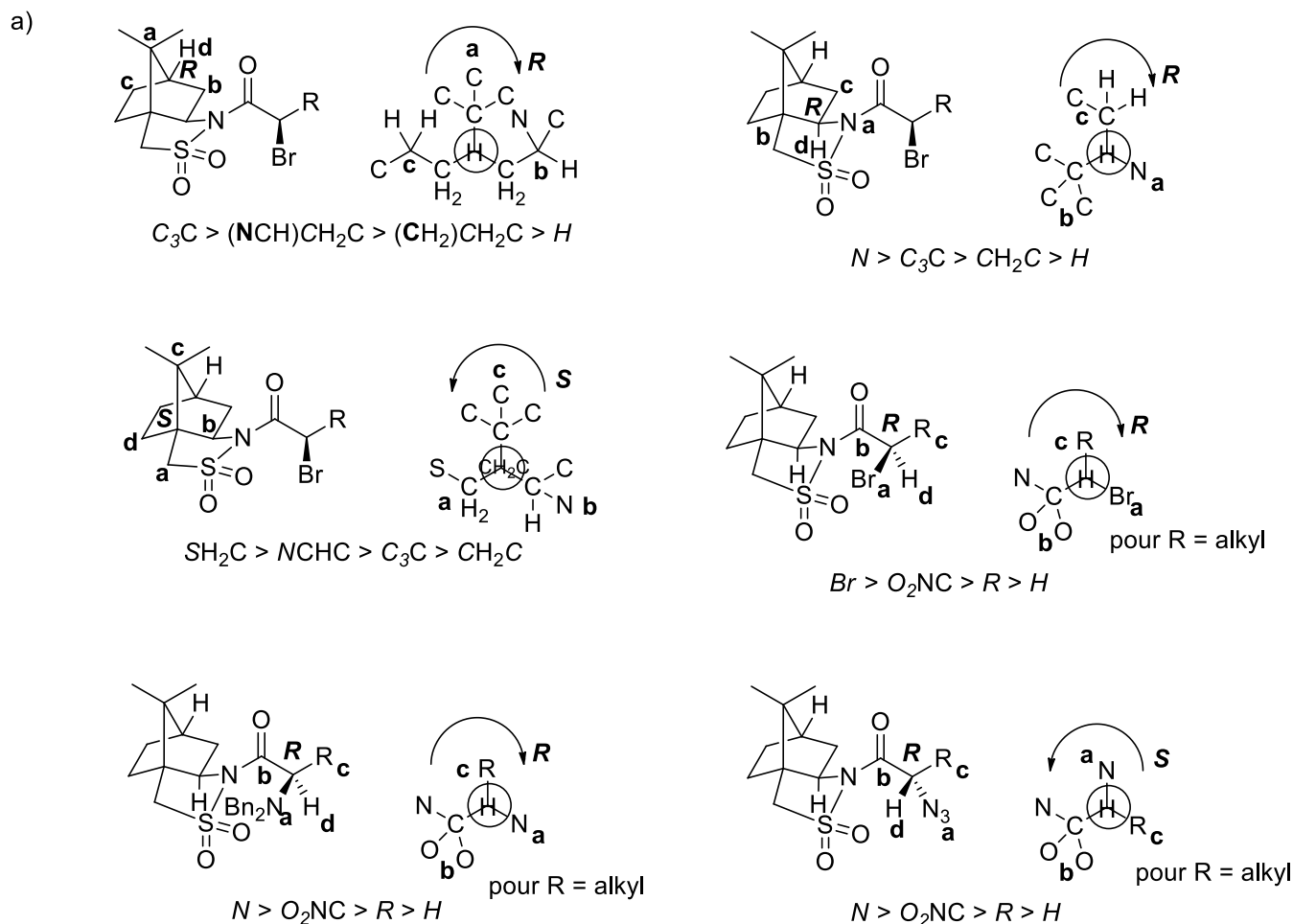
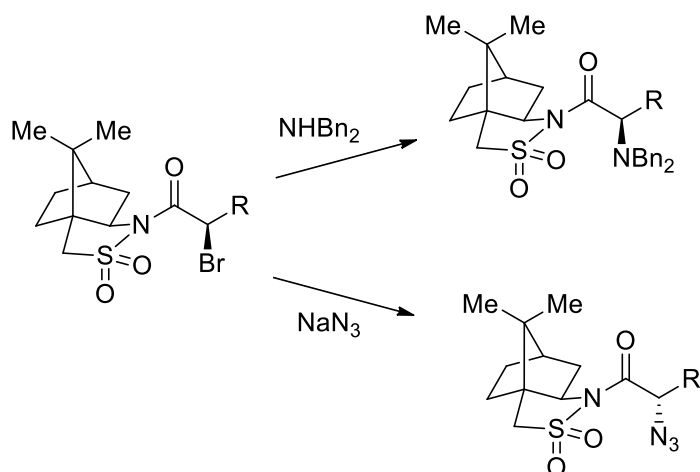
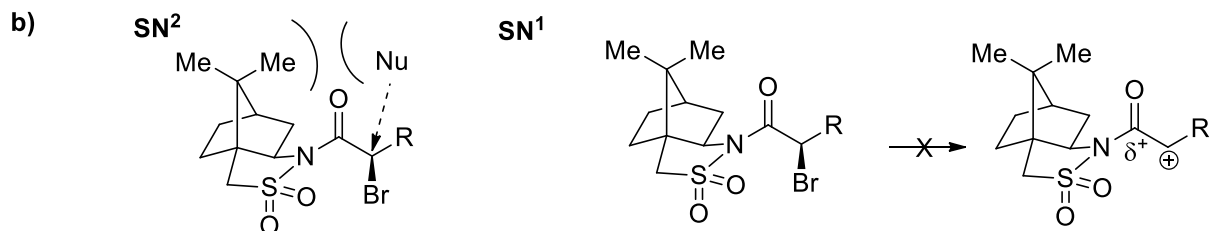


Stéréochimie

- Déterminez la configuration absolue de tous les centres chiraux dans les produits de départ et d'arrivée.
- Expliquez la stéréosélectivité en vous basant sur la cinétique et vos connaissances des réactions de substitutions.
- Comparez ce procédé avec la résolution des alcools vue en cours.



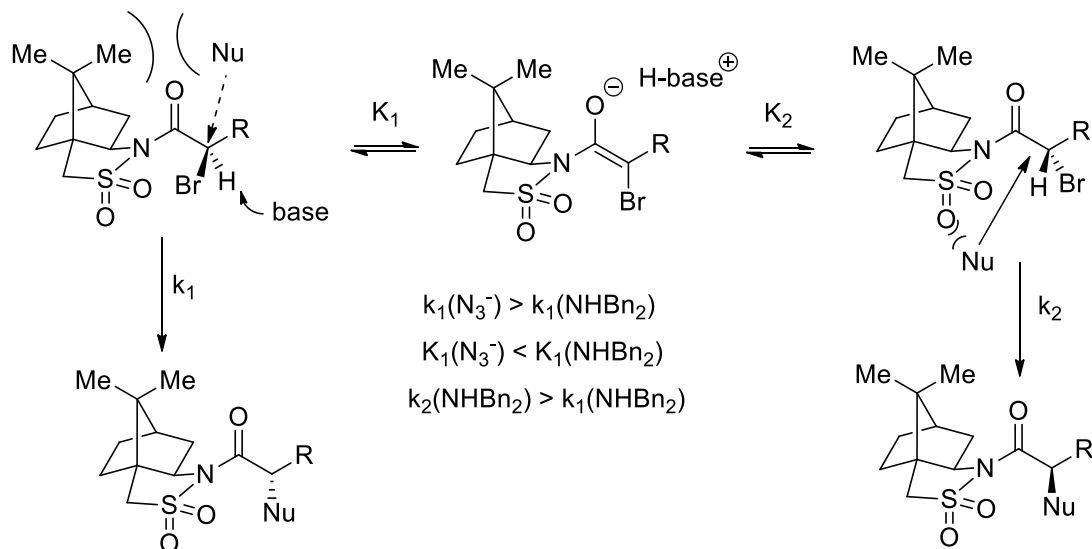


Comparaison des nucléophiles:

N_3^- : petit, faible base ($pK_a = 7.9$)

$NHBn_2$: plus grand, base plus forte ($pK_a = 10$)

Comparaison de la cinétique



La réaction considérée est une réaction de substitution classique. La substitution SN^2 procède par inversion, la substitution SN^1 par l'intermédiaire d'un carbocation et peut donc conduire à l'inversion, la rétention ou la racémisation. Dans ce cas un mécanisme SN^1 est très peu probable, à cause des interactions électrostatiques défavorables du carbocation.

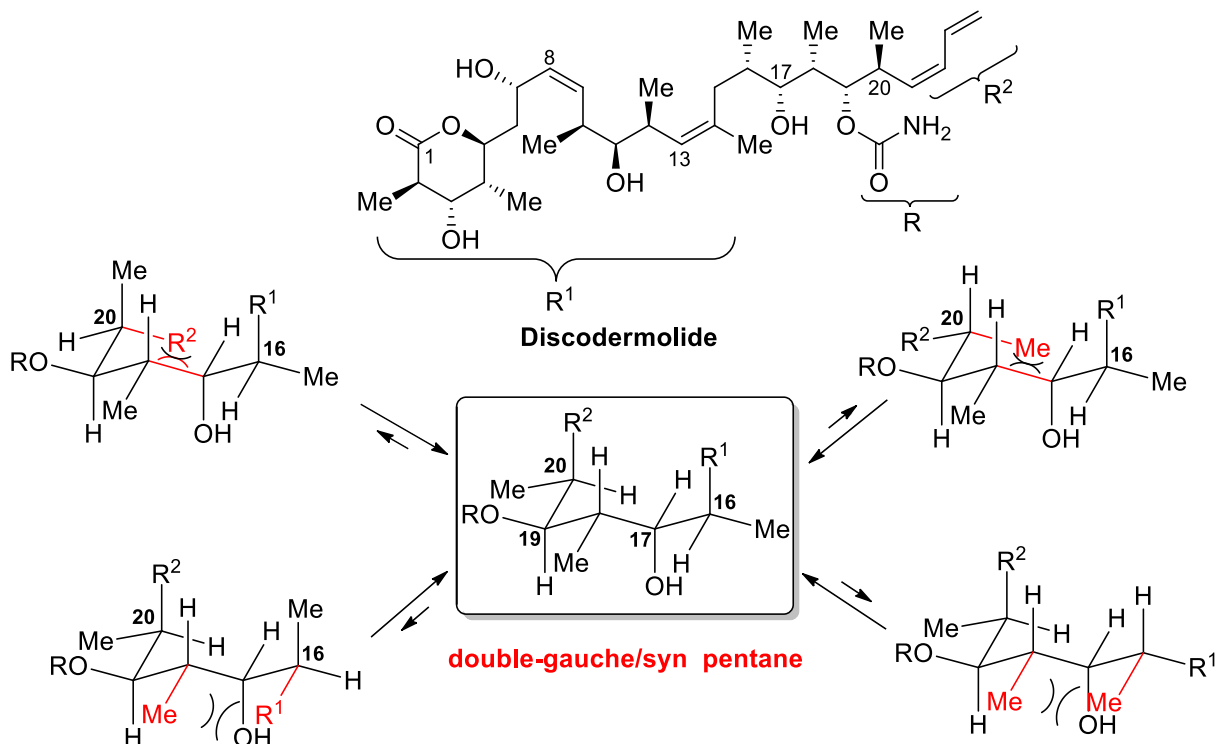
Dans le cas de l'azoture, qui est petit et peu basique, la réaction SN^2 est rapide même sur la face la plus encombrée du produit de départ. Nous avons donc une SN^2 classique avec inversion. La dibenzyl amine est plus grosse et est également une base plus forte. Par conséquent, la substitution directe est très lente et la base permet la racémisation du produit de départ. Seul l'énantiomère *S* réagit ensuite, car l'attaque du nucléophile est beaucoup moins encombrée.

c)

Cet exemple est très semblable au cas de résolution cinétique dynamique vu pour les alcools. Cependant, l'élément inducteur de la chiralité se trouvait alors sur un réactif ou un catalyseur chiral, tandis que dans cet exemple il se trouve dans le substrat lui-même.

Conformation

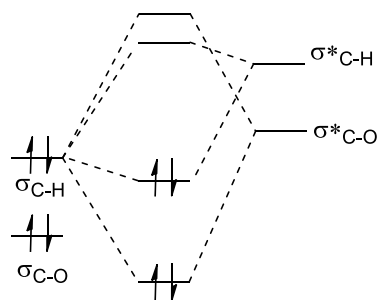
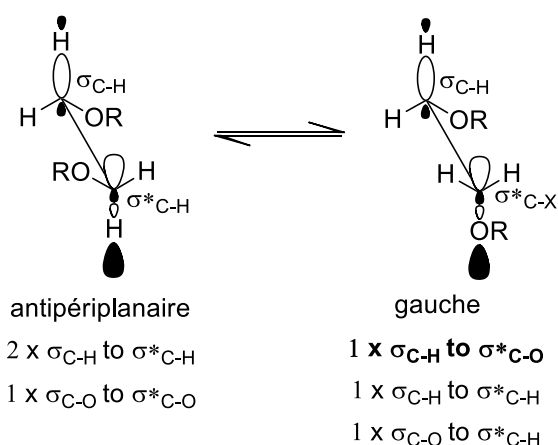
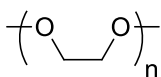
a) Proposez une structure en 3 dimensions pour la partie C16-C20 de la discodermolide.



En règle générale, les structures acycliques sont toujours en conformation décalée. On doit ensuite éviter le maximum d'interactions gauches entre les groupes principaux, se qui permet de déduire la partie C17-C19 de la chaîne. Pour les deux derniers centres, il faut éviter à tout prix les interactions double-gauche/syn-pentane qui sont très défavorables. On remarque alors qu'une seule conformation reste possible, qui met les deux parties R^1 et R^2 de la chaîne en position *syn* l'une par rapport à l'autre, un résultat qui est contre-intuitif. Cette fixation de la conformation donne une structure particulière à la discodermolide qui est essentielle pour sa bio-activité.

b) Proposez une structure en 3 dimensions pour le polyethylene glycol

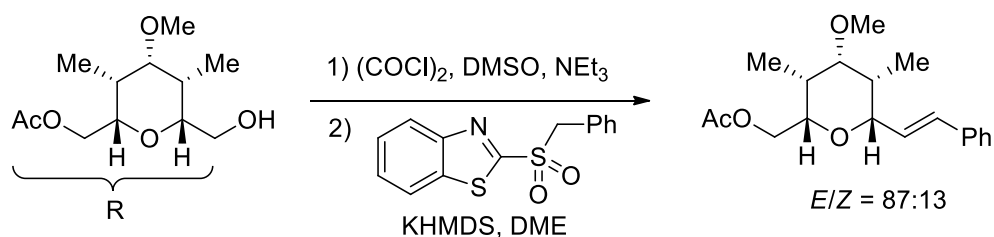
polyethylene glycol (PEG)



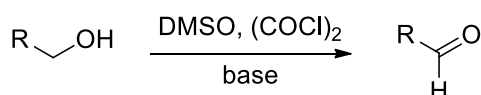
D'un point de vue stérique, la conformation favorable de chaque monomère devrait être anti-périplanaire. Mais comme les groupes éthers ne sont pas très gros, l'effet stérique n'est pas très fort. Du point de vue électronique, la conformation gauche est plus favorable, car elle permet une interaction entre la HOMO $\sigma_{\text{C-H}}$ et la LUMO $\sigma^*_{\text{C-O}}$. Cet effet électronique domine et les monomères sont en conformations gauches, ce qui donne une structure en hélice pour le polymère.

Oléfination

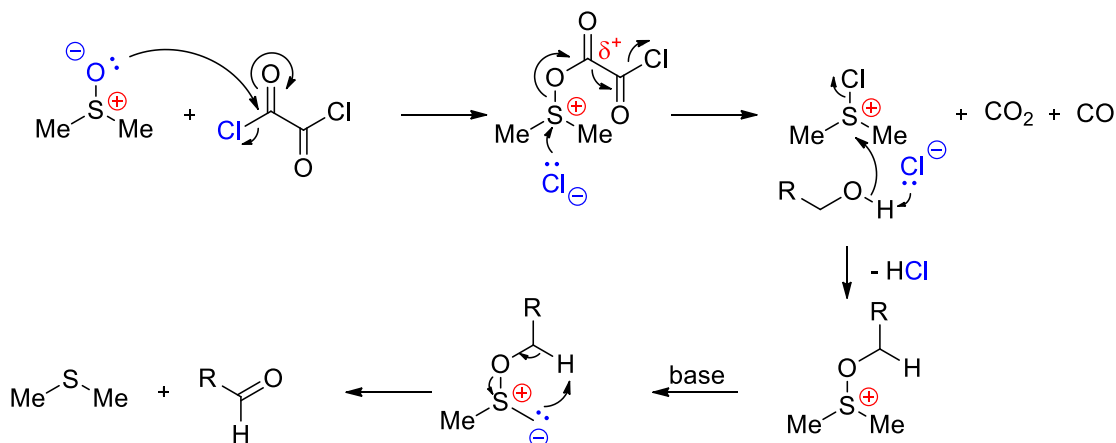
Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction suivante.



1) Oxidation de Moffat- Swern

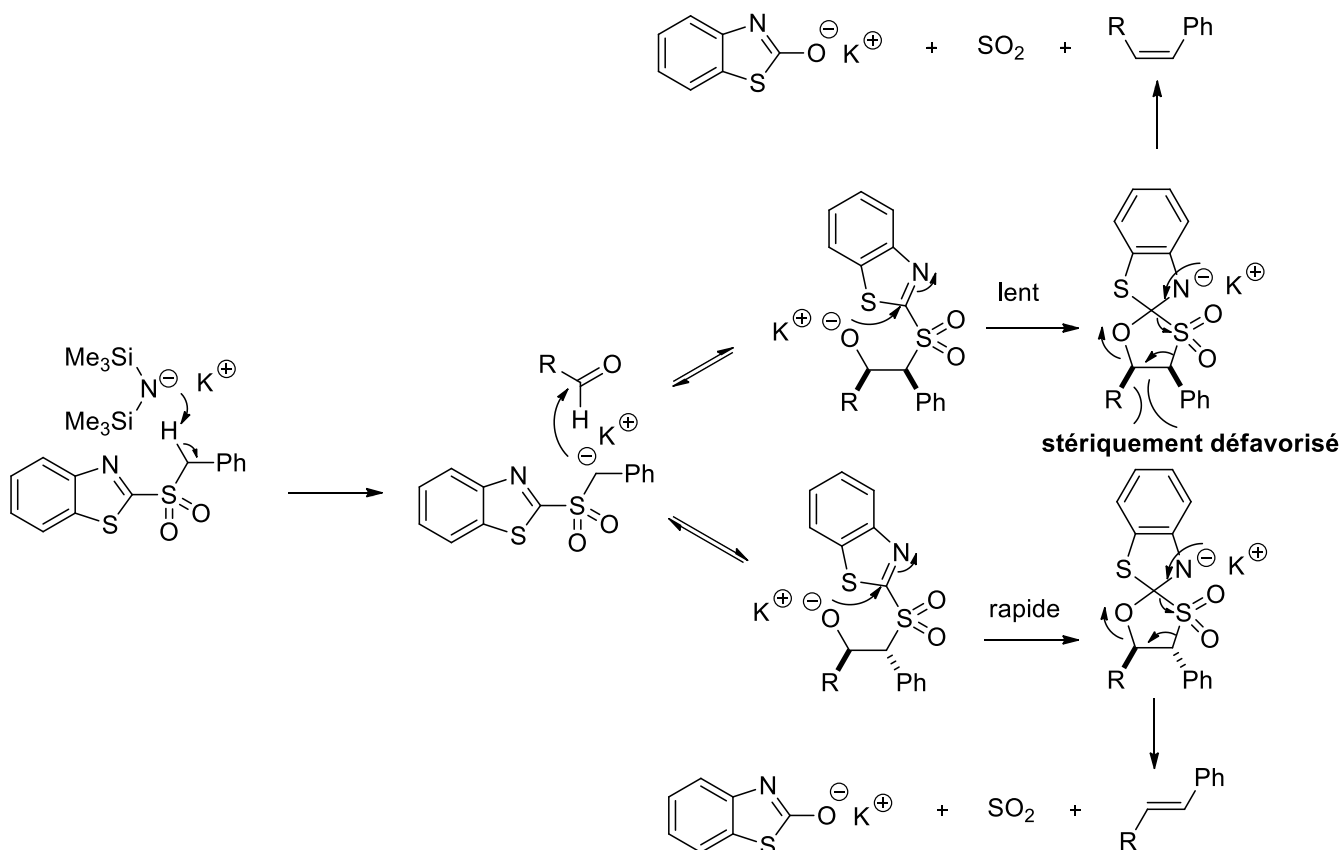


mécanisme



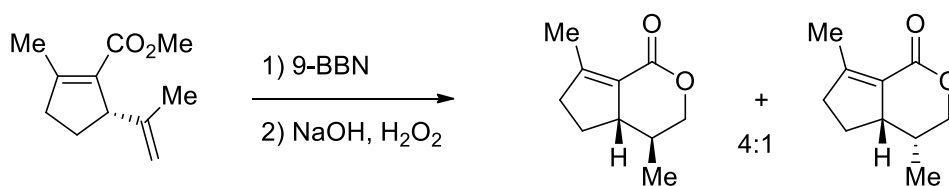
La première étape de la séquence est une oxidation de Moffat-Swern, une réaction vue lors des deux premières années de Bachelor. La réaction commence par l'attaque nucléophile de la paire d'électrons de l'oxygène du DMSO sur la position électrophilique de l'oxalyl chloride. Cette réaction procède par le mécanisme classique d'addition-élimination sur les carbonyles. L'oxygène du soufre est maintenant activé pour une réaction $\text{S}_\text{N}2$ avec le chlorure, et le groupe partant instable fragmente pour former du dioxyde et du monoxyde de carbone, ainsi que du chlorure. La prochaine étape est une attaque nucléophile de l'alcool avec formation de HCl . A ce moment là, une base est ajoutée, souvent la triéthyl amine, pour déprotoner la position α du sulfonium. Une déprotonation intramoléculaire suivie d'une fragmentation conduit alors à la formation de l'aldéhyde et du diméthyl sulfide. Du point de vue redox, l'alcool a été oxydé et le DMSO réduit. Plusieurs autres alternatives pour le mécanisme ont également été discutées (par exemple, déprotonation directe par la base de l'hydrogène α à l'oxygène sur le sulfoxonium et fragmentation, à la place de la déprotonation intramoléculaire). La réaction de Moffat-Swern est une réaction importante en chimie organique et est souvent utilisée en synthèse de molécules sensibles.

2) Oléfination de Julia modifiée par Julia

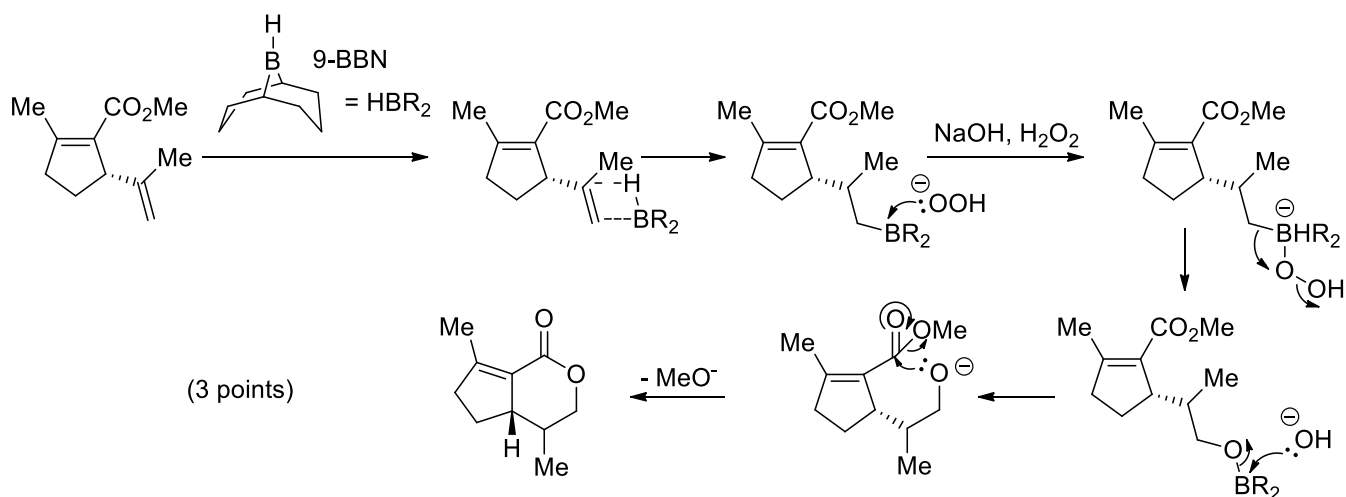


La seconde étape est une oléfination de Julia, modifiée par Julia (frère du premier). Un sel de potassium est d'abord généré par déprotonation avec KHMDS. Une attaque nucléophile de l'anion sur l'aldéhyde est suivie par une attaque intramoléculaire de l'oxygène nucléophile sur le centre électrophile du thiazole, pour former un cycle à 5. En partant de la paire d'électrons sur l'azote, une fragmentation est alors possible pour former l'oléfine, du dioxyde de soufre et l'oxythiazole. Les raisons pour la sélectivité *E* observée ont moins été étudiées en détail, mais une explication plausible est une attaque rapide et réversible sur l'aldéhyde, suivie d'une cyclisation plus lente. Dans le cas du cycle à 5 conduisant à l'oléfine *cis*, une interaction stérique défavorable rend la réaction encore plus lente, conduisant à la sélectivité observée.

Hydroboration (question d'examen)

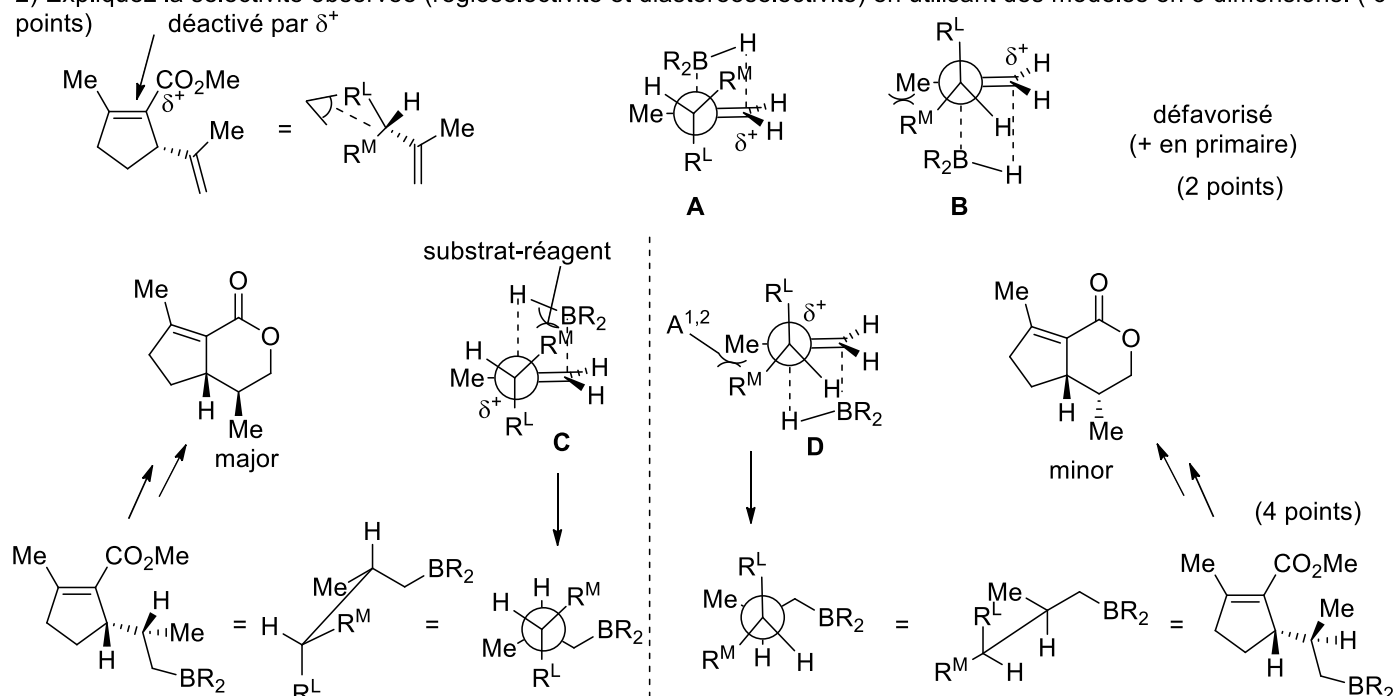


1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction, sans considérer la stéréochimie. (3 points)



La première étape est une hydroboration sélective de la double liaison. Dans la seconde étape, le peroxyde est déprotoné par la base. Une attaque nucléophile sur le bore donne un borate. Une migration 1,2 permet alors d'oxyder la liaison C-B pour donner un ester de bore, qui est finalement hydrolysé par la base pour donner l'alcoolate. Celui-ci attaque l'ester par un mécanisme d'addition-élimination pour donner le lactone.

2) Expliquez la sélectivité observée (régiosélectivité et diastéréosélectivité) en utilisant des modèles en 3 dimensions. (6 points)

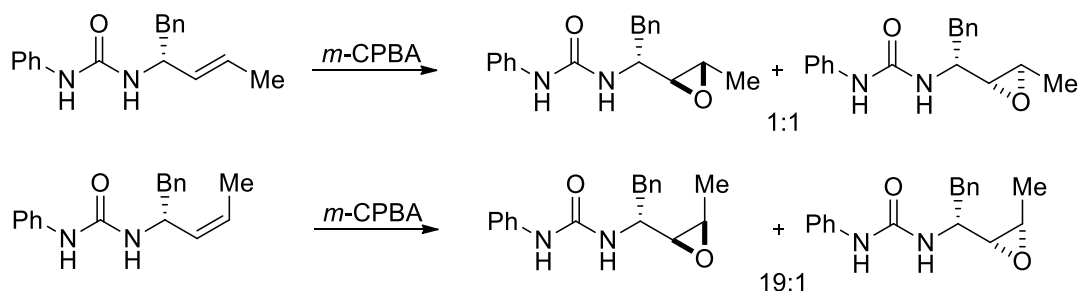


D'un point de vue chimiosélectivité, l'hydroboration de la double liaison la plus riche en électron est favorisée. La seconde double liaison est moins réactive (groupe ester électro-attracteur + stérique). Les projections de Newman pour lesquelles le plus grand groupe est situé perpendiculairement au plan de la double liaison sont les plus favorables. 4 états de transition sont alors possibles: Les états de transition **A** et **B** sont très défavorables, car ils conduisent à une charge partielle positive en position primaire. L'état de transition **C** est défavorisé par une interaction entre le réagent et le substrat et l'état de transition **D** est défavorisé par une interaction $A^{1,2}$ à l'intérieur du substrat. Dans ce cas, l'interaction $A^{1,2}$ est particulièrement défavorable, car R^m et R^L sont liés l'un à l'autre par le cycle, ce qui augmente l'effet stérique pour l'état de transition **D**. Le produit principal est donc formé à partir de l'état de transition **C**.

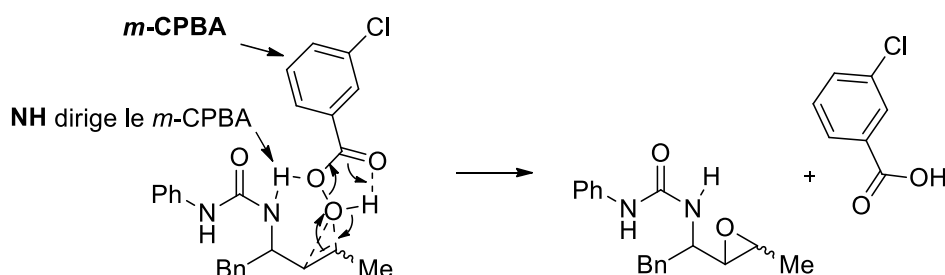
3) Quel aurait pu être le résultat en utilisant BH_3 à la place de 9-BBN? Justifiez votre réponse en utilisant votre analyse du point 2. (1 point)

Comme BH_3 est nettement plus petit que 9-BBN, les interactions substrat-réagent sont moins importantes. L'état de transition **C** deviendrait donc encore plus favorisé et une meilleure sélectivité pourrait être obtenue.

Epoxides (question d'examen)

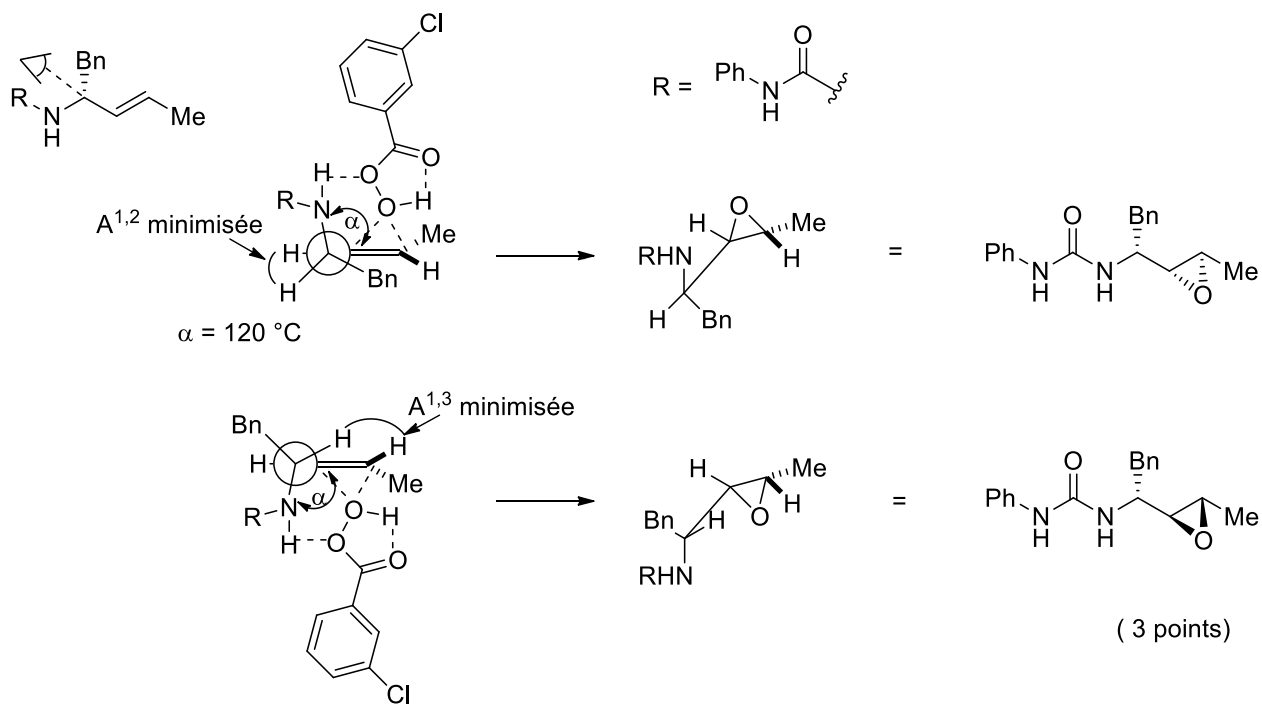


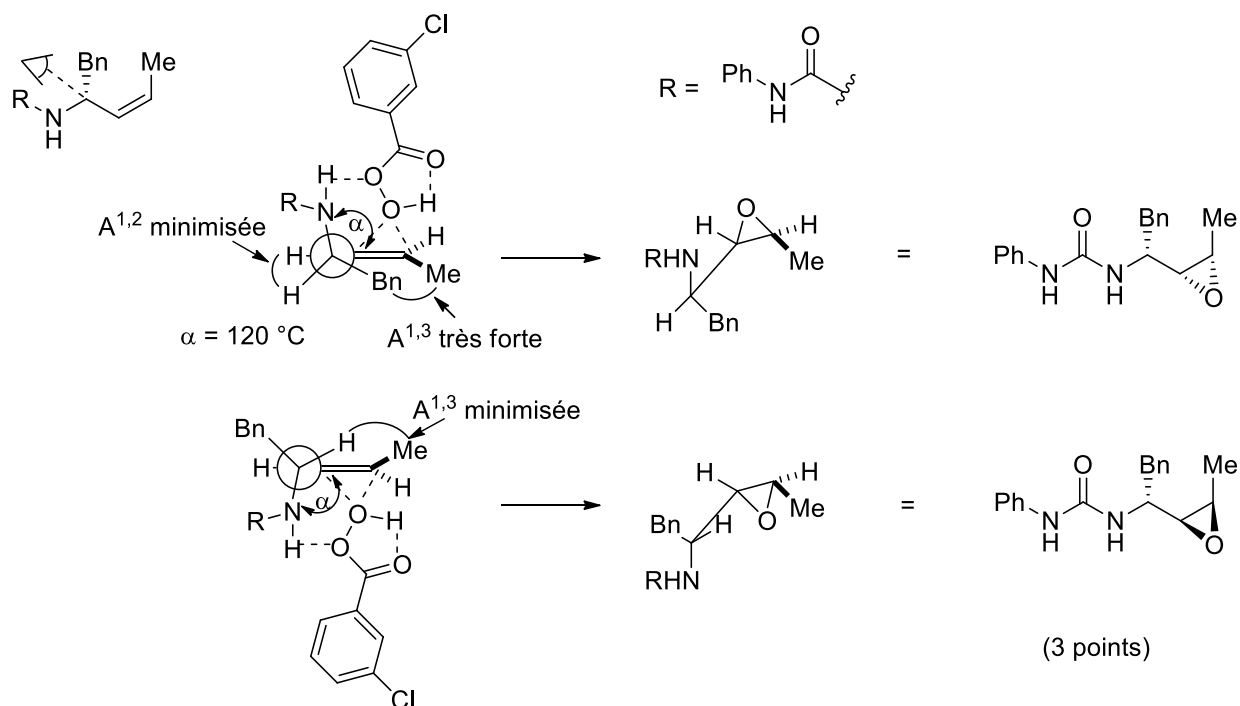
1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction, sans considérer la stéréochimie. (2 points)



Il s'agit d'une époxidation par le mCPBA dirigée par le groupe NH de l'urée. L'oléfine attaque l'oxygène pauvre en électron du peroxyde. Deux ponts hydrogène permettent d'activer le peroxyde via un état de transition cyclique: un pont intramoléculaire avec le carbonyle du peroxyde et un pont intermoléculaire avec l'urée.

2) Dessinez les états de transitions conduisant aux produits observés dans les deux cas et décrivez les interactions importantes dans ces états de transitions. (6 points)



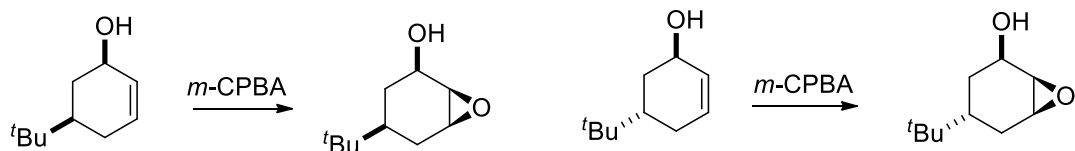


L'angle idéal pour diriger les époxidations est d'environ 120°C . En tournant autour de la liaison simple C-C, il est toujours possible d'époxider les deux faces. Chacun des états de transition permet de minimiser soit les interactions $A^{1,2}$, soit les interactions $A^{1,3}$.

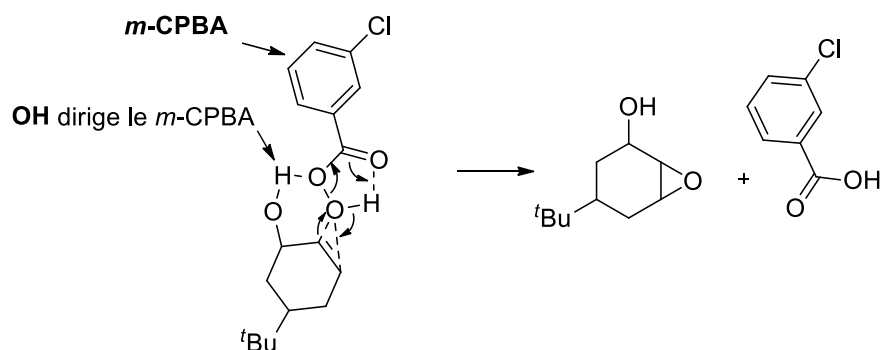
3) Pourquoi la deuxième réaction est-elle beaucoup plus sélective? Justifiez votre réponse en utilisant votre analyse du point 2. (2 points)

Dans le cas de l'oléfine *trans*, les effets défavorables stériques $A^{1,2}$ et $A^{1,3}$ sont comparables. Il n'y a donc pas d'état de transition très favorisé. Pour l'oléfine *cis* par contre, l'interaction $A^{1,3}$ entre les groupes Bn et Me est très forte. Il est donc important de minimiser cette interaction, conduisant au produit observé avec une bonne sélectivité.

Epoxides (question d'examen)

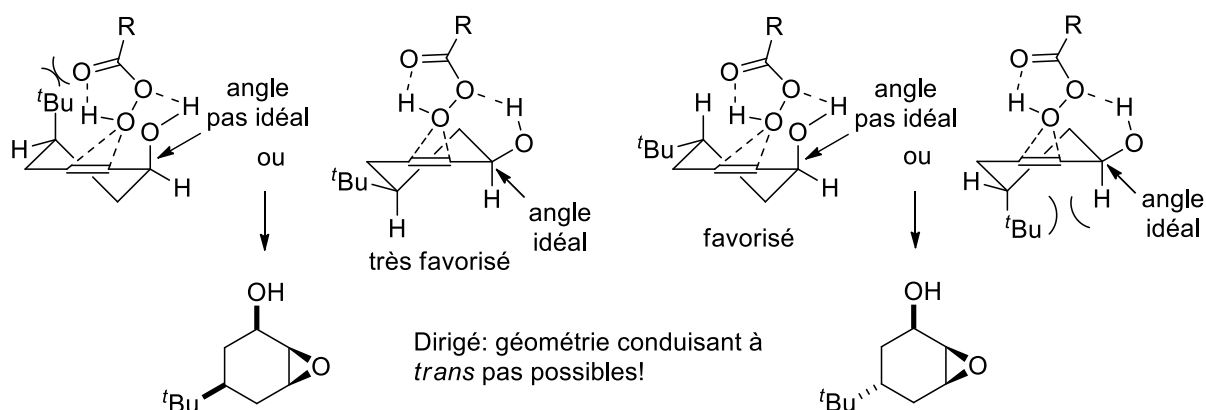


1) Donnez le mécanisme de la réaction en détail, mais sans considération de stéréochimie (2 points)



Il s'agit d'une époxidation par le *m*CPBA dirigée par le groupe OH. L'oléfine attaque l'oxygène pauvre en électrons du peroxyde. Deux ponts hydrogène permettent d'activer le peroxyde via un état de transition cyclique: un pont intramoléculaire avec le carbonyle du peroxyde et un pont intermoléculaire avec l'urée.

2) Rationalisez la stéréosélectivité observée. Dessinez les états de transitions possibles en 3 dimensions et décrivez toutes les interactions importantes. (6 points)

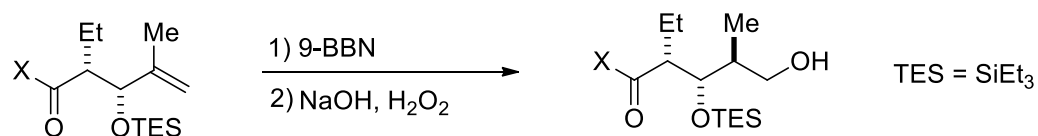


Tout d'abord, il est important de constater que le pont hydrogène avec l'alcool n'est possible que pour les produits *cis*: il est impossible d'atteindre la face *trans* de manière intramoléculaire. Dans les deux cas, le très grand groupe *tert*-butyl favorise la position équatoriale: les états de transitions avec le *tert*-butyl en axial peuvent être négligés. Un second effet est celui de l'angle du groupe hydroxy avec le plan: l'angle est meilleur quand le groupe hydroxy est en position pseudo-équatoriale. En position axiale, il n'y a pas assez de place pour le *m*CPBA.

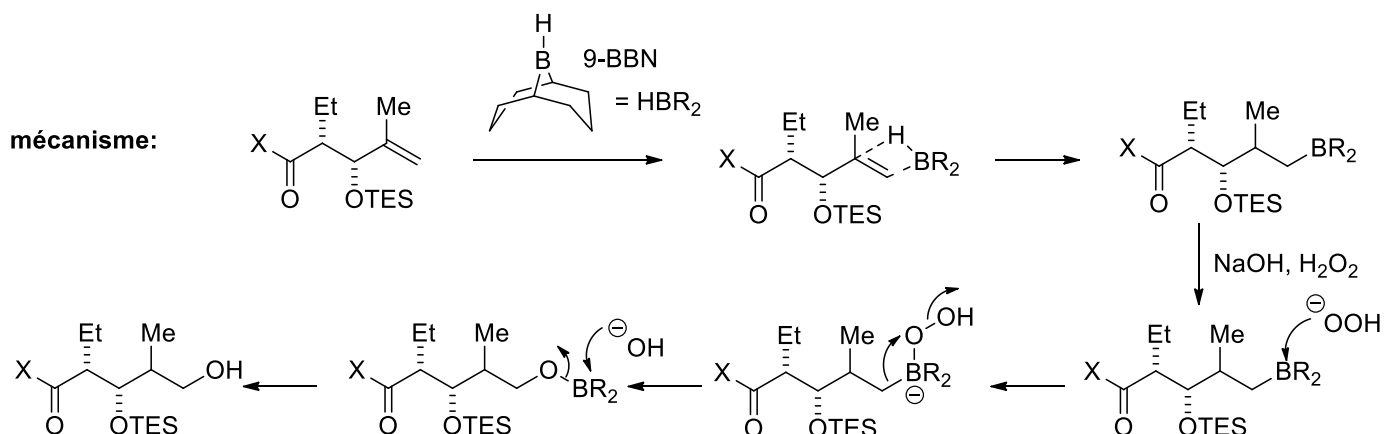
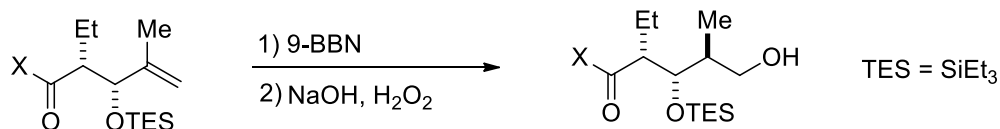
3) La réaction de gauche est 8 fois plus rapide que celle de droite. Expliquez pourquoi (2 points)

La cinétique de la réaction est probablement plus lente pour la réaction de droite, car seul l'état de transition avec le groupe hydroxy axial est accessible. Dans celui-ci, l'angle pour la réaction dirigée n'est pas idéal pour le *m*CPBA. L'énergie d'activation est donc plus élevée, et la réaction plus lente.

Exercice 2: Hydroboration (question d'examen)

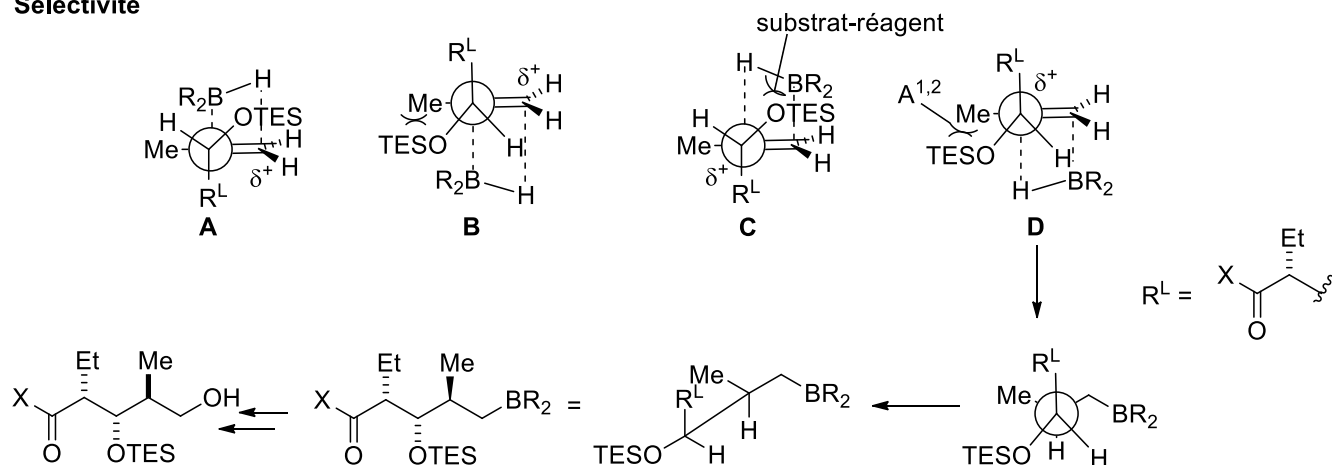


- a) Donnez le mécanisme de la réaction et expliquez la sélectivité.
- b) Quel aurait pu être le résultat en utilisant BH_3 à la place de 9-BBN?



La première étape est une hydroboration sélective de la double liaison. Dans la seconde étape, le peroxyde est déprotoné par la base. Une attaque nucléophile sur le bore donne un borate. Une migration 1,2 permet alors d'oxyder la liaison C-B pour donner un ester de bore, qui est finalement hydrolysé par la base pour donner l'alcool.

Sélectivité



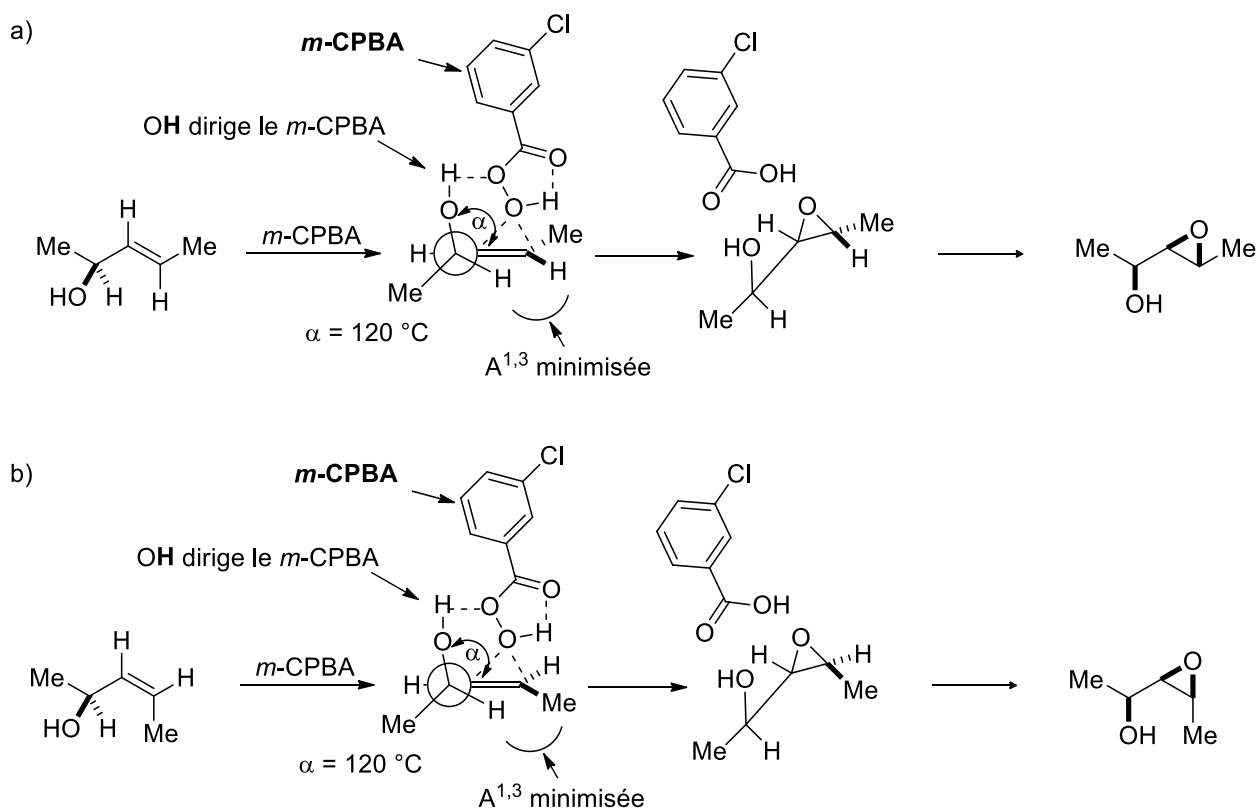
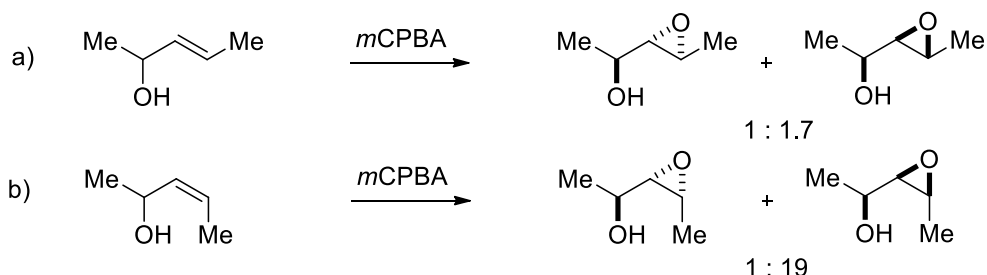
D'un point de vue chimiosélectivité, l'hydroboration de la double liaison est favorisée par rapport à la réduction du carbonyle. Les projections de Newman pour lesquels le plus grand groupe (l'alkyl secondaire est plus grand que les éthers) est situé perpendiculairement au plan de la double liaison sont les plus favorables. 4 états de transition sont alors possibles: Les états de transitions **A** et **B** sont très défavorables, car ils conduisent à une charge partielle positive en position primaire. L'état de transition **C** est défavorisé par une interaction entre le réagent et le substrat et l'état de transition **D** est défavorisé par une interaction A^{1,2} à l'intérieur du substrat. Comme le 9-BBN est un réactif volumineux, les interactions réagent-substrat sont plus fortes et **D** est donc favorisé.

b) Quel aurait pu être le résultat en utilisant BH₃ à la place de 9-BBN?

Comme BH₃ est un petit réactif, les interactions substrat-réagent seraient moins importantes. L'état de transition **C** serait alors également possible, conduisant à une sélectivité plus basse, voir même à une inversion de la sélectivité.

Epoxides (question d'examen)

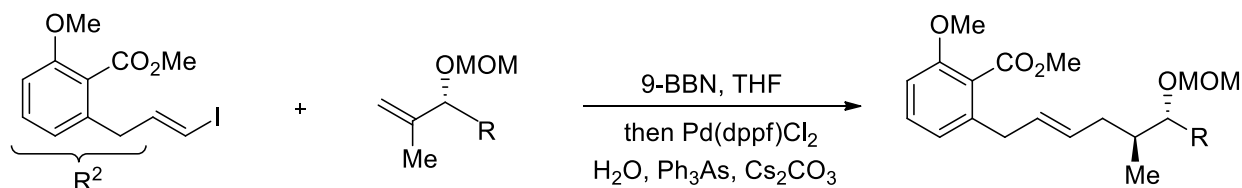
Proposez un mécanisme pour la réaction suivante et expliquez la stéréosélectivité observée. Pourquoi la stéréosélectivité est-elle beaucoup plus élevée dans le second cas?



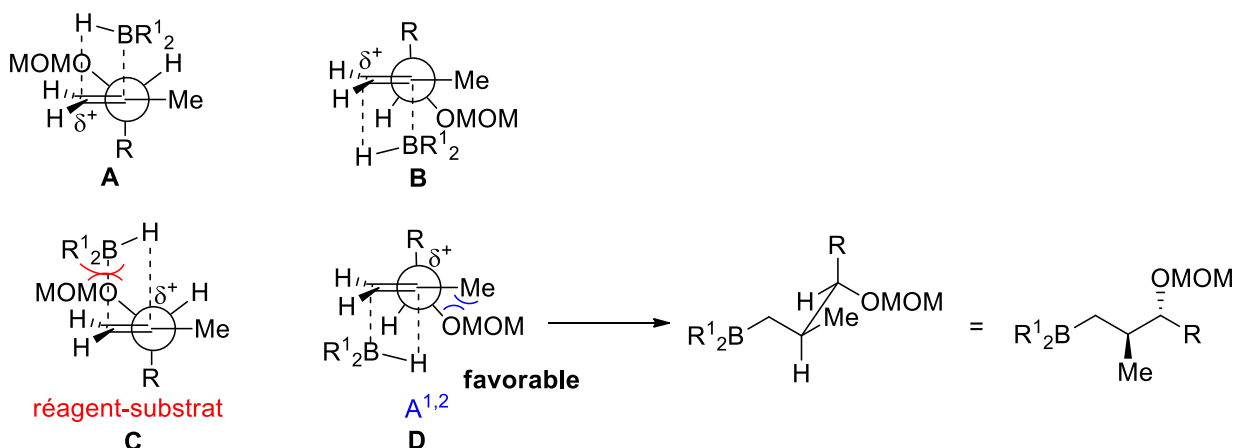
Dans les deux cas, il s'agit d'une epoxidation par le *m*CPBA dirigée par le groupe hydroxy. Comme il n'y a pas de substituant en position deux sur la double liaison, le plus important est de minimiser les effets stériques $A^{1,3}$ en positionnant H en direction du Me sur la double liaison. Les effets stériques sont faibles pour a) (H sur la double liaison) et la sélectivité par conséquent médiocre. Pour b) par contre, le groupe Me engendre un fort effet $A^{1,3}$ et la sélectivité est par conséquent très bonne.

Hydroboration

Proposez un mécanisme pour la réaction suivante et expliquez la stéréosélectivité observée.

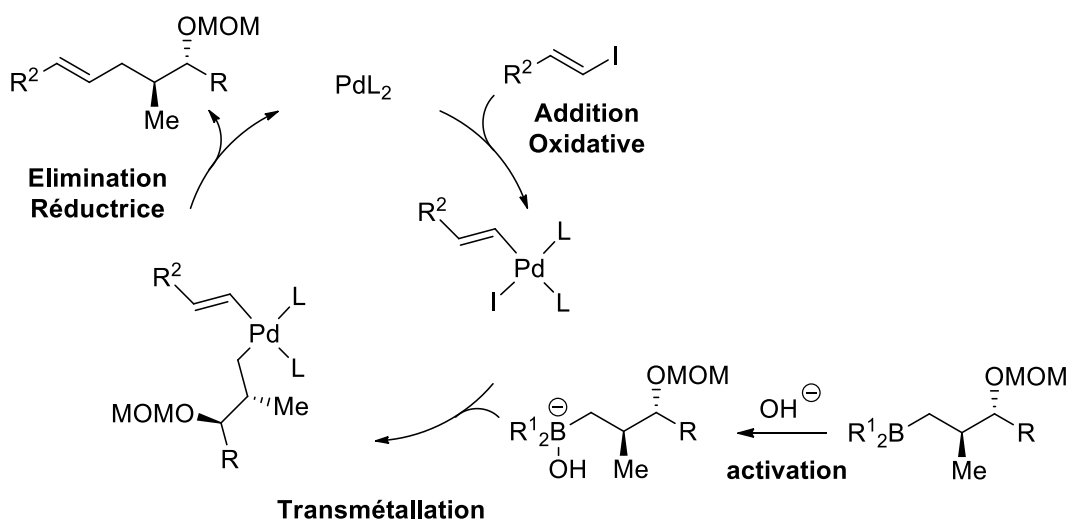


1) Hydroboration

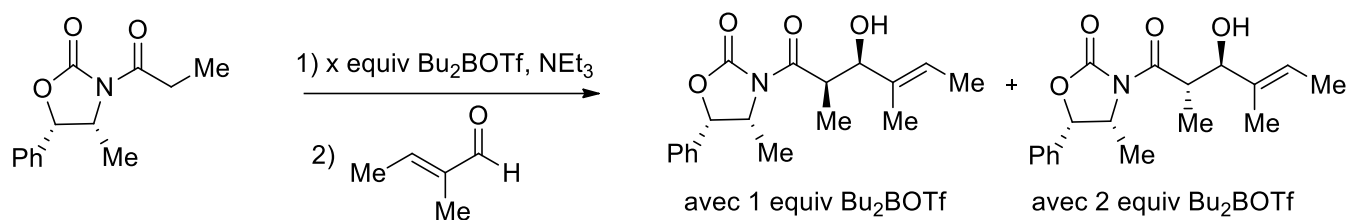


Les projections de Newman pour lesquels le plus grand groupe ($R = \text{alkyl}$ est généralement plus grand que les éthers) est situé perpendiculairement au plan de la double liaison sont les plus favorables. 4 états de transition sont alors possibles: Les états de transitions **A** et **B** sont très défavorables, car ils conduisent à une charge partielle positive en position primaire. L'état de transition **C** est défavorisé par une interaction entre le réagent et le substrat et l'état de transition **D** est défavorisé par une interaction $A^{1,2}$ à l'intérieur du substrat. Comme le 9-BBN est un réactif volumineux, les interactions réagent-substrat sont plus fortes et **D** est donc favorisé.

2) Couplage de Suzuki (répétition d'autres cours)

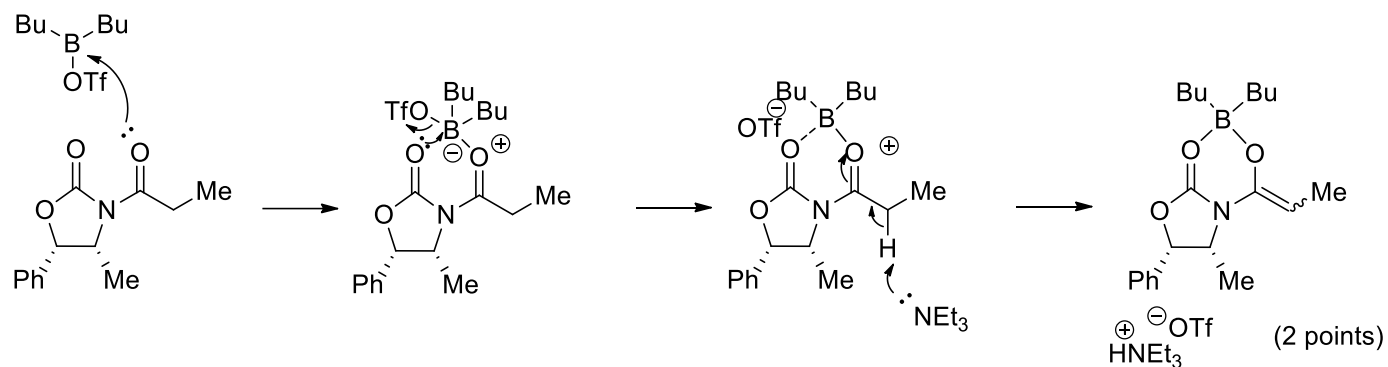


Aldol (question d'examen)



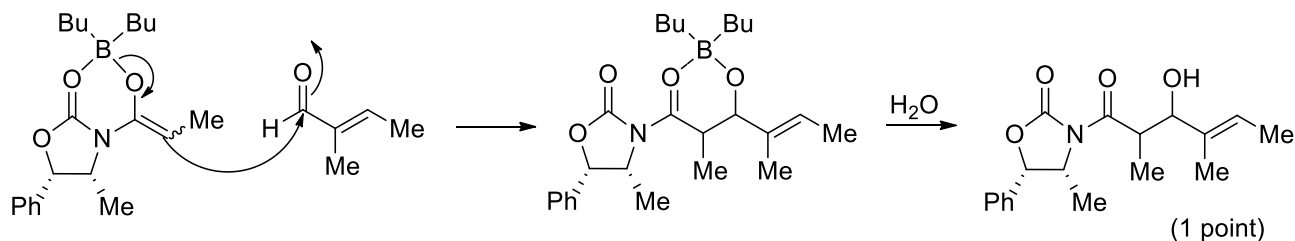
1) Proposez un mécanisme pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (3 points)

1) formation d'énolate



Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée. Bu_2BOTf coordonne d'abord l'imide, rendant le proton en alpha plus acide. La déprotonation par la triéthylamine, une base faible ($\text{pK}_a = 11$) est alors possible.

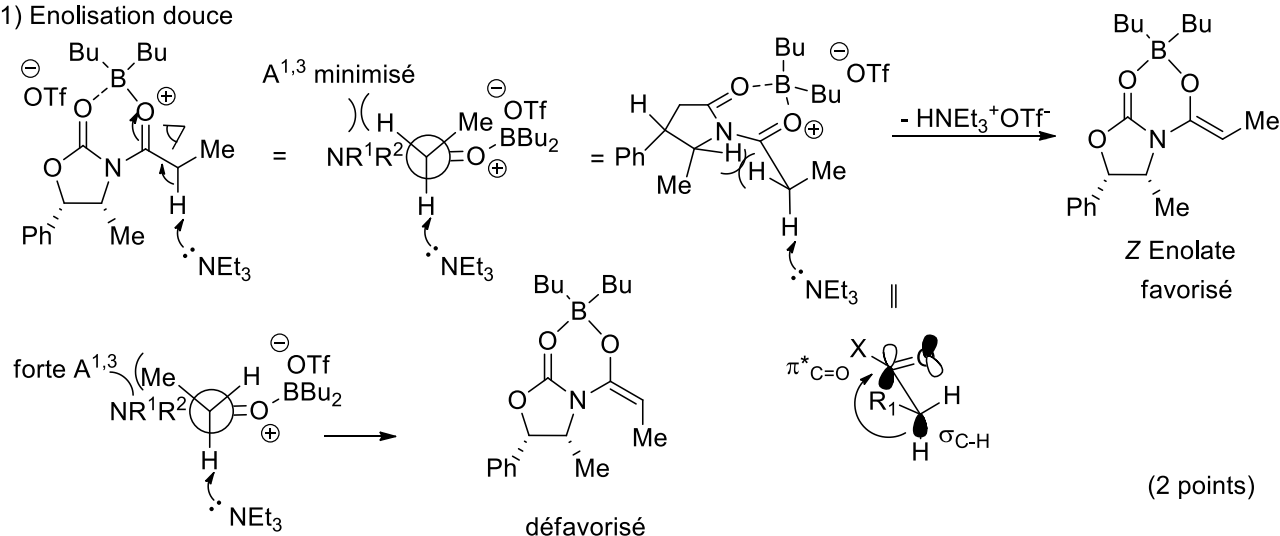
2) aldol



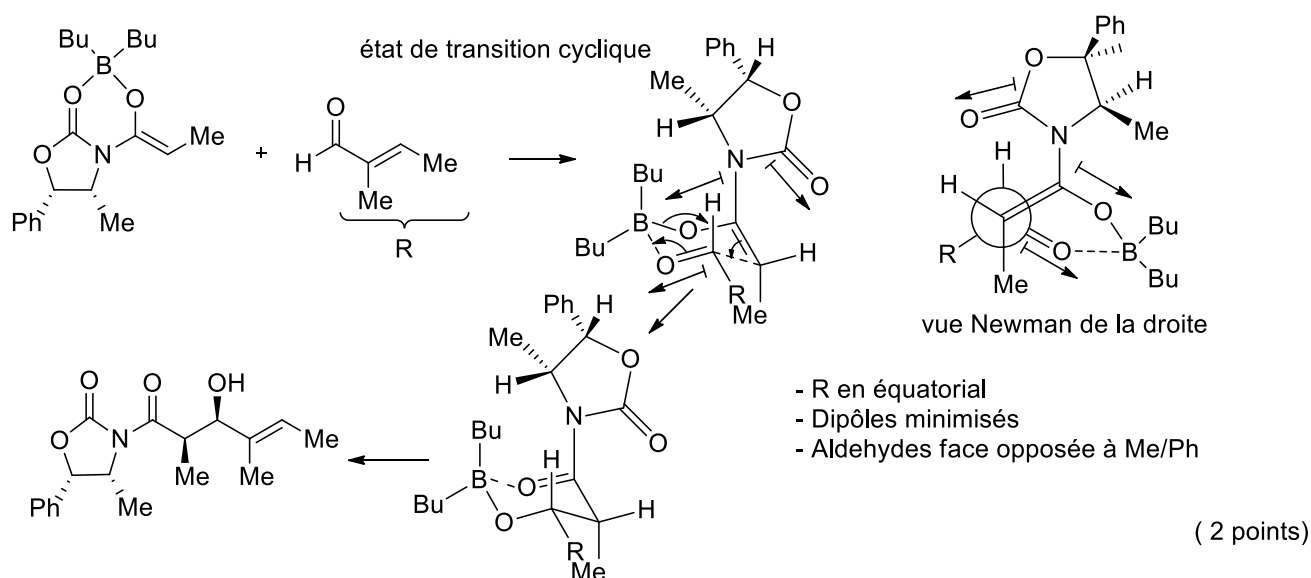
La seconde étape est une réaction aldolique entre l'énolate de bore et l'aldéhyde. L'énolate de bore étant un nucléophile dur, la réaction sur le carbonyl est favorisée par rapport à l'addition conjuguée. Le bore est transféré sur l'alkoxide formé durant la réaction. Finalement, les liaisons bore-oxygène sont hydrolysées durant le work-up.

2) Discutez tous les problèmes rélevants de stéréosélectivité à l'aide de dessins en 3 dimensions pour les deux étapes. Décrivez les interactions importantes dans les états de transitions pour rationaliser la sélectivité observée. (6 points)

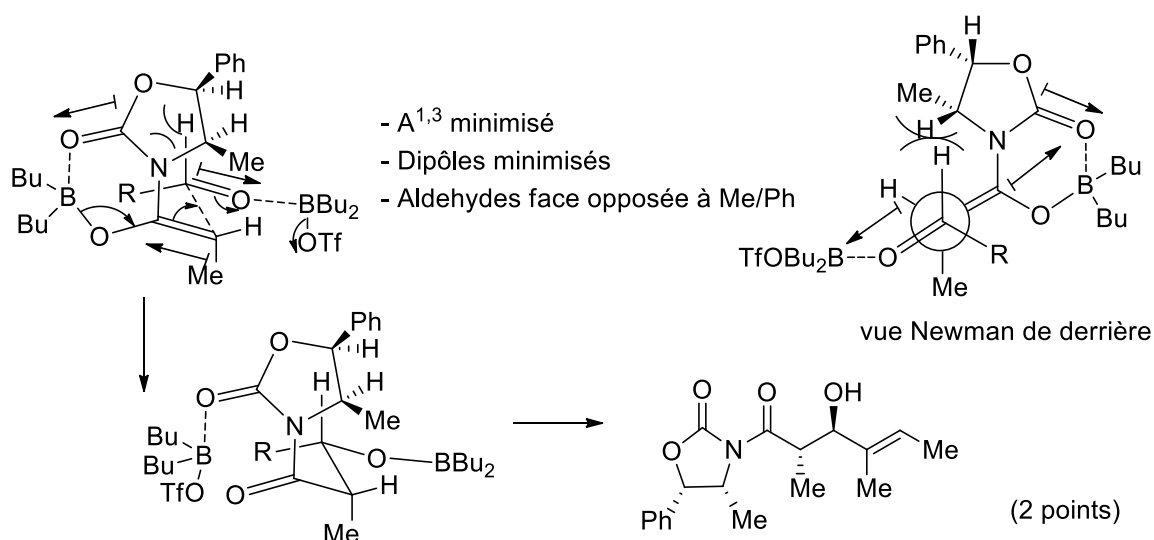
1) Enolisation douce



Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison C=O, pour permettre l'interaction entre l'orbitale σ_{C-H} et $\pi^*_{C=O}$ qui est responsable pour l'acidité. L'état de transition conduisant à l'énolate Z n'a pas de forte interaction $A^{1,3}$. L'interaction $A^{1,2}$ est faible, car le bore se trouve à l'opposé du groupe R. L'état de transition conduisant à l'énolate E a par contre une très forte $A^{1,3}$ et est donc défavorisé.



état de transition acyclique



Pour la réaction aldolique, il est important de se rappeler que l'aldéhyde doit être activé par un acide de Lewis. Le bore a au maximum 4 ligands. 2 positions sont occupées par les Bu, qui ne sont pas des groupes partants, il reste donc deux positions libres pour coordonner des ligands. Une coordination des trois groupes carbonyles simultanément peut donc être exclue.

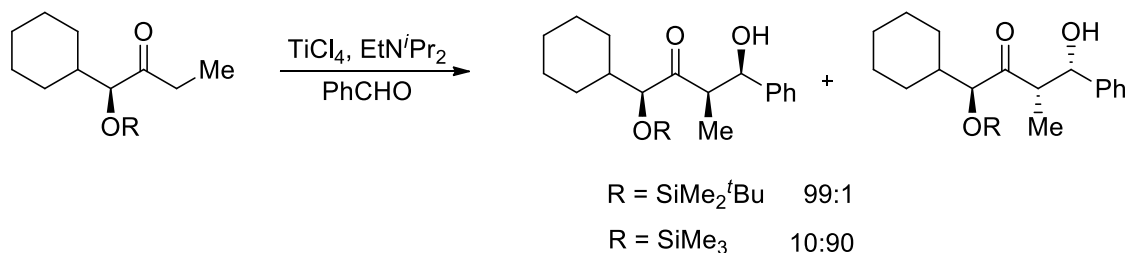
Une première possibilité est qu'un seul atome de bore coordonne l'énolate et l'aldéhyde, conduisant à un état cyclique de Zimmerman-Traxler. Dans ce cas, il n'est pas possible de coordonner le carbonyle de l'oxazolidinone, et celui-ci s'oriente de manière à minimiser les dipôles avec les liaisons C-O et C=O. Le substituant R sur l'aldéhyde prend alors une position équatoriale favorisée de manière stérique, ce qui explique la formation du produit syn (le produit anti est obtenu si ce groupe est en position axiale défavorisée). Finalement, pour des raisons de stérique, l'aldéhyde attaque la face opposée aux substituants Ph et Me sur l'oxazolidinone. L'attaque stériquement défavorisée sur l'autre face aurait donné également un produit syn, mais de configuration absolue opposée.

Une seconde possibilité est qu'une deuxième molécule de bore active l'aldéhyde. Dans ce cas, le chélate entre l'oxygène de l'énolate et le carbonyle de l'oxazolidinone reste formé. Un état de transition acyclique est favorisé, dans lequel les dipôles entre les liaisons C=O de l'aldéhyde et les liaisons C=C et C=O de l'énolate sont minimisés. Le groupe R est placé de façon à minimiser les interactions A^{1,3} avec l'oxazolidinone pour donner le produit anti. Le produit syn conduirait dans ce cas à une très forte A^{1,3}. Finalement, pour des raisons de stérique, l'aldéhyde attaque la face opposée aux substituants Ph et Me sur l'oxazolidinone. L'attaque stériquement défavorisée sur l'autre face aurait donné également un produit anti, mais de configuration absolue opposée.

3) Justifier le changement de sélectivité observé en ajoutant un second équivalent de Bu₂BOTf (1 point)

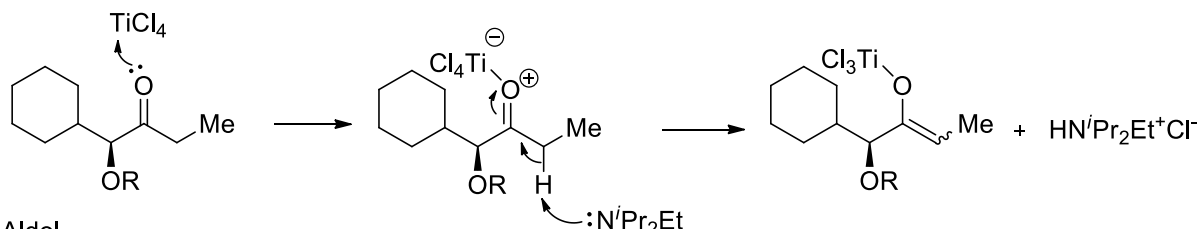
Avec un seul équivalent de Bu₂BOTf, la coordination de l'aldéhyde par une deuxième molécule de bore n'est pas possible. L'état de transition cyclique domine, et le produit syn est observé. Si une seconde molécule d'acide de Lewis est ajoutée, celle-ci peut maintenant coordonner l'aldéhyde et permet un état de transition acyclique, qui conduit au produit anti.

Aldol (question d'examen)

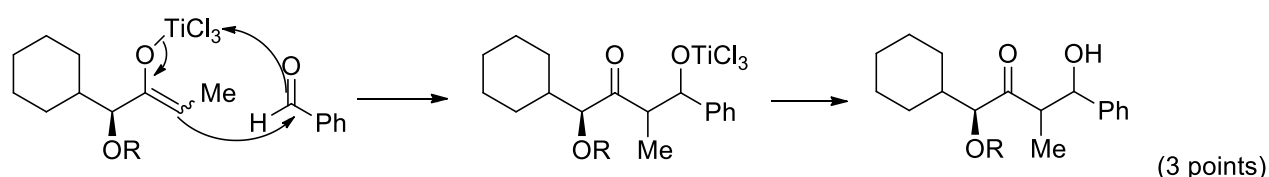


1) Proposez un mécanisme pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (3 points)

1) formation d'énolate

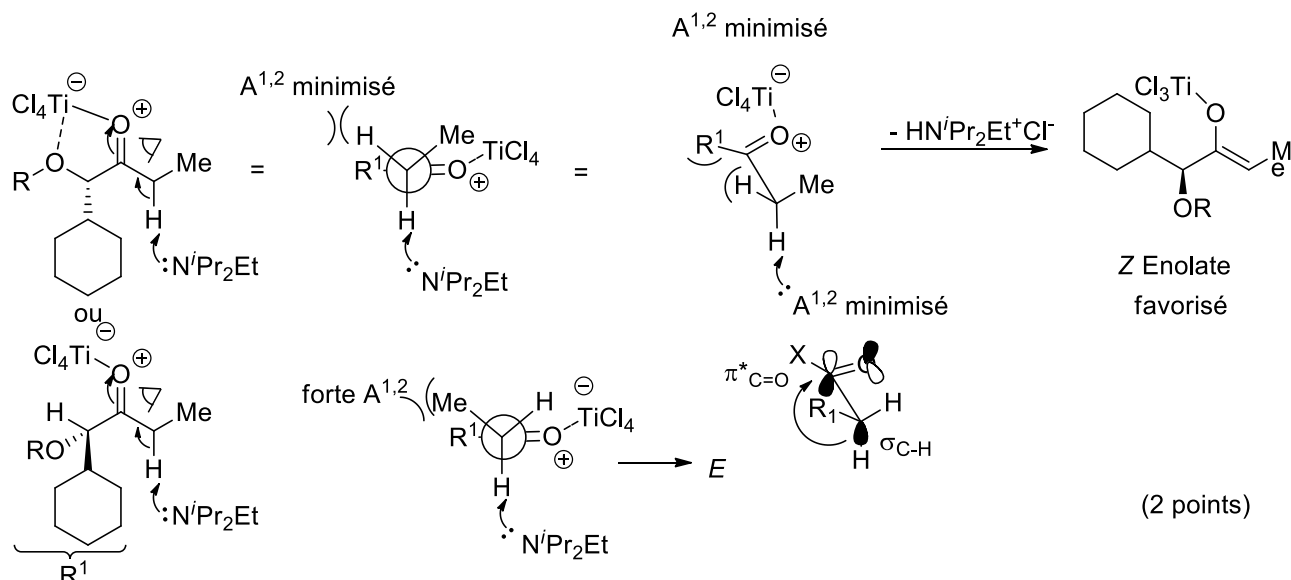


2) Aldol

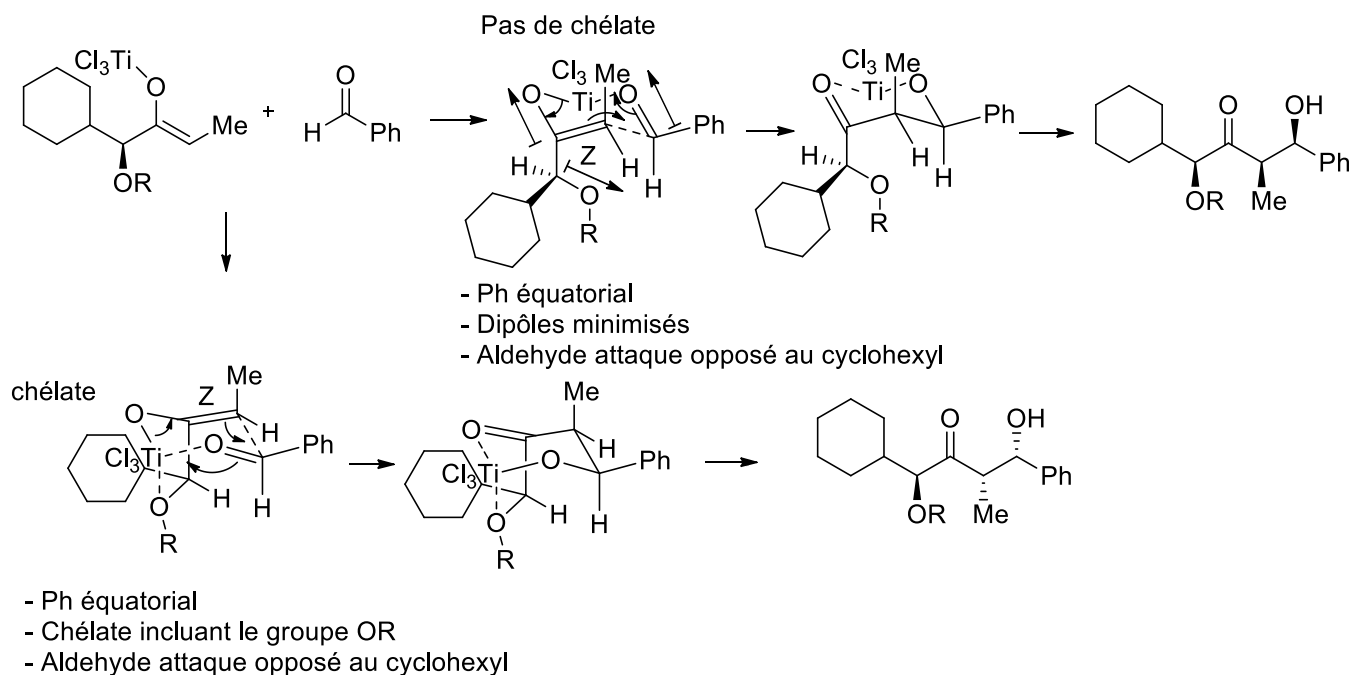


Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée. TiCl_4 coordonne d'abord la cétone, rendant le proton en alpha plus acide. La déprotonation par la base de Hünig, une base faible ($\text{pK}_a = 11$) est alors possible. La seconde étape est une réaction aldolique entre l'énolate de Titane et l'aldéhyde. Le Titane est transféré sur l'alkoxide formé durant la réaction. Finalement, les liaisons titane-oxygène sont hydrolysées durant le work-up.

2) Discutez tous les problèmes rélevants de stéréosélectivité à l'aide de dessins en 3 dimensions. Décrivez les interactions importantes dans les états de transitions pour rationaliser la sélectivité observée. (6 points)



Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison $\text{C}=\text{O}$, pour permettre l'interaction entre l'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ et $\pi^*_{\text{C=O}}$ qui est responsable pour l'acidité. Sur l'énolate de titane, la formation d'un chélate est possible avec le groupe OR, en dépendance de la taille de R, mais dans tous les cas le groupe R^1 est stériquement très encombré. Il faut donc minimiser les interactions $A^{1,2}$ avec ce groupe dans l'état de transition pour obtenir l'énolate Z. L'état de transition conduisant à l'énolate E a par contre une très forte $A^{1,2}$ et est donc défavorisé.



Le titane est un fort acide de Lewis, capable de coordonner jusqu'à 6 ligands. Une première possibilité est que le titane coordonne uniquement l'énolate et l'aldéhyde. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. Le centre chiral sur l'énolate est ensuite orienté de manière à minimiser les dipôles. L'aldéhyde attaque ensuite la face opposée au groupe cyclohexyle, qui est très grand.

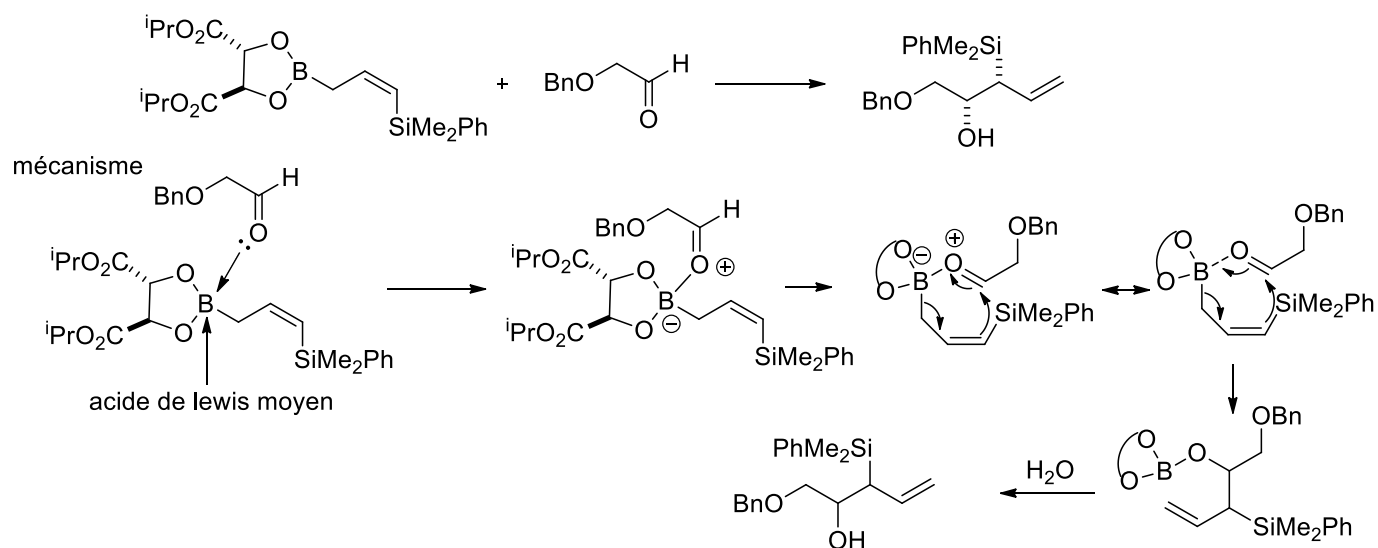
Une seconde possibilité est que le titane coordonne également le groupe OR sur l'énolate pour former un chélate. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. L'orientation du centre chiral sur l'énolate est déterminée par la formation du chélate, ce qui inverse la face d'attaque de l'aldéhyde. L'aldéhyde attaque ensuite du même côté que le groupe OR, à cause de la coordination avec le titane.

3) Justifier le changement de sélectivité observé en changeant le groupe protecteur sur l'oxygène (1 point)

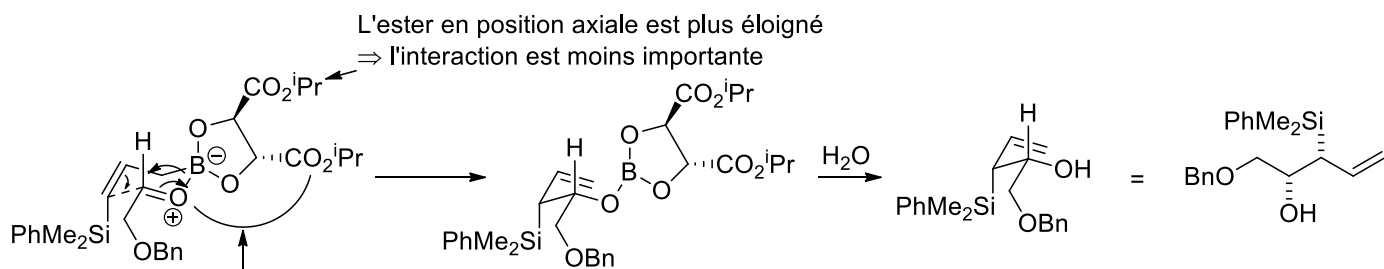
Avec le grand groupe Si^tBuMe_2 , la formation d'un chélate avec le groupe OR n'est pas possible. Les dipôles sont minimisés pour donner le produit observé. Le groupe SiMe_3 est beaucoup plus petit, et permet la formation du chélate et l'inversion de la stéréosélectivité.

Allylation (question d'examen)

Proposez un mécanisme pour la réaction suivante et expliquez la stéréosélectivité observée.



L'allyl borane de Roush est toujours un acide de Lewis sur le bore. Il peut donc lier le carbonyle pour activer l'électrophile. La particularité des réactifs allyls est la possibilité d'une attaque intramoléculaire, via un état de transition à six atomes. Les deux façons les plus fréquentes de représenter cet état de transition sous forme Lewis sont montrées. Après l'attaque nucléophile, les liaisons B-O sont à nouveau brisées durant le work-up.

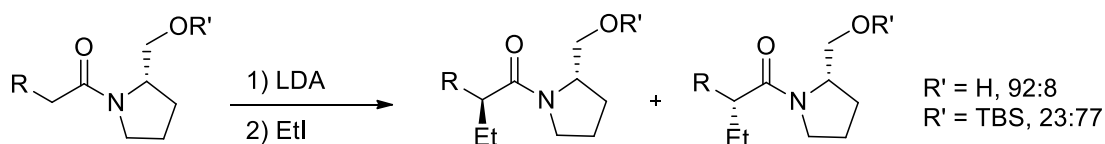


2) diastéréosélectivité

Il s'agit ici d'une allylation avec le réactif chiral de Roush. La réaction passe par un état de transition cyclique chaise, avec le plus grand groupe de l'aldéhyde en position équatoriale. L'aldéhyde vient de la face où les interactions O-O avec le réactif sont minimisées. Il est important de constater que les doubles liaisons dans les produits de départ ne font pas partie d'une même molécule: cela donne de la flexibilité et permet d'utiliser une chaise pour l'état de transition, comme pour un cyclohexane, et non pas un autre modèle tridimensionnel.

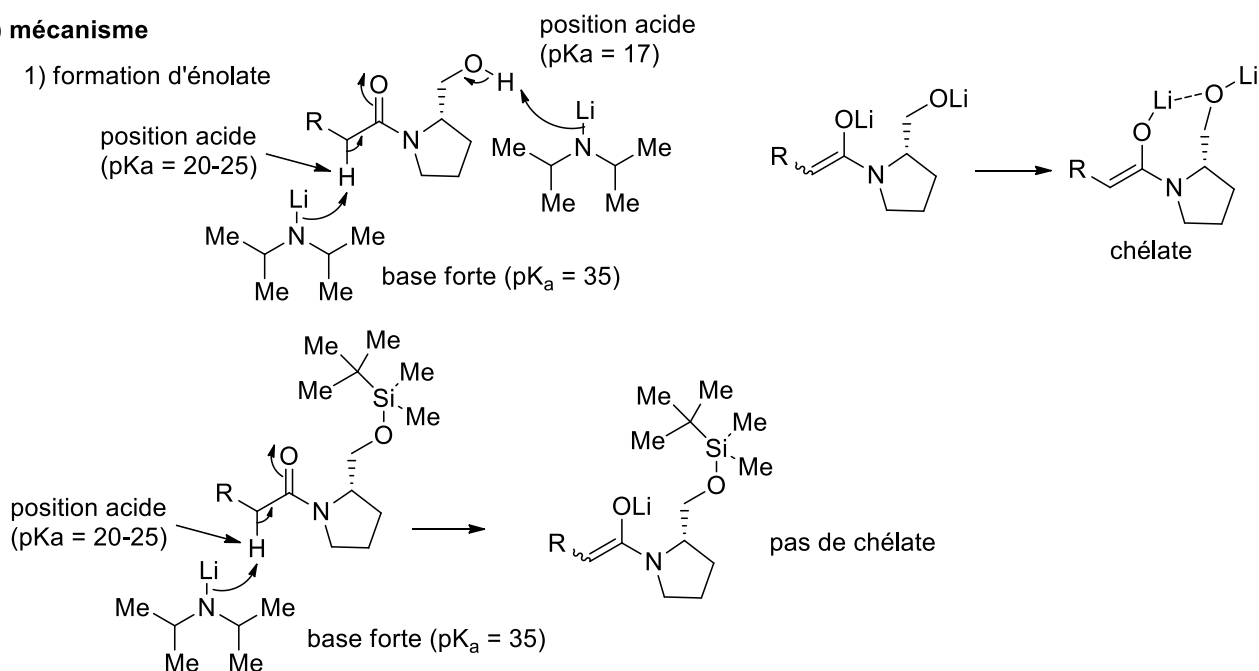
Alkylation (question d'examen)

Proposez un mécanisme pour la réaction suivante et expliquez la stéréosélectivité observée. Pourquoi la stéréosélectivité est-elle inversée dans le second cas?



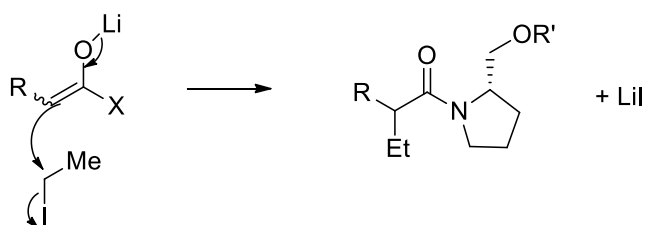
1) mécanisme

1) formation d'énolate



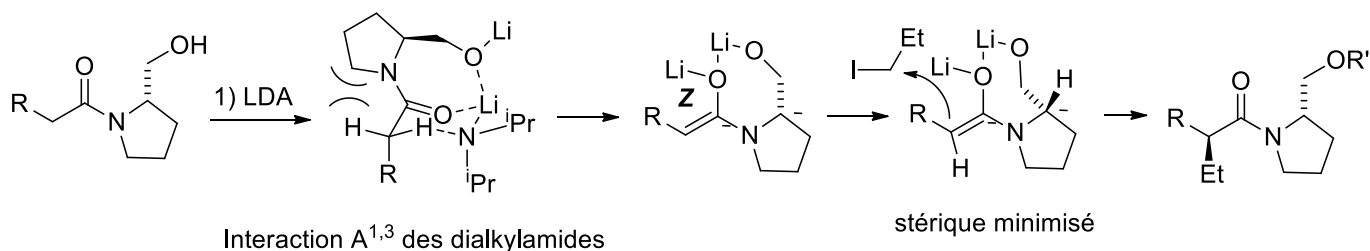
La première étape est la formation d'énolate en utilisant la LDA, une base forte. Dans le cas de l'alcool, l'alcool est déprotoné d'abord, car il est plus acide. Le bis-alkoxides obtenu à partir de l'alcool conduit facilement à la formation d'un chélate. Cela n'est pas possible pour l'alcool protégé par le TBS, car l'encombrement stérique empêche la coordination du lithium. Dans le cas du lithium, les structures de résonance avec une charge négative sur le lithium ne sont généralement pas utilisées, car cet élément est très électropositif.

2) alkylation

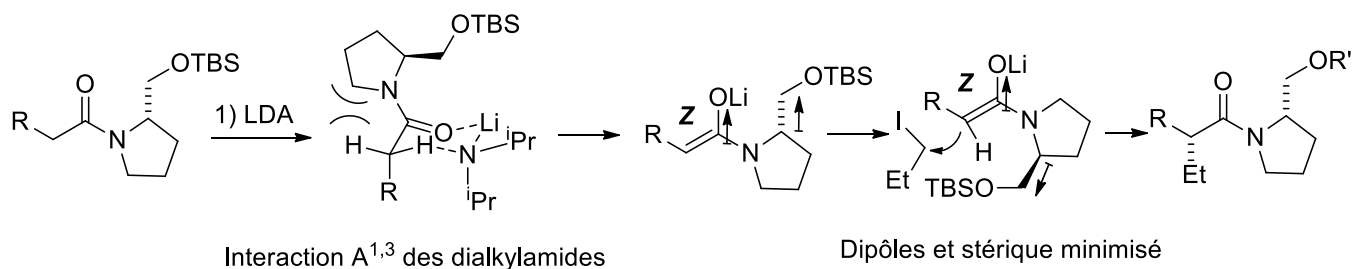


La seconde étape est une réaction de type S_N2 , avec l'énolate comme nucléophile et l'iodure comme groupe partant.

2) diastéréosélectivité



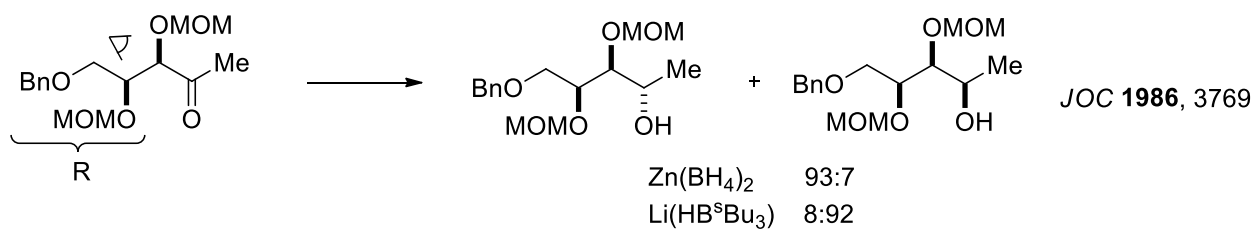
$R' = \text{TBS}$



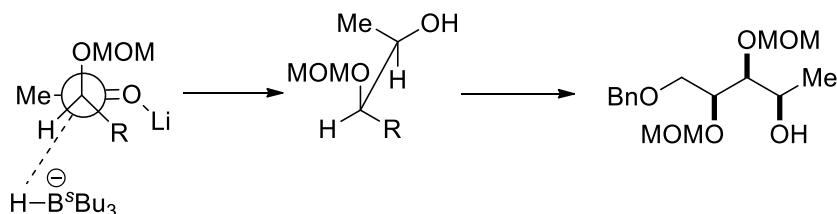
Dans le cas de $R' = \text{H}$, l'alcool est d'abord déprotoné par la LDA. Ensuite, l'énolate est formé via un intermédiaire chaise. Les effets stériques entre le substituant sur l'amide et le groupe R sont minimisés pour donner l'énolate Z. La formation d'un chélate bloque la conformation de la molécule et EtI attaque la face libre, du côté de H.

Dans le cas de $R' = \text{TBS}$, la formation de l'énolate Z se passe de manière similaire. Par contre, la formation d'un chélate n'est pas possible avec le TBS, à cause de sa grande taille. Pour optimiser les dipôles et la stérique, la liaison C-N tourne de 180° et EtI attaque la face opposée à CH_2OTBS , donnant la sélectivité inverse. L'optimisation des dipôles a déjà été introduite brièvement dans ce cours, et sera examinée à nouveau plus tard.

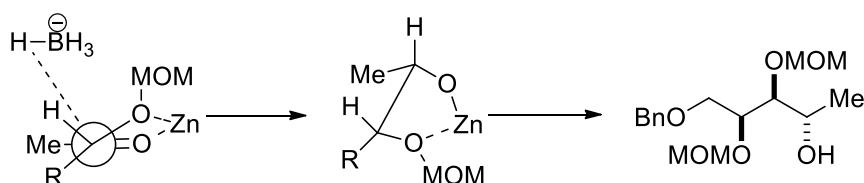
Addition sur les carbonyles



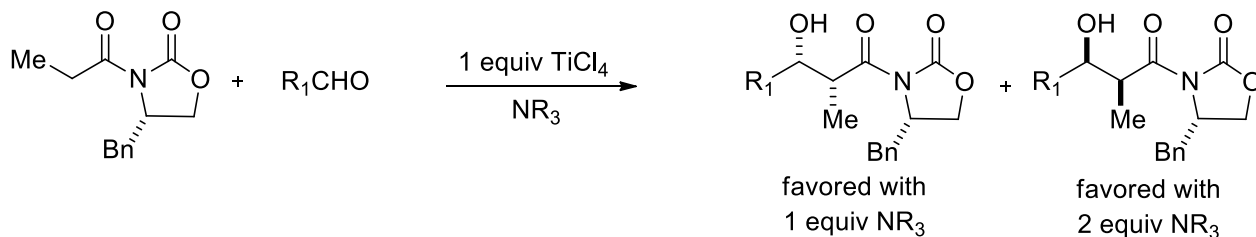
Felkin-Ahn



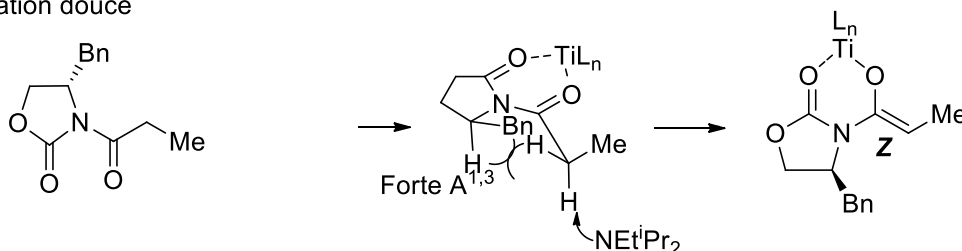
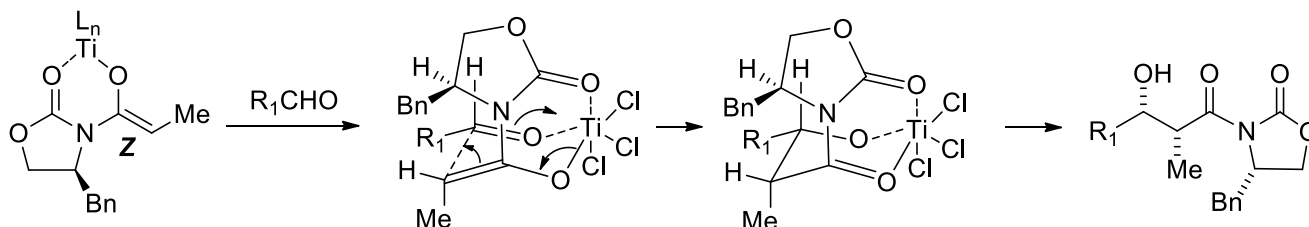
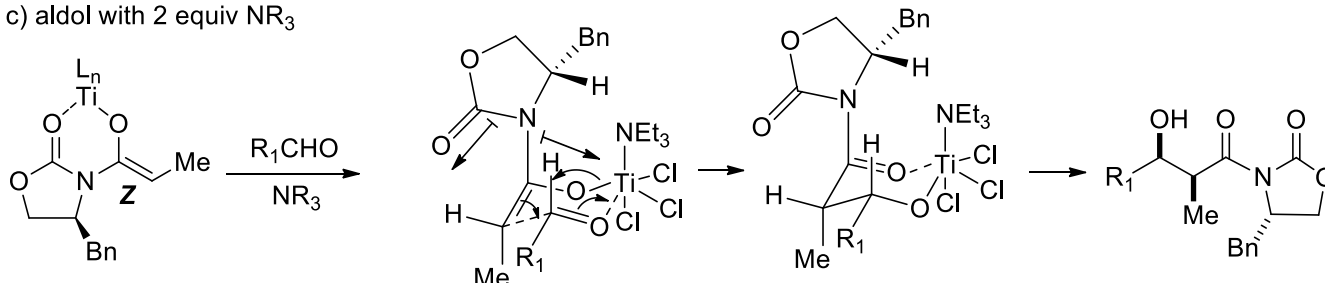
Chélate



Deux modèles sont possibles: Felkin-Ahn ou chélate. Le produit syn est obtenu selon le modèle de Felkin-Ahn, et le produit anti selon le modèle de chélate. Dans le cas de $\text{Li}(\text{HB}^s\text{Bu}_3)$, B est saturé et ne peut plus coordonner le carbonyl. Li n'est pas assez bon chélateur et la réaction suit le modèle de Felkin-Ahn. Dans le cas de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Zn est un bon chélateur et la réaction passe par un chélate, ce qui permet d'inverser la sélectivité.

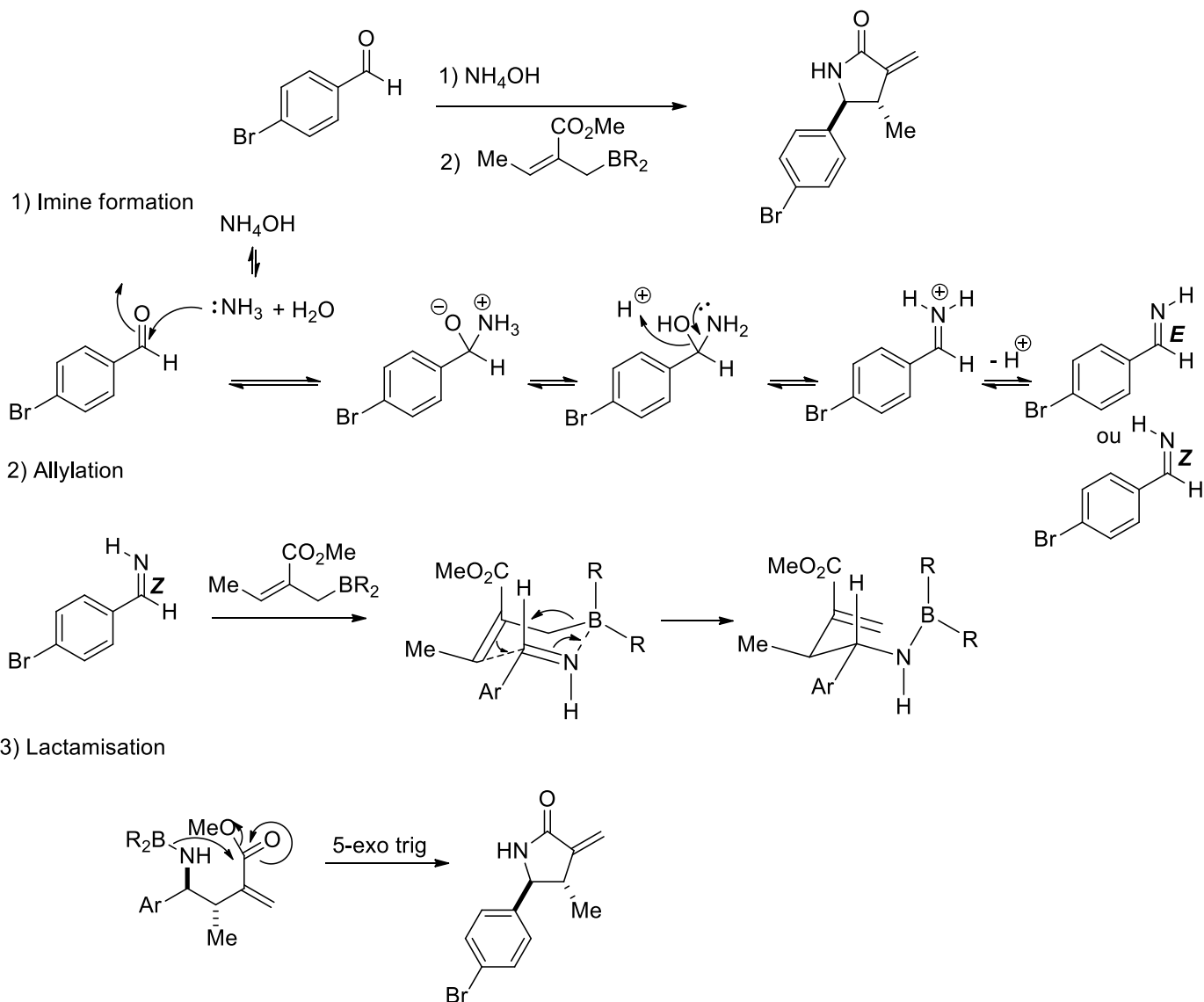


a) énoisation douce

b) aldol with 1 equiv NR_3 c) aldol with 2 equiv NR_3 

L'énolate est d'abord généré par énoisation douce. La coordination de la cétone à TiCl_4 augmente l'acidité en α , permettant la déprotonation avec la base de Hünig. L'énolate de Ti **Z** est formé pour minimiser les interactions $A^{1,3}$. Ensuite, la réaction d'aldol procède par un intermédiaire chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe le plus grand de l'aldéhyde est en position équatoriale. Ti est capable de chélater l'énolate, l'aldéhyde et le carbonyl de l'auxiliaire chiral. L'aldéhyde vient à l'opposé de Bn.

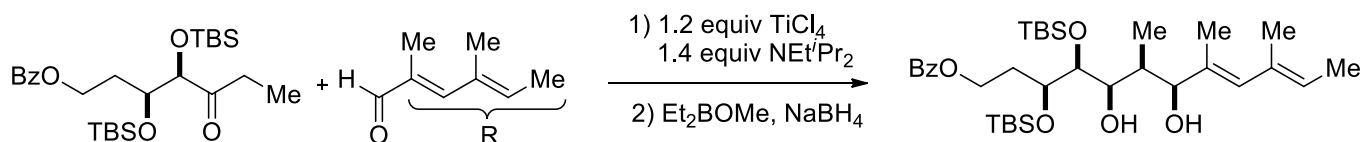
Avec un excès d'amine, la coordination de Ti est saturée. Le carbonyl de l'auxiliaire n'est plus lié et il pivote pour minimiser les dipôles. Par conséquent, la face encombrée est inversée et l'aldéhyde attaque la face opposée.



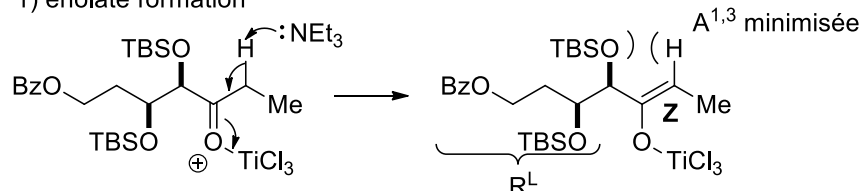
La première étape de la réaction est une condensation entre l'ammoniaque et l'aldéhyde pour former l'imine. Comme H est un petit groupe, les deux imines E et Z sont formées. Tous ces procédés sont réversibles, rendant l'isomérisation des imines possibles.

La seconde étape est une allylation par un état de transition en chaise. L'imine Z réagit exclusivement, car elle permet le positionnement du plus grand groupe en équatorial. Cela détermine la configuration relative des deux centres chiraux (attention, il n'y a pas de réactifs chiraux, le produit obtenu est racémique!)

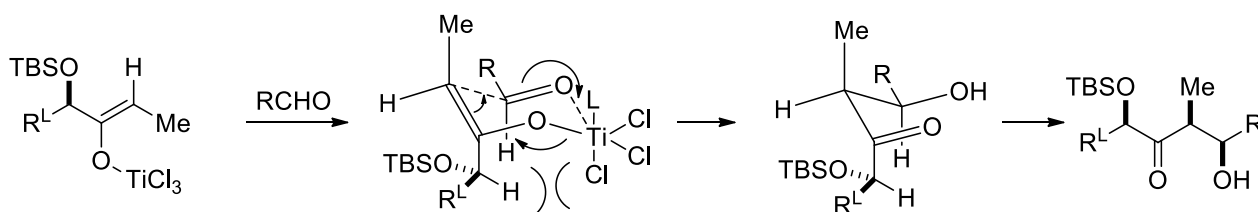
La dernière étape est une attaque nucléophile de l'amine sur l'ester pour former le lactam (mécanisme classique d'addition-élimination, voir cours de première année). C'est une attaque 5-exo trig selon la description de Baldwin. En principe, une addition conjuguée sur la double liaison aurait été également possible, mais l'alignement des orbitales n'est pas idéal (5-endo trig selon Baldwin).



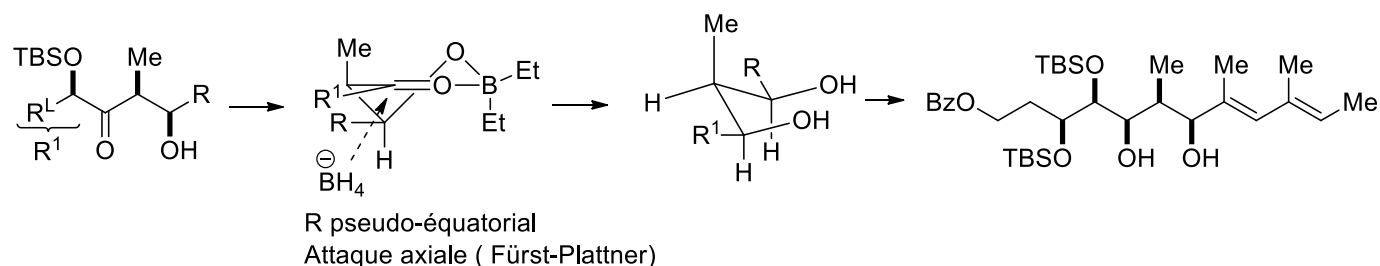
1) enolate formation



2) Aldol



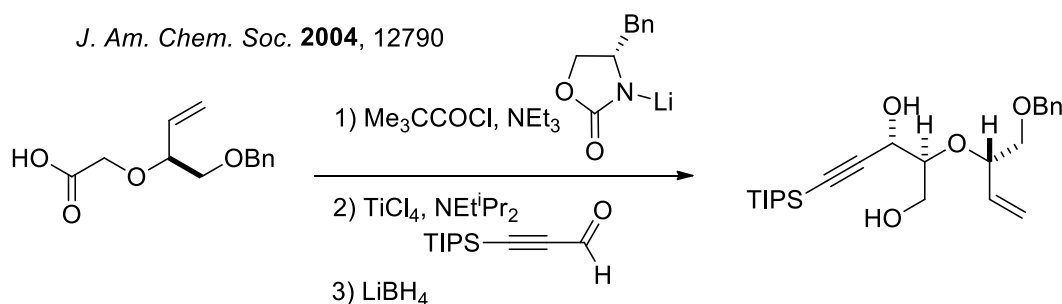
3) Réduction syn



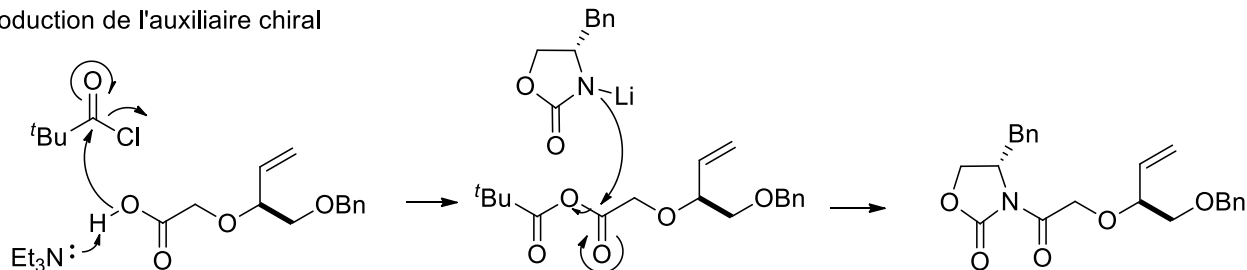
Tout d'abord l'énolate est formé par énolisation douce (la coordination de la cétone à TiCl_4 augmente l'acidité en α , permettant la déprotonation avec la triéthylamine). L'énolate de Ti **Z** est formé pour minimiser les interactions $A^{1,3}$.

La seconde étape est une condensation aldolique de Paterson. La réaction passe par l'état chaise de Zimmerman-Traxler avec le groupe R en position équatoriale. L'attaque se fait de sorte que les interactions $A^{1,3}$ entre les ligands sur Ti et le centre chiral soit minimisées (H dans cette position). L'aldéhyde vient ensuite du côté de OTBS (R^M), opposé à R^L .

La dernière étape est une réduction contrôlée par chélation. Le chélate à 6 est d'abord formé avec le substituant R en position pseudo-équatoriale. L'attaque se fait sous contrôle stéréoelectronique pour donner directement un état de transition en chaise (règle de Furst-Plattner).

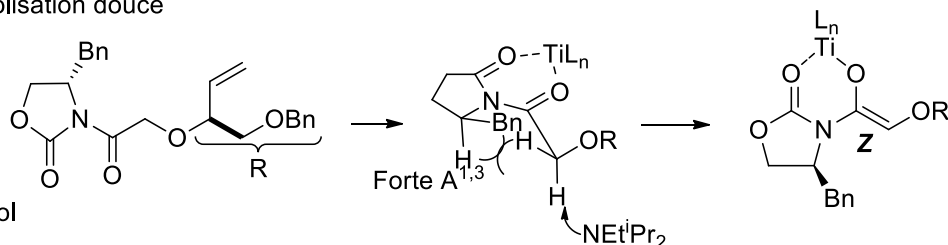


1) Introduction de l'auxiliaire chiral

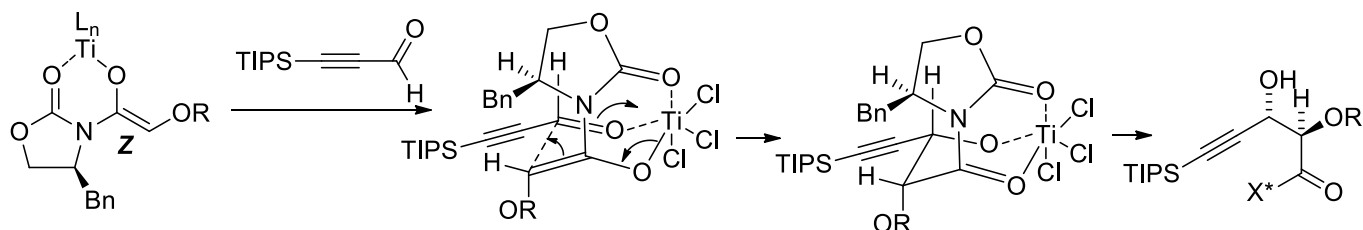


2) Aldol

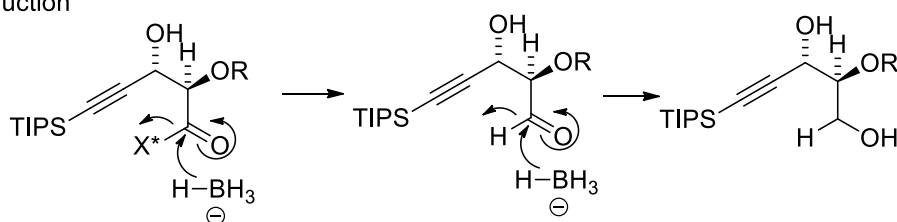
a) énoilisation douce



b) aldol



3) réduction



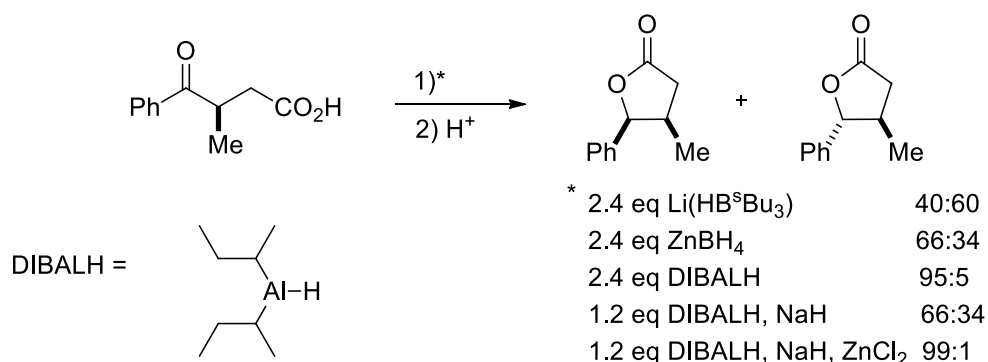
Dans la première étape, l'auxiliaire d'Evans est introduit. L'acide est d'abord activé sous forme d'anhydride et le lithié de l'auxiliaire est ensuite ajouté.

Dans la seconde étape, l'énolate est d'abord généré par énoilisation douce. La coordination de la cétone à TiCl_4 augmente l'acidité en α , permettant la déprotonation avec la base de Hünig. L'énolate de Ti **Z** est formé pour minimiser les interactions $A^{1,3}$. Ensuite, la réaction d'aldol procède par un intermédiaire chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe le plus grand de l'aldéhyde est en position équatoriale. Ti est capable de chélater l'énolate, l'aldéhyde et le carbonyl de l'auxiliaire chiral. L'aldéhyde vient à l'opposé de Bn.

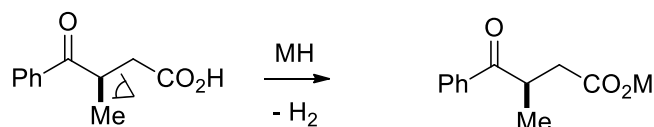
Dans la troisième étape, l'auxiliaire est clivé par réduction complète jusqu'à l'alcool correspondant.

Addition sur les carbonyles

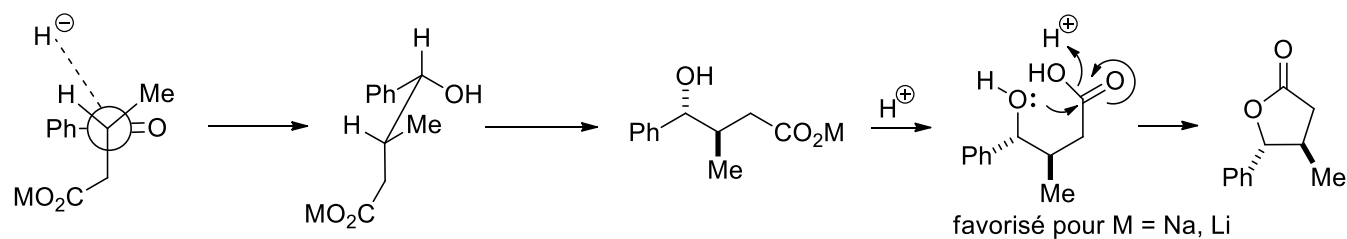
J. Org. Chem. **1987**, 304



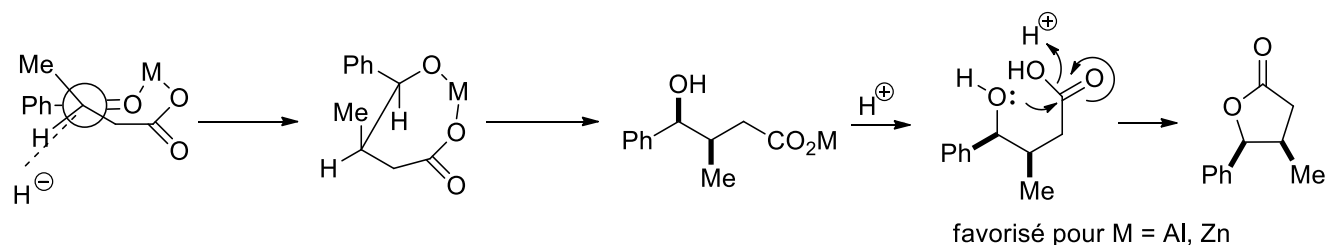
Déprotonation



Felkin-Ahn



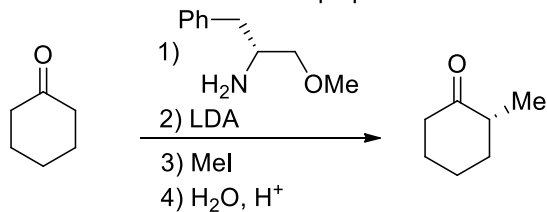
Chélate



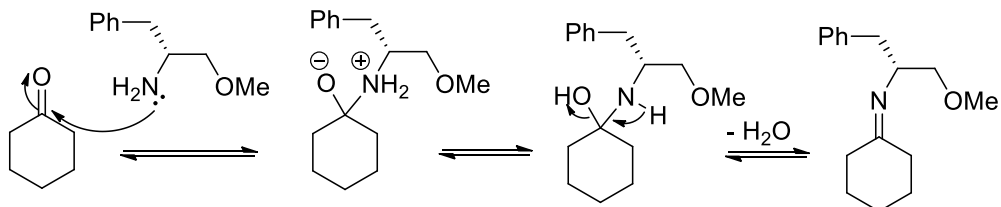
La première étape dans toutes les conditions est la déprotonation de l'acide avec génération d'hydrogène. Ensuite, deux modèles sont possibles: Felkin-Ahn ou chélate. En milieu acide, le lactone est formé par estérification. Le produit anti est obtenu selon le modèle de Felkin-Ahn, et le produit syn selon le modèle de chélate. Si il y a seulement le Li ou le Na pour la chélation, on obtient le produit de Felkin-Ahn avec une sélectivité médiocre. Avec des meilleurs chélatants comme Al ou Zn, le produit de chélation est obtenu. La meilleure combinaison est le DIBALH comme réducteur et le Zn comme chélateur, mais il est également possible d'utiliser un second équivalent de DIBALH comme chélateur. Il est plus difficile d'expliquer la sélectivité plus basse obtenue avec ZnBH_4 , mais cela pourrait être dû à des effets stériques insuffisants, à cause de la petite taille de BH_4^- .

Enamine

Proposez un mécanisme pour les réactions suivantes et expliquez la stéréosélectivité observée.

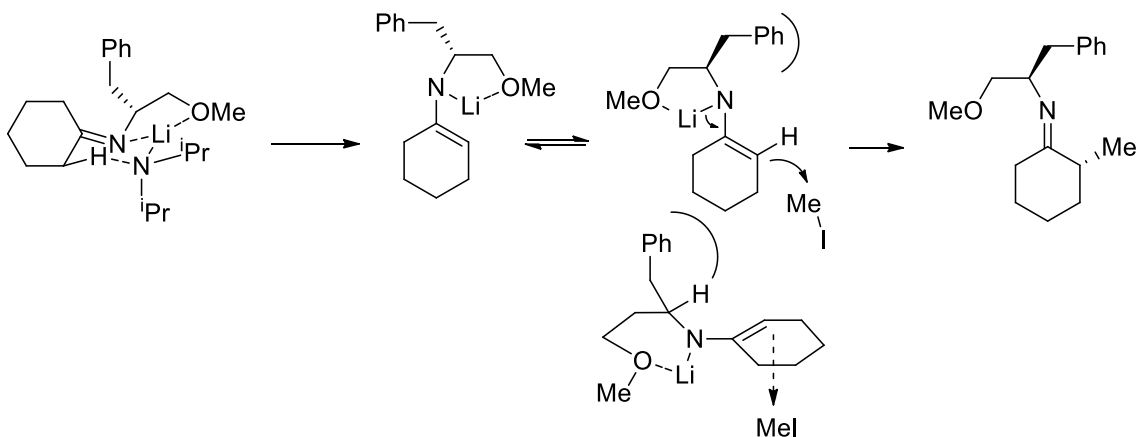


1) condensation en imine



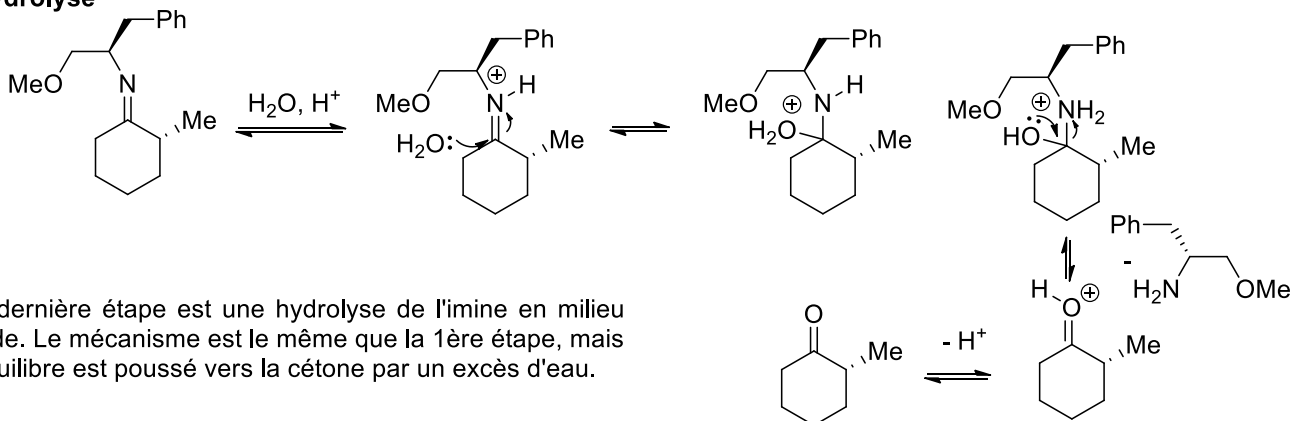
La première étape est une condensation classique entre une cétone et une amine pour former une imine, une réaction vue en première année.

2) Déprotonation avec LDA et 3) alkylation



Dans la second étape, la position alpha de l'imine est déprotonée avec la LDA. Il n'y a pas de problème de géométrie, car la molécule cyclique ne permet que la formation de l'énamide *E*. Un effet chélate du lithium avec l'azote et l'oxygène permet de rigidifier la structure. Pour rendre la position nucléophile plus accessible, il est nécessaire de pivoter autour de la liaison C-N. L'attaque S_N^2 sur MeI prend place sur la face opposée au groupe phenyl.

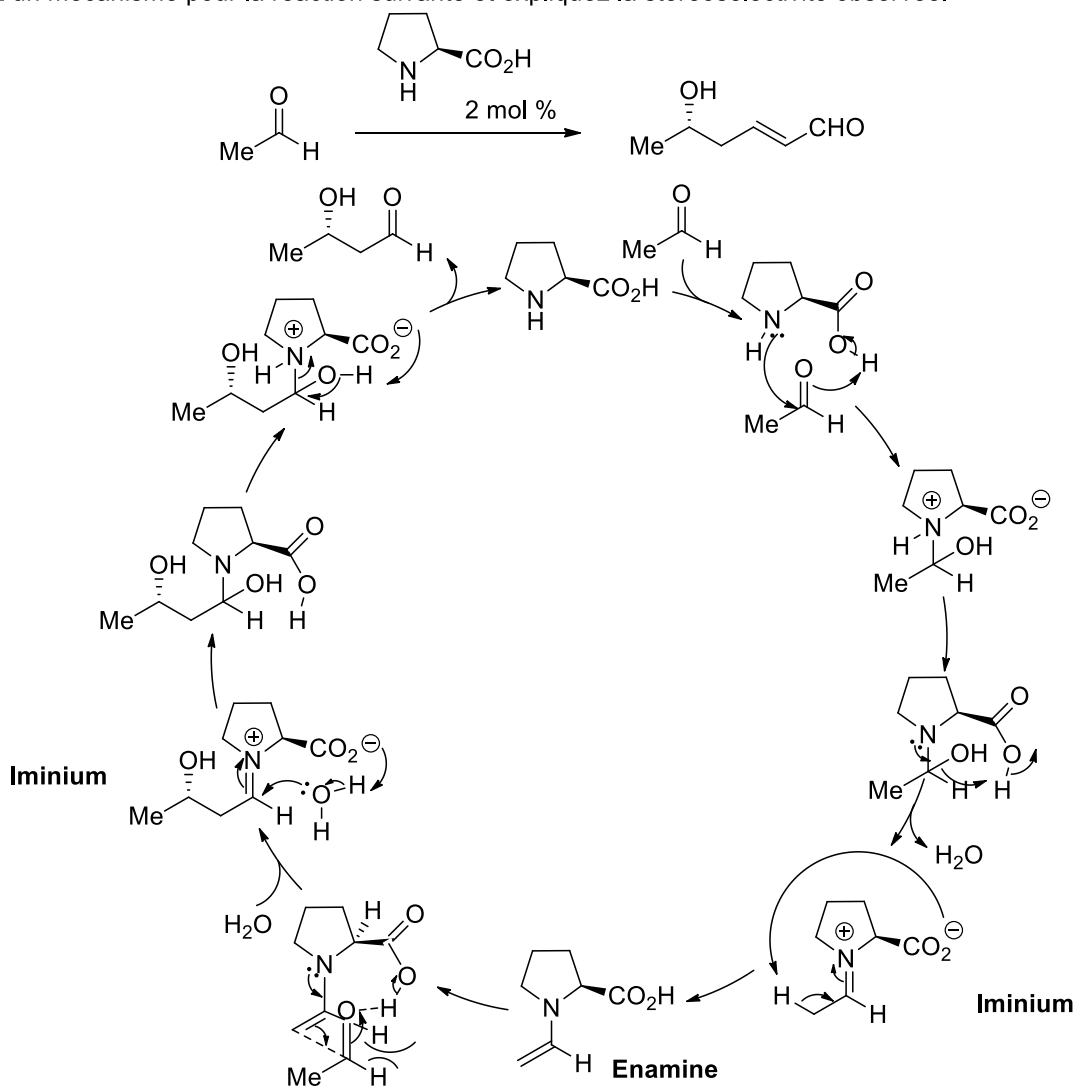
4) Hydrolyse



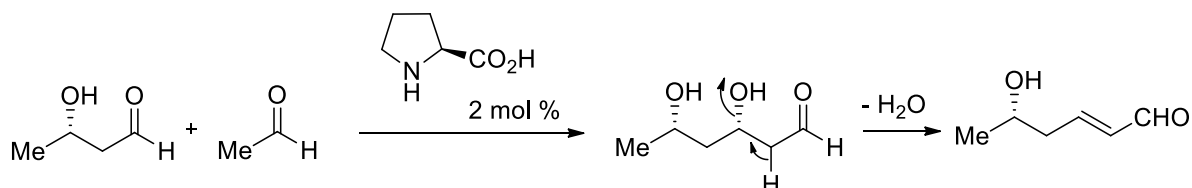
La dernière étape est une hydrolyse de l'imine en milieu acide. Le mécanisme est le même que la 1ère étape, mais l'équilibre est poussé vers la cétone par un excès d'eau.

Proline

Proposez un mécanisme pour la réaction suivante et expliquez la stéréosélectivité observée.

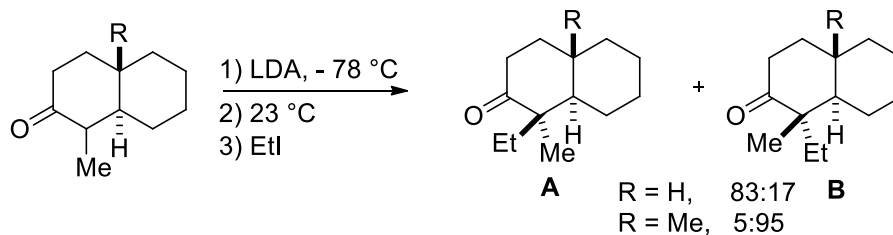


La première étape est une réaction d'aldol catalysée par la proline. Le groupe acide de la proline permet d'accélérer les étapes de transfert de proton. Tout d'abord, la condensation de la proline avec l'aldéhyde conduit à la formation d'un iminium et d'une molécule d'eau. Un transfert de proton permet de former ensuite une énamine nucléophile en position alpha, qui peut réagir avec une seconde molécule d'aldéhyde. La stéréosélectivité peut être expliquée par la minimisation des effets stériques dans l'état de transition cyclique. Après l'addition de l'énamine, l'iminium formé est hydrolysé par l'eau pour former un aldéhyde et libérer le catalyseur.

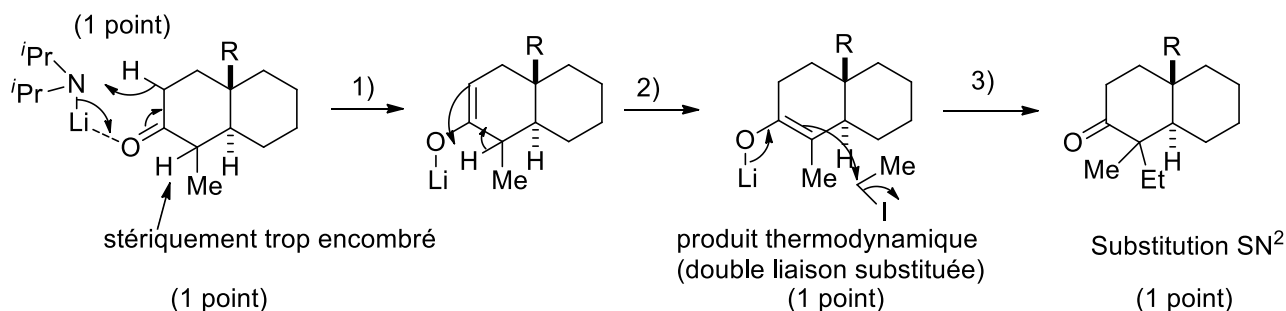


Une seconde molécule d'acétaldéhyde est ensuite ajoutée en suivant le même mécanisme. Finalement, une molécule d'eau est éliminée dans une condensation aldolique pour former le produit observé. Il est très difficile de prédire quel sera le produit final, car il dépendra des conditions exactes de la réaction (en particulier la concentration: comme la concentration diminue durant la réaction, l'élimination devient plus favorable et l'addition d'une molécule supplémentaire d'aldéhyde moins favorable).

Alkylation d'énolate (question d'examen)

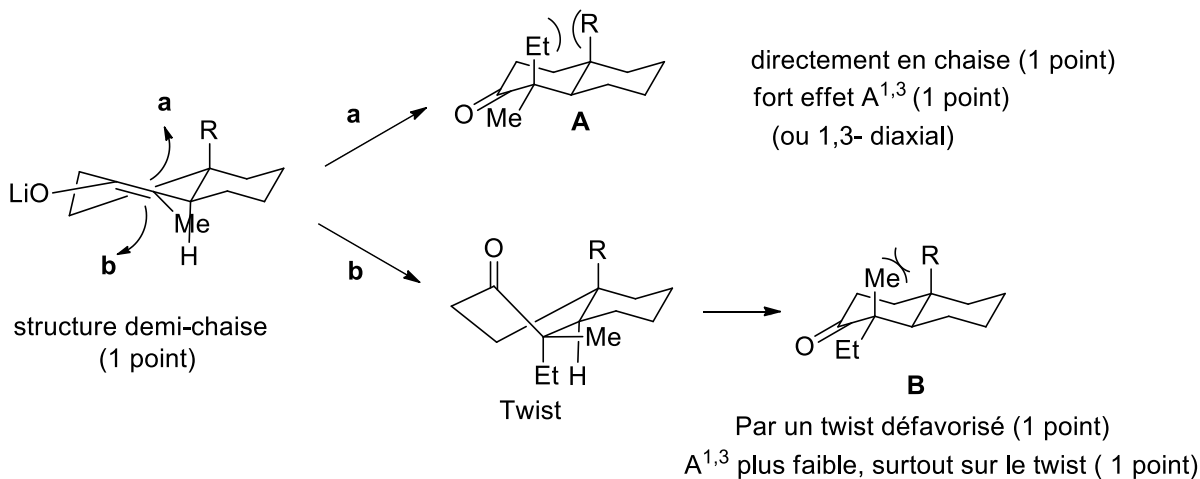


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (4 points)



b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition conduisant aux produits **A** et **B**. (5 points)

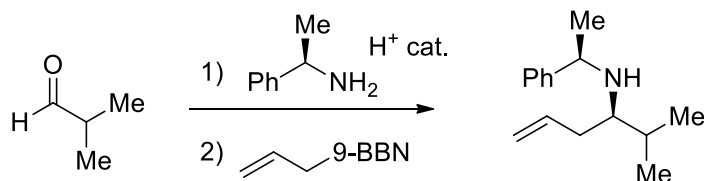
Pour la formation des énolates, il n'y a qu'une seule possibilité, donc pas de discussion nécessaire.



c) Pourquoi la sélectivité est-elle opposée en passant de R = H à R = Me ? (1 point)

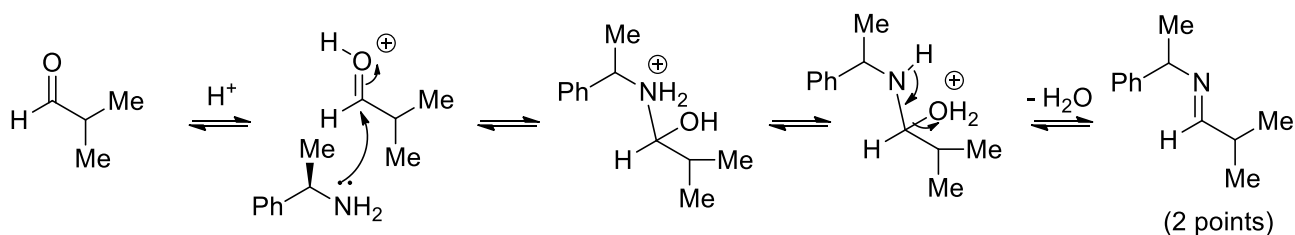
Avec R = H , l'effet $\text{A}^{1,3}$ est peu important. La déstabilisation du twist domine. Avec R = Me , c'est l'inverse.

Allylation d'imines (question d'examen)

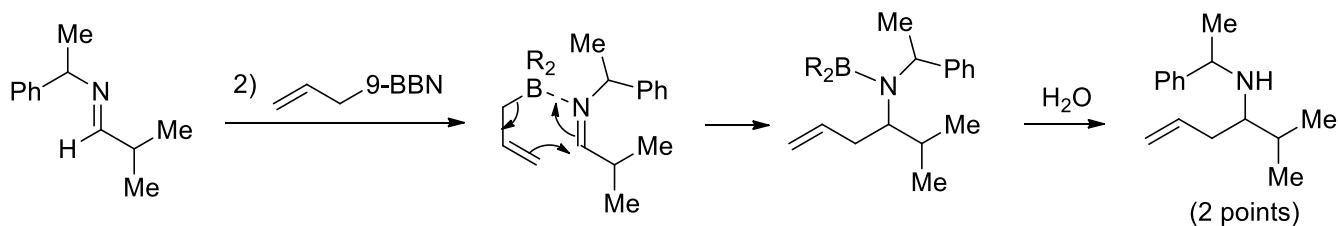


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (4 points)

1) formation de l'imine

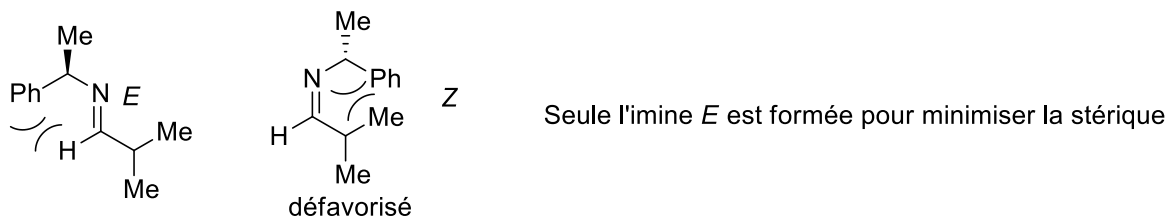


2) Allylation

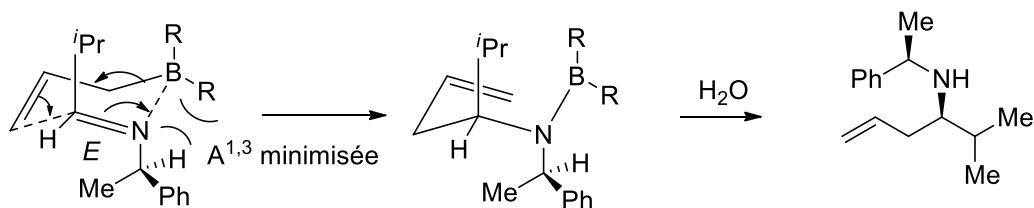


b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (6 points)

1) formation de l'imine (2 points)

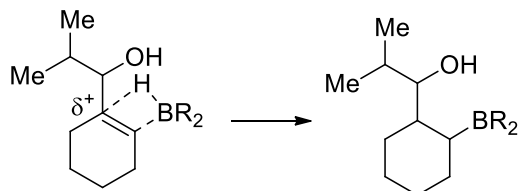
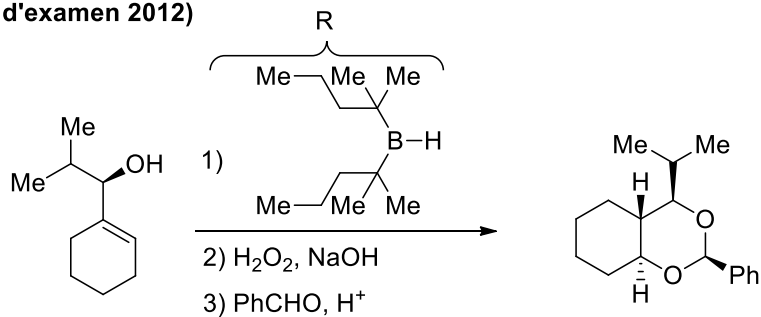


2) Allylation (4 points)



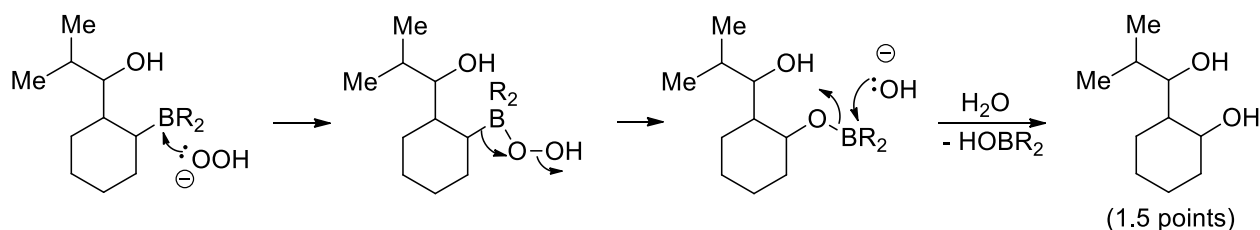
- état de transition en chaise (1 point)
- position des groupes déterminée par la géométrie de l'imine (1 point)
- $A^{1,3}$ minimisée (1 point)
- Attaque de l'allyl à l'opposé du plus grand groupe (Ph), autre face stériquement défavorisée (1 point)

Hydroboration (question d'examen 2012)

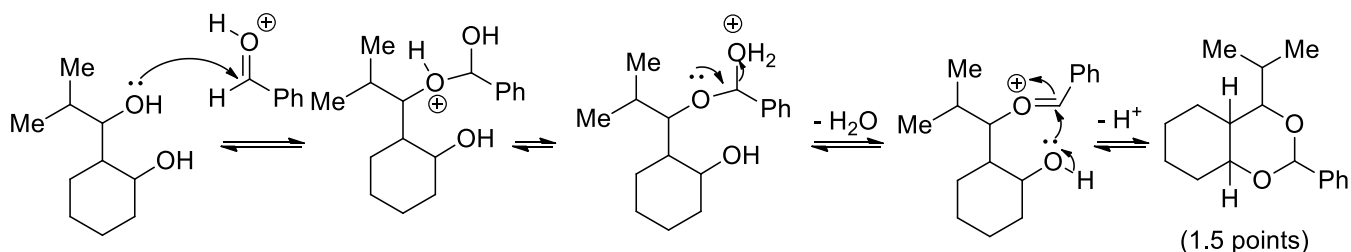


non synchrone, charge partielle en position tertiaire
(1 point)

2) Oxidation



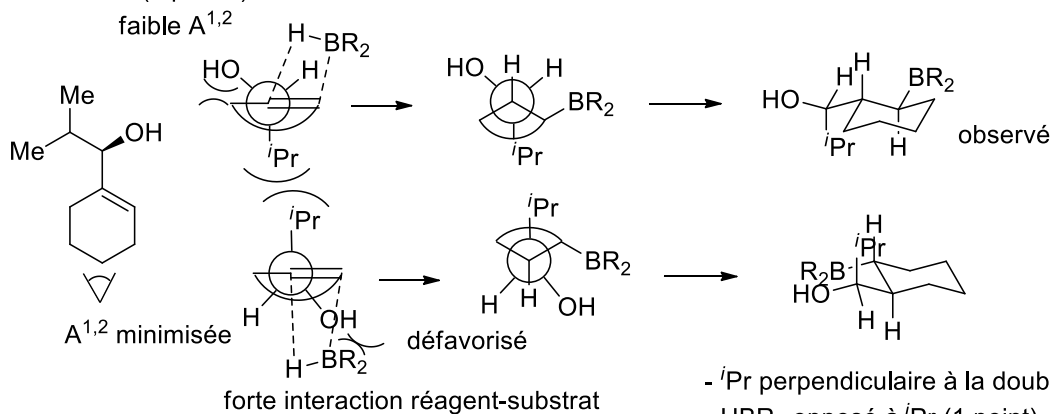
3) Acétalisation



L'hydroboration est régiosélective, car elle passe par un état de transition asynchrone avec une charge positive favorisée en position tertiaire. L'effet stérique existe également, mais est moins important. L'oxydation du bore se passe ensuite par attaque nucléophile du peroxyde, suivi d'une migration 1,2 du carbone et d'une hydrolyse. La dernière étape est une acétalisation classique catalysée par un acide.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (6 points)

1) Hydroboration (4 points)



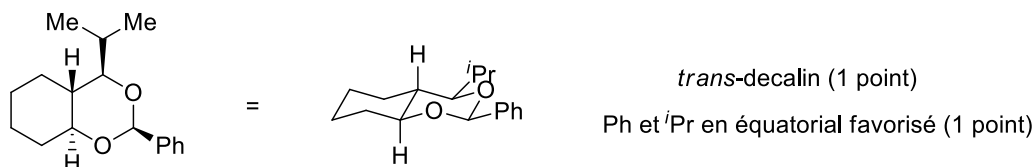
- $i\text{Pr}$ perpendiculaire à la double liason (1 point)
- HBR_2 opposé à $i\text{Pr}$ (1 point)
- Considération $A^{1,2}$ (1 point)
- Considération réagent-subsat (1 point)

La meilleure façon de discuter ce problème est par projection de Newmann le long de la liaison contenant le stéréocentre. Il faut alors mettre le plus grand groupe en position perpendiculaire par rapport à la double liaison et comparer les interactions $A^{1,2}$ et substrat-réactif. Dans ce cas, l'interaction $A^{1,3}$ est moins importante, car la double liaison à une géométrie *trans*. Comme on utilise un très gros réactif, l'interaction substrat-réactif est très importante et domine sur l'interaction $A^{1,2}$.

2) oxydation: pas de problème de stéréochimie

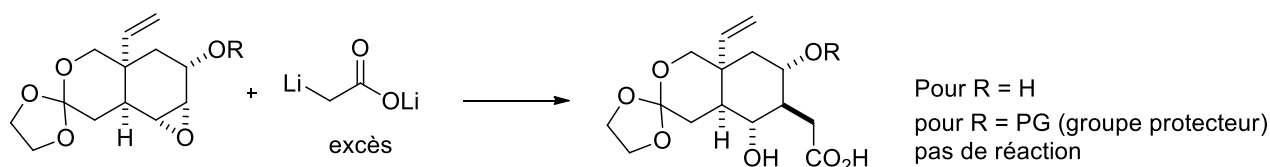
3) acétalisation (2 points)

réaction en équilibre thermodynamique: on peut argumenter avec la stabilité du produit uniquement

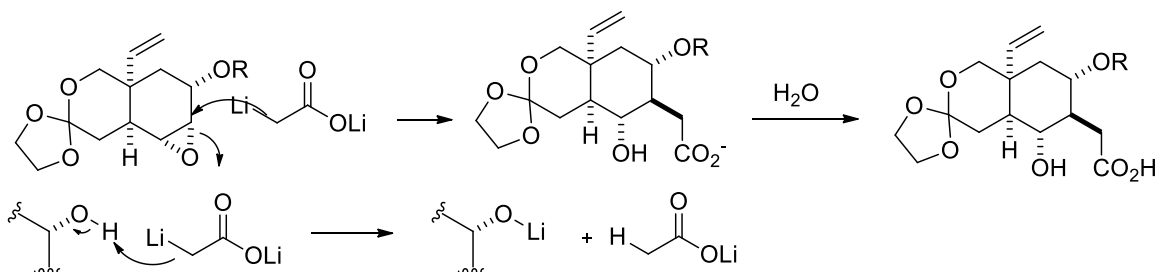


Comme toutes les étapes de la formation de l'acétal sont réversibles, la réaction est en équilibre thermodynamique et il suffit de considérer le produit. La conformation de la *trans* décaline est rigide. Les deux grands groupes se disposent alors en position équatoriale plus favorisée.

Epoxides (question d'examen)

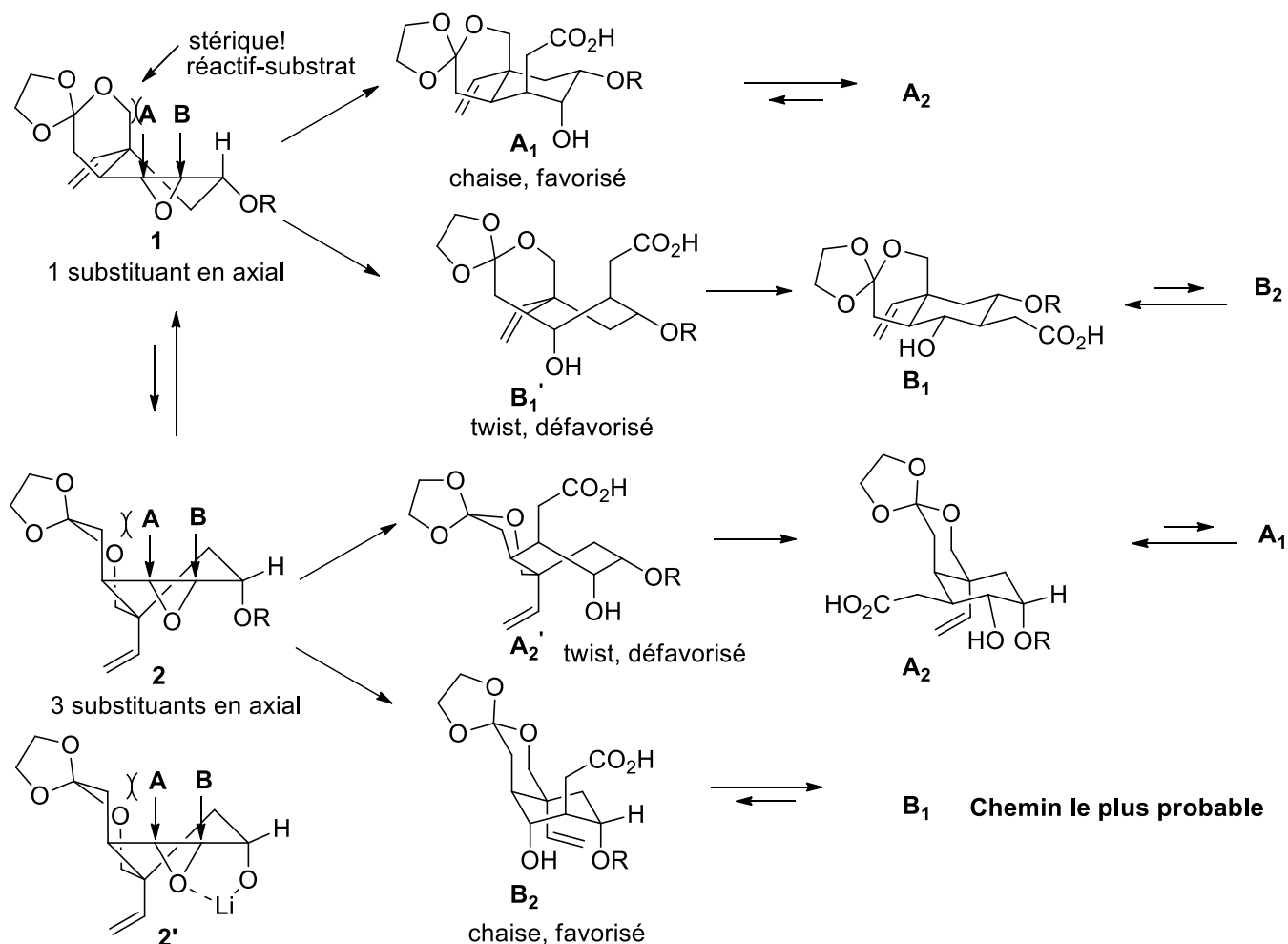


1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction. Un excès de réactif était important surtout pour R = H. Pourquoi? (2 points)



La position sur le carbone est plus nucléophile (car moins électronégatif) et fait une réaction de type S_N2 sur l'époxide. Les positions basiques sont reprotonées durant le work-up. L'excès de réactif est nécessaire pour l'alcool, car une rapide réaction d'échange de proton "détruit" un équivalent de réactif.

2) Rationalisez la stéréosélectivité et la régiosélectivité observées. Dessinez les états de transitions possibles et décrivez toutes les interactions importantes. (7 points)

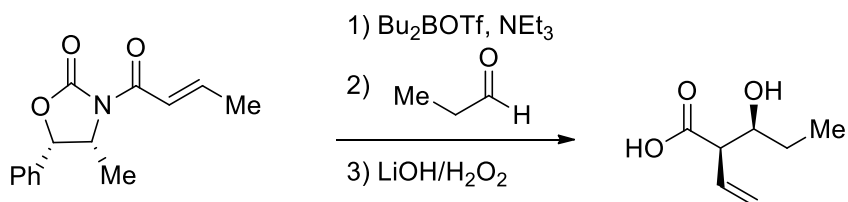


Cet exercice est un exemple de contrôle cinétique sur la réaction. Le problème principale est la flexibilité des *cis*-décaldines, qui obligent à considérer 2 conformations possibles (1 et 2) dans le produit de départ, et 2 conformations pour les deux produits possibles de la réactions (A_1 et A_2 ainsi que B_1 et B_2). D'un point de vue thermodynamique, le produit observé (attaque en B) est probablement le plus stable, mais la réaction est plus complexe: Le conformère le plus stable du produit de départ est 1 (un seul group en axial), mais il ne peut pas réagir, car l'attaque en A est stériquement trop difficile (interaction réactif-substrat) et l'attaque en B conduit d'abord à un twist B_1' trop haut en énergie (**règle de Fürst-Plattner**). Avec un proton en R, la position axiale n'est pas trop défavorable, surtout en considérant un chélate $2'$. L'attaque en B_2 conduit alors directement à un produit chaise B_2 qui peut équilibrer pour former le conformère B_1 plus stable. L'attaque en A conduisant à A_2 est à nouveau stériquement défavorisée, et en plus conduit à un twist trop haut en énergie.

3) Expliquer l'absence de réaction si un groupe protecteur est ajouté sur l'alcool. (1 point)

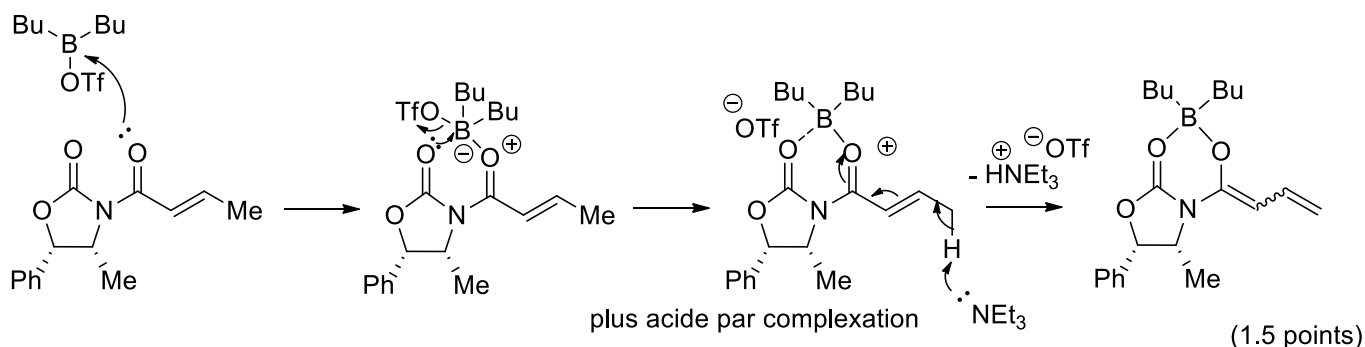
Avec un groupe protecteur en R, le conformère 2 est trop haut en énergie, car le groupe OR en position axiale est trop grand: il n'y a donc pas de réaction. De plus, la formation d'un chélate favorable n'est plus aussi facile.

Exercice Aldol



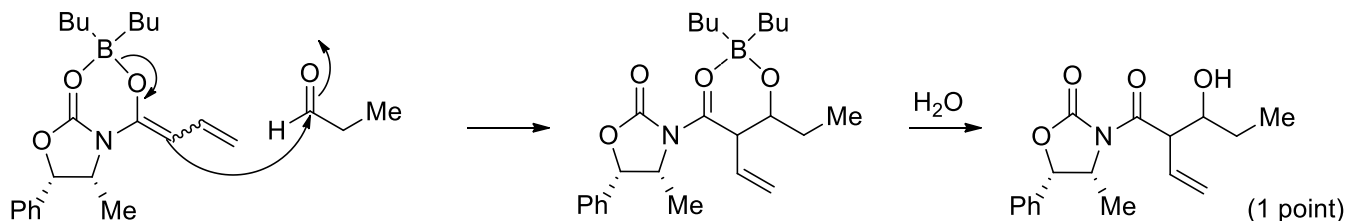
1) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (4 points)

1) formation d'énolate



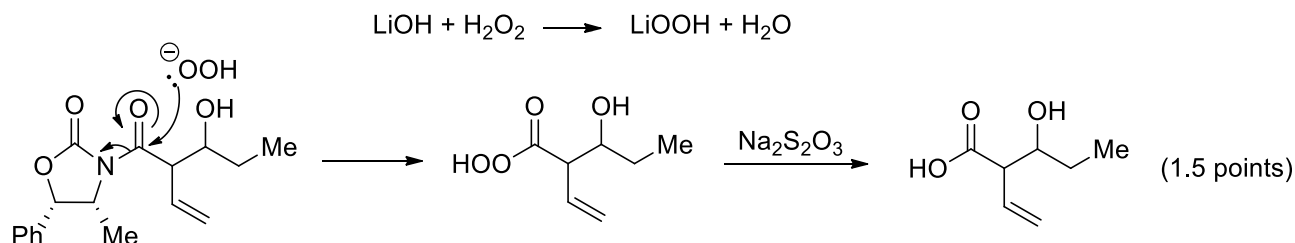
La première étape est une "soft enolization". L'acide de Lewis coordonne d'abord le carbonyl, puis forme un chélate comme le groupe triflate est un bon groupe partant. A ce moment, la position gamma devient plus acide est peut-être déprotonée par la triéthylamine pour former un énolate conjugué.

2) aldol



La seconde étape est une réaction aldolique: l'énolate de bore attaque le carbone électrophile de l'aldéhyde pour former l'aldol. Les liaisons O-B sont ensuite hydrolysées lors du work up avec de l'eau.

3) Clevage de l'auxiliaire

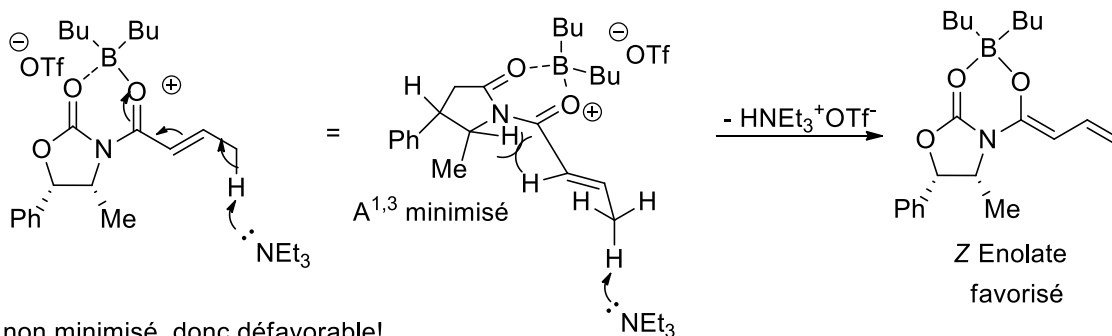


HOO^- : moins basique et moins nucléophile, donc pas de racémisation et destruction de l'auxiliaire.

Dans la troisième étape, l'auxiliaire d'Evans est enlevé. Le peroxide est d'abord déprotoné par l'hydroxide. L'attaque nucléophile sur l'imide donne après addition-élimination le peracide, qui est ensuite réduit par le thiosulfate. Comme le peroxide déprotoné est moins basique que l'hydroxide, une racémisation est évitée.

2) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (6 points)

1) énolate: Z



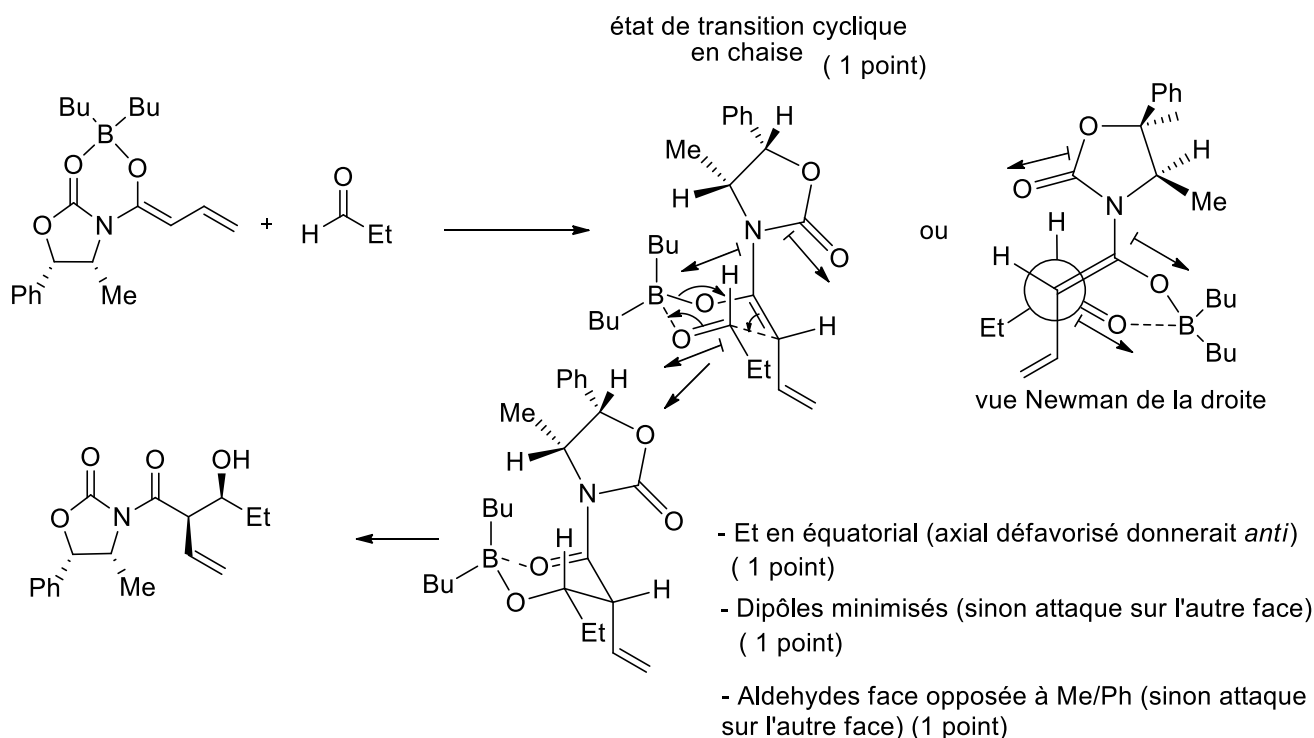
énolate E: A^{1,3} non minimisé, donc défavorable!

C-H perpendiculaire au système pi

(2 points)

La première question de stéréochimie concerne la géométrie de l'énolate. La liaison déprotonée doit être perpendiculaire au système pi, pour permettre la superposition des orbitales. L'effet A^{1,3} avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate Z.

2) aldol

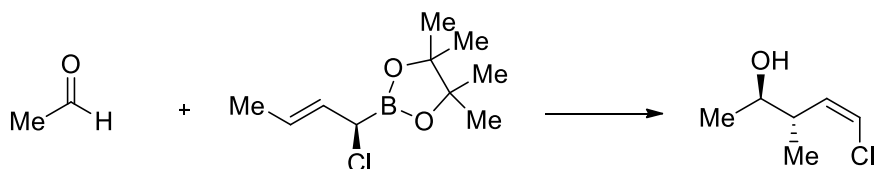


(4 points)

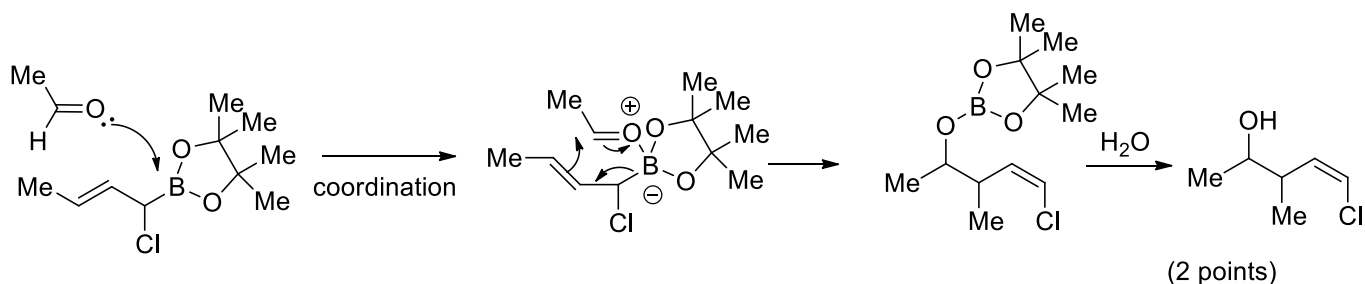
Pour l'aldol, il est nécessaire de décoordonner le bore de l'oxazolidinone pour permettre l'activation de l'aldéhyde, comme il n'y a pas d'autre acide de Lewis. On obtient alors un état de transition en chaise. Le grand groupe éthyle est placé en position équatoriale et le H en axiale. L'auxiliaire chiral pivote pour minimiser les dipôles. Finalement, l'aldéhyde vient de la face opposée au groupe Me et Ph sur l'auxiliaire chiral.

3) cleavage: pas de problème de stéréochimie

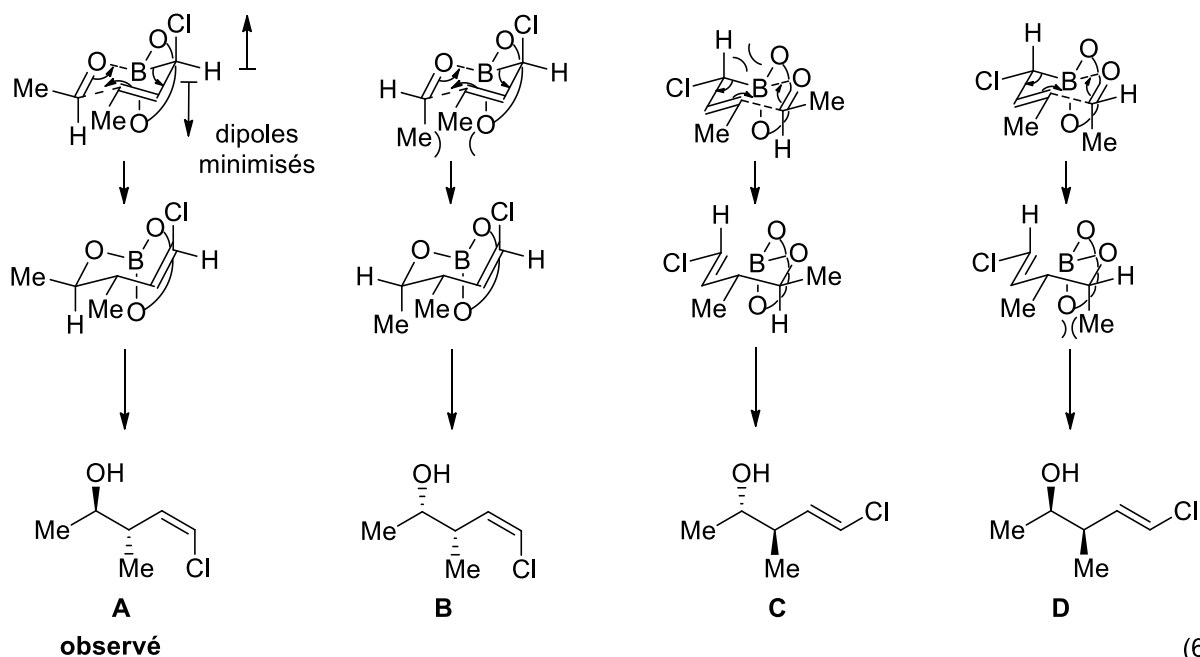
Allylation (question d'examen)



1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction pour chacune des conditions données sans discuter la stéréosélectivité. (2 points)

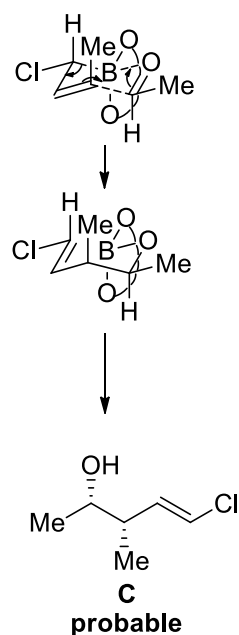
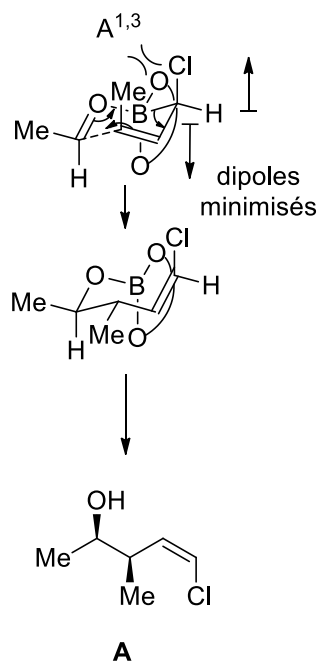


L'allyl borane est un acide de Lewis sur le bore. Il peut donc lier le carbonyle pour activer l'électrophile. La particularité des réactifs allyls est la possibilité d'une attaque intramoléculaire, via un état de transition à six atomes. Après l'attaque nucléophile, les liaisons B-O sont à nouveau brisées durant le work-up.



La géométrie la plus favorable pour un état de transition à 6 est à nouveau une chaise. Les états de transitions avec la le groupe méthyle en axial (**B** et **D**) sont défavorisés. Le produit observé est obtenu avec Cl en position axial, ce qui est surprenant au début. Cependant, les dipôles sont mieux minimisés avec Cl en axial, et des interactions stériques avec les substituants sur le bore pourraient être plus forte en position équatoriale. Ces interactions expliquent la sélectivité observée.

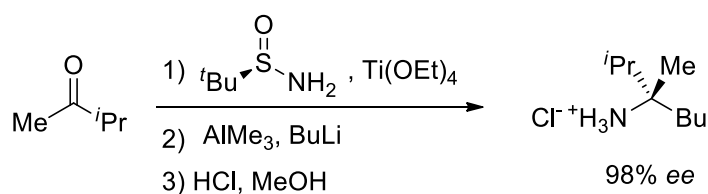
3) Quelle aurait pu être le résultat en partant d'une oléfine Z? (2 points)



(2 points)

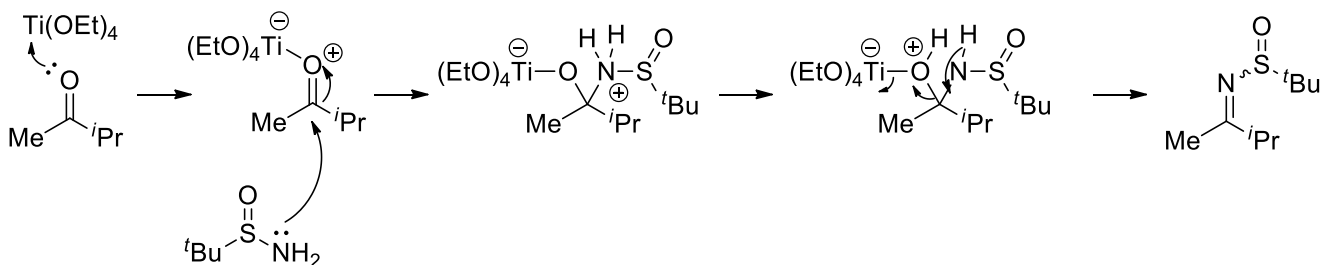
Seuls les états de transition avec le méthyle en équatorial sont importants. Les produits par **A** et **C** sont en principe possibles. Cependant, pour obtenir **A**, on a cette fois un effet $A^{1,3}$ /diaxial beaucoup plus fort. Il est donc possible que le produit **C** soit plus probable, avec une oléfine *E* dans le produit.

Imine (question d'examen)

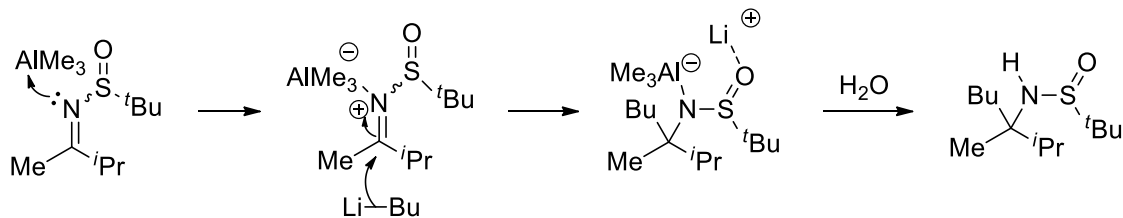


1) Donnez un mécanisme détaillé pour les 3 étapes sans considération de stéréochimie. (4 points)

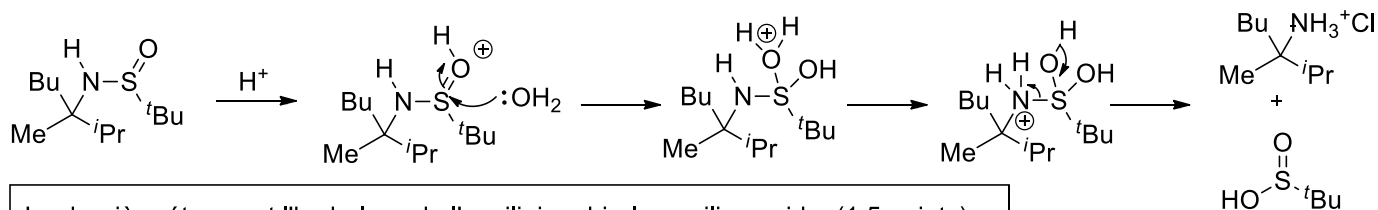
a) Formation de l'imine



La première étape est une condensation classique entre une amine et un carbonyle. A cause de la nucléophilicité faible de la sulfonyl amine, une acide de Lewis fort à base de titane est nécessaire pour promouvoir la formation de l'imine. (1.5 points)

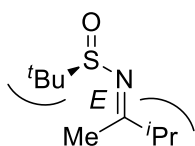


La deuxième étape est une attaque nucléophile de BuLi sur l'imine activée par l'aluminium. Une interaction du lithium avec l'oxygène est également importante. A la fin les intermédiaires organométalliques sont hydrolysés par l'eau. (1 point)

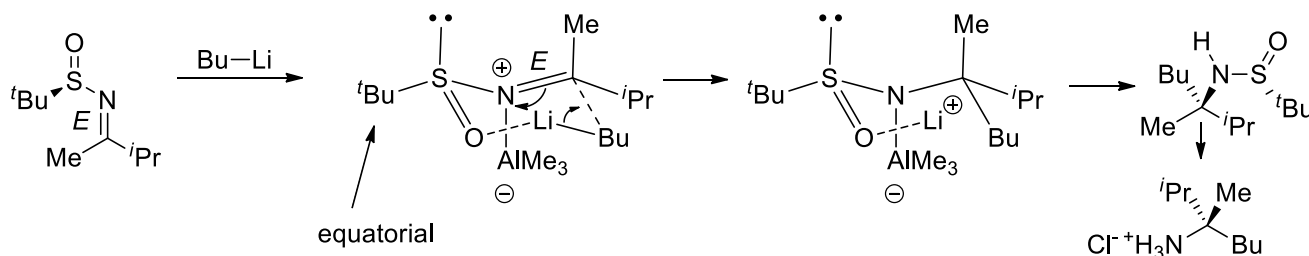


La dernière étape est l'hydrolyse de l'auxiliaire chiral en milieu acide. (1.5 points)

2) Discutez les problèmes de sélectivité pour toutes les étapes concernées (quels autres produits auraient été possibles, et pourquoi ils sont défavorisés). (6 points)

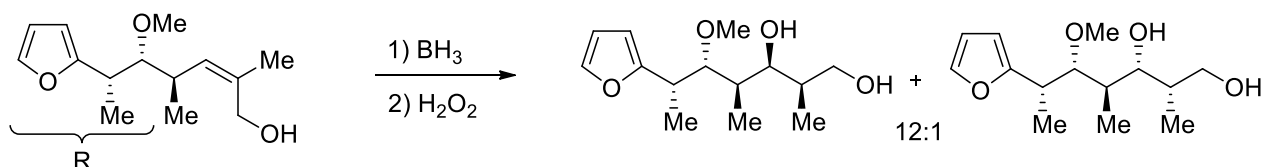


Lors de la formation de l'imine, la géométrie *E* est favorisée, pour éviter les interactions stériques avec le plus grand groupe du carbonyle (*iPr*). (1 point)

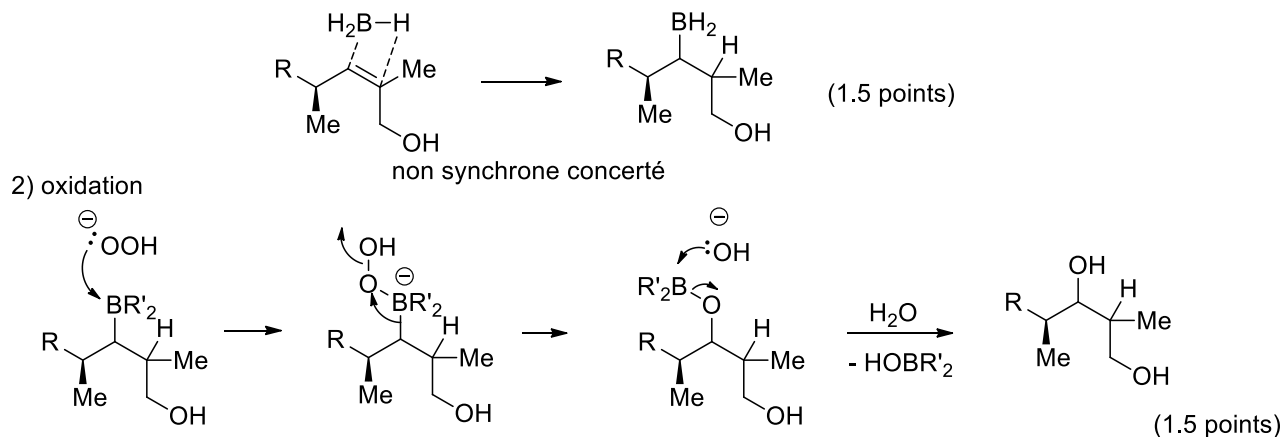


Pour l'attaque sur l'imine, l'imine est activée par AlMe₃, qui ne peut pas coordonner un ligand de plus. Le lithium est alors coordonné à l'oxygène pour former un chélate à 6 en forme de chaise. Le positionnement des groupes Me and *iPr* est donné par la géométrie de l'imine. L'auxiliaire chiral est placé de manière à mettre le grand groupe *tBu* en position équatoriale, conduisant au produit observé. L'attaque sur l'autre face aurait exigé le *tBu* en axial, ce qui est très désavantageux. (5 points)

Hydroboration (question d'examen 2013)

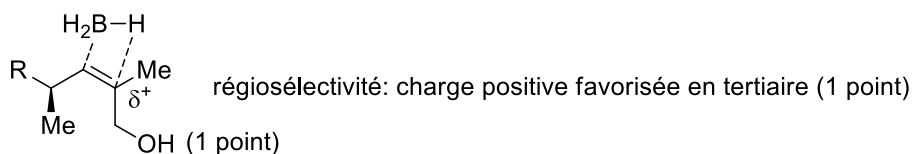


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de régio- et stéréo-sélectivité. (3 points)

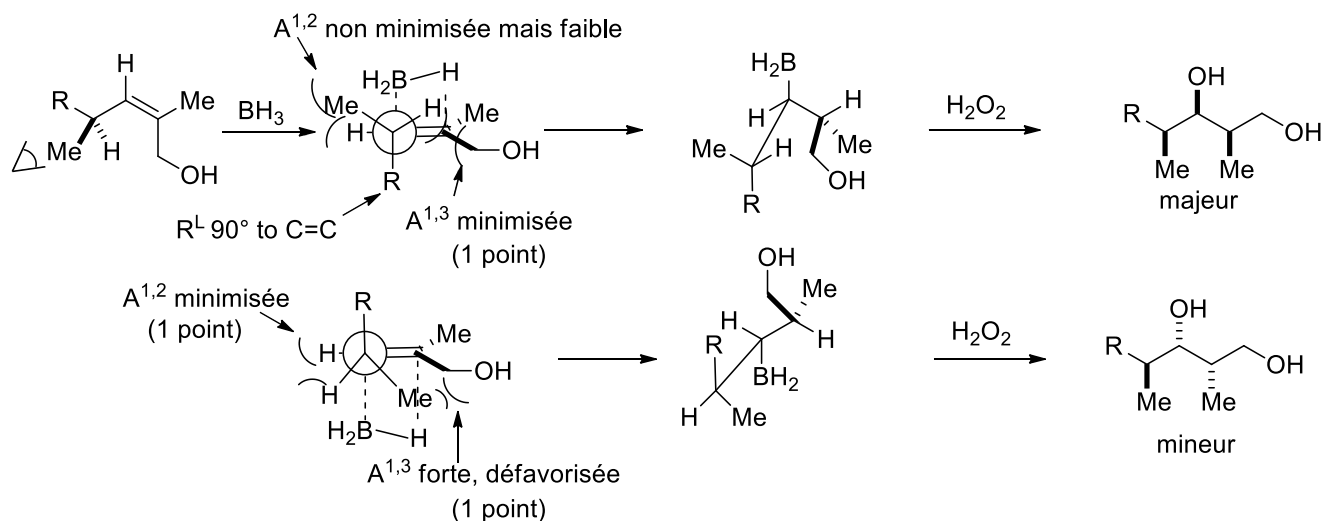


L'hydroboration procède par un mécanisme concerté asynchrone: la liaison C-B se forme plus rapidement que la liaison C-H. Pour l'oxidation, le peroxide est déprotoné par l'hydroxide et attaque le bore. Après une migration 1-2, un ester de bore est formé et peut être hydrolysé.

b) Discutez les problèmes de sélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition, en particulier pour expliquer les différents produits observés en dépendance de l'acide de Lewis (5 points)

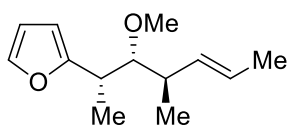


La régiosélectivité peut être expliquée par la formation d'une charge partielle positive: comme la liaison C-B se forme d'abord, une charge partielle positive est formée sur l'autre carbone. Celle-ci est plus stable en position tertiaire que secondaire.



Les conformations avec R^L perpendiculaire à la double liaison $C=C$ sont favorisées. Le borane attaque ensuite la face opposée à R^L . Comme le borane est un petit réactif, les interactions réactif-substrat sont peu importantes et les interactions $A^{1,2}$ et $A^{1,3}$ dominent. L'interaction $A^{1,3}$ est très forte pour une conformation, et cette conformation est donc défavorisée.

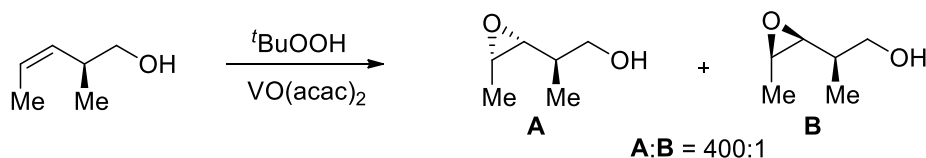
c) Quel aurait été le résultat du point de vue régio- et stéréosélectivité pour le substrat ci-dessous? (2 points)



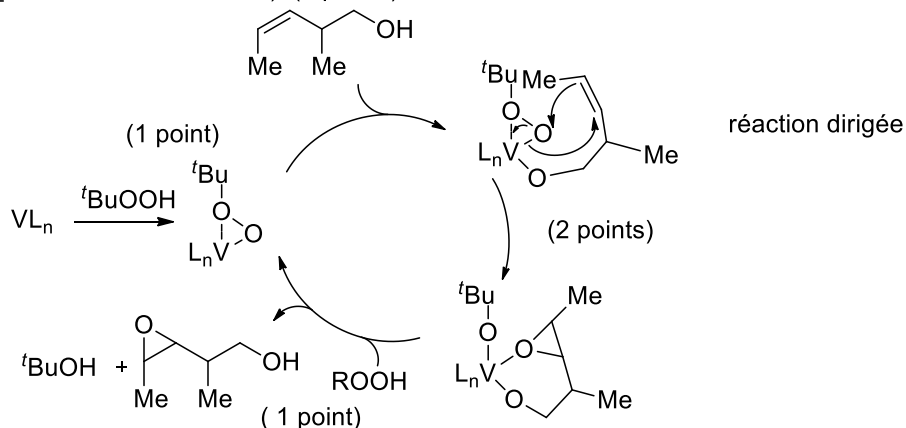
régiosélectivité: 2 positions secondaire: mauvaise sélectivité (1 point)

stéréosélectivité: $A^{1,2}$ comparable à $A^{1,3}$, mauvaise sélectivité (1 point)

Epoxidation (question d'examen 2013)

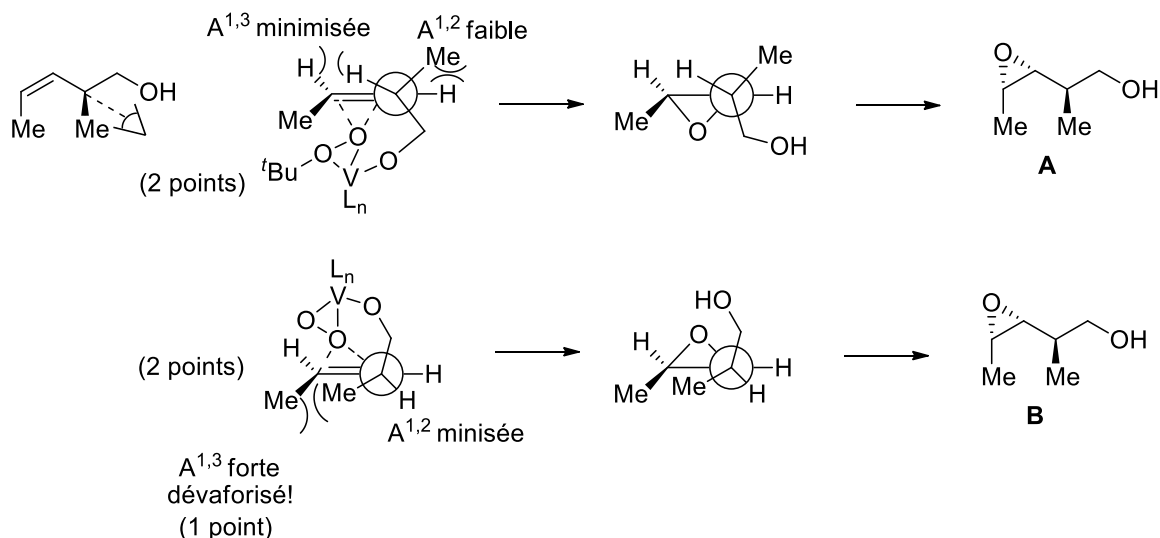


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie (Utilisez l'abréviation VL_n pour $VO(acac)_2$ dans votre mécanisme). (4 points)



La première étape du cycle est l'activation du peroxyde par liaison au vanadium. Le substrat se lie alors également au vanadium (réaction dirigée), et c'est seulement à ce moment là que l'époxidation a lieu. Un échange de ligand redonne alors le catalyseur et les produits observés.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition conduisant aux produits **A** et **B**. (5 points)

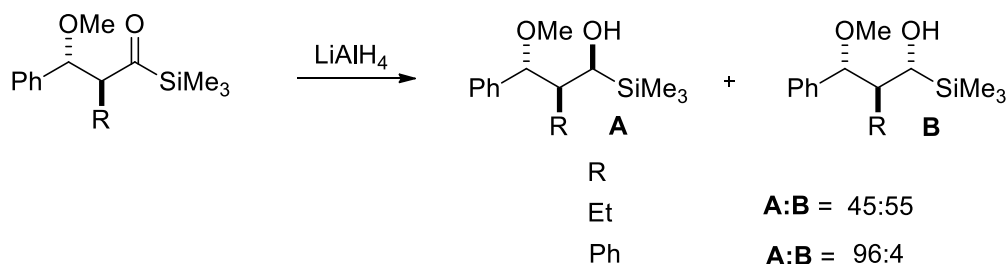


Le vanadium est dirigé par le groupe hydroxy et vient donc de la même face. L'interaction $A^{1,2}$ est faible, car il y a seulement un proton dans cette position. L'interaction $A^{1,3}$ par contre est très forte (group méthyle) et doit être minimisée, conduisant au produit observé.

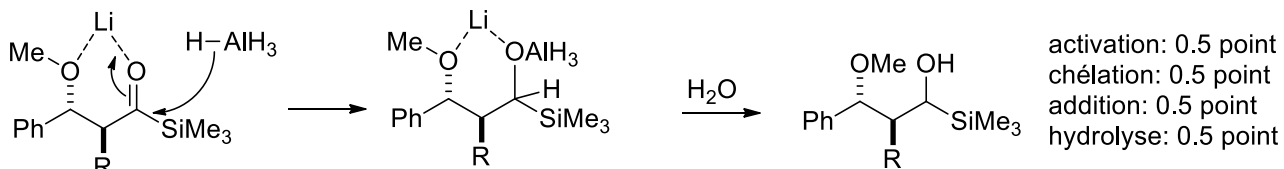
c) Quel résultat serait probable en utilisant l'oléfine **E** à la place de l'oléfine **Z**? (1 point)

Avec oléfine **Z**: effet $A^{1,3}$ pour **B** beaucoup plus faible, induisant une perte de la sélectivité (effet $A^{1,2}$ et $A^{1,3}$ opposés et d'amplitude similaire dans les 2 états de transition.)

Exercice 2: Addition sur les carbonyles (question d'examen)



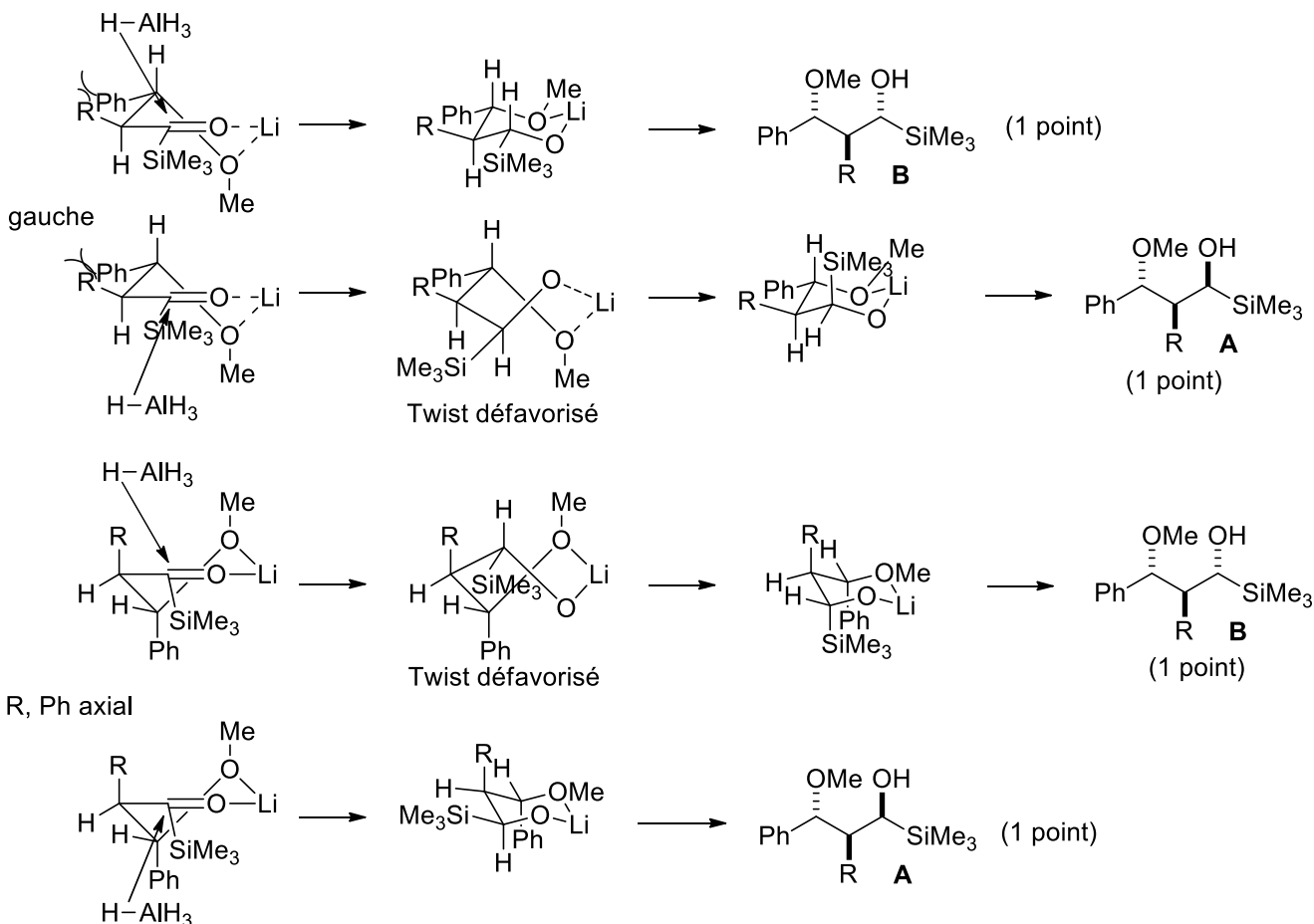
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (2 points)



La réaction procède par chélation de l'acide de Lewis et activation du carbonyl, suivit par l'addition de l'hydrure et finalement l'hydrolyse lors du work-up.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition conduisant aux produits **A** et **B**. Pourquoi la sélectivité change-t-elle quand le group éthyl est remplacé par un phényl? (7 points)

Modèle de chélate à 6 atomes (demi-chaise) avec 4 possibilités, attaque selon Burgi-Dunitz



- 2 états de transition très défavorisé par la formation de twists (1 point)

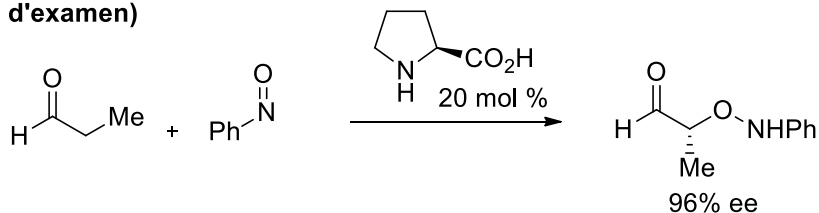
- Vers **B**: interaction gauche défavorable, Vers **A**: grands groupes en axial (défavorable) (1 point)

- Avec Ph: l'interaction gauche devient extrêmement forte, favorisant l'état de transitions avec les 2 groupes en axial (1 point)

c) Est-ce que le même modèle aurait pu être utilisé si OMe avait été remplacé par OTBS? Si non, quel modèle aurait été plus adéquat? (1 point)

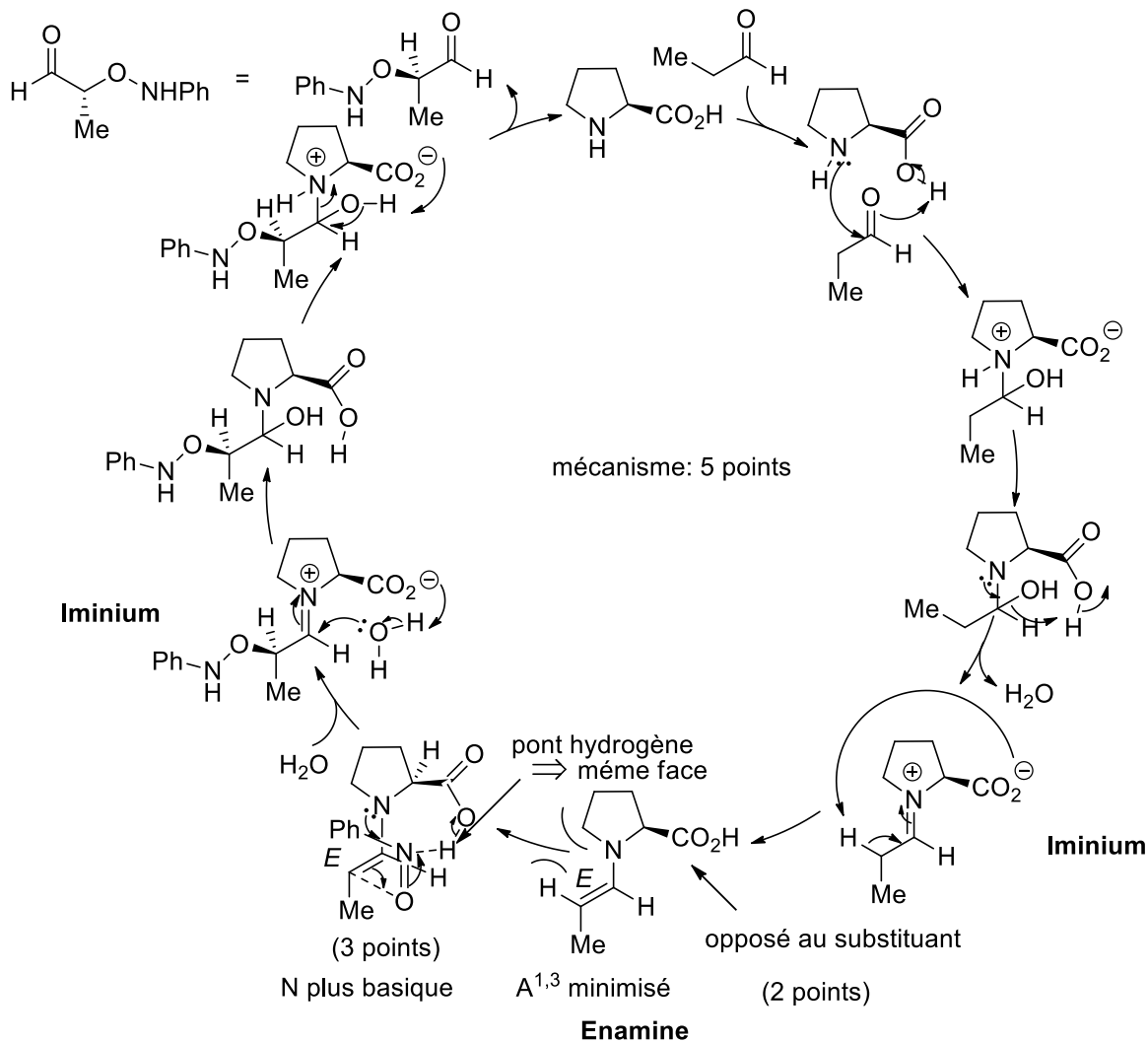
- non, la chélation n'est plus possible, Felkin-Ahn devrait être utilisé.

Proline (question d'examen)



1) Donnez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréochimie. (5 points)

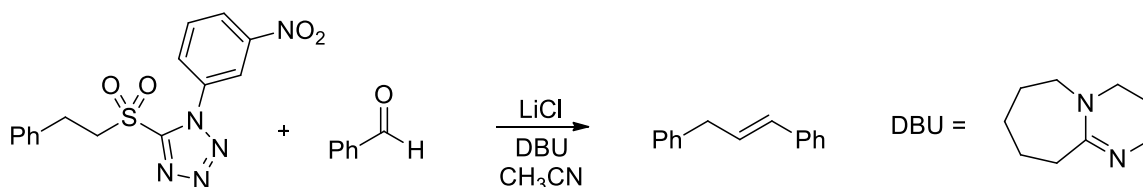
2) Discutez les problèmes de sélectivité pour toutes les étapes concernées (quels autres produits auraient été possibles, et pourquoi ils sont défavorisés). (5 points)



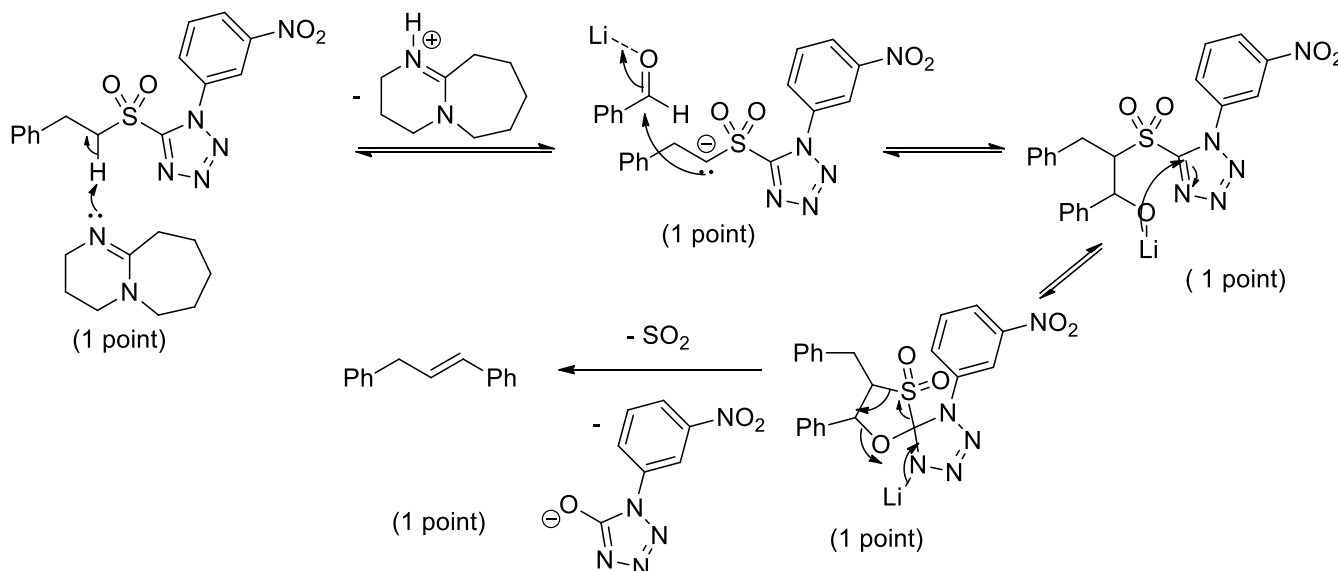
1) Cette réaction est très similaire à une aldol catalysée par la proline, mais l'électrophile est un nitroso à la place d'un aldéhyde. La première étape est une condensation entre la proline et l'aldéhyde pour former un iminium. L'iminium ensuite est déprotoné par le carboxylate pour former l'énamine, qui réagit comme nucléophile avec le nitroso sur l'oxygène et donne de nouveau un iminium. La dernière étape du cycle catalytique est l'hydrolyse de l'iminium en utilisant la molécule d'eau formée dans la première étape. (5 points)

2) Il y a deux étapes importantes du point de vue de la stéréochimie: 1) La formation de l'énamine, basée sur la minimisation des interactions stériques: le groupe acide est positionné opposé à l'oléfine et la géométrie *E* est préférée pour minimiser les interactions A^{1,3}. Inverser l'une de ces possibilités aurait conduit à la stéréochimie opposée dans le produit d'arrivée (2 points). 2) La formation de la liaison C-O avec un état de transition cyclique à 9 atomes. L'acide active et dirige le nitroso sur la même face. La régiosélectivité peut être expliquée par le fait que l'azote est plus basique, donc le pont hydrogène avec l'azote est favorisé. A ce moment, la position des substituants est donnée: le groupe méthyle par la géométrie *E* de l'énamine et le groupe phényle par la structure du nitroso. Une attaque sur la face opposée au groupe carboxy n'aurait pas permis un pont hydrogène et est par conséquent beaucoup plus lente. (3 points)

Exercice 1: Oléfination



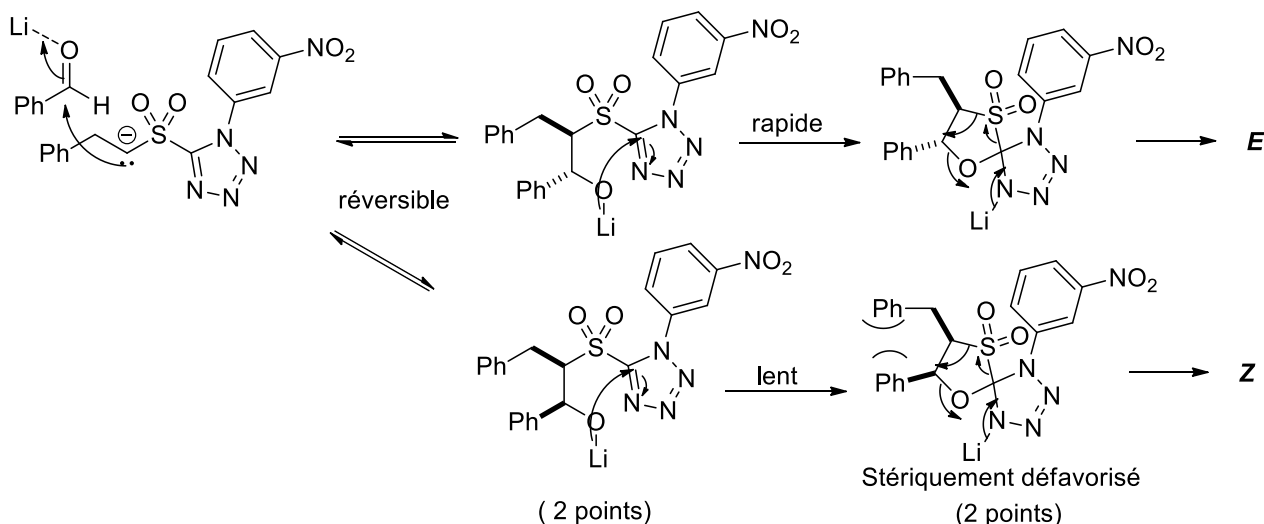
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (5 points)



Dans la première étape, le DBU déprotone la position acide en alpha du sulphone avec sa position la plus basique (structures de résonance!). L'aldéhyde est ensuite activé par le sel de lithium pour l'attaque nucléophile du carbanion. L'alkoxide généré peut alors faire une attaque nucléophile sur la position électrophile du tétrazole. Le cycle formé peut alors fragmenter comme indiqué (attention à indiquer le mouvement des électrons correctement!) pour donner le produit, un tétrazole et du SO₂ (un gaz).

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (4 points)

Un seul problème à discuter: géométrie de l'oléfine *Z* ou *E*?

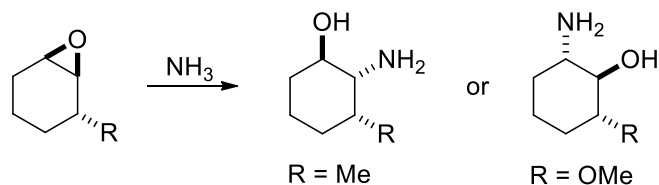


Seul la question de la géométrie de la double liaison est importante. La formation de la double liaison *Z* est défavorisée, car la formation du cycle à 5 atomes conduisant à ce produit passe par une forte interaction stérique entre les substituants en position syn. Ce cycle se forme donc de façon beaucoup plus lente que dans le cas du cycle avec les substituants en anti conduisant au produit *E*. Comme l'attaque nucléophile sur l'aldéhyde est rapide et réversible, la sélectivité de la première étape d'addition nucléophile sur l'aldéhyde n'est pas importante. Ce point est essentiel pour comprendre la sélectivité.

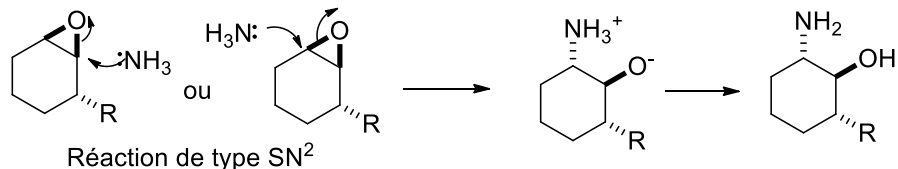
c) Quel pourrait être le rôle du groupe nitro sur le cycle benzène? (1 point)

- Réponses possibles:
- 1) Rendre le proton en alpha de SO_2 plus acide par délocalisation des électrons.
 - 2) Accélérer l'attaque de l'oxygène sur le tétrazole par effet inductif.
 - 3) Accélérer la fragmentation du cycle dans la dernière étape.

Exercice 1: Epoxides (question d'examen)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréo- ou régiosélectivité. (1 point)

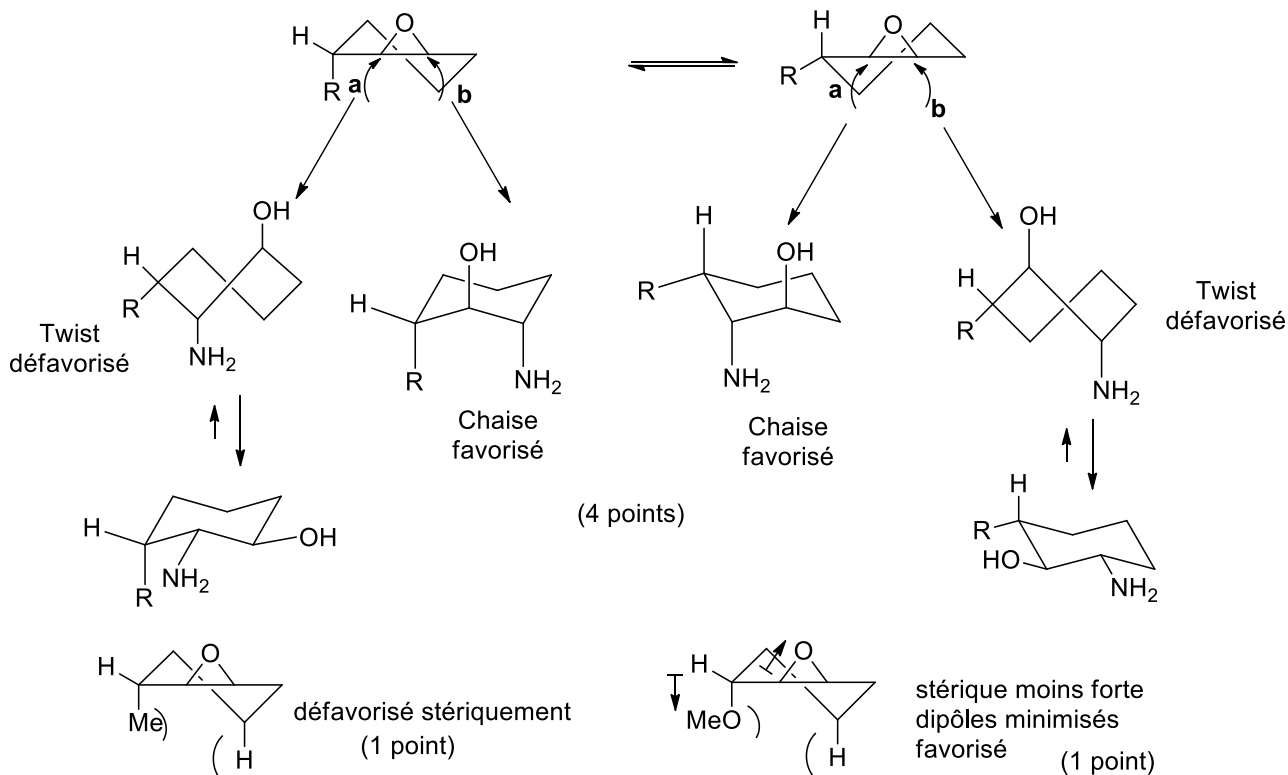


Cette réaction est une ouverture de l'époxide selon un mécanisme S_N2 avec inversion de la configuration.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité et régiosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Expliquez la différence de sélectivité observée en dépendance du groupe R. (9 points)

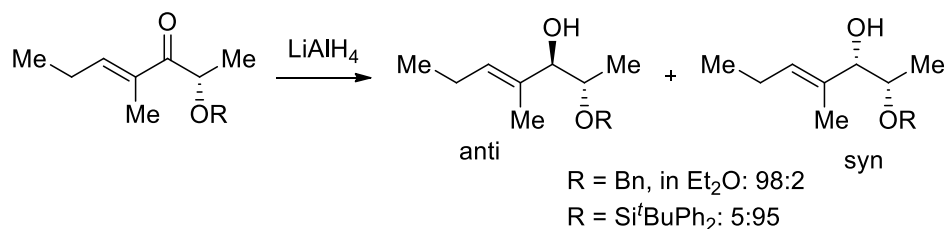
Attaque S_N2 : relation *trans*! (1 point)

demi-chaînes (2 points)

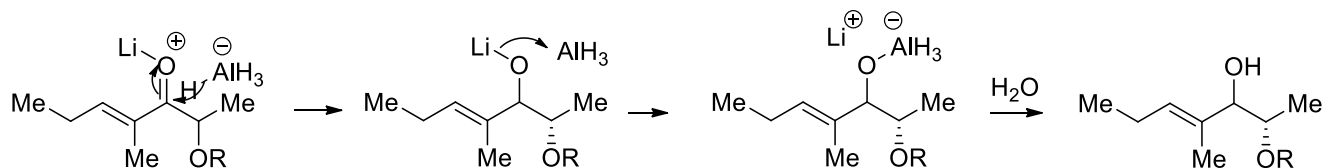


L'attaque S_N2 conduit obligatoirement à une relation *trans* des substituants. Des quatre attaques possibles, celle passant par des intermédiaires twists sont défavorisées (Règle de Fürst-Plattner). Pour les deux états de transition conduisant à une chaise directement, celui avec le groupe R en équatorial est favorisé pour des raisons stériques. Le groupe méthoxy en position axiale est favorisé à cause de la minimisation des dipôles.

Exercice 2: Addition sur les carbonyles (question d'examen)

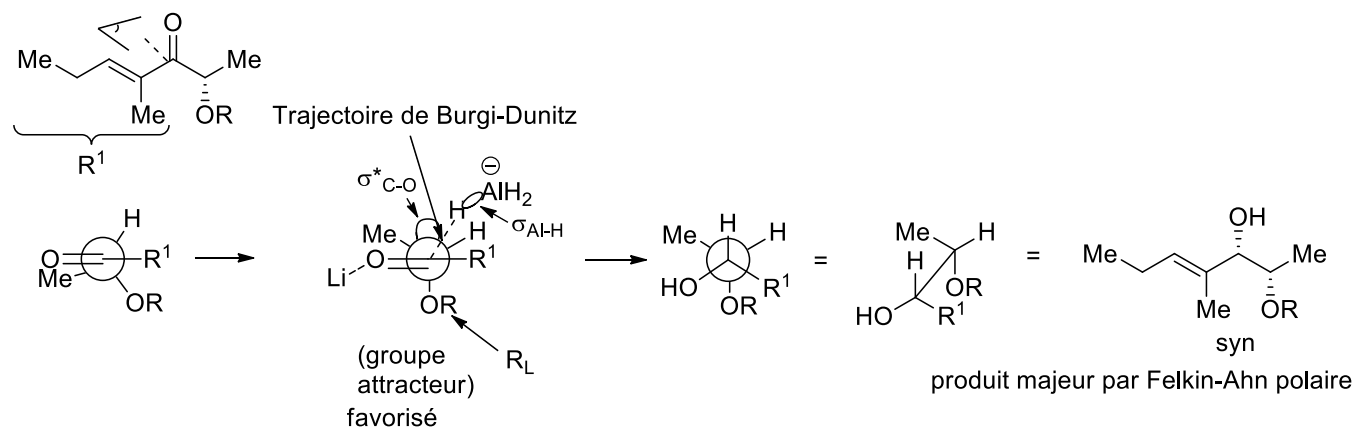


1) Donnez le mécanisme de la réaction sans considération de stéréochimie (1 point)

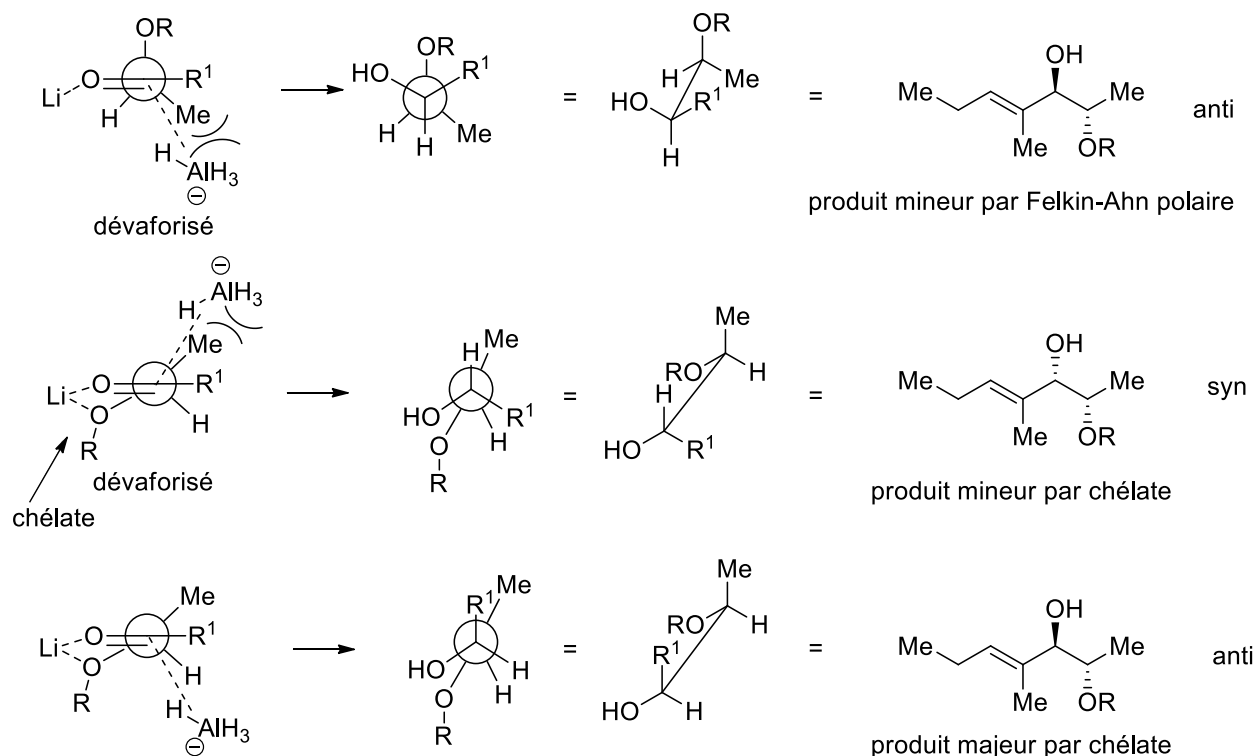


Il s'agit d'une réduction classique. Le lithium active le carbonyl pour la réduction avec l'allane. Le sel d'aluminium est finalement reprotoné durant le work-up.

2) Dessinez les états de transitions qui mènent au deux produits observés dans les deux cas. Décrivez toutes les interactions importantes. (7 points)



Série 4-Ouverture des époxides et additions sur les carbonyles- Solutions



Deux modèles sont possibles dans ces conditions: Felkin-Ahn polaire et chélate.

Dans le modèle de Felkin-Ahn, le lithium coordonne seulement la cétone. Le groupe le plus grand est perpendiculaire à $\text{C}=\text{O}$, mais dans ce cas particulier, il s'agit du groupe OR, à cause de l'interaction orbitale favorable entre $\sigma^*_{\text{C-O}}$ et $\sigma_{\text{Al-H}}$. Le nucléophile vient ensuite le long de la trajectoire de Burgi-Dunitz. L'état de transition conduisant au produit syn est favorisé, car le groupe le plus petit (hydrogène) se trouve sur la trajectoire, dans l'autre cas le groupe méthyle.

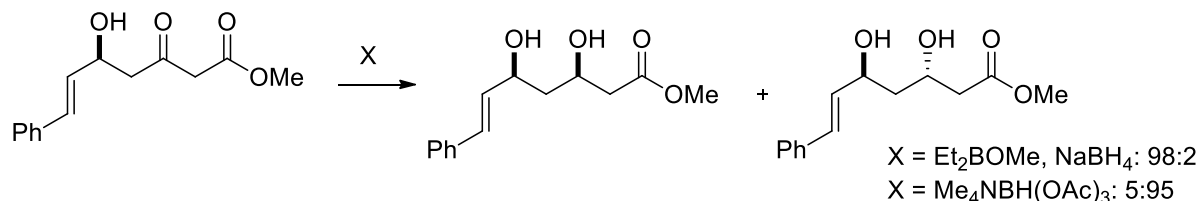
Dans le modèle chélate, le lithium forme un chélate entre les deux atomes d'oxygène, les forçant dans le même plan. L'attaque du côté du plus petit groupe restant (H) est favorisée, conduisant au produit anti.

3) A l'aide de vos modèles, justifier l'inversion de sélectivité observée. (2 points)

Pour le premier cas, un petit groupe protecteur est employé dans un solvant qui coordonne seulement de manière modérée. Un chélate avec le lithium est donc possible et conduit à la sélectivité anti observée. Pour le second cas, le groupe protecteur silicium est très gros, et empêche la coordination du lithium. Le modèle de Felkin-Ahn polaire doit donc être utilisé et explique la sélectivité syn observée.

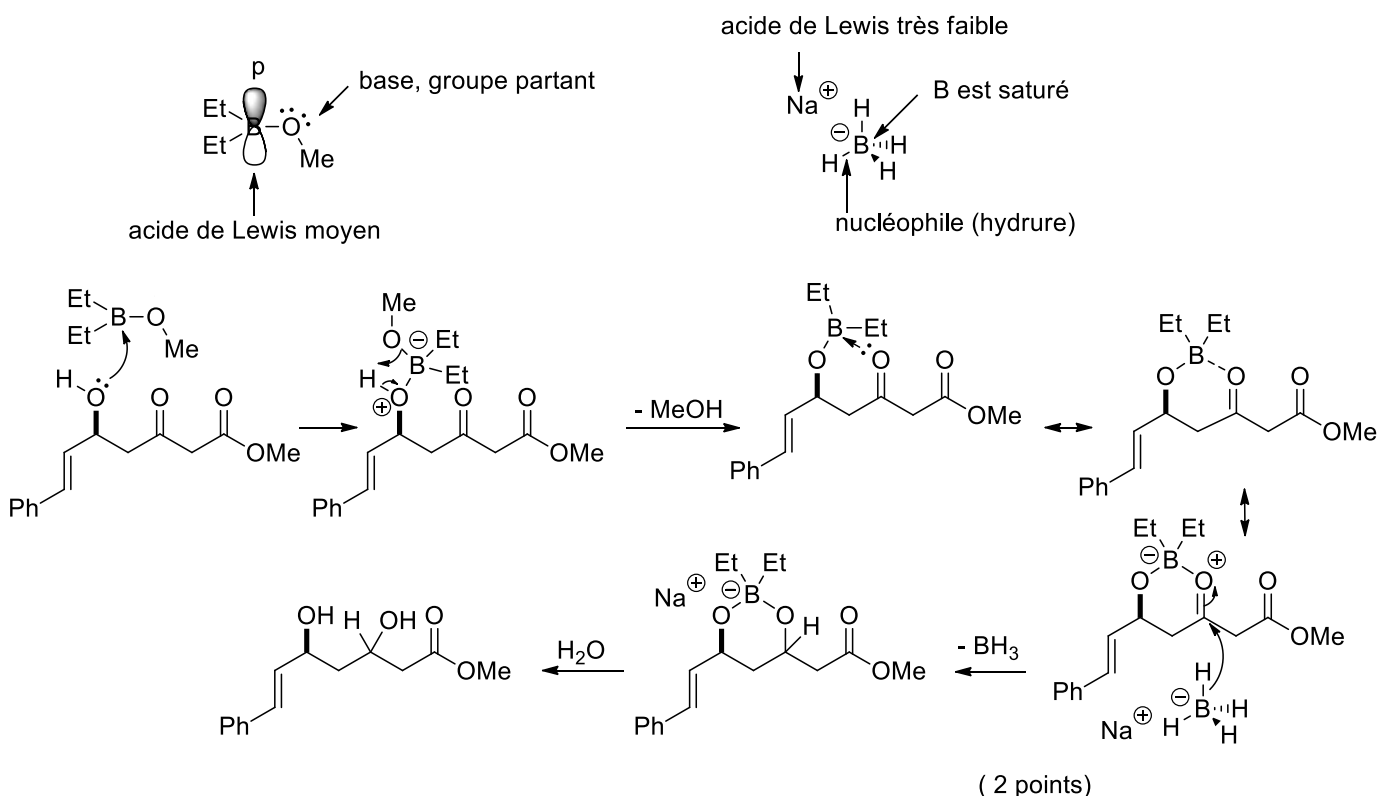
Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

Exercice 2: Réduction (question d'examen)



1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction pour chacune des conditions données sans discuter la stéréosélectivité. (4 points)

Mécanisme détaillé avec Et_2BOMe , NaBH_4

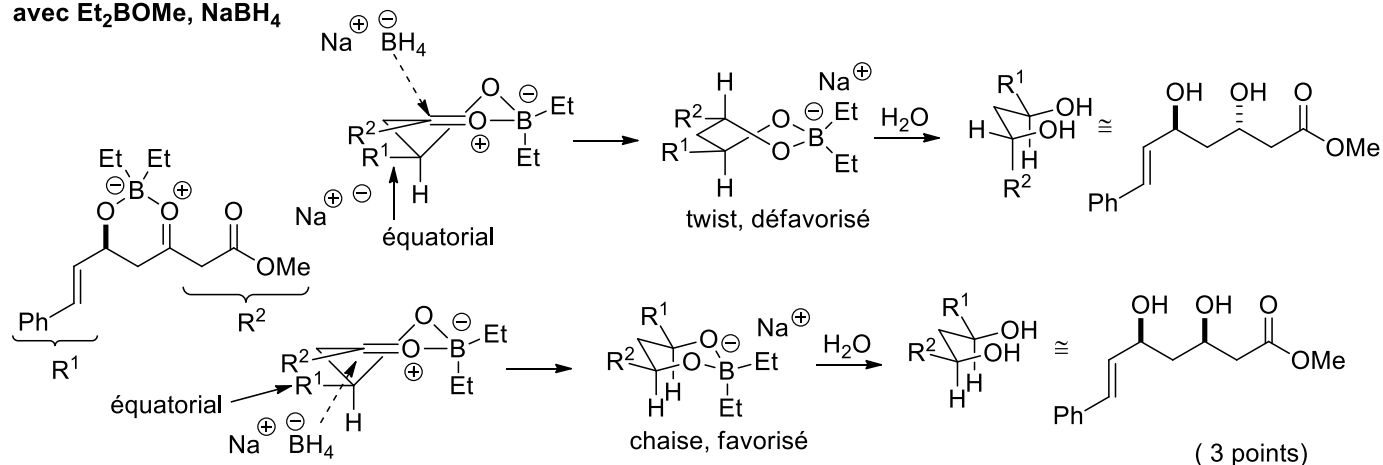


L'analyse des réactifs nous révèle que Et_2BOMe est un acide de Lewis moyen, portant un groupe partant qui est en même temps une base. NaBH_4 est un hydrure saturé: c'est un réductant, B n'est plus un acide de Lewis, et Na^+ est un acide de Lewis très faible. La première étape est une réaction de l'acide de Lewis Et_2BOMe avec une paire d'électrons des oxygènes du substrat. Une coordination des carbonyles est naturellement aussi possible, mais seule la coordination de l'alcool permet de continuer par une déprotonation et la formation de méthanol. B est alors à nouveau un acide de Lewis qui peut coordonner la cétone pour former un chélate (représenté ici par diverses formes de Lewis). La cétone est maintenant activée pour l'addition de l'hydrure. Le diol obtenu reste lié au bore jusqu'au work-up. Dans ce cas, il est souvent important d'ajouter une base ou un acide lors du work up pour faciliter l'hydrolyse des liaisons O-B.

Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

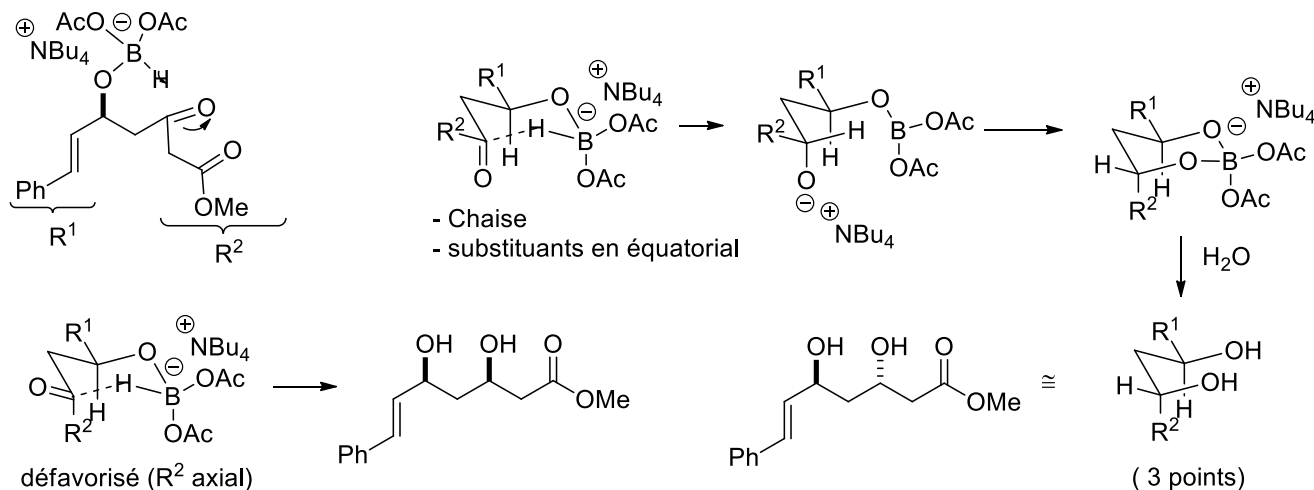
2) Rationalisez la stéréosélectivité observée dans chaque cas en dessinant et comparant les états de transitions conduisant aux deux produits. (6 points)

avec Et_2BOMe , NaBH_4



Pour dessiner une structure en 3 D, il est important de choisir un modèle adéquat. Le chélate formé a une structure similaire au cyclohexène déjà étudié dans d'autres chapitres de ce cours. On dessine alors la structure de demi-chaise de sorte que le plus grand groupe R^1 soit en position équatoriale. L'attaque de l'hydrure a lieu en position pseudo axiale pour donner directement une structure chaise. L'attaque sur l'autre face de la cétone aurait donné d'abord un twist, et est donc défavorisée (règle de Fürst-Plattner).

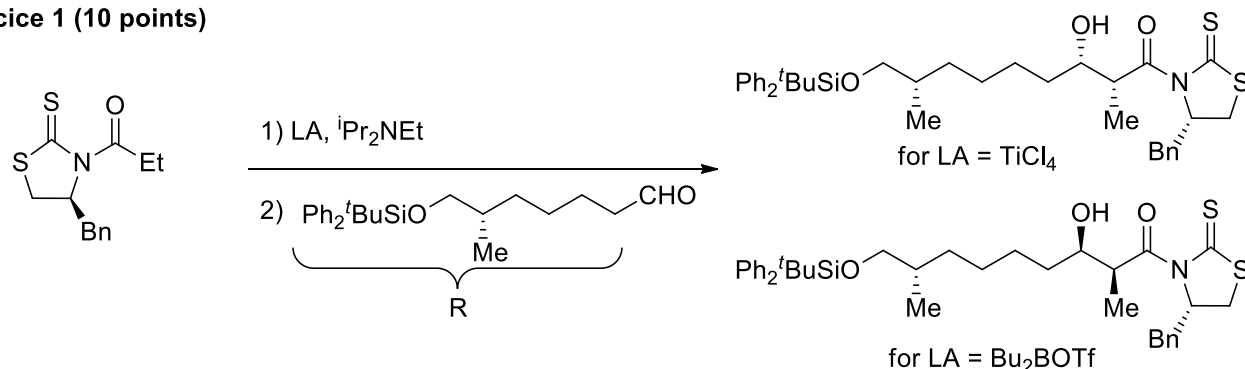
avec $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$



A nouveau, la réaction se passe par un état de transition à 6 atomes, mais dans ce cas il n'y a pas de double liaison à l'intérieur du cycle. L'état de transition peut donc être comparé à un cyclohexane et dessiné sous forme de chaise. Il est à nouveau important de placer les plus gros substituants en position équatoriale. Après l'attaque intramoléculaire, une rotation de la liaison permet la formation du chélate. De cette manière le produit anti est formé sélectivement.

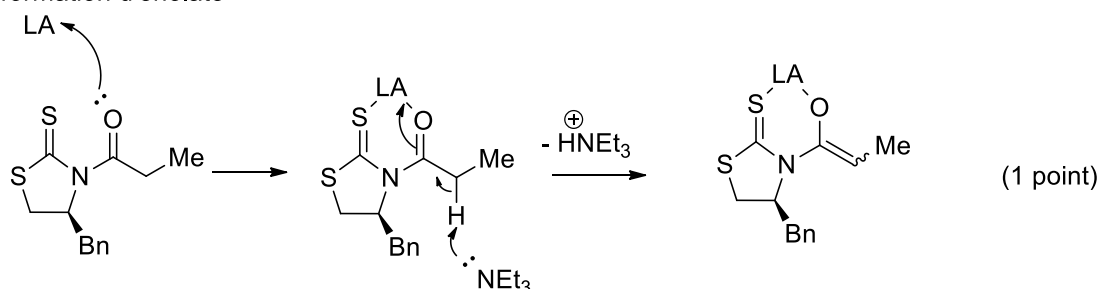
Série 6- Enolates et aldols: solutions

Exercice 1 (10 points)



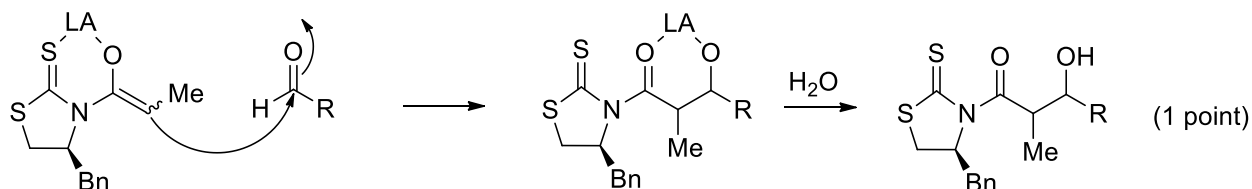
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (2 points)

1) formation d'énolate



La première étape est une "soft enolization". L'acide de Lewis coordonne d'abord le carbonyl, puis forme un chélate comme le groupe triflate est un bon groupe partant. A ce moment, la position alpha devient plus acide et peut-être déprotonée par la triéthylamine pour former un énolate.

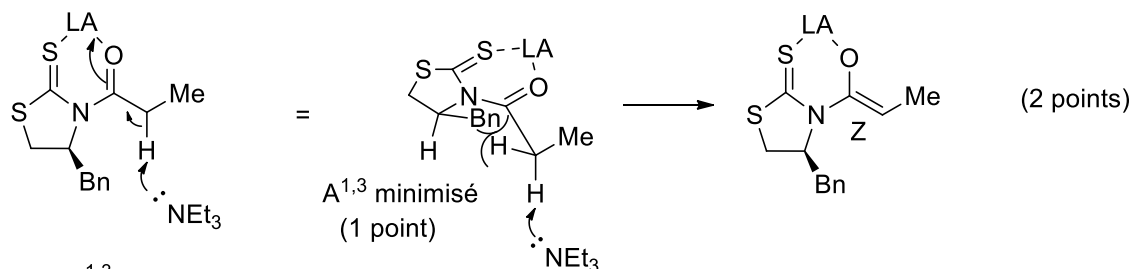
2) aldol



La seconde étape est une réaction aldolique: l'énolate attaque le carbone électrophile de l'aldéhyde pour former l'aldol. Les liaisons O-LA sont ensuite hydrolysées lors du work up avec de l'eau.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition, en particulier pour expliquer les différents produits observés en dépendance de l'acide de Lewis (8 points)

1) énolate: Z



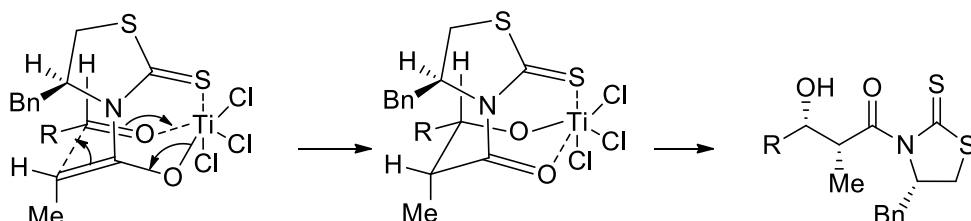
énolate E: $A^{1,3}$ non minimisé, donc défavorable!

Série 6- Enolates et aldols: solutions

La première question de stéréochimie concerne la géométrie de l'énolate. La liaison déprotonée doit être perpendiculaire au système pi, pour permettre la superposition des orbitales. L'effet A^{1,3} avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate Z.

2) aldol (6 points)

Ti chélate 3 fois (1 point)



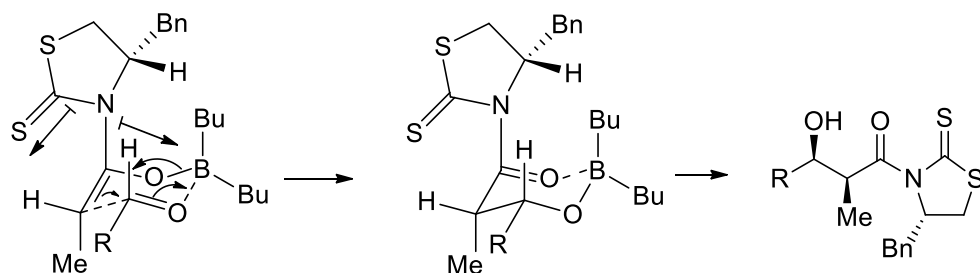
pour les deux:

chaise (1 point)

Attaque opposé à Bn (1 point)

géométrie Z de l'énolate (1 point)

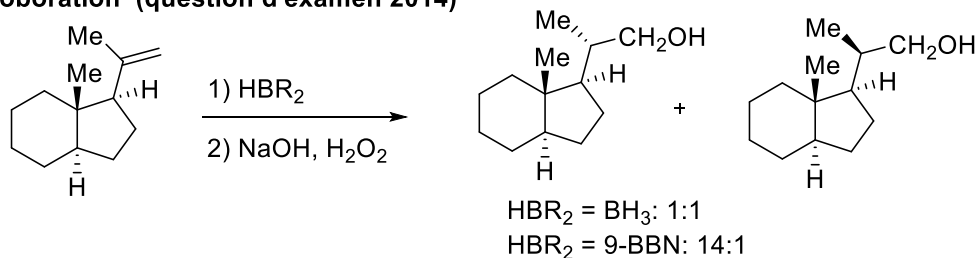
R équatorial (1 point)



dipôles minimisés (1 point)

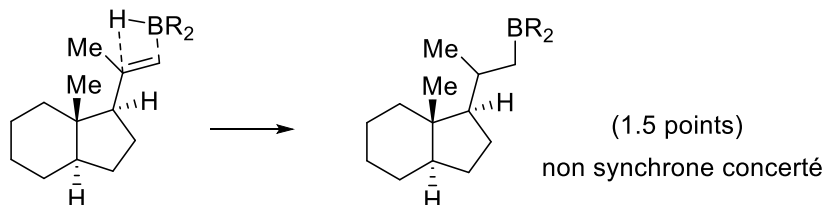
Le titane peut coordonner 3 fois et reste donc lié à l'aldéhyde, l'énol et le thiocétone. On obtient alors un état de transition en chaise. Le grand groupe R est placé en position équatoriale et le H en axiale. La géométrie Z de l'énolate est fixée. Finalement, l'aldéhyde vient de la face opposée au groupe Bn sur l'auxiliaire chiral. Pour l'aldol avec le bore, il est nécessaire de décoordonner le bore de l'oxazolidinone pour permettre l'activation de l'aldéhyde, comme il n'y a que deux points de coordination sur l'acide de Lewis. L'auxiliaire chiral pivote ensuite pour minimiser les dipôles et la face est inversée.

Exercice 2: Hydroboration (question d'examen 2014)

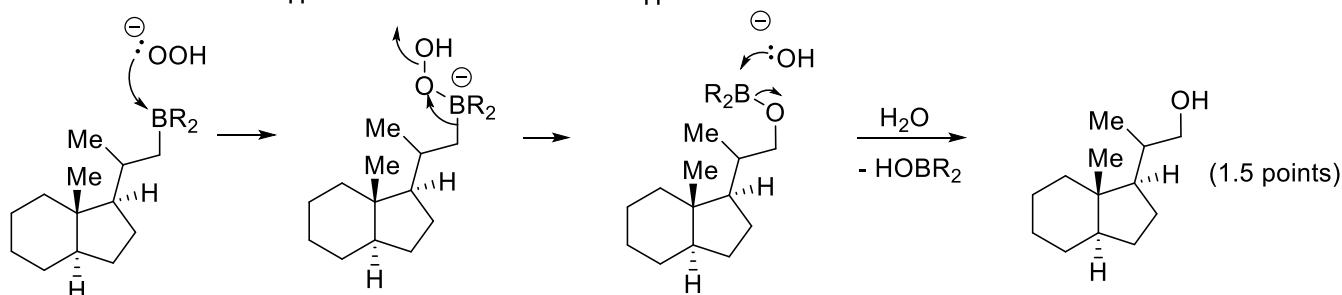


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréo- ou régiosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereo- or regio- selectivity. (3 points)

1) hydroboration

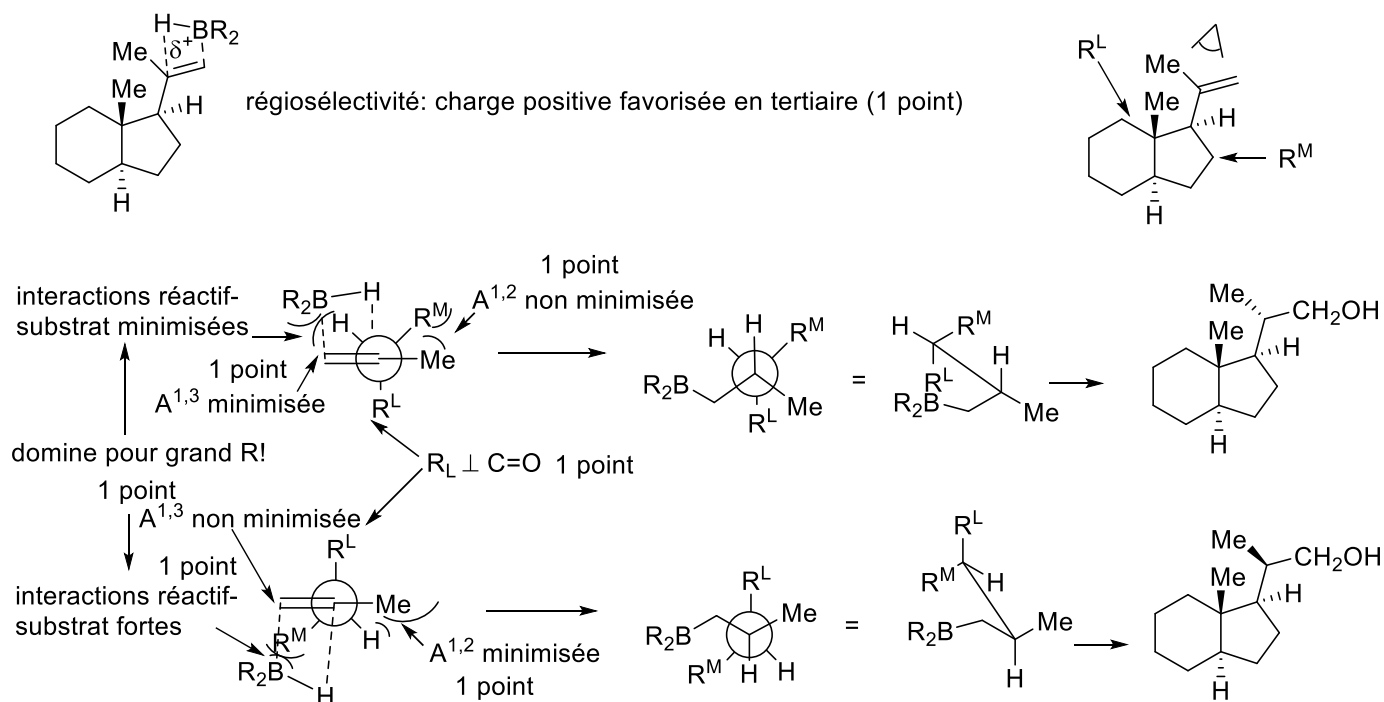


2) oxidation



L'hydroboration procède par un mécanisme concerté asynchrone: la liaison C-B se forme plus rapidement que la liaison C-H. Pour l'oxidation, le peroxide est déprotoné par l'hydroxide et attaque le bore. Après une migration 1-2, un ester de bore est formé et peut être hydrolysé.

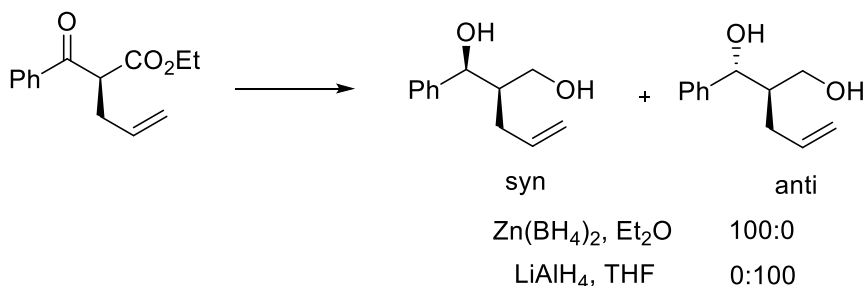
b) Discutez les problèmes de régiosélectivité et stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Expliquez la différence de sélectivité observée en dépendance du réactif/Discuss the regioselectivity and stereoselectivity using three-dimensional models. Justify your answer by comparing the different transition states. Rationalize the different selectivity observed in dependance of the reagent. (7 points)



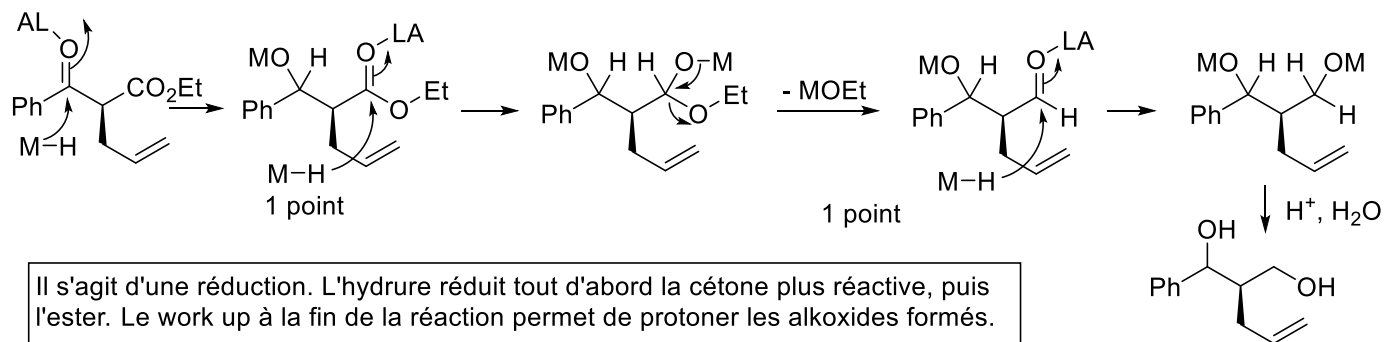
La régiosélectivité peut être expliquée par la formation d'une charge partielle positive: comme la liaison C-B se forme d'abord, une charge partielle positive est formée sur l'autre carbone. Celle-ci est plus stable en position tertiaire que secondaire.

Les conformations avec R^L perpendiculaire à la double liaison $C=C$ sont favorisées. Le borane attaque ensuite la face opposée à R^L . Comme le borane est un petit réactif, les interactions réactif-substrat sont peu importantes et les interactions $A^{1,2}$ et $A^{1,3}$ dominant. Ces deux interactions sont comparables, et la sélectivité est basse (mélange 1:1). Avec un grand borane comme le 9-BBN, les interactions réactif-substrat dominant et doivent être minimisées pour donner une bonne sélectivité.

Exercise 2 (10 points)

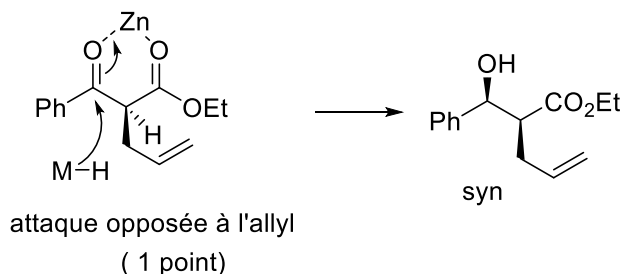
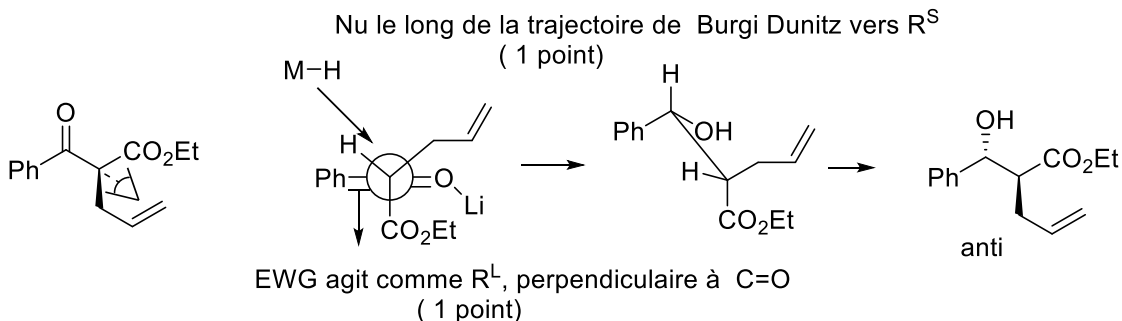


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)



b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transition conduisant aux produits syn et anti. Justifiez le changement de sélectivité observé par rapport aux conditions de réaction en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models for the transition states leading to the syn and anti products. Justify the change of selectivity observed in dependence on the reaction conditions by comparing the different transition states. (8 points)

Felkin-Ahn/Newman (1.5 point)



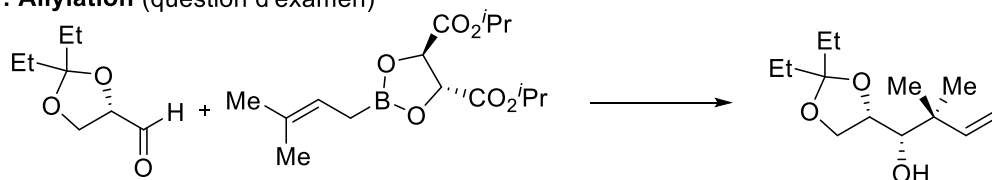
Zn meilleur chélate que Li
(1 point)

Et₂O moins coordonnant que THF, mieux pour un chélate
(1 point)

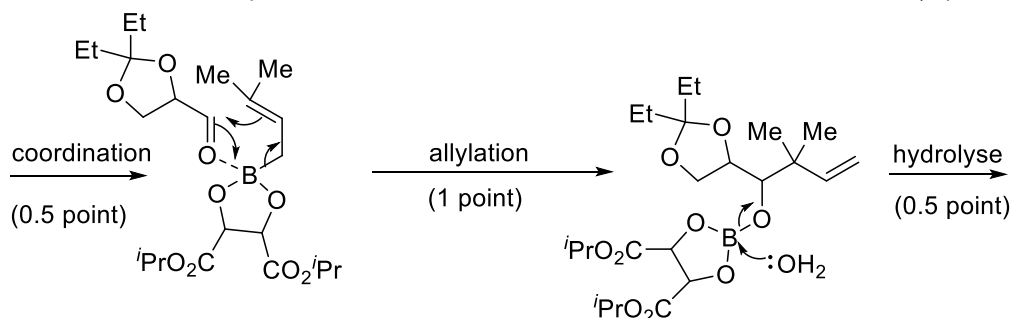
Dans le premier cas, la sélectivité peut être expliquée par le modèle de Felkin-Ahn polsitr: le groupe le plus pauvre en électrons doit être perpendiculaire à C=O et l'attaque de l'hydrure se fait le long de la trajectoire de Burgi-Dunitz du côté de l'hydrogène, conduisant au produit anti.

Dans le deuxième cas, le zinc est un chélateur plus fort que le lithium. De plus, la réaction a lieu dans le diéthyl éther, un solvant moins coordinant que le THF, et donc plus propice à la chélation. Un chélate à six atomes est formé et l'attaque de l'hydrure se fait sur la face opposée à l'allyl, conduisant au produit syn.

Exercice 1: Allylation (question d'examen)

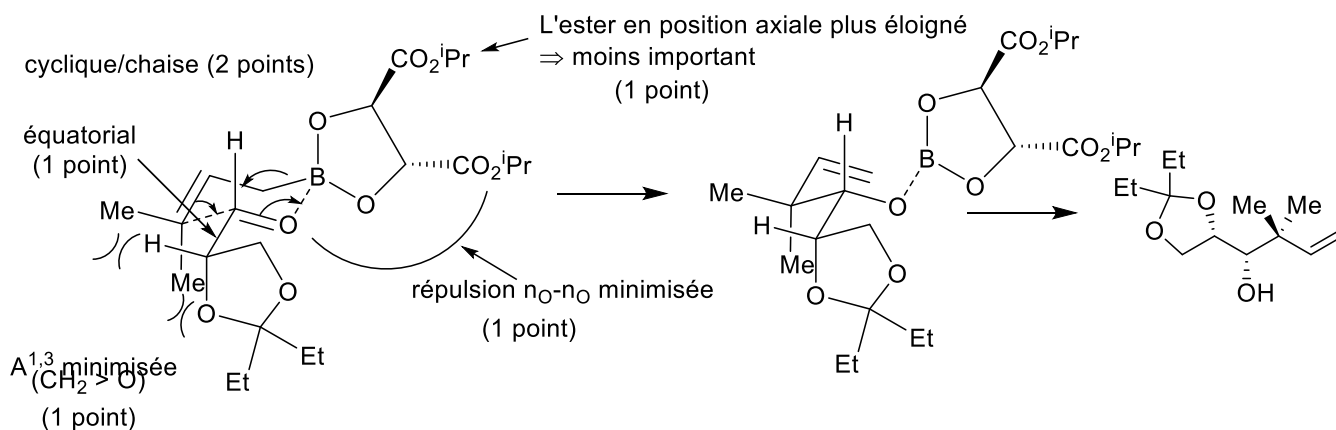


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (2 points)



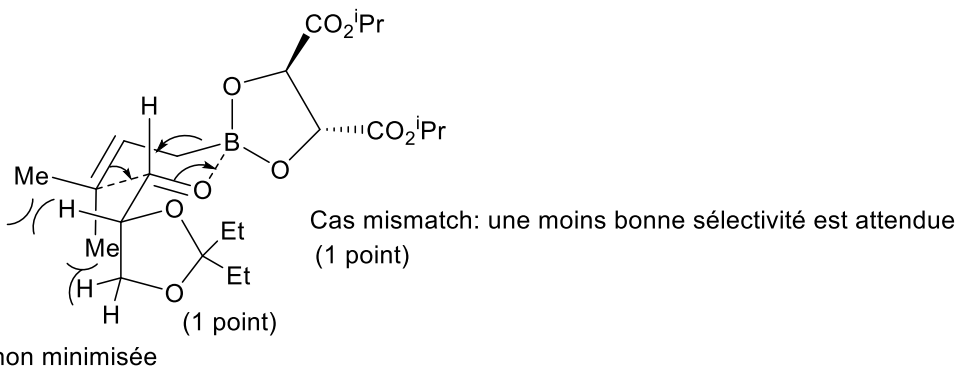
L'allyl borane est un acide de Lewis sur le bore. Il peut donc lier le carbonyle pour activer l'électrophile. La particularité des réactifs allyls est la possibilité d'une attaque intramoléculaire, via un état de transition à six atomes. Après l'attaque nucléophile, les liaisons B-O sont à nouveau brisées durant le work-up.

b) Discutez les problèmes de sélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour toutes les étapes de la réaction. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (6 points)



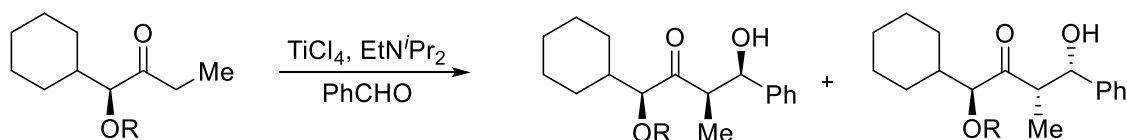
Pour l'état de transition à six atomes, une structure chaise est favorisée. La géométrie de l'oléfine est fixe. Le plus grand groupe de l'aldéhyde est mis en position équatoriale. L'aldéhyde attaque la face de l'allyl borane opposée au groupe ester sur l'auxiliaire chiral en position équatoriale, car celui-ci est plus proche que l'ester en position axiale. La configuration du centre en alpha de l'aldéhyde est fixe et dans ce cas un bon état de transition résulte, avec les interactions $A^{1,3}$ minimisée.

c) Quel aurait été le résultat avec la stéréochimie inversée sur l'aldéhyde? (2 points)



Dans ce cas, l'interaction $A^{1,3}$ avec les substituants en alpha de l'aldéhyde n'est plus minimisée. L'influence du centre chiral et de l'auxiliaire sur le bore s'opposent. La sélectivité aurait été plus basse, voir inversée. (Cas mismatch)

Exercice 1: Aldol

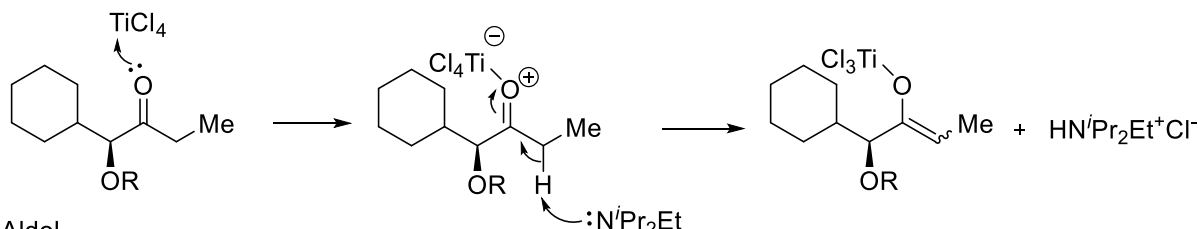


$\text{R} = \text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ 99:1

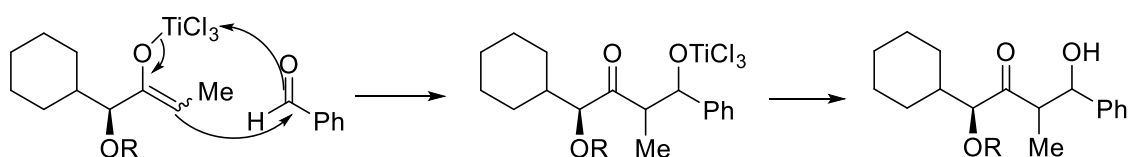
$\text{R} = \text{SiMe}_3$ 10:90

1) Proposez un mécanisme pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (3 points)

1) formation d'énolate



2) Aldol

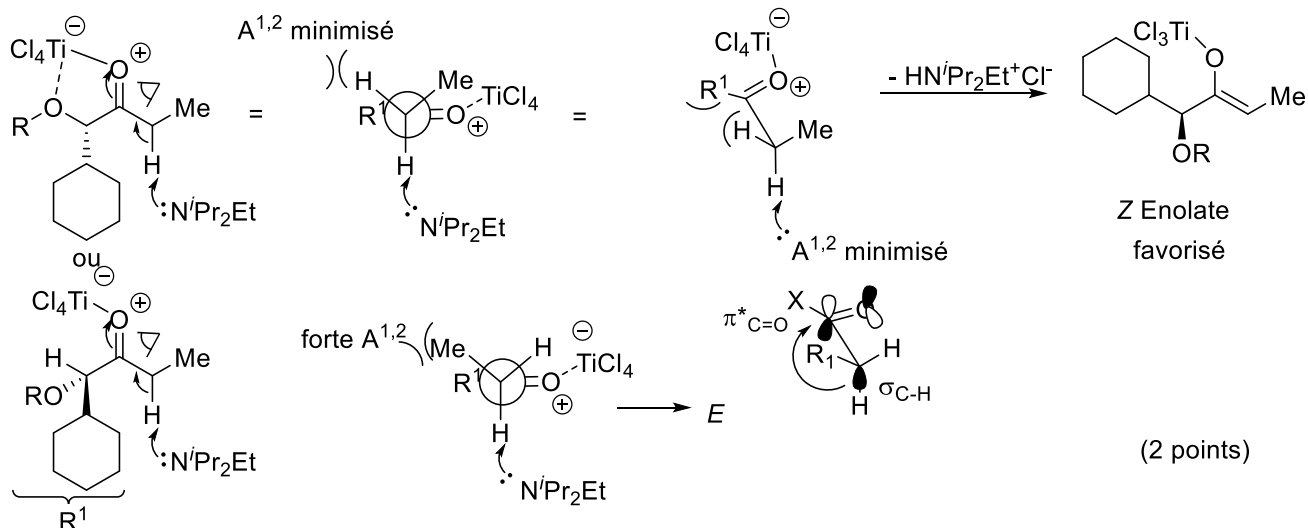


(3 points)

Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée. TiCl_4 coordonne d'abord la cétone, rendant le proton en α plus acide. La déprotonation par la base de Hünig, une base faible ($\text{pK}_a = 11$) est alors possible. La seconde étape est une réaction aldolique entre l'énolate de Titane et l'aldéhyde. Le Titane est transféré sur l'alkoxide formé durant la réaction. Finalement, les liaisons titane-oxygène sont hydrolysées durant le work-up.

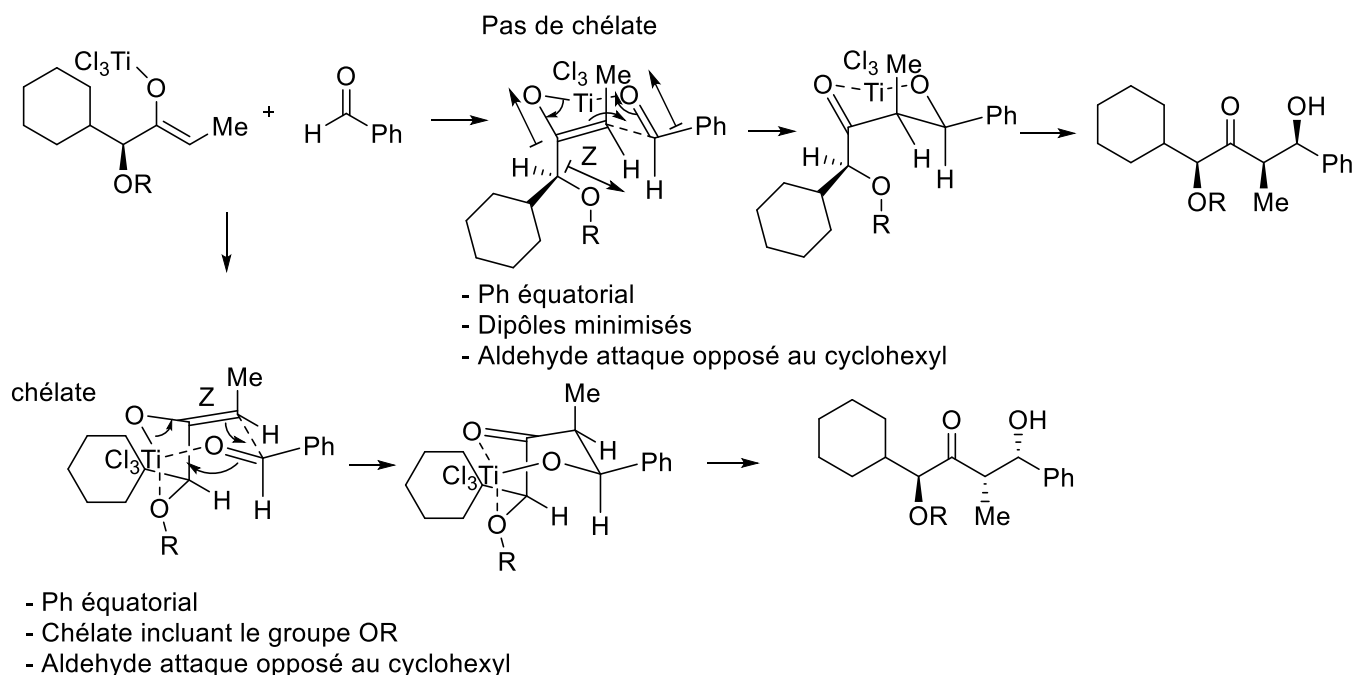
2) Discutez tous les problèmes rélevants de stéréosélectivité à l'aide de dessins en 3 dimensions. Décrivez les interactions importantes dans les états de transitions pour rationaliser la sélectivité observée. (6 points)

$A^{1,2}$ minimisé



(2 points)

Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison $\text{C}=\text{O}$, pour permettre l'interaction entre l'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ et $\pi^*_{\text{C=O}}$ qui est responsable pour l'acidité. Sur l'énolate de titane, la formation d'un chélate est possible avec le groupe OR, en dépendance de la taille de R, mais dans tous les cas le groupe R^1 est stériquement très encombré. Il faut donc minimiser les interactions $A^{1,2}$ avec ce groupe dans l'état de transition pour obtenir l'énolate Z. L'état de transition conduisant à l'énolate E a par contre une très forte $A^{1,2}$ et est donc défavorisé.



Le titane est un fort acide de Lewis, capable de coordonner jusqu'à 6 ligands. Une première possibilité est que le titane coordonne uniquement l'énolate et l'aldéhyde. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. Le centre chiral sur l'énolate est ensuite orienté de manière à minimiser les dipôles. L'aldéhyde attaque ensuite la face opposée au groupe cyclohexyle, qui est très grand.

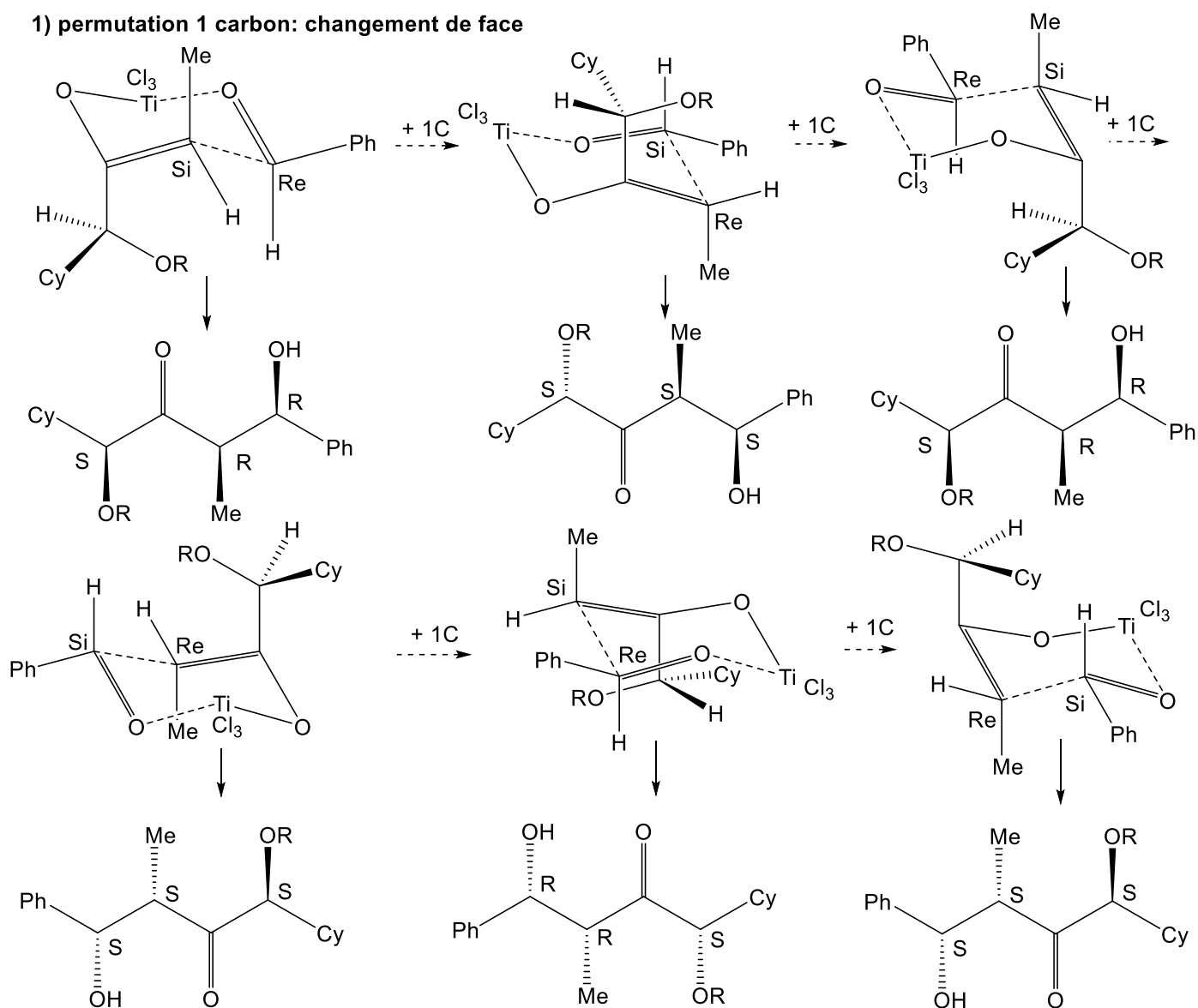
Une seconde possibilité est que le titane coordonne également le groupe OR sur l'énolate pour former un chélate. On obtient alors un état de transition chaise de Zimmerman-Traxler. Le groupe phényle de l'aldéhyde est en position équatoriale favorisée stériquement, ce qui conduit au produit syn. Le produit anti est désfavorisé, car le groupe phényle aurait dû être en position axiale défavorable. L'orientation du centre chiral sur l'énolate est déterminée par la formation du chélate, ce qui inverse la face d'attaque de l'aldéhyde. L'aldéhyde attaque ensuite du même côté que le groupe OR, à cause de la coordination avec le titane.

3) Justifier le changement de sélectivité observé en changeant le groupe protecteur sur l'oxygène (1 point)

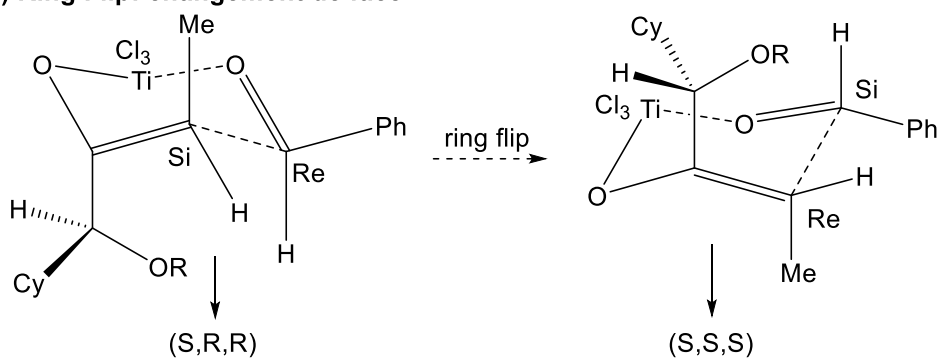
Avec le grand groupe Si^tBuMe_2 , la formation d'un chélate avec le groupe OR n'est pas possible. Les dipôles sont minimisés pour donner le produit observé. Le groupe SiMe_3 est beaucoup plus petit, et permet la formation du chélate et l'inversion de la stéréosélectivité.

Supplément: Chaise et Inversion de Face

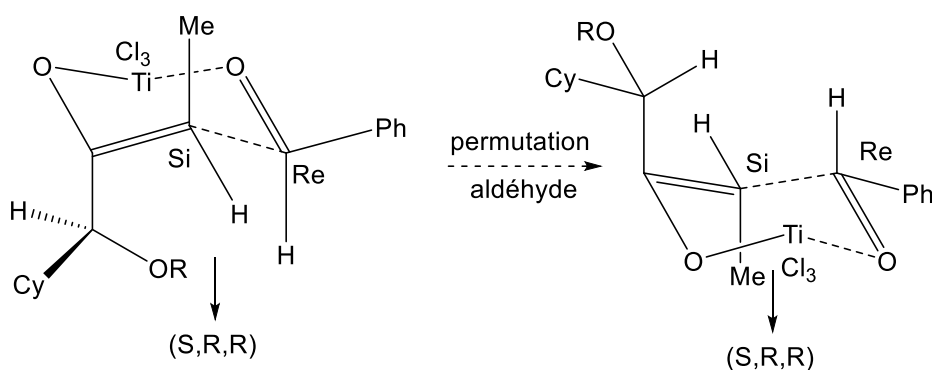
1) permutation 1 carbon: changement de face



2) Ring Flip: changement de face



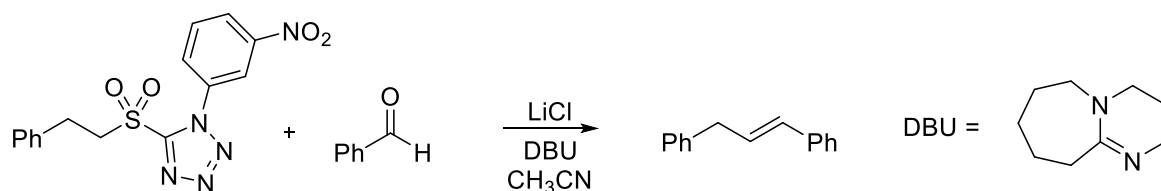
3) Changement position aldehyde: pas de changement de face!



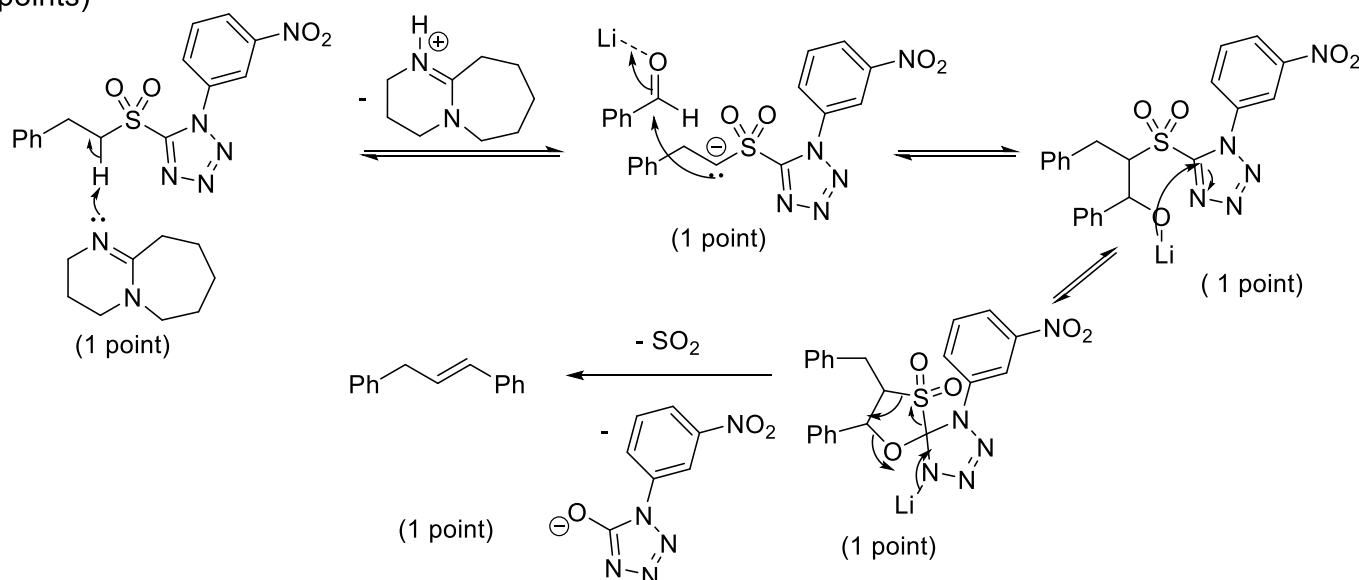
Synthèse Asymétrique: Solutions Série 3

(rappel: le texte encadré est informatif. Lors de l'examen, quelques mots clés sont suffisants pour justifier la solution. Les mots clés exigés sont mis directement à côté des structures concernées.)

Exercice 1: Oléfination



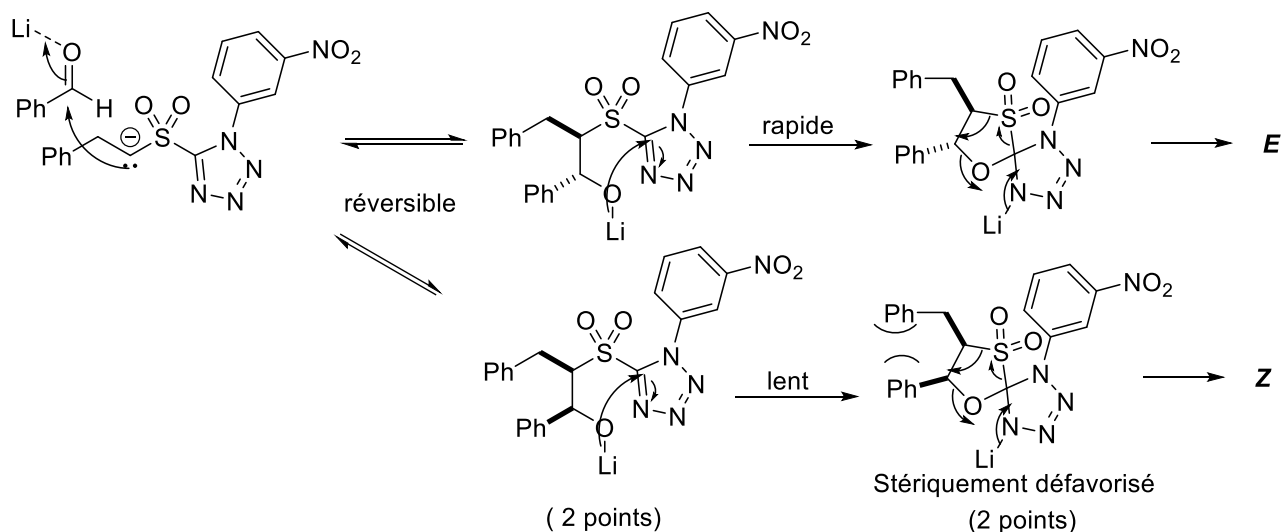
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréochimie. (5 points)



Dans la première étape, le DBU déprotone la position acide en alpha du sulfone avec sa position la plus basique (structures de résonance!). L'aldéhyde est ensuite activé par le sel de lithium pour l'attaque nucléophile du carbanion. L'alkoxide généré peut alors faire une attaque nucléophile sur la position électrophile du tétrazole. Le cycle formé peut alors fragmenter comme indiqué (attention à indiquer le mouvement des électrons correctement!) pour donner le produit, un tétrazole et du SO₂ (un gaz).

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. (4 points)

Un seul problème à discuter: géométrie de l'oléfine Z ou E?



Synthèse Asymétrique: Solutions Série 3

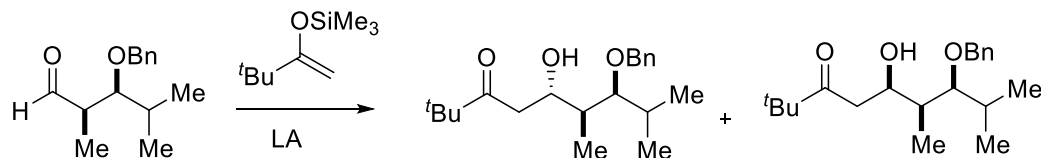
Seul la question de la géométrie de la double liaison est importante. La formation de la double liaison Z est défavorisée, car la formation du cycle à 5 atomes conduisant à ce produit passe par une forte interaction stérique entre les substituants en position syn. Ce cycle se forme donc de façon beaucoup plus lente que dans le cas du cycle avec les substituants en anti conduisant au produit *E*. Comme l'attaque nucléophile sur l'aldéhyde est rapide et réversible, la sélectivité de la première étape d'addition nucléophile sur l'aldéhyde n'est pas importante. Ce point est essentiel pour comprendre la sélectivité.

c) Quel pourrait être le rôle du groupe nitro sur le cycle benzène? (1 point)

- Réponses possibles:
- 1) Rendre le proton en alpha de SO_2 plus acide par délocalisation des électrons.
 - 2) Accélérer l'attaque de l'oxygène sur le tétrazole par effet inductif.
 - 3) Accélérer la fragmentation du cycle dans la dernière étape.

Série 4-Ouverture des époxydes et additions sur les carbonyles- Solutions

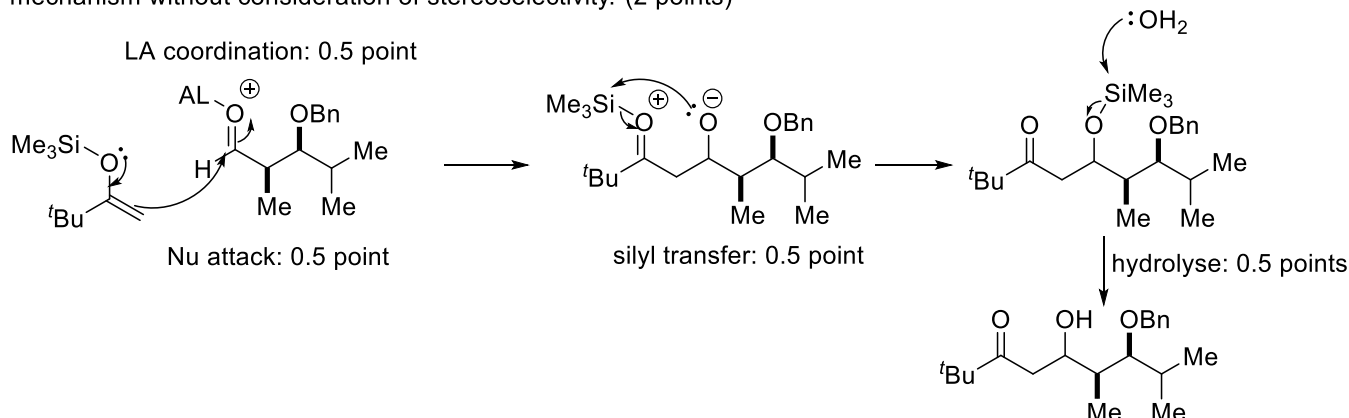
Exercice 3 (question d'examen 2014)



LA = BF_3 : 5:95

LA = MeAlCl_2 : 99:1

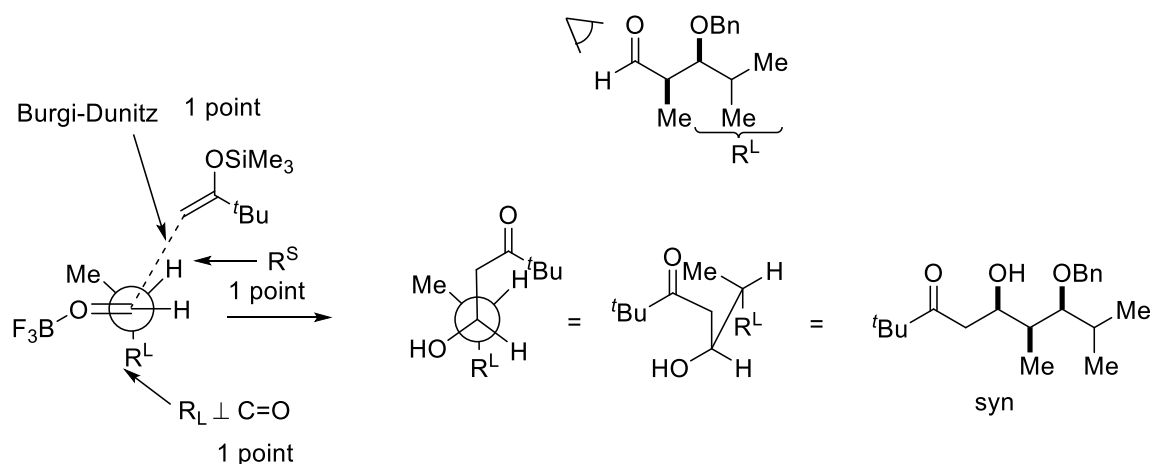
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)



Le mécanisme de la réaction est celui de l'aldol de Mukaiyama. Le groupe silyl empêche un état de transition à 6 atomes de Zimmerman-Traxler. Après activation par acide de Lewis, l'énol attaque comme nucléophile et le groupe silyl est ensuite transféré. Lorsque l'on ajoute l'eau, le groupe alcool est déprotégé.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Expliquez la différence de sélectivité observée en dépendance de l'acide de Lewis/Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models. Justify your answer by comparing the different transition states. Rationalize the different selectivity observed in dependence of the Lewis acid. (8 points)

Avec BF_3 : une seule coordination, modèle de Felkin-Ahn (1 point)

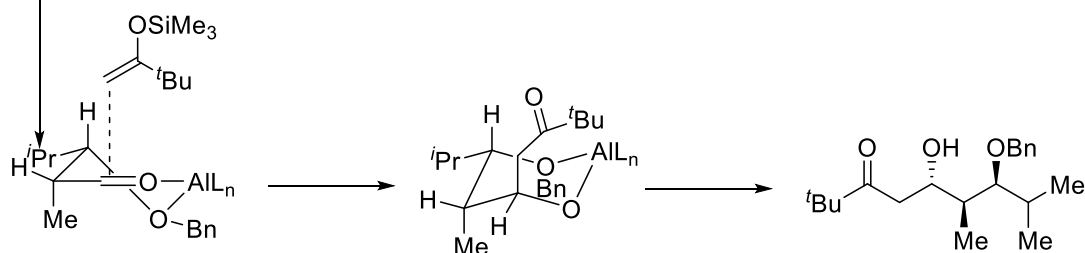


Avec le BF_3 , une seule coordination est possible et le modèle de Felkin-Ahn peut être utilisé. Le plus grand groupe est perpendiculaire au plan $\text{C}=\text{O}$ est le nucléophile attaque le long de la trajectoire de Burgi-Dunitz. Le produit syn est obtenu.

Série 4-Ouverture des époxydes et additions sur les carbonyles- Solutions

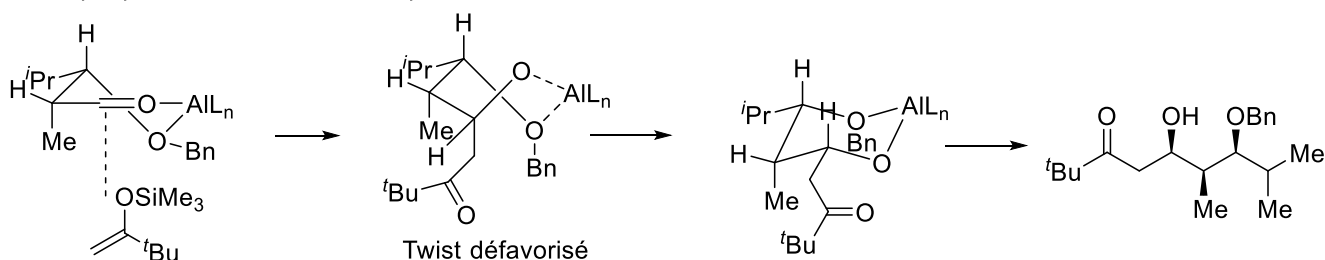
Avec AlMeCl_2 plusieurs coordinations, chélate (1 point)

R^L equatorial: 1 point



demi-chaise: 1 point

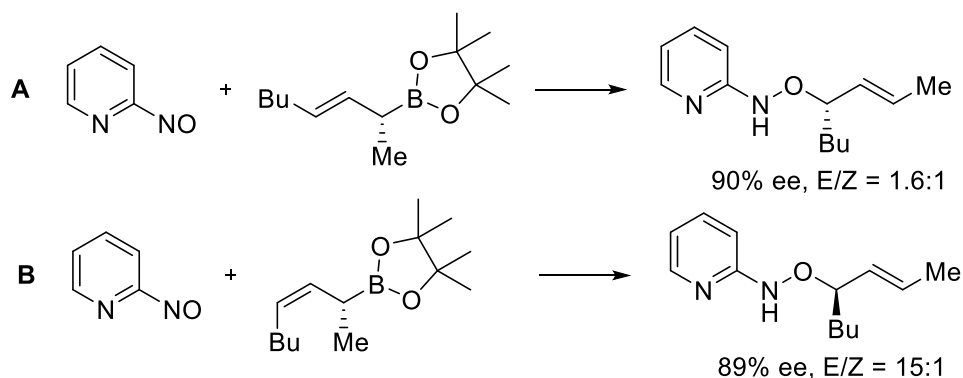
attaque pour chaise, non twist: 1 point



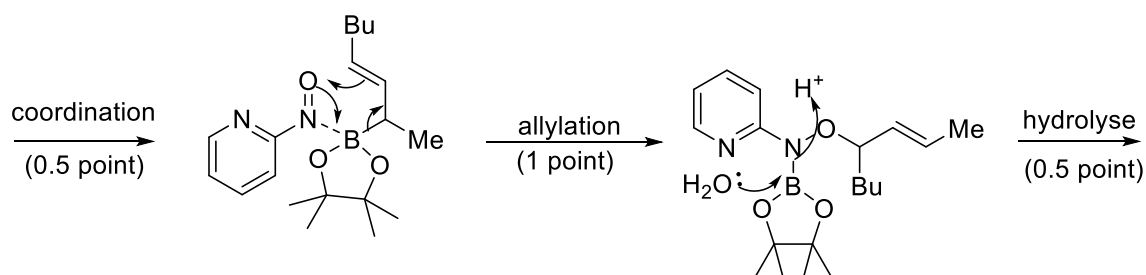
Avec AlMeCl_2 , la formation d'un chélate à six atomes devient possible. Le plus grand groupe est en position pseudo-équatoriale dans la demi-chaise. L'attaque du nucléophile se fait de sorte qu'une chaise est obtenue directement, et non un twist.

Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

Exercice 2 (10 points)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)

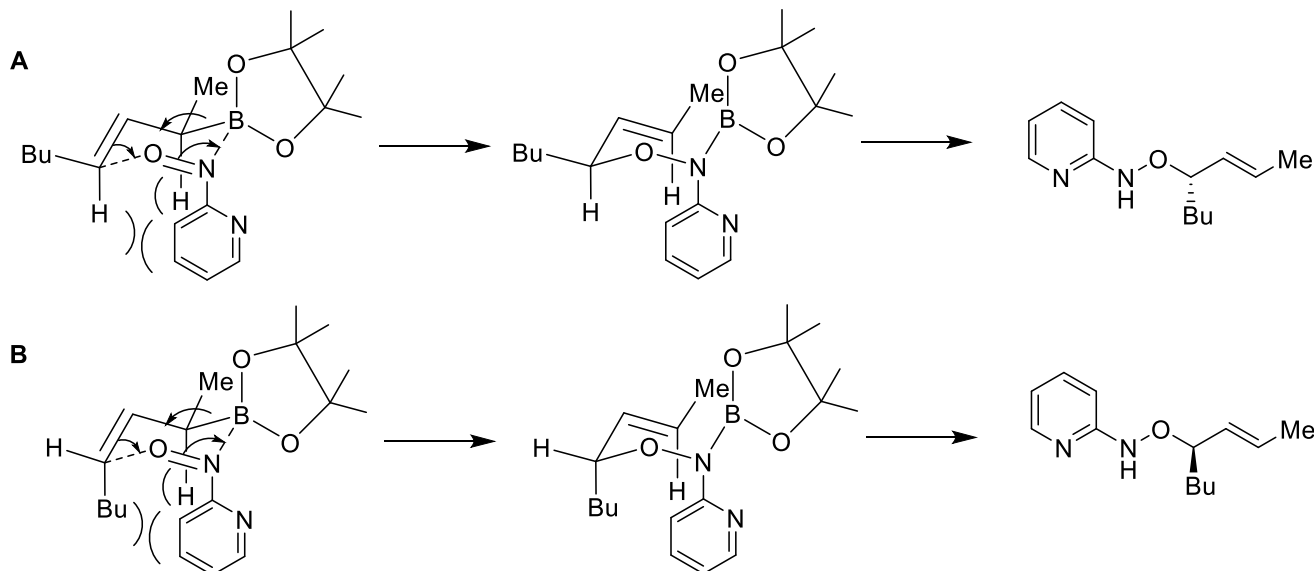


Il s'agit là d'une réaction d'allylation d'un groupe nitroso, très similaire à celle d'un groupe carbonyle. Le bore se lie tout d'abord à la paire d'électrons de l'azote, puis il y a transfert du groupe allyl par un état de transition cyclique à six atomes. Finalement, la liaison bore azote est hydrolysée durant le work-up.

Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les réactions **A** et **B**. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models for reactions **A** and **B**. Justify your answer by comparing the different transition states. (7 points)

cyclique/chaise (2 points)



géométrie oléfine: 2 points

Me équatorial favorisé: 2 points

position pyridine: 1 point

Il s'agit là d'un état de transition à six atomes en chaise. Le groupe méthyl est favorisé en position équatorial. La position du groupe butyl est déterminée par la géométrie de l'oléfine. Pour permettre au bore de se coordonner à la paire d'électrons de l'azote, il est nécessaire de mettre la pyridine en position pseudo axiale.

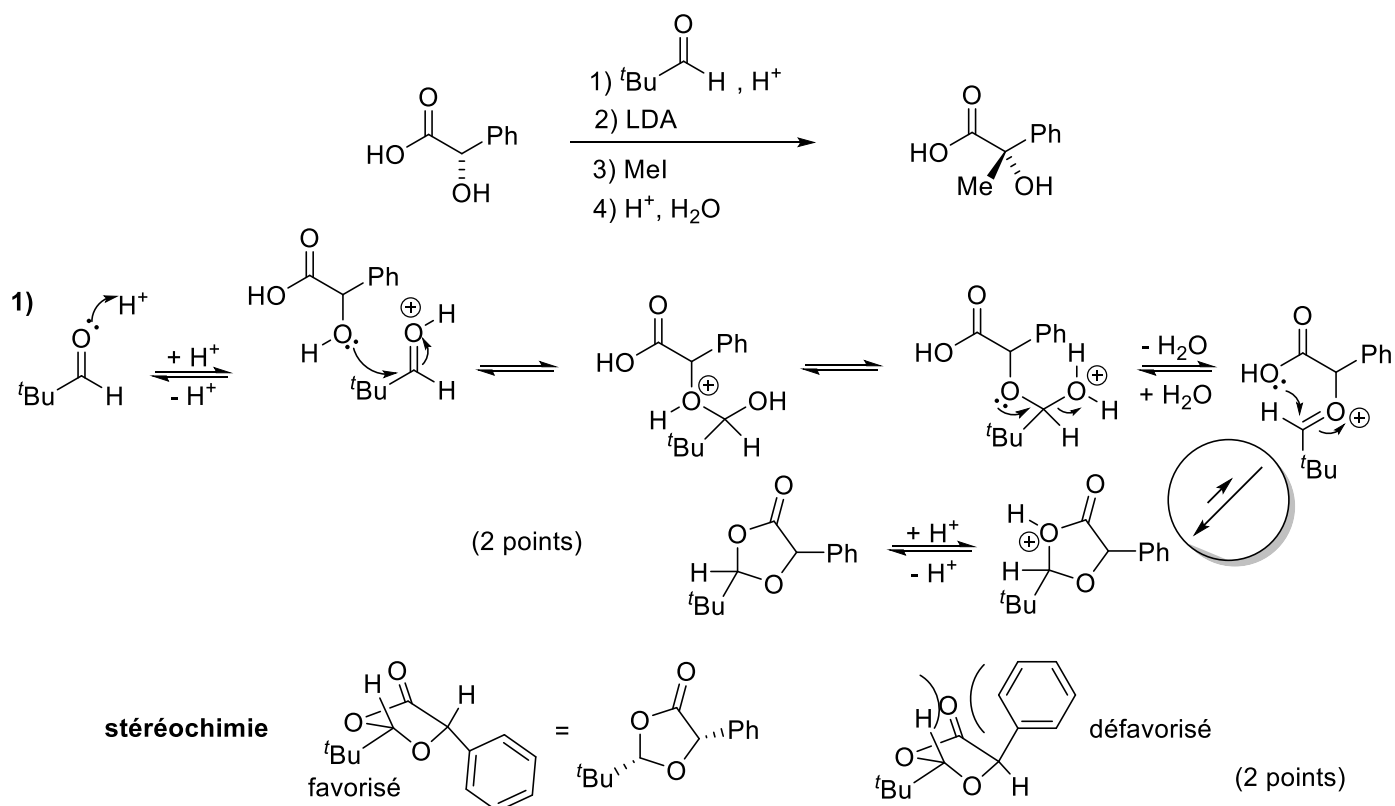
c) Pourquoi la sélectivité E/Z est-elle plus élevée dans la réaction **B**?/ Why is the E/Z selectivity higher in **B**? (1 point)

Pour obtenir la géométrie Z, il est nécessaire de mettre le groupe Me en axial, cela est beaucoup plus défavorisé pour B, à cause de l'interaction 1,3-diaxiale avec le groupe butyl. (1 point).

Série 6- Enolates et aldols: solutions

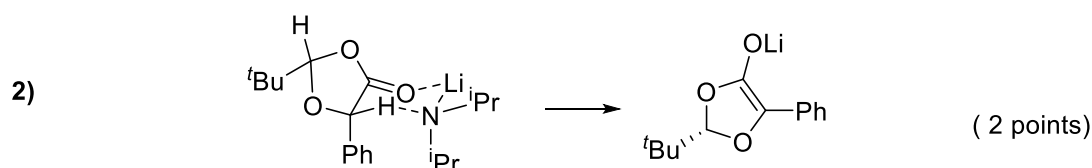
Exercice 2: Autorégénération de la chiralité (question d'examen)

1) Proposez un mécanisme pour la première étape. Discutez ensuite la stéréosélectivité pour cette étape. (4 points)



La première étape est une réaction d'acétalisation classique, qui est favorisée par la formation d'une molécule cyclique. Plusieurs alternatives sont possibles, car les transferts de protons sont généralement très rapides. La première étape est l'activation de l'aldéhyde, qui est l'électrophile le plus fort, par protonation. A ce moment, une attaque nucléophile de l'alcool (une attaque de l'acide serait en principe également possible et conduit au même résultat final) donne un hémi-acétal protoné. Un transfert de proton permet d'activer le groupe hydroxy pour en faire un groupe partant sous forme d'eau. Un oxonium est alors formé, qui peut être intramoléculairement attaqué par l'acide (soit par le groupe hydroxy, soit par l'oxygène du carbonyle, les deux sont possibles). Finalement, dans la dernière étape, l'acétale est déprotoné et le catalyseur H^+ régénéré. Du point de vue stéréochimie, toutes les étapes de ce mécanisme sont des équilibres rapides. La réaction est donc sous contrôle thermodynamique et le produit le plus stable est formé, qui est le produit *cis* avec une conformation envelope favorable (voir *Helvetica Chimica Acta*, **1992**, 913.) Dans le produit *trans*, il y a une interaction défavorable avec le proton en position pseudo-axiale.

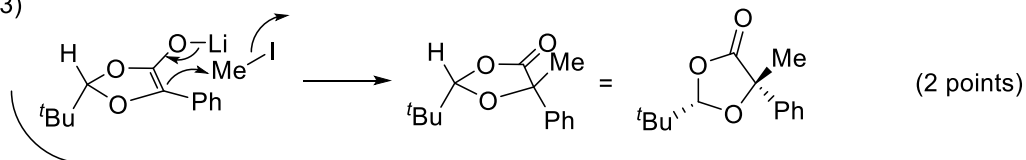
2) Proposez un mécanisme pour les étapes 2 et 3 et discutez la stéréosélectivité. (4 points)



La deuxième étape est une déprotonation par la LDA. Comme il n'y a qu'un seul proton acide (alpha du groupe carbonyle), il n'y a pas de problème de sélectivité. Dans cette étape, le centre chiral du produit de départ est détruit.

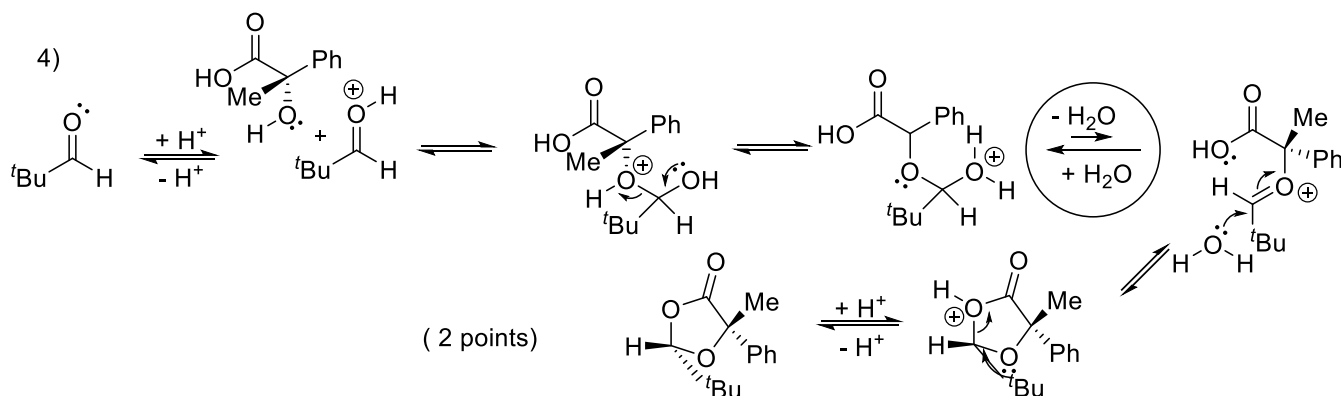
Série 6- Enolates et aldols: solutions

3)



Suite à la formation de l'énolate, une structure beaucoup plus rigide est formée. Il n'y a plus vraiment de forme enveloppe et la structure presque planaire permet de prédire la sélectivité plus facilement: une attaque *trans* par rapport au groupe *tert*-butyl pour prévenir les effets stériques. La réaction est maintenant irréversible et sous contrôle cinétique. Dans cette étape, la stéréochimie est "régénérée" au centre original.

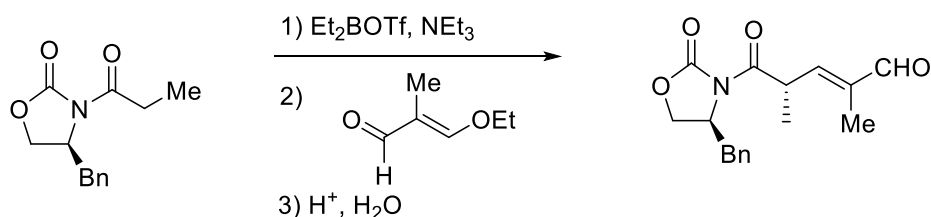
3) Proposez un mécanisme pour l'étape 4. (2 points)



La dernière étape est une hydrolyse de l'acétal. Le mécanisme est exactement le même que lors de l'étape 1, sauf que l'équilibre est poussé en sens inverse en utilisant un excès d'eau (principe de Le Chatelier). Il n'y plus de changement dans la stéréochimie dans cette étape.

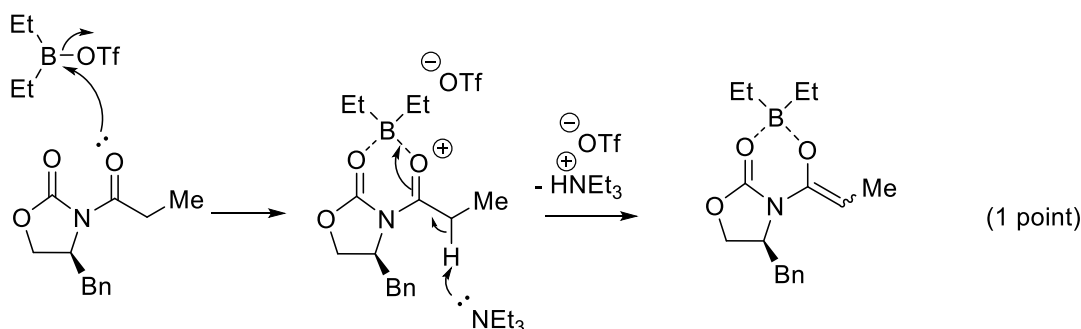
Série 6- Enolates et aldols: solutions

Exercice 3 (10 points)



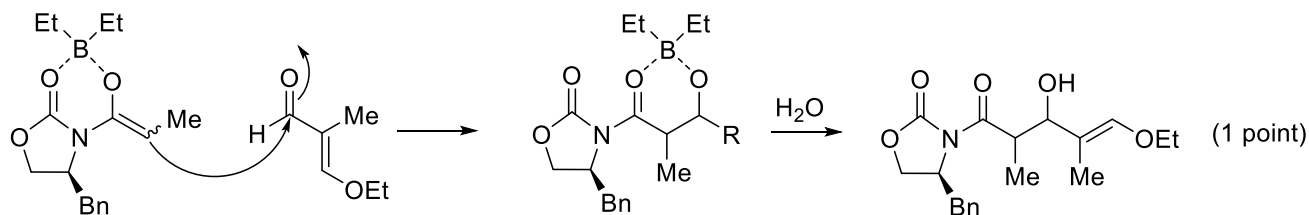
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (3 points)

1) formation d'énolate

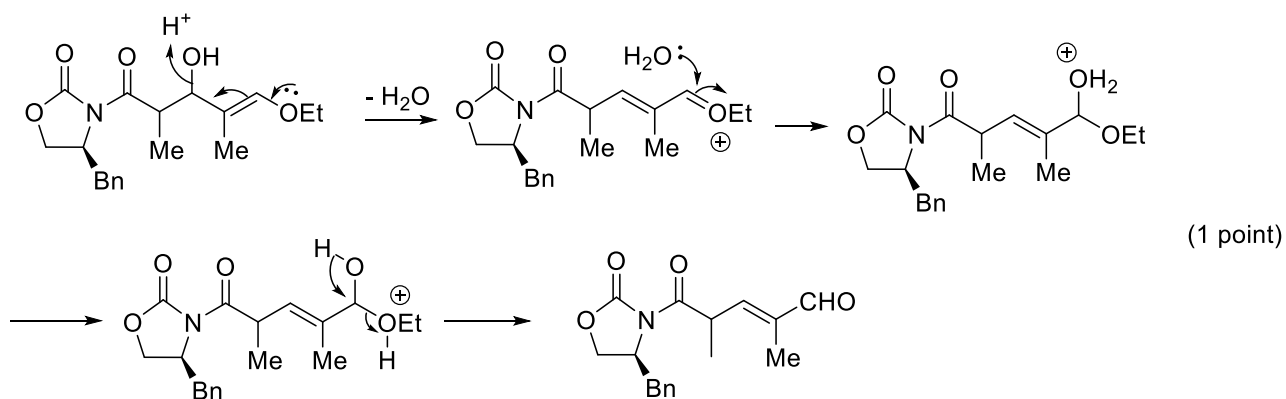


2) aldol

plus acide par complexation



3) hydrolyse

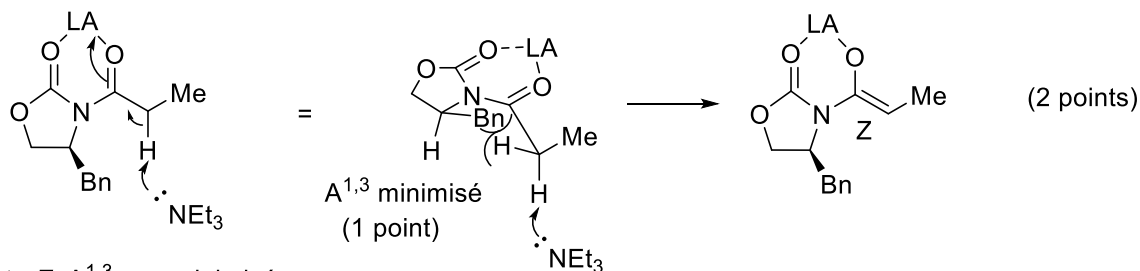


La première étape de la réaction est une énolisation douce: le bore coordonne pour donner un chélate, l'acidité est augmentée et permet la déprotonation par la triéthyl amine. L'énolate peut alors attaquer l'aldéhyde et après hydrolyse le produit d'aldol est obtenu. Dans la dernière étape en milieu acide, une molécule d'eau est d'abord éliminée, puis l'oxonium résultant est hydrolysé.

Série 6- Enolates et aldols: solutions

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés/Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models. (7 points)

1) énolate: Z (2 points)

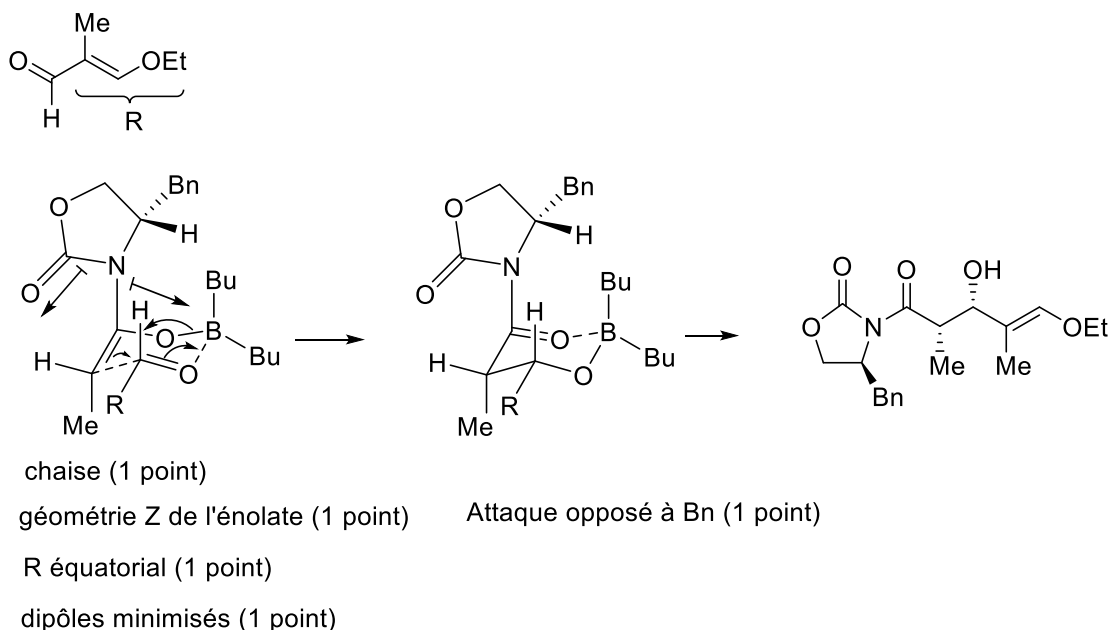


énolate *E*: $A^{1,3}$ non minimisé,
donc défavorable!

$C-H$ perpendiculaire au système π (1 point)

La première question de stéréochimie concerne la géométrie de l'énolate. La liaison déprotonée doit être perpendiculaire au système π , pour permettre la superposition des orbitales. L'effet $A^{1,3}$ avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate *Z*.

2) Aldol (5 points)



Le bore peut coordonner 4 fois au maximum. Comme il y a seulement deux places de coordination libres, seuls les oxygènes de l'aldéhyde et de l'énolate sont liés au bore. On obtient alors un état de transition en chaise. Le grand groupe R est placé en position équatoriale et le H en axial. La géométrie *Z* de l'énolate est fixée. L'auxiliaire chiral est placé de sorte à minimiser les dipôles. Finalement, l'aldéhyde vient de la face opposée au groupe Bn sur l'auxiliaire chiral.