

Fiche 1

Stéréosélectivité

Ressources utilisées

- Cours de P. MAURIN, photocopie et prise de notes
- Plan de L. BRIDOU, correction de M. ROUX
- NICOLAOU, II

Remarque La leçon est quasiment totalement rédigée dans les notes `notes_stereoselectivite_aldolisation.pdf`.

Introduction

Pédagogie Leçon à placer à un niveau de L3 si possible. Les pré-requis seraient les suivants :

- formation d'énolate [L2]
- réaction d'aldolisation [L2]
- régiosélectivité, contrôle thermodynamique et cinétique [L2]
- stéréosélectivité : diastéré/énantio [L1/L2]
- cinétique formelle (état de transition, postulat de HAMMOND) [L2/L3]

La leçon permet d'amener les élèves à comprendre les enjeux de sélectivité dans la stratégie de synthèse totale ; bien sûr, la leçon s'ancrerait dans une séquence sur la sélectivité en général, avec régio et chimio sélectivité.

Le fil rouge de l'aldolisation est choisi ici, de la formation de l'énolate à l'addition sur un aldéhyde, puisqu'elle permet de discuter de diastéréosélectivité puis d'énantiosélectivité. Aussi, deux modèles « similaires » sont utilisés et sont présentés pour la première fois aux élèves, ce qui permet d'insister sur la notion d'état de transition.

Aujourd'hui, nous illustrons une notion que vous connaissez mais que vous n'avez pas abordé pour toutes les réactions : la notion de stéréosélectivité. Vous connaissez la définition de stéréosélectivité, qui est l'obtention préférentielle d'un stéréoisomère par rapport à l'autre au cours d'une réaction.

La stéréosélectivité a été étudiée en première année de licence au travers des réactions de substitutions nucléophiles et éliminations bimoléculaires : l'approche, facile à étudier, des réactifs faisait que l'on obtenait majoritairement un stéréoisomère par rapport à l'autre.

Entre temps, des réactions plus compliquées comme celles faisant intervenir les énolates ont été vues, que ce soit leur formation ou leur utilisation, par exemple pour l'aldolisation.

Exemple Aldolisation croisée entre la 2,2-diméthylpentan-3-one et le benzaldéhyde, avec le LDA (lithium diisopropylamine).

Il s'agit d'une réaction essentielle en synthèse totale puisqu'elle concerne la création de liaison C-C. Or, autour de cette nouvelle liaison C-C, une très riche stéréochimie existe ! et l'intérêt est alors très grand de la compréhension et le contrôle de cette stéréochimie, en particulier en pharmaceutique.

Exemple Synthèse du swinholide A, NICOLAOU II, p. 59. On observe l'obtention d'un couple de diastéréoisomère et d'un certain excès de l'un deux.

Par ailleurs, on remarque l'utilisation d'un composé boré pour la formation de l'énolate et l'obtention enfin du diastéréoisomère anti. Nous revenons sur ces résultats au cours de la leçon.

Décrire et rationaliser la stéréosélectivité d'une réaction ; en connaître par ailleurs des leviers de contrôle.

1.1 Décrire et expliquer la stéréosélectivité

1.1.1 Dès la formation de l'énolate

Retour sur ce que l'on connaît en L2 : utilisation du LDA, base forte, à basse température : on est en contrôle cinétique. On va donc réfléchir sur l'état de transition et sa stabilisation, et l'état de transition ressemble ici, par le postulat de HAMMOND, aux réactifs en approche.

Exemple Même exemple que dans l'introduction, + exemple symétrique, noter les obtentions de chaque stéréoisomère.

Remarque Notons ici qu'on a pas de problème de régiosélectivité, qui a été discutée en L2 avec notamment la comparaison entre contrôle cinétique et contrôle thermodynamique.

On explique alors cette obtention à l'aide du modèle d'IRELAND, qui propose un état de transition cyclique, permis par la coordination du lithium avec l'oxygène et la stabilité d'un système sous conformation chaise (ici pseudo-chaise, on a des doubles liaisons...).

Exemple Sur l'exemple précédent, l'un des états de transition. L'autre, projeter. Insister sur l'écriture : on place l'amidure, puis le lithium, qui coordine l'oxygène qui permet de tracer la cétone. On a alors deux positions pour le groupement méthyle terminal. Pointer les interactions gauches et les interactions 1,3-diaxiales.

Dans le cas général, il s'agit de juger de l'importance du volume du groupement en lieu et place du tert-butyle ; s'il est très volumineux, les interactions gauches sont plus destabilisantes que les interactions 1,3-diaxiales et inversement.

Ici, on rationalise donc l'obtention majoritaire de l'énolate (Z).

Cependant, il ne s'agit que d'une première étape, et pour comprendre l'obtention d'un composé anti ou syn, il faut considérer l'approche de l'énolate et de l'aldéhyde.

1.1.2 Approche des réactifs

En partant de l'énolate (Z). L'approche se traduit ici aussi, en présence de métal coordinant, par l'utilisation d'un modèle faisant intervenir un état de transition cyclique à 6 centres. Il s'agit du modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER.

Exemple Sur l'exemple de l'introduction, présenter l'obtention de l'un des énantiomère, avec une approche au tableau ; projeter l'autre.

Considérant les interactions 1,3-diaxiales, le composé obtenu majoritairement est le composé syn à partir de l'énolate Z.

En raisonnant sur l'énolate E, on arrive de façon analogue au résultat pour lequel le composé majoritairement obtenu est le composé anti.

Il s'agit d'une règle qu'on peut appliquer de prime abord avec les énolates de lithium, mais pour laquelle quelques subtilités existent.

1.2 Augmenter et contrôler la stéréosélectivité

1.2.1 Utilisation du bore

Une façon de contrôler la stéréosélectivité est d'utiliser du bore plutôt qu'une base forte azotée comme le LDA. Cela a principalement deux effets.

Sur la formation de l'énolate

L'utilisation de deux composés borés différents : $(\text{Cy})_2\text{BCl}$ et $(9\text{-BBN})\text{BOTf}$, en présence respectivement de triéthylamine et de DIPEA (diisopropyléthylamine).

La première combinaison amène à la formation d'un énolate E majoritaire; la seconde à l'énolate Z.

Si l'on reprend l'exemple de la synthèse totale traité, on voit qu'on utilise $(\text{Cy})_2\text{BCl}$, permettant d'obtenir l'énolate E qui amène donc à la formation des composés trans, ceux souhaités!

Sur le modèle de ZIMMERMAN-TRAXLER

Le modèle est en fait totalement conservé, à une nuance près. En effet, les oxygènes ne sont plus simplement coordonnés à un cation lithium, mais à du bore substitué!

Or, la liaison B–O est de 1.4 Å contre 2 Å pour Li–O. Cela a pour effet que le cycle de l'état de transition, en pseudo-chaise, est plus contraint. Les déstabilisations liées aux interactions stériques sont donc plus importantes! La diastéréosélectivité est accrue avec le bore.

Enfin, et cela nous amène vers la fin de l'exposé : le bore porte des substituants; le choix de ces substituants, en plus d'être important pour la formation de l'énolate, peuvent amener une énantiosélectivité s'ils sont chiraux. Mais de nombreuses autres façons de dyssymétriser la réaction existent, c'est ce qu'on voit en dernière partie.

1.2.2 Vers l'énantiosélectivité

Exemple Aldolisation avec utilisation d'une copule chirale : oxazolidinone d'EVANS. KÜRTI p. 162., à reproduire avec `aldolisation_evans.pdf`.

On pense bien qu'il faut considérer plus d'état de transition, avec la rotation possible de la partie oxazolidinone, pour laquelle il convient de minimiser le moment dipolaire en l'opposant à celui de la liaison C–O de la cétone.

Cela permet alors d'arriver à un énantiomère sélectivement, la réaction est énantiosélective. Cela dit, la stratégie n'est pas possible dans toutes les stratégies : il faut ne rien avoir d'un côté de la cétone voulue, quoi...

Exemple Un autre type de copule chirale... Sultame d'OPPOLZER, KÜRTI p. 9

Exemple Utilisation d'un catalyseur chiral, (S)-LLB, au lanthanide, KÜRTI p. 9.

Conclusion

On a vu au travers de cette leçon comment il était possible de rationaliser la stéréosélectivité avec un modèle particulier pour une réaction particulière, puis comment utiliser ces raisonnements pour augmenter ou contrôler la stéréosélectivité associée notamment en synthèse totale.

Mainenant, il faut penser que ces modèles ne concerne que l'aldolisation ici, mais que pour toutes les réactions présentant une stéréosélectivité, l'enjeu est le même : la rationaliser, pour l'utiliser et la contrôler à des fins de synthèses totale. Certaines stratégies se retrouvent, notamment le principe de l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour aller vers l'énantiosélectivité, comme on pourrait l'étudier avec la réaction de DIELS-ALDER.