

Stéréosélectivité en chimie organique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 25 avril 2020

Merci à Lucile Bridou et Margaux Roux pour leur précieuse aide.

Mots-clés : stéréosélectivité, aldolisation, modèle d'Ireland, modèle de Zimmermann-Traxler, réaction de Mukaiyama, modèle de Yamamoto.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Cinétique formelle (profil réactionnel, état de transition) [L1]
- Stéréochimie statique (énantiomère, diastéréoisomère, doubles liaisons C=C, carbones asymétriques) [L1]
- Aldolisation (formation de l'énolate, aldolisation) [L2]
- Réactions pérycyclo (réaction de Diels-Alder, stéréosélectivité et régiosélectivité) [L2]
- Régiosélectivité [L2]
- Synthèse totale et rétrosynthèse [L3]

Bibliographie :

- Définitions IUPAC de stéréosélectivité (*stereoselectivity*), excès diastéréoisomérique (*diastereoisomer excess*), excès énantiomérique (*enantiomer excess*)
- Nicolaou, *Classics in total synthesis*, tome II [Niveau : ★★★]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : **]
- Kürti, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* [Niveau : **]
- Cours sur l'aldolisation de Y. Stortz, ENS de Lyon [Niveau : **]
<http://unis.ens-lyon.fr/chimie-organique-les-bases/fichiers-yvon/diapos/aldolisation.pdf?lang=fr>

Plan proposé

I - Rationaliser la stéréosélectivité	1
A/ Diastéréosélectivité	2
B/ Enantiosélectivité	2
II - Aldolisation	3
A/ Formation de l'énolate	3
B/ Aldolisation	5
C/ Réaction de Mukaiyama	6

Introduction pédagogique

La notion de sélectivité est vue tout au long de la licence, mais la stéréosélectivité est assez peu abordée, du fait de sa difficulté (vision dans l'espace, rigueur dans l'écriture des modèles d'approches de réactifs, ...).

On étudie la synthèse totale du swinholide A pour mieux ancrer la leçon dans un contexte concret, et pour mieux amener les enjeux de stéréosélectivité.

Difficultés :

- distinguer stéréosélectivité et stéréospécificité ;
- utiliser des modèles d'approches de réactifs (vision dans l'espace, placement des groupements sur la molécule, ...).

Exemples de TD :

- utilisation de modèles de sélectivité dans le cadre d'exemples simples ;
- prédire la stéréosélectivité de réactions dans le cadre d'une synthèse totale.

Exemples de TP :

- réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ;
- réduction du camphre par NaBH_4 et le L-sélectride.

Introduction

Dans un contexte de synthèse totale, il est indispensable de maîtriser la stéréosélectivité des réactions. En effet, les molécules-cibles peuvent par exemple être des médicaments. Or, dans le corps, des énantiomères peuvent avoir des propriétés différentes, ce qui peut être délétère dans le cas d'un médicament (*Ex* : thalidomine, (L)-DOPA, ...).

Définition – Stéréosélectivité : formation préférentielle d'un stéréoisomère par rapport aux autres au cours d'une réaction.

Objectifs – Comprendre l'origine de la stéréosélectivité et les paramètres l'influençant.
Utiliser des modèles d'approches de réactifs pour prévoir une stéréosélectivité.

I - Rationaliser la stéréosélectivité

Considérons une réaction de Diels-Alder :

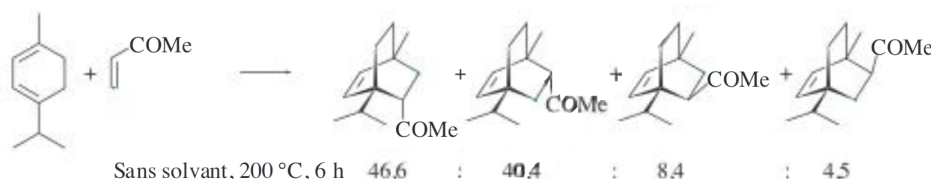


Figure 1 – Réaction de Diels-Alder (**Source** : Drouin (p. 246)).

On reconnaît tout d'abord une réaction régiosélective, expliquant la formation des

deux stéréoisomères majoritaires. Cependant, la réaction conduit également à la formation des diastéréoisomères de ces deux régioisomères.

A/ Diastéréosélectivité

Définition – Diastéréostéréosélectivité : formation préférentielle d'un diastéréoisomère par rapport aux autres au cours d'une réaction.

On peut décrire à l'échelle microscopique la formation de deux diastéréoisomères à l'aide d'un profil réactionnel :

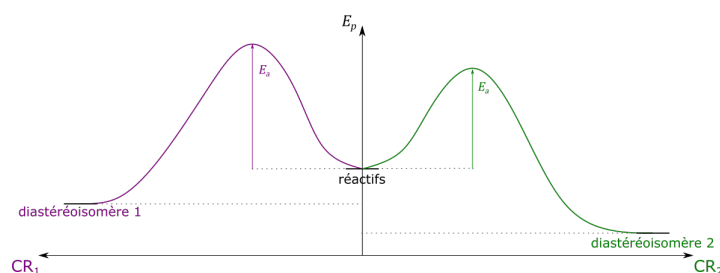


Figure 2 – Profil réactionnel de la formation de deux diastéréoisomères.

Les diastéréoisomères possèdent des propriétés physiques différentes. Ils possèdent donc des énergies potentielles différentes et sont formés par des réactions présentant des énergies d'activation différentes. Une réaction peut ainsi présenter une diastéréosélectivité, que l'on peut moduler sous contrôle cinétique.

La diastéréosélectivité est quantifiée par un **excès diastéréomérique**.

Définition – Excès diastéréoisomérique : $de = |x_1 - x_2|$ pour une réaction ne conduisant qu'à deux diastéréoisomères, avec x_i la fraction molaire en le diastéréoisomère i .

B/ Enantiosélectivité

Considérons de nouveau la réaction de Diels-Alder. La réaction forme non seulement les quatre produits représentés figure 1, mais aussi leurs quatre énantiomères.

Définition – Enantiosélectivité : formation préférentielle d'un énantiomère par rapport aux autres au cours d'une réaction.

Si l'on trace le profil réactionnel des réactions conduisant aux deux énantiomères, on n'observe pas de dissymétrie (figure 3).

Les énantiomères ont les mêmes propriétés dans des environnements achiraux. Il est donc impossible d'obtenir une énantiosélectivité dans un tel environnement. Il faut recourir à des réactifs chiraux ou à des auxiliaires chiraux.

L'énantiosélectivité est quantifiée par un **excès énantiomérique**.

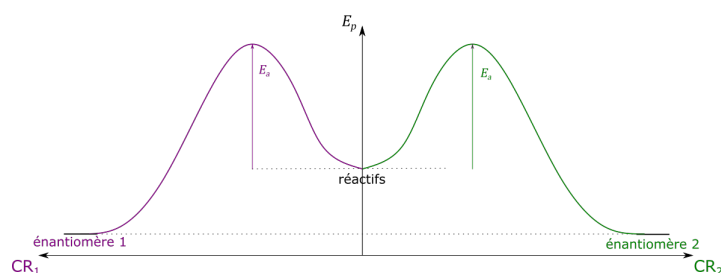


Figure 3 – Profil réactionnel de la formation de deux énantiomères.

Définition – Excès énantiomérique : $ee = |x_1 - x_2|$, avec x_i la fraction molaire en l'énantiomère i .

Dans la suite, on va se focaliser sur la synthèse totale du swinholide A, et en particulier la stéréosélectivité de réactions d'aldolisation.

II - Aldolisation

Considérons la réaction suivante :

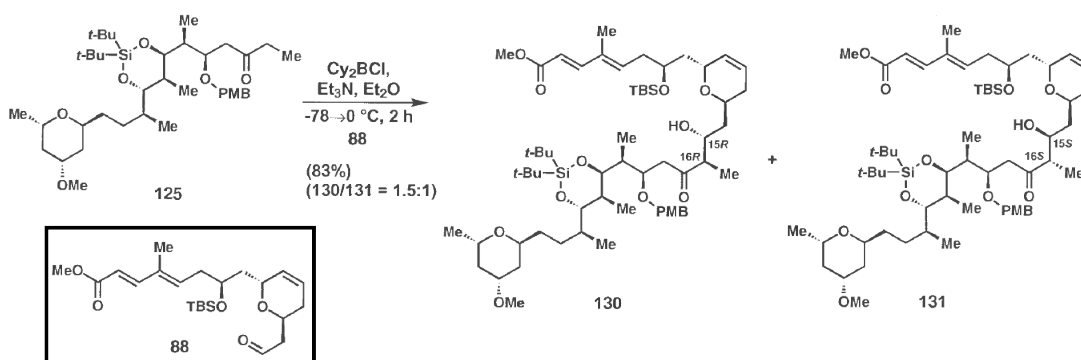


Figure 4 – Réaction d'aldolisation tirée de la synthèse totale du swinholide A (Source : Nicolaou II (p. 59)).

A/ Formation de l'énolate

I Source – Cours de Y. Stortz.

La première étape consiste en la formation d'un énolate de bore (figure 5).

Les énolates formés possèdent une double liaison C=C dont on peut déterminer la configuration C=C. Pour cela, on va considérer un exemple plus simple et comparer la formation d'énolates de bore et de lithium (figure 6).

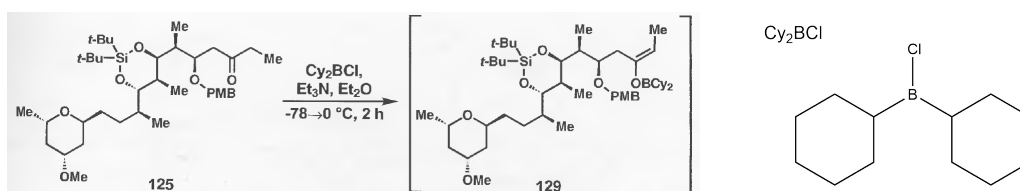


Figure 5 – Synthèse d'un énolate de bore issue de la synthèse totale du swinholide A (Source : Nicolaou II (p. 59)).

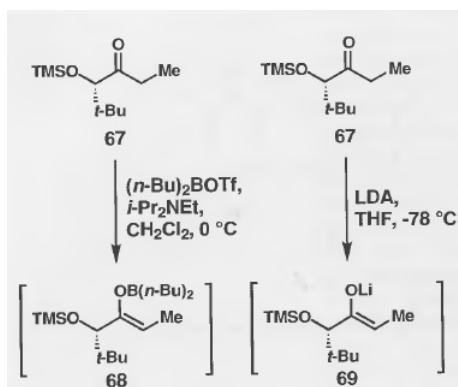
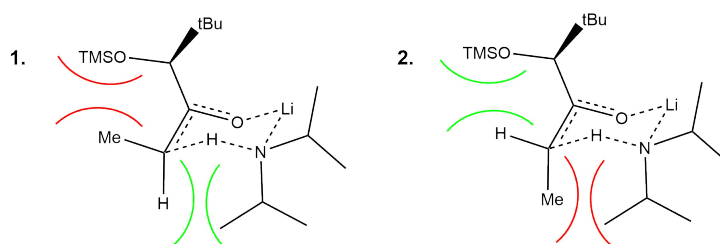


Figure 6 – Formations d'énolates de bore et de lithium (Source : Nicolaou II (p. 44)).

Enolate de lithium On se place sous contrôle cinétique donc le carbone qui est déprotoné est le carbone le moins encombré. Il s'agit donc du carbone portant le groupement méthyle. Il se forme un état de transition cyclique à 6 centres au cours de la réaction.

| Animation – Approche des réactifs (Source : Chemtube 3D).

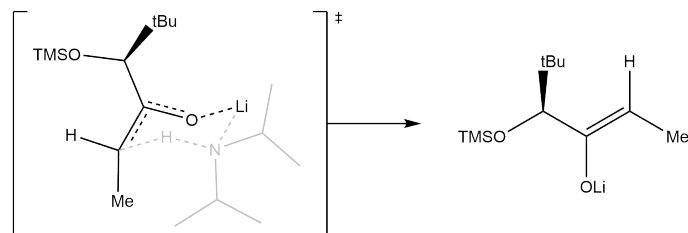
Pour déterminer la configuration de la double liaison, on utilise le **modèle d'Ireland**. Il s'agit d'une représentation des différentes approches possibles des réactifs.



On cherche à déterminer quelle approche est la plus favorable d'un point de vue stérique. La première ne présente pas d'interaction 1,3-diaxiale défavorable, mais une interaction gauche assez importante. A l'inverse, la seconde présente une interaction 1,3-diaxiale défavorable mais pas d'interaction gauche. Le groupement porté par la cétone est plus encombrant que l'isopropyle de l'amidure. On considère donc que l'interaction gauche est plus défavorable dans ce cas que l'interaction 1,3-diaxiale. Il se produit donc la 2^{de} approche.

Il reste ensuite à dessiner le produit. On remarque que les groupements -OLi et méthyle sont du même côté de la double liaison formée. On en déduit que l'énolate

majoritaire est l'énolate (*Z*).



Remarque – Le stéréodescripteur des énolates correspond au placement relatif du groupement oxygéné (OLi ici) et du groupement prioritaire sur l'autre carbone de la double liaison.

Enolate de bore Dans le cas de l'énolate de bore, l'état de transition est ouvert car la base utilisée est neutre. La configuration de la double liaison dépend de l'encombrement du borane utilisé et des chaîne carbonées de la cétone. Ici, $(n\text{-Bu})_2\text{BOTf}$ est peu encombré. L'interaction stérique entre celui-ci et le groupement méthyle est moindre que celle entre le méthyle et l'autre chaîne carbonée de la cétone. On forme donc l'énolate (*Z*).

Si l'on retourne à l'exemple de la synthèse, on observe que le borane qui est utilisé, Cy_2BCl , est un très encombré. L'interaction stérique entre celui-ci et le groupement méthyle est donc plus importante que celle entre le méthyle et l'autre chaîne carbonée de la cétone. C'est pourquoi l'énolate majoritaire est le stéréoisomère (*E*).

B/ Aldolisation

Source – Kürti (p. 8).

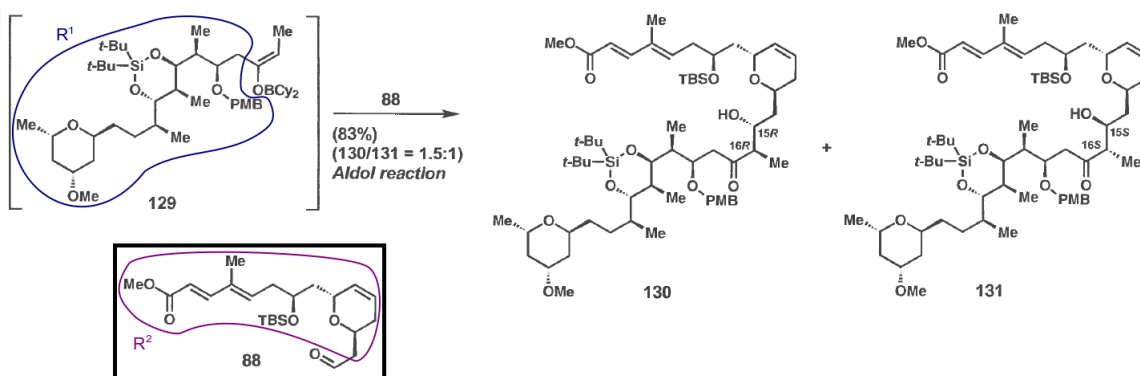
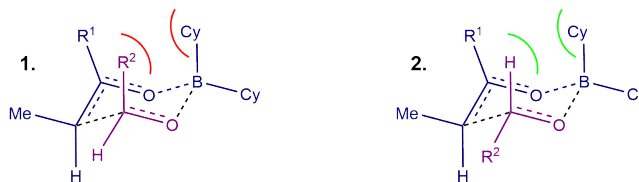


Figure 7 – Aldolisation (**Source** : Nicolaou II (p. 59)).

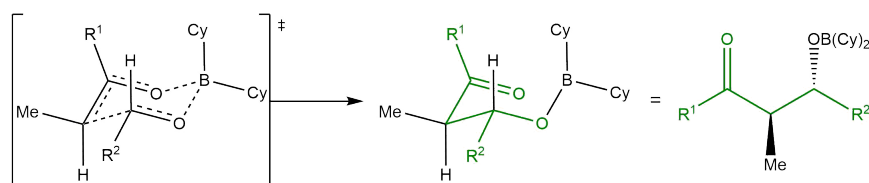
L'addition de l'énolate sur l'aldéhyde se fait, s'il y a des cations chélatant dans le milieu (bore, lithium) via un état de transition cyclique à 6 centres.

| Animation – Approche des réactifs (Source : Chemtube 3D).

On peut envisager plusieurs approches, décrites par le modèle de **Zimmermann-Traxler** :



La première approche implique une interaction 1,3-diaxiale déstabilisante entre la chaîne carbonée de l'aldéhyde et le groupe cyclohexyle axial porté par le bore, ce qui n'est pas le cas de la seconde. Puis, on représente le produit de l'approche moléculaire sans le déplier dans un premier temps. Pour mieux visualiser comment déplier la molécule, on peut colorer (ici en vert) la chaîne principale de la molécule. On obtient alors un aldol dit *anti* car les groupements méthyle et $\text{OB}(\text{Cy})_2$ sont de part et d'autre du plan de la molécule.



Cependant, la réaction d'aldolisation n'est que **diastéréosélective** : on a formé deux diastéréoisomères *anti* dans des proportions comparables. Dans la suite de la synthèse, les auteurs font une séparation pour continuer de fonctionnaliser 130, ce qui induit une perte de rendement de 50%. Pour palier ce problème, on pourrait utiliser des auxiliaires chiraux, que l'on grefferait sur les molécules pour favoriser l'un des deux produits.

C/ Réaction de Mukaiyama

Dans la synthèse totale du swinholide A, on observe un autre type d'aldolisation :

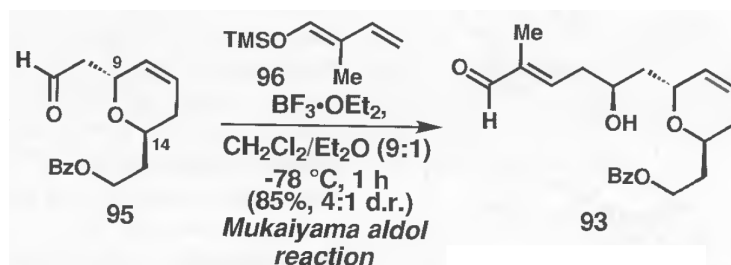
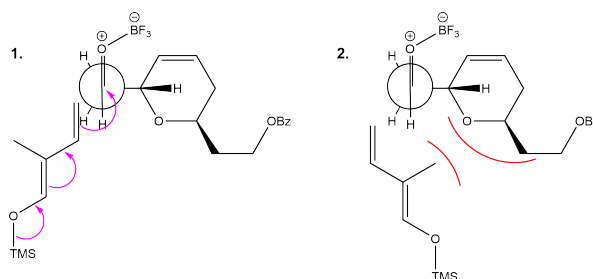


Figure 8 – Réaction de Mukaiyama (Source : Nicolaou II (p. 55)).

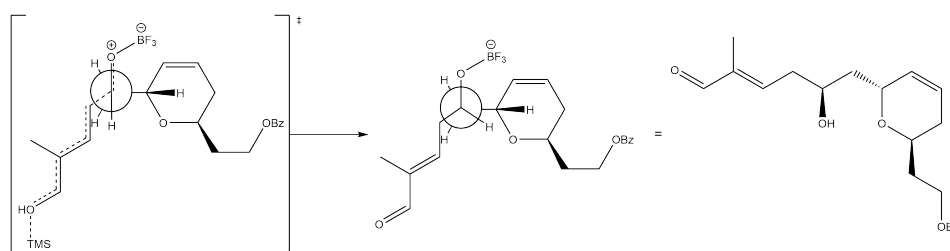
La réaction fait cette fois intervenir un énolate de silicium. Ce dernier n'étant pas chélatant, on n'observe pas d'état de transition cyclique. On utilise donc le **modèle de Yamamoto** :



Il s'agit de minimiser la répulsion stérique entre la chaîne de l'énolate et celle de l'aldéhyde, sachant que l'addition de l'énolate se fait en *anti* du groupement carbonyle. Le groupement carbonyle et le cycle sont placés à 90° afin de minimiser le moment dipolaire de la molécule (le solvant de la synthèse est le dichlorométhane). La seconde approche est moins favorable que la première car il y a une gêne stérique entre le méthyle de l'énolate et la chaîne carbonée de l'aldéhyde.

Remarque – Ici, l'énolate est conjugué à une autre double liaison C=C, mais ce n'est pas une condition nécessaire pour qu'il y ait une réaction de Mukaiyama. BF_3 est un acide de Lewis qui joue le rôle de catalyseur : il active l'électrophilie du groupement carbonyle.

On peut maintenant déterminer la stéréochimie du produit majoritaire :



Remarque – Mécanisme de l'addition de l'énolate sur un aldéhyde dans le Kürti (p. 298).

Conclusion

Une réaction peut être stéréosélective dès lors que les réactifs utilisés présentent une chiralité ou une asymétrie. Dans ce cours, on s'est focalisé sur les réactions d'aldolisation, pour lesquelles on a pu prédire le stéréoisomère majoritaire à l'aide de modèles (Ireland, Zimmermann-Traxler et Yamamoto). Ces réactions n'offrent pas toujours un excès diastéréoisomérique satisfaisant. Pour l'accroître, on pourrait greffer des "copules chirales" sur les réactifs afin d'induire davantage de chiralité dans le modèle d'approche.