

SOMMAIRE

1. Principes
2. Notion de sélectivité
3. Diastéréosélectivité et énantiosélectivité des réactions d'addition
4. Additions nucléophiles sur des aldéhydes ou cétones et imines chirales (modèles de diastéréosélection)

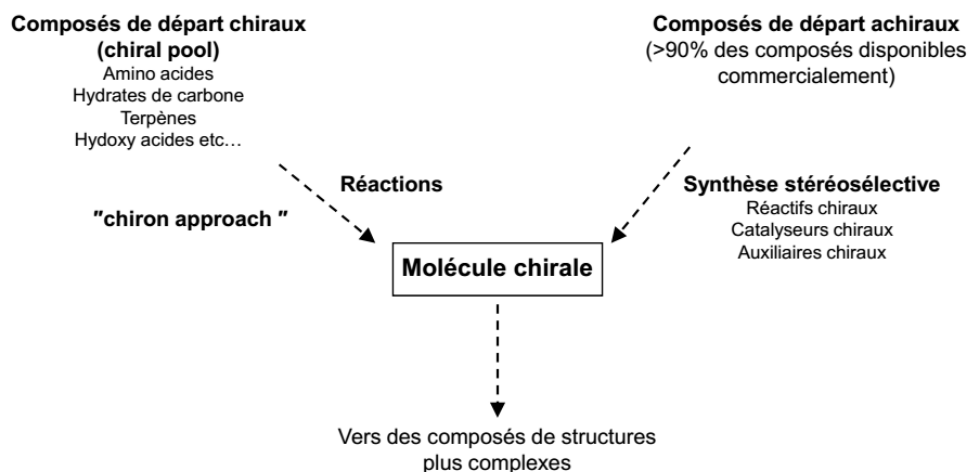
1. Principes

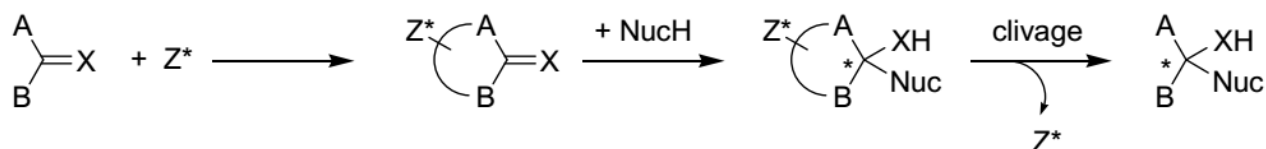
La synthèse stéréosélective d'un composé chiral à partir d'un précurseur achiral sans recours à des dédoublements de produits ou d'intermédiaires racémiques est appelée traditionnellement synthèse asymétrique. Il existe un désaccord sur l'extension de cette définition à des substances dont les molécules comportent déjà un ou plusieurs éléments chiraux, et dans lesquelles la synthèse introduit un nouvel élément chiral. C'est la raison pour laquelle il est préférable de remplacer ce terme traditionnel par synthèse stéréosélective et plus précisément par synthèse énantiosélective ou synthèse diastéréosélective selon le cas.

Le terme d'induction asymétrique se réfère à la formation prédominante de l'un des énantiomères ou dia stéréo-isomères possibles au cours d'une réaction sous l'influence d'un facteur chiral.

On distingue, par ordre chronologique, plusieurs générations de méthodes mises au point et employées dans la synthèse de composés chiraux :

- utilisation d'un substrat de départ appartenant au fond chiral (en anglais : *chiral pool*). Il s'agit donc ici plutôt d'hémisynthèse ;
- un auxiliaire chiral est lié temporairement au substrat de façon covalente puis détaché de celui-ci en fin de réaction ;
- le substrat chiral réagit avec un réactif chiral ;
- le substrat prochiral réagit avec un réactif achiral en présence d'un catalyseur chiral.





Le substrat est transformé en composé chiral par l'introduction d'une copule chirale. Ainsi, il subit une réaction stéréosélective à l'aide d'un réactif achiral, induisant la formation majoritaire d'un diastéréoisomère. Après coupure de la copule chirale, le produit de réaction est chiral dont l'un des énantiomères est majoritaire. Cette méthode pour être utilisée efficacement doit respecter quelques impératifs :

- L'auxiliaire chiral doit être facile à additionner, facile à cliver (sans risquer de provoquer une racémisation du produit) et si possible facile à récupérer (ou de faible coût, s'il est détruit après clivage).
- L'addition du nucléophile doit être hautement diastéréosélective.
- Chacun des énantiomères de l'auxiliaire chiral doit être disponible afin de permettre l'accès aux deux énantiomères du produit de la réaction

2. Notion de sélectivité

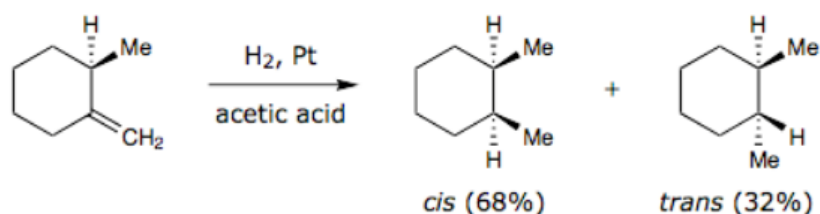
2.1. Réactions stéréosélective

Considérons une réaction au cours de laquelle un substrat A conduit à plusieurs produits stéréo-isomères : A_1, A_2, \dots, A_n . Cette réaction est qualifiée de stéréosélective si elle conduit de façon préférentielle, voire exclusive, à l'un d'entre-eux :



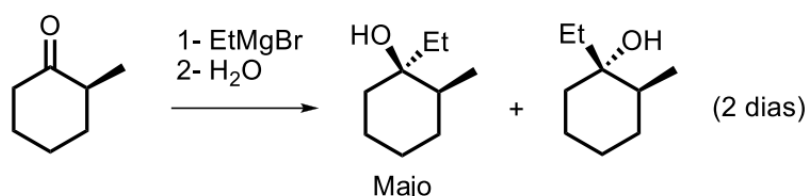
- une réaction énantiosélective est une réaction au cours de laquelle sont obtenus, à partir d'un précurseur achiral, deux énantiomères d'un produit chiral en quantités inégales.
- une réaction diastéréosélective est une réaction au cours de laquelle un ou plusieurs éléments stéréogènes nouveaux sont introduits dans une molécule de manière telle que des diastéréo-isomères sont produits en quantités inégales ;

Exemples :



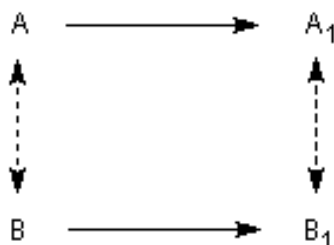
Cette réaction est diastéréosélective (addition nucléophile majoritairement sur la face du carbonyl la moins encombrée). Le même produit de départ conduit à deux composés différents, l'un étant majoritaire.

Une réaction peut être 100% diastéréosélective si un seul diastéréoisomère est formé.



2.1. Réactions stéréospécifiques

Considérons une réaction de grande stéréosélectivité permettant la transformation d'un substrat A en un produit A_1 . La réaction est dite stéréospécifique si un stéréo-isomère B de A donné, dans les mêmes conditions, un produit B_1 , stéréo-isomère de A_1 . Autrement dit, dans une réaction stéréospécifique, la stéréochimie des produits est déterminée par celle du substrat.



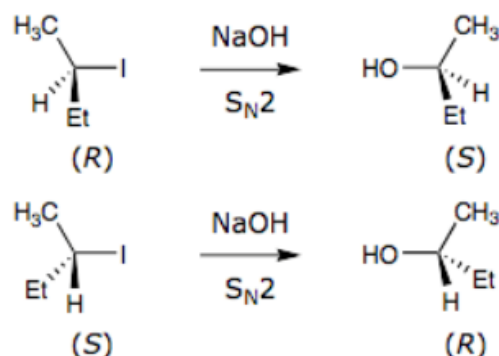
Une réaction diastéréospécifique fournit des produits diastéréoisomères lorsqu'elle est réalisée à partir de deux substrats qui ne diffèrent que par leur configuration relative.

Contraire : réaction non-stéréospécifique (donne, à partir de chaque configuration du substrat, un mélange de stéréoisomères du produit).

Exemples :

Le produit de départ soit un stéréo-isomère bien défini et le produit final soit spécifique, sur le plan stéréochimique, du composé de départ.

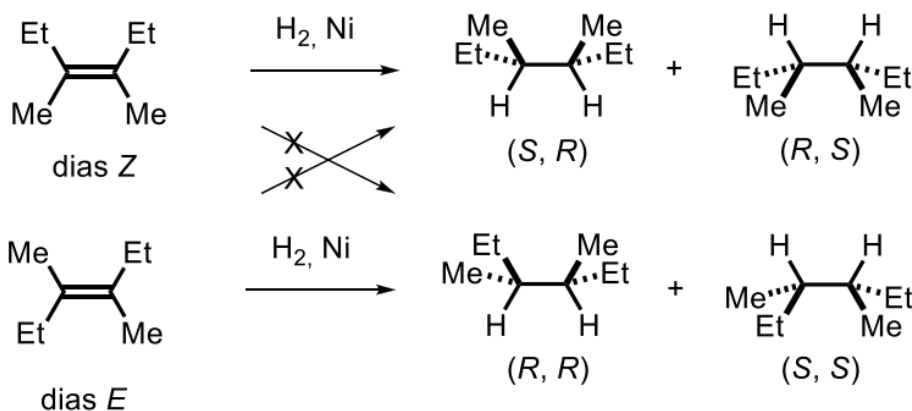
La réaction S_N2 qui procède toujours avec conversion de la stéréochimie.



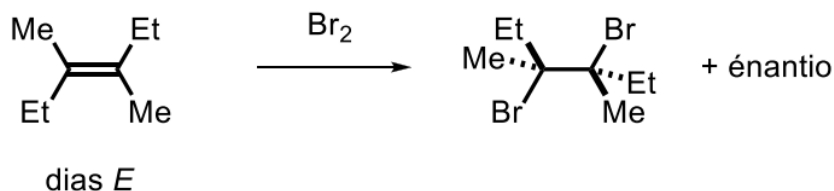
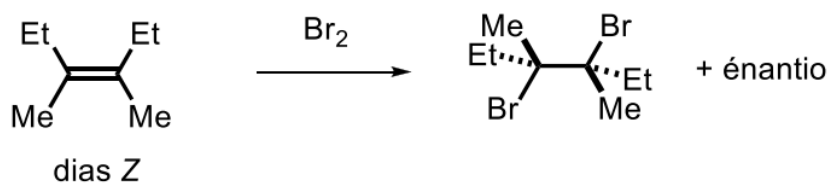
Diastéréospécificité, petite mise au point :

Ne veut pas dire qu'on n'obtient qu'un seul diastéréomère. Si une réaction ne donne qu'un seul diastéréomère, on dit qu'elle est totalement diastéréosélective. Une réaction est diastéréospécifique si le résultat dépend du diastéréomère de départ. La stéréospécificité peut donc être partielle !

Exemples :



Cette réaction est diastéréospécifique (hydrogénation syn), non pas parce qu'elle ne conduit qu'à un seul composé (racémique ici), mais parce que les réactifs, diastéréoisomères l'un de l'autre (Z et E), conduisent à un résultat différent. On se place par rapport au réactif, pas par rapport au produit !



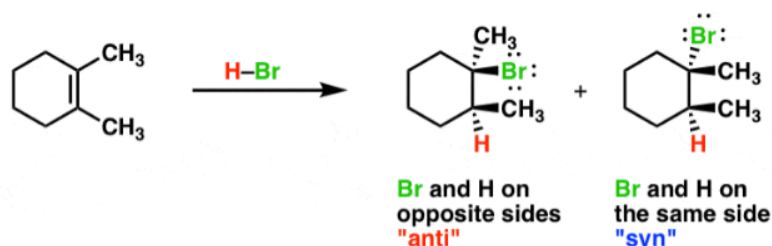
3. Diastéréosélectivité et énantiométrie des réactions d'addition

3.1. Stéréosélectivité dans les réactions d'addition d'alcènes : Syn / anti-addition

3.1.1. Addition de H-Br

L'ajout de H-Br aux alcènes n'est pas stéréosélectif et donne un mélange à peu près égal de produits «syn» et «anti».

Exemple : prenons une molécule cyclique comme le 1,2-diméthylcyclohexène et traitons-la avec de l'acide bromhydrique (H-Br). Voici ce que nous obtenons.



- H et Br sont ajoutés aux faces *opposées* de l'alcène de départ « **anti** ».
- Br et le H sont du même côté du cycle (et se sont donc ajoutés sur la *même* face de l'alcène) « **syn** ».

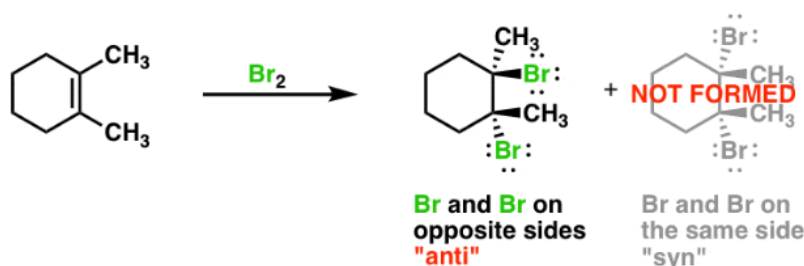
Ces deux composés ne sont pas les mêmes - ce sont des « stéréoisomères ». La «connectivité» de chaque molécule est la même, mais elles diffèrent par leur orientation dans l'espace.

Une caractéristique de cette réaction est qu'elle produit un *mélange* de produits syn et anti. Ils existent en quantités à peu près égales dans cet exemple, mais le fait est que le mécanisme ne délivre **sélectivement** ni le syn, ni l'anti-produit.

3.1.2. Addition de Br₂

L'ajout de brome (Br₂) aux alcènes est stéréosélectif, ce qui donne une stéréochimie «anti» d'addition.

Exemple : Lorsque l'on traite un alcène avec un halogène tel que Br₂, (souvent dans un solvant halogéné tel que CH₂Cl₂ ou CCl₄), on obtient le produit suivant en utilisant du 1,2-diméthylcyclohexène.

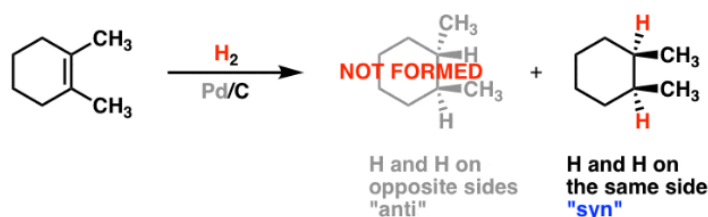


Nous n'observons que le produit «anti» est formé et aucun produit «syn». En d'autres termes, la réaction est hautement sélective pour un stéréoisomère par rapport à l'autre. On pourrait aller encore plus loin et dire qu'en raison de l'absence totale du produit «syn», la réaction est stéréospécifique pour les «anti». Un seul type de stéréoisomère est formé.

3.1.3. Addition de H₂/Pd-C

L'hydrogénation d'alcènes avec Pd-C et H₂ est sélective pour la stéréochimie d'addition «Syn».

Exemple : Lorsque le 1,2-diméthylcyclohexane est traité avec de l'hydrogène gazeux et un catalyseur au palladium (Pd-C), le résultat est le suivant :

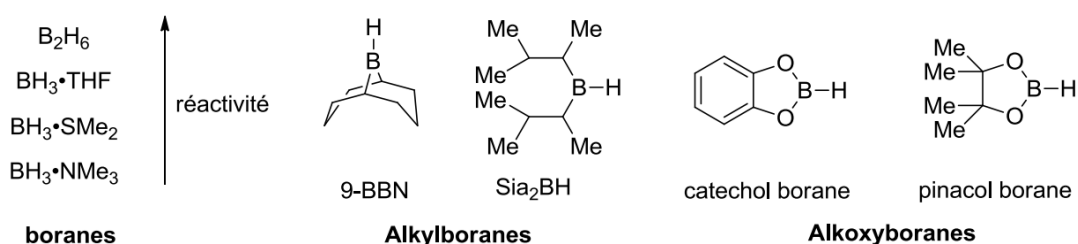


Le seul produit de cette réaction est celui où deux hydrogènes se sont ajoutés sur la même face de l'alcène (stéréosélectivité «syn»). Le produit où les hydrogènes s'ajoutent aux faces opposées n'est pas observé. Encore une fois, ceci est un exemple de réaction hautement **stéréosélective**.

3.2. Hydroboration

Le bore est un composé dont la chimie est très répandue. Il permet de très nombreuses réactions telles que des couplages, des réductions, etc... Son utilisation présente de nombreux avantages notamment au point de vue de sa non-toxicité. Il pourra facilement être utilisé pour la synthèse de médicaments, contrairement à d'autres composés comme les composés à base d'étain qui sont toxique et donc ne sont pas recommandés.

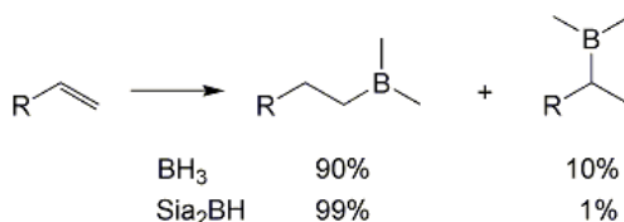
Réactifs



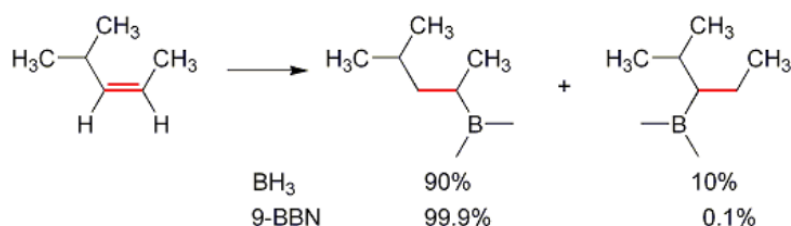
La structure des boranes utilisés aura une influence forte sur la sélectivité. Le borane le plus petit, BH_3 , est très réactif et dimérise spontanément. Il peut être stabilisé avec des bases de Lewis. Les alkylboranes sont plus volumineux et moins réactifs. Les alkoxyboranes sont les moins réactifs et nécessitent en général un catalyseur pour réagir.

Il s'agit en fait de réactions d'addition sur la double liaison. De façon générale, on note que le bore est capable de s'ajouter sur les insaturations de façon à donner des réductions de ces dernières que ce soit $C=C$; $C=C$; $C=O$.

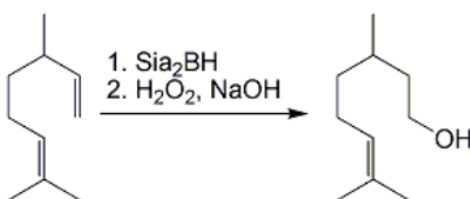
Régiosélectivité : Plus le système éthylénique est encombré et plus l'hydroboration est difficile. De plus on note que pour avoir une bonne régiosélectivité il est nécessaire d'utiliser un borane encombré.



L'exemple suivant est plus marquant, il illustre l'hydroboration d'une double liaison Z. Dans un premier cas on utilise BH_3 ou plus exactement le dimère B_2H_6 . La régiosélectivité est mauvaise mais légèrement en faveur de l'addition sur le site le moins substitué. En revanche, lorsque l'on utilise le 9-BBN, borane plus encombré, la régiosélectivité est quasi totale. On dit alors que l'hydroboration par le 9-BBN est régiosélective.

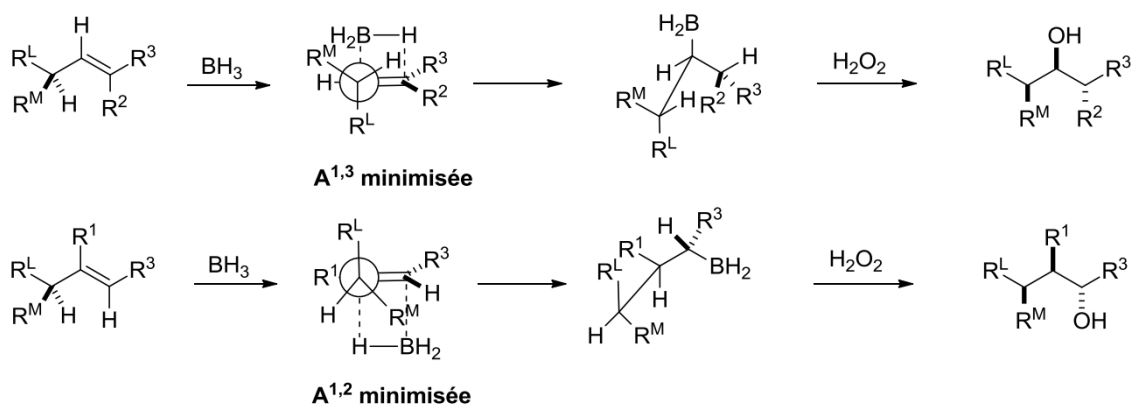


Chimiosélectivité : Il est aussi possible d'additionner un borane sélectivement sur une double liaison par rapport à une autre. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une double liaison moins encombrée est plus réactive qu'une liaison plus encombrée.



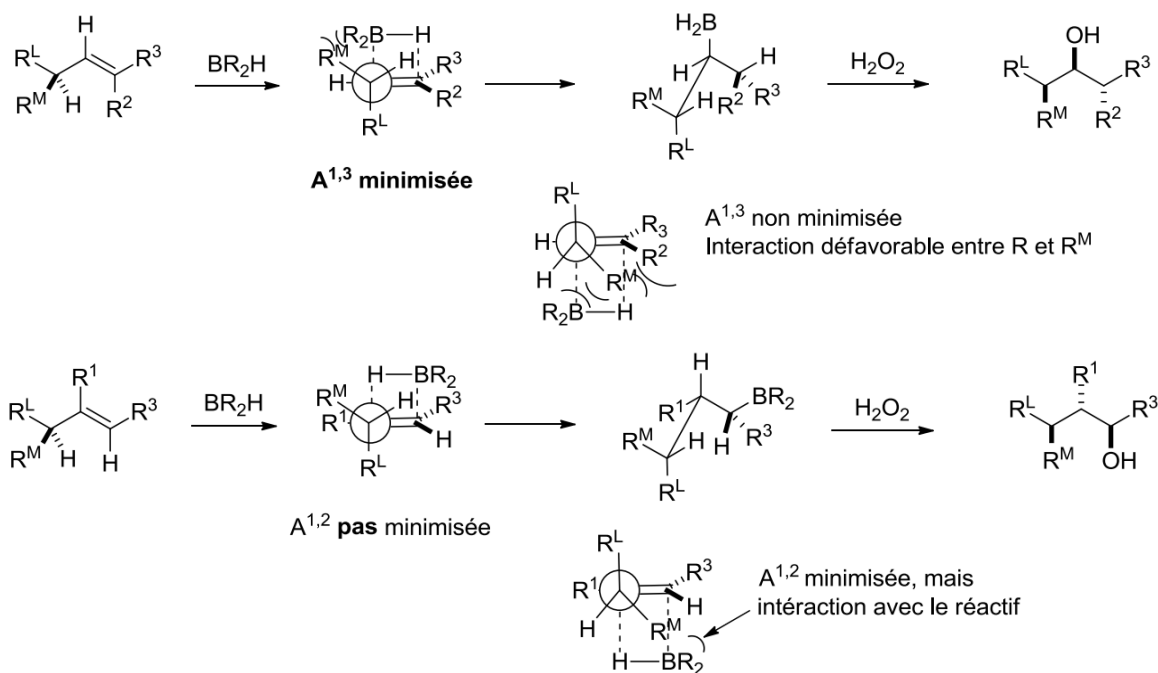
3.2.1. Hydroboration diastéréosélective

Diastéréosélectivité avec les boranes de petite dimension



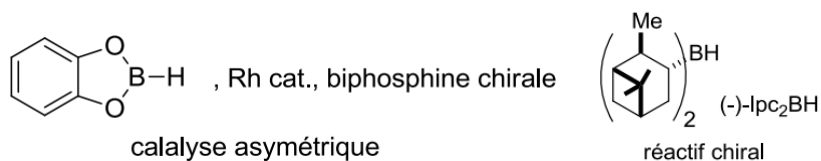
Pour comprendre la diastéréosélectivité des hydroborations, il est essentiel de minimiser les effets stériques dans l'état de transition. Selon la substitution des alcènes, soit l'effet $A^{1,3}$, soit l'effet $A^{1,2}$ doit être minimisé. La régiosélectivité est déterminée par la stabilisation de la charge positive partielle, l'hydrogène se trouve sur le centre le plus substitué.

Diastéréosélectivité avec les boranes de grande dimension



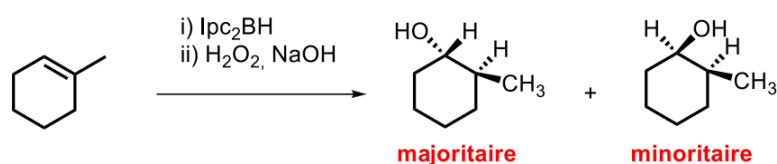
Avec la taille des boranes, les interactions entre le réactif et le substrat dans l'état de transition deviennent plus importantes. Pour les oléfines où l'interaction $A^{1,3}$ domine, il y a peu de différence pour l'interaction avec le réactif pour les deux faces. La sélectivité peut même être renforcée. Dans le cas des substrats où l'interaction $A^{1,2}$ domine par contre, les interactions stériques avec le réactif sont plus faciles lorsque la tension $A^{1,2}$ n'est pas minimisée. Il est donc possible d'inverser la sélectivité avec le réactif dans ce cas.

3.2.2. Hydroboration énantiosélectives



Pour la synthèse asymétrique à partir d'oléfines non chirales, plusieurs systèmes ont été développés. Un réactif important est le $(-)\text{-Ipc}_2\text{BH}$, obtenu par hydroboration du $(+)\text{-}\alpha\text{-pinène}$ et développé par Brown. L'analyse de la stéréosélectivité est rendue difficile par la complexité du réactif.

Des méthodes catalytiques asymétriques ont été développées en utilisant la faible réactivité des alkoxy boranes et des catalyseurs de rhodium. Dans ce cas, la sélectivité vient des ligands chiraux (souvent des biphosphines comme BINAP). Pour les méthodes catalytiques, d'autre régiosélectivité peuvent être obtenues.

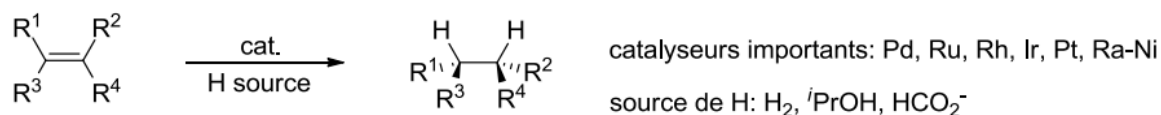


3.3. Hydrogénation avec la diimide

La réduction des oléfines avec la diimide est une excellente méthode pour obtenir une hydrogénation cis sans recours à des catalyseurs. Le diimide est instable, mais peut-être généré in situ à partir du dicarboxylate correspondant en présence d'acide.



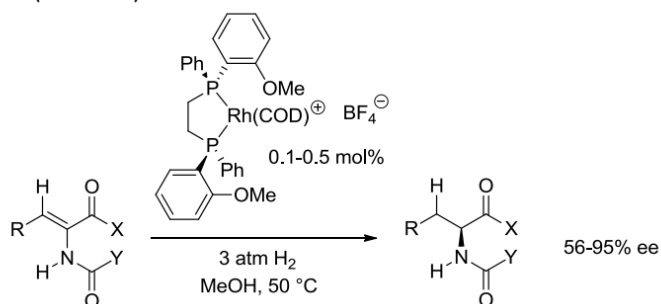
La grand majorité des méthodes d'hydrogénation utilise des métaux de transition avec une source d'hydrogène, comme le gaz H_2 , les sels de formate ou un alcool (transfert d'hydrogène).



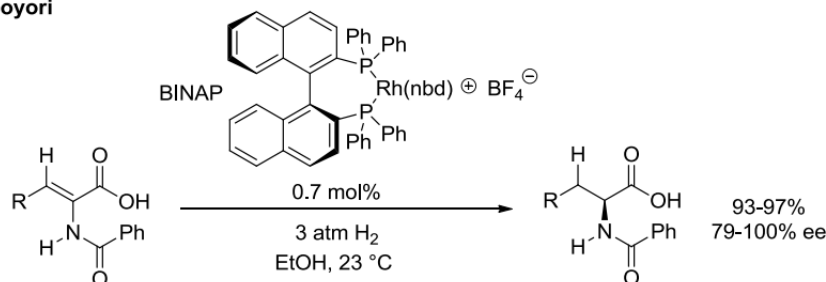
3.4. Hydrogénation avec des ligands chiraux

L'hydrogénation asymétrique utilisant des ligands chiraux est très importante en chimie organique et industrielle. Deux réactions ont révolutionné sont : la méthode de Knowles avec des phosphines chirales en P et la méthode de Noyori et la découverte de BINAP comme un ligand exceptionnellement efficace.

Méthode de Knowles (Monsanto)

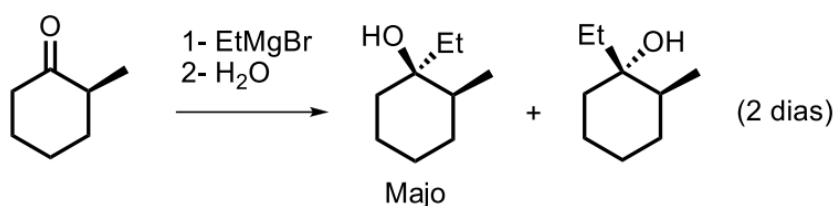


Méthode de Noyori



3.5. Addition sur la fonction carbonyle

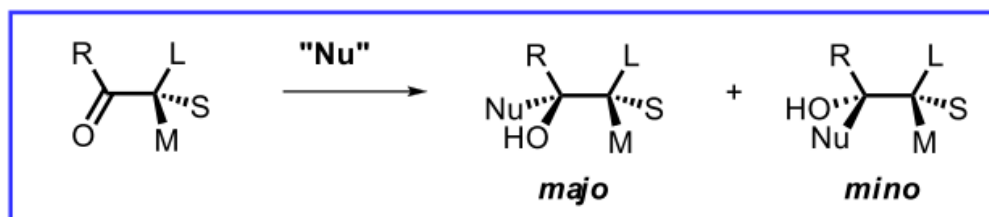
Cette réaction est diastéréosélective (addition nucléophile majoritairement sur la face du carbonyle la moins encombrée). Le même produit de départ conduit à deux composés différents, l'un étant majoritaire. Une réaction peut être 100% diastéréosélective si un seul diastéréoisomère est formé.



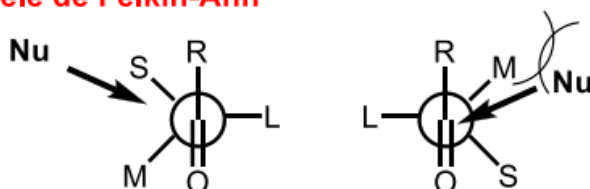
4. Additions nucléophiles sur des aldéhydes ou cétones (modèles de diastéréosélection)

4.1 Règles de Cram

C'est un modèle permettant de prédire le stéréoisomère majoritaire résultant de l'addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone qui possède un centre stéréogène adjacent (1952).



modèle de Felkin-Ahn



4.2 Alkylation diastéréosélective des énolates

