

LC 40 - Regioselectivité

Niveau L3

Prerequis

- * Selectivité
- * Hydrogenation
- * Enaltes
- * Theorie HSAB
- * Orbitales moléculaires
- * Contrôle cinétique / thermique
- * Notion nucléophile / électrophile
- * Géométrie stérique
- * Réaction protée either syn/anti
- * Utilisation d'outils

Bibliographie

- * Carey Tome 2
- * Drouin
- * Kocienski
- * Dorephth PC / PC *

Introduction Pédagogique

- * Cours de niveau L3 dans une séquence sur la Synthèse Totale, en effet demande beaucoup connaissance et recul sur chimie
- * Vient après cours sur forma: Liaison CC et amarrage $\pm$ fonctionnel, on suppose que les élèves connaissent déjà toutes les réactions dans ce cours
 - ↳ on fait le choix de ne pas écrire de mécanismes car ils sont déjà connus
- * On a fait le choix dans ce cours de ne pas introduire la notion de sélectivité on suppose que les élèves la connaissent déjà
- * Le but est de donner les clés aux élèves pour comprendre pourquoi on a de la sélectivité, ce qui l'influence et comment on peut la contrôler
- * On a fait le choix de parler de contrôle thermo et cinétique, on suppose que les élèves sont au point avec ainsi qu'avec les OR et les notions de nucléophile et électrophile
- * On suppose la théorie HSAB connue, et nous en va chercher à aller plus loin et s'en servir pour étudier la régiosélectivité
- * Ici le but est de rationaliser certaines choses qu'ils ont déjà vu et de leur donner des outils pour pouvoir construire une stratégie de synthèse la plus efficace possible
- * On a fait le choix de ne pas aborder les réactions sur les aromatiques car ce sera fait dans un autre cours
- * Ne certaines réaction comme l'hydratation et l'hydroboration, on suppose que cela a déjà été vu dans l'année précédente
- * Difficulté: on fait appel à beaucoup de notions différentes et ne pas se mélanger avec les différents contrôles
 - ↳ effort de bien le faire dans l'ordre et faire des rappels pertinents
- * TD: prévoir des sélectivité sur des réactions, voir des modèles d'approche
 - ↳ ouverture stéréosélectivité et début Synthèse Totale
- * TP: Organomagnétique sur enone

Introduction

- * Quand on a fait l'hydrogénation des alcènes en L2 on a vu que la réaction se faisait sur la liaison la π encombrée (projo)

Objectif : Connaître les paramètres influençant la régiosélectivité
et savoir } prédire une régiosélectivité
 } contrôler

Transition La première question qui va se poser pour étudier une réaction c'est de savoir si elle est en contrôle thermodynamique ou cinétique car ça peut avoir une grande influence

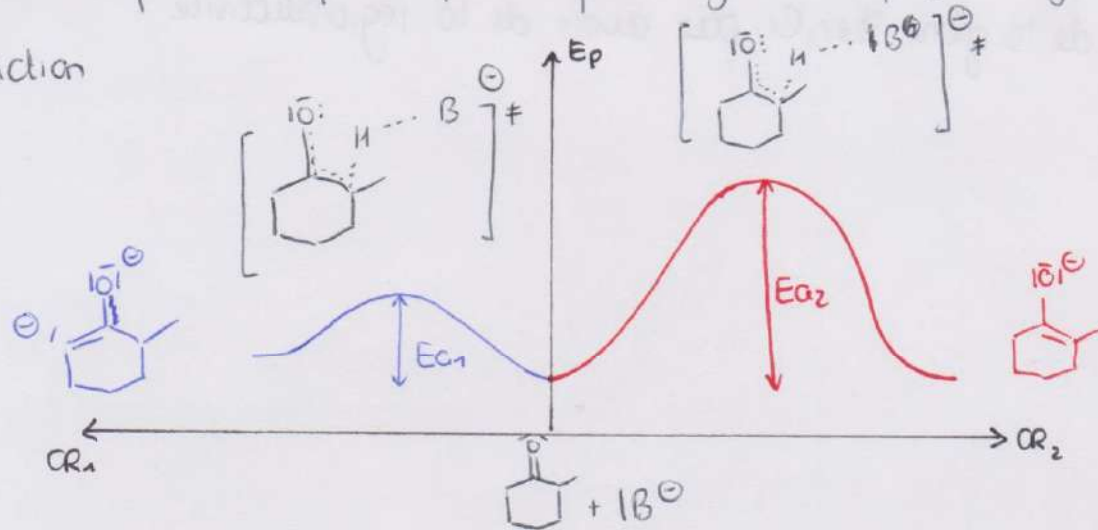
I. Contrôle cinétique ou thermodynamique ?

* On va prendre une réaction que vous connaissez déjà, qui est la formation d'un énolate (projo)

↳ mais quelle proportions je vais avoir pour chacun des produits

↳ c'est bien un problème de régiosélectivité ici

* Pour bien comprendre ce qu'il se passe il faut regarder le profil énergétique de la réaction



* Dans le cas 1 le produit est moins stable car la double liaison formée est $\ominus$ substituée (règle de Zaitsev)

* Dans le cas 2 l'énergie d'activation est plus grande car le proton est moins accessible à cause de la gêne stérique

↳ Normalement en contrôle cinétique on devrait obtenir le produit qui se forme le plus rapidement soit le produit 1

↳ En contrôle thermo on obtient le $\ominus$ stable soit le 2

* Projo : avec une base forte à basse T° et tps court $\Rightarrow$ contrôle cinétique

↳ on a bien le produit 1 majoritaire

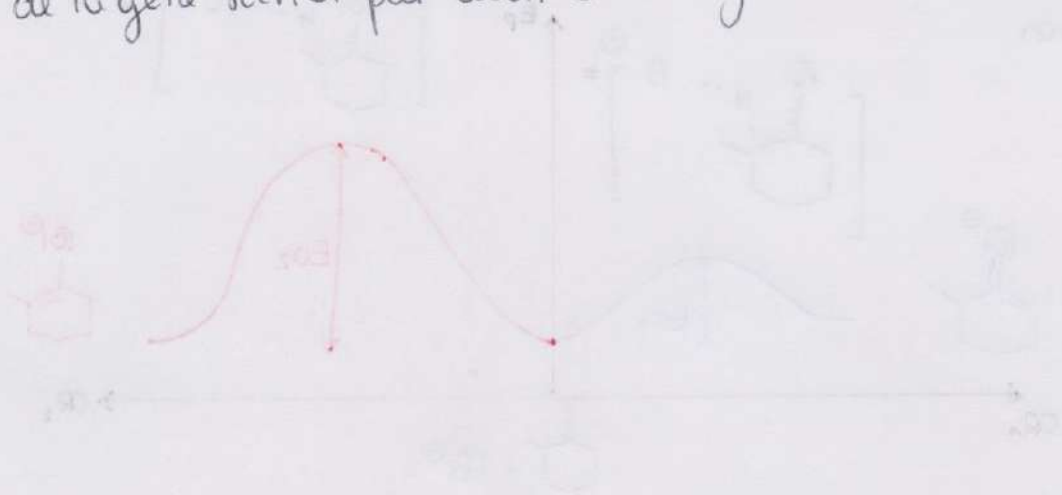
* Projo : avec une base faible, à haute T° , et tps long $\Rightarrow$ contrôle thermo

↳ on a bien le produit 2 majoritaire

Transition : On a vu qu'en changeant la base qu'on utilise et les conditions opératoires on pouvait se placer en contrôle cinétique ou thermique et on obtenait deux régioisomères différents

Mais par le produit ~~thermodynamique~~ cinétique on a dit que la barrière énergétique était si faible car il y avait moins de gêne stérique

↳ On va voir ~~si c'est le seul~~ comment en contrôle cinétique on peut se servir de la gêne stérique par avoir de la régiosélectivité



II - Contrôle cinétique

A - Contrôle Sterique

* En fait quand on est en contrôle cinétique c'est l'énergie de l'état de transition qui est importante

* Il existe une équation qui permet d'avoir cette énergie en fonction de plusieurs paramètres

↳ **Progo** : c'est l'équation de Klopman Salem

* C'est compliqué mais on peut la réécrire plus simplement

$$\Delta E = E_{\text{sterique}} + E_{\text{charges}} + E_{\text{orbitales}}$$

* En fait en contrôle cinétique il y a 3 contributions qui peuvent jouer sur la régiosélectivité en fonction du contrôle sous lequel on se place

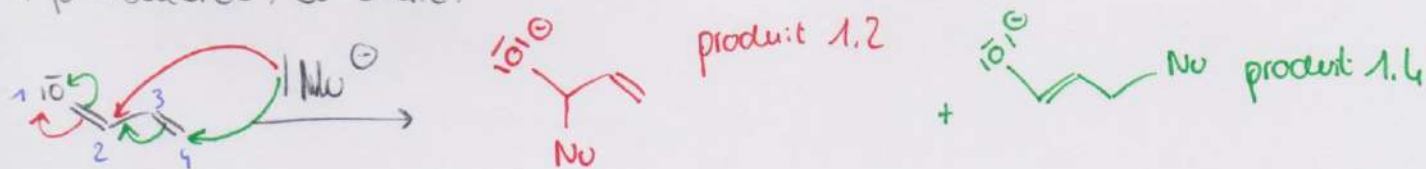
* Donc cette partie on va juste voir un exemple de régiosélectivité influencée par le facteur stérique car vous êtes déjà familiers avec

* **progo** : Quand on va faire une réaction avec un composé silylé pour former un éther silylé vous devez déjà voir que si il est encombré, il va venir réagir avec l'alcool le moins encombré. $\Rightarrow$ on peut contrôler la régiosélectivité en choisissant le bon réactif

* Transition : Le contrôle stérique on connaît bien, mais la question c'est plutôt comment est ce qu'on fait pour contrôler la sélectivité si on est pas sous contrôle stérique

B. Contrôle orbitalaire ou de charge

* On va prendre comme exemple l'addition d'un nucléophile sur une cétone α, β insaturée, ou énone.



* On a 2 produits possibles, on va chercher comment on peut en obtenir un majoritairement.

* Par ça il faut déjà comprendre pourquoi on attaque en 1.2 ou 1.4

* **Projo** Si on regarde les orbitales de l'énone on va essayer de comprendre pourquoi

↳ l'énone a un rôle d'électrophile, on regarde donc sa basse vacante

* Le coefficient de l'orbitale est plus gros sur C_4 que C_2

↳ en contrôle orbitalaire on va avoir le produit 1.4

* La charge est $\oplus$ importante sur C_2 que C_4

↳ contrôle de charge on aura le produit 1.2

* Note: c'est en fait la théorie HSAB, le site 2 est dur le site 4 est mou

* On peut choisir le réactif par avoir la régiosélectivité (**projo**)

↳ Organomagnésien est petit et très polaire $\Rightarrow$ contrôle de charge (ou dur)

↳ Organo cuprate: gros et peu polaire $\Rightarrow$ contrôle orbitalaire (ou mou)

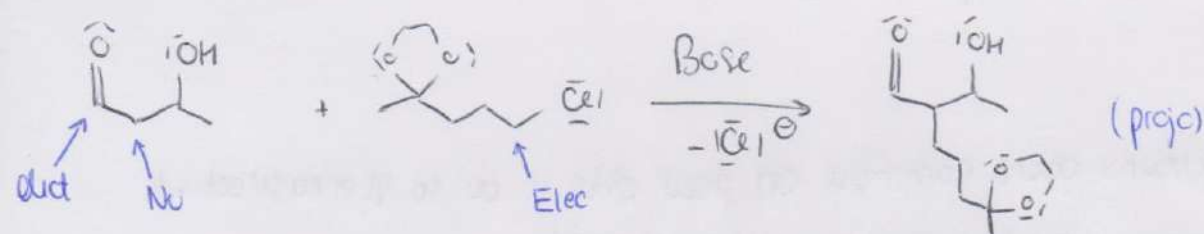
Transition: On a vu qu'en choisissant le bon réactif on pouvait avoir un contrôle de charge ou orbitalaire, mais est-ce qu'on peut changer la régiosélectivité autrement

III - Changer la regioselectivité

* Parfois quand on fait des synthèses on ne peut pas choisir de changer le réactifs car on vient de passer 10 étapes pour l'avoir, et on ne peut pas contrôler la regioselectivité avec les conditions expérimentales

* Il nous faut trouver une autre solution.

* Prenons l'exemple d'un aldéhyde qu'on voudrait coupler avec un halogénéalcane



* Mais ce n'est pas le produit que je veux, j'aurais voulu le produit avec le couplage sur le carbone 1 (projo)

↳ ma seule possibilité c'est de changer la réactivité de l'aldéhyde pour avoir un carbone nucléophile et pas électrophile

* projo en faisant réagir l'aldéhyde avec le dihydride on va pouvoir changer la réactivité et rendre le carbone 1 nucléophile

↳ puis on peut cliver le dihydride (projo)

* Finalement en ~~en~~ faisant une réaction préliminaire on arrive à changer la réactivité du carbone et on peut ainsi contrôler la réactivité

↳ mais comme on fait 3 étapes au lieu d'une on perd du rendement, à éviter si possible

↳ dans ce cas on aurait pu passer par un organométallique mais ce sera pas toujours le cas

Conclusion

* Dans ce cours on a vu qu'on pouvait contrôler la régiosélectivité de plusieurs façons

↳ Conditions opératoires $\Rightarrow$ contrôle thermo ou cinétique

↳ choix réactif plus ou moins encombré $\Rightarrow$ gêne stérique

↳ choix réactif par contrôle orbitalaire ou de charge

↳ réactions intermédiaire par changer une réactivité et avoir une nouvelle régiosélectivité

* On verra au prochains cours comment on peut obtenir de la stéréosélectivité par pouvoir aller encore plus loin dans les synthèses totales