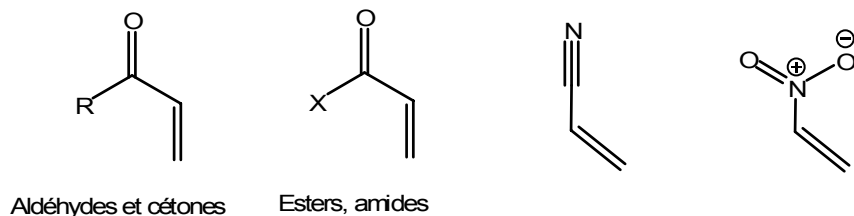
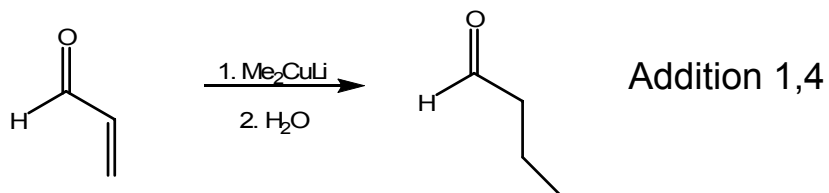
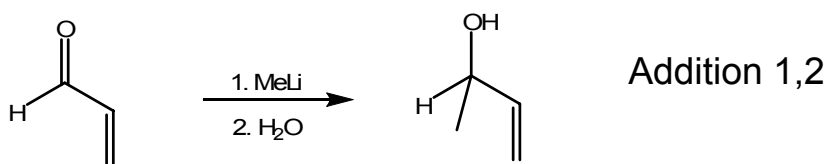


Chapitre 2. Addition sur les systèmes conjugués.

Systèmes conjugués



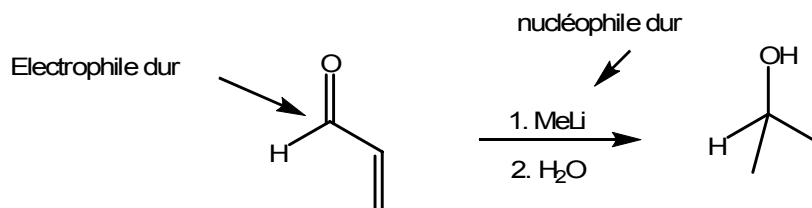
Comment expliquer le résultat suivant ?



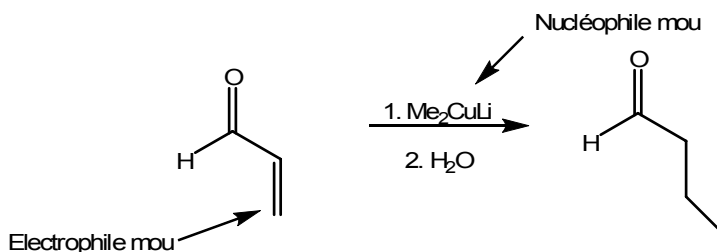
Dans l'exemple précédent, il n'y a aucun facteur stérique qui puisse expliquer une telle différence de sélectivité. Il faut donc introduire un nouveau concept de réactivité.

Concept dur et mou ou HSAB : hard and soft acids and bases

Dur reagit avec dur...



... et mou avec mou.



Principales caractéristiques

Polarisabilité : c'est la capacité de déformation d'un nuage électronique lorsqu'il est soumis à un champ électrique provoqué par l'approche d'un atome ou d'un ion.

Dur = peu polarisable / Mou = polarisable

Nucléophiles (bases) dur : petit, charge concentrée, électrons près du noyau, HOMO basse énergie : OH^- , RO^- , Cl^- , F^- , H_2O , RMgBr , RLi ;

Nucléophile mou : gros, charge dispersée ou neutre, HOMO de haute énergie : charge négative délocalisée, I^- , RS^- , RSe^- , R_3P , alcène, noyau aromatiques.

Electrophile dur : petit, charge concentrée, LUMO haute énergie :

H^+ , BF_3 , BCl_3 , Li^+ , Na^+ , K^+ , R_3O^+ ,...

Electrophile mou : gros, charge dispersée ou neutre, LUMO de basse énergie. BH_3 , Br_2 , I_2 , R-Br , R-I , $\text{RSO}_3\text{R}'$,...

Petite explication orbitalaire : l'équation de Klopman-Salem

$$\Delta E = \Delta E_1 + \Delta E_2 + \Delta E_3$$

$\Delta 1$ = répulsions électroniques dues à l'interaction entre les orbitales remplies, toujours positif

$\Delta 2$ = interactions électrostatiques (attraction ou répulsion) entre des espèces chargées ou fortement polarisées.

$\Delta 3$ = interactions HOMO-LUMO

$$\Delta E = -\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2 \left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}$$

q_a et q_b populations d'électrons dans les orbitales atomiques a et b

β et S intégrales de résonance et de recouvrement

Q_k et Q_l charges totales sur les atomes k et l

ϵ constante diélectrique locale

R_{kl} distance entre les atomes k et l

c_{ra} coefficient de l'orbitale atomique a dans l'orbitale moléculaire r

c_{sb} coefficient de l'orbitale atomique b dans l'orbitale moléculaire s

E_r énergie de l'orbitale moléculaire r

E_s énergie de l'orbitale moléculaire s

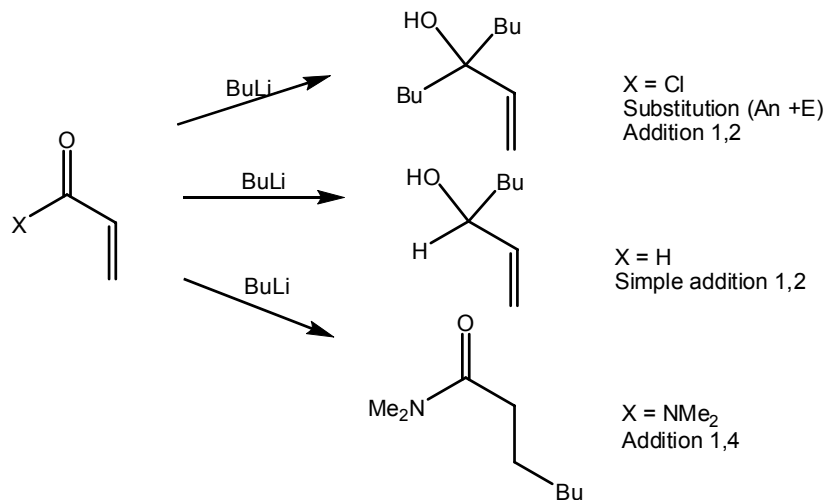
Extrait du rapport de master de Myriam April, Université de Sherbrooke, 2007

Quand dur réagit avec dur, ce sont des espèces chargées ou fortement polarisées qui réagissent. Les interactions électrostatiques sont importantes et ainsi c'est le terme $\Delta 2$ qui devient important.

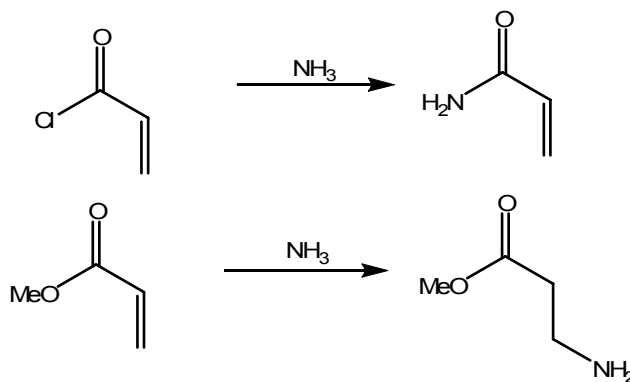
Quand mou réagit avec mou, ce sont les interactions HOMO-LUMO qui dominent et ainsi le terme $\Delta 3$ devient important.

Differents exemples de sélectivité.

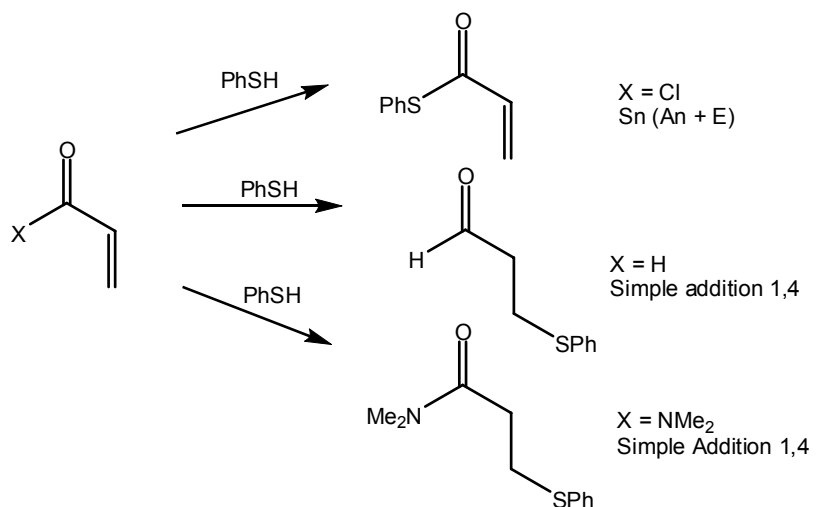
Addition d'un nucléophile dur.

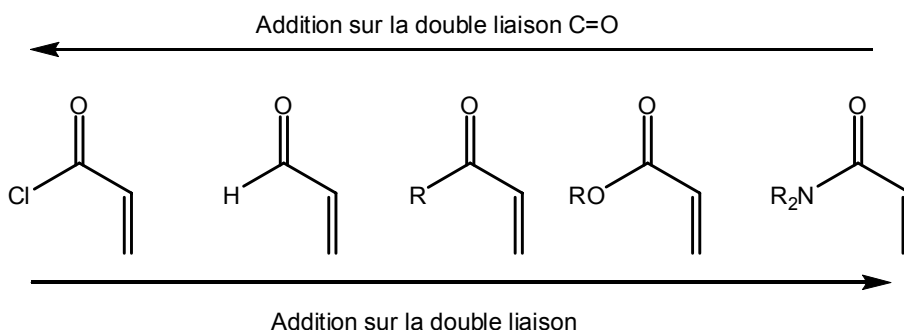


Cas de NH_3



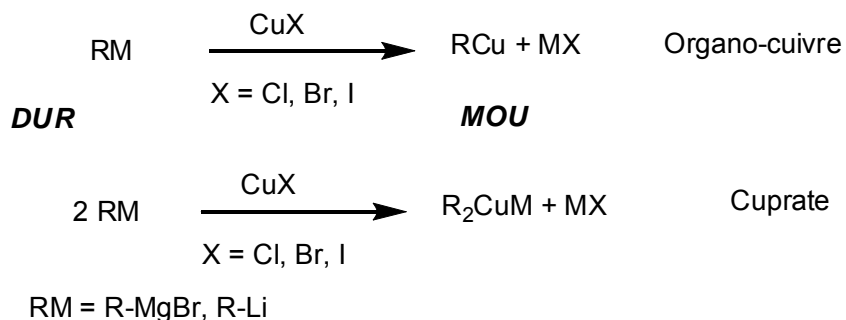
Addition d'un nucléophile mou : les thiols.





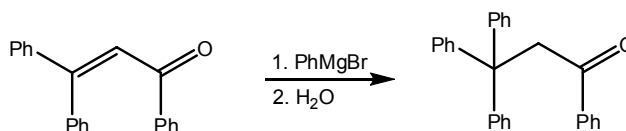
Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.

Les cuprates : organométalliques mous préparés à partir d'organométalliques durs.

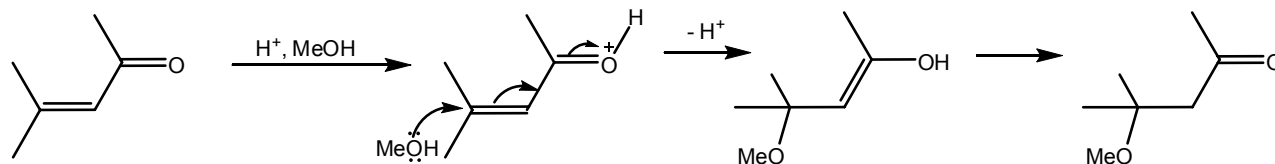


Autres facteurs influents sur la sélectivité:

L'encombrement stérique



L'activation des énones et énales avec des acides de Lewis



La protonation du carbonyle active celui-ci et rend la double liaison encore ⁵ plus électrophilique. MeOH peut aussi s'additionner en 1,2, mais cette addition est réversible au contraire de l'addition 1,4

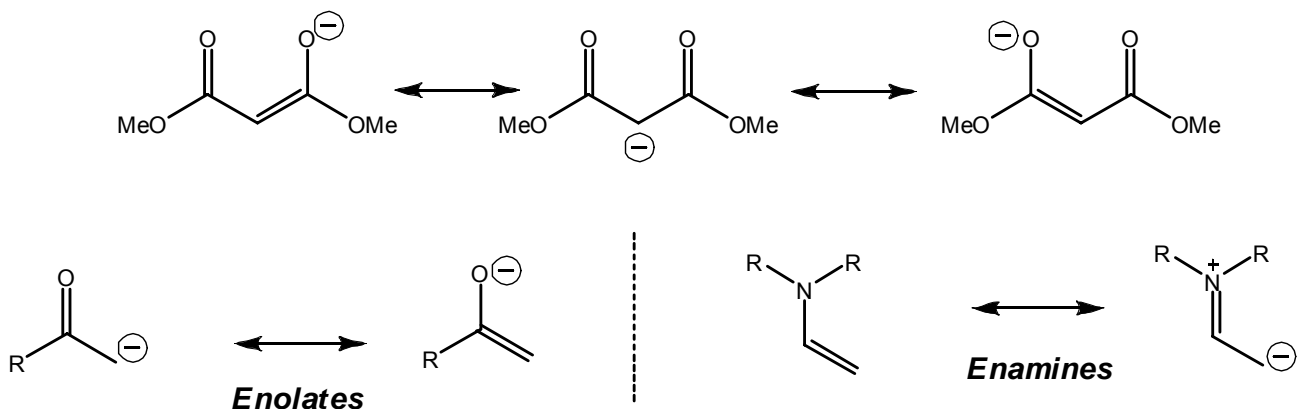
Pour conclure...

-Les additions conjuguées sont des additions de nucléophiles mous (bases moles) sur la double liaison des dérivés carbonylés α,β insaturés (électrophile mou)

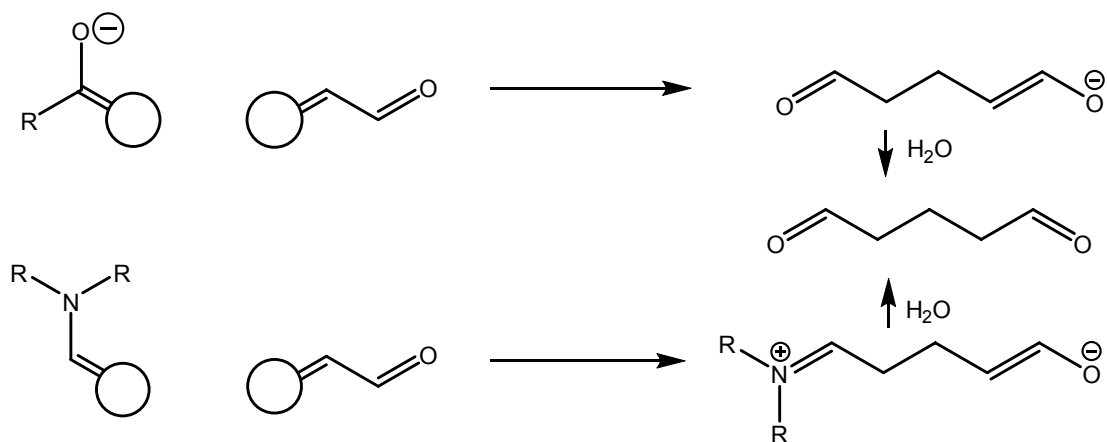
-Le concept de dur/mou est limité aux énals et énones; la réactivité du système conjugué doit toujours être prise en compte. Par exemple, un chlorure d'acide est très réactifs et tous les nucléophiles (durs ou mous) réagiront avec ce groupe plutôt qu'avec la double liaison.

-De même, l'encombrement stérique et la présence de catalyseur changent considérablement la réactivité du système conjugué.

Les énolates sont des nucléophiles mous

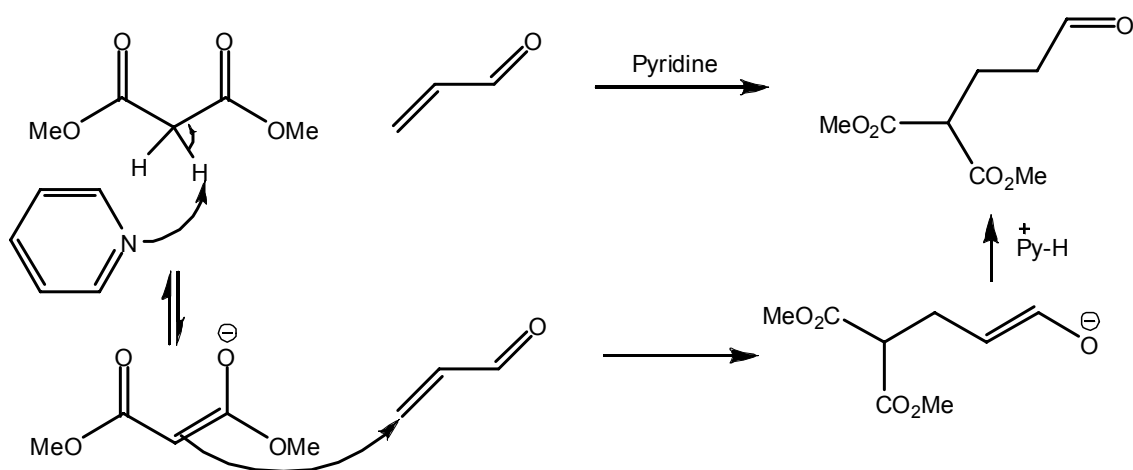


La délocalisation de la charge négative rend l'atome de carbone plus mou et l'atome d'oxygène (ou d'azote) plus dur.



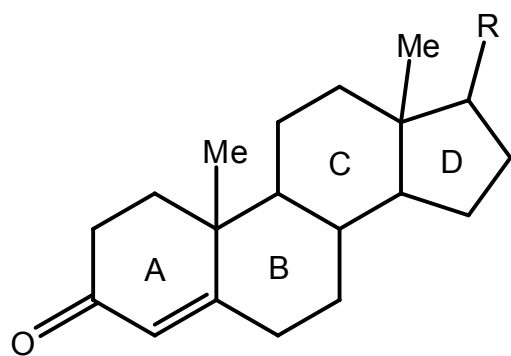
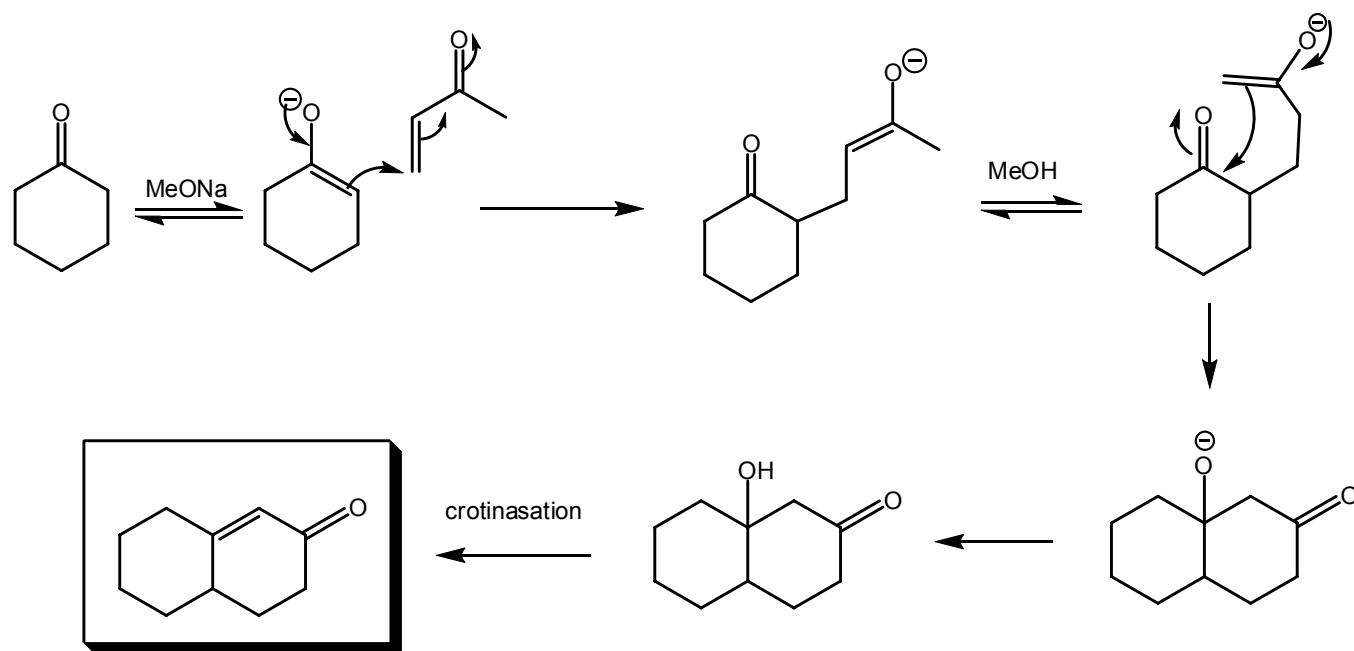
D'un point de vue orbitalaire, il s'agit encore d'une interaction gros lobe/gros lobe

Un exemple particulier de d'addition conjuguée : l'addition de Michael.



Les composés α,β insaturés sont des accepteurs de Michael. Les additions 1,4 sont généralement appelées addition de Michael.

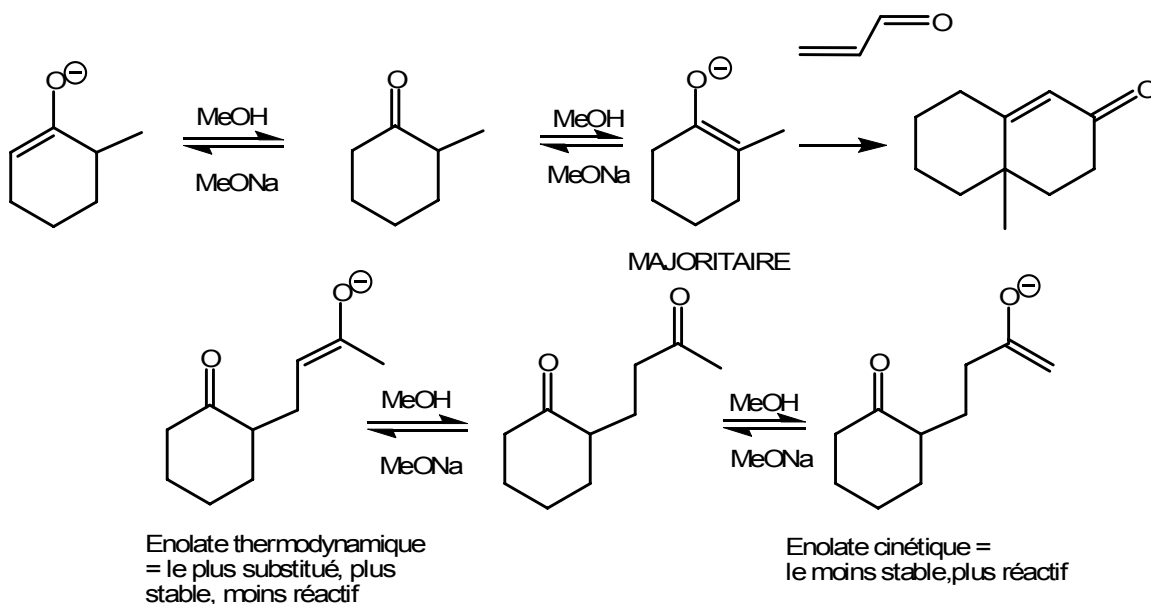
Une application particulière : la construction des polycycles avec l'annélation de Robinson



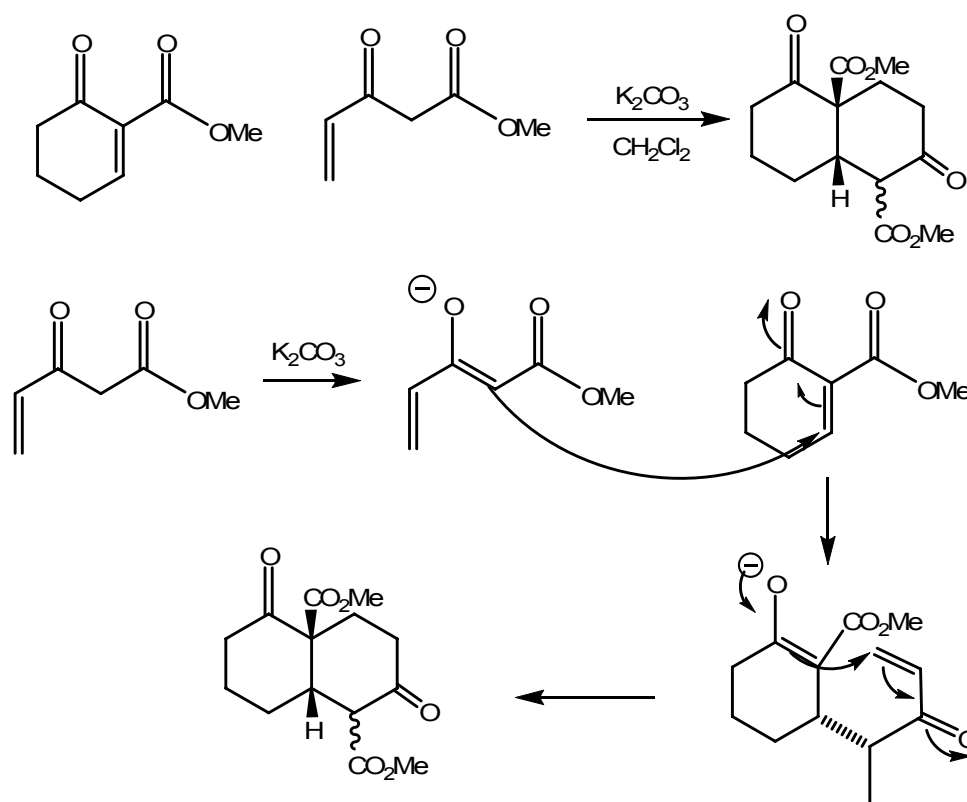
Motif des steroïdes

On se sert de l'annélation de Robinson pour construire les cycles A et B des stéroïdes.

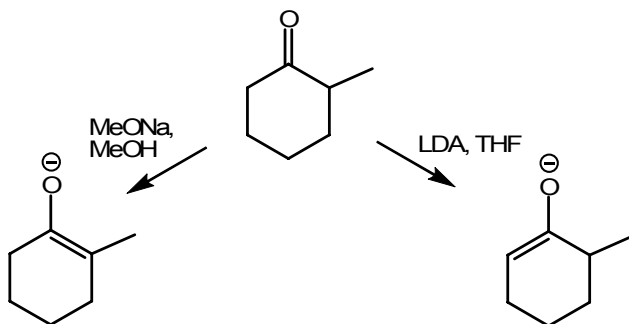
Dans un solvant protique et en presence d'une source de protons (même en petite quantité), la formation d'énolates est réversible.



Une variante : la double addition de Michael



Chapitre 3 : La formation des enolates



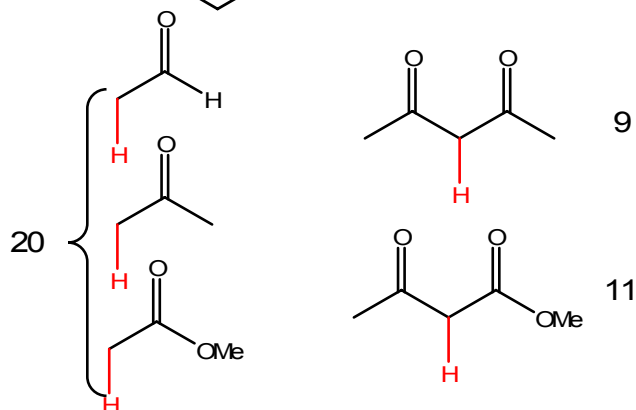
Quelques valeurs de pKa de base

Alkyl-Li 45 a 50

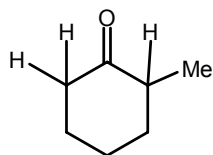
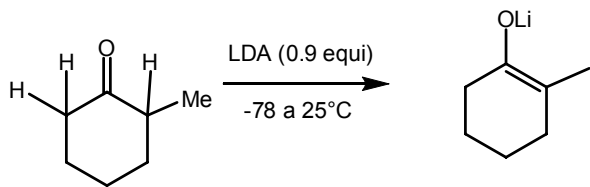
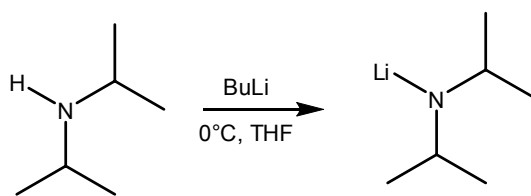
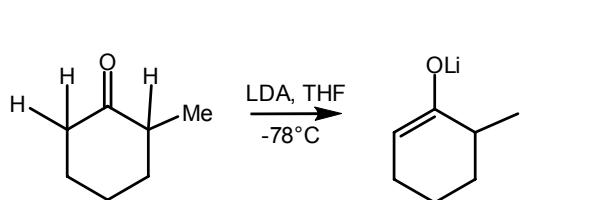
NaNH₂ 37, LDA 35,

MeONa 16, OH⁻ 15.7

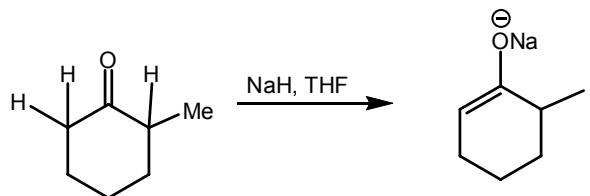
CO₃²⁻ 10



Plus la charge de l'enolate peut être délocalisée, plus le proton est acide.



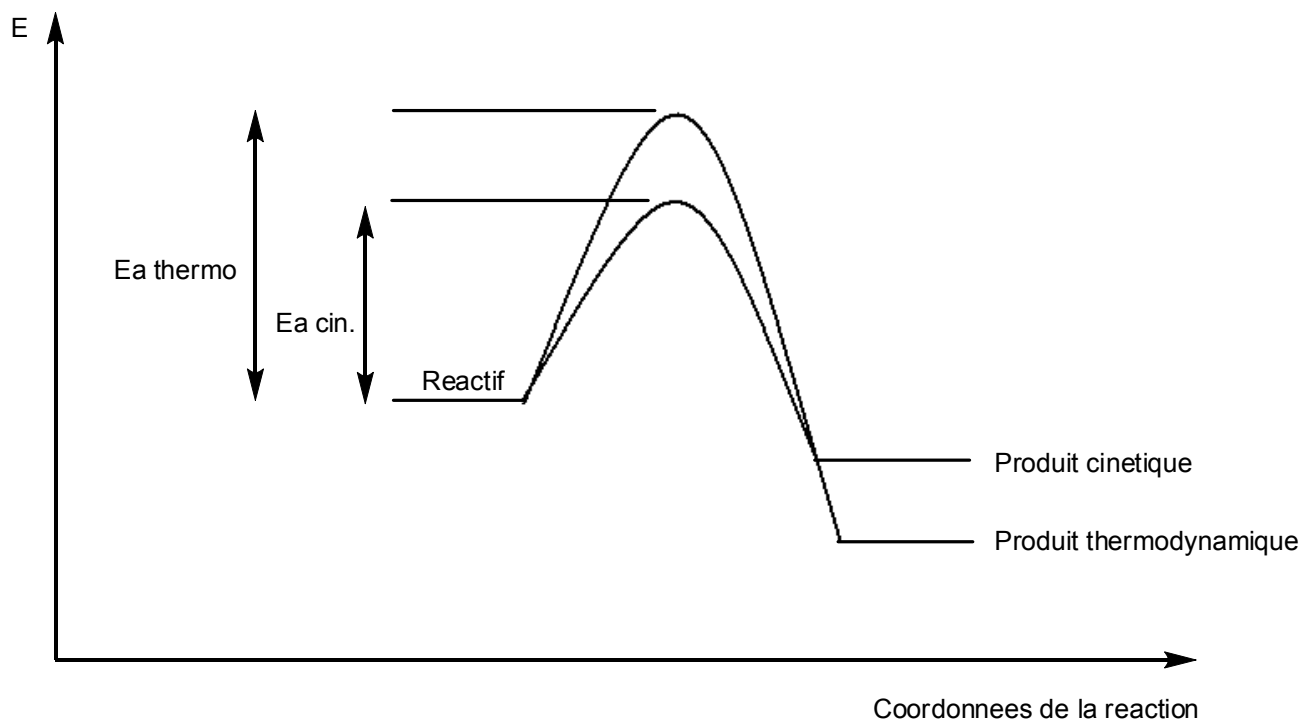
Les 0.1 equi. restants servent de source de proton



Les hydrures sont suffisamment petits pour déprotoner des sites encombrés.

Le choix de la base, la température et la quantité introduite sont les facteurs déterminants pour la formation de l'enolate.

Quelle difference cela fait-il en terme d'energie ?



Produit cinétique : l'énergie d'activation est petite. Le produit cinétique se forme plus rapidement.

Produit thermodynamique : l'énergie d'activation est plus grande. Il faut donc apporter plus d'énergie et il se forme plus lentement.

Le produit cinétique possède une énergie relative plus élevée que celle du produit thermodynamique : il est donc moins stable mais il est aussi plus réactif.

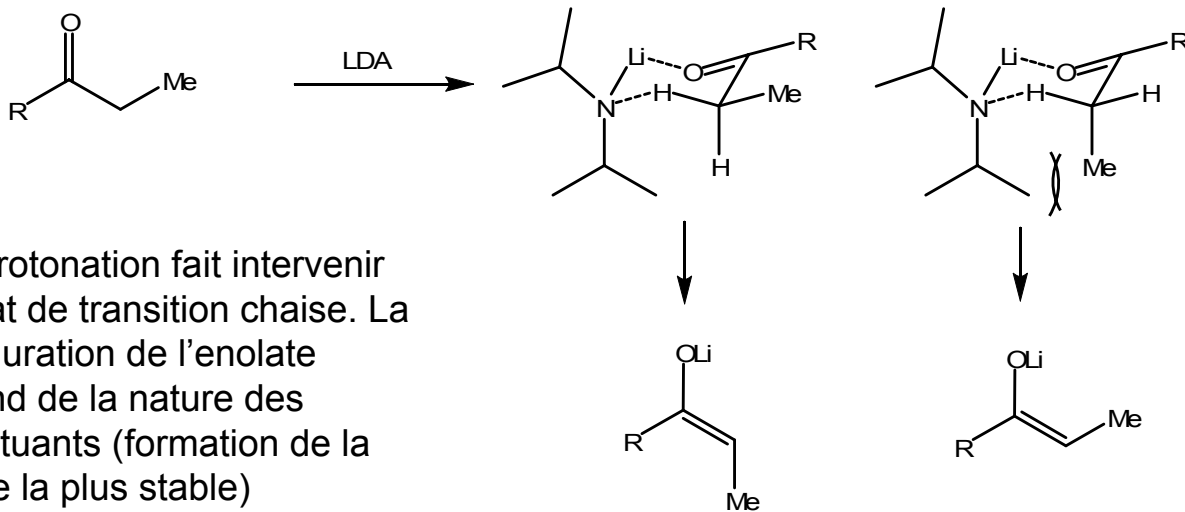
Pour les énolates :

-Conditions cinétiques : base forte, basse température, excès de base; solvant aprotique.

-Conditions thermodynamiques : bases faibles, température de la pièce ou chauffage, base en défaut; solvant protique. On les appelle aussi conditions équilibrantes.

Le controle stérique : configuration de l'énolate

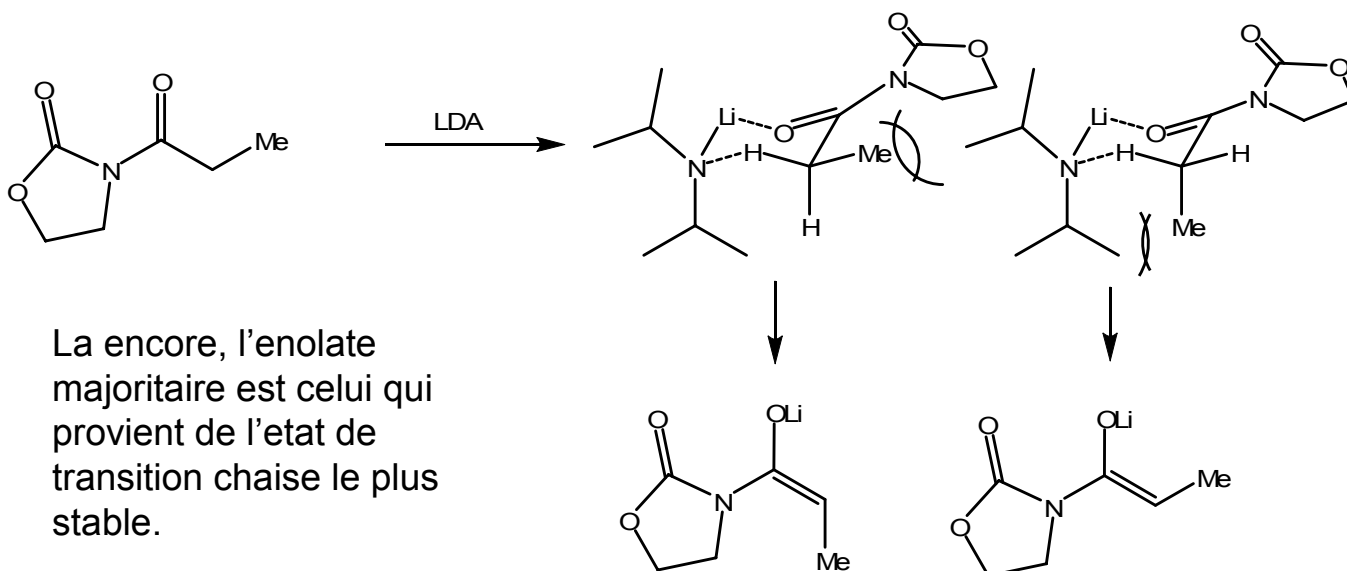
1er cas : le groupement R est peu encombré



Enolate E : major

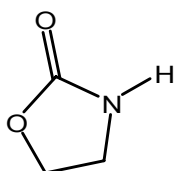
Enolate Z : minor

2eme cas : le groupement R est volumineux



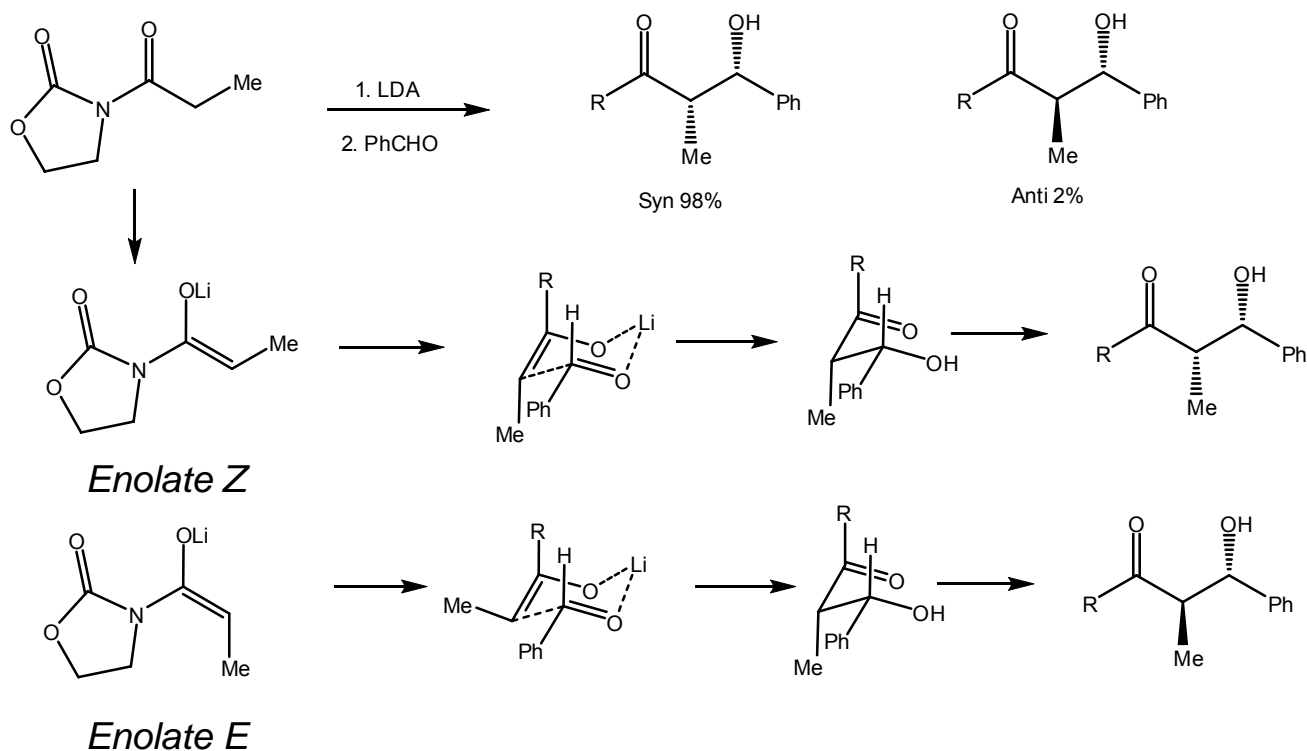
Enolate E : minor.

Enolate Z : major

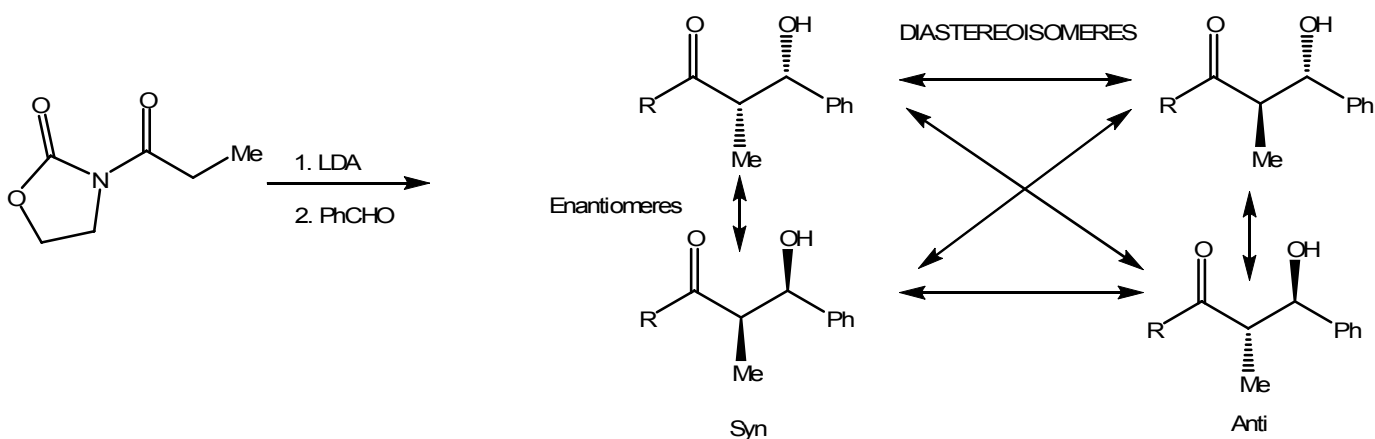


Oxazolidinone

Comment ces différents enolates s'additionnent-ils sur les aldehydes ?

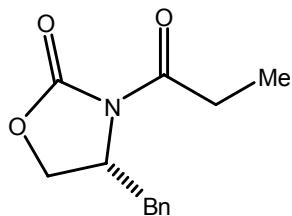


La réaction d'aldolisation est diastereoselective, mais pas enantioselective !

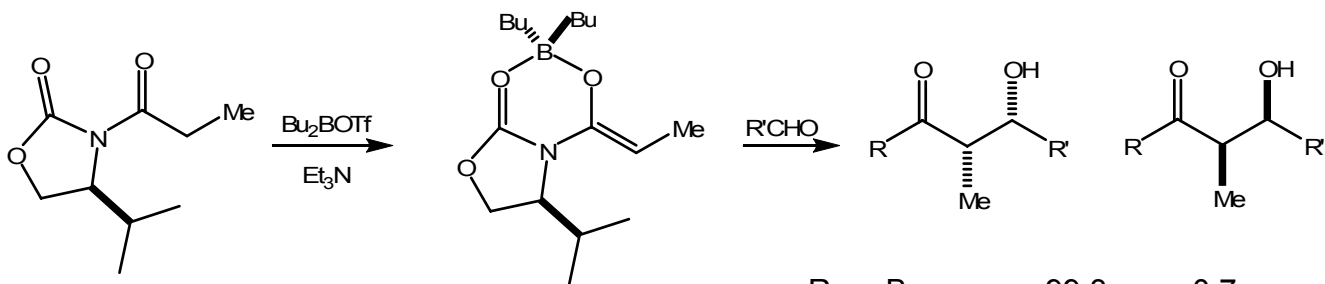


Chaque diastereoisomeres est en fait un melange 50/50 de deux enantiomeres. Pour rendre cette réaction énantioselective, il faut utiliser un *auxiliaire chiral*.

Remede : les auxiliaires chiraux comme les oxazolidinones chirales d'Evans.

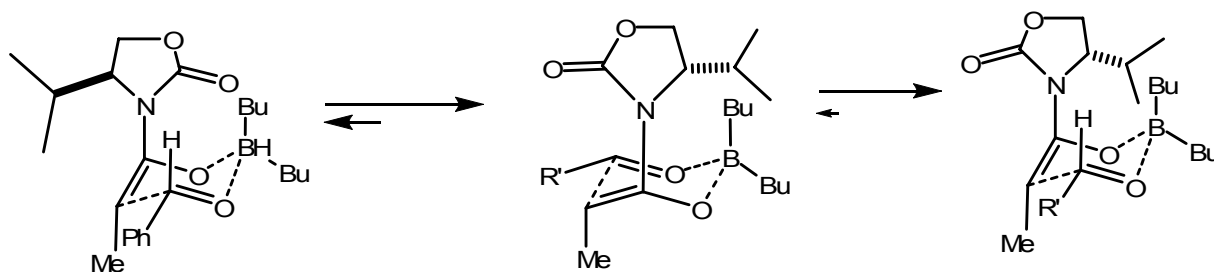


La réaction d'aldolisation est maintenant énantiosélective



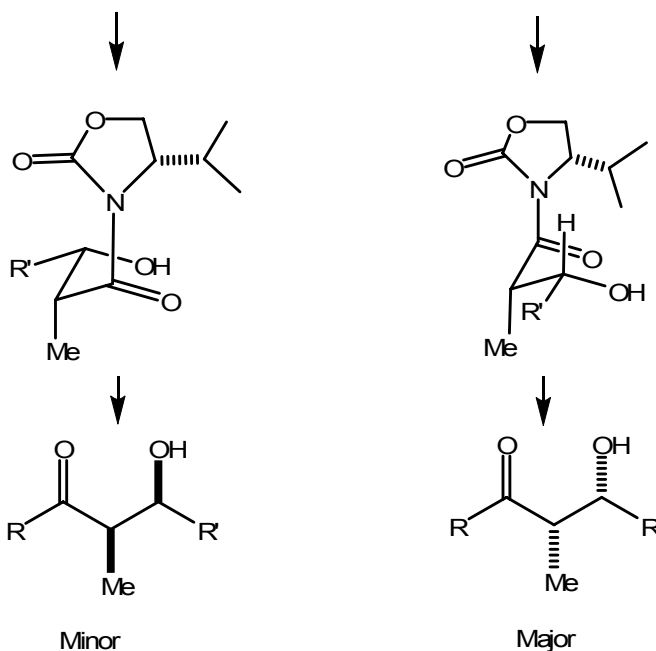
R = nBu	99.3	0.7
R = iPr	99.8	0.2
R = Ph	>99.8	<0.2

L'acide de Lewis, ici Bu_2BOTf , se complexe sur les deux carbonyles. L'hydrogène en α du carbonyle devient alors très acide et est facilement déprotoné par Et_3N . On forme un énolate dont l'oxygène est maintenant lié au bore par déplacement du triflate (excellent groupe partant).

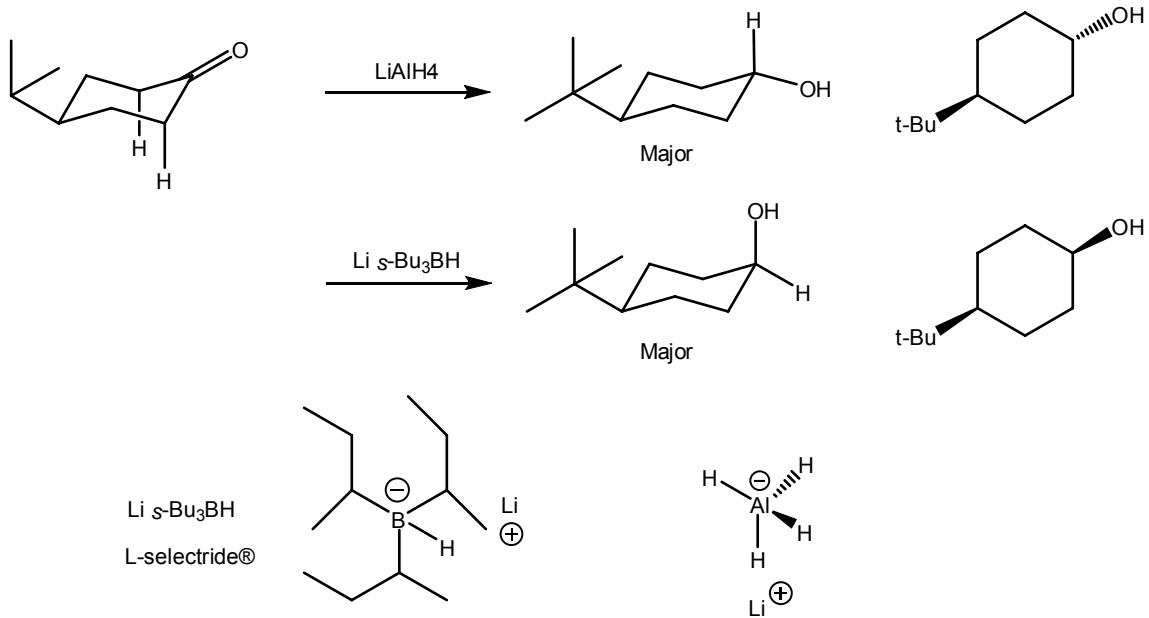


Seule l'une des deux faces est accessible car l'autre face est bloquée par l'isopropyle.

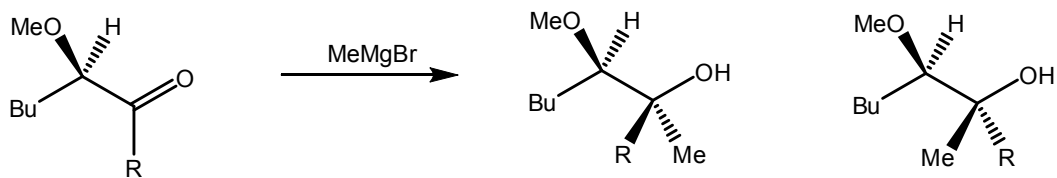
Les produits anti ne sont pas observés !



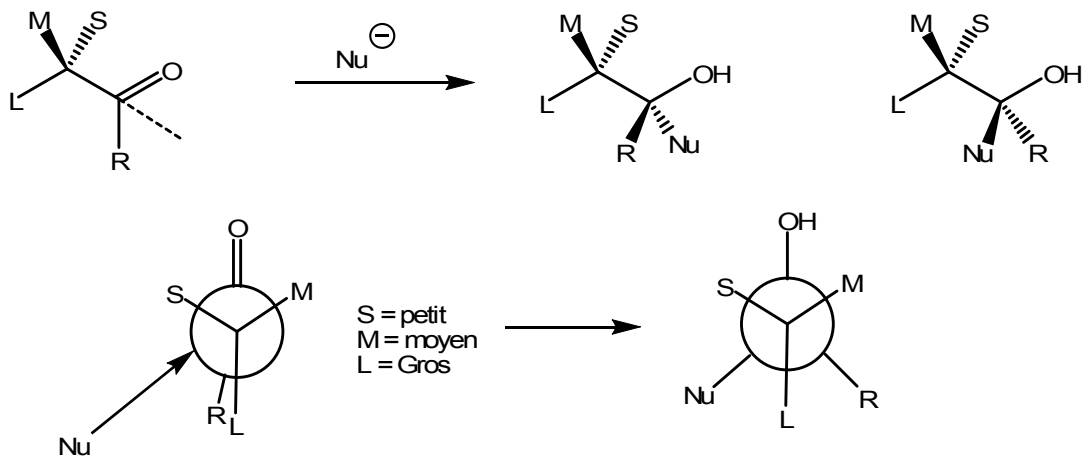
Chapitre 4 : reaction d'addition sur un carbonyle.



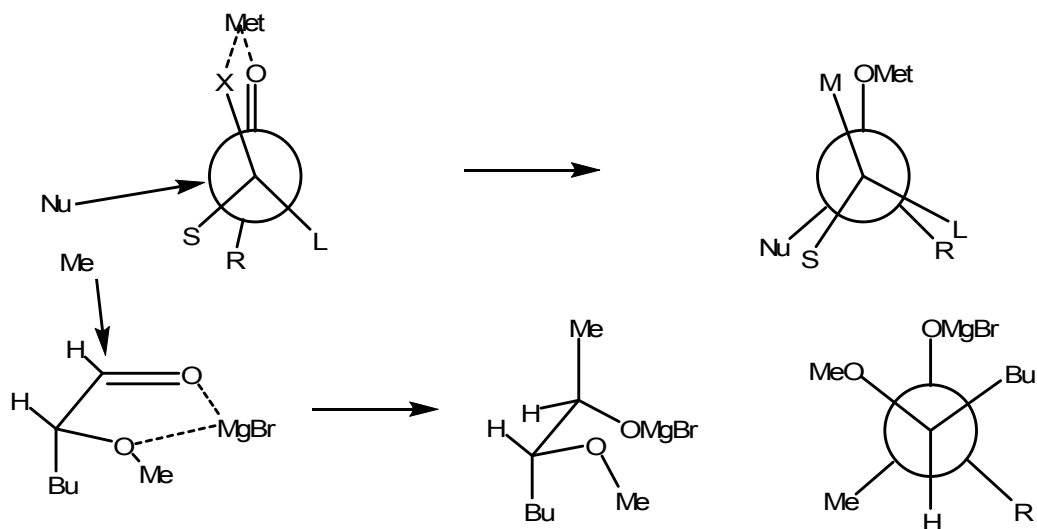
Addition sur des carbonyles asymétriques : le modèle de Cram non-chélaté.



Ce modèle est toutefois peu fiable et n'explique pas de nombreuses sélectivités.



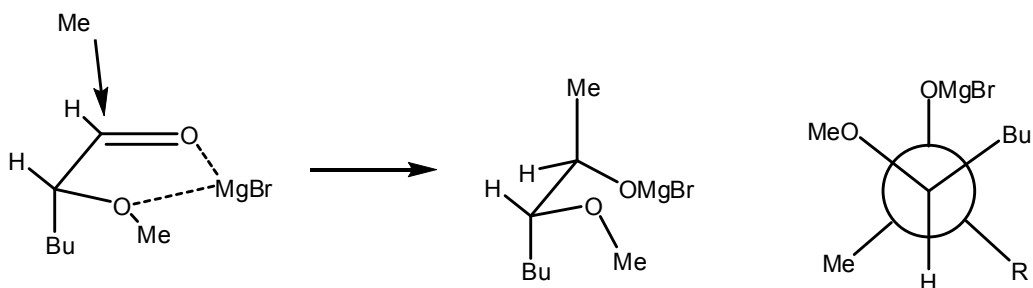
Un modèle plus précis : le Cram chélaté.



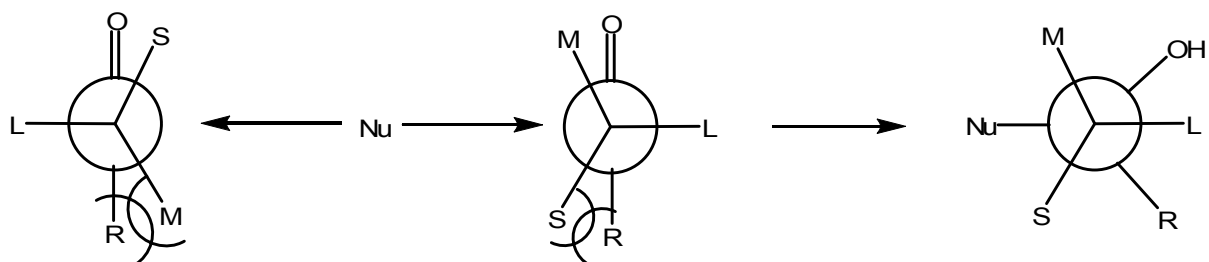
X = -OR, -NR₂, -SR

Met = Zn²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Ti⁴⁺, Ce³⁺, Mn²⁺, Cu²⁺

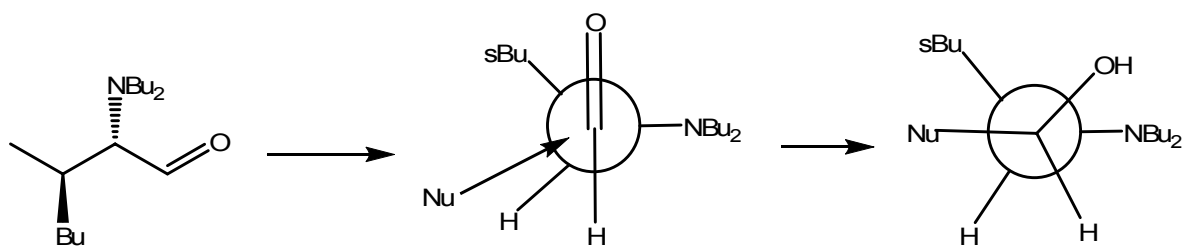
Cations peu chélatants: Li⁺, Na⁺, K⁺



En se coordonnant au carbonyle et à l'hétéroatome, le métal impose une conformation particulière au composé. L'approche du nucléophile se fait alors par la face la moins encombrées.



Le groupement le plus large est perpendiculaire : au carbonyle. Cela s'explique par l'interaction entre la σ de la liaison C-L et la π^* de la double liaison C=O. Si L'un des groupements possède un hétéroatome électroattracteur, c'est celui-ci qui sera pris comme Large.



Les oxazolidinones d'Evans sont des outils importants dans la synthèse des polypropionates, un motif abondant dans de nombreux composés naturels biologiquement actifs.