

Sélectivité en synthèse organique

Niveau : L3

Prérequis :

- Stéréochimie statique (stéréodescripteurs, prochiralité) (L3?)
- Excès énantiomérique
- Notion d'orbitales moléculaires, théorème de Fukui (L2)
- Addition nucléophiles sur les carbonyles (aldolisation), angle de burgi-Dunitz ?
- Contrôle thermodynamique, contrôle cinétique (L2)
- Profil réactionnel, postulat de Hammond (L1)
- Conformation chaise, interaction 1,3-diaxiales (L1)
- Gène stérique (L1)
- Réaction de chimie organique (Diels-Alder, Aldolisation, Substitution électrophile aromatique, (Licence)

Biblio : BUP 925, ICO, Cours Philippe Maurin, Kurti

Introduction pédagogique :

Notion de sélectivité est abordée dès la première année de Licence. Ici on va faire un cours niveau L3, comprendre cette sélectivité à l'échelle moléculaire. Dans une séquence sur la stratégie de synthèse. Ici sélectivité dynamique, on traite seulement une partie dans cette leçon.

A la suite, cours sur caractérisation de la stéréochimie de molécules et la séparation notamment d'énantiomère.

Niveau L3 car raisonnements sur les états de transitions + élèves doivent avoir déjà un certain recul vis à vis de notions qui peuvent être difficile comme la notion de contrôle thermodynamique et cinétique ou encore l'interprétation des profils réactionnels.

But du cours : Mieux comprendre certaines réactions + rationalise résultats connus comme sélectivité de la Diels-Alder

Très large on se restreint à régio et stéréo:prédiction et exemple de stratégie de synthèse : utilisation de copule et catalyseur

Difficultés : Introduction de modèle : vision dans l'espace : schéma claire + méthode détaillée

TD : Réutilisation du modèle de Zimmerman-Traxler + introduction du modèle d'Ireland pour voir sélectivité sur la formation des énolates.

TP : Fridel-Crafts

Introduction

Enjeu de la synthèse organique, produire des molécules d'intérêt, ex médicament. Molécule souvent complexe avec synthèse à grand nombre d'étape.

Problème, on peut voir que certains réactions peuvent engendrer différents produits :

Slide : Exemple Diels-Alder : 8 produits possibles

On veut isoler des produits avec bon rendement, solution : augmenter la sélectivité des réactions.

Sélectivité :

Définition terme en comparant certains produits

Régiosélectivité: Formation préférentielle, dans une réaction chimique, d'un régioisomère plutôt qu'un autre

Stéréosélectivité : Formation préférentielle, dans une réaction chimique, d'un stéréoisomère plutôt que l'autre

Lorsque les stéréoisomères sont des énantiomères, le phénomène est appelé énantiosélectivité.

Si diastéréoisomère → diastérésélective

On va voir comment la prédire sélectivité et enfin comment la contrôler.

Objectifs :

- Savoir prédire la sélectivité d'une réaction à l'aide de modèle de réactivité
- Savoir comment on peut contrôler la sélectivité d'une réaction

I. Prédire la sélectivité

A. Régiosélectivité : SEAr

Friedel-Craft Cf TP

Anisole + chlorure d'isobutanoyl

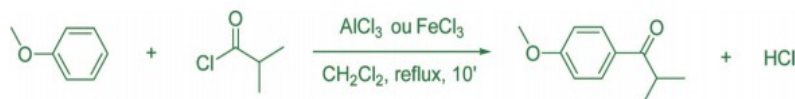


Figure 1 : Équation de la réaction de Friedel-Crafts.

Rendement ~80%

Hautement régiosélective.

On pourrait obtenir les régioisomère para, ortho et méta, pourquoi on obtient seulement le para ?

Le groupement méthoxy étant mésomère donneur, il oriente la substitution en position ortho et para.

Faire forme mésomère de de l'intermédiaire de Wheland. (Au moins une au tableau et autre sur slide)

Pourquoi plus para que ortho ? Gène stérique

Le produit acylé étant désactivé par rapport au substrat, seule la monoacylation est observée.

B. Aldolisation et modèle de Zimmerman Traxler

Bilan Aldolisation sur slide : énolate de lithium + aldéhyde

On voit qu'on peut obtenir 4 produits différents.

On observe que les deux énantiomères syn sont majoritaire, pourquoi ?

Il faut regarder l'état de transition : état de transition à 6 centres

Modèle de Zimmerman Traxler + slide Méthode

On le fait au tableau

On obtient : le syn

Il n'y a pas d'activité optique dans les réactifs donc il n'y en aura pas dans les produits. Donc on obtient aussi son énantiomère

II. Contrôler la sélectivité en synthèse

A. Utilisation d'une copule chirale

On reprend l'aldolisation mais on veut un seul énantiomère : utilisation d'une copule d'Evans → inducteur chirale.

Slide Zimmerman Traxler. Enolate de bore

On cherche à minimiser le moment dipolaire et on regarde quel est l'état de transition où il y a le moins de gêne stérique.

Slide : Synthèse de la bleomycine A .

B. Augmenter la sélectivité d'une réaction / Utilisation d'un catalyseur chirale

Retour sur l'exemple de l'intro : Diels-ALder ICO p246 exemple 4, 8 produits possibles. (toujours les énantiomères)

Problème de régio et stéréosélectivité

- Sans catalyseur :

Légère régiosélectivité, pourquoi ? Contrôle frontalier, Théorème de Fukui on regarde les OF :

Hulis. Lobe plus gros, explique légère sélectivité, dessin de l'approche des réactifs.

Séréosélectivité : rappel : Contrôle frontalier, interactions secondaires : règle de l'endo. Produit endo majoritaire

Sélectivité pas suffisante, il faut augmenter la différence de taille des lobes.

- Avec catalyseur achiral :

On peut utiliser l'effet de la complexation sur la taille des lobes.

Exemple avec l'acroléine utilisée comme modèle du diénophile. Dans le cas de l'acroléine l'effet de la pronation (modèle de l'interaction avec l'acide de Lewis) a été quantifié.

→ Forte diminution de la valeur absolue du coefficient sur l'atome de carbone lié au carbonyle (BV) (C3) → quasi disparition de l'interaction liante entre ce carbone et le diène à l'approche de l'état de transition.

→ Régiosélectivité devrait être renforcé.

On observe bien ça expérimentalement (Slide) rapport passe de 1,2 à 3

On voit que ça améliore aussi la stéréosélectivité : endo/exo passe de 6,7 à 22,3

Pourquoi ?

Augmentation de la valeur du coefficient sur le carbone du groupement carbonyle → plus grande interaction secondaire → meilleure sélectivité(Slide)

Si on veut maintenant séparer les énantiomères ?

- Avec catalyseur chiral :

Slide catalyseur acide de Lewis chirale + Bilan ICO p 248

Slide attaque

Utilisation : synthèse de la prostaglandine (slide)

Conclusion :

Bilan

Ouverture chimiosélectivité ex : époxydation de Sharpless