

ref Diels Alder  
→ P+ fusion

### 3 STEREOSELECTIVITE

Niveau: Licence 2

Pré-requis: controle cinétique/thermo - DA - Orbitales frontières  
- vocabulaire de l'isomérisie. ox des boranes (oméca)

#### Introduction :

L'ultime étape de la stratégie de synthèse, réfléchir gérer un stéréocentre voire des stéréocentres.

stéreo ss précision = -axia / énanti

Ici souhaite montrer comment mettre en oeuvre la stéreo.

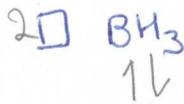
→ def ee.  
ou edr

#### I) Hydroboration d'un alcène

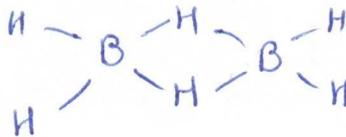
##### 1) Borane

Dans le monoborane,  $BH_3$ , les monoalkylesboranes  $RBH_2$  ou les dialkylboranes  $R_2BH$  le bore porte une lacune électronique. Il se dimérise donc :

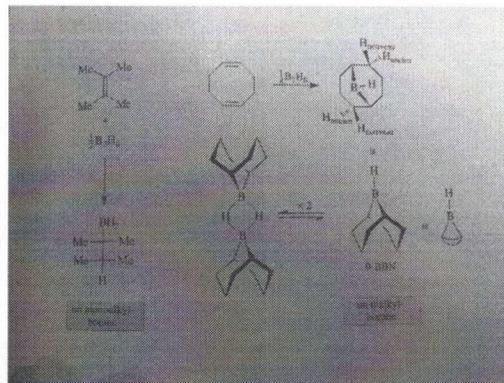
Dessin avec lacune



Dessin du dimère



Toutefois, comme c'est un équilibre entre monomère et dimère, il subsiste une faible proportion de monomère dans le milieu. Seul ces monomères ont la capacité de réaliser une additions cis sur les oléfines. C'est l'hydrooration d'une double liaison  $C=C$ :



Comme  $BH_3$  contient 3 liaisons B-H il peut aller jusqu'à s'additionner 3 fois sur une double liaison  $C=C$ .

$RBH_2$  deux fois

R2BH trois fois

Cependant comme l'encombrement stérique augmente avec le nombre de R leur réactivité elle diminue. C'est pourquoi BH<sub>3</sub> ne réagit pas forcément jusqu'à former les trialkaneboranes surtout si les oléfines en questions sont encombrées, nous n'auront alors que des dialkyles ou monoalkylborane.

## 2) Contrôle de la stéréosélectivité par le borane

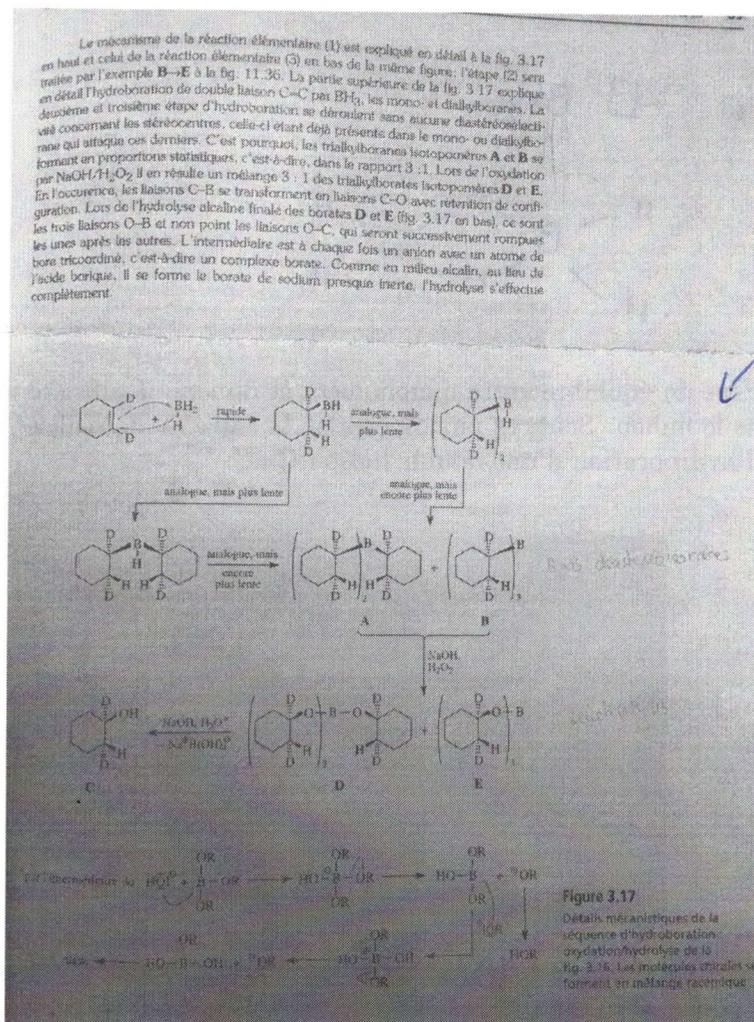
Hydratation du cyclohexène

figure à faire en meme temps que parler au tableau

On a deutéré la liaison C=C pour suivre la stéréochimie de la séquence de réaction. tout d'abord un hydroboration sélective cis

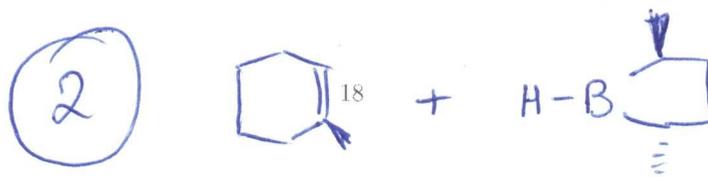
A et B sont diastéréoisomères

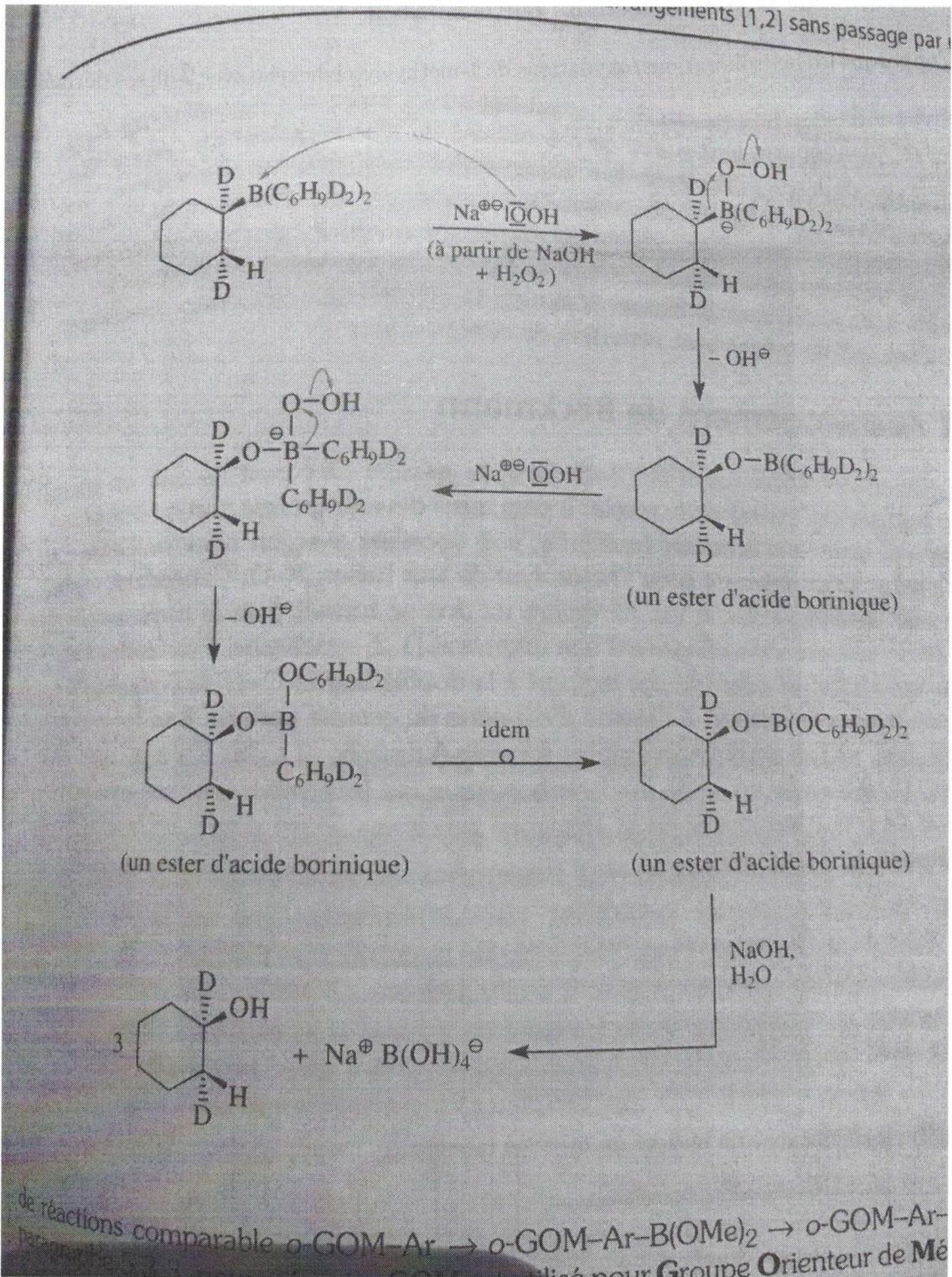
On isole pas pas A et B et on les oxyde avec de la soude caustique (NaOH /H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)



exemple pas bien choisi

new forme racémique





*ne pas faire  
 même fait  
 et considéré  
 vu.  
 (puits requis)*

produit obtenue stériquement homogène C

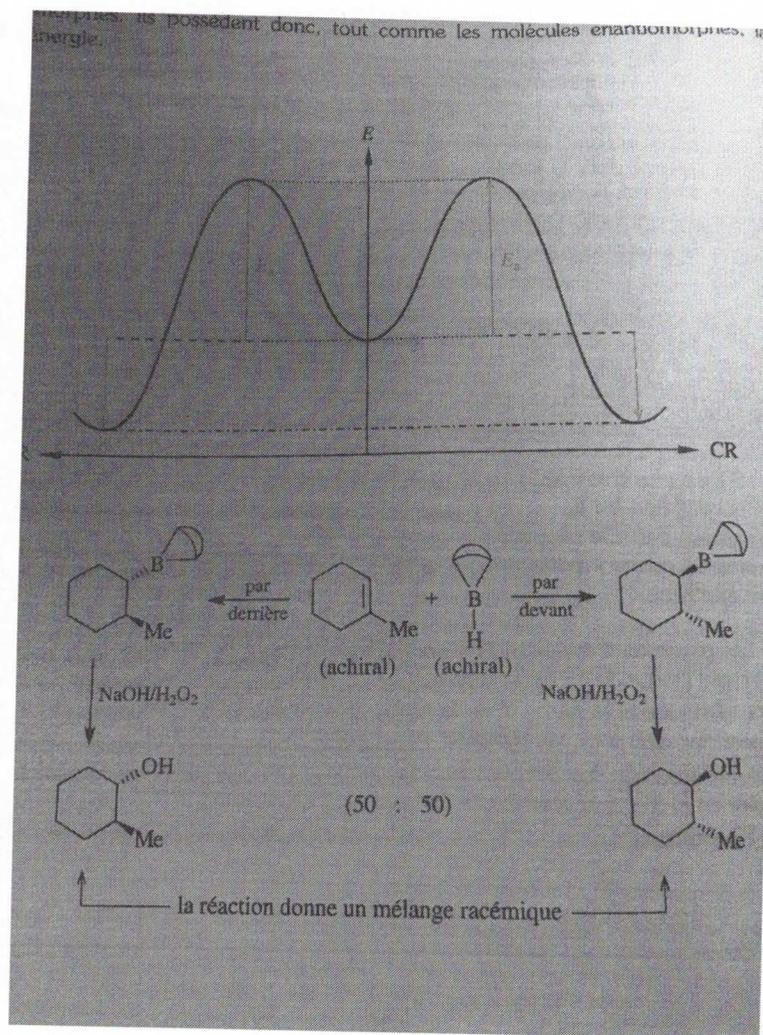
### 3) Contrôle de la stéréosélectivité par le substrat

Comparons les hydroborations/oxydations de 1-méthylcyclohexène avec **1** de ses dérivés chiraux

~~3-éthyl-1-méthylcyclohexène racémique~~  
~~α-pinène énantio-pur~~

-1-méthylcyclohexène

①



P

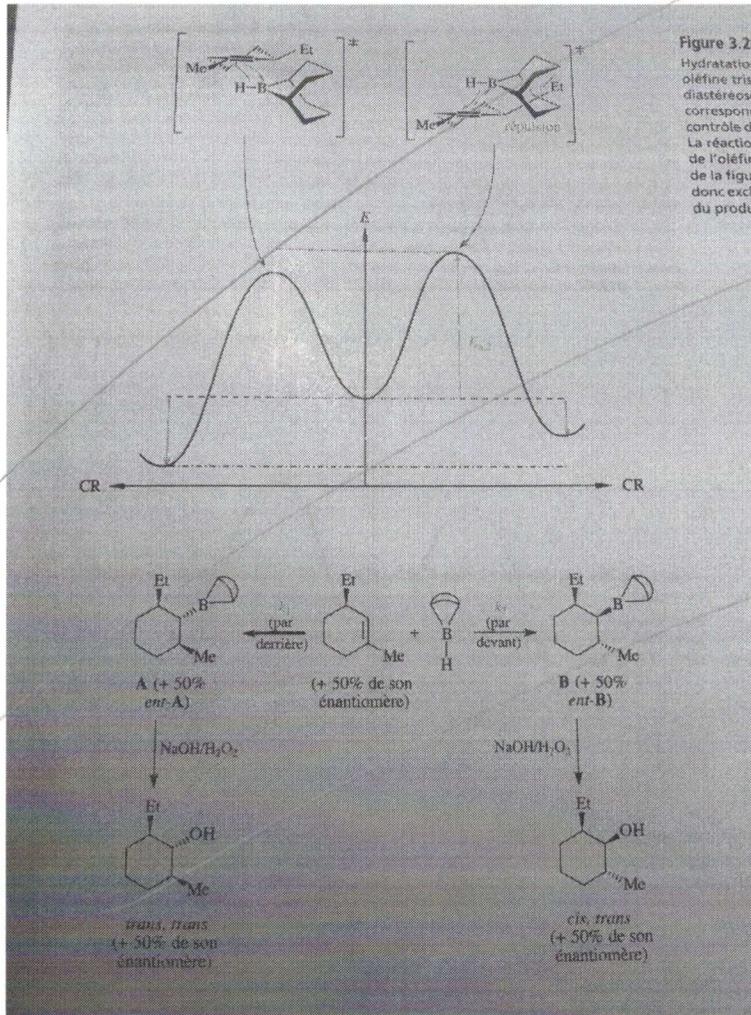
1-méthylcyclohexène on obtient un mélange racémique d'énantiomères

~~- 3-éthyl-1-méthylcyclohexène racémique~~

Ici on a une oléfine chirale par un borane achiral. Lorsqu'il se produit un rapprochement stérique homogène entre anciens et nouveaux stéréocentres, il s'agit d'une diastéréosélectivité induite. Comme les stéréocentres de l'oléfine chirale ne gênent pas l'attaque du 9-BBN que sur un seul des deux côtés de la C=C.

C'est donc un contrôle stéréosélectif par le substrat.

garder ça



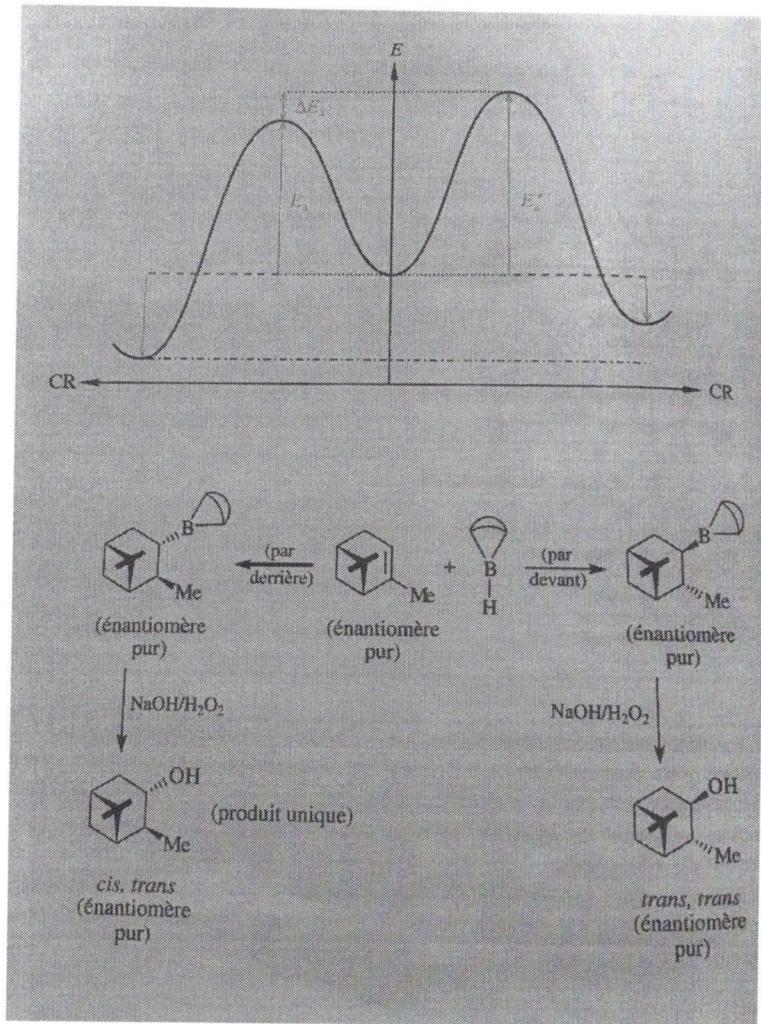
P

-  $\alpha$ -pinène énantio pur

Ici l'encombrement stérique est plus importante : le réactif ne s'approche que de la face où il n'y a pas l'encombrement stérique. On obtient le trialkyle borane énantio mériquement pur. Le produit obtenu est un produit unique énantio mériquement pur

L'addition est totalement diastérosélective. *C'est un contrôle stéiosélectif par le substrat*

*→ on utilise ce trialkyl borane pour la réduction énantio sélective des composés carbonyles.*



P

## II) Addition d'hydrure sur C=O:

1) Felkin  
2) C=O en α.

3) Bicycliq bloqué  
=> que stérog

Une réaction d'addition sur l'une des doubles liaisons C=X ici C=O où peut apparaître au moins un stéréocentre est appelé addition stéréogène. Comme on l'a vu précédemment avec la réaction d'hydroboration un addition sur une liaison double de composer achiraux ne peut pas avoir lieu énantiosélectivement et produisent toujours des mélanges racémiques.

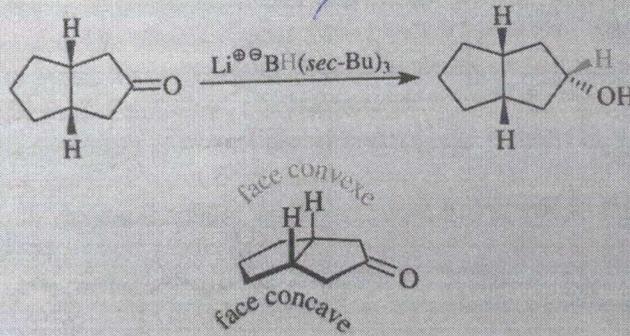
### 1) Diastéréosélectivité de l'addition d'hydrure sur les cétones cycliques

Beaucoup de molécules cycliques ne sont pas planes et possèdent donc un côté concave et un côté convexe.

→ Reduct° énantiosélective des cétones en (P)  
 de Brückner  
 ↓ électro  
 22  
 & pas stérique  
 1) Via C=O add d'hydrure  
 2) Énantion C=O

qués sur la face convexe.

*L selectride*

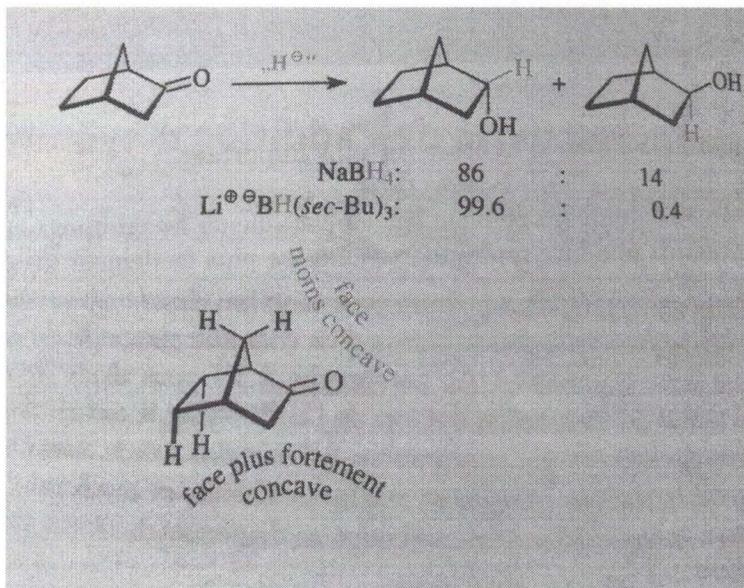


8.5 présente une application de ce principe lors de l'addition

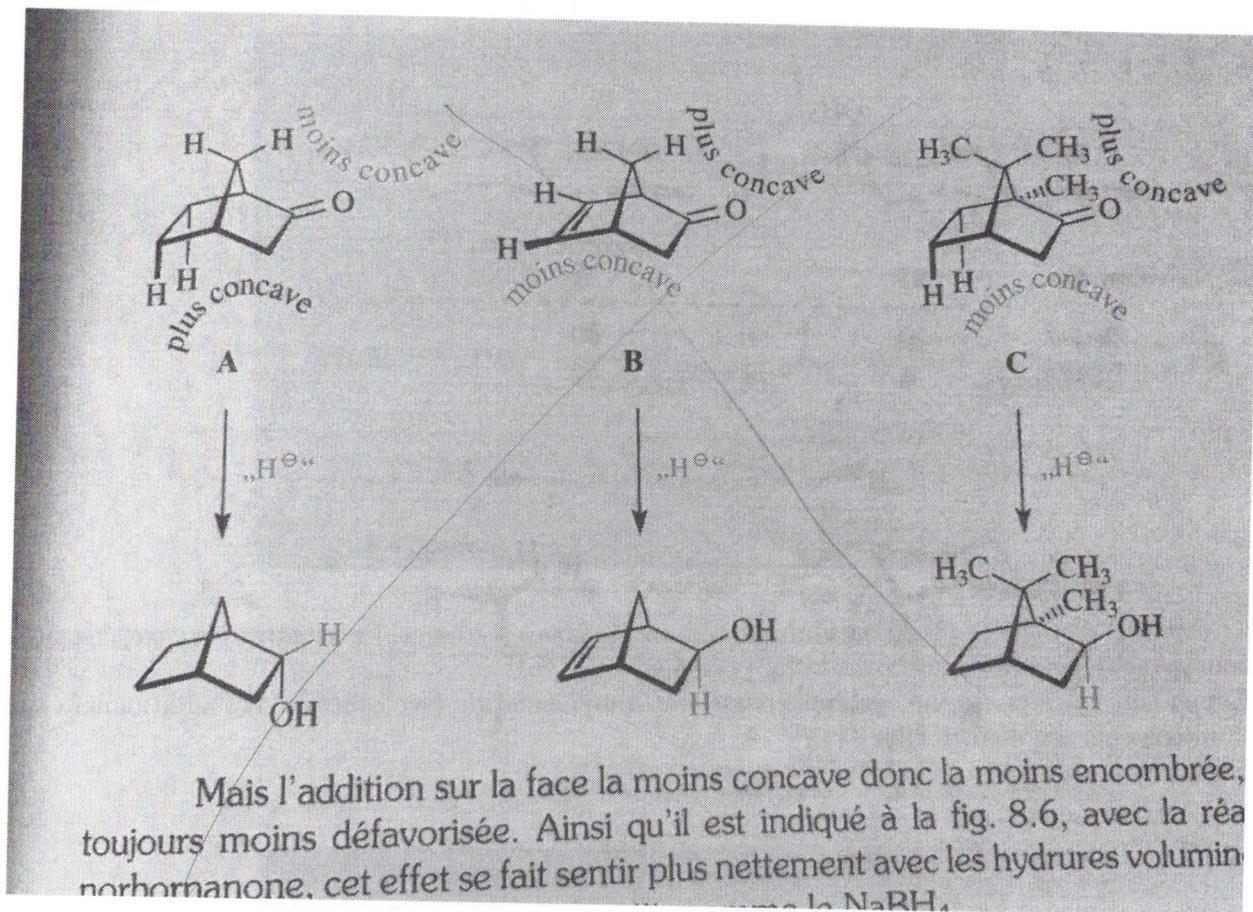
Comme, en règle générale on souhaite réduire les gênes stériques, les substrat convexe/concaves sont généralement attaqués sur la face convexe.

Cependant certaines cétones cycliques possèdent uniquement de face concave. Il s'additionnera sur la moins concave d'entre elle.

Exp :



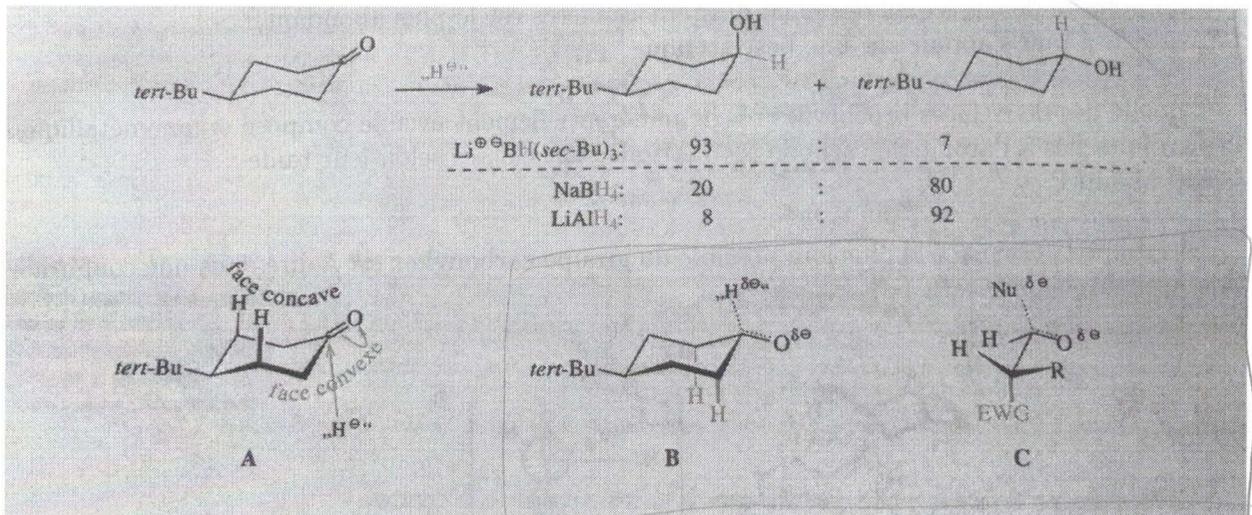
*P*



Cet effet est + imp si le donneur d'hydrure est plus important.

Des préférences conformationnelles peuvent également amener les groupes  $\text{C}=\text{O}$  (carbonyle) dans une situation où ils possèdent une face moléculaire convexe plus facilement attaquant que la concave.

L-sélective



#### 4-tert-butyl-cyclohexanone

tert-butyl forcément en équatorial donc impose le blocage de la géométrie de la molécule.  
avec le L-sélétride  
add stériquement favo sur face convexe = attaque equatorial = OH axial.

mais avec des hydrures "plus petits"  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$   
attaque axial = OH equatorial

## 2) modèle de Felkin Ahn

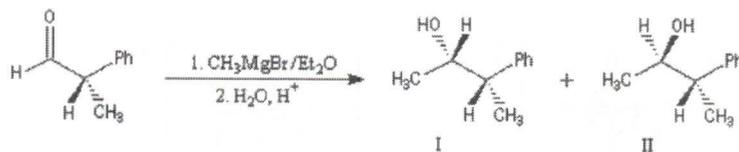
Règle de Cram

(2R)-2-phénylpropanal.

carbone asymétrique adjacent au groupe carbonyle.  
donc les faces du carbonyle diastéréotopiques.

L'addition d'un nucléophile achiral sur chacune de ces faces conduit à deux composés diastéréoisomères 1 et 2 en proportions différentes.

Il s'agit d'une réaction diastéréosélective.



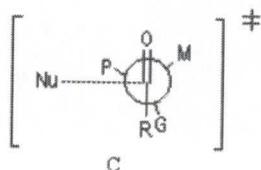
Composé	I	II
% de produit	71	29

En 1952, D. J. Cram modèle empirique d'état de transition permettant de prévoir dans un

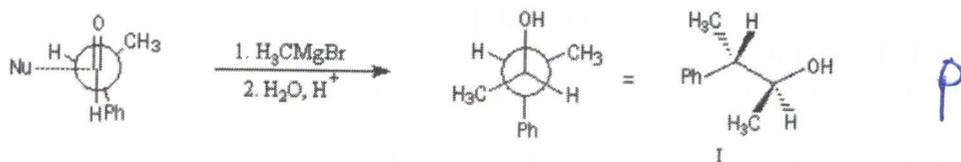
certain nombre de cas lequel des deux diastéréoisomères est le plus abondant.  
La règle de Cram s'appuie sur une base stérique.

laquelle des deux faces prochirales réagit préférentiellement avec le composé organométallique.  
Les groupes liés à l'atome de carbone asymétrique sont classés selon leur taille :  
G sup M sup P

Le groupe G est placé le plus loin possible du groupe carbonyle c'est à dire dans une conformation antipériplanaire.



Cette règle empirique permet de rendre compte des résultats obtenus plus haut.



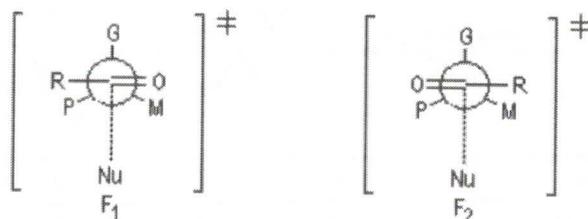
Amélioration : le modèle de Felkin puis une amélioration de ce dernier appelé modèle de Felkin-Anh.

Modèle de Felkin

H. Felkin (1968) a proposé une justification de la règle de Cram à partir de considérations d'analyse conformationnelle.

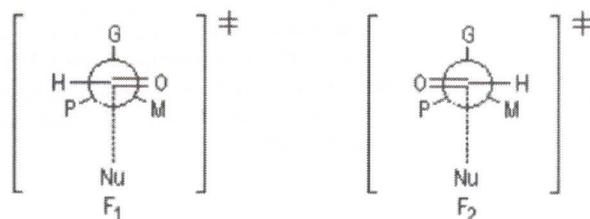
G sup M sup P

Le carbonyle est placé perpendiculairement à G,  
R est placé le plus loin de M.  
Le nucléophile attaque le carbonyle dans une direction perpendiculaire.



A ces états de transition correspondent deux produits diastéréoisomères.

L'état de transition 1 est favorisé à cause de l'interaction moindre entre P et R qu'entre M et R. Ce modèle pose un problème dans le cas des aldéhydes.



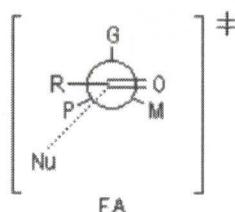
L'état de transition le plus favorable prévu est F2. Mais l'expérience montre que le produit attendu n'est pas majoritaire.

### Modèle de Felkin-Anh

Le modèle de Felkin-Anh (1976), propose une approche plus fine que dans le modèle de Felkin où le nucléophile intervient.

Il réagit avec le carbonyle dans le demi-espace contenant P en respectant l'angle de Dunitz-Bürgi voisin de  $105^\circ$

L'état de transition ci-dessous est favorisé car la trajectoire du nucléophile est celle qui passe au plus près du groupe P.



Il fait aussi intervenir le recouvrement des orbitales du substrat et celles du nucléophile. En termes d'orbitales frontières, la réaction implique le recouvrement entre la plus haute orbitale occupée du nucléophile et la plus basse orbitale vacante du carbonyle.

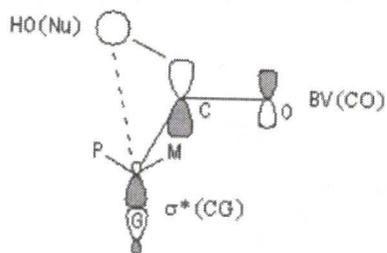
Le classement des substituants dans la suite :  $G \succ M \succ P$  n'est pas toujours facile à effectuer. Deux critères interviennent :

- l'encombrement effectif
  - le caractère attracteur du groupe lié à son caractère électronégatif.
- A titre d'exemple un atome comme Cl "l'emporte" sur un groupe tBu.

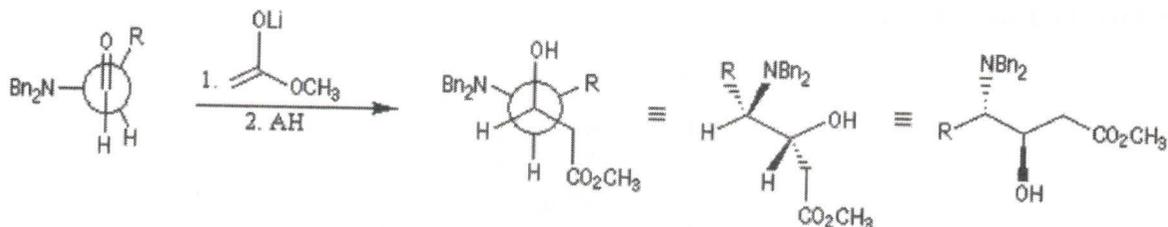
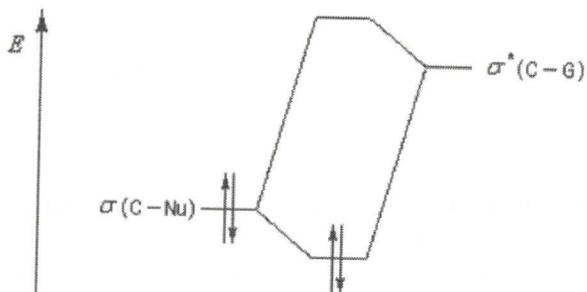
Dans l'exemple suivant, NBn2 qui désigne le groupe amino protégé par un groupe benzyle, est traité comme un groupe G.

### 3)Diastéréosélectivité de l'addition de réducteur sur les composés carbonylés acycliques chiraux en $\alpha$

Résultats expérimentaux:

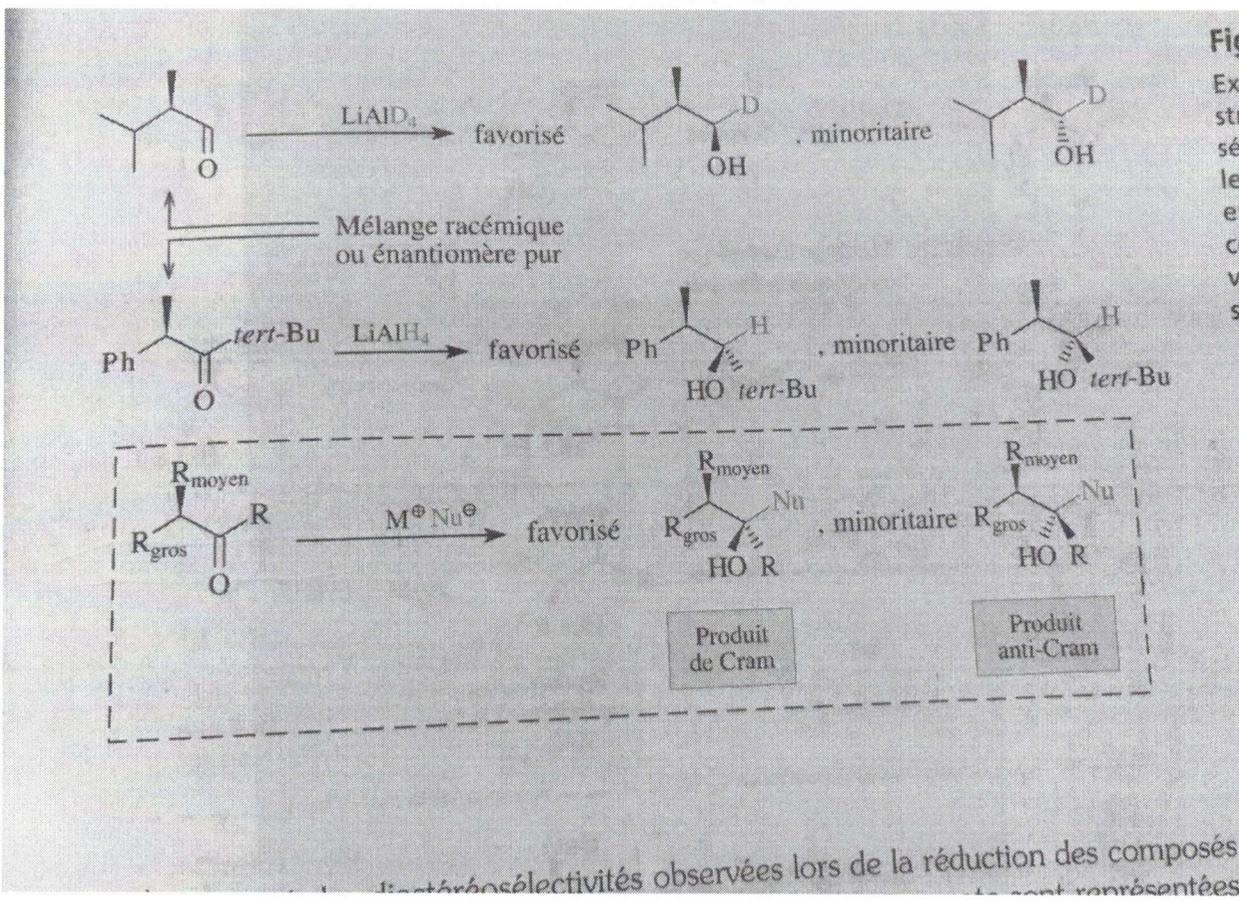


Justification orbitalaire du modèle de Felkin-Anh. Lors de l'approche du nucléophile, les deux faces du carbonyle ne sont pas équivalentes. En plus de l'interaction principale entre la plus haute orbitale occupée par le nucléophile (HO) et la plus basse orbitale vacante (BV) du carbonyle (trait plein), la disposition perpendiculaire entre les liaisons CO et CG permet un recouvrement secondaire favorable (pointillés) entre la HO du nucléophile et l'orbitale antiliante  $\sigma^*$  de la liaison C-G (G est le groupe le plus "volumineux" ; voir plus bas.) [7]. Il s'agit donc d'un effet d'hyperconjugaison.



Si on a des composés chiraux en  $\alpha$  que ne portent en  $\alpha$  que des groupes alkyle ou hydrogène on obtient le produit de Cram

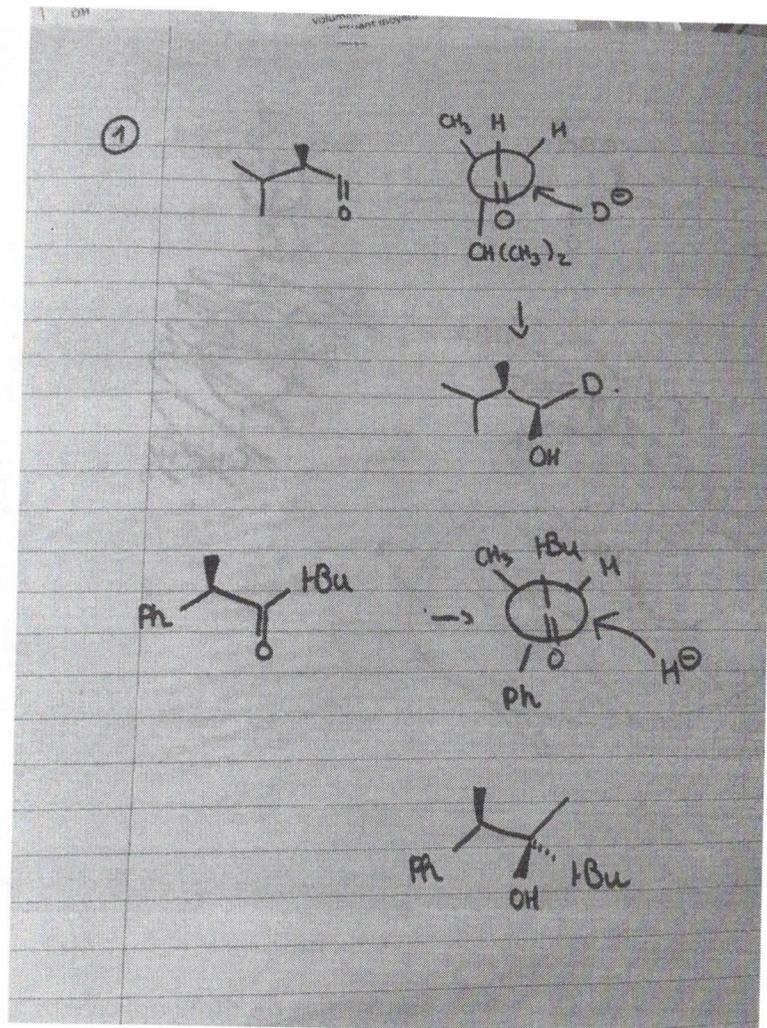
Fig  
Ex  
str  
sé  
le  
er  
ce  
vi  
si



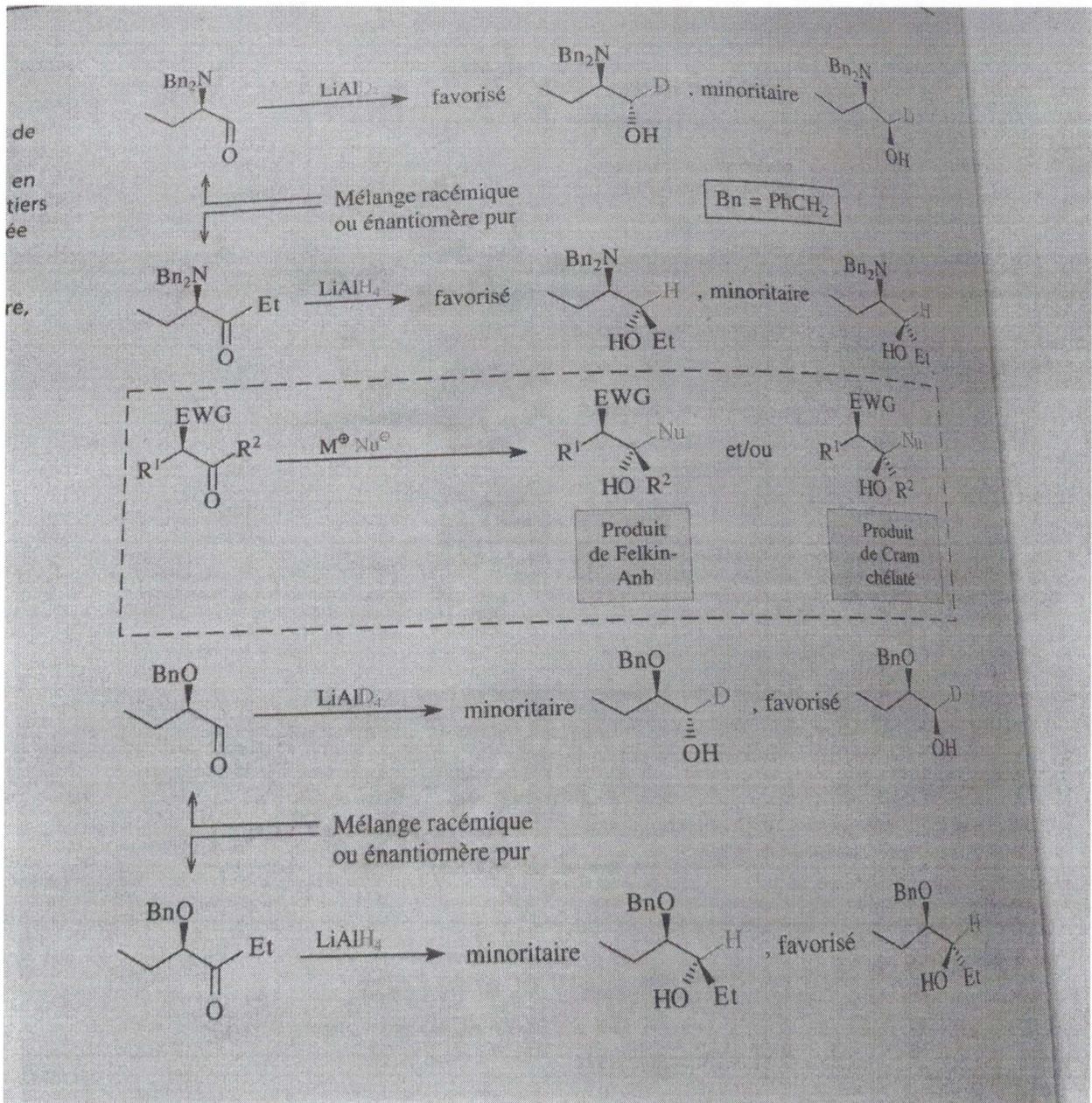
Caractéristiques observées lors de la réduction des composés

Maintenant si on en  $\alpha$  on a un O ou N on obtient des résultats opposés :





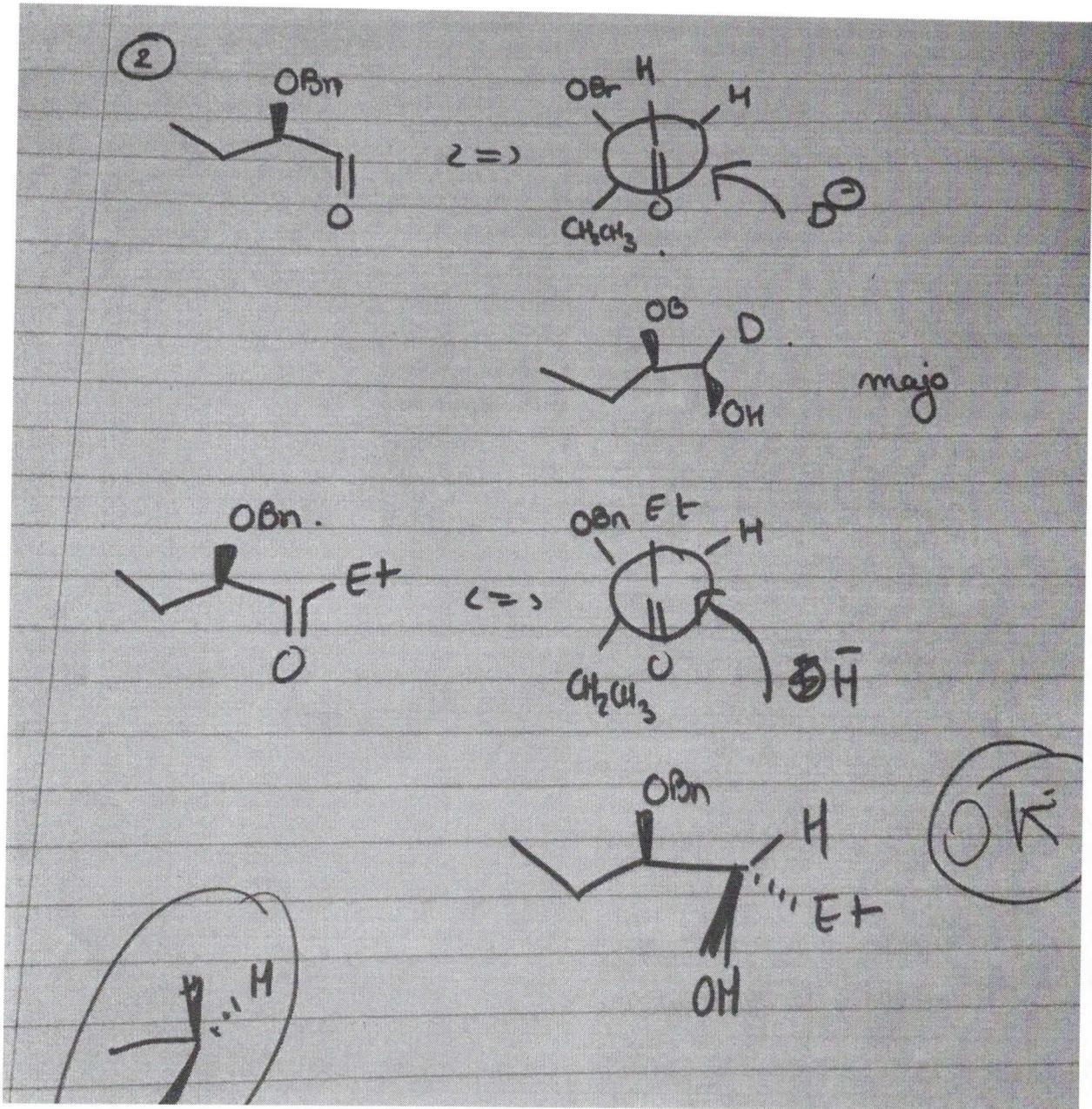
Ceci s'explique par la méthode de Felkin Anh



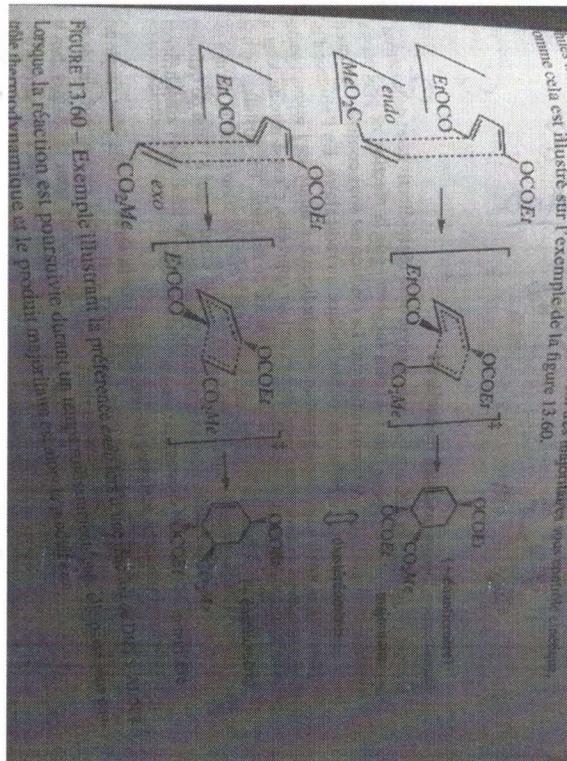
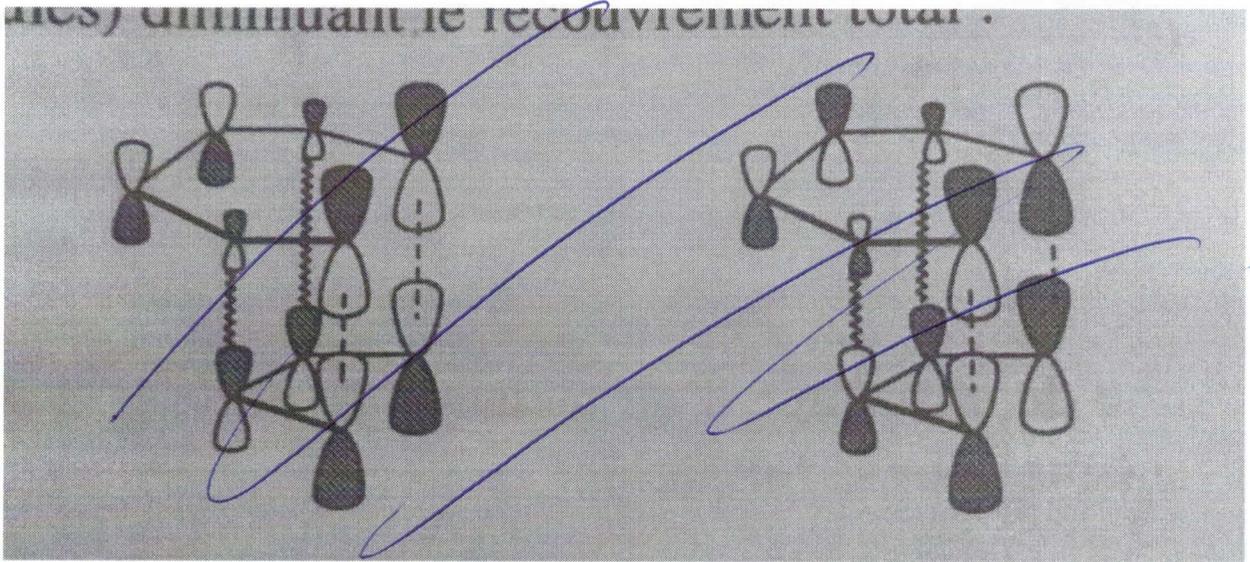
### III) Réaction de Diels-Alder

#### 1) Définition endo-exo et diastéréosélectivité

On cherche à maximiser le recouvrement frontalier.



On observe donc expérimentalement que les composés formés par une approche endo des diénophiles nomosubstitués de configuration cis sont très majoritaires sous contrôle cinétique. En effet si on regarde les orbitales frontières on voit que la configuration endo peut voir des interactions secondaires stabilisantes se produire.



Attention aux exceptions !!!!!

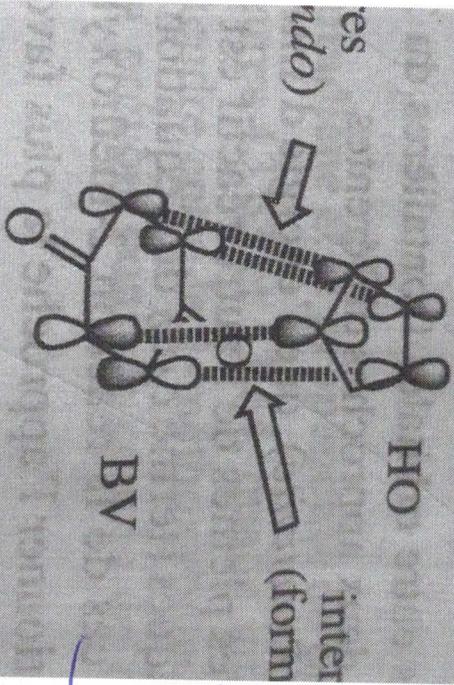
Et si on ajoute un acide de Lewis:

on exacerbe la Diastéréosélectivité

Malheureusement les causes de ces résultats ne sont pas identifiées avec certitude. Une hypothèse est que la sélectivité endo par addition d'un acide de Lewis peut venir du fait que l'acide de Lewis associé rend le groupe ester plus volumineux et donc favorise le produit endo par gêne stérique

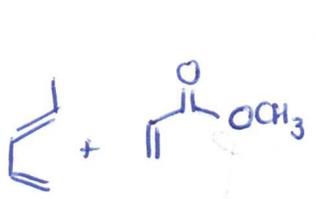
10

1 et 2 du diénophile. Lors de l'approche frontalière est en phase non seulement  $\sigma$  se forment, mais également pour les substituants du diénophile. La figure principale expliquant la formation des contributions justifiant l'orientation et les contributions des orbitales  $2p_z$



↳ dessin H prépa chimie orga.

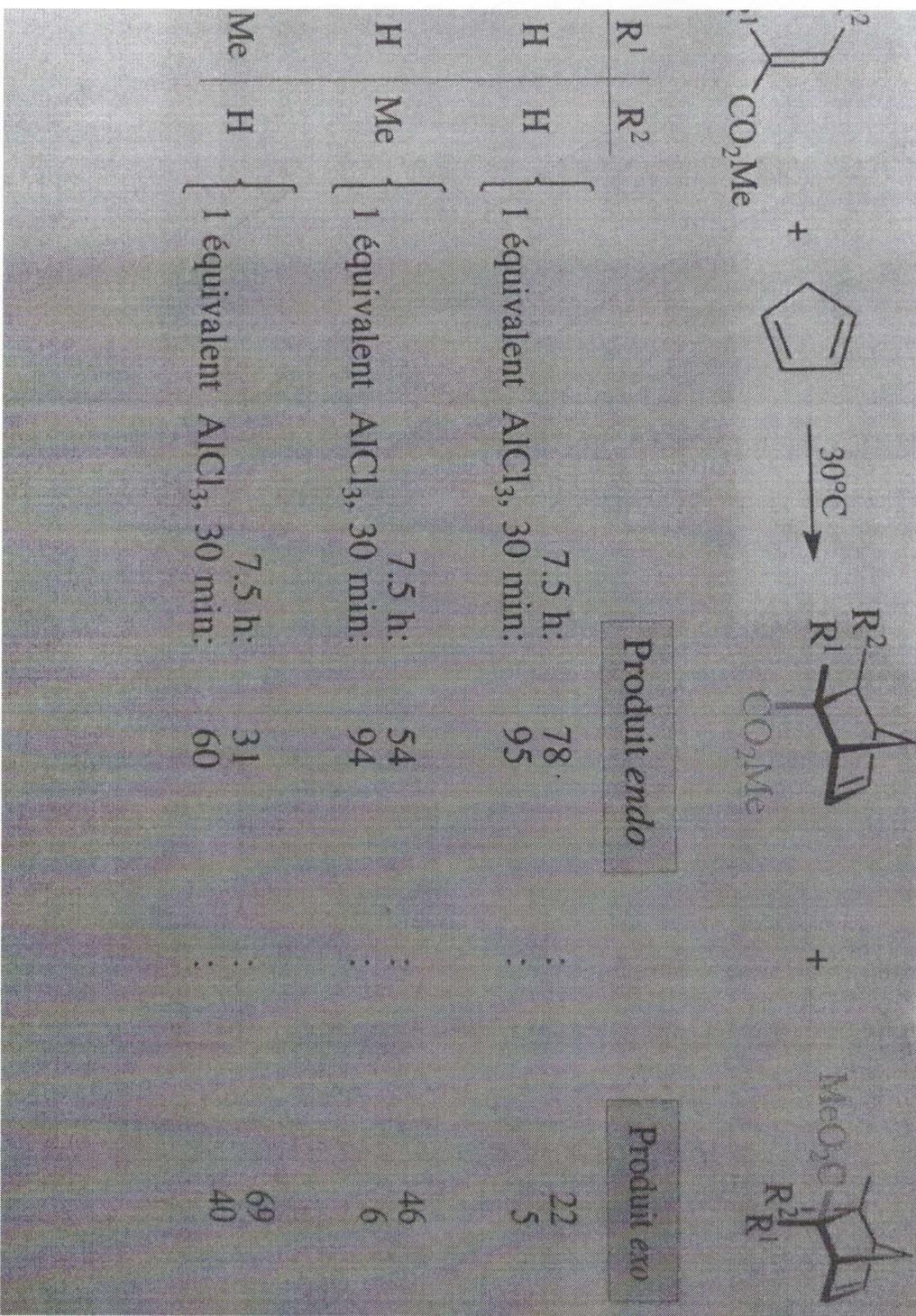
dans le produit exo.



Ac Lewis  $\rightarrow$  E des orb.  
 $\rightarrow$  change coef  $\Rightarrow$   $\uparrow$  interact° orb secondaire.

Les diastéréosélectivités simples en fonction de la même orientation privilégiée du groupe ester dans l'état de transition.

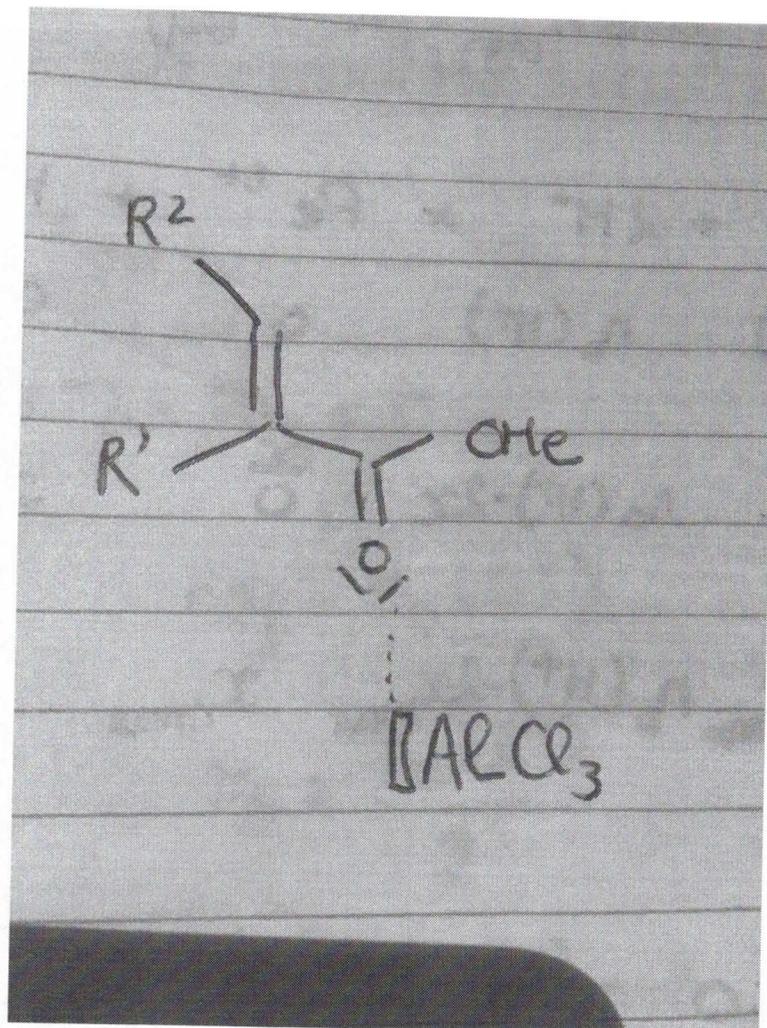
*P*



2) Orientation syn-anti (peut être exotique)

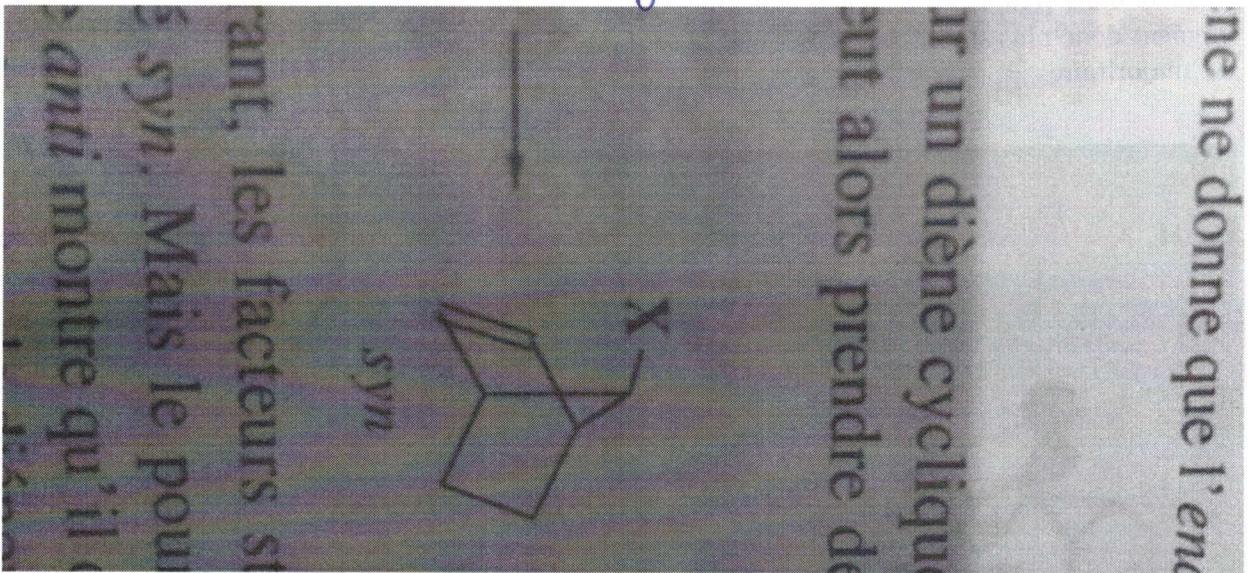
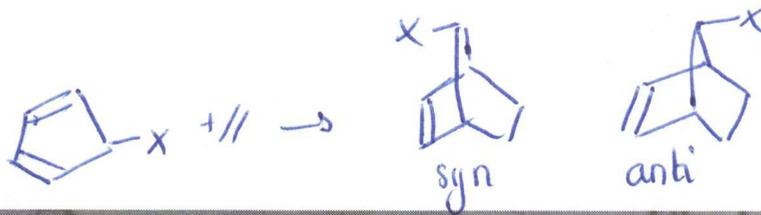
Si diène cyclique on a un adduit ponté. Et si un substituant X porté par le pont il y a deux orientations possibles :

Syn si meme coté que la double liaison



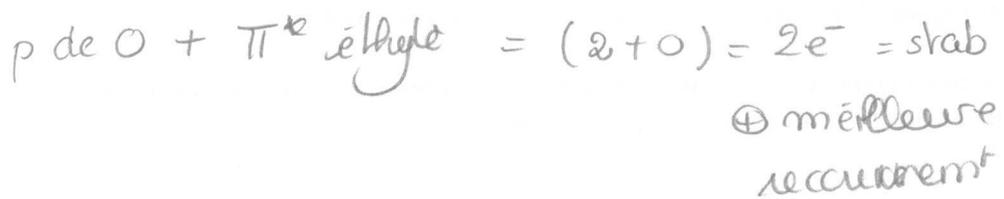
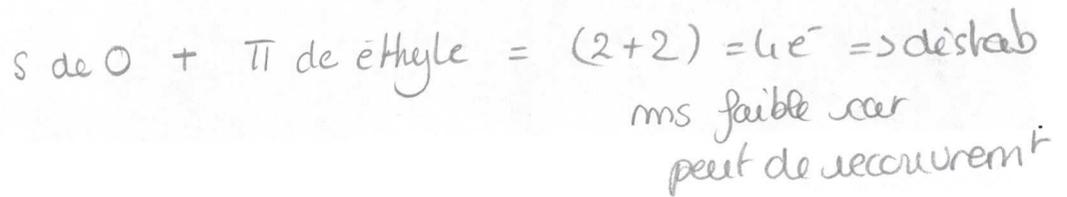
Anti si PAS meme coté que la double liaison

Si diénophile encombrant on peut avoir préférentiellement le dérivé syn.



On peut parfois quand même observer jusqu'à 100 de d'isomère anti : il doit donc y avoir à côté de la répulsion stérique une interaction attractive entre le diénophile et le substituant du pont. Si - X = OOMe exemple acétoxy-cyclopentadiène + éthylène.

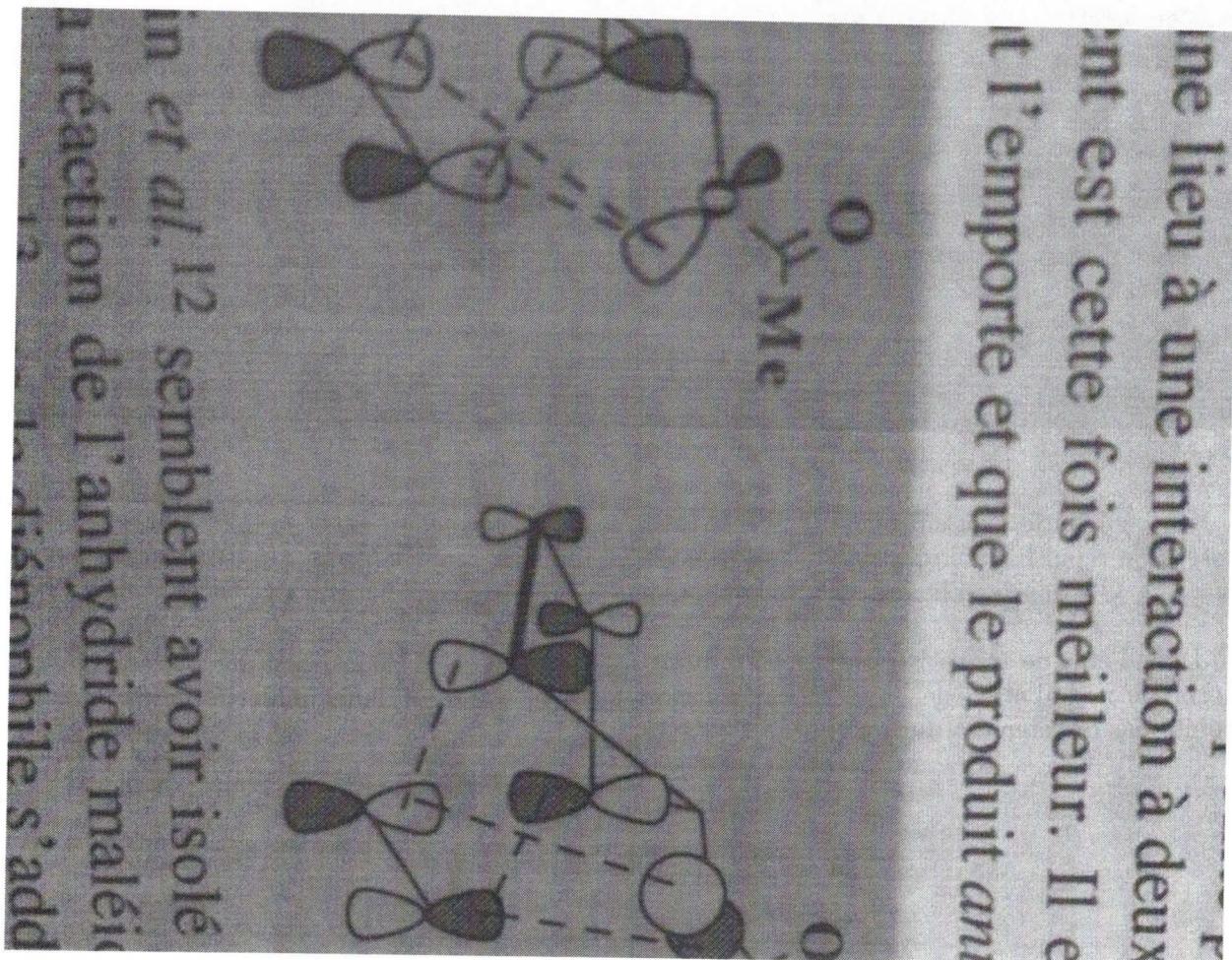
Dans l'état de transition anti la paire libre s de l'oxygène à la bonne sym pour interagir avec l'orbitale  $\pi$  de l'éthylène. interaction à 4 électrons destabilisante mais faible car le doublet ne pointe pas directement du la  $\pi$ .



$\Rightarrow \oplus$  stab que destabil.

$\Rightarrow$  add anti

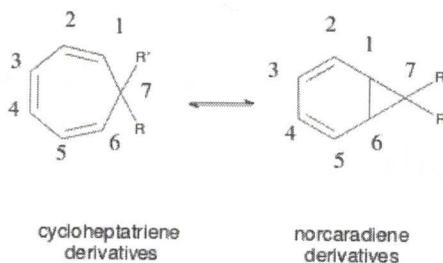
Le doublet p de l'O donne lieu à une interaction à 2 e- avec la  $\pi^*$  de l'éthylène. Meilleur recouvrement donc plus stabilisante que l'effet destabilisant. on pourrait donc penser que le prod anti est majoritaire.



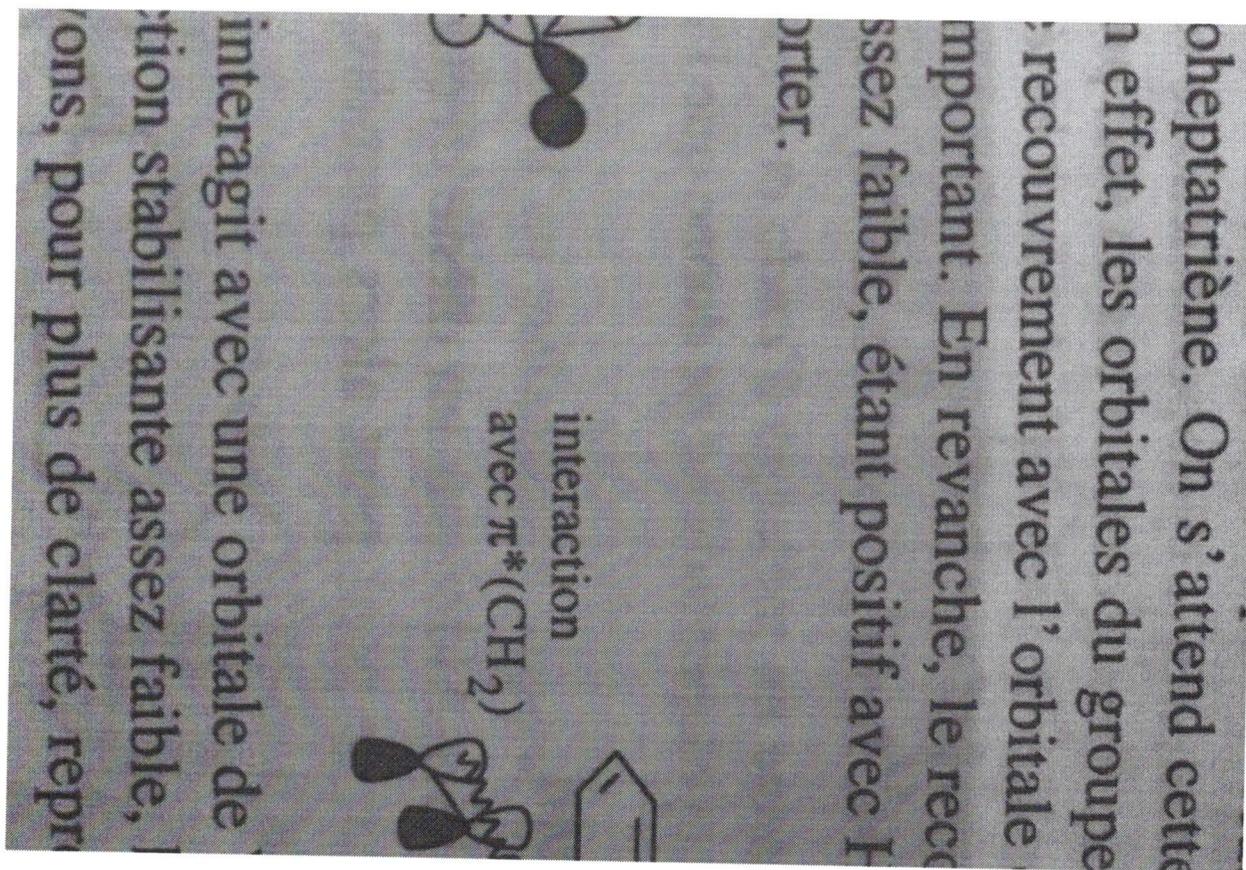
Au contraire si

Si on regarde l'anhydride maléique avec le cycloheptatriène.

Il est généralement admis que le diéophile s'additionne pas directement que le cycloheptatriène mais sur l'isomère de valence le nor-caradiène



même si peu présent en solution 1000 fois plus réactif.  
 on s'attend au dérivé syn car orbitales de CH<sub>2</sub> ne peuvent interagir qu'avec les π



$\pi$  CH<sub>2</sub>(occupée) +  $\pi$  dienophile recouvrement important 2 + 2 e<sup>-</sup> = répulsif  
 $\pi^*$  CH<sub>2</sub>(vide) +  $\pi$  dienophile recouvrement faible 0 + 2 e<sup>-</sup> = attractif

répulsif l'emporte = syn favorisé !



## Conclusion

La stéréosélectivité est un outil puissant même si il est parfois difficile à mettre en oeuvre. Ce qui explique la forte valeur ajoutée des composés énantiopurs.

React<sup>o</sup> spécifique → (di hydroxy lat<sup>o</sup>)