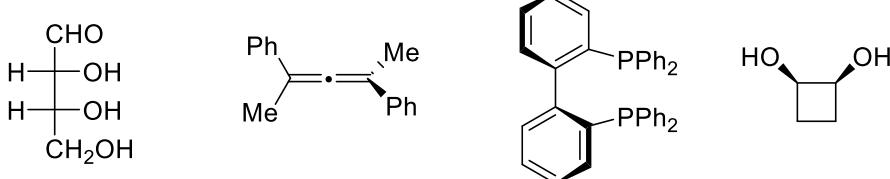


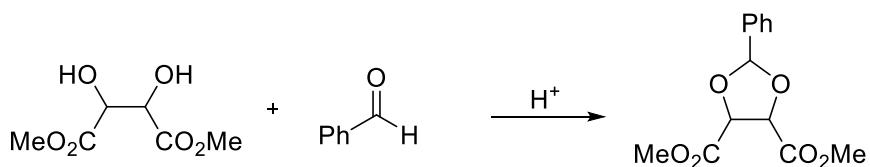
# Synthèse Asymétrique 2018: Série 1-chiralité et synthèse asymétrique

## Exercice 1 (10 points)



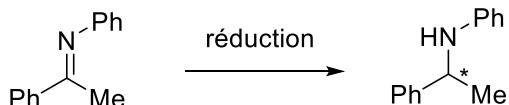
- a) Déterminez tous les éléments de chiralité de ces molécules et attribuez la configuration absolue (R ou S). Déterminez si la molécule est chirale ou non et justifiez votre choix. (8 points)
- b) Une des molécules est chirale en théorie, mais racémise très rapidement à température ambiante. Laquelle? Comment pourrait-on empêcher la racémisation? (2 points)

## Exercice 2 (10 points)



- a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction. (4 points)
- b) Combien d'isomères différents sont possibles dans les produits de départ et d'arrivée? Donnez la configuration absolue de tous les centres (R ou S). Décrivez les relations entre les différents isomères et déterminez si les molécules sont chirales. (6 points)

## Exercice 3 (10 points)



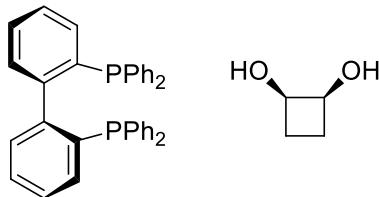
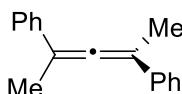
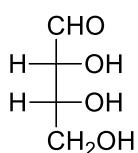
Réduction asymétrique des imines.

- a) Comment préparer le produit de départ? (1 point)
- b) Quelles sont les rétron et synthon pour cette réaction? (2 points)
- c) Quelles sont les options possibles pour obtenir une réaction sélective? (1 points)
- d) Proposez une méthode pour 1) Déterminer l'énanthiosélectivité, 2) Séparer les énantiomères 3) déterminer la configuration absolue. (6 points)

## Série 1-chiralité et synthèse asymétrique

Remarque pour l'examen: il n'est pas demandé de donner les réponses sous forme de texte (encadré dans les solutions)

### Exercice 1

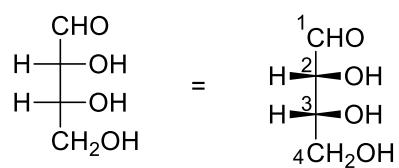


a) Déterminez tous les éléments de chiralité de ces molécules et attribuez la configuration absolue (R ou S). Déterminez si la molécule est chirale ou non et justifiez votre choix. (8 points)

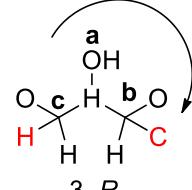
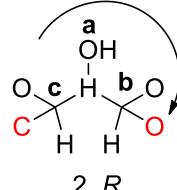
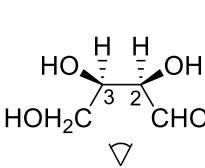
b) Une des molécules est chirale en théorie, mais racémise très rapidement à température ambiante. Laquelle? Comment pourrait-on empêcher la racémization? (2 points)

Pour une rapide révision de la nomenclature en chimie organique, le site de wikipédia est OK:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/IUPAC\\_nomenclature\\_of\\_organic\\_chemistry](http://en.wikipedia.org/wiki/IUPAC_nomenclature_of_organic_chemistry)

a)



projection de Fischer



Configuration (1.5 points)

IUPAC-Name: (2R, 3R)-2,3,4-trihydroxybutanal

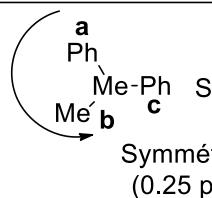
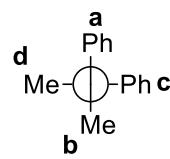
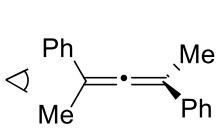
Pas d'éléments de symétrie  $\implies$  chiral

(0.25 points)

(0.25 points)

**Configuration:** Les deux centres ont une configuration R. Le plus lourd atome est chaque fois O, le plus petit H. Les deux C sont distingués par rapport à la première différence dans leur substituants (un oxygène est introduit pour représenter la double liaison CO).

**Chiralité:** La première molécule est chirale, car elle n'a pas de symétrie particulière (group de symétrie  $C_1$ ).

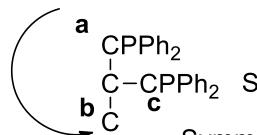
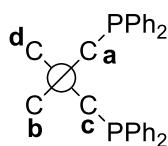
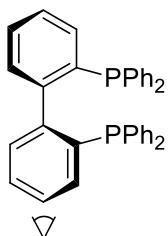


Configuration (1.5 points)

Symétrie  $C_2 \implies$  chiral  
 (0.25 points) (0.25 points)

**Configuration:** Pour déterminer la chiralité, il faut choisir un angle de vue (égal à cause de la symétrie). Déterminer la priorité a, b devant et c, d derrière et finalement regarder en direction de d comme pour les centres chiraux. On obtient ici une configuration absolue S pour l'axe de chiralité.

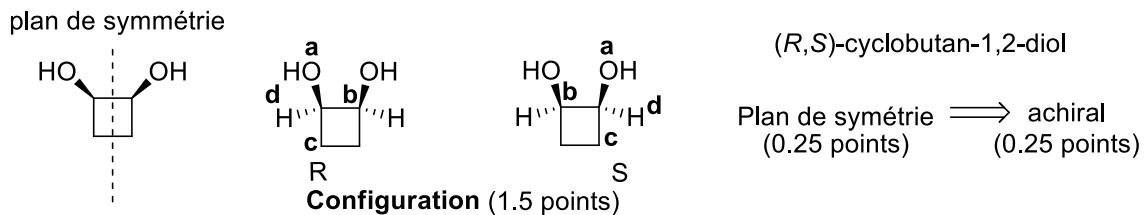
**Chiralité:** Les allènes sont chiraux, même si ils n'ont pas de centre de chiralité, car ils contiennent un axe de chiralité et une structure avec une symétrie  $C_2$ .



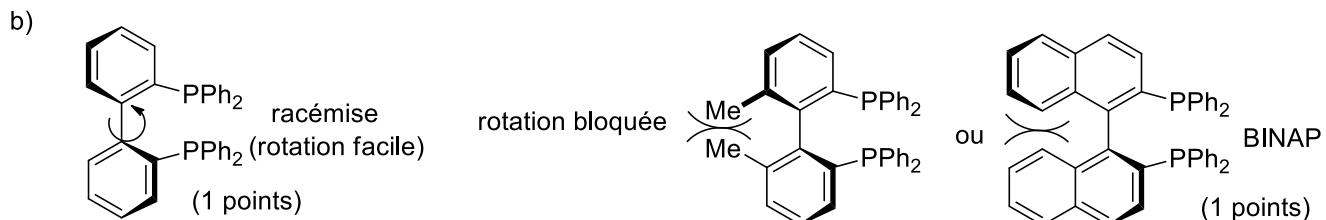
Configuration (1.5 points)

Symétrie  $C_2 \implies$  chiral  
 (0.25 points) (0.25 points)

**Configuration** La configuration absolue est définie comme pour les allènes, donnant S.  
**Chiralité:** Les biphenyles sont chiraux avec un axe de chiralité le long de la liaison C-C.



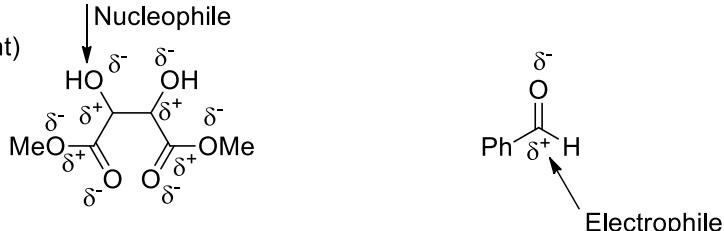
Le (R,S)-cyclobutan-1,2-diol contient deux centres chiraux. Pourtant, la molécule n'est pas chirale, car elle est identique à son image miroir. Elle contient en effet un plan de symétrie (groupe de symétrie  $C_S$ )



Toutes les molécules sont chirales, à l'exception du cyclobutandiol. Cependant, le biphenyl peut racémiser, car la rotation le long de l'axe C-C est facile. Pour bloquer cette rotation, il est important d'introduire en tout cas 2 groupes en position ortho, ou alors un second cycle benzène pour former BINAP, qui lui est beaucoup plus stable. La rotation peut également être bloquée par coordination à un métal, ou en baissant la température.

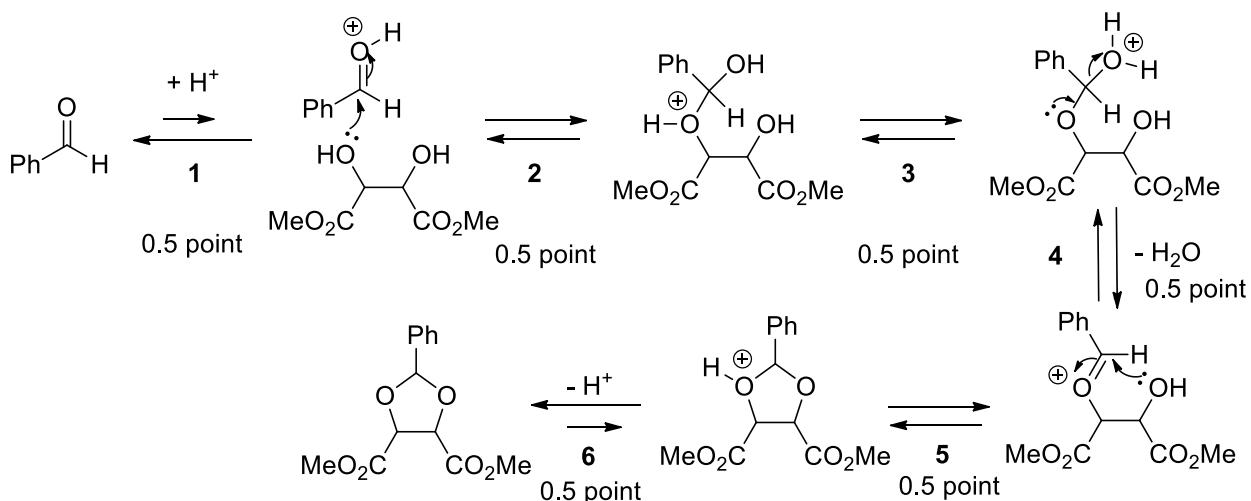
## Exercice 2

a) réactivité (1 point)



chimiosélectivité: esters moins réactifs (mésomérie!)

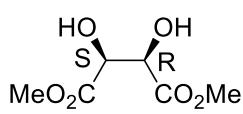
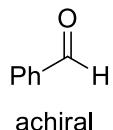
Mécanisme (3 points) (flèche imprécise = -0.25 point)



Cette réaction est une acétalisation d'un aldéhyde par un diol en milieu acide. Le meilleur électrophile est l'aldéhyde, car l'ester est stabilisé par mésomérie. La réaction commence par l'activation de l'aldéhyde par l'acide (1). L'alcool nucléophile attaque ensuite le carbonyle activé pour former un premier hémiacétal protoné (2). Après un transfert de proton (une réaction toujours très rapide sur les hétéroatomes) (3), une molécule d'eau est éliminée pour former un oxonium (carbocation stabilisé) (4). Finalement une attaque intramoléculaire du second alcool (5), suivie par une déprotonation donne l'acétal (6). Comme l'acide est régénéré en fin de réaction, une quantité catalytique suffit. La formation d'un cycle aide à avoir une conversion complète, pour autant qu'il n'y ait pas trop d'eau, mais en principe toutes les étapes sont réversibles.

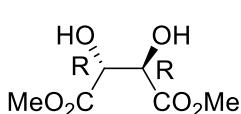
b)

produits de départs



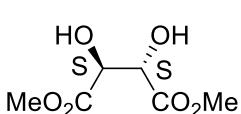
**A**

(*S,R*)-meso achiral



**B**

(*R,R*) chiral



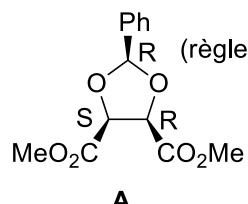
**C**

(*S,S*) chiral

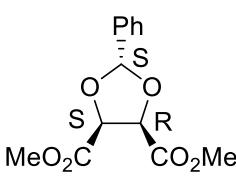
Diastéréoisomères: **A-B** et **A-C**, énantiomères: **B-C**

(2 points)

produits d'arrivée

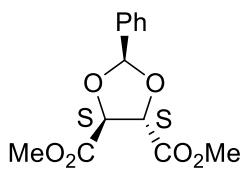


(règle: R>S)



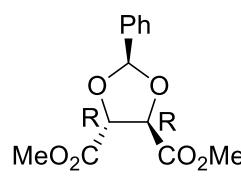
**B**

(*S,R,R*) achiral!



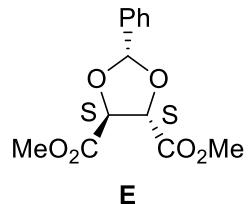
**C**

(*S,S*) chiral



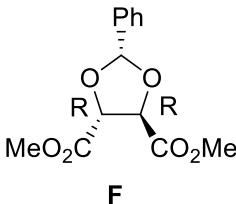
**D**

(*R,R*) chiral

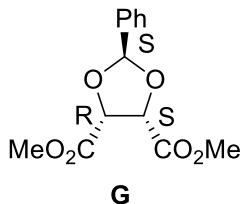


**E**

(*S,S*) chiral

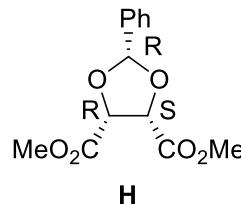


(*R,R*) chiral



**G**

(*R,S,S*) achiral!



**H**

(*R,S,R*) achiral!

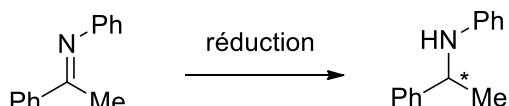
molécules identiques: A-H, B-G, C-E, D-F

diastéréoisomères (les paires de molécules identiques ne sont plus considérées: A-B, A-C, A-D, B-C, B-D  
énantiomères: C-D

( 4 points)

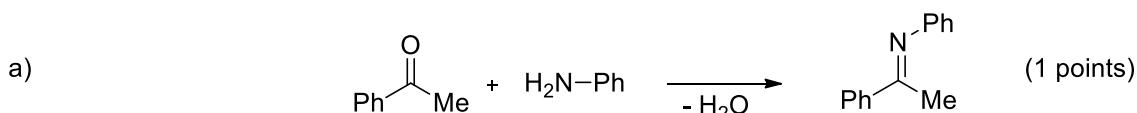
Après cette analyse, on remarque qu'il y a 4 produits possibles dans cette réaction, et non 8, qui est le maximum possible pour 3 centres de chiralité. 2 sont chiraux, 2 achiraux. Il est intéressant de constater que les 2 molécules chirales ont seulement 2 centres de chiralité, par contre les molécules achirales ont 3 centres de chiralités. Un centre de chiralité n'est donc en aucun cas garant d'une molécule chirale!

**Exercice 3 (10 points)**

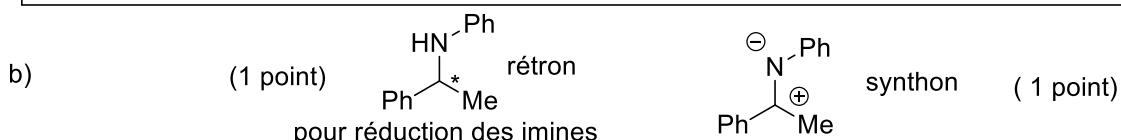


Réduction asymétrique des imines.

- Comment préparer le produit de départ? (1 points)
- Quelles sont les rétrons et synthons pour cette réaction ( 2 points)
- Quelles sont les options possibles pour obtenir une réaction sélective? (1 points)
- Proposez une méthode pour: 1) Déterminer l'énanthiosélectivité, 2) Séparer les énanthiomères 3) déterminer la configuration absolue. (6 points)



La méthode classique pour la synthèse des imines est la condensation des amines avec les carbonyles (voir notions de base).



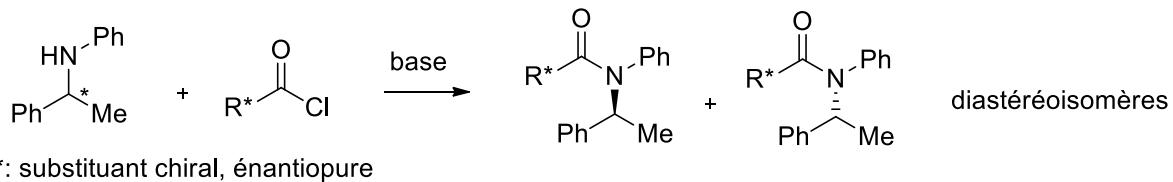
On peut considérer les amines comme un rétron pour la réduction d'une imine. Le synthon pour les imines est la structure de résonnance représentant la réactivité fondamentale de ces substances: électrophilie sur le carbone et nucléophilie sur l'azote.

- réactif ou catalyseur chiral (1 point)

Comme aucun des produits de départ ne contient un élément de chiralité, la seule solution est d'utiliser un réactif chiral. On peut considérer un réactif chiral stoichiométrique (comme le BINAL-H vu dans le cours) ou un catalyseur chiral (voir cours de master).

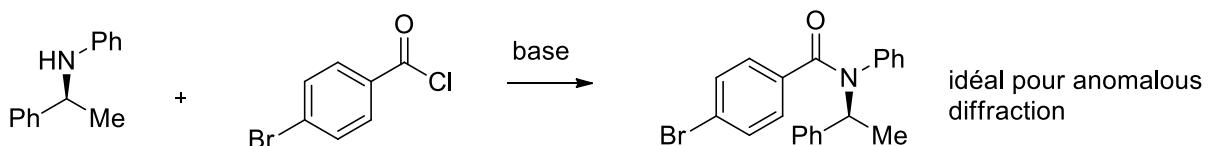
- ( 2 points par méthode correcte)

1) Importantes méthodes utilisables dans ce cas: 1) chromatographie sur colonne analytique chirale (HPLC), 2) mesure du RMN avec des "chiral shift reagents", 3) si la rotation optique du produit pur est connue: mesure de la rotation optique (souvent imprécise), 4) modification avec une substance chiral pour obtenir des diastéréoisomères (par exemple une acylation pour obtenir une amide). Le spectre RMN des diastéréoisomères n'est plus identique.



2) Les méthodes possibles pour la séparation sont: 1) chromatographie sur colonne préparative chirale (HPLC). 2) formation de diastéréomères par acylation, séparation sur silice gel et hydrolyse. Cette méthode est moins souvent utilisée que pour les esters, car les amides sont difficiles à hydrolyser. 3) Formation de sels avec un acide chiral (par exemple l'acide tartrique): les sels diastéréomériques ont des solubilités différentes, permettant une séparation par cristallisation fractionnée. Un simple ajustement du pH permet de récupérer l'amine pure. Cette méthode est de loin la plus utilisée pour les amines et autres substances basiques!

3) Méthodes possibles: 1) comparaison avec une substance connue 2) éventuellement: méthodes des octands en utilisant la rotation optique 3) anomalous diffraction sur des cristaux. La méthode donne des résultats nettement meilleur après introduction d'un atome lourd, par exemple par acylation pour introduire un para-bromo benzoyl. La méthode de Mosher est malheureusement limitée aux alcools.

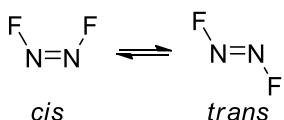


# Synthèse Asymétrique: Série 2-analyse conformationnelle/synthèse des alcènes

## Exercice 1: alcanes et effets stéréoélectroniques

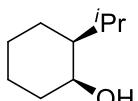
a) Analysez en détail les conformations du 1,2-dichloroéthane du point de vue stérique et électronique. Pour l'analyse de la stérique, utilisez des projections appropriées. Pour l'analyse de l'électronique, décrivez les interactions importantes entre orbitales des points de vue stéréo et énergétique. (6 points).

b) Le composé ci-dessous peut isomériser entre les géométries trans et cis. La différence d'énergie entre les deux isomères est de 3 Kcal/mol. Quel est l'isomère le plus stable? Justifier votre réponse (4 points).



## Exercice 2: cyclohexanes

a)

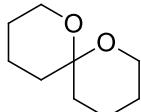


Différence d'énergie entre les conformères: 2.2 Kcal/mol

Valeurs A: *i*Pr: 2.1, OH: 0.6

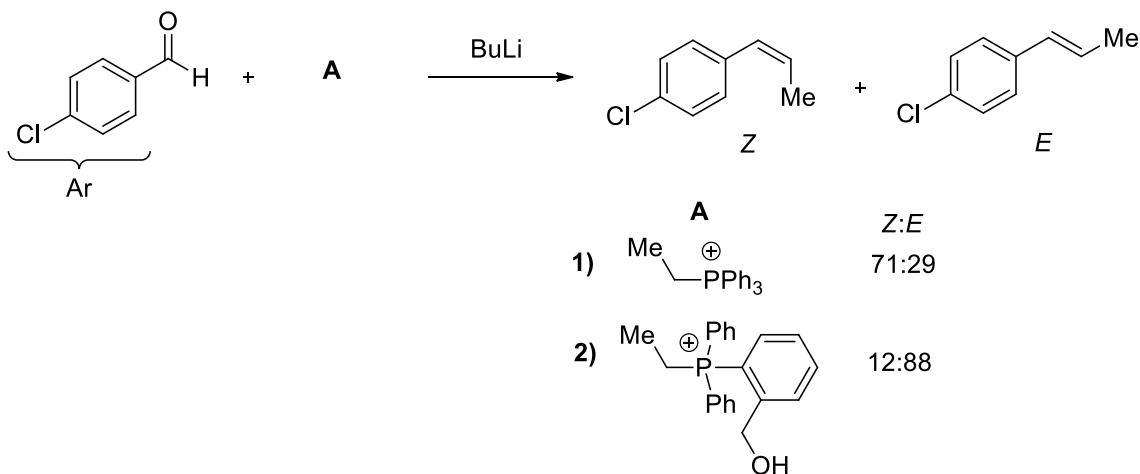
Dessinez les deux conformères de la molécule et analysez les différences d'énergie par rapport aux valeurs A. Est-ce que vous obtenez le résultat attendu? Expliquez votre résultat. (4 points)

b)



Les actétales bicycliques sont fréquemment rencontrés dans les substances naturelles bioactives, et sont essentiels pour leur donner une structure plus rigide. Analyser toutes les conformations possibles de l'acétal dessiné. Quelles sont les conformations les plus stables? Essayer de donner une estimation des différences d'énergie en utilisant les valeurs données dans le script, chapitres 3.3 et 3.4. (6 points)

## Exercice 3: Synthèse des alcènes (question d'examen)



a) Analyser la réactivité des produits de départs et donnez un mécanisme détaillé sans considération de stéréochimie (3 points)

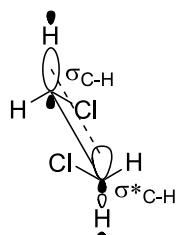
b) Rationalisez la sélectivité observée pour 1) en comparant les états de transition possible pour la réaction. Décrivez les interactions importantes pour justifier la sélectivité. (5 points)

c) En utilisant votre analyse, essayez de rationaliser le changement de sélectivité observé pour 2). (2 points)

# Synthèse Asymétrique: Série 2-analyse conformationnelle/synthèse des alcènes

## Exercice 1: alcanes et effets stéréoélectroniques

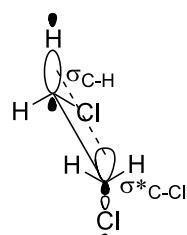
a) Analysez en détail les conformations du 1,2-dichloroéthane du point de vue stérique et électronique. Pour l'analyse de la stérique, utilisez des projections appropriées. Pour l'analyse de l'électronique, décrivez les interactions importantes entre orbitales des vue stéréo et énergétique. (6 points).



antipériplanaire  
stérique: OK

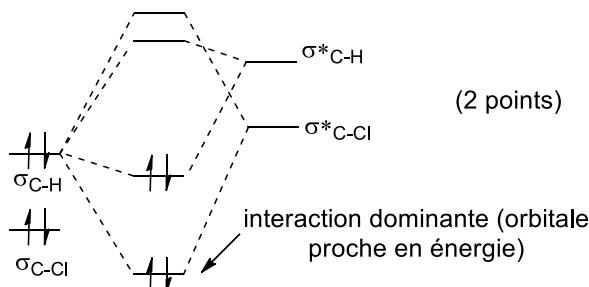
électronique  
2 x  $\sigma_{C-H}$  to  $\sigma^*_{C-H}$  : faible  
1 x  $\sigma_{C-Cl}$  to  $\sigma^*_{C-Cl}$  : faible

(2 points)



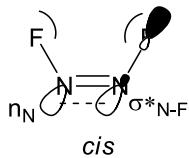
gauche  
stérique: gauche Cl-Cl  
faiblement défavorisé  
électronique  
1 x  $\sigma_{C-H}$  to  $\sigma^*_{C-Cl}$  : forte  
1 x  $\sigma_{C-H}$  to  $\sigma^*_{C-H}$  : faible  
1 x  $\sigma_{C-Cl}$  to  $\sigma^*_{C-H}$  : faible

**Favorisé**  
(2 points)



Les deux minimums possibles sont les conformations gauche et antipériplanaire. D'un point de vue stérique, la conformation favorable est antipériplanaire. Mais comme les groupes chlores ne sont pas très gros, l'effet stérique gauche Cl-Cl n'est pas très fort. Du point de vue électronique, la conformation gauche est plus favorable, car elle permet une interaction entre la HOMO  $\sigma_{C-H}$  et la LUMO  $\sigma^*_{C-Cl}$ . Cet effet électronique domine et la conformation gauche est favorisée.

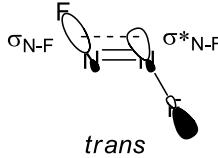
b) Le composé ci-dessous peut isomériser entre les géométries trans et cis. La différence d'énergie entre les deux isomères est de 3 Kcal/mol. Quel est l'isomère le plus stable? Justifier votre réponse (4 points).



stérique: Interaction F-F, faible

électronique  
2 x  $\sigma_{N-F}$  to  $\sigma^*_{N-F}$  : Très fort

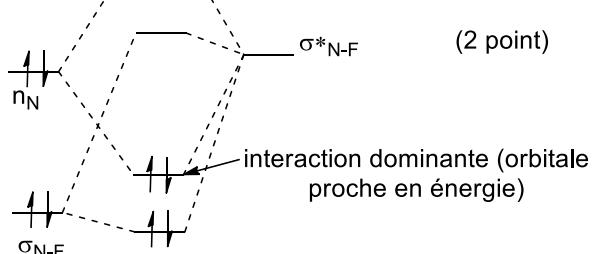
**Favorisé**  
(1 point)



stérique: OK

électronique  
1 x  $\sigma_{N-F}$  to  $\sigma^*_{N-F}$  : Très faible

(1 point)

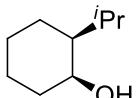


Du point de vue stérique, la structure cis est légèrement défavorisée, à cause de la répulsion des 2 atomes de fluor. Du point de vue électronique, la structure cis est très fortement favorisée par deux interactions entre la paire d'électrons de l'azote et l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison N-F. Cette interaction n'est pas possible pour la structure trans, qui a seulement une interaction très faible entre l'orbitale  $\sigma$  de la liaison N-F et l'orbitale  $\sigma^*$  de l'autre liaison N-F. La structure cis est donc plus stable.

## Synthèse Asymétrique: Série 2-analyse conformationnelle/synthèse des alcènes

### Exercice 2: cyclohexanes

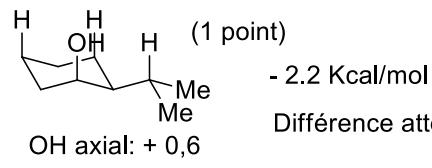
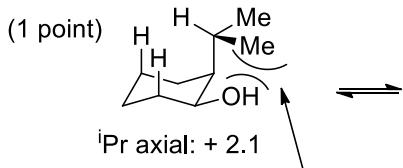
a)



Différence d'énergie entre les conformères: 2.2 Kcal/mol

Valeurs A:  $iPr$ : 2.1, OH: 0.6

Dessinez les deux conformères de la molécule et analysez les différences d'énergie par rapport aux valeurs A. Est-ce que vous obtenez le résultat attendu? Expliquez votre résultat. (4 points)

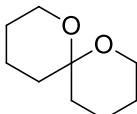


Différence attendue: -1.5 Kcal/mol (1 point)

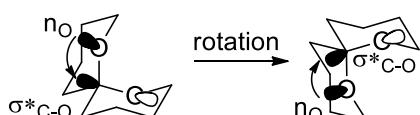
double-gauche-pentane: plus défavorable qu'attendu! ( 1 point)

Les valeurs A donnent la différence en énergie entre la conformation équatoriale et la conformation axiale pour un substituant sur le cyclohexane. La différence en énergie attendue est donc de 1.5 Kcal/mol. En réalité, la conformation avec  $iPr$  en axial est plus défavorisée de 0.7 Kcal/mol. La raison est une interaction stérique de type double-gauche pentane inévitable entre le groupe méthyle de  $iPr$  et le groupe OH. Cette interaction est absente quand le groupe  $iPr$  est en équatorial. Il ne faut pas oublier que les valeurs A ne prennent pas en compte les interactions entre les substituants!

b)



Les actétales bicycliques sont fréquemment rencontrés dans les substances naturelles bioactives, et sont essentiels pour leur donner une structure plus rigide. Analyser toutes les conformations possibles de l'acétale dessiné. Quelles sont les conformations les plus stables? Essayer de donner une estimation des différences d'énergie en utilisant les valeurs données dans le script, chapitres 3.3 et 3.4. ( 6 points)



2 x O axial

effets stériques (valeurs A)

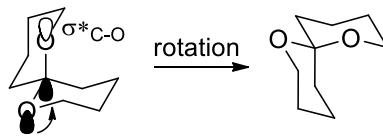
2 x 0. 6 Kcal/mol

effets électroniques

2 x -1.2 Kcal/mol

énergie totale: -1.2 Kcal/mol

(2 points)



1 x O, 1 x  $CH_2$  axial

effets stériques (valeurs A)

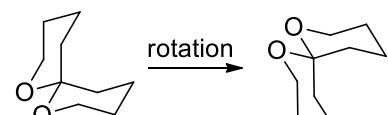
0. 6 + 1.7 Kcal/mol

effets électroniques

1 x -1.2 Kcal/mol

énergie totale: + 1.1 Kcal/mol

( 2 points)



2 x  $CH_2$  axial

effets stériques (valeurs A)

2 x 1.7 Kcal/mol

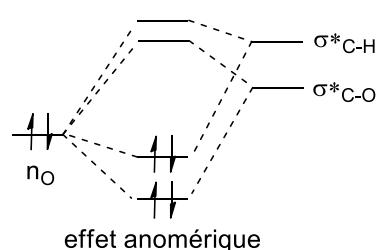
effets électroniques

aucun

énergie totale: + 3.4 Kcal/mol

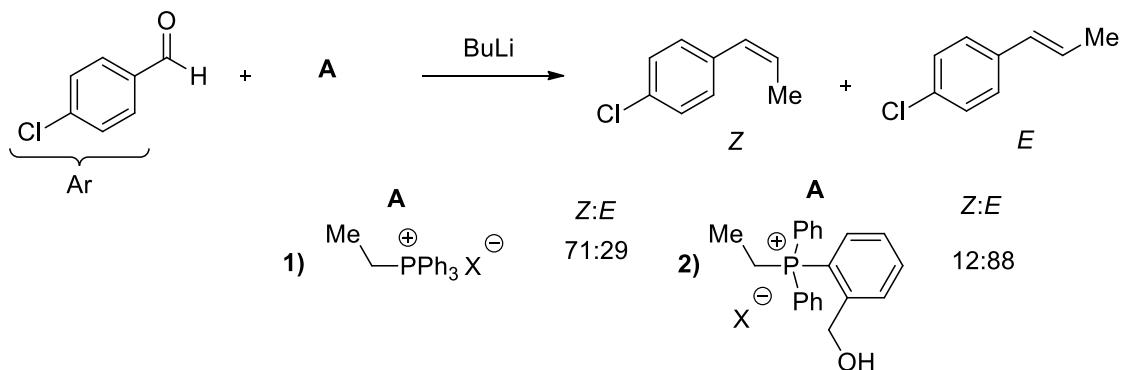
(2 points)

Les deux cycles à 6 sont en conformation chaise. Le plus facile est d'analyser par rapport à un cycle, en considérant l'autre comme des substituants (par exemple prendre les valeurs A pour  $OMe$  (0.6 Kcal/mol) et  $CH_2CH_3$  (1.7 Kcal/mol) du script. On répète la même analyse par rapport à l'autre cycle (une rotation peut aider la représentation en 3D). En plus des effets stériques, il faut considérer les effets électroniques de stabilisation (dans ce cas particulier, appelé effet anomérique) entre les paires d'électrons sur l'oxygène  $n_O$  et l'orbitale pauvre en électron de  $\sigma^*_{C-O}$ . Cette interaction est possible seulement pour un oxygène en position axiale. Sa valeur peut être obtenue par la valeur A corrigée donnée en page 35 du script: -0.6, avec une valeur A attendue de +0.6, l'effet électronique est donc d'environ -1.2 Kcal/mol). On se rend compte alors que l'acétale avec les deux oxygènes en axial est favorisé.

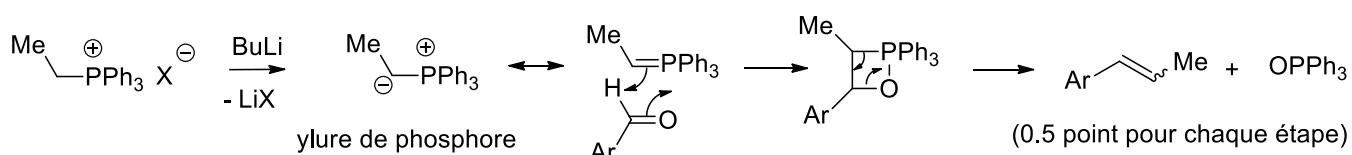
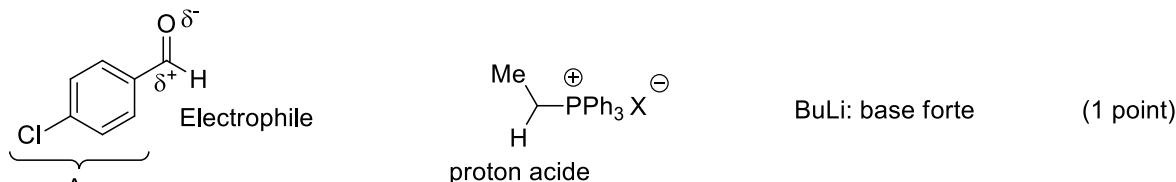


## Synthèse Asymétrique: Série 2-analyse conformationnelle/synthèse des alcènes

### Exercice 3: Synthèse des alcènes (question d'examen)

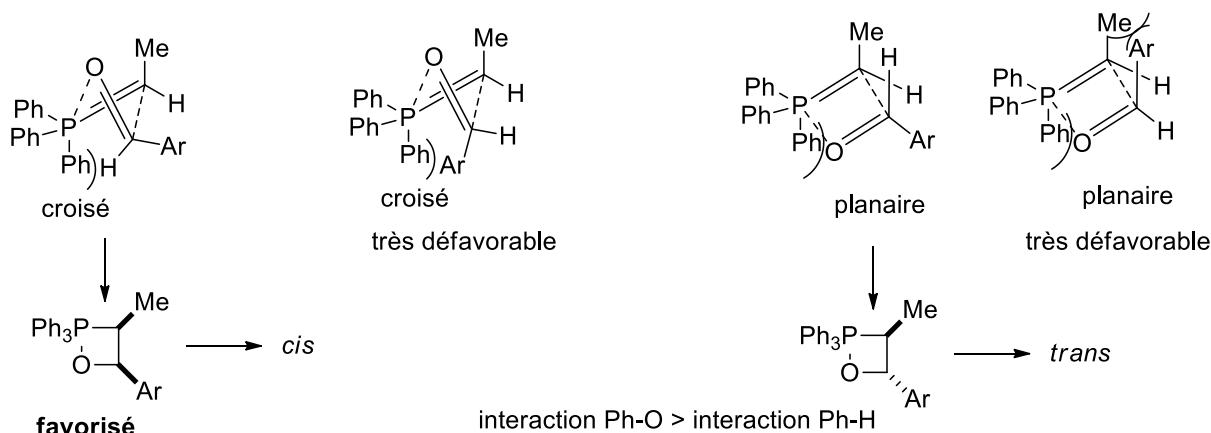


a) Analyser la réactivité des produits de départs et donnez un mécanisme détaillé sans considération de stéréochimie (3 points)



Il s'agit d'une réaction de Wittig. La réaction procède via déprotonation du phosphonium avec le BuLi pour former l'ylure, cycloaddition [2+2] avec l'aldéhyde et rétro-cycloaddition [2+2] pour former l'alcènes et l'oxyde de phosphine.

b) Rationalisez la sélectivité observée pour 1) en comparant les états de transition possible pour la réaction. Décrivez les interactions importantes pour justifier la sélectivité. (5 points)

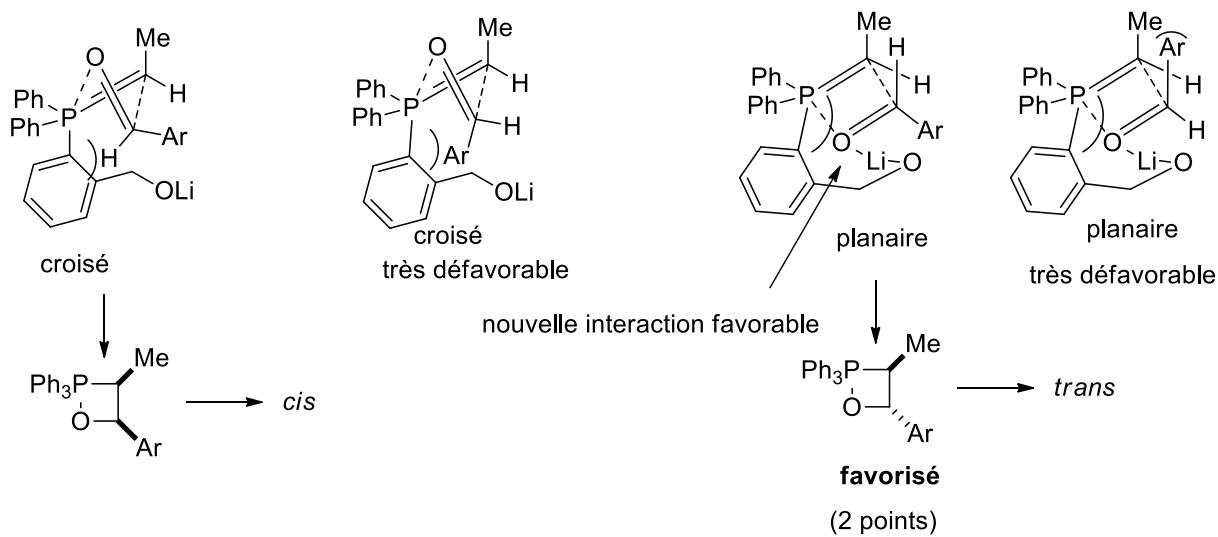


(1 point pour chaque structure analysée + 1 point pour la justification de l'état de transition favorisé).

Des 4 états de transitions possibles, le croisé conduisant au produit *trans* et le planaire conduisant au produit *cis* sont stériquement très défavorisés. La sélectivité *cis* observée vient du fait que l'état de transition croisé conduisant à *cis* est légèrement moins encombré que l'état de transition planaire conduisant à *trans* (Interaction stérique Ph-H contre Ph-O ).

## Synthèse Asymétrique: Série 2-analyse conformationnelle/synthèse des alcènes

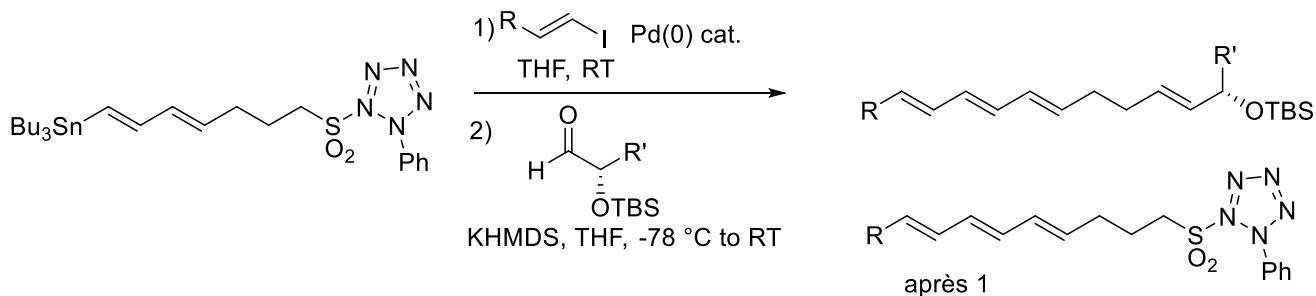
c) En utilisant votre analyse, essayez de rationaliser le changement de sélectivité observé pour **2**. (2 points)



Dans le second cas, l'alcool benzylique est déprotoné par le BuLi. Dans l'état de transition croisé, cela augmente uniquement l'encombrement stérique. Par contre, dans le cas de l'état de transition planaire, la formation d'un chélate de Li est maintenant possible, rendant cet intermédiaire plus stable et inversant la sélectivité.

## Synthèse Asymétrique: Série 3-Synthèse et Functionalisation des Oléfines

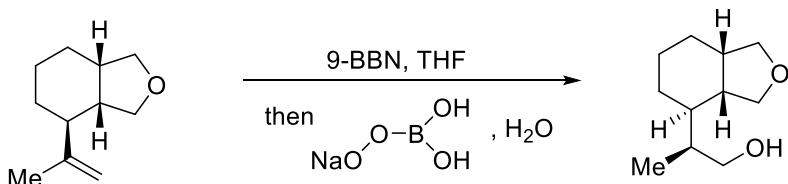
Exercice 1: Oléfination (Question d'examen 2017, à ce stade du cours, seulement l'étape 2 peut être résolue!)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour les deux étapes sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for both steps without consideration of stereoselectivity. (7 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité pour les deux étapes. Discuss the stereoselectivity for both steps. (3 points)

### Exercice 2: Hydroboration (question d'examen 2016)

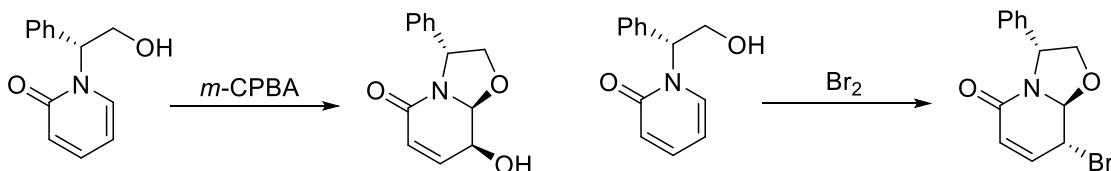


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (3 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé pour chaque étape ou cela est nécessaire. Justifiez pourquoi votre état de transition est favorisé par rapport aux autres possibilités. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed product for each step when necessary. Justify why the chosen transition state is favored in comparison to others. (6 points)

c) Quel aurait pu être le résultat en utilisant  $\text{BH}_3$  comme réactif à la place de 9-BBN? What could have been the result using  $\text{BH}_3$  instead of 9-BBN as reagent? (1 point)

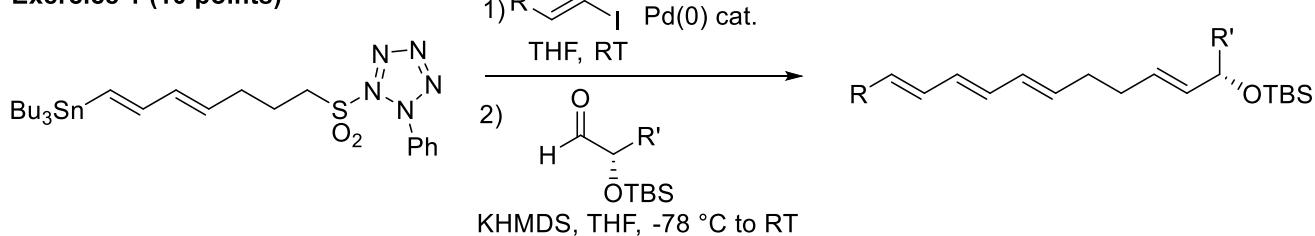
### Exercice 3: Epoxides (question d'examen 2014)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour ces réactions sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

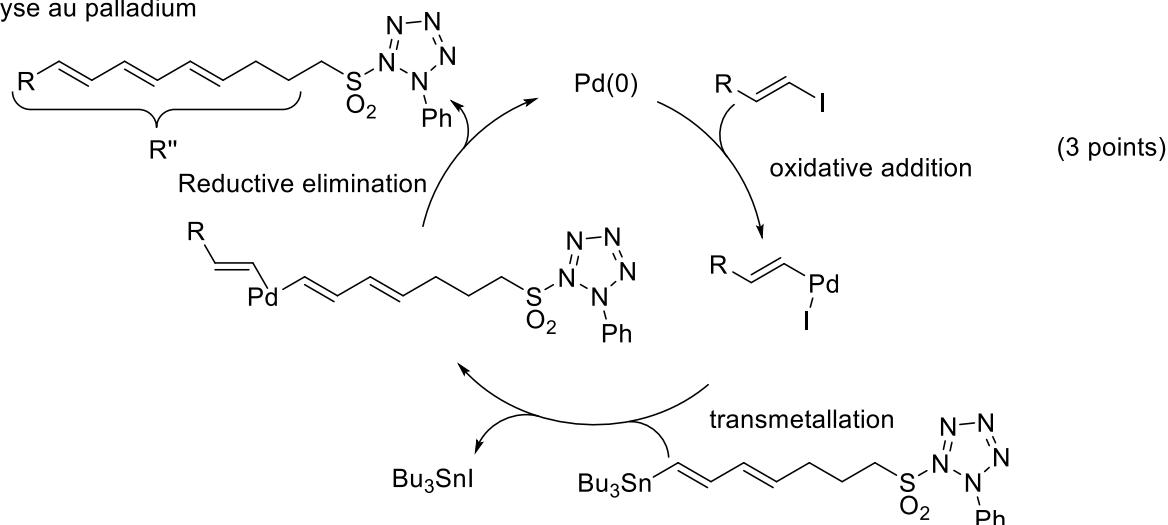
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Expliquez la différence de sélectivité observée en dépendance du réactif employé. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models. Justify your answer by comparing the different transition states. Rationalize the different selectivity observed in dependence of the used reagent. (5 points)

**Exercice 1 (10 points)**



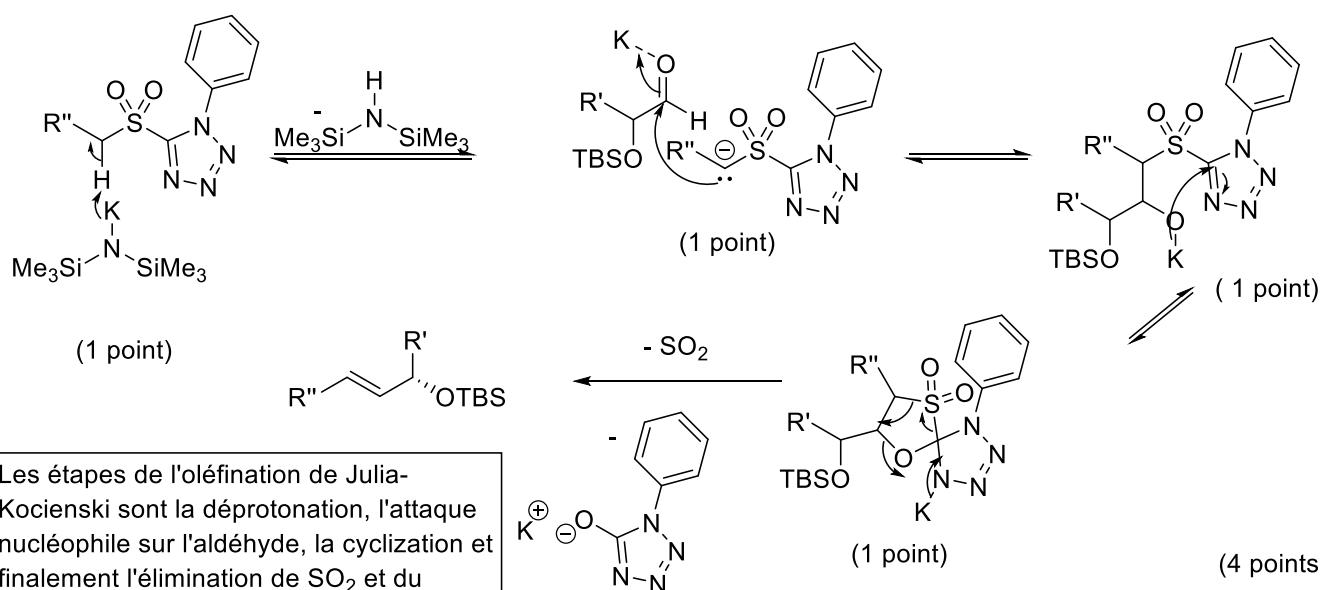
a) Proposez un mécanisme détaillé pour les deux étapes sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for both steps without consideration of stereoselectivity. (7 points)

1) catalyse au palladium



Les étapes clés du couplage de Stille au palladium (vue durant la synthèse de la discodermolide) sont l'addition oxidative, la transmétallation et l'élimination réductrice.

2) oléfination de Julia

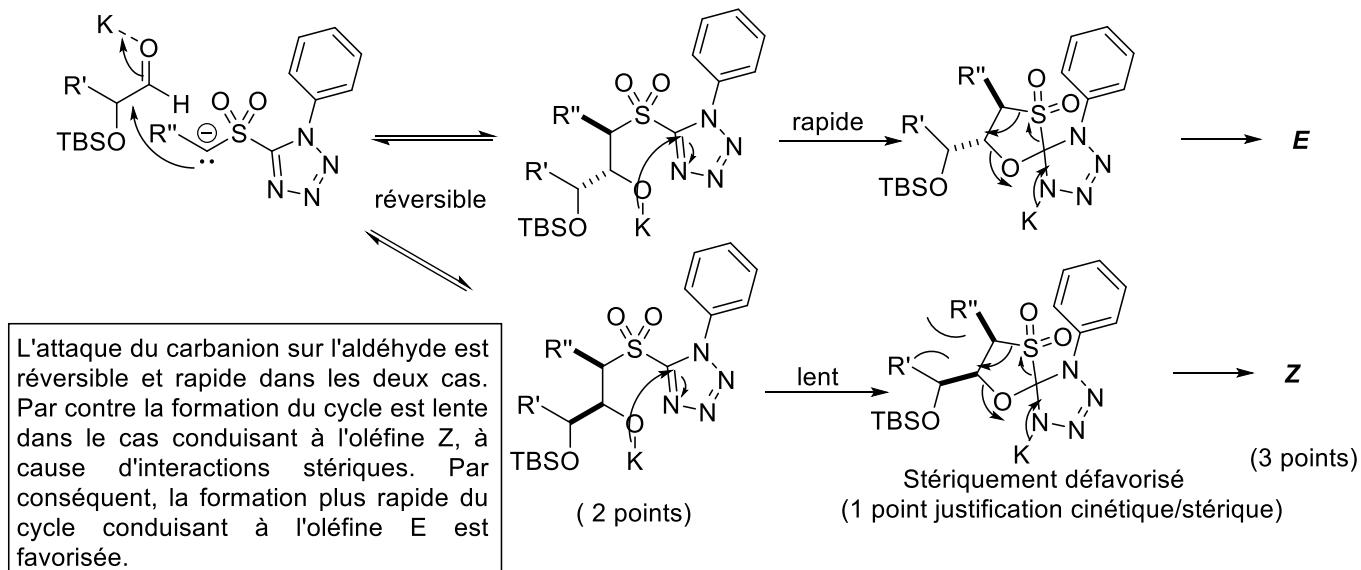


remarque: 1 point accordé pour un mécanisme similaire à Wittig.

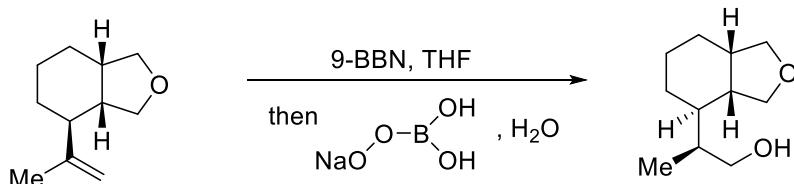
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité pour les deux étapes. Discuss the stereoselectivity for both steps. (3 points)

Pour l'étape au palladium, la stéréochimie est déterminée par les produits de départ!

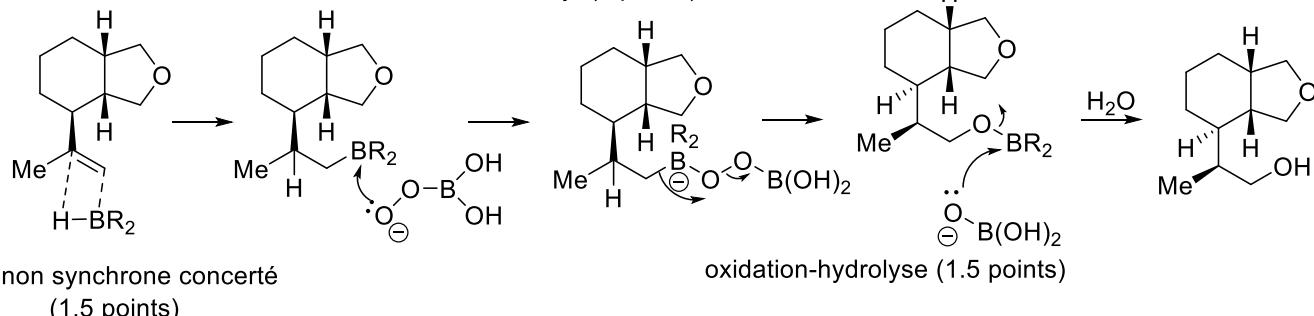
Oléfination de Julia: Un seul problème à discuter: géométrie de l'oléfine Z ou E?



### Exercice 2: Hydroboration (question d'examen 2016)

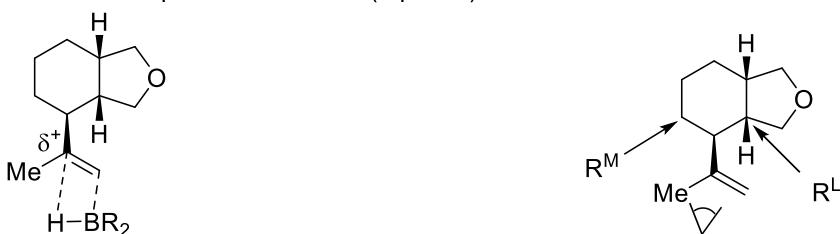


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (3 points)



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

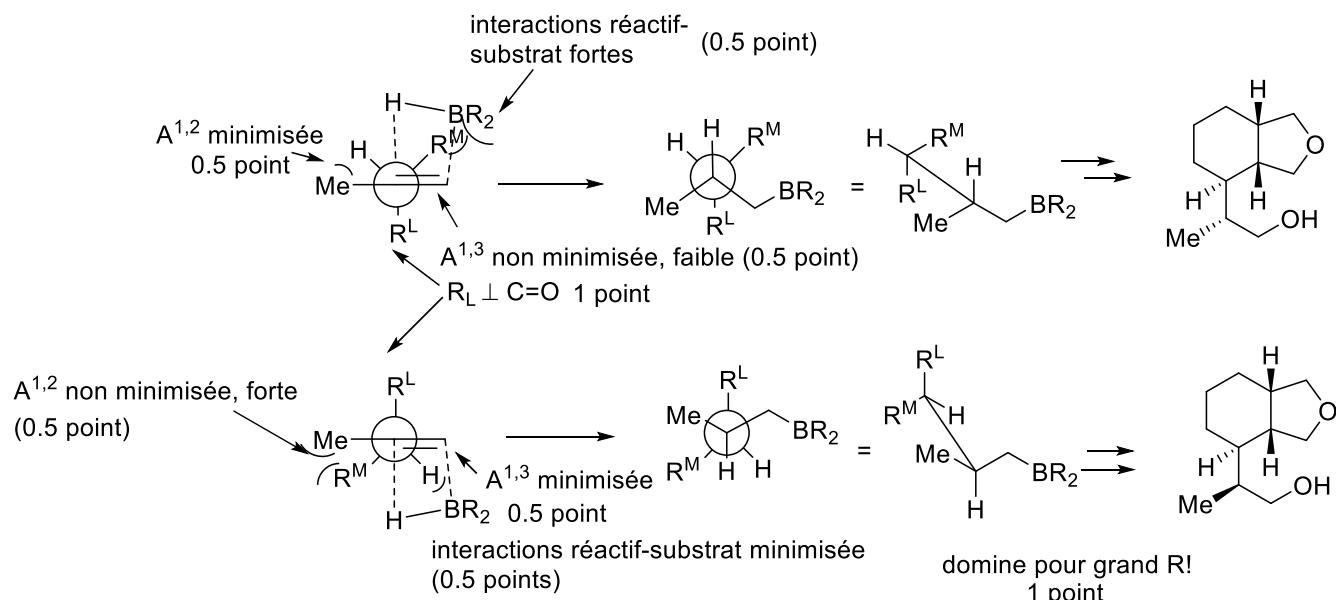
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé pour chaque étape ou cela est nécessaire. Justifiez pourquoi votre état de transition est favorisé par rapport aux autres possibilités. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed product for each step when necessary. Justify why the chosen transition state is favored in comparison to others. (6 points)



régiosélectivité: charge positive en tertiaire favorisée (1 point)

## Synthèse Asymétrique: Solutions Série 3

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.

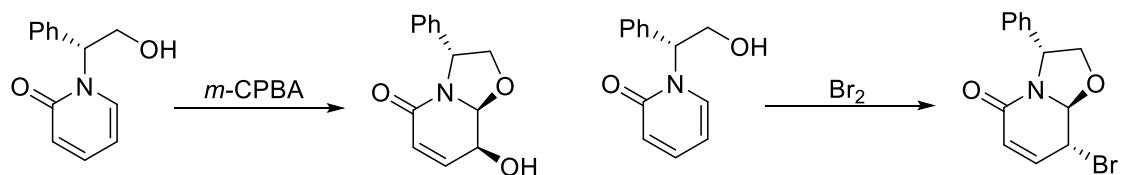


Les conformations avec  $R^L$  perpendiculaire à la double liaison  $C=C$  sont favorisées. Le borane attaque ensuite la face opposée à  $R^L$ . Comme le 9-BBN est un grand réactif, les interactions réactif-substrat sont importantes et dominent sur les interactions  $A^{1,2}$  et  $A^{1,3}$ .

c) Quel aurait pu être le résultat en utilisant  $BH_3$  comme réactif à la place de 9-BBN? What could have been the result using  $BH_3$  instead of 9-BBN as reagent? (1 point)

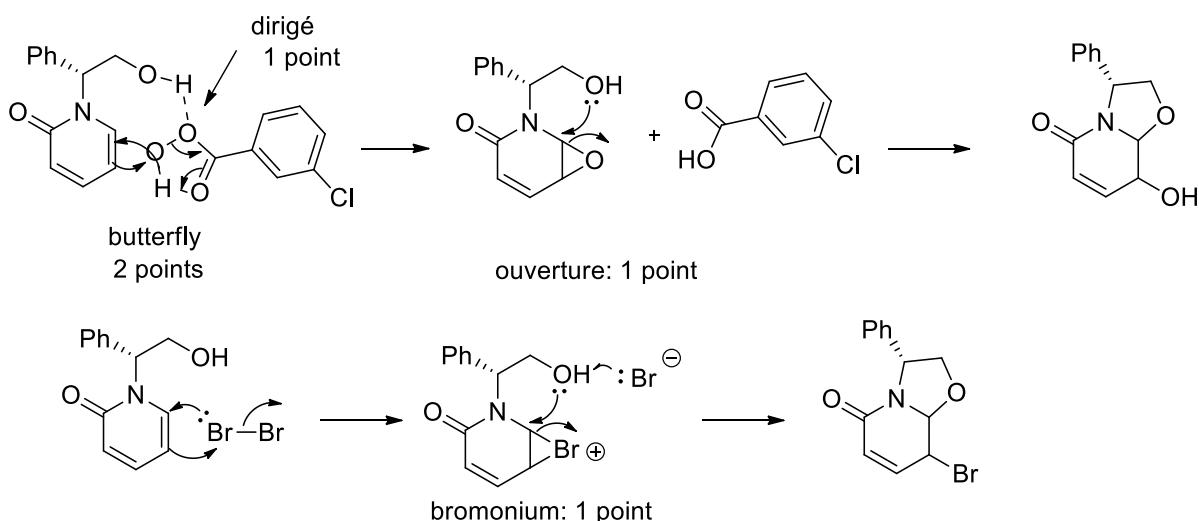
Les interactions substrats-réactifs sont moins importantes, l'effet  $A^{1,2}$  domine et la sélectivité serait inversée (1 point)

### Exercice 3 (10 points, question d'examen 2014)



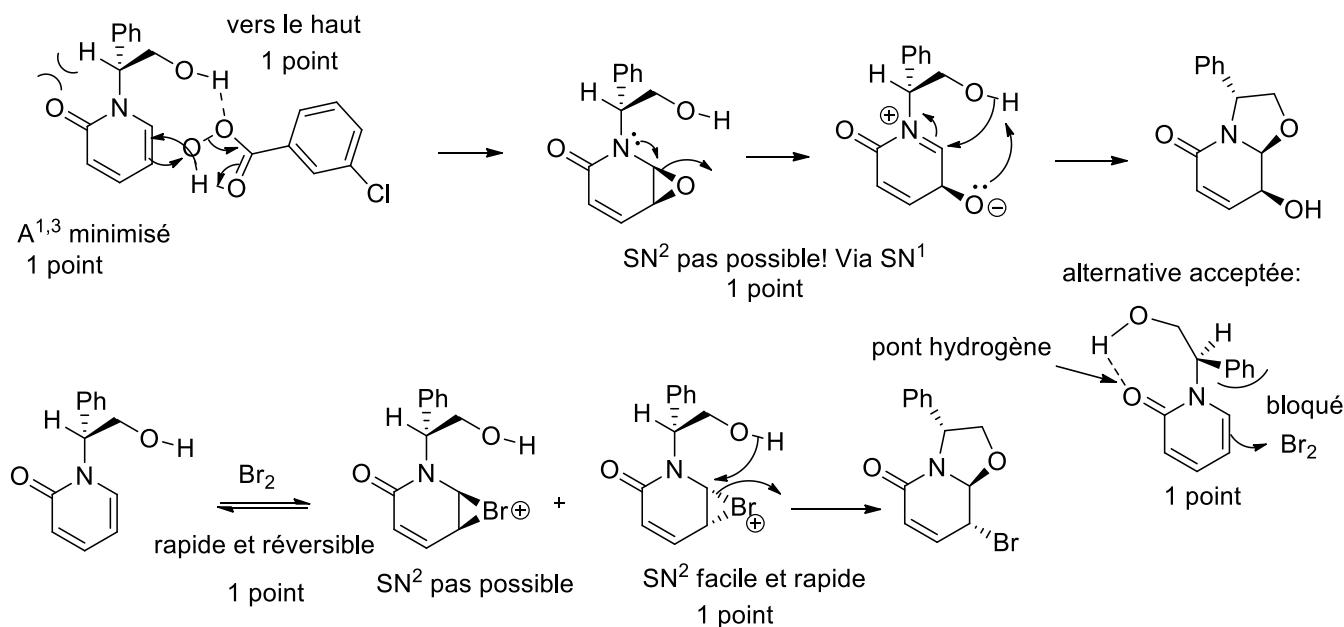
a) Proposez un mécanisme détaillé pour ces réactions sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

## Synthèse Asymétrique: Solutions Série 3



La réaction avec le *m*CPBA est dirigée par le groupe hydroxy et a lieu avec un mécanisme de type "butterfly". L'ouverture de l'époxide se fait ensuite par une substitution nucléophile. Avec le brome, la formation du bromonium n'est pas dirigée et le produit final est à nouveau formé par substitution.

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 du réactif employé/ 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 used reagent. (5 points)

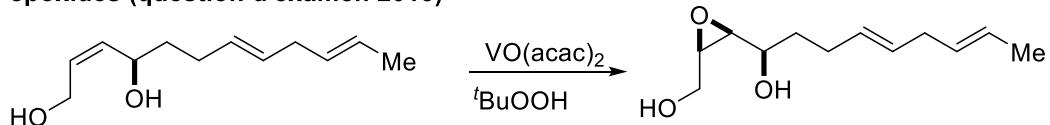


Avec le *m*CPBA, il est important de minimiser l'interaction  $A^{1,3}$ . L'époxide se retrouve alors du même côté que le groupe hydroxy et une substitution  $SN^2$  n'est pas possible. La substitution se fait par un mécanisme  $SN^1$  avec formation d'un carbocation stabilisé et le produit *syn* est obtenu.

Avec le brome, la formation du bromonium est rapide, réversible et non sélective. Un des deux bromoniums peut réagir rapidement par  $SN^2$  pour donner le produit *anti*. Autre explication possible: la formation d'un pont hydrogène avec le groupe carbonyl bloque une face pour l'attaque du brome. Le produit nécessaire pour la réaction  $SN^2$  est alors obtenu exclusivement.

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

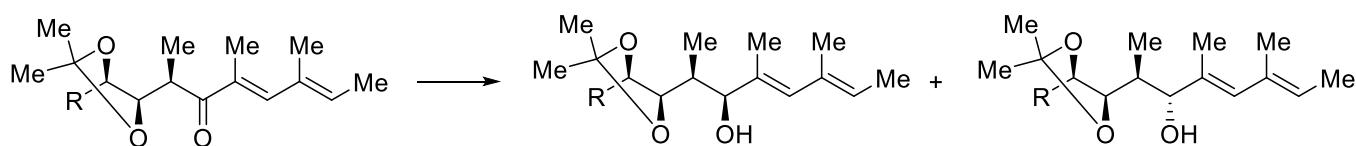
### Exercice 1: époxydes (question d'examen 2015)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (Utilisez l'abréviation VL<sub>n</sub> pour VO(acac)<sub>2</sub> dans votre mécanisme). /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity (Use VL<sub>n</sub> for VO(acac)<sub>2</sub> in your mechanism). (4 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models for the transition states. (6 points)

### Exercice 2: Addition sur les carbonyles (question d'examen 2016)

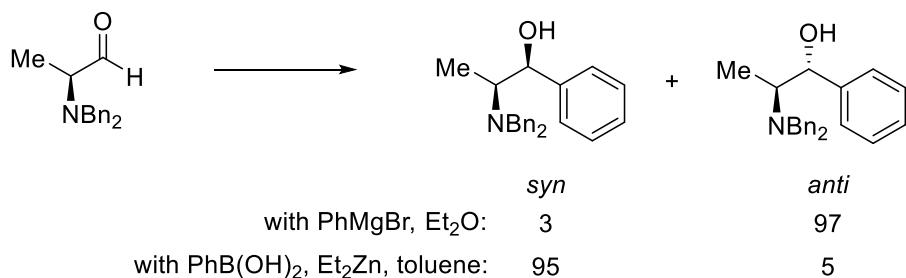


**A:** with NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, MeOH: 40:60  
**B:** with LiAlH<sub>4</sub>, LiI, Et<sub>2</sub>O: 98:2

a) Proposez un mécanisme détaillé pour la 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 transitions conduisant aux deux produits observés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed products. Justify your answer by comparing the different possible transition states. (8 points)

### Exercice 3: Addition sur les carbonyles (question d'examen 2017)

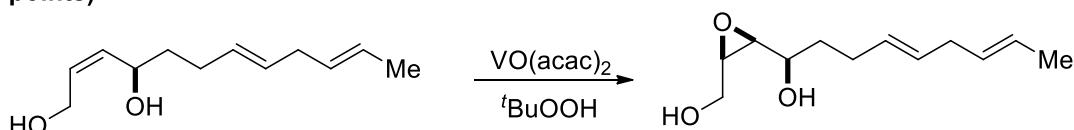


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for the reaction without consideration of stereoselectivity. (2 points)

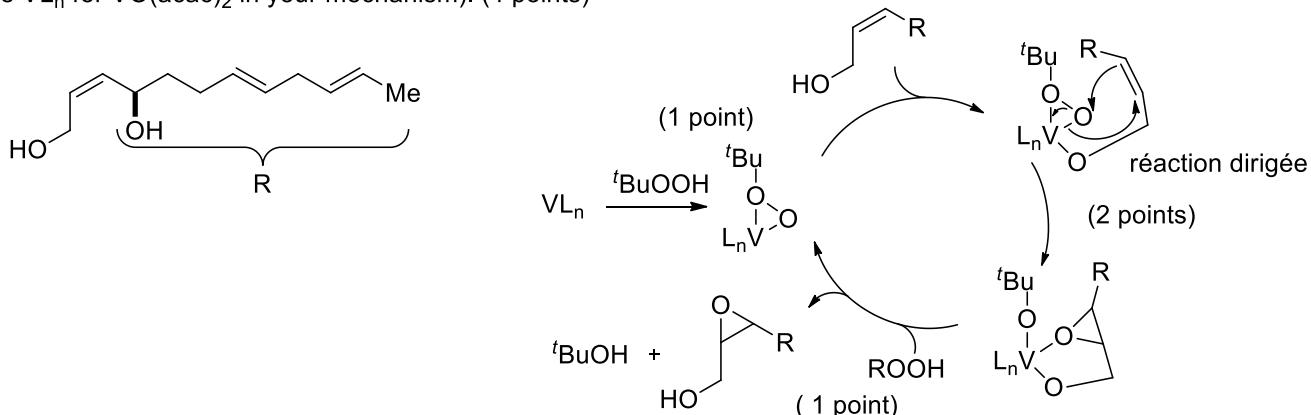
b) Proposez des modèles en 3 dimensions pour les états de transition conduisant aux deux produits observés. Justifiez le changement de sélectivité observé en analysant les conditions de réaction et vos modèles. Propose three-dimensional models for the transition states leading to the observed products. Justify the observed change in selectivity based on the analysis of reaction conditions and your proposed models. (8 points)

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

### Exercice 1 (10 points)



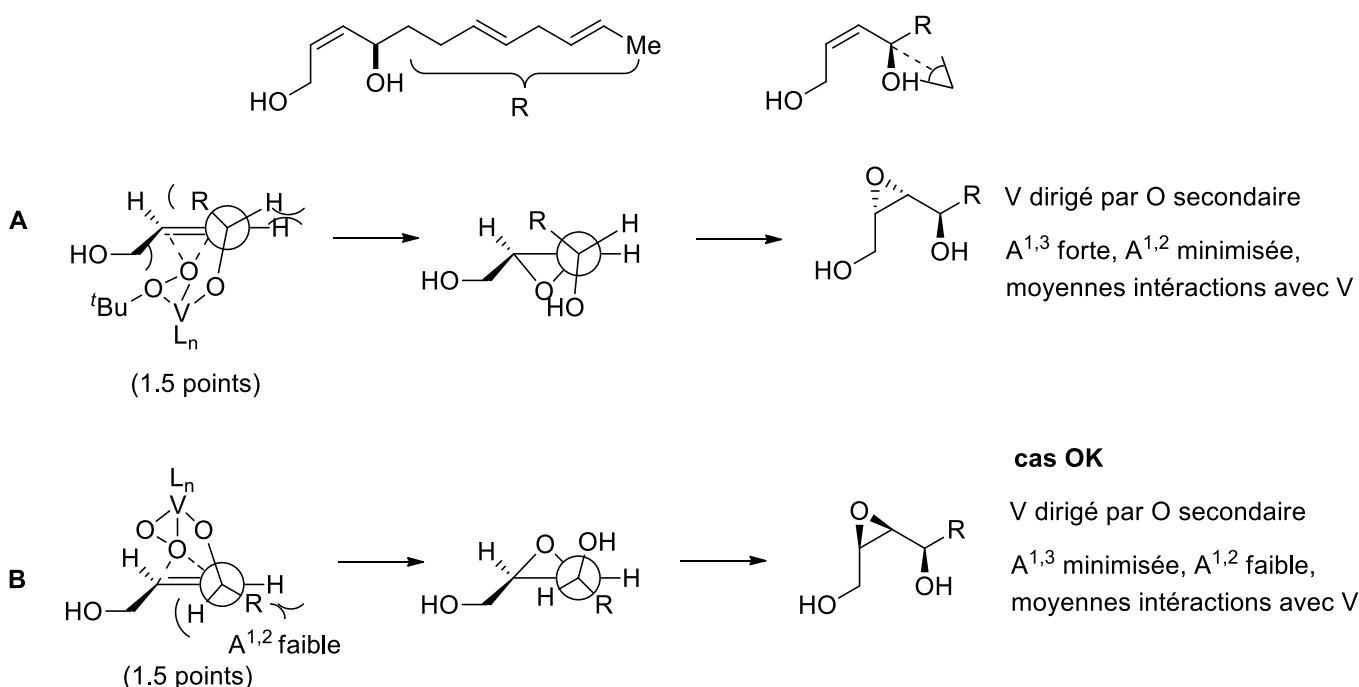
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. (Utilisez l'abréviation  $VL_n$  pour  $VO(acac)_2$  dans votre mécanisme). /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity (Use  $VL_n$  for  $VO(acac)_2$  in your mechanism). (4 points)



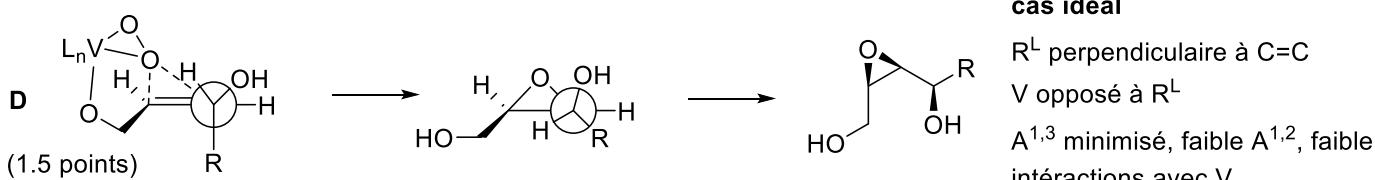
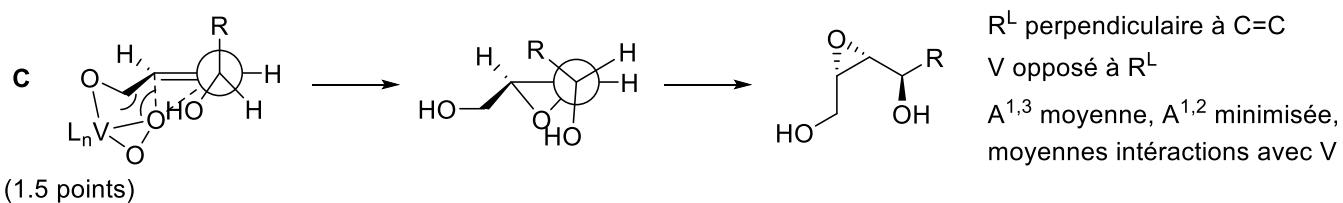
remarque: aussi correct de diriger par l'alcool secondaire.

La réaction est une époxidation catalysée par le vanadium. Dans la première étape, le peroxyde et l'alcool allylique sont coordonnés par le métal. L'oléfine est alors époxydée de manière concertée. Finalement, un échange de ligands avec le peroxyde et l'alcool allylique libère l'époxyde et le *tert*-butanol. La coordination du vanadium peut se faire soit sur l'alcool primaire, soit sur l'alcool secondaire, l'alcool primaire étant favorisé pour des raisons stériques.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models for the transition states. (6 points)

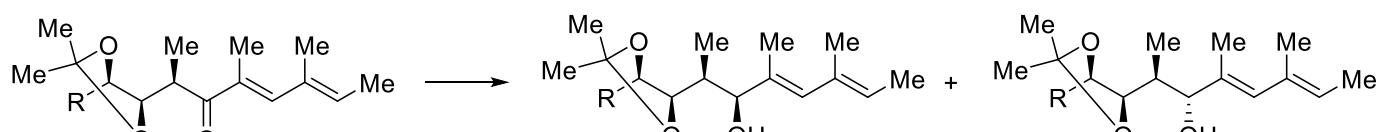


## Série 4-Ouverture des époxydes et additions sur les carbonyles- Solutions



4 états de transitions **A-D** sont possibles. **A** et **B** résultent d'une coordination du vanadium par l'alcool secondaire. Pour des raisons stériques, cela est moins favorable. L'état de transition **A** conduisant à l'époxyde anti est en plus défavorisé par une interaction  $A^{1,3}$  forte, tandis que l'état de transition **B** conduisant à l'époxyde syn n'a qu'une interaction  $A^{1,2}$  faible. Pour les états de transitions résultant d'une coordination de l'alcool primaire, l'état de transition **C** conduisant à l'époxyde anti est défavorisé par une  $A^{1,3}$  moyenne, ainsi que des interactions entre le vanadium et le substrat. L'état de transition le plus favorable est donc **D**, qui ne comporte qu'une faible interaction  $A^{1,2}$  et conduit à l'alcool syn observé.

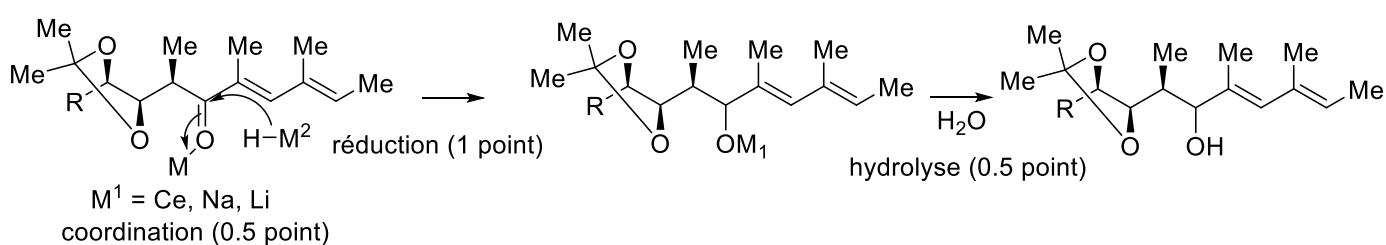
### Exercice 2 (10 points)



**A:** with  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{MeOH}$ : 40:60

**B:** with  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ : 98:2

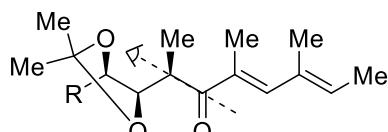
a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)



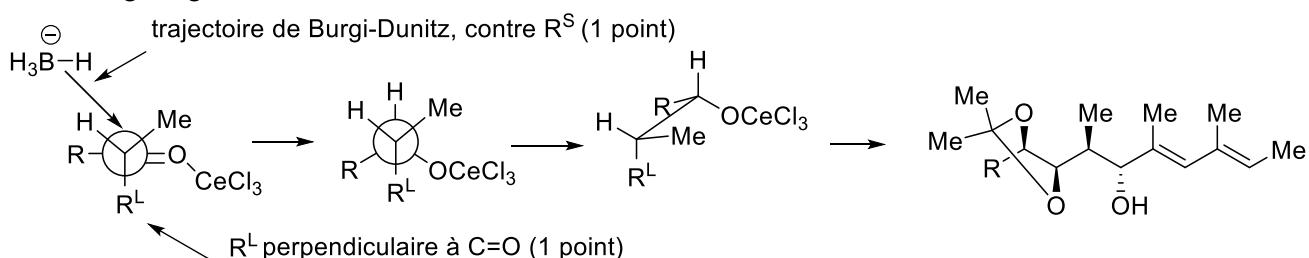
Il s'agit d'une réduction. Le work up à la fin de la réaction permet de protoner les alkoxides formés.

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

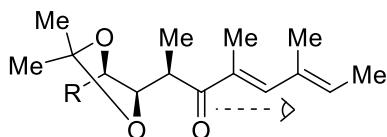
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant aux deux produits observés. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed products. Justify your answer by comparing the different possible transition states. (8 points)



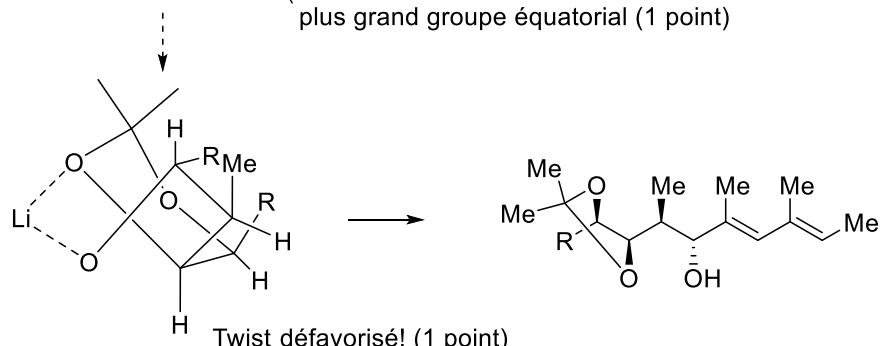
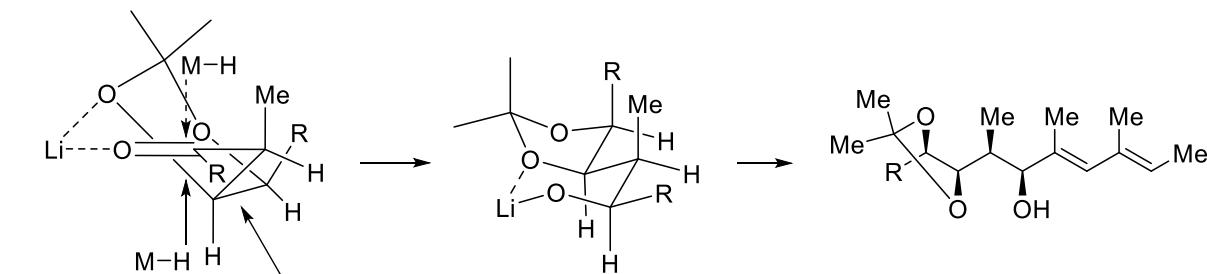
Newman (1 point)



Modèle chélate: favorisé dans Et<sub>2</sub>O avec excès de Li<sup>+</sup> (1 point)

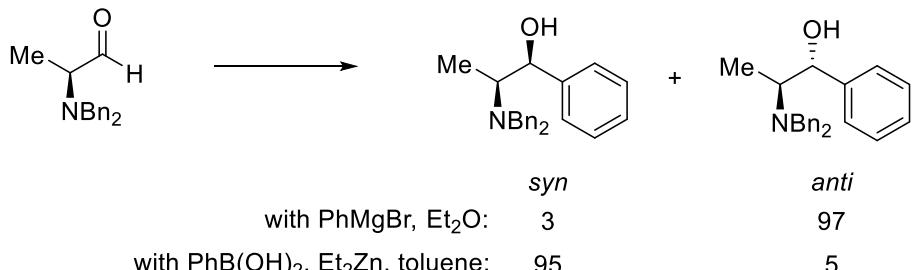


demi-chaise-directement chaise (1 point)

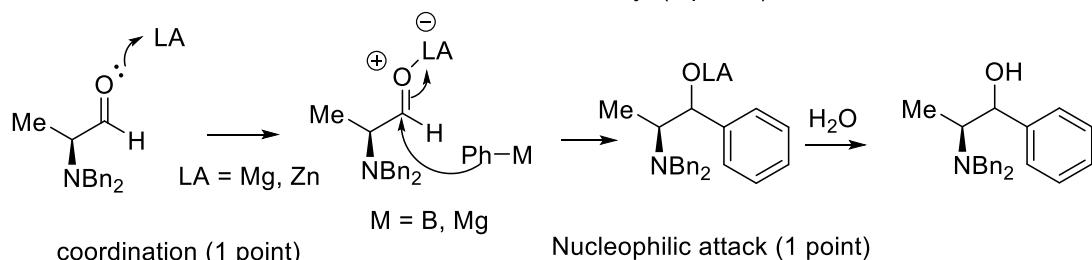


Avec le méthanol ne favorisant pas les chélates, le modèle de Felkin-Ahn est suivi. Le grand groupe est en équatorial, le H sur la trajectoire de Burgi Dunitz, ce qui donne le produit anti. Dans le diéthyl éther avec un excès de lithium, le modèle de chélate est favorisé. Un chélate à six-atomes avec une structure de demi-chaise est favorisé. Le plus grand groupe est en pseudo-équatorial. L'attaque axiale conduisant directement à une chaise est favorisée, conduisant au produit syn. L'attaque équatoriale aurait conduit à un intermédiaire twist moins favorable.

**Exercice 3 (10 points)**

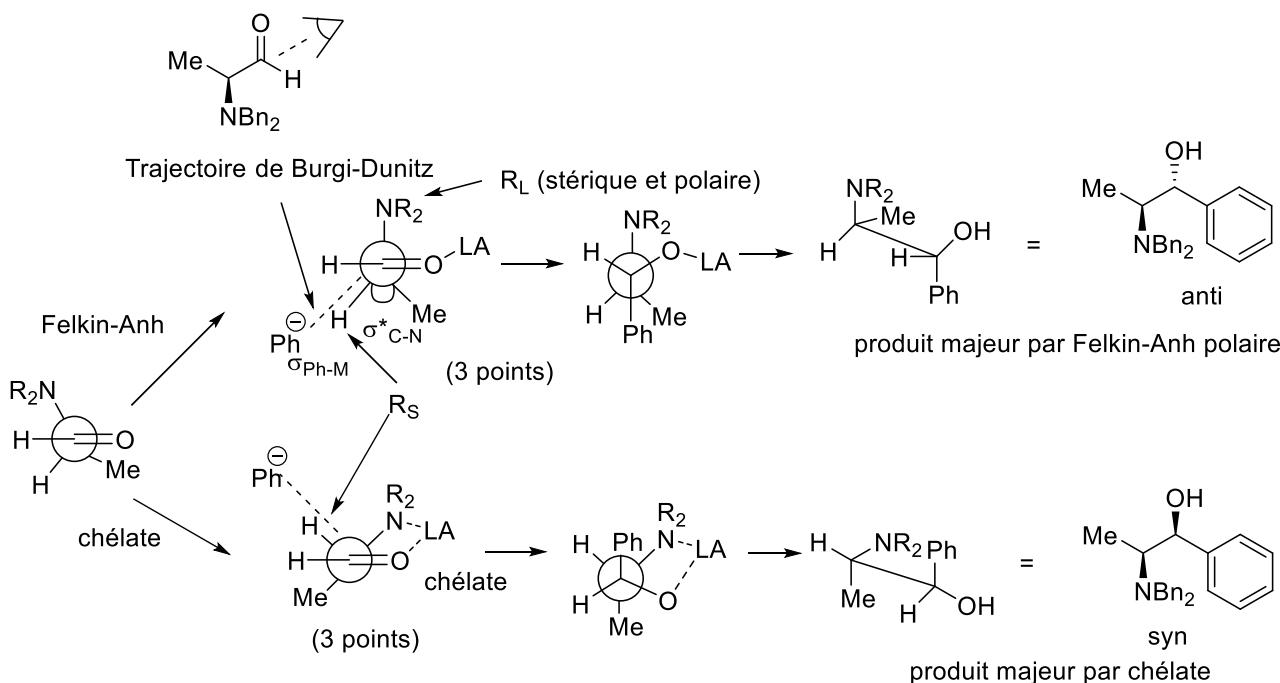


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for the reaction without consideration of stereoselectivity. (2 points)



La réaction est une addition d'un réactif organométallique sur un groupe carbonyl activé par un acide de Lewis

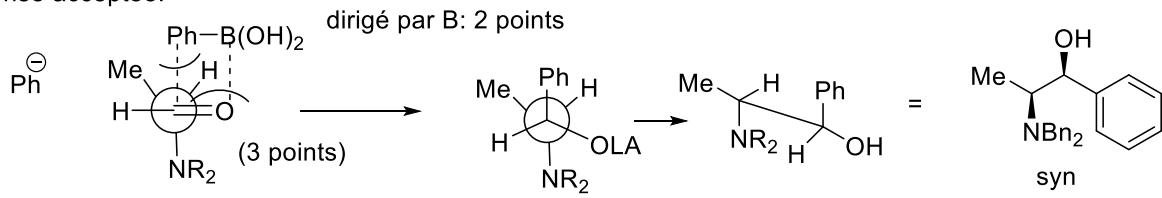
b) Proposez des modèles en 3 dimensions pour les états de transition conduisant aux deux produits observés. Justifiez le changement de sélectivité observé en analysant les conditions de réaction et vos modèles. Propose three-dimensional models for the transition states leading to the observed products. Justify the observed change in selectivity based on the analysis of reaction conditions and your proposed models. (8 points)



chélate favorisé car Zn meilleur acide de Lewis et toluène moins coordonnant (2 points)

L'analyse de la conformation se fait à l'aide d'une projection de Newman. Avec le plus grand groupe/groupe plus polaire perpendiculaire au plan du carbonyl si l'acide de Lewis ne coordone que le carbonyl. L'addition se fait ensuite avec le plus petit groupe (H) sur la trajectoire de Burgi-Dunitz pour donner le produit anti selon le modèle de Felkin-Anh polaire. Si l'acide de Lewis coordonne l'amine, on a un modèle de chélate avec l'amine dans le plan et l'attaque du nucléophile du côté du plus petit groupe (H) sur la trajectoire de Burgi-Dunitz pour donner le produit syn. Le chélate est favorisé avec le Zinc dans le toluène (acide de Lewis fort et solvant non coordinant).

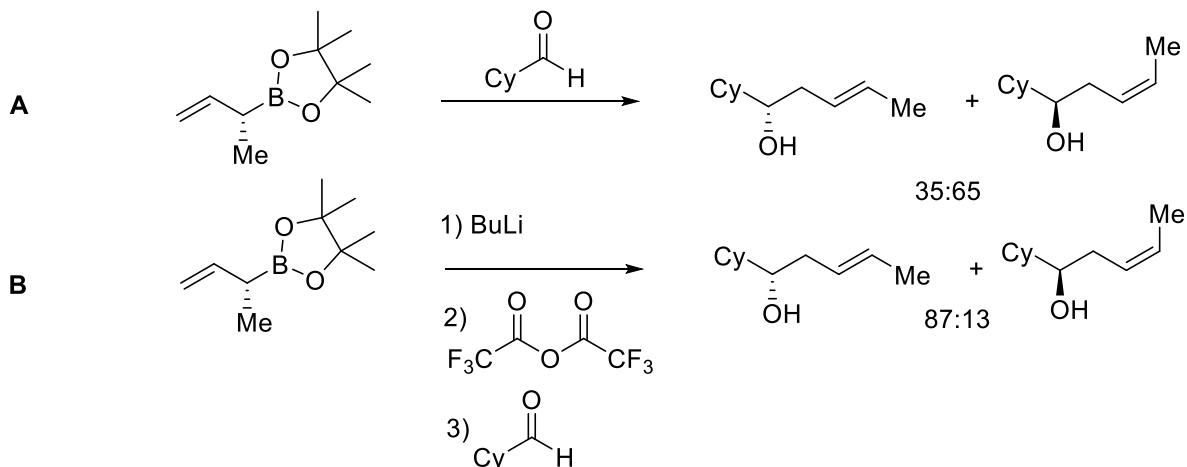
Autre réponse acceptée:



Une autre explication plausible a été proposée par certains à l'examen: Le bore ayant toujours une position libre, une réaction dirigée par coordination avec le groupe carbonyl est envisageable. Le grand groupe est perpendiculaire au carbonyl et le nucléophile vient de la face opposée avec le bore en direction du plus petit groupe (H) pour éviter les interactions substrat-réactif. Cet état de transition donne également le produit syn.

## Série 5- Carbonyls et énolates

### Exercice 1: Allylation (question d'examen 2016)

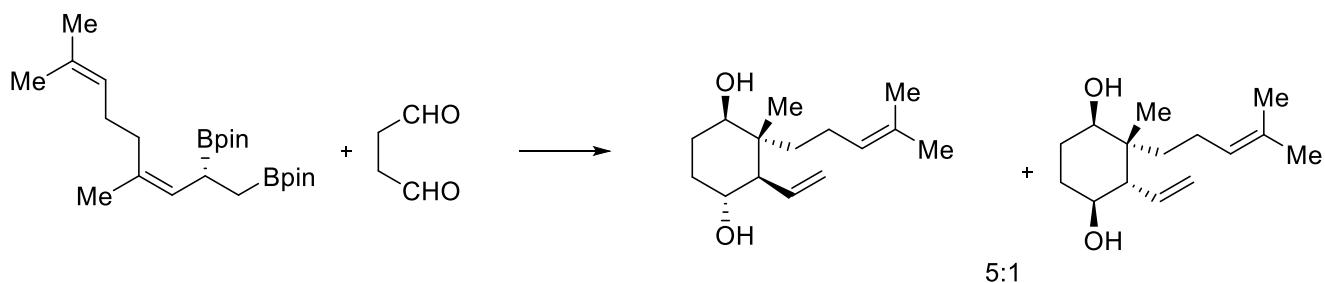


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction **A** sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity for **A**. (2 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant aux deux produits observés en **A**. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed products in **A**. Justify your answer by comparing the different possible transition states. (5 points)

c) Comment le mécanisme devrait-il être modifié dans les conditions **B**? Expliquer le changement de sélectivité./How does the mechanism change under conditions **B**? Explain the change in selectivity. (3 points)

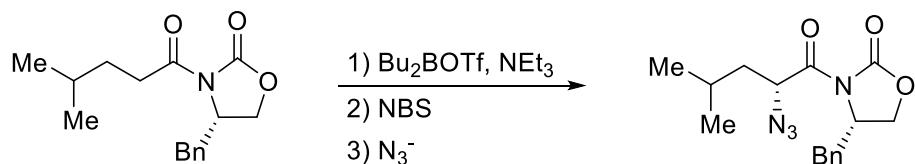
### Exercice 2: Allylation (question d'examen 2017)



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

b) Proposez des modèles en 3 dimensions pour les états de transition conduisant aux deux produits observés. Justifiez la sélectivité observée en vous basant sur vos modèles. Propose three-dimensional models for the transition states leading to the observed products. Justify the observed selectivity based on the analysis of your proposed models. (8 points)

### Exercice 3: Enolates (question d'examen)

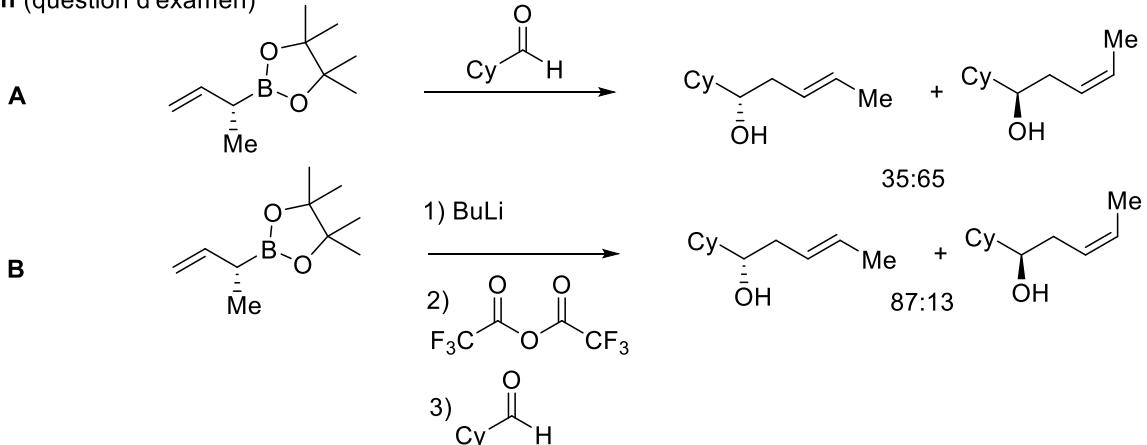


1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans discuter la stéréosélectivité. (4 points)

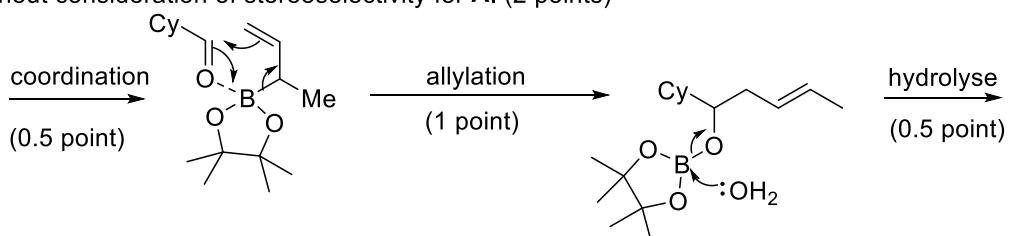
2) Rationalisez la stéréosélectivité observée en dessinant et comparant les états de transitions possibles pour toutes les étapes importantes de la réaction. (6 points)

## Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

### Exercice 1: Allylation (question d'examen)



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

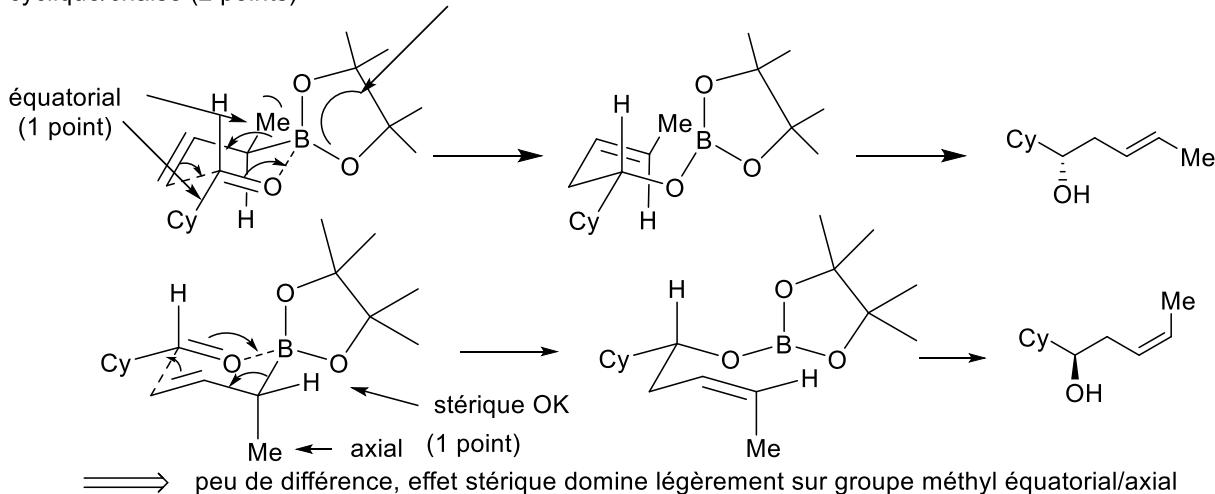


L'allyl borane est un acide de Lewis sur le bore. Il peut donc lier le carbonyle pour activer l'électrophile. La particularité des réactifs allyls est la possibilité d'une attaque intramoléculaire, via un état de transition à six atomes. Après l'attaque nucléophile, les liaisons B-O sont à nouveau brisées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

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant aux deux produits observés en **A**. Justifiez votre réponse en comparant les différentes possibilités pour les états de transition. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed products in **A**. Justify your answer by comparing the different possible transition states. (5 points)

s) cyclique/chaise (2 points)

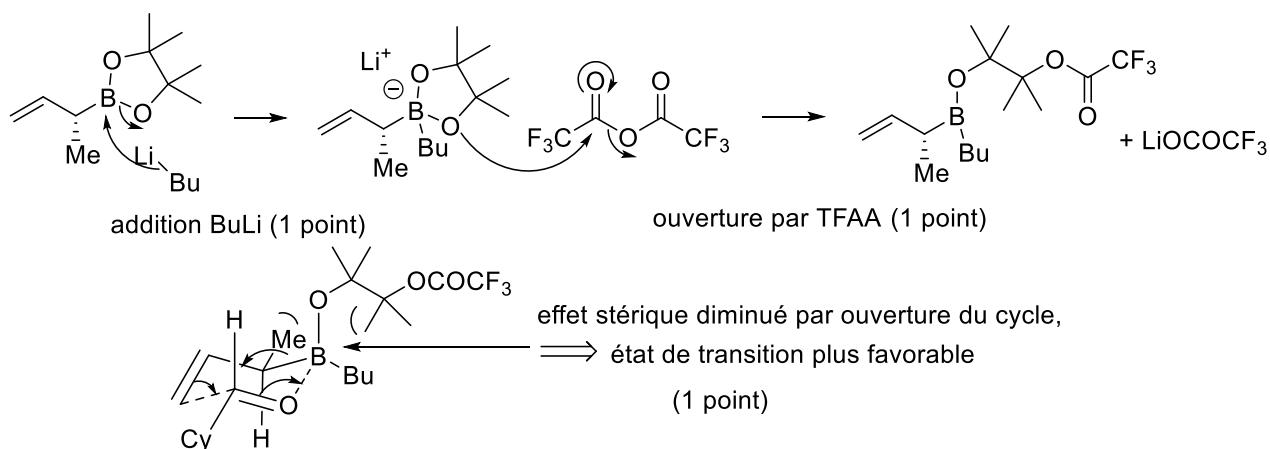
effet stérique (1 point)



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. Dans le premier cas, il y a un effet stérique défavorable entre le groupe méthyl et les substituants sur le bore, dans le second le groupe en axial est défavorisé. Il y a donc une basse sélectivité.

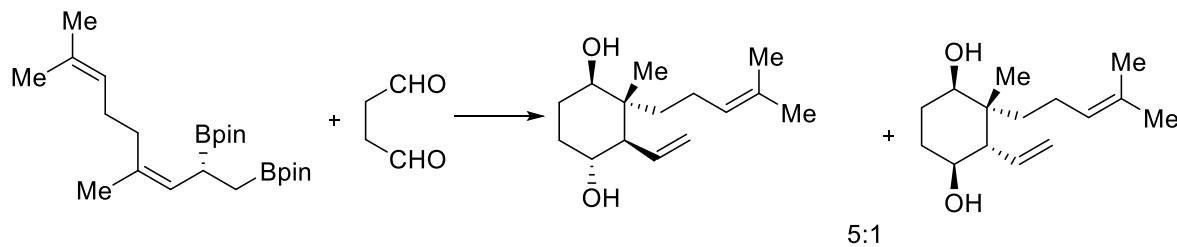
## Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

c) Comment le mécanisme devrait-il être modifié dans les conditions **B**? Expliquer le changement de sélectivité./How does the mechanism change under conditions **B**? Explain the change in selectivity. (3 points)

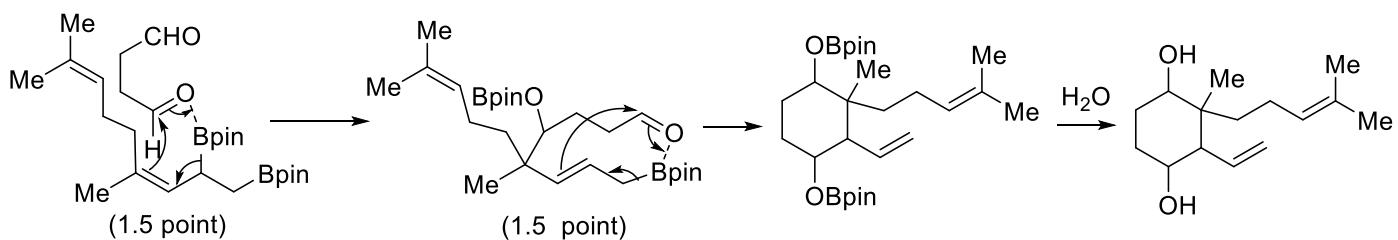


L'ester de bore est activé par addition de BuLi. Le TFAA peut ensuite ouvrir le cycle et diminuer l'effet stérique dans l'état de transition. Il est maintenant plus favorable de mettre le groupe méthyl en équatorial.

### Exercice 2 (10 points)



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

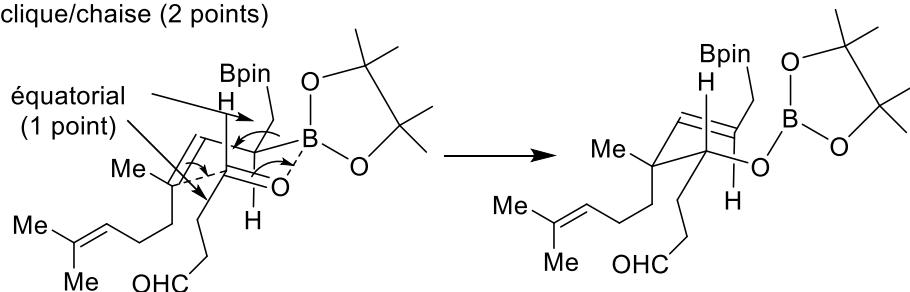


Il s'agit là de deux réactions d'allylation successives. Les deux étapes passent par un état de transition à 6 atomes, formé par coordination du bore sur l'oxygène de l'aldéhyde.

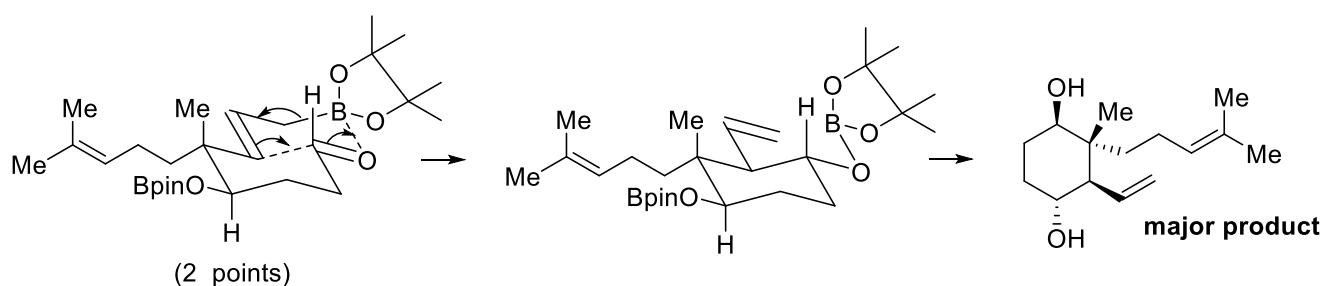
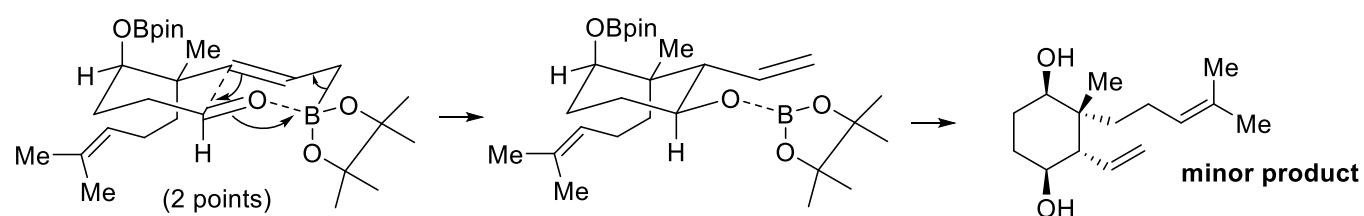
b) Proposez des modèles en 3 dimensions pour les états de transition conduisant aux deux produits observés. Justifiez la sélectivité observée en vous basant sur vos modèles. Propose three-dimensional models for the transition states leading to the observed products. Justify the observed selectivity based on the analysis of your proposed models. (7 points)

1ère allylation

cyclique/chaise (2 points)



2ème allylation

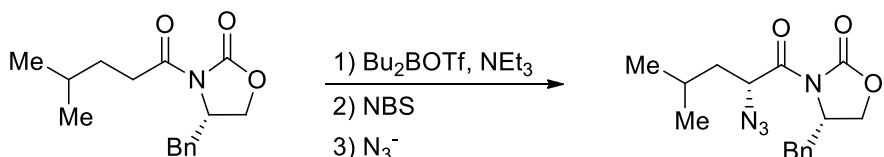


Grands groupes équatorial: favorisé! 1 point

Les deux états de transition à 6 atomes forment une chaise. Il est important de mettre les plus grands groupes en équatorial. Dans la première étape, la sélectivité est presque parfaite. Pour la seconde, la différence entre le groupe homoallyl et le groupe méthyl n'est pas énorme, donnant une sélectivité légèrement plus basse.

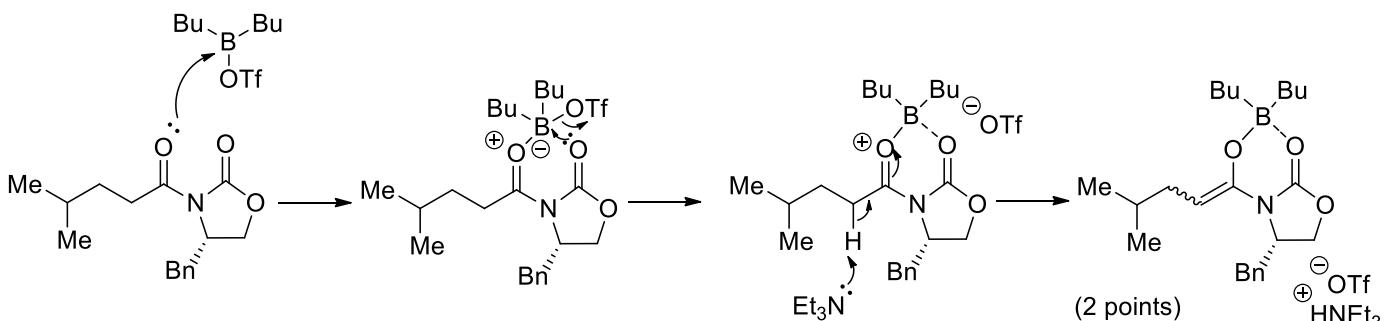
## Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

### Exercice 3: Enolates (question d'examen)

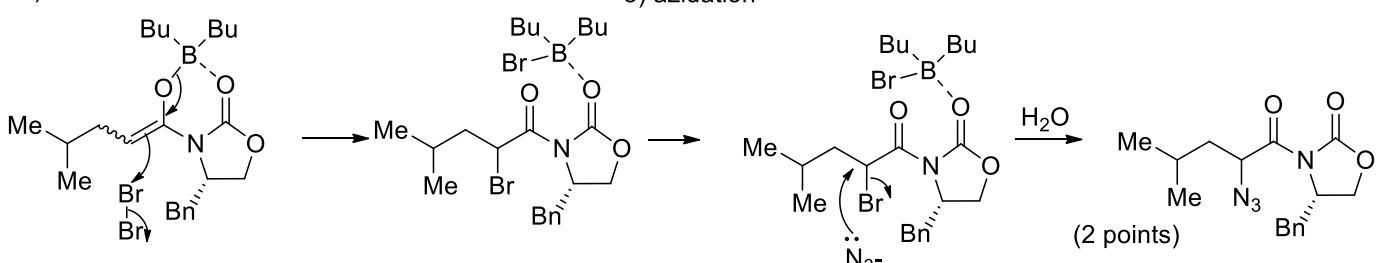


1) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans discuter la stéréosélectivité. (4 points)

1) formation d'énolate



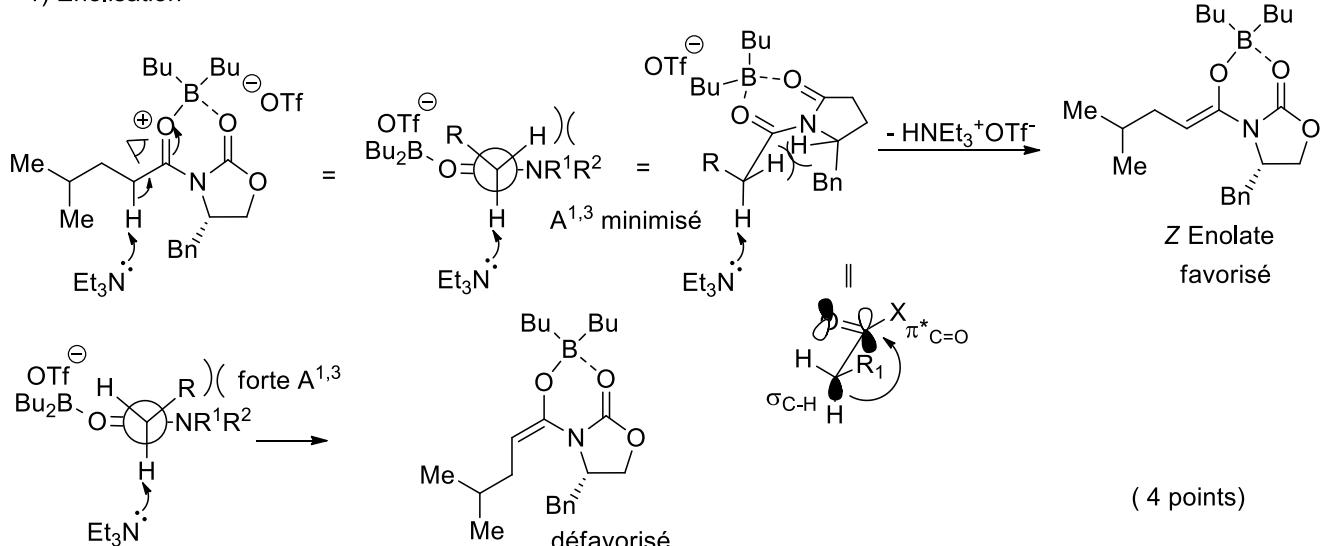
2) bromination



Dans la première étape, la méthode de "soft enolization" est employée.  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  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. Dans la seconde étape, l'énolate attaque le brome. Finalement, la dernière étape est une réaction de substitution nucléophile par l'azoture pour former le produit observé.

2) Rationalisez la stéréosélectivité observée en dessinant et comparant les états de transitions possibles pour toutes les étapes importantes de la réaction. (6 points)

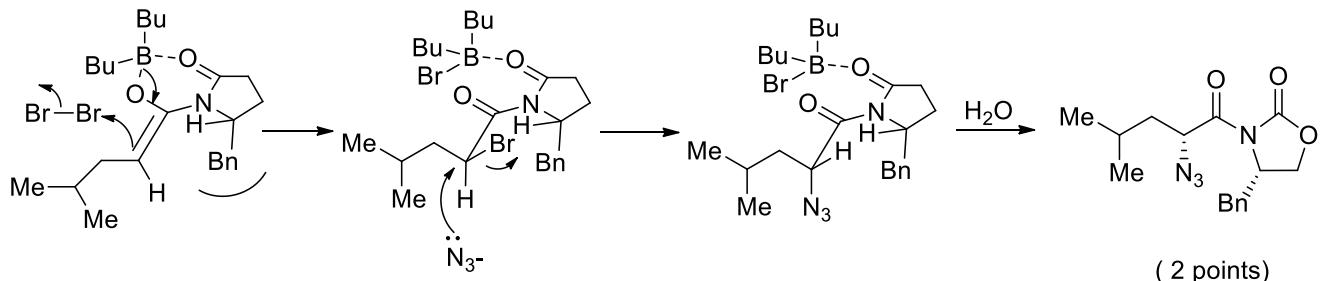
1) Enolisation



## Série 5- Carbonyls et énolates: solutions

Pour la déprotonation, le proton doit être perpendiculaire à la liaison C=O, pour permettre l'interaction entre l'orbitale  $\sigma_{C-H}$  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<sup>1,3</sup>. L'interaction A<sup>1,2</sup> 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<sup>1,3</sup> et est donc défavorisé.

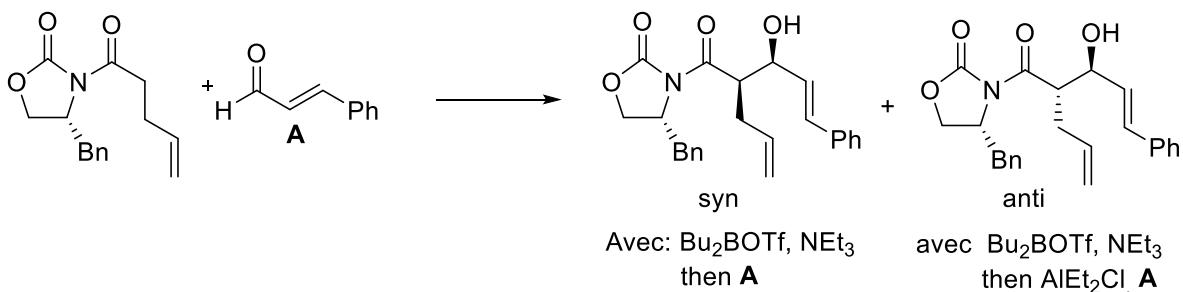
2) Bromination/azidation



Sur le chélate, une face est bloquée par le groupe Bn. L'attaque du brome se fait donc par la face opposée. L'azidation se fait par SN2, avec une attaque à 180° du groupe partant, le bromure. On obtient ainsi le produit observé

## Série 6- Enolates et aldols

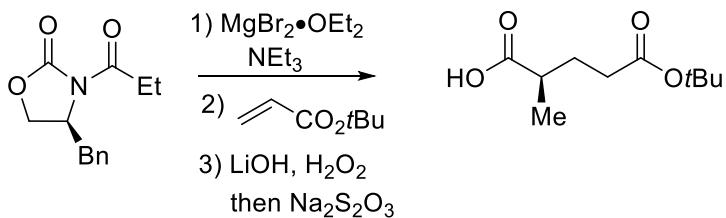
### Exercice 1: Aldol (question d'examen 2015)



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)

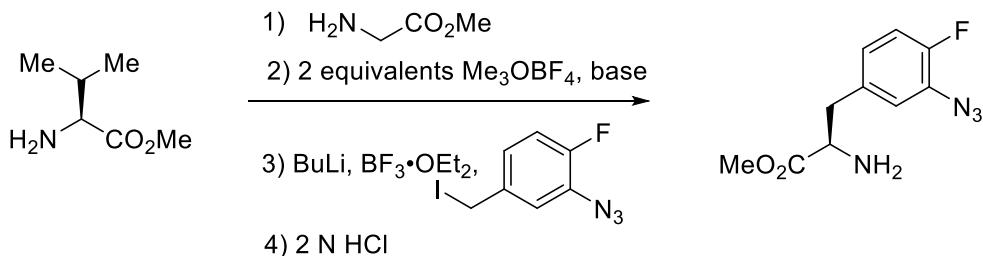
### Exercice 2: Enolate (question d'examen 2017)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states (5 points)

### Exercice 3: Acide Aminé (question d'examen 2017)

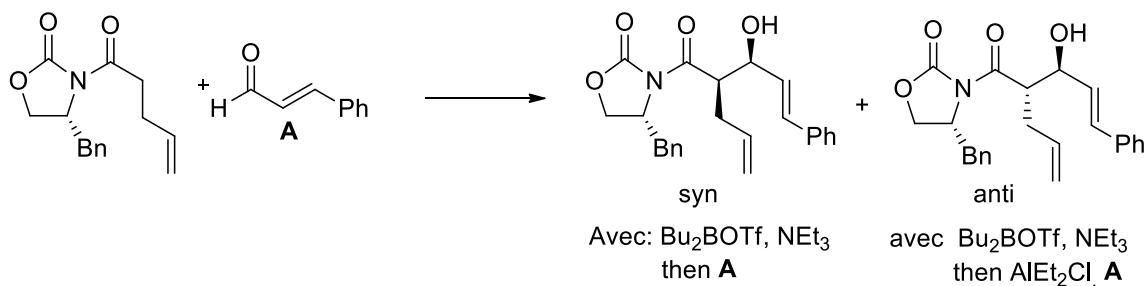


a) Proposez un mécanisme détaillé pour toutes les étapes sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for all the steps without consideration of stereoselectivity. (8 points)

b) Proposez un/des modèles en 3 dimensions pour le/les état(s) de transition pour la/les étapes déterminante(s) pour la stéréosélectivité. Justifiez la sélectivité observée en vous basant sur vos modèles. Propose three-dimensional model(s) for the transition state(s) in stereodetermining step(s). Justify the observed selectivity based on the analysis of your proposed models. (2 points)

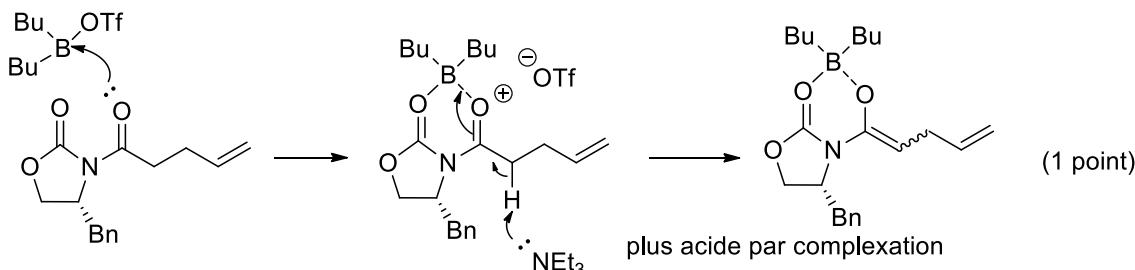
## Série 6- Enolates et aldols: solutions

### Exercice 1 (10 points)



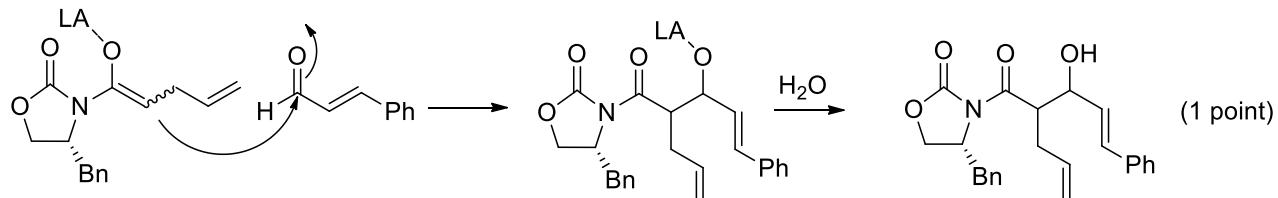
a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (2 points)

## 1) énol formation



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.

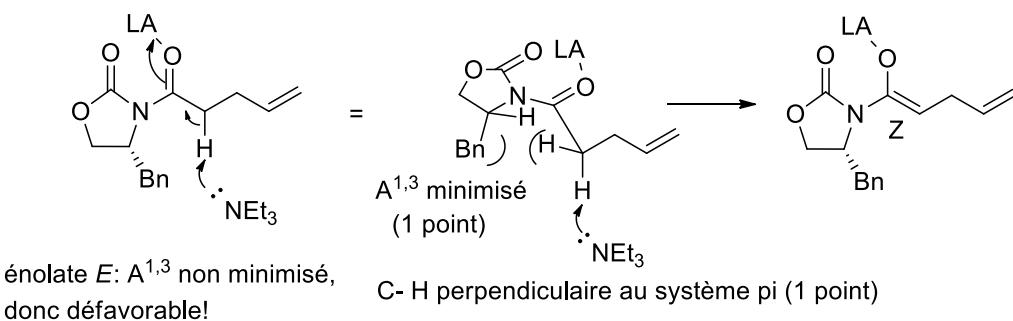
2) aldo



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.

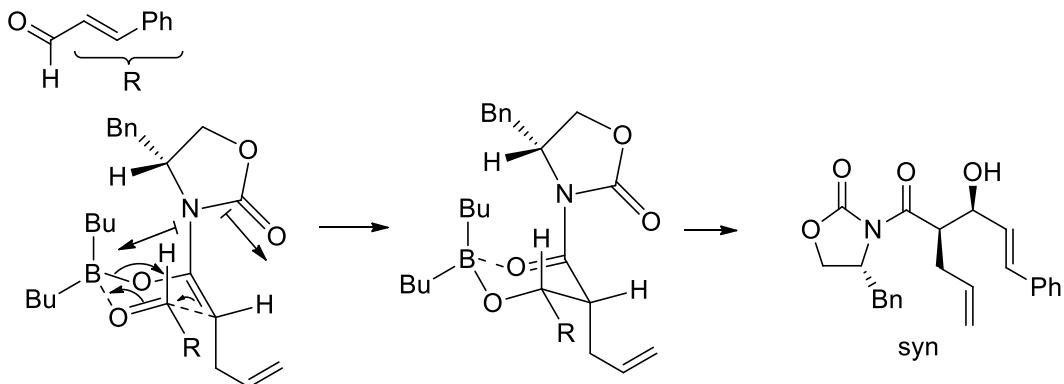
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions approprié pour les états de transition conduisant aux produits syn et anti. Justifiez le changement de sélectivité observés par rapport aux conditions de réactions en comparant les différentes possibilités pour les 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)

1) énolate: Z (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<sup>1,3</sup> avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate Z.

2) aldol (6 points)



chaise (1 point)

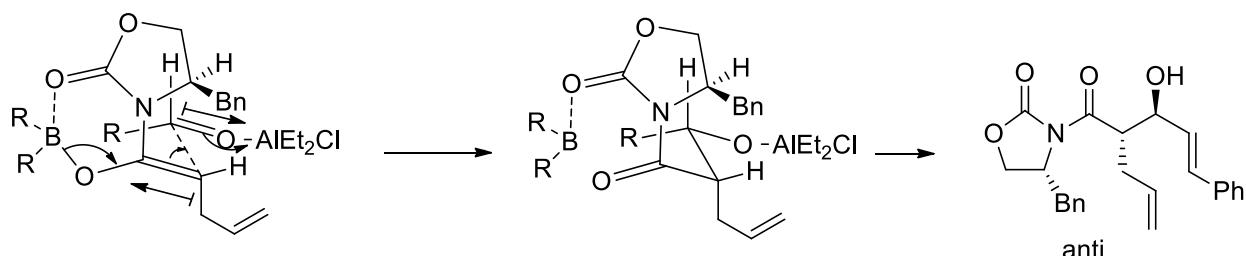
Attaque opposé à Bn (0.5 point)

géométrie Z de l'énolate (0.5 point)

R équatorial (0.5 point)

dipôles minimisés (0.5 point)

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. 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.



état de transition acyclique (1 point)

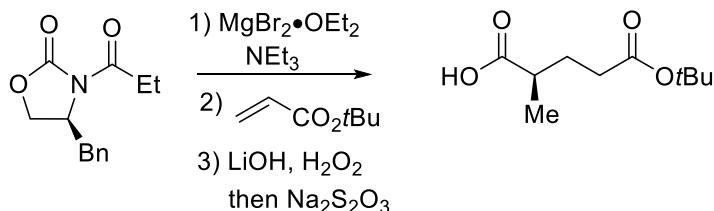
géométrie Z de l'énolate (0.5 point) Attaque opposé à Bn (0.5 point)

R pseudo équatorial (0.5 point)

dipôles minimisés (0.5 point)

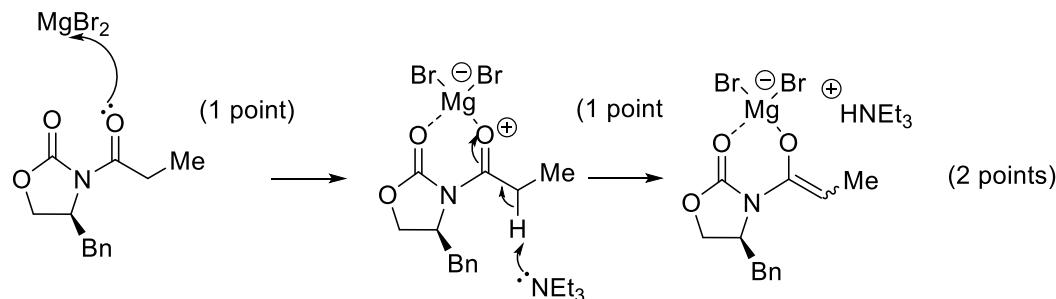
Avec AlEt<sub>2</sub>Cl comme second acide de Lewis, le bore peut rester lié à l'auxiliaire chiral. On a un état de transition non cyclique avec minimisation des dipôles via une position antipériplanaire. Le groupe R est placé de telle sorte à minimiser les interactions avec l'auxiliaire chiral (pseudo-équatoriale). L'aldéhyde attaque la face opposée au groupe Bn.

**Exercice 2 (10 points)**



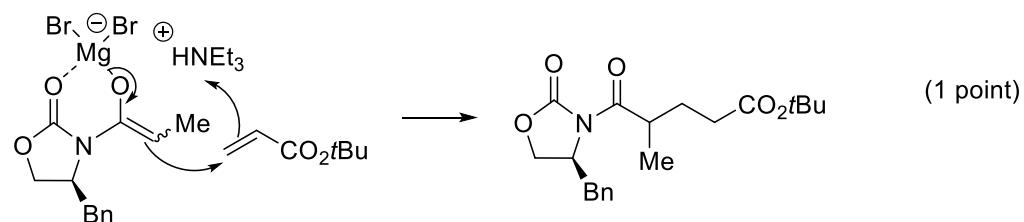
a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

1) Formation énolate



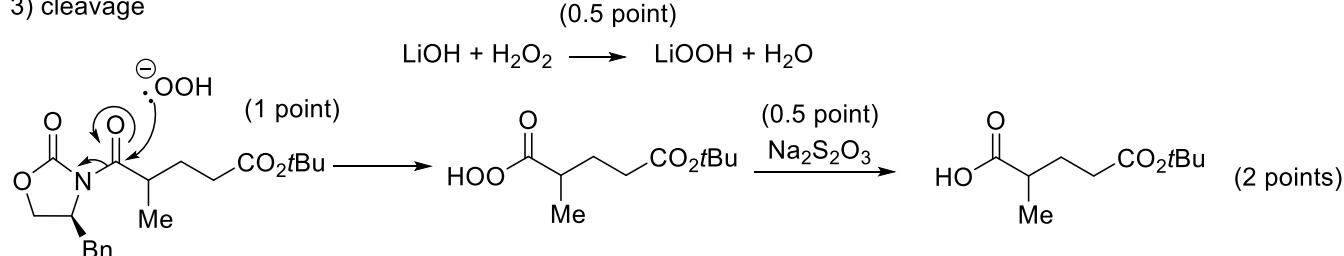
La première étape est la formation de l'énolate. La coordination du magnésium forme un chélate, qui augmente l'acidité en alpha du carbonyl. La déprotonation avec la triéthylamine est alors possible pour donner l'énolate.

2) Addition de Michael



La seconde étape est une addition de Michael. L'énolate attaque comme un nucléophile et l'énolate formé en alpha de l'ester est reprotoné par le sel d'ammonium.

3) cleavage

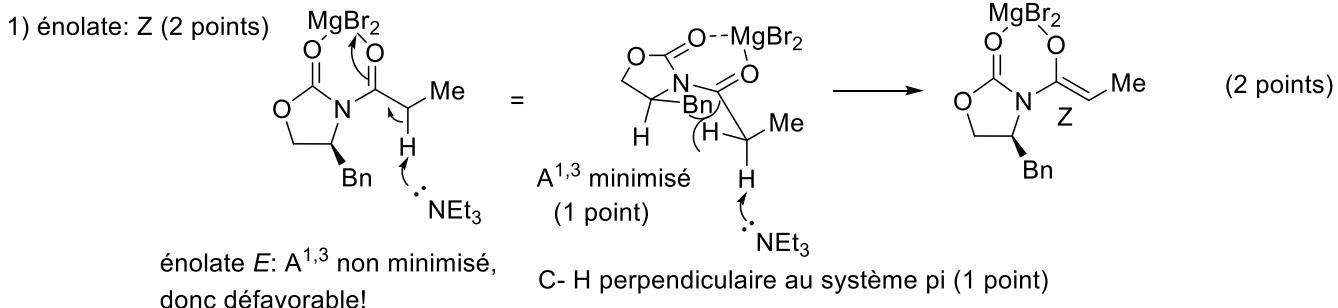


HOO<sup>-</sup>: moins basique et moins nucléophile, donc pas de racémisation et destruction de l'auxiliaire.

Dans la dernière étape, l'anion de peroxyde moins basique mais plus nucléophile est d'abord formé. Il attaque ensuite le carbonyl pour former le peracide. L'attaque sur l'autre groupe carbonyl est également possible, mais réversible avec le peroxyde, ne conduisant pas à une destruction de l'auxiliaire. Finalement, le peroxyde est réduit par Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

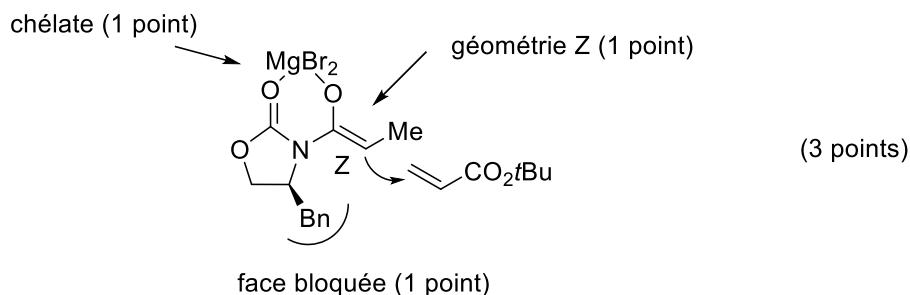
## Exercice 2 (10 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states (5 points)



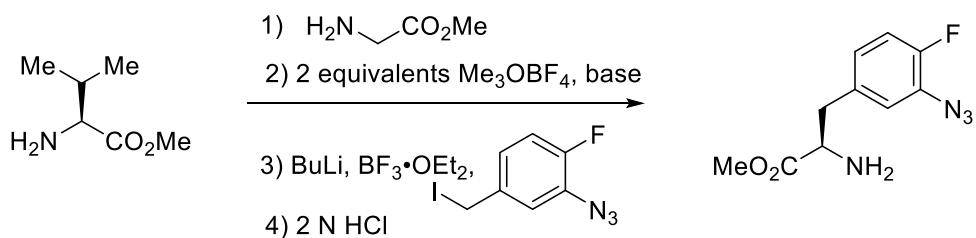
La première question de stéréochimie concerne la géométrie de l'énolate. La liaison déprotonée doit être perpendiculaire au système pi, pour permettre la superposition des orbitales. L'effet A<sup>1,3</sup> avec l'auxiliaire est minimisé, conduisant à la formation de l'énolate Z.

2) addition (3 points)

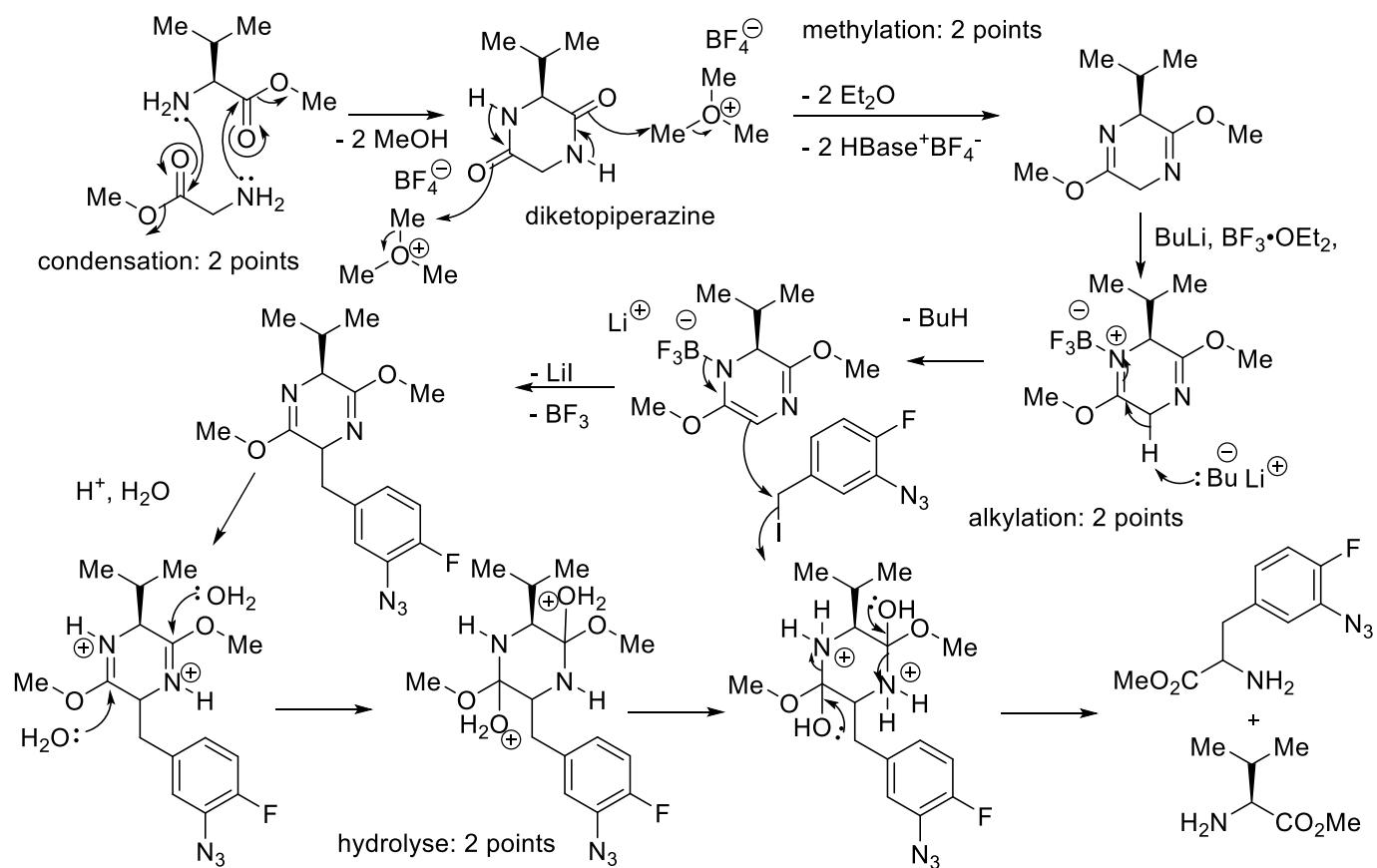


La formation d'un chélate oriente l'oxazolidinone dans l'espace. L'énolate Z est formé pour éviter les interactions A<sup>1,3</sup>. Finalement une face est bloquée par le groupe benzyle et l'électrophile attaque de la face opposée.

Exercice 3 (10 points)



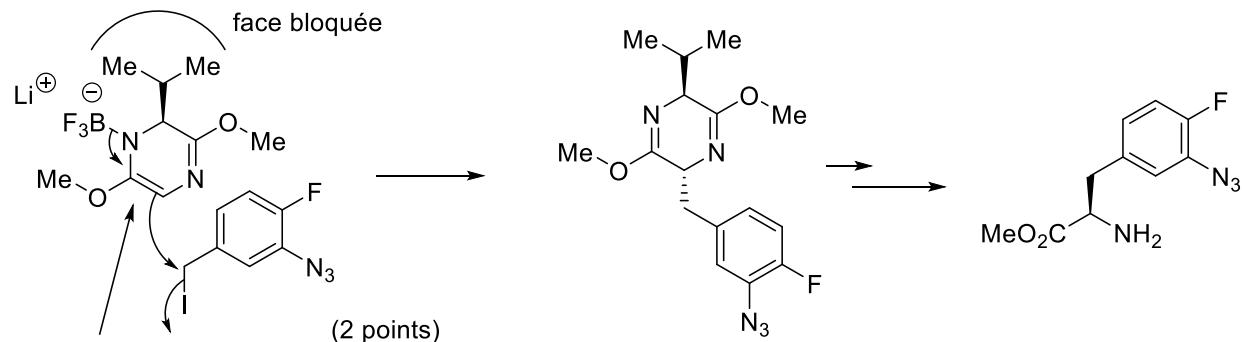
a) Proposez un mécanisme détaillé pour toutes les étapes sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism for all the steps without consideration of stereoselectivity. (8 points)



La réaction commence par une condensation d'une molécule de valine avec une molécule de glycine avec formation de deux molécules de méthanol pour former la dikétopipérazine. Les groupes amides sont ensuite alkylés par le réactif de Meerwein et la base intercepte les protons. Le trifluorure de bore coordonne ensuite l'azote pour rendre le proton plus acide et le butyl lithium déprotone pour former un énamide de bore. Le nucléophile est ensuite alkylé par une réaction  $\text{SN}^2$ . L'hydrolyse en milieu aide libère alors le produit et la valine.

**Exercice 3 (10 points)**

b) Proposez un(des modèles en 3 dimensions pour le/les état(s) de transition pour la/les étapes déterminante(s) pour la stéréosélectivité. Justifiez la sélectivité observée en vous basant sur vos modèles. Propose three-dimensional model(s) for the transition state(s) in stereodetermining step(s). Justify the observed selectivity based on the analysis of your proposed models. (2 points)

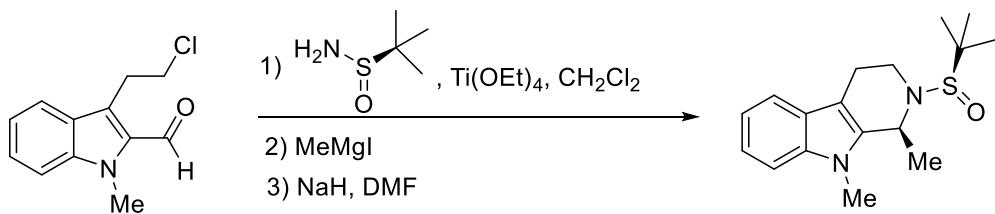


4 centres SP<sup>2</sup> = planaire

L'étape clé pour la détermination de la stéréosélectivité est l'alkylation de l'énolate. Le cycle à 6 contient 4 centres SP<sup>2</sup> et est donc pratiquement planaire. L'électrophile attaque de la face opposée au groupe isopropyle.

## Série 7- Chemistry of Nitrogen

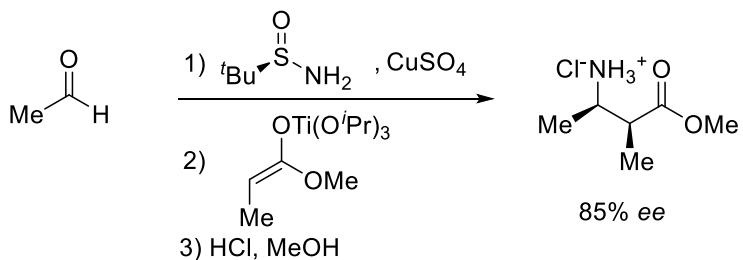
### Exercice 1: Imine (question d'examen 2016)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé pour chaque étape ou cela est nécessaire. Justifiez pourquoi votre état de transition est favorisé par rapport aux autres possibilités. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed product for each step when necessary. Justify why the chosen transition state is favored in comparison to others. (5 points)

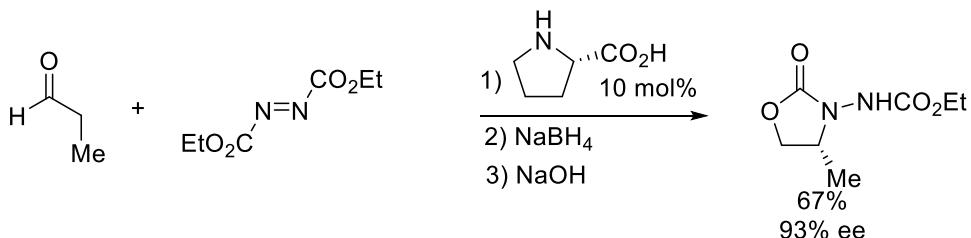
### Exercice 2: Imine (question d'examen 2013)



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

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)

### Exercice 3 (question d'examen 2014)

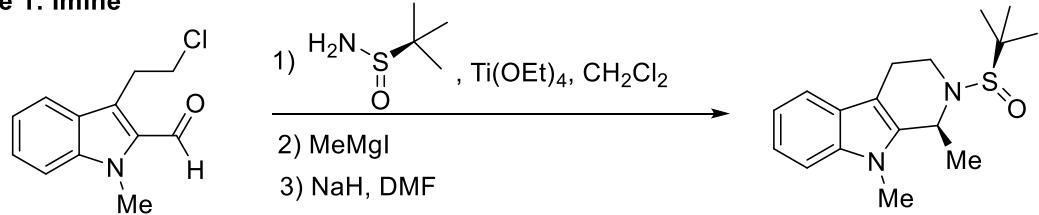


a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

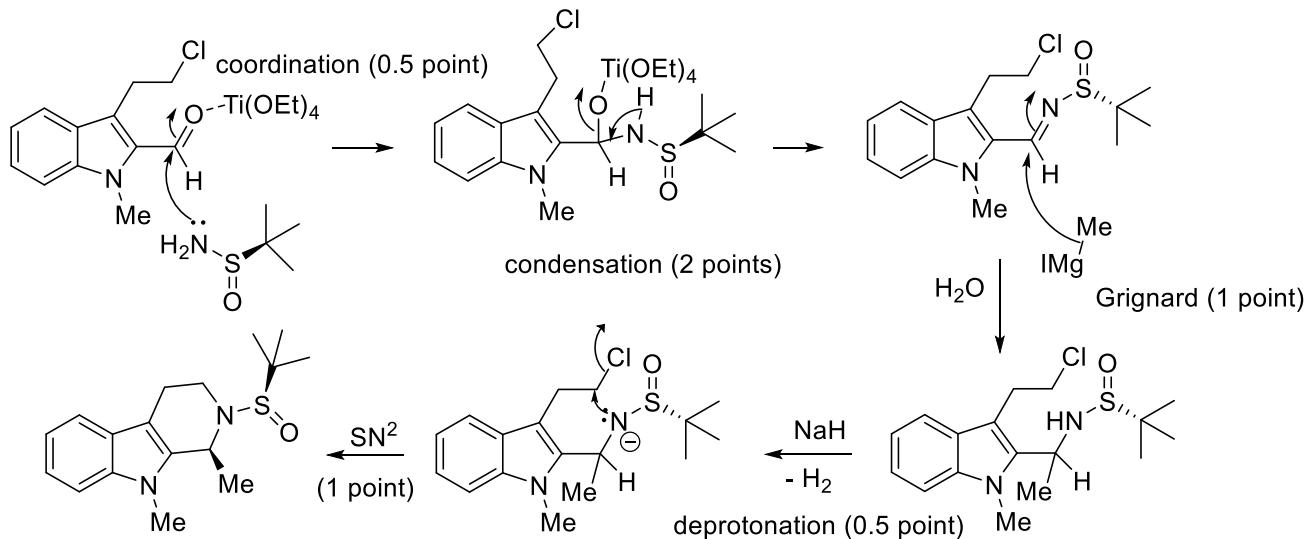
b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés. /Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models. (5 points)

## Série 7-Solutions- Aldol and Chemistry of Nitrogen

### Exercice 1: Imine

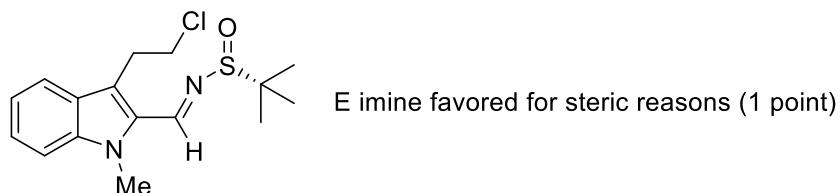


a) Proposez un mécanisme détaillé pour la réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

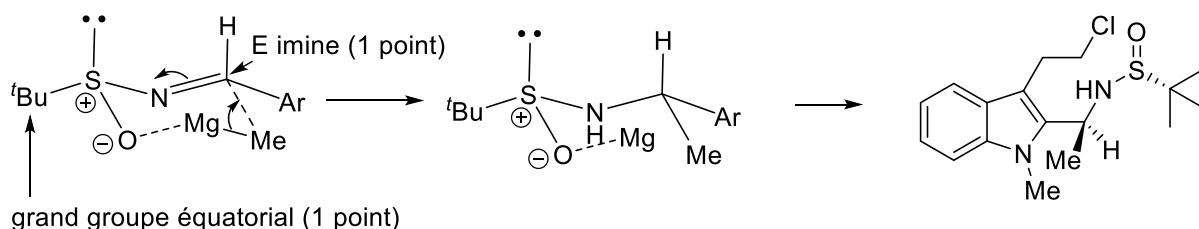


La première étape est une condensation pour former l'imine, l'aldéhyde étant activé par le titane. Le Grignard s'additionne ensuite sur l'imine pour donner une sulfonamide. La sulfonamide est déprotonée par le NaH, ce qui permet une réaction  $SN^2$  intramoléculaire.

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés pour les états de transitions conduisant au produit observé pour chaque étape ou cela est nécessaire. Justifiez pourquoi votre état de transition est favorisé par rapport aux autres possibilités. Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models of the transition states leading to the observed product for each step when necessary. Justify why the chosen transition state is favored in comparison to others. (5 points)



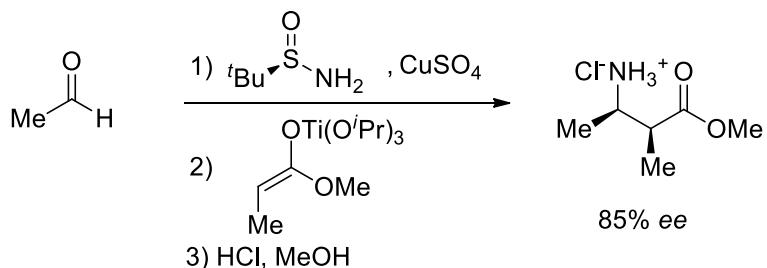
chaise (2 points)



La formation de l'imine E est favorisée pour des raisons stériques. On a ensuite un état de transition à 6 atomes en chaise incluant le Grignard. L'imine à une géométrie E et le plus grand groupe ( $t$ Bu) de l'auxiliaire va en position équatoriale.

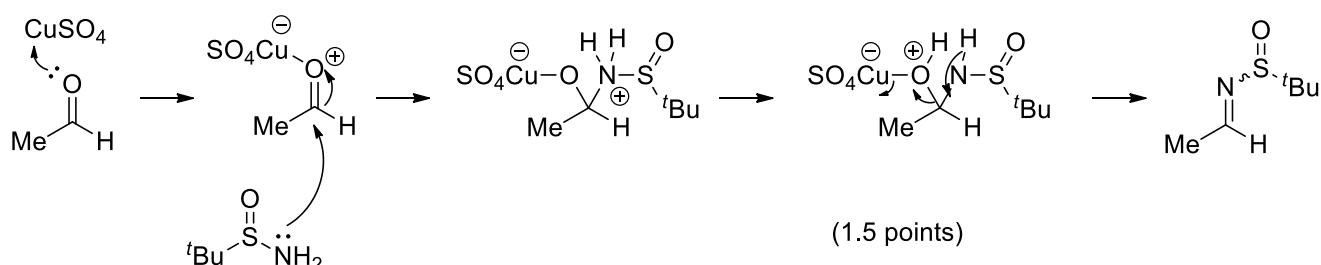
## Série 7-Solutions- Aldol and Chemistry of Nitrogen

## Exercice 2: Imine (question d'examen)



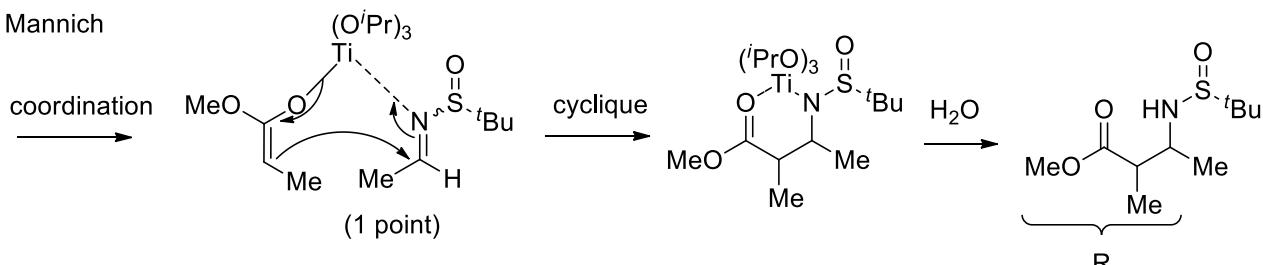
1) Donnez un mécanisme détaillé pour les 3 étapes sans considération de stéréochimie. ( 4 points)

### a) Formation de l'imine



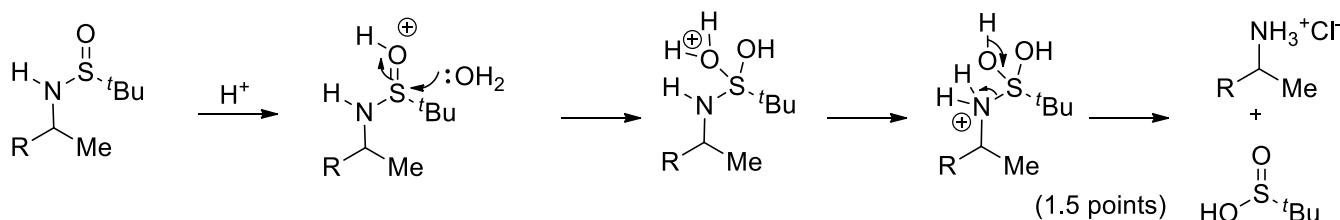
La première étape est une condensation classique entre une amine et un carbonyle. A cause de la nucléophilicité faible de la sulfonyl amine, une acide de Lewis à base de cuivre est nécessaire pour promouvoir la formation de l'imine. (1.5 points)

## 2) Mannich



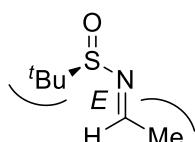
La deuxième étape est une attaque nucléophile de l'énolate sur l'imine activée par le titane. Le titane est capable de coordonner l'énolate et l'imine pour donner un état de transition cyclique à 6 atomes. A la fin les intermédiaires organométalliques sont hydrolysés par l'eau. ( 1 point)

### 3) Hydrolyse



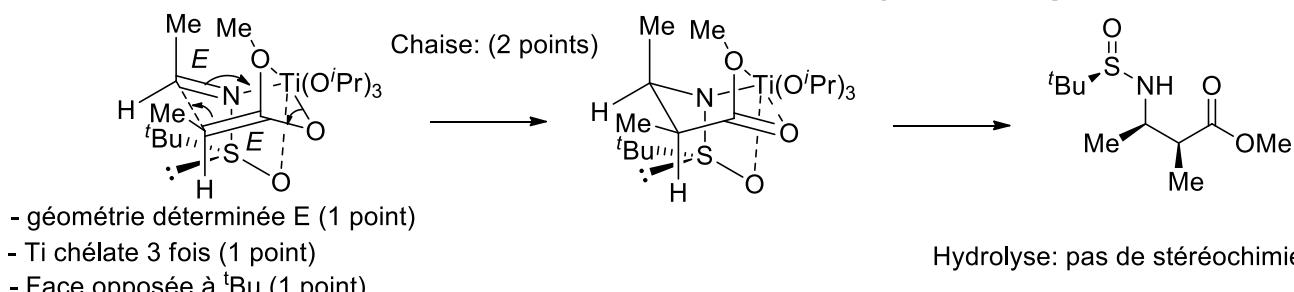
La dernière étape est l'hydrolyse de l'auxiliaire chiral en milieu acide. (1.5 points)

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)



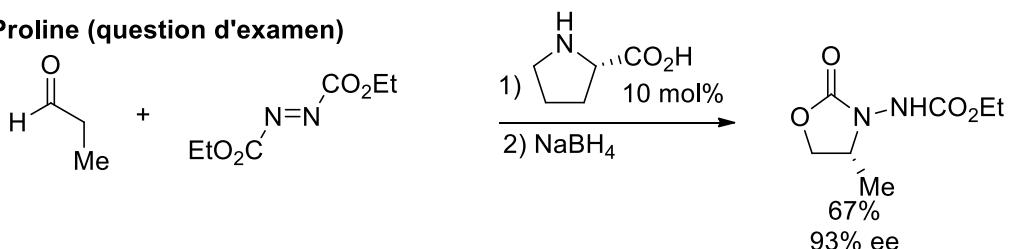
Lors de la formation de l'imine, la géométrie *E* est favorisée, pour éviter les interactions stériques avec le plus grand groupe du carbonyle (Me). (1 point)

## Série 6-Solutions- Aldol and Chemistry of Nitrogen



Pour l'attaque sur l'imine, l'imine est activée par Ti, qui coordonne également l'énolate et l'oxygène de l'auxiliaire chiral pour former un cycle à 6 en forme de chaise. Le positionnement des groupes Me et H est donné par la géométrie de l'imine. L'attaque de l'énolate prend place sur la face opposée au grand groupe <sup>t</sup>Bu . (5 points)

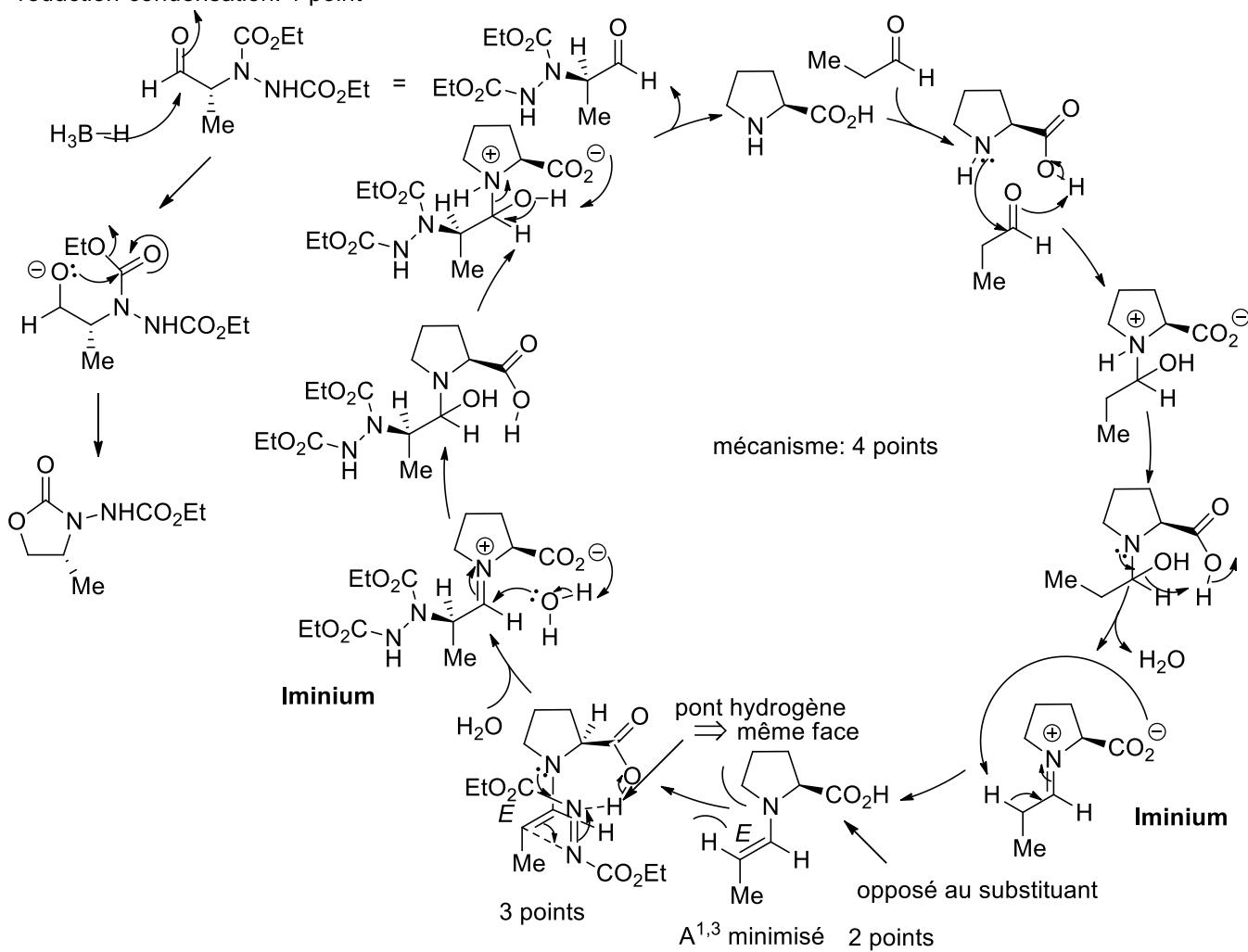
### Exercice 3: Proline (question d'examen)



a) Proposez un mécanisme détaillé pour cette réaction sans considération de stéréosélectivité. /Propose a detailed mechanism without consideration of stereoselectivity. (5 points)

b) Discutez les problèmes de stéréosélectivité en utilisant des modèles en 3 dimensions appropriés./Discuss the stereoselectivity using three-dimensional models. (5 points)

réduction-condensation: 1 point



## Série 7-Solutions- Aldol and Chemistry of Nitrogen

1) Cette réaction est très similaire à une aldol catalysée par la proline, mais l'électrophile est un azodicarboxylate 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 l'azodicarboxylate 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 (4 points). Le produit formé est alors réduit par  $\text{NaBH}_4$  et l'addition-élimination de l'oxygène sur le carbamate finalement donne le produit final (1 point)

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<sup>1,3</sup>. 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 l'azodicarboxylate sur la même face. A ce moment, la position des substituants est donnée: le groupe méthyle par la géométrie *E* de l'énamine et les groupes esters par la structure de l'azodicarboxylate. 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)