

LC-L1 - Steréoselectivité

Niveau L3

Prerequis

- * Profil réactionnels
- * Contrôle cinétique
- * Sélectivité
- * Olfina^s Peterson
- * Elimina^s (E₁ et E₂)
- * Règle Irelande
- * Endates
- * Aldolisa^s
- * Réduction cétones
- * Stéréochimie

Organocatalyse au lieu II ?

Bibliographie

- * Drawin

Introduction Pédagogique

- * Cours niveau L3, car il demande d'avoir beaucoup de recul sur la chimie et il faut appeler à beaucoup de notions
- * Dans une séquence sur la Synthèse Totale, les élèves ont déjà vu la Stéréochimie et sont au point dessus
 - ↳ On aura déjà fait la création du squelette carboné, l'aménagement fonctionnel et l'analyse rétrosynthétique
- * Le but est de faire comprendre l'importance de la Stéréochimie et de lui donner des outils pour comprendre et contrôler la sélectivité
- * On ne pourra pas faire toutes les réactions intéressantes dans ce cours, certaines seront vues en TD
- * On suppose que les élèves connaissent déjà toutes les réactions que l'on va aborder dans ce cours, on ne s'appesantira pas sur les mécanismes, on fait plutôt le choix de regarder les géométries d'approche et les facteurs influençant
 - ↳ on suppose que les élèves sont au point avec le contrôle cinétique et les profils réactionnels, on passera vite dessus pour expliquer la sélectivité par la gêne stérique
- * On a choisi de faire une partie sur Zimmerman Traxler, mais on ne parlera pas des modules de Felkin-Anh et Cram chélate en TD
 - ↳ On aura besoin que les élèves soient familiers avec le module d'Ireland pour savoir si on a un excès de (Z) ou (E)
- * La difficulté majeure sera de bien comprendre comment approcher les réactifs (vision dans l'espace) et quelles sont les interactions qui privilégient une géométrie
 - ↳ schéma au tableau pas à pas + proje
- * On a fait le choix de ne pas se limiter qu'à la sélectivité due à l'approche par faire comprendre à l'élève que les conditions opératoires ont un rôle et que la connaissance des mécanismes est importante

* TD: Felkin-Ahn, allylation Roush, Sharpless

* TPE: Wittig avec carac ed

Comphre reduction $\rightarrow$ caracterisation des stereoisomeres

* Organocatalyse par ouvrir sur la catalyse asymetrique et la synthese

asymetrique qui sera le cours suivant

Introduction

- * Dans les cours précédents on a vu comment on pouvait construire le squelette carboné d'une molécule et comment obtenir les fonctions qu'on souhaite
- * Avec toutes les réactions connues on a vu comment on pouvait mettre en place une stratégie de synthèse
- * Mais un aspect très important dont on n'a pas parlé c'est la stéréosélectivité, en effet quand on fait une réaction on peut obtenir différents stéréoisomères
- * Dans le corps humain les récepteurs biologiques sont sensibles à la stéréochimie des molécules
- ↳ **propos** : par exemple $\left. \begin{array}{l} \text{(R) limonène à une odeur d'orange} \\ \text{(S) } = \text{ " de pin} \end{array} \right\} \text{ pas très grave}$
- ↳ (R)-thalidomide : anti-vomitif pour femmes enceintes
- ↳ (S)-thalidomide : tératogène

⇒ Nécessaire d'avoir de la stéréosélectivité dans les synthèses

Objectif : Savoir comment on peut contrôler la stéréosélectivité

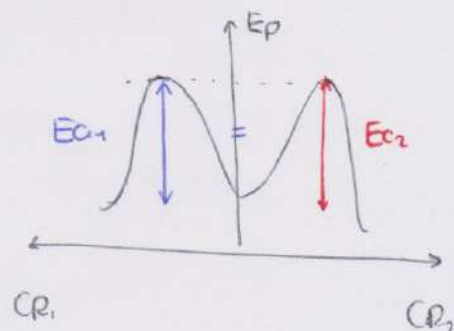
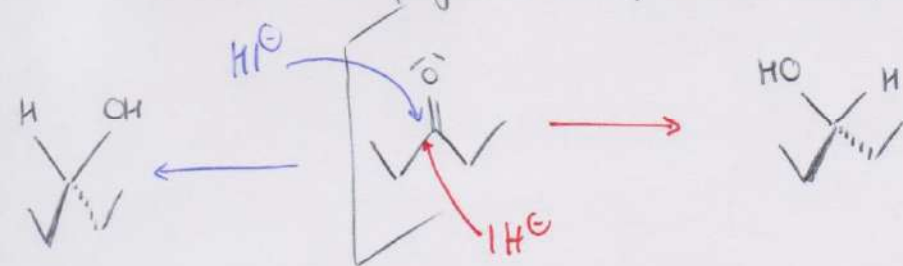
Transition : La stéréosélectivité c'est le fait d'obtenir majoritairement un stéréoisomère à l'issue d'une réaction

- ↳ Vous savez que si il n'y a aucune source de dissymétrie dans tous les réactifs on ne pourra pas avoir de stéréosélectivité
- ↳ il nous faut de la dissymétrie : première source : gêne stérique

I - La gêne stérique

* Pour étudier ça on va prendre l'exemple de l'attaque d'un hydruure sur un carbonyle

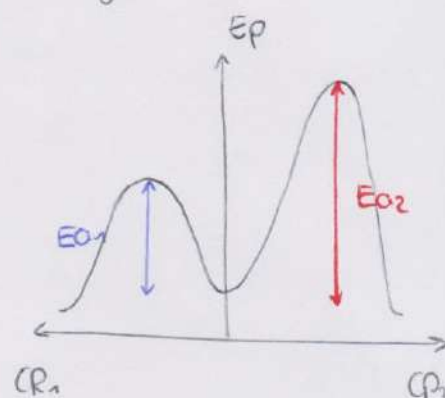
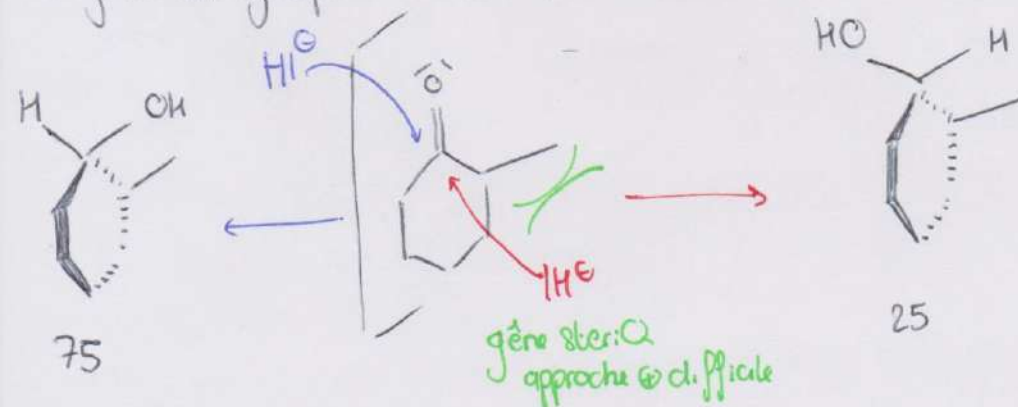
↳ Si la molécule est parfaitement symétrique il n'y aura aucune sélectivité



↳ Obtention des produits 50:50

* Mais si on ajoute de l'asymétrie dans le milieu avec de la gêne stérique

↳ juste un groupement méthyle d'un côté



↳ La gêne stérique permet d'induire de la stéréosélectivité, et nous en va pouvoir s'appuyer dessus pour obtenir de la stéréosélectivité

* On va même pouvoir choisir des réactifs encombrés pour augmenter la gêne stérique et donc la sélectivité

↳ projo : Sur le camphre, l'attaque par au dessus est gênée par le pont carboné et quand on augmente la taille du réactif on augmente la sélectivité

Transition : On a vu qu'on pouvait avoir de la sélectivité grâce à la gêne stérique, mais on peut aussi en avoir en changeant de réactif,

II. Influence des réactifs

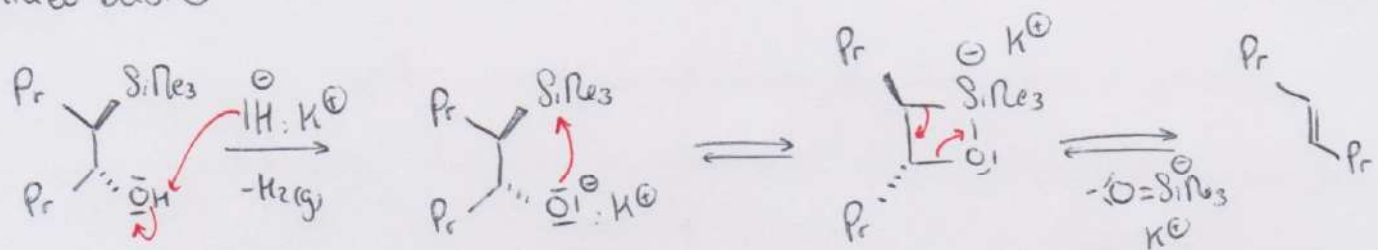
* Souvent pour bien comprendre comment on peut avoir de la sélectivité, il faut connaître et analyser le mécanisme

* Par certaines réactions, en fonction des réactifs on peut passer par différents mécanismes

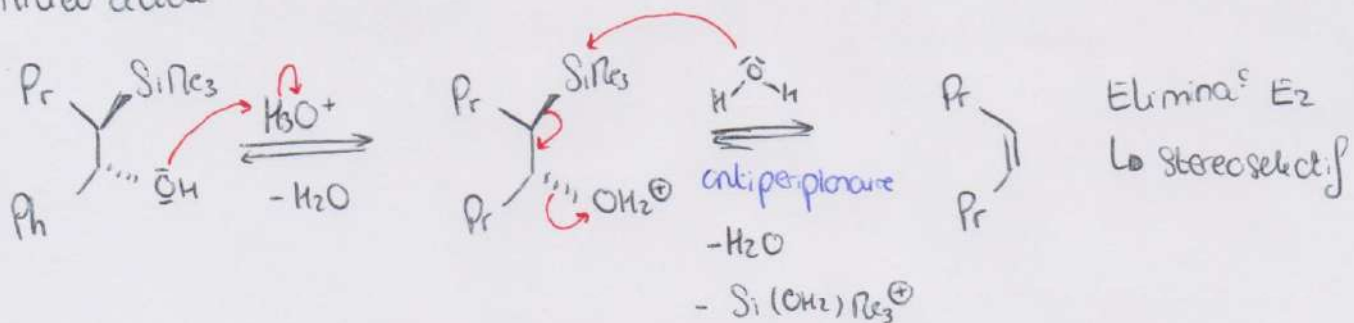
* C'est le cas par exemple de l'oléfination de Peterson (projo)

↳ Si on est en milieu acide ou basique on n'obtiendra pas la même diastéromère, et pour bien le comprendre il faut regarder le mécanisme

* Milieu basique



* Milieu acide



* Ici en comprenant le mécanisme, on voit que si on choisit les bonnes conditions opératoires on peut obtenir sélectivement le bon diastéromère

Transition : On va maintenant voir qu'il faut en plus de comprendre le mécanisme

comprendre comment approchent les réactifs pour comprendre la stéréosélectivité

III - Modèle d'approche

A. Modèle de Zimmerman Traxler

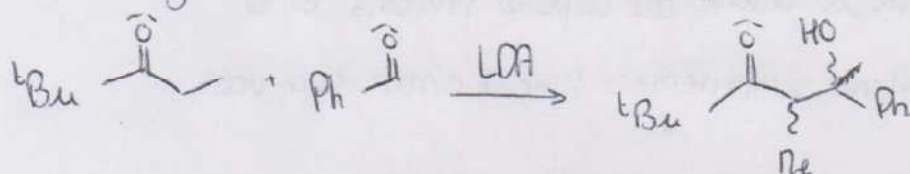
* Dans cette partie on va regarder une réaction que vous connaissez déjà et qui est très importante en Synthèse Totale

* projo l'aldolisation

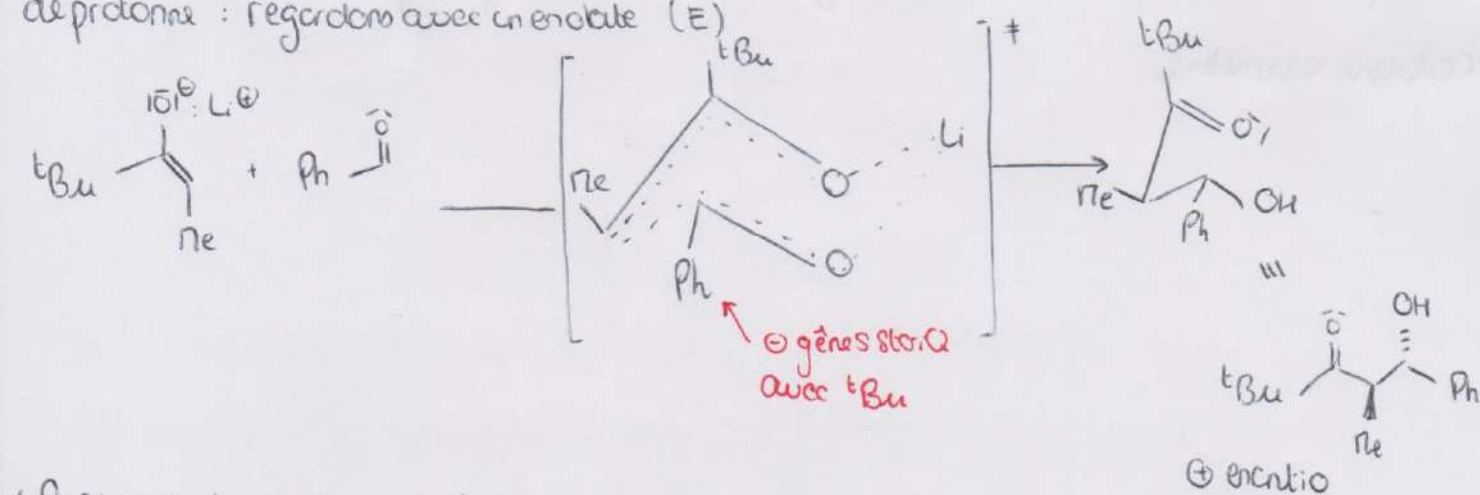
* On peut voir qu'on a de la stéréosélectivité dans cette réaction, pour l'expliquer il faut regarder l'approche des réactifs et l'état de transition

↳ on passe par un cycle à 6 centres, on appelle ce modèle le modèle de Zimmerman Traxler

↳ On va regarder une réaction plus simple pour bien comprendre



* Comme vous l'avez déjà vu on peut former un énantiomère (Z) ou (E) quand on déprotonne : regardons avec un énantiomère (E)



* Avec l'approche de l'autre côté on obtient l'autre énantiomère (projo)

Transition : Avec le modèle d'approche on peut rationaliser la diastéréosélectivité mais on aimerait pouvoir obtenir de l'énantiosélectivité

B. Utilisation de copules chirales

* Evans a mis au point des produits que l'on appelle des oxazolidinones, et qui n'ont pas le même encombrement sur leurs deux faces (projo)

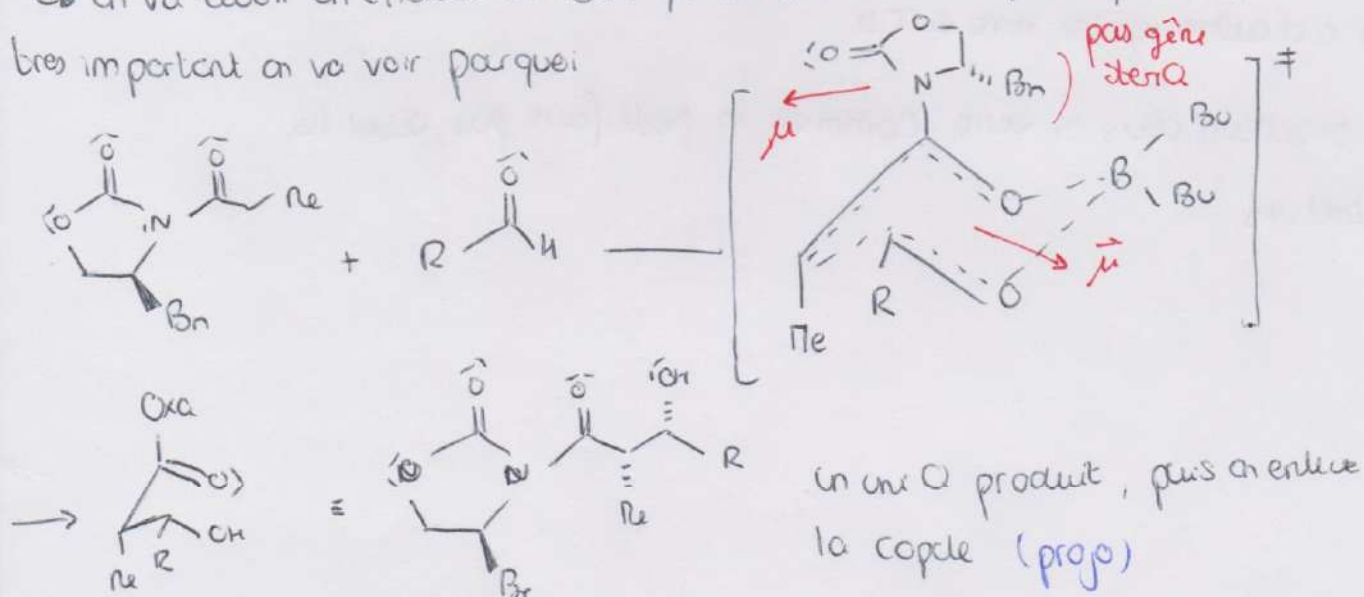
* On peut ajouter ces composés sur des groupement carbonyles, et en purifier après la réaction (projo)

↳ on les appelle des copules car elles ont eu quasiment un intérêt par une réaction, le but étant d'introduire de l'asymétrie par avoir un produit énantiomère

* **projo** : en utilisant cette copule on arrive à obtenir un seul énantiomère

↳ comment peut-on le rationaliser ? Il faut regarder l'approche

↳ on va avoir un endate de Bore qui ne se coordonnera que 2 fois c'est très important on va voir pourquoi



* On peut voir que si on avait un hétéroatome pouvant faire 3 coordination on aurait plus minimisés des moments de polarisation mais coordina^s (projo)

Conclusion

* On a vu que la stéréosélectivité était très importante dans la synthèse de molécules

↳ en effet le corps est sensible à la stéréochimie

* On a vu qu'elle pouvait être contrôlée par le gène *sterO* et par les conditions opératoires

* Mais comme on a vu avec le dernier exemple, même avec des molécules symétriques

Si on comprend bien l'approche des réactifs on peut rationaliser la sélectivité

* On est même allé plus loin : en utilisant des copules chirales et le bon contre-ion on peut même obtenir sélectivement l'énantiomère qu'on veut

* En TD on verra d'autres exemples et d'autres modèles d'approche

* On ira plus loin au prochain cours en regardant comment on peut faire de la catalyse asymétrique

