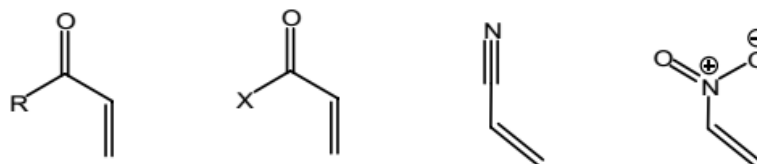


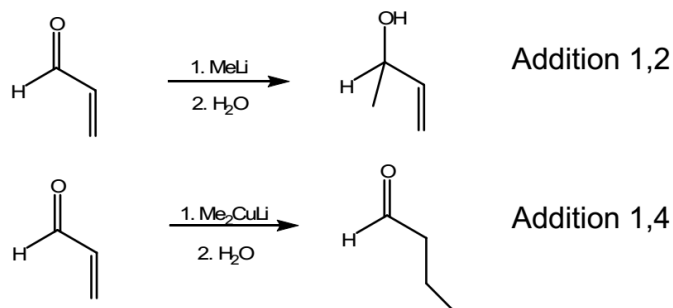
## La stéréosélectivité dans les réactions d'addition conjuguée

L'addition de conjugués nucléophiles est un type de réaction organique. Les additions nucléophiles ou les additions, 2-nucléophiles traitent principalement des ajouts aux composés carbonylés. Les composés alcènes simples ne présentent pas de réactivité 1,2 en raison d'un manque de polarité, à moins que l'alcène ne soit activé avec des substituants spéciaux. Avec les composés carbonylés  $\alpha, \beta$  insaturés on peut déduire des structures de résonances que la position  $\beta$  est un site électrophile qui peut réagir avec un nucléophile. Une telle addition nucléophile est appelée une addition de conjugué nucléophile ou une addition 1,4-nucléophile.

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 HSAB (hard and soft acids and bases) dur et mou:

**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.

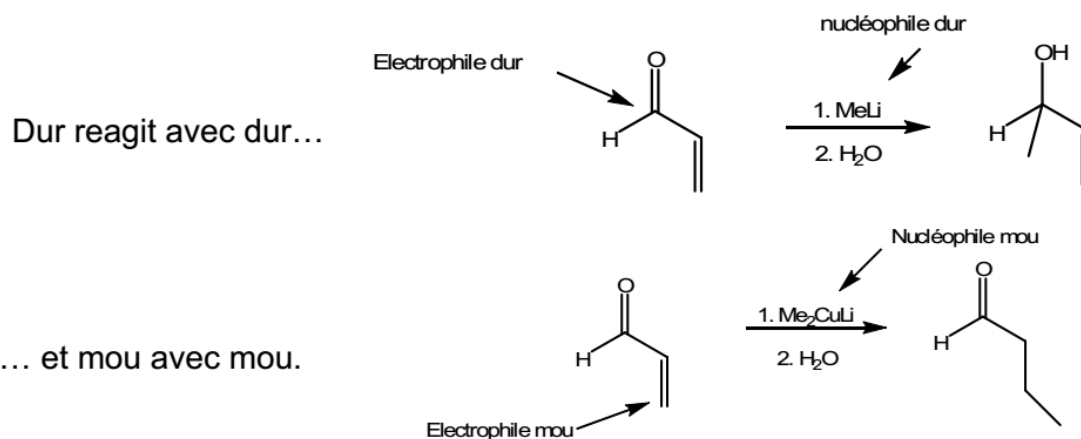
**Dur = peu polarisable / Mou = polarisable**

**Nucléophiles (bases) dur** : petit, charge concentrée, électrons près du noyau, HOMO basse énergie :  $\text{OH}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{RMgBr}$ ,  $\text{RLi}$ ... ;

**Nucléophile mou** : gros, charge dispersée ou neutre, HOMO de haute énergie : charge négative délocalisée,  $\text{I}^-$ ,  $\text{RS}^-$ ,  $\text{RSe}^-$ ,  $\text{R}_3\text{P}$ ,  $\text{R}_2\text{CuLi}$  alcène, noyau aromatiques... ;

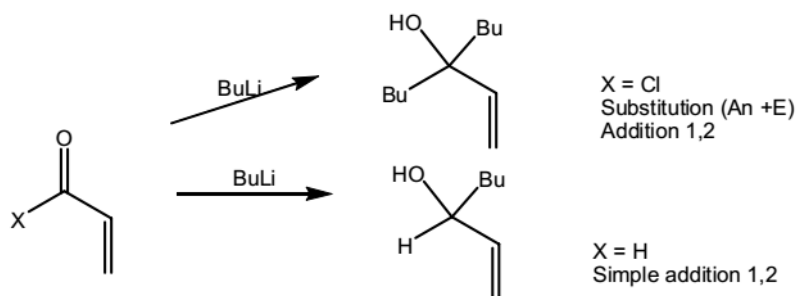
**Electrophile dur** : petit, charge concentrée, LUMO haute énergie :  $\text{H}^+$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{R}_3\text{O}^+$ ... ;

**Electrophile mou** : gros, charge dispersée ou neutre, LUMO de basse énergie.  $\text{BH}_3$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{R-Br}$ ,  $\text{R-I}$ ,  $\text{RSO}_3\text{R}'$ ... ;

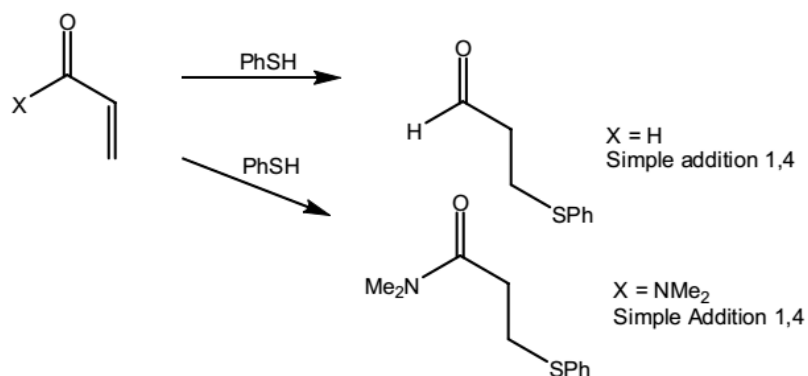


## Exemples de sélectivité.

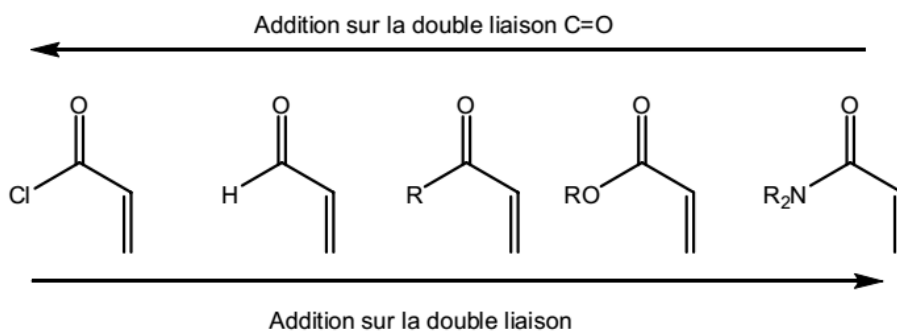
Addition d'un nucléophile dur.



Addition d'un nucléophile mou : les thiols.

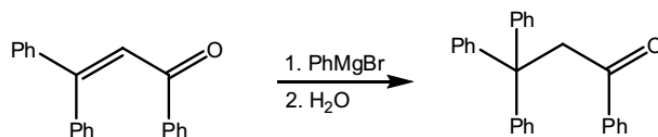


Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.

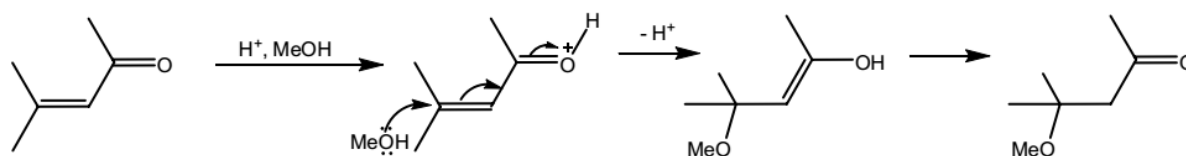


## Autres facteurs influents sur la sélectivité :

- **L'encombrement stérique**



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

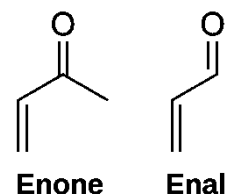


La protonation du carbonyl active celui-ci et rend la double liaison encore plus électrophilique. MeOH peut aussi s'additionner en **1,2**, mais cette addition est réversible au contraire de l'addition **1,4**

### En conclusion

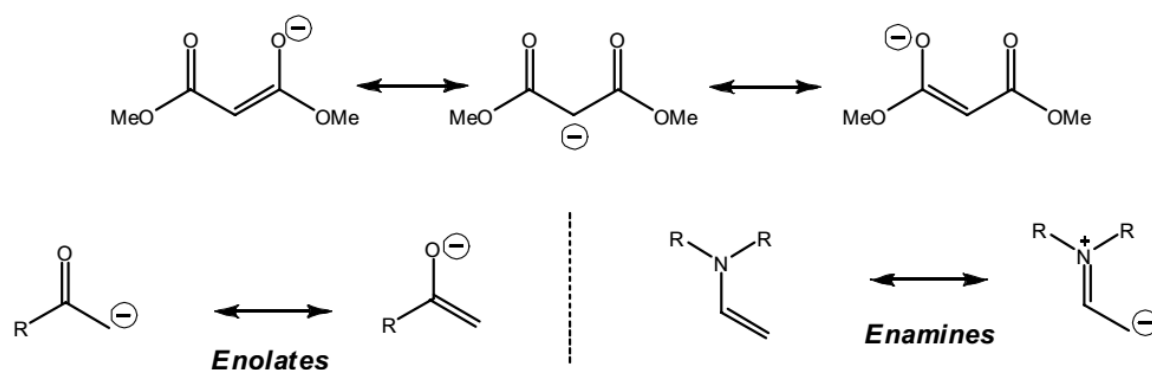
-Les additions conjuguées sont des additions de nucléophiles mous (bases moles) sur la double liaison des dérivés carbonylés α, β insaturés (électrophile mou)

-Le concept de dur/mou est limité aux énal 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.

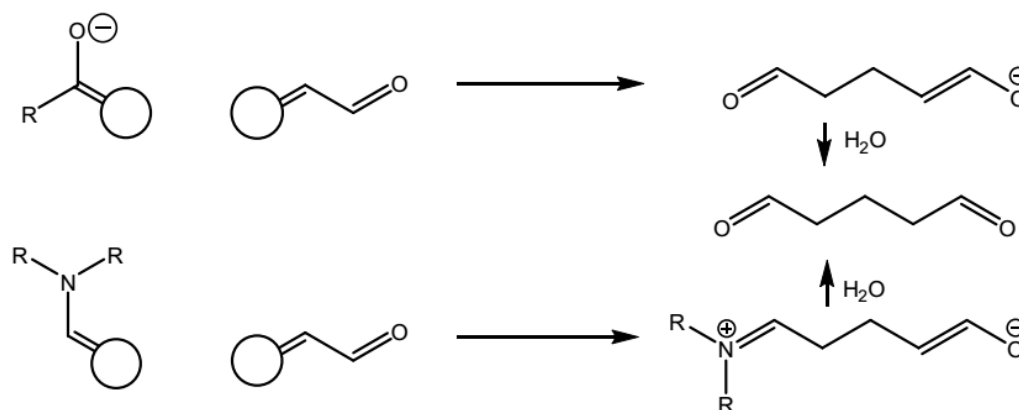


-De même, l'encombrement stérique et la présence de catalyseur changent considérablement la réactivité du système conjugué.

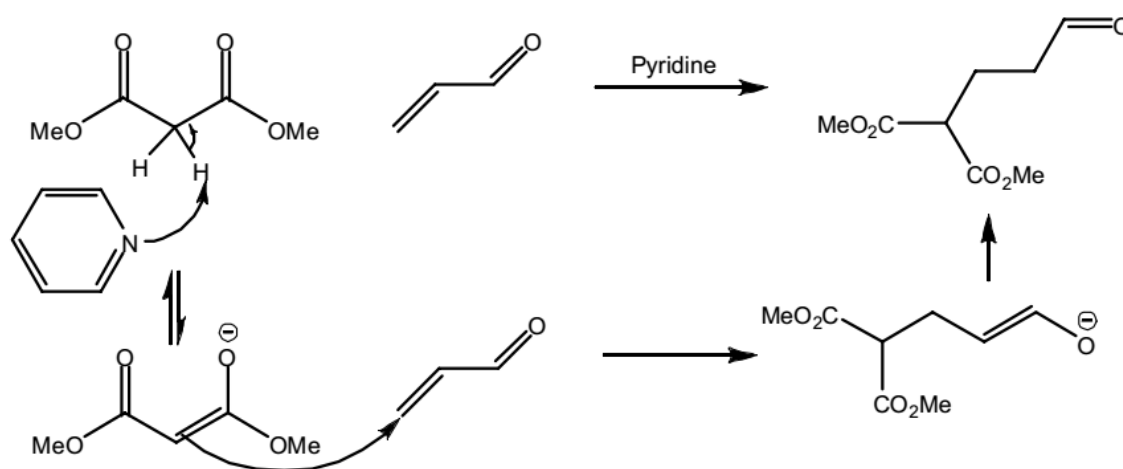
## Les énolates sont des nucléophiles mous



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



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

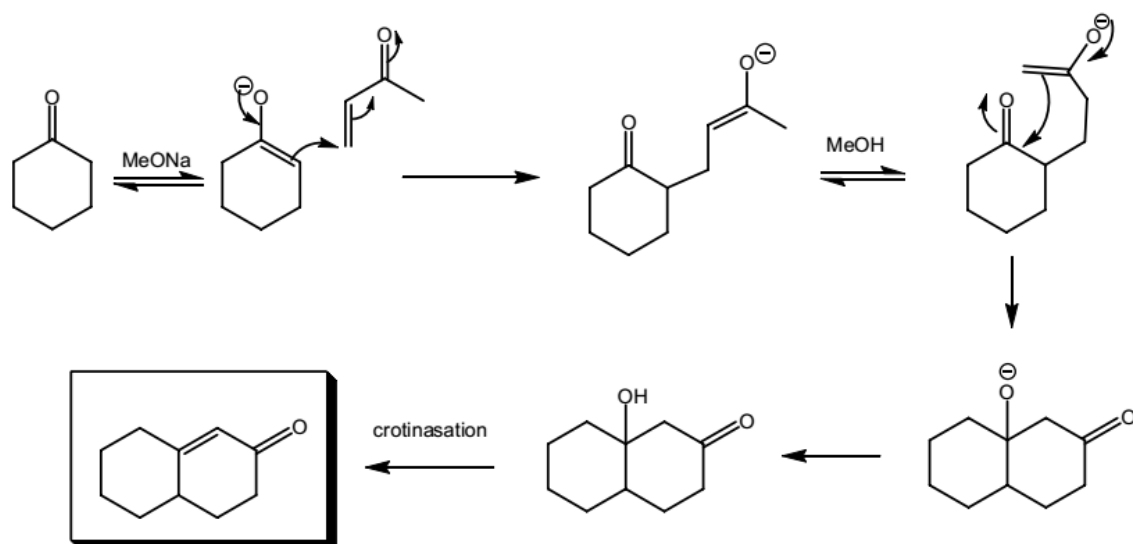


Les composés  $\alpha, \beta$  insaturés sont des accepteurs de Michael. Les additions 1,4 sont généralement appelées addition de Michael.

## Série 4 avec solution

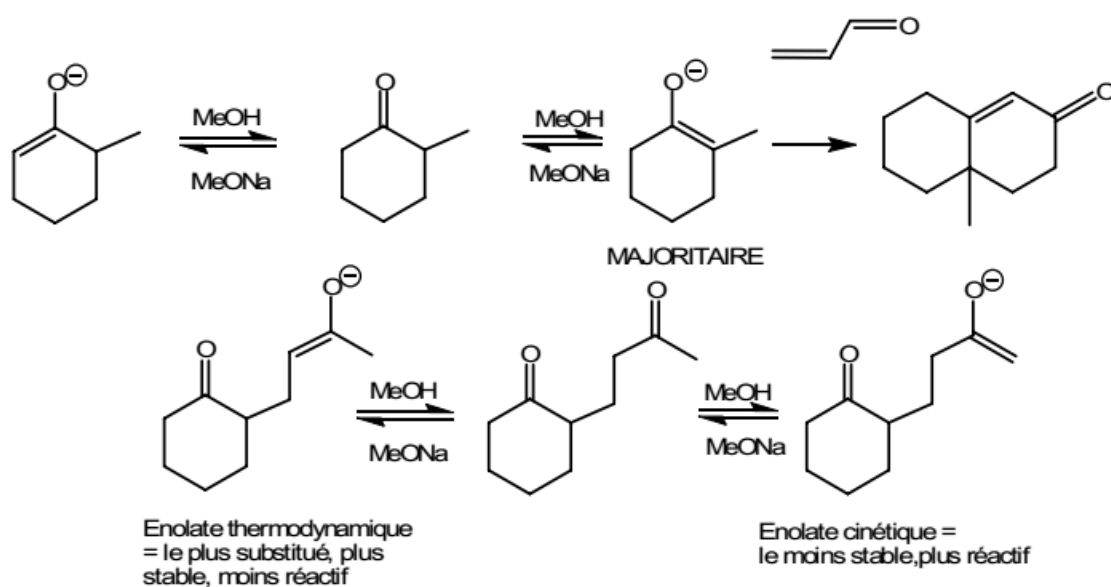
### Une application particulière : la construction des poly cycles

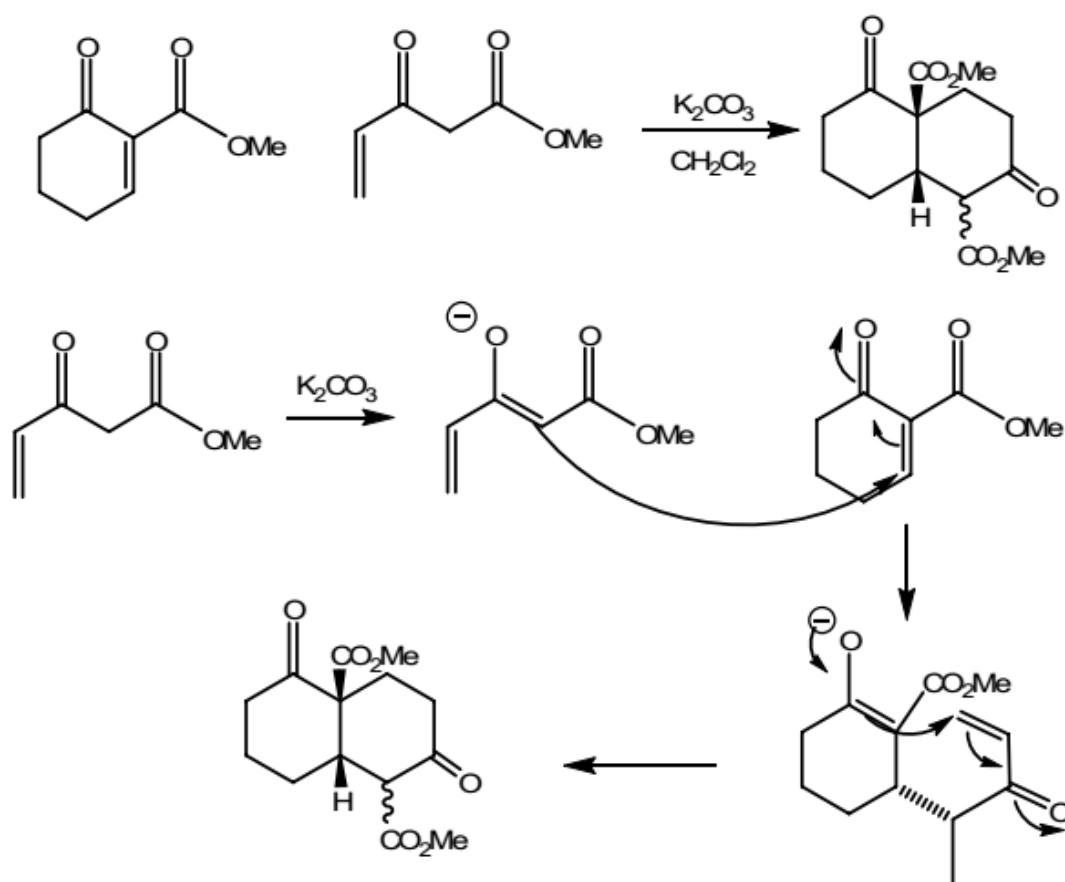
#### Ex : 1



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

#### Ex : 2



**Ex : 3****Ex : 4**

Dans un autre exemple de synthèse asymétrique, le composé carbonyle  $\alpha, \beta$ -insaturé réagit d'abord avec un catalyseur imidazolidinone chiral et un auxiliaire chiral d'un composé iminium dans une alkylimino-désoxybisubstitution qui réagit ensuite énantiosélective avec le nucléophile furane. Le produit de réaction immédiat est une énamine nucléophile et la réaction se déroule en cascade avec l'abstraction du chlore d'une quinone chlorée. Après élimination du catalyseur amine, la cétone est efficacement fonctionnalisée avec un nucléophile et un électrophile avec syn : anti rapport de 8: 1 et 97% d'ee.

