

Sélectivité

(1)

Niveau L3

Bibliographie : cours P. MAURIN.

Pré-requis

- formation d'énolate [22]
- réaction d'aldolisation (croisée) [22]
- régiosélectivité, contrôle ES et K [22]
- stéréosélectivité diastérique, énantio. [21]

Leçon placée en L3 pour amener les élèves à comprendre les stratégies développées en synthèse totale où la stéréochimie est primordiale.

Fil rouge choisi : l'aldolisation croisée, de la formation de l'énolate à l'aldolisation en synthèse.

Les approches possibles :

- I / "Formation de l'énolate" ou stéréochimie de l'énolate

A/ Définir
B/ Moduler

- II / Stéréosélectivité de la formation de l'aldol

A/ Définir
B/ Moduler

ou :

- I / Définir et rationaliser la stéréosélectivité

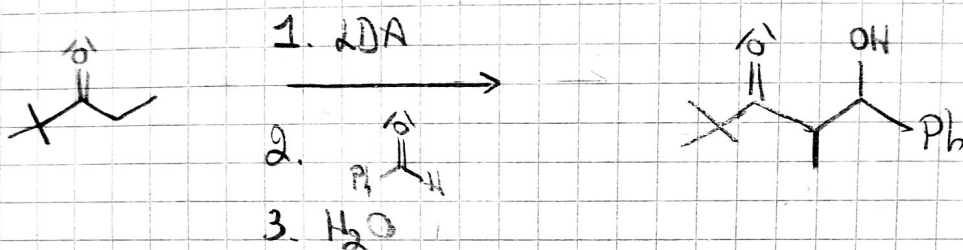
A) Enolate de Lithium
B) Aldolisation

- II / Augmenter et contrôler la stéréosélectivité

A) Agents dissolvants
B) Enolate de Base
C) Vers l'asymétrie.

Introduction élèves

Vous avez vu en L2 la réaction d'aldolisation :



Très bien, formation d'un aldol, réaction essentielle en synthèse car formation d'une liaison C-C.

Projet synthèse du swinholidol A, NICOLAU II p 59.

Couplage de 2 molécules complexes • utilisation d'un composé basique
• obtention d'un composé "anti"

Rappel - Stéréosélectivité formation préférentielle d'un diastéréoisomère p/aux autres au cours d'une réaction

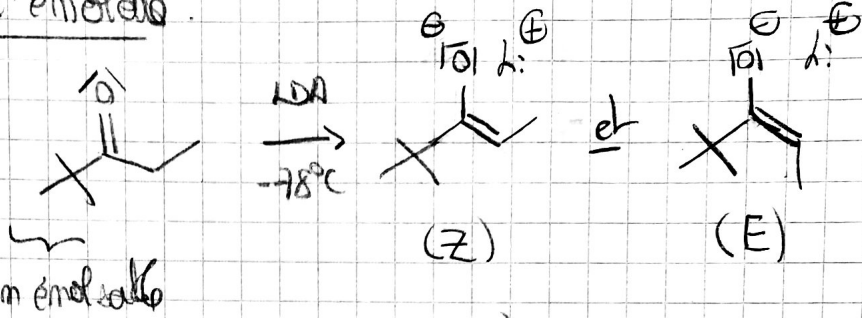
Ici : diastéréosélective (que du anti) et en petite enantiométrie (rapport 1.5 : 1).

Objectif : décrire et rationaliser la stéréosélectivité d'une réaction ; en connaître les leviers de contrôle.

I / Décrire et expliquer la stéréosélectivité.

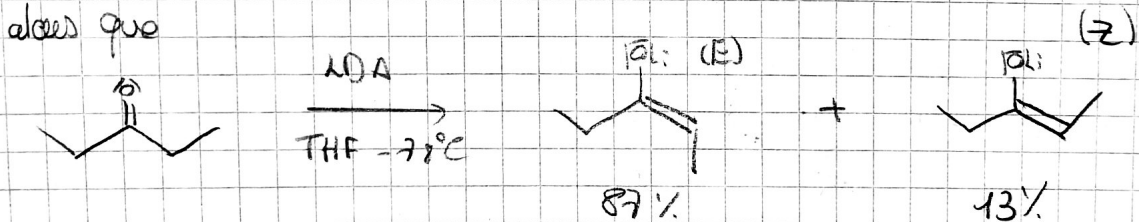
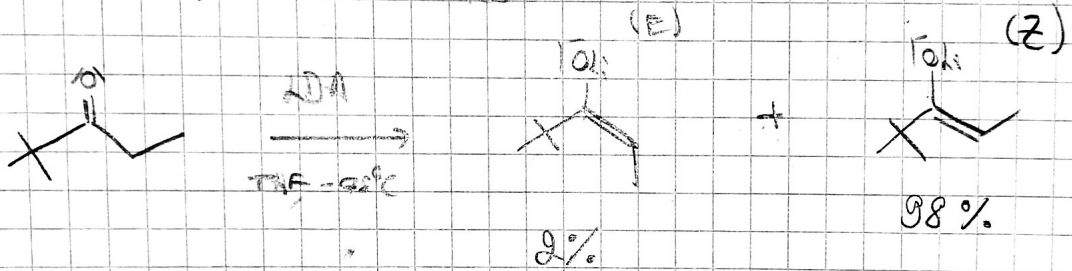
A) Dès la formation de l'énolate.

Retour au carbone simple:



(Rang : ici, pas de rég. sélectivité, mais ça court par.)

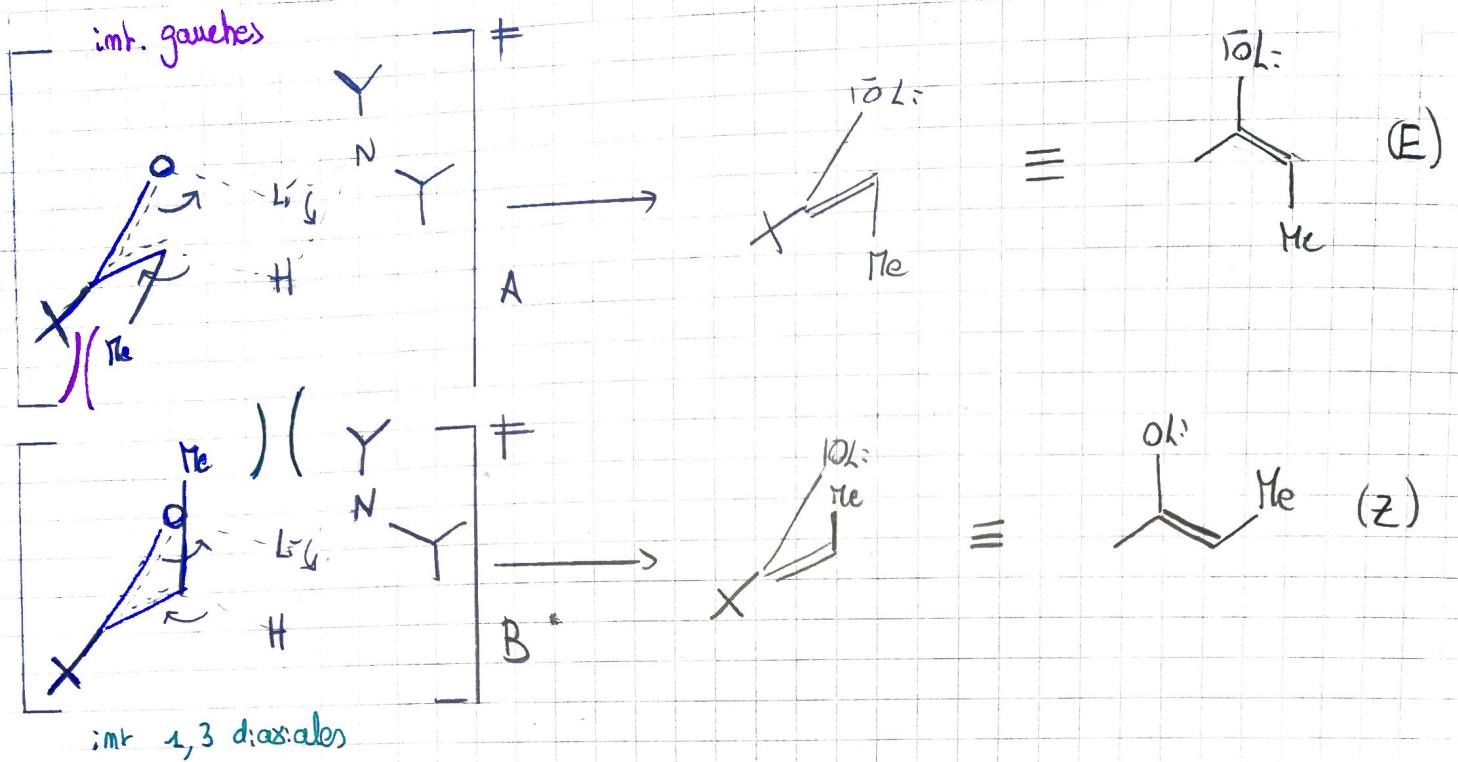
les données sont les suivantes



Comment l'expliquer ? Quel rôle des groupements de la chaîne ?

\rightarrow Modèle d'Ireland : contrôle cinétique, ET (précise).
 état de transition à 6 centres (stabilisé, pseudo-chaîne)

Deux états de transition



À cause du groupement $t\text{Bu}$, très volumineux, les int. gauches sont \oplus déstabilisées que les int. 1,3.

→ cela dépend toujours des substituants mais aussi de la base

Mais ici, l'ET \neq $\left. \begin{array}{l} \textcircled{A} \text{ est défavorisé,} \\ \textcircled{B} \text{ est favorisé} \end{array} \right\} \Rightarrow$ isomère (Z) majoritaire

Si le groupement R^1 en lieu et place de $t\text{Bu}$
 est volumineux : (Z)
 est petit : (E).

Par ailleurs, cela m'explique pas la formation des diastérisomères métriques → il me s'agit que d'une première étape.

Stéréosélectivité

(II)

B) Approche des réactifs

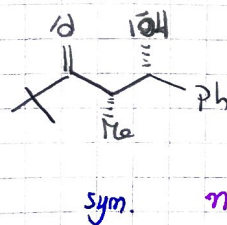
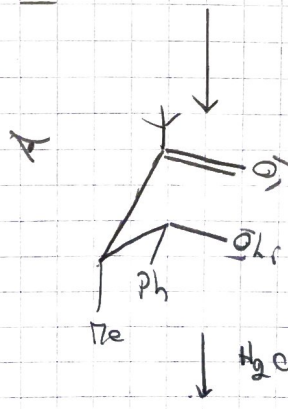
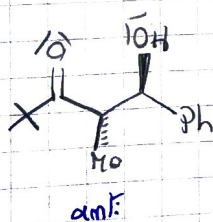
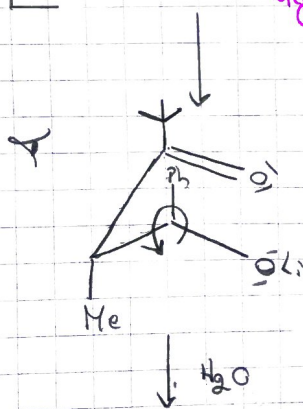
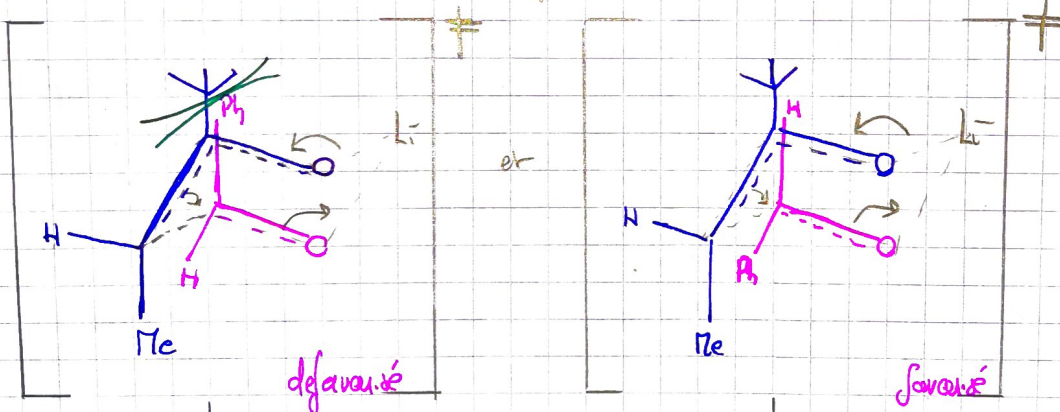
On a expliqué précédemment avec obtenu le mélange (Z)



Comment décrire l'approche avec Ph-C(=O)Me ?

Utilisation du modèle de **ZIMMERMAN-TRAXLER** (l'état de transition est précisée, on regarde l'approche des réactifs).

Lui aussi à 6 centre : pseudo chaise



déplacement zig-zag

Bien sûr, l'approche opposée est possible (aldéhyde à l'avant) et même aux énantiomères.

De même le même renommement est même sur l'énolate (E) or peuvent d'être

(E) donne anti-
(Z) donne sym.

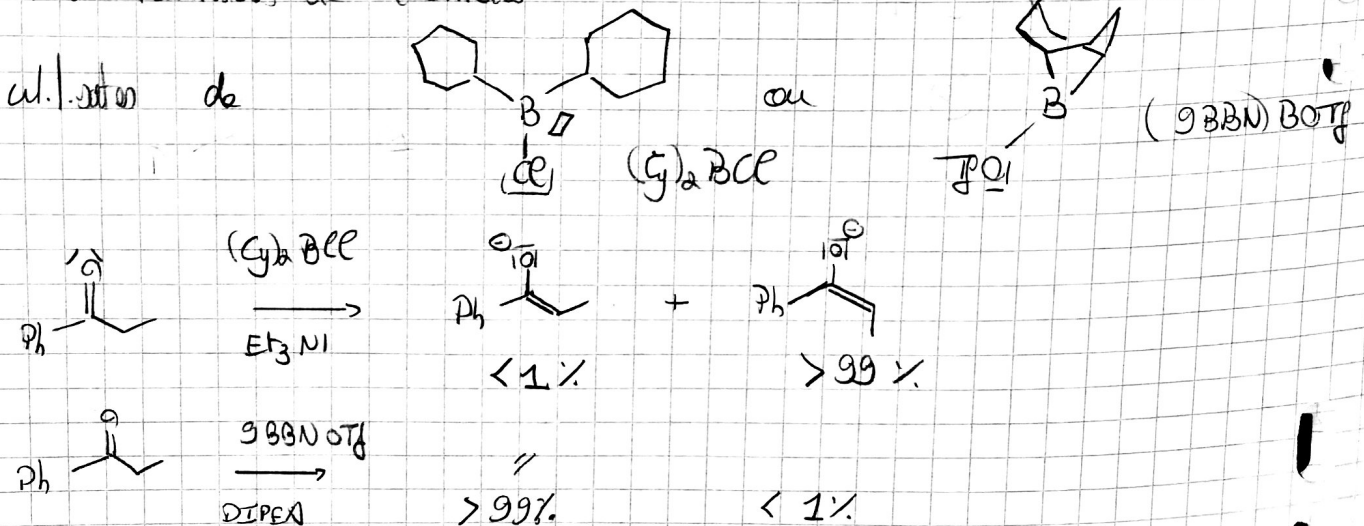
Mais si l'on revient à la synthèse totale, on ne veut pas le sym mais l'anti. Or, si l'énolate de Base doit former comme l'énolate de lithium, son énolate est le (Z) et donc le couplage sym !

→ Modulation et contrôle de la stéréosélectivité.

II Augmenter et contrôler la stéréosélectivité.

A) Util. syst. am. des bases.

1. Formation de l'énolate



Se comprend en dessin. R-OB(Cy)₂ et R-OB(9BBN).

On voit donc ici l'utilité de $B(Cy)_2Cl$
→ obtenir l'émolète (E) pour que l'aldolisation même bien au
composés anti.

1. De plus, $d(B-O) = 1,4 \text{ \AA} < d(Ci-O) = 2,0 \text{ \AA}$.

donc \Rightarrow l'état de transit^o dans le modèle de Z-T est "plus
compact", les gênes stériques \oplus importantes et donc la sélectivité
accrue.

B) Vers l'émantiosélectivité

En chimie organique et particulièrement grâce l'applications en
pharmaceutique, on souhaite obtenir un seul énantionomère
→ préférence d'activité "bonne"

ou
"dangereuse" cf. Thalidomide

Comment passer alors d'une réaction diastérose sélective à
une réaction énantiosélective ?

Utiliser d'autres auxiliaires chiraux.

1. Copule chiral

voir cours en ligne.

2. Catalyseur chiral.