 2 x p



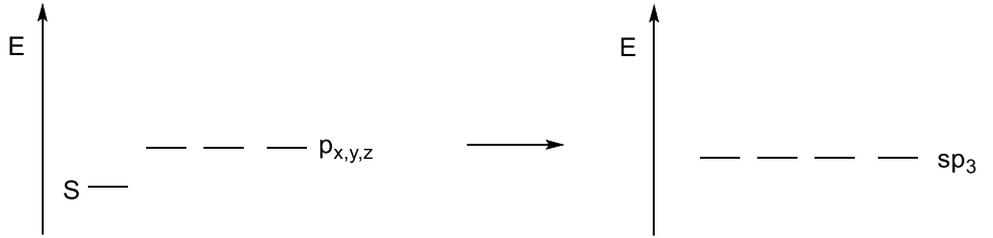
géométrie trigonale planaire



orbitale sp_3 : $1 \times s \pm 3 \times p$

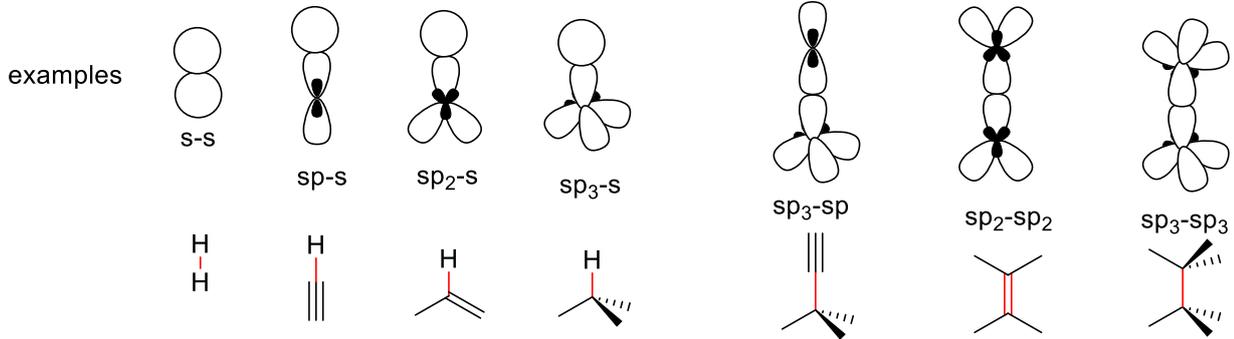


géométrie tétraédrale

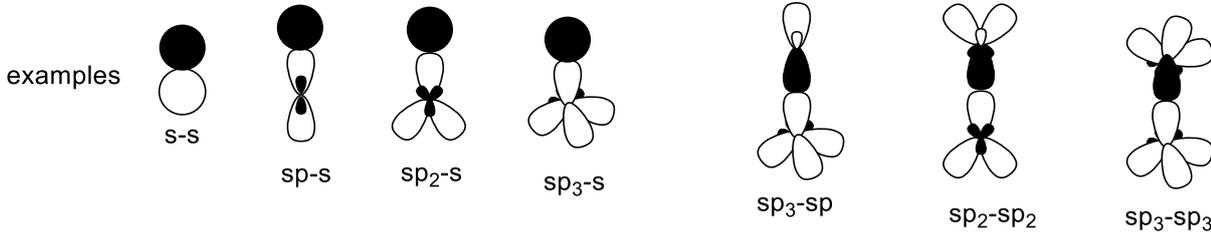


Interactions des orbitales entre elles: les liaisons pi (π) et sigma (σ).

interaction entre orbitales de même phase: orbitales liantes

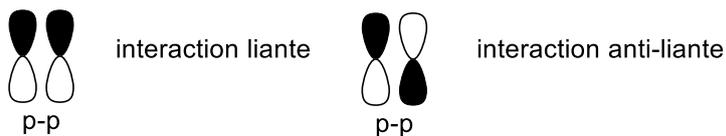


interaction anti-liante avec orbitales de phases opposées



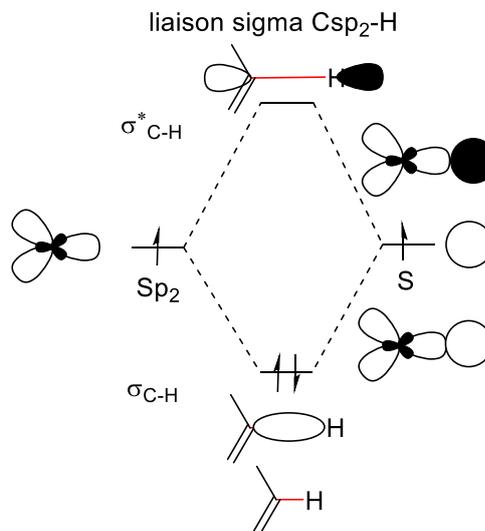
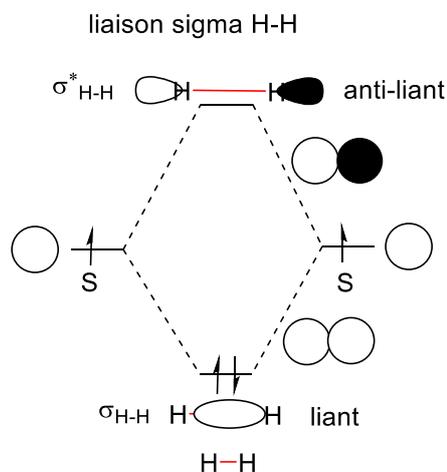
(pour les cas sp, sp₂, et sp₃, les orbitales qui ne font pas partie de la liaison sont également dessinées pour montrer la géométrie)

liaison pi: inversion de phase avec le plan de symétrie le long de la liaison, interaction entre orbitale de même phase:

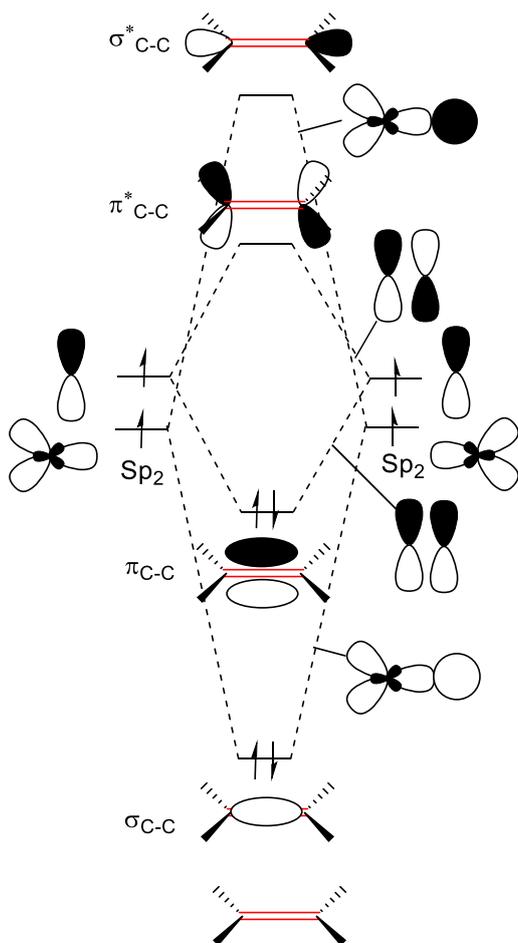


c) Orbitales moléculaires

Les orbitales moléculaires sont le résultat obtenu par combinaisons des orbitales des atomes. Il y a le même nombre d'orbitales moléculaires que dans les atomes utilisés, avec 3 catégories: liante, non-liante, anti-liante. Les liaisons sigma n'ont pas d'inversion de la phase dans le plan qui contient la liaison, les liaisons pi ont une inversion de la phase le long de la liaison.



ethylene: liaison sigma et pi



Les orbitales atomiques décrivent la situation avant la formation de la liaison, alors que les orbitales moléculaires sont le résultat final dans la molécule. Pour avoir une structure moléculaire exacte, il est nécessaire de considérer toutes les combinaisons possibles des orbitales des atomes qui forment la molécule.

Les chimistes organiciens font souvent appel à une approximation: hybrider les orbitales s et p par rapport à la géométrie, considérer ensuite les liaisons sigma le long des liaisons, et les liaisons pi dans les systèmes conjugués. Cette représentation n'est pas forcément la meilleure, mais elle a l'avantage d'être proche de la représentation des liaisons de Lewis.

Une fois que les orbitales moléculaires ont été établies, on peut passer aux interactions secondaires entre les orbitales (voir ch. 3.4), en particulier entre HOMO et LUMO, en suivant les indications page 34. Ces interactions sont généralement moins fortes que des liaisons covalentes, mais elles permettent d'expliquer la structure et la réactivité des molécules.

Fréquente confusions apparues durant les exercices:

- confusion: phase des orbitales, orbitales liantes ou anti-liantes et charges: il ne faut pas confondre ces concepts, qui décrivent des aspect différents des orbitales!

- Confusion entre orbitales atomiques et moléculaires: souvent, les chimistes organiciens argumentent avec les orbitales atomiques même dans les molécules, ce qui peut prêter à confusion. De même, il est rare que la structure des nouvelles orbitales moléculaires soit dessinée: on indique juste les interactions avec les orbitales de départ. Ceci est dû au fait que la forme des orbitales moléculaires n'est facile à prévoir qualitativement que dans des molécules très simples comme l'éthane ou le méthane.

11.5 Nucléophilie et Electrophilie

Question détaillée: Dans une réaction, le concept de nucléophilie et d'électrophilie intervient tout le temps. Hors, lors de l'application de ce concept, il est parfois difficile de déterminer quel nucléophile sera prioritaire, ou voire, quelle électrophile aura le plus de chance d'être attaqué.

Ma question est donc la suivante: Existe-t-il des tableaux résumant les tendances générales de nucléophilie ou d'électrophilie, pour différents composés, selon les conditions réactionnelles?

Réponse:

C'est une question fondamentale en chimie organique, qui ne peut malheureusement pas être répondue de manière parfaite: La question est formulée de façon parfaitement correcte, la réaction va dépendre de la structure du nucléophile, de l'électrophile et des conditions, on peut donc considérer que l'ensemble des travaux en chimie organique devrait être considéré...

Heureusement, il est souvent suffisant d'avoir une idée approximative de la réactivité. C'est le but principal de la chimie organique, et idéalement on s'en rapproche durant les études de master ou un doctorat.

D'une manière concrète, je peux conseiller trois approches:

1) Se baser sur les principes de bases de la chimie organique pour estimer l'énergie des orbitales (voir Ch. 3.4, tableau p. 34). En effet, les électrons situés dans l'orbitale en énergie la plus haute (HOMO) des molécules considérées réagiront comme nucléophile. L'orbitale vide située le plus bas en énergie (LUMO) réagira comme électrophile. Pour déterminer cette énergie, il est nécessaire de connaître l'électronégativité des atomes (par exemple celle de Pauling <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89lectron%C3%A9gativit%C3%A9>). Les électrons sur les atomes plus électronégatifs seront plus bas en énergie, et donc moins nucléophiles (et inversement les orbitales vides sur les atomes plus électronégatifs sont plus électrophiles). Il est donc important d'avoir ces valeurs en tête. Le second facteur essentiel est la délocalisation. Les électrons délocalisés sont plus stables, donc moins nucléophiles. Pour les électrophiles, s'il est possible de transférer partiellement des électrons sur l'atome considéré, il deviendra moins électrophile. Quelques exemples d'influence de l'électronégativité et de délocalisation sont dans le script (Ch. 1.3.1). L'avantage de cette approche est qu'elle demande peu de mémorisation, et est applicable dans une situation sans accès aux bases de données (examen).

2) Utiliser la corrélation entre nucléophilicité et basicité. Cette corrélation n'est pas parfaite, puisque elle décrit uniquement la nucléophilicité envers le proton, et cela peut être différent pour un autre électrophile. Cependant, il y a de nombreuses tables de pKa, ce qui est un grand avantage (voir par exemple celle de Bordwell (<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>),

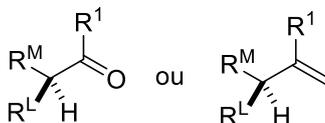
3) Finalement, d'autres groupes essaient de quantifier la nucléophilie/électrophilie en utilisant d'autres électrophiles que les protons (par exemple les carbocations). En particulier le groupe à Mayr au LMU München. Ce groupe a résumé plusieurs décennies de recherches avec des posters très utiles pour comparer les nucléophiles et les électrophiles:

<http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/CDmayrPoster.html>

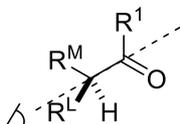
Ces deux dernières approches sont surtout utiles dans des situations où l'on a accès aux bases de données (travail au labo, préparation de rapports).

11.6 Comment dessiner en 3D?

Il est important de pouvoir dessiner des structures en trois dimensions pour expliquer la sélectivité dans ce cours. Il n'y a pas de "règles" pour les dessins: tant que ceux-ci peuvent être utilisés pour expliquer la sélectivité, c'est en ordre, et chacun a peut-être un angle préféré pour regarder les molécules. Dans ce court résumé, quelques indications sont données pour aider à dessiner en procédant par étapes. Trois systèmes importants pour le cours ont été choisis: les systèmes pi acycliques (oléfines et carbonyles), les cyclohexanes et les cyclohexènes.

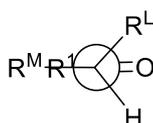


étape 1: choisir un angle de vue:



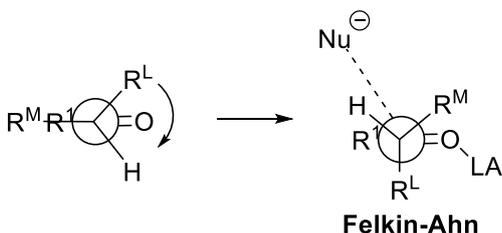
Le choix de l'angle de vue est naturellement libre, mais il doit faciliter l'analyse. Le plus important est que le centre chiral se trouve dans l'axe de vision, ce qui permettra de dessiner des projections de Newman plus facilement.

étape 2: dessiner la situation de départ en 3D



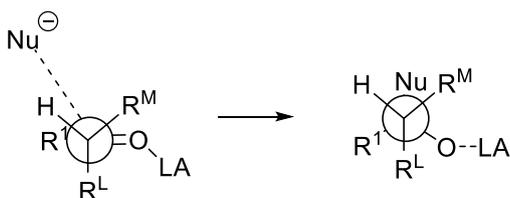
Une fois que l'angle de vue a été choisi, on peut dessiner une représentation 3D. Pour les systèmes acycliques, il s'agit souvent de la projection de Newman. Le plus simple est de dessiner d'abord la situation exacte montrée dans le dessin de départ. Très souvent, celle-ci n'est pas la plus favorable.

étape 3: Tourner autour des liaisons simples pour analyser les conformations



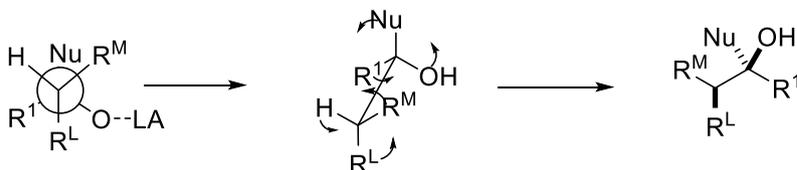
La prochaine étape consiste à tourner autour des liaisons pour analyser les différentes conformations. Ici, le centre de devant a été tourné, mais on peut également tourner le centre de derrière et laisser le centre de devant fixe. L'analyse de la situation se fait ensuite à l'aide des différents modèles vus dans le cours (ici: Felkin Ahn) pour trouver la conformation la plus favorable pour la réaction.

étape 4: Former la liaison



Ensuite, la liaison est formée. Au départ, il est utile de conserver la même représentation pour éviter les erreurs de dessin.

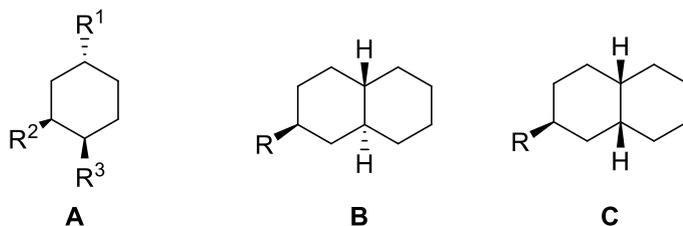
étape 5: Passer de la représentation en projection à une structure "planaire"



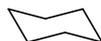
Dans la dernière étape, il faut passer à nouveau de la projection de Newman au dessin planaire, en choisissant la représentation donnée dans l'exercice (très souvent la chaîne carbone en formation "zigzag" et les autres substituants devant ou derrière. On peut également déterminer la configuration absolue (R ou S) pour contrôler d'éventuelles erreurs. Les centres qui étaient déjà présent avant la réaction et qui ne réagissent pas restent évidemment identiques! Dans cette transformation, il est parfois utile de d'abord dessiner une structure oblique en perspective.

Au départ, il est important d'aller lentement et de dessiner chaque étape pour éviter les erreurs. Avec de l'entraînement, on devient capable de sauter certaines étapes!

2) Cyclohexanes



étape 1: dessiner une chaise



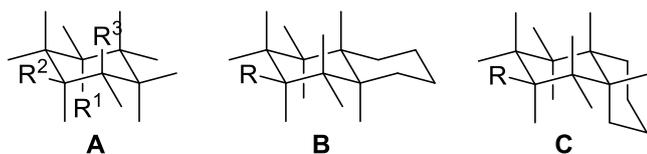
Lorsque l'on voit un cycle à six, il faudra très souvent dessiner une chaise. Le cycle à six peut faire partie d'une molécule, ou alors représenter un état de transition (voir suite du cours). Il est très important de dessiner les liaisons opposées de manière parallèle.

étape 2: dessiner les positions axiales et équatoriales



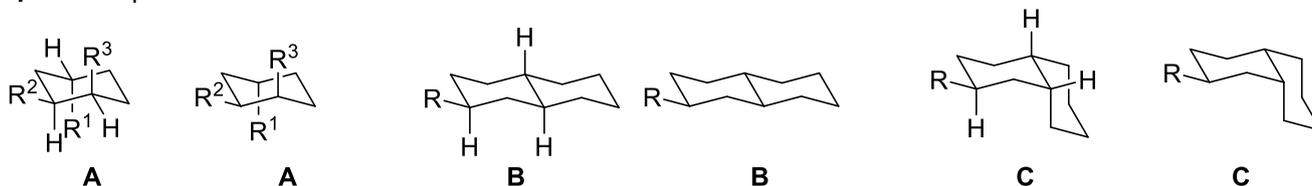
Surtout au départ, il est important de commencer à dessiner l'orientation correcte des substituents axiaux et équatoriaux, sans s'occuper encore de leur structure exacte. Si l'orientation des substituents n'est pas correcte, il sera très difficile d'analyser la situation.

étape 3: Introduire les substituants différent de H



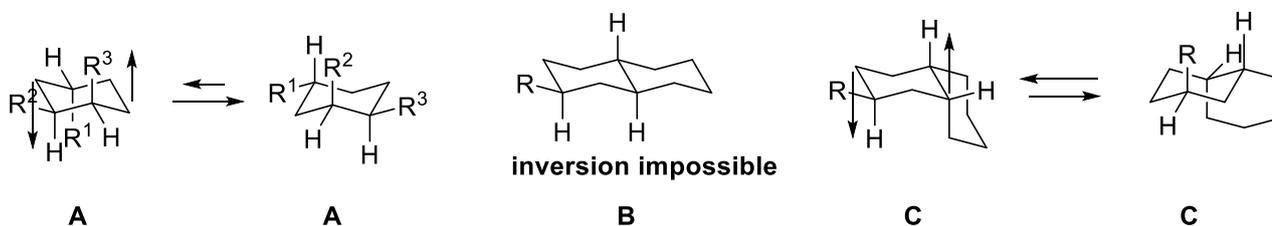
Il est maintenant possible d'introduire les substituents, en faisant attention de conserver la stéréochimie correcte! Si il y a plusieurs cycles, il est plus facile de commencer par le cycle le plus substitué, ou le cycle le plus important pour analyser le problème.

étape 4: Simplifier le dessin



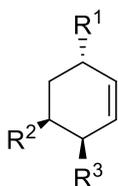
On peut ensuite simplifier le dessin, en ne dessinant que les protons sur les centres chiraux, ou alors aucun proton.

étape 5: Considérer les inversions des chaises et analyser

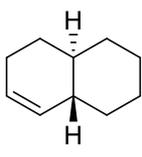


Une étape très importante pour les cycles à 6 est d'inverser les positions équatoriales/axiales sur la chaise. Comme pour les système acycliques, il est possible que la première conformation dessinée ne soit pas la plus favorable, ou la plus réactive si l'on considère une réaction. C'est seulement à ce moment-là que l'analyse de la structure ou de la réactivité peut commencer.

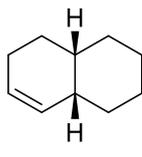
3) Cyclohexènes (époxydes, enolates)



A

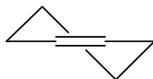


B



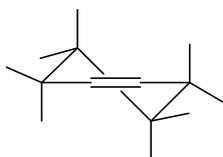
C

étape 1: dessiner une demi-chaise



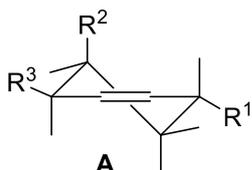
Il y a plusieurs possibilités pour dessiner un cyclohexène. Une possibilité souvent pratique est une vue de face, avec une conformation correspondant à une demi-chaise

étape 2: dessiner les positions axiales et équatoriales

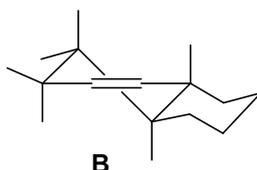


L'avantage de la vue de face demi-chaise, c'est qu'elle permet de dessiner les substituants clairement de manière équatoriale/axiale. Dans cette projection, les substituants sur la double liaison sont exactement dans l'axe du plan de vision.

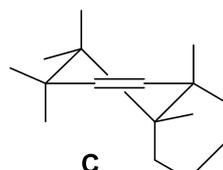
étape 3: Introduire les substituants différents de H



A



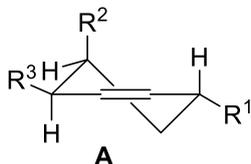
B



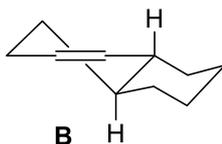
C

Il est maintenant possible d'introduire les substituants, en faisant attention de conserver la stéréochimie correcte! Si il y a plusieurs cycles, il est plus facile de commencer par le cycle contenant la double liaison

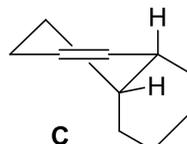
étape 4: Simplifier le dessin



A



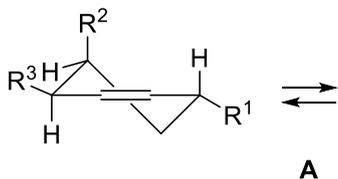
B



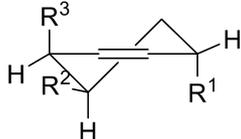
C

On peut ensuite simplifier le dessin, en ne dessinant que les protons sur les centres chiraux

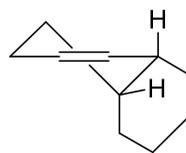
étape 5: Considérer les inversions des demi- chaises et analyser



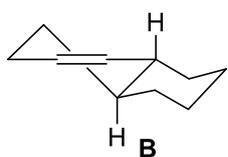
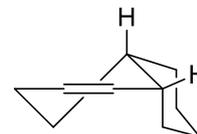
A



B



C

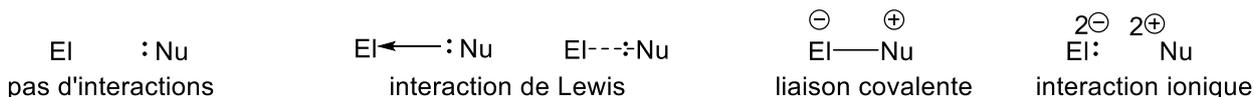


B

inversion impossible

Une étape très importante pour les cycles à 6 est d'inverser les positions équatoriales/axiales sur la chaise. Comme pour les systèmes acycliques, il est possible que la première conformation dessinée ne soit pas la plus favorable, ou la plus réactive si l'on considère une réaction. C'est seulement à ce moment-là que l'analyse de la structure ou de la réactivité peut commencer.

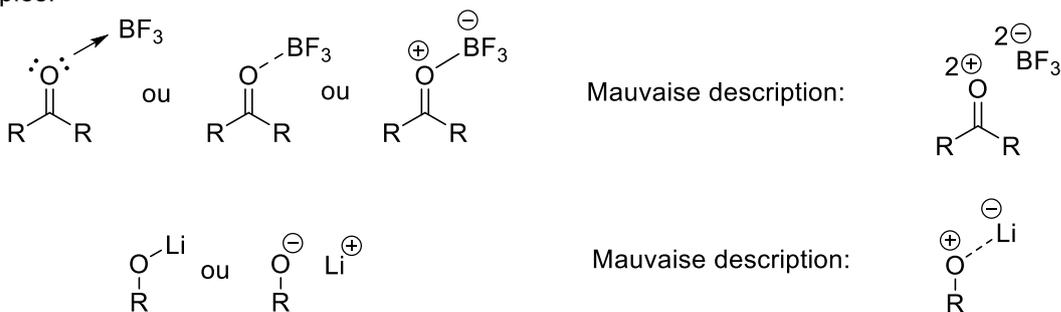
11.7 Comment noter les liaisons de manière correcte?



La notation de Lewis n'est souvent qu'un modèle imparfait de la réalité, car il y a tout un dégradé d'interactions entre un centre riche en électrons (nucléophile, Nu) et un centre pauvre en électron (électrophile, El ou E⁺). En cas d'interaction de Lewis faible, on dessine souvent une flèche ou une liaison pointillée. Dans ce cas, on considère que les électrons restent sur le nucléophile. Lorsque la liaison devient plus forte, on dessine une liaison covalente, avec les électrons partagés entre les deux atomes. A ce moment là, il est nécessaire de corriger les charges formelles: négative sur l'électrophile et positive sur le nucléophile, comme un électron a été transféré. Attention, il s'agit là d'une pure formalité, qui dit peut sur la densité électronique réelle. (Par exemple, si le centre El est très électropositif, même avec une charge négative il peut rester électrophilique!). Le cas extrême (rare dans les molécules organiques) est le transfert complet des électrons pour former une interaction ionique entre un cation et un anion.

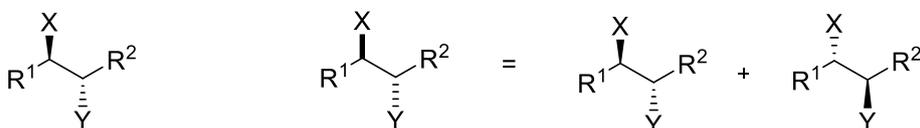
Bien que certains cas peuvent être facilement mis dans une certaine catégorie, beaucoup d'interactions sont "entre deux" (interaction de Lewis forte = liaison covalente partielle, liaison covalente à fort caractère ionique,...), et il est important d'arriver à analyser la situation en se basant sur les propriétés fondamentales des atomes (électronégativité, force des liaisons, ...)

exemples:



Souvent, en chimie organique avancée, on a tendance à estimer que l'expérience est suffisante pour pouvoir analyser la situation, et les notations ne sont plus parfaitement correctes (par exemple, une liaison covalente est dessinée pour toutes les interactions, dans l'idée de représenter par un seul dessin les différentes possibilités). Pour les débutants, ce "raccourci" est dangereux, car il peut conduire à une mauvaise compréhension du déplacement des électrons.

Stéréochimie



Une convention pour les centres chiraux est souvent utilisée: liaison en pointe = substance énantiomériquement pure, la configuration absolue est déterminée. Liaison en rectangle: mélange racémique, seule la configuration relative (anti/syn) est connue.

Au tableau noir, pour des raisons esthétiques, les liaisons sont dessinées sous forme pointue, même pour les mélanges racémiques! Des molécules énantiomériquement pures ne peuvent être obtenues que si le produit de départ est énantiomériquement pur, ou si des réactifs/catalyseurs chiraux sont utilisés.

11.8 Dans beaucoup d'exercices, une protonation a lieu en fin de réaction, même si aucune source de proton n'est donnée.

Dans probablement 90% des réactions organiques, un workup avec une solution aqueuse (basique, neutre ou acide) est fait à la fin de la réaction. Cet usage est si fréquent qu'il n'est plus indiqué sous les flèches réactionnelles. C'est typiquement le cas pour la réduction des carbonyles, ou la réaction donne généralement une liaison oxygène-métal. Celle-ci est hydrolysée par l'eau au moment du work-up. Donc dans le mécanisme, si vous êtes bloqué à un stage de la réaction ou un proton ou une molécule d'eau est nécessaire, il se peut très bien que cette étape se passe seulement au work-up, même si ce n'est pas indiqué dans la donnée.

11.9 Est-il possible d'utiliser d'autres techniques de dessin/de projection que celles présentées en cours?

Oui bien sûr. Cela est même souvent conseillé, car on se rappelle mieux une façon de dessiner que l'on a préparé soi-même. Il faut seulement être conscient des conditions dans lesquelles une projection est bien adaptée. Cela peut être source d'erreur si l'on travaille de manière trop systématique.

Si vous voulez avoir notre avis sur votre façon de faire, n'hésitez pas à nous demander. Et si vous avez trouvé une méthode que vous trouvez très convenante, n'hésitez pas à la poster sur moodle!

11.10 Dans le script, il y a parfois plus d'informations que présenté pendant le cours. Que doit-on apprendre pour l'examen?

En effet, le script est destiné à compléter le cours par des informations qu'il est impossible de donner durant le cours pour des raisons de temps. Les informations supplémentaires peuvent être divisées de la façon suivante:

- Exemples supplémentaires utilisant des concepts très proches de ceux vus aux cours. Ces exemples font partie de la matière d'examen et devrait être faciles à comprendre par rapport au cours. Ne pas hésitez à demander si ce n'est pas le cas.
- Informations générales pour faire le lien avec d'autres matières (biochimie, chimie médicinale, chimie physique...). Ces concepts ne sont pas matière d'examen, mais sont importants, car ils permettent de réaliser les connexions entre les cours.
- Informations supplémentaires sur des sujets vus plus tard au master: ces parties ne font pas parties de l'examen, comme elles seront vus plus tard au master. Cependant, dans d'autres écoles elles sont déjà présentées au bachelor (question de choix des programmes). Elles ont été ajoutées surtout pour les étudiants qui pensent changer d'écoles pour le master, car ces connaissances pourraient être considérées comme acquises dans d'autres écoles.
- Concepts importants, mais qui n'ont pas pu être présentés pour des raisons de temps à disposition. C'est un cas assez rare qui est chaque fois cité explicitement lors du cours.

Chaque fois que le script a été montré durant le cours, le contenu a été catégorisé. Il est donc important d'être attentifs durant cette période. N'hésitez pas à nous demander si vous n'êtes pas sûr au sujet d'un paragraphe particulier.

11.11 Comment déterminer la stabilisation par mésomérie?

Question détaillée:

En chimie organique, comme rappelé lors de la dernière question, la nucléophilie et l'électrophilie sont clés de la réactivité. De plus dans le cours de ce semestre nous avons parcouru le concept de rétron et synthon qui peuvent aider à remémorer quelle produit ou composé implique quel mécanisme.

Pour avoir une bonne idée de la réactivité d'un composé, vous avez très justement conseillé de se référer à l'électronégativité ainsi qu'aux propriétés stéréoélectroniques des molécules (HOMO et LUMO).

Bien qu'ayant une idée relativement aisée de l'électronégativité, un autre élément permet aussi de déterminer la réactivité d'un composé: la délocalisation au sein de la molécule.

Ayant fait une rapide recherche sur internet j'ai été confronté à deux types de mésomérie: les groupes mésomères donneur (+M) et les groupes mésomères attracteur (-M). Mais l'information les concernant reste très vague.

Ma question est donc la suivante:

Pouvez vous résumer ce concept de mésomérie et indiquer les groupes mésomères donneurs et attracteur principaux?

Le but de la question étant de pouvoir nous permettre d'identifier aisément quel groupe aura quelle tendance.

Ces informations peuvent être utiles surtout pour déterminer un synthon au sein des réactifs qui déterminera le mécanisme réactionnel.

Réponse:

Avant de donner quelques groupes caractéristiques, je pense qu'il est important de rappeler ce qui rend une structure de résonance importante (la mésomérie se définit par l'ensemble des structures de résonances à disposition):

- 1) Structures générées par mouvement d'électrons uniquement, sans changer la connectivité et la position spatiale des atomes.
- 2) La structure des molécules doit être en accord avec la résonance proposée (par exemple, une double liaison exige une structure planaire).
- 3) Règle de l'octet respectée sur tous les atomes (exceptions: éléments n'appartenant pas à la première rangée, comme P, S,...)
- 4) un maximum de liaisons
- 5) Charges minimalisées
- 6) Charges négatives sur les atomes les plus électronégatifs, charges positives sur les atomes les plus électropositifs.

Les règles 1-3 sont des règles nécessaires: si elles ne sont pas remplies, la structure de résonance ne peut pas être considérée.

Les règles 4-6 sont des règles de classements: elles permettent d'estimer l'importance de la structure de résonance considérée.

Si tous les facteurs vont dans la même direction, il est facile d'analyser l'importance d'une structure de résonance, mais souvent ce n'est pas le cas. La réactivité peut très bien être expliquée par une structure de résonance mineure, en particulier avec la répartition des charges. En fait, la définition de mésomères donneurs et accepteurs a été introduite par rapport à la règle 6: les donneurs sont des groupes ayant des électrons libres à disposition (le plus souvent des paires d'électrons): par exemple les alcools, les éthers, les amines, les thiols, les halogènes. Les accepteurs sont des groupes capables d'accepter des électrons dans une structure de résonance: les esters, les cétones, les aldéhydes, les nitros, ... Bien sûr, ces groupes ne peuvent exercer leur influence que si les règles 1-3 sont respectées, ce qui dépend de la structure de la molécule.

Pour analyser une réaction, il peut être important d'analyser l'influence de la mésomérie sur le produit de départ (influence sur les charges partielles résultant de l'électronégativité, ce qui va changer la force des nucléophiles et électrophiles), le produit d'arrivée et surtout les intermédiaires réactifs (carbocations, anions,... La règle de Hammond nous dit que les intermédiaires réactifs sont similaires à l'état de transition, la stabilisation de ceux-ci est donc essentiel pour faciliter la réaction).

11.12 Comment déterminer l'énergie des orbitales?

Réponse:

1) Estimation relative de l'énergie des orbitales

L'estimation relative de l'énergie des orbitales est basée sur l'électronégativité. L'électronégativité est définie par l'affinité des atomes pour les électrons (en règle générale, elle augmente quand on se rapproche de l'octet et pour les petits atomes). Cela signifie que plus l'électronégativité est grande, plus les électrons seront stabilisés, plus l'énergie de l'orbitale atomique considérée sera basse. De même, si une orbitale moléculaire contient un atome électronégatif, son énergie sera plus basse (voir énergie relative entre liaisons sigma C-C et C-O dans le cours).

2) Interactions entre les orbitales

L'interaction entre les orbitales est dépendante de trois facteurs clés:

A) Le nombre d'électrons: Idéalement, les orbitales liantes sont pleines et les non-liantes vides pour obtenir une stabilisation maximale. Cela peut par exemple être obtenu en faisant interagir une orbitale pleine (2 électrons) avec une orbitale vide.

B) La superposition géométrique: Une superposition des deux orbitales dans l'espace est essentielle pour une interaction. Plus le volume superposé est grand, plus la stabilisation est grande. Cela augmente la probabilité de délocalisation des électrons, et donc leur stabilité.

C) La différence en énergie des orbitales, estimée selon 1). L'interaction des orbitales de même énergie est idéale. Plus la différence d'énergie est grande, plus l'interaction est faible. La combinaison des règles A et C nous indique donc que les interactions les plus importantes auront lieu entre les orbitales HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), ou en général FMO (Frontiers Molecular Orbital). L'interaction entre HOMO et LUMO donne naissance à deux nouvelles HOMO et LUMO, la nouvelle HOMO est plus stable et la nouvelle LUMO moins stable. Il doit donc avoir un "fit" dans l'espace et dans l'énergie.

L'interaction des orbitales la plus importante en chimie organique est naturellement la formation de liaison covalente (de 80-110 Kcal/mol pour les liaisons sigma). Le modèle des hybridation (voir question 11.4), bien que peu apprécié des théoriciens car il n'explique pas tous les phénomènes de façon satisfaisante, est très intuitif et souvent utilisé en chimie organique. Les règles 2) nous permettent de classer l'énergie des différents types de liaisons: $\sigma < \pi < \text{pair libre}$. La différence entre les liaisons sigma et pi s'explique par le fait que la superposition géométrique des orbitales est moins bonne pour les liaisons pi.

Dans ce cours, nous partons généralement directement des orbitales moléculaires décrivant les liaisons covalentes, car ce sont les petits effets secondaires entre les orbitales des liaisons et celles des paires d'électrons que nous voulons décrire. Ces effets sont beaucoup plus petits (par exemple 1.2 Kcal/mol pour l'effet anomérique), mais sont essentielles pour comprendre la structure et la réactivité des molécules en chimie organique. Pour décider si une interaction est importante ou non, il est important de pouvoir les classer qualitativement en utilisant les règles ci-dessus.

Il est également important de constater que le modèle des orbitales simplifié utilisé marche bien uniquement pour les liaisons covalentes (très fréquentes en chimie organique!). Dans les liaisons ioniques, la stabilisation par effet Coulomb (électrostatique + -) est décisive.

11.13 Qu'est-ce que l'on entend par axe de chiralité?

Réponse:

Certaines molécules n'ont pas de centre de chiralité, mais ont une symétrie axiale.

Malheureusement, le terme "axe de chiralité" est souvent employé de manière confuse. Dans ce cours, il désigne l'axe qui est utilisé pour nommer la molécule selon la nomenclature R et S. Il contient le plus possible d'atomes et de liaisons et correspond à la distortion dans une dimension qui fait perdre la symétrie tétraédrique. Deux cas concrets sont l'allène et les binaphthyls. Pour l'allène, l'axe de chiralité se trouve sur les 2 doubles liaisons. Pour le binaphthyl, le long de la liaison qui lie les deux groupes aromatiques et dont la rotation est bloquée.

Il ne faut pas confondre l'"axe de chiralité" avec l'axe de symétrie C₂ souvent présent dans ces molécules!