

# Fiche 1

## Sélectivité en synthèse organique

### Ressources utilisées

- DROUIN
- COREY
- NICOLAOU
- CLAYDEN
- RABASSO

### Introduction

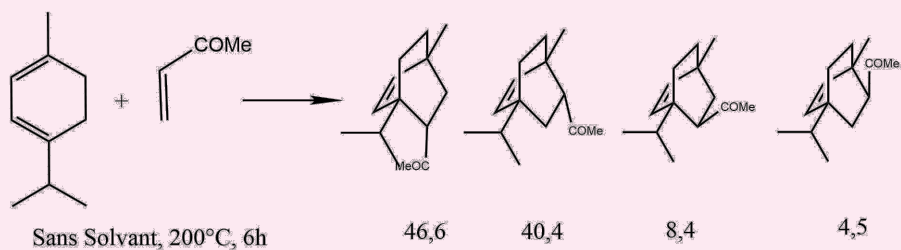
Il n'existe pas un cours sur la sélectivité en synthèse organique, mais une infinité. Le niveau choisi (L1 à L3) permet de varier grandement les réactions présentées et leur apport.

**Pédagogie** Jusqu'à un niveau L2, on resterait très formel, avec des définitions simples et des réactions exemples simples pour illustrer les concepts, qui peuvent être nombreux dans une chimie déjà très vaste. À un niveau L3, une leçon peut facilement s'ancrer dans un cadre de *synthèse totale* qui serait illustré par un fil rouge autour de la synthèse d'une molécule cible. Les modèles utilisés seraient aussi plus faciles à développer, en particulier pour régio et stéréosélectivité. Bien sûr, selon l'élément imposé, on pourra se restreindre en niveau ou se restreindre à un ou deux types de sélectivité (en adaptant en conséquence les pré-requis).

Il est courant d'entendre parler de sélectivité en synthèse organique. À quoi cela fait-il référence ?

#### Projection

Un exemple d'une synthèse avec plusieurs produits... On peut penser à DIELS-ALDER :



ou à une réaction d'aldolisation :

**Objectifs** Décrire et prédire la sélectivité d'une solution.  
Proposer des solutions pour contrôler ou moduler une sélectivité.

## 1.1 Les différents types de sélectivité

*Titre alternatif : décrire la sélectivité.*

La sélectivité d'une réaction est la propriété d'obtenir préférentiellement un produits parmi plusieurs produits possibles.

**Remarque** Tiré principalement du FOSSET, PC/PC\*, p. 649 ; pour reprendre les bases...

**Chimiosélectivité** Aptitude l'un réactif à sélectionner entre deux groupes chimiques susceptibles de réagir.

**Exemple** Utilisation de  $\text{NaBH}_4$ .

**Régiosélectivité** Aptitude d'un réactif à sélectionner entre deux sites réactionnels. Les produits de la réaction sont des régioisomères.

**Exemple** Réaction d'élimination...

**Stéréosélectivité** La stéréosélectivité peut être une diastéréosélectivité ou une énantiosélectivité ; aptitude d'un réactif à sélectionner entre deux sites stéréoisomères l'un de l'autre. Les produits de la réaction sont des stéréoisomères de configuration.

**Exemple** Réaction d'élimination...

**Remarque** Attention, on parle aussi de stéréospécificité : une réaction est dite stéréospécifique si la configuration des produits obtenus dépend de la configuration des réactifs en présence.

## 1.2 Prédire la sélectivité

La sélectivité peut être prédite à l'aide de modèles. Ces modèles ont été édifiés pour retrouver des résultats expérimentaux connus, mais permettent finalement d'adapter les conditions d'une synthèse pour atteindre une molécule cible.

### 1.2.1 Régiosélectivité

**Exemple** Réaction de FRIEDEL-CRAFTS entre l'anisole et l'isobutyryle chlorure (DROUIN, Manipulation 55.)

La réaction est hautement régiosélective : pourquoi le produit para est obtenu uniquement, parmi les produits para, ortho et méta ? Le mécanisme est en deux étapes : la première, cinétiquement déterminante, est la substitution d'une position de l'aromatique par l'ion acylium. La seconde est l'élimination d'un hydrogène pour former à nouveau le cycle aromatique.

Il est nécessaire d'étudier l'état de transition ; or, on se rappelle qu'on a pas directement accès à celui-ci, mais qu'il est proche de l'intermédiaire (postulat de HAMMOND, l'état de transition est haut en énergie, proche de l'intermédiaire donc il lui ressemble). L'intermédiaire que l'on considère est appelé intermédiaire de WHEELAND. C'est en réfléchissant sur cet intermédiaire, proche en énergie des états de transition et donc de structure similaire, que l'on interprète la régiosélectivité de la réaction.

Le groupement méthoxy est un groupement donneur : il permet de stabiliser à son pied une charge positive, qui s'y délocalise dans le cas d'une substitution en position ortho ou para du groupement. La réaction suit préférentiellement le chemin où l'intermédiaire est le plus stable/rapide à former (?). On forme donc préférentiellement la forme para, la forme ortho étant elle moins stabilisée du fait de l'existence d'une gêne stérique supplémentaire.

**Remarque** On trouvera un résumé des effets directeurs et activants dans le CLAYDEN, p. 568.

● **Summary of directing and activating effects**

Now we can summarize the stage we have reached in terms of *activation* and *direction*.

Electronic effect	Example	Activation	Direction
donation by conjugation	-NR <sub>2</sub> , -OR	very activating	<i>ortho, para</i> only
donation by inductive effect	alkyl	activating	mostly <i>ortho, para</i> but some <i>meta</i>
donation by conjugation and withdrawal by inductive effect	F, Cl, Br, and I	deactivating	<i>ortho</i> and (mostly) <i>para</i>
withdrawal by inductive effect	-CF <sub>3</sub> , -NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>	deactivating	<i>meta</i> only
withdrawal by conjugation	-NO <sub>2</sub> , -CN, -COR, -SO <sub>3</sub> R	very deactivating	<i>meta</i> only

Leur interprétation est *bien plus claire* dans le RABASSO, Généralités, 2<sup>me</sup> édition, p. 265 ; ou le RABASSON, Généralités, 1<sup>re</sup> édition, p. 138.

**Remarque** Dans le cas d'un fil rouge sur la sélectivité autour de la formation et de l'utilisation des énolates, on pourra parler de la formation des énolates et la différence entre contrôle cinétique et contrôle thermodynamique (voir fiche Influence des conditions opératoires).

## 1.2.2 Stéréosélectivité

*Aldolisation et modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER.* Si l'on reprend la réaction d'aldolisation : elle se déroule en deux temps, d'abord la formation d'un énolate, puis l'addition de l'énolate sur un autre composé carbonyle. La position du problème n'est pas évidente... en fait : la formation de l'énolate ET son utilisation présentent une stéréosélectivité particulière ! Ce sont deux modèles que l'on va voir à présent.

### Formation de l'énolate : modèle d'IRELAND

Modèle d'IRELAND s'applique (dire quelles sont les conditions d'application).

**Remarque** Attention, énolate de bore : le modèle ne s'applique plus !

### Réaction d'aldolisation : modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER

S'appliquent pour les énolates de lithium et de bore ; ne s'applique pas en présence d'un complexant du lithium !

**Remarque** Modèle encore plus « efficace » pour le bore. Cela est dû au fait que la liaison B-O est plus courte (1.4 Å) que la liaison Li-O (2.0 Å)

## 1.3 Contrôler la sélectivité en synthèse

### 1.3.1 Utilisation d'une copule chirale

### 1.3.2 Utilisation d'un catalyseur

## Conclusion