



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

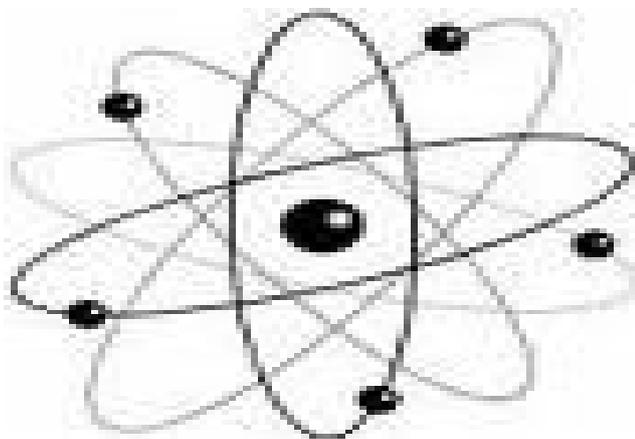


Département des Sciences de la Matière

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique



Mémoire de fin d'étude en Master

Intitulé :

Prédiction par modélisation moléculaire la stéréosélectivité de certaines réactions d'aldolisation

Présenté par :

TOUAHRIA ASSMA

Devant le jury :

M. BOUMEDJANE Youcef

M. MELKEMI Nadjib

Mm. LEHRAKI Faiza

Président

Rapporteur

Examinatrice

Liste des figures

Chapitre I

| | |
|---|----|
| Figure I.1: Schéma descriptif de notion de chiralité..... | 5 |
| Figure I.2 : Les deux énantiomères de l'acide tartrique..... | 5 |
| Figure I.3 : Représentation de Cahn-Ingold-Prelog- descripteur R et S..... | 6 |
| Figure I.4 : D-, L-glycéraldéhyde..... | 7 |
| Figure I.5 : D-, L-alanine..... | 7 |
| Figure I.6 : schéma généralisé de réaction d'aldolisation asymétrique..... | 35 |

Chapitre III

| | |
|--|----|
| Figure III.1 : Condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide et la formation de l'aldol 1..... | 75 |
| Figure III.2 : Orbitales moléculaires frontières (HOMO) et (LUMO) de formaldéhyde et l'énol en phase gazeuse et en phase aqueuse..... | 77 |
| Figure III.3 : Réactions d'aldolisation entre le formaldéhyde et les (Z) et (E) énoles... | 79 |
| Figure III.4 : Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler..... | 80 |
| Figure III.5: Modèle de Zimmerman-Traxler utilisé dans la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les énoles (Z) et (E)..... | 80 |
| Figure III.6 : Structure 3D des états de transitions d'aldolisation de formaldéhyde et Z- et E-énolate (GaussView)..... | 82 |
| Figure III.7: Réaction d'aldolisation de benzaldéhyde avec les énoles (Z) et (E)..... | 84 |
| Figure III .8 : Structure 3D des quatre états de transition de la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et l'énolate (GaussView)..... | 85 |
| Figure III. 9: Réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithim Z- énoles..... | 86 |

Liste des tableaux

Chapitre I :

| | |
|---|----|
| Tableau I.1a : Stéréosélectivité des (Z) –énolates..... | 40 |
| Tableau I.2b : Stéréosélectivité des (Z) –énolates | 40 |
| Tableau I.2 : Stéréosélectivité des (E) énoles | 41 |

Chapitre III :

| | |
|---|----|
| Tableau III.1 : Gap énergétique entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO de formaldéhyde et les énoles en phase gazeuse..... | 78 |
| Tableau III.2 : Gap énergétique entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO de formaldéhyde et les énoles en phase aqueuse..... | 79 |
| Tableau III.3 : Structure chimique des énoles utilisés..... | 81 |
| Tableau III.4 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation et ces états de transition dans la phase gazeuse (Cas de Z-énoles)..... | 81 |
| Tableau III.5 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation et ces états de transition dans la phase gazeuse (Cas de E-énoles)..... | 82 |
| Tableau III.6 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation de formaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithium et ces états de transition..... | 87 |

Annexe :

| | |
|---|----|
| Tableau IV.1 : Energie de réactif E (réactif), et énergie d'états de transition Ets, énergie de produit E (produit) de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les E énoles.. | 90 |
| Tableau IV.2 : Energie de réactif E (réactif), et énergie d'états de transition Ets, énergie de produit E (produit) de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les Z énoles..... | 91 |

DEDICACES

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches particulièrement :

A mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles, la plus proche de mon coeur :

A ma très chère mère.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis,

À toi mon père.

A mes sœur : Fatima, Kaltoum, Zineb, Rokia, Zakia.

A mes frères : Mohamed, Lakhdar, Abd elatif.

A mes meilleures amies : Wissem, Rofaida, Takoua, Sarah, Assma, Hiba, Madjda....

A tout ma famille : Touahria, Driss.

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

ASSMA

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la Forcée la patience.

*Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur. **Mr MELKEMI Nadjib** pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Mastère.*

Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour ma mémoire. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.

*Je remercie beaucoup. **Mr BOUMEDIANE Yousef** d'avoir accepté de présider le Jury de ma mémoire.*

*Je remercie également **Mme LEHRAKI FAIZA** d'avoir accepté de juger mon travail.*

A ma famille et mes amis qui pas leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

J'adresse un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants du département de chimie l'université de Biskra...

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous merci.

ASSMA

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 1 |
| Références bibliographiques..... | 4 |
| <i>CHAPITRE I : Généralité sur la stéréosélectivité des réactions d'aldolisation</i> | |
| I.1. La chiralité :..... | 5 |
| I.2. Les groupes diastérotopiques :..... | 8 |
| I.3. Les groupes énantiotopes :..... | 8 |
| I.4. Les groupes homotopes :..... | 9 |
| I.5. La synthèse asymétrique :..... | 10 |
| I.6. Sélectivité en synthèse organique | 10 |
| I.6.1. Chimiosélectivité :..... | 10 |
| I.6.2. Régiosélectivité : | 12 |
| I.6.3. Diastéréosélectivité : | 13 |
| I.6.4. Enantiosélectivité : | 18 |
| I.7. Objectif de la synthèse asymétrique : | 18 |
| I.8. Préparation des énolates : | 19 |
| I.8.1. Déplacement de l'équilibre : | 21 |
| I.8.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates : | 21 |
| I.8.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique :..... | 22 |
| I.8.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique :..... | 23 |
| I.8.2.3. Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium :..... | 23 |
| I.8.3. Bilan énergétique de l'énolisation : | 25 |
| I.8.4. Stéréosélectivité de formation des énolates :..... | 25 |
| I.8.5. Autres méthodes de production des énolates :..... | 28 |
| I.8.5.1. Clivage d'éthers d'énolssilylés :..... | 28 |
| I.8.5.2. Clivage d'acétate d'énol :..... | 28 |
| I.8.5.3. Réduction des énonés : | 28 |
| I.9. Alkylation des énolates :..... | 29 |
| I.9.1. Influence du solvant sur la vitesse d'alkylation des énolates :..... | 29 |
| I.9.1.1. Solvant aprotique dipolaire :..... | 29 |
| I.9.1.2. Solvant protique polaire :..... | 29 |

| | |
|---|----|
| I.9.1.3. Solvant aprotique apolaire :..... | 29 |
| I.10. C et O alkylation :..... | 30 |
| I.10.1. Stéréosélectivité d'alkylation des énolates :..... | 32 |
| I.11. Réactions d'aldolisation asymétriques :..... | 33 |
| I.11.1. Stéréochimie de la réaction de l'aldolisation :..... | 34 |
| I.11.1.1. Modèles d'état de transition dans la réaction d'aldolisation :..... | 35 |
| I.11.2. Ajout d'énolates à des aldéhydes achiraux :..... | 38 |
| I.11.2.1. Génération et réaction d'aldolisation des énolates :..... | 39 |
| I.11.2.1.1. Li énolate dans les réactions d'aldolisation :..... | 39 |
| I.11.2.1.2. Le bore énolate dans les réactions d'aldolisation :..... | 42 |
| I.11.3. Ajout d'énolates chiraux à des aldéhydes achiraux et cétones :..... | 45 |
| I.11.4. Ajout d'énolates achiraux à chiral Aldéhydes :..... | 47 |
| I.11.5. Réactions d'aldéhydes chiraux avec des énolates chiraux :..... | 50 |
| I.12. Intérêt et limite de réaction d'aldolisation :..... | 53 |
| Références bibliographiques | 55 |
| CHAPITRE II : Méthodes de chimie théorique utilisées | |
| II.1. Introduction..... | 58 |
| II.2. Objectifs de la modélisation moléculaire :..... | 59 |
| II.3. Méthodes quantiques :..... | 59 |
| II.3.1. L'équation de Schrödinger :..... | 60 |
| II.3.2. Approximation Born-Oppenheimer :..... | 61 |
| II.3.3. Les Méthodes de calculs :..... | 61 |
| II.3.3.1. Méthodes ab-initio (Hartree-Fock-Roothann): | 61 |
| II.3.3.2. Méthodes semi-empiriques :..... | 62 |
| II.3.3.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :..... | 62 |
| II.4. Mécanique moléculaire :..... | 62 |
| II.4.1. Champ de force :..... | 64 |
| II.4.2. Champ de force en mécanique moléculaire :..... | 64 |
| II.4.2.1. Energie d'interaction entre atomes liés :..... | 65 |
| II.4.2.1.1. Energie de déformation du squelette : | 65 |
| II.4.2.2. Energie d'interaction entre atomes non liés :..... | 67 |

| | |
|--|----|
| II-5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire :..... | 70 |
| II-5.1. Introduction :..... | 70 |
| II-5.1.1. Etude de structures :..... | 71 |
| II-5.1.2. Interprétation de la réactivité :..... | 71 |
| II-5.1.3. Analyse conformationnelle :..... | 71 |
| Références bibliographiques | 73 |
| <i>CHAPITRE III : Résultats et discussion</i> | |
| III.1.Introduction :..... | 75 |
| III.2.Méthodologie des calculs:..... | 76 |
| III.3.Résultats et discussion:..... | 76 |
| III.3.1.Etude de réactivité chimique de la réaction d'aldolisation par utilisation de la théorie FMO :..... | 76 |
| III.3.2. Prédiction par modélisation moléculaire la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation de formaldéhydes et les énolates : | 79 |
| III.3.3. Etude de stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde avec les énolates..... | 83 |
| Références bibliographiques | 88 |
| CONCLUSION GENERALE | 89 |

Introduction Générale

Dans les dernières décennies, la synthèse asymétrique occupe une place primordiale dans le domaine de chimie organique. Leur importance n'est pas seulement orienté vers les recherches scientifiques académiques, mais aussi vers le secteur industrielle surtout la production des produits pharmaceutiques ou agrochimiques.

Au cours des 10 dernières années, de nombreux travaux ont été publiés dans les journaux et dans les revues spécialisées en chiralité et synthèse asymétrique, ce qui prouve l'intérêt des composés chiraux et leur synthèse stéréosélective dans les recherches scientifiques.

Parmi les différentes réactions asymétriques; on trouve la réaction d'aldolisation. C'est une réaction de condensation entre deux composés carbonylés qui donne une formation de liaison C-C (**Schéma 1**). Le produit de cette réaction est un composé carbonylé comportant une fonction alcool en β , appelé **aldol**.

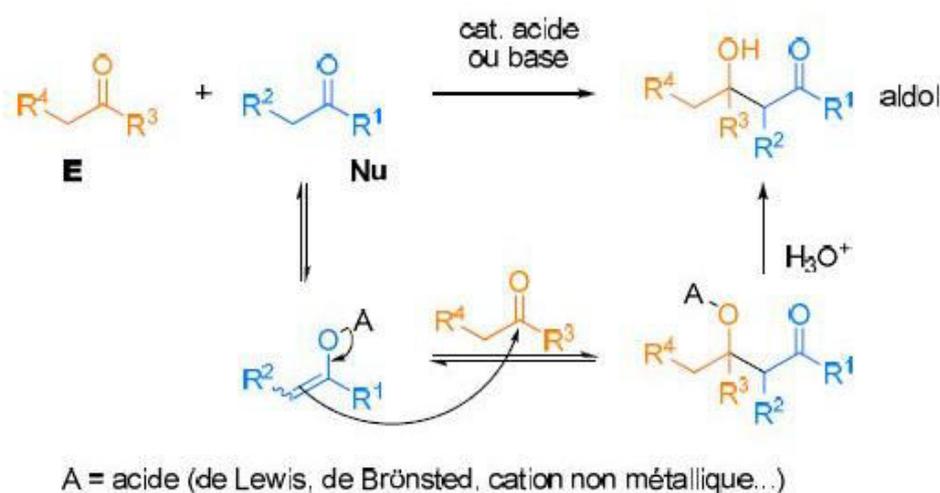
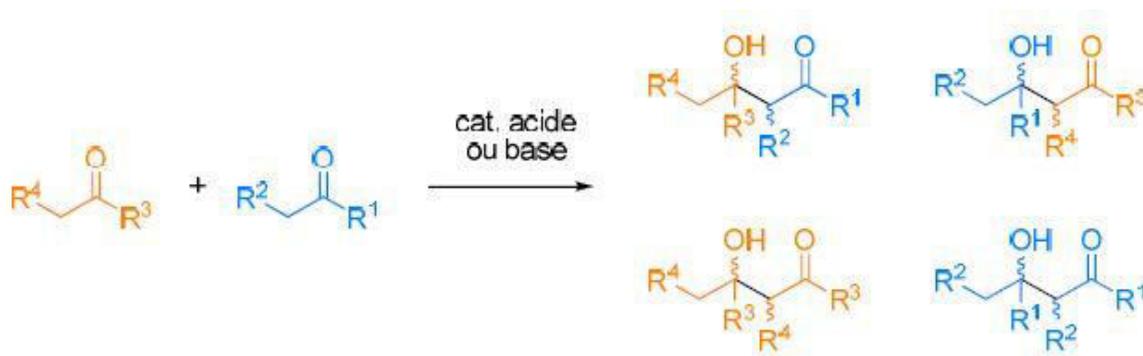


Schéma 1

La réaction d'auto-couplage de l'acétaldéhyde dans les conditions acido-basiques a été découverte par Alexandre Borodine et Charles-Adolphe Wurtzen 1872 [1], mais elle est peu utilisée en raison de nombreux problèmes trouvés dans la synthèse. En effet, le couplage de deux aldéhydes énolisables en conditions acido-basiques donne des mélanges de produits (Schéma 2). Par ailleurs, il est impossible dans ce cas de contrôler la configuration relative et absolue des centres asymétriques créés. De plus, lorsque l'un des deux composés carbonylés est une dialcylcétone dissymétrique, il est parfois difficile de discriminer les deux carbones énolisables.

**Schéma 2**

Malgré son ancienne origine, l'aldolisation a été une réaction peu exploitée jusqu'au début des années 1980. Le regain d'intérêt pour la réaction d'aldolisation coïncide avec le développement de la synthèse totale de produits naturels et en particulier des polycétides. Ces derniers sont des métabolites secondaires qui forment une famille très large (5000 à 10000 composés connus) dont environ 1% possèdent des propriétés bioactives [2]. Or, leur structure, essentiellement composée d'une chaîne alkyle 1,3-dioxygénée, est particulièrement propice à la synthèse par aldolisations itératives [3]. La nécessité de contrôler la chimio-, régio- et stéréo-sélectivité de cette réaction pour des besoins synthétiques a été à l'origine de très nombreuses investigations afin de contrôler ces paramètres.

Le développement de différentes méthodologies pour effectuer cette réaction a été facilité grâce aux modèles théoriques développés en parallèle et qui permettent d'anticiper la stéréochimie des produits obtenus. Dès la fin des années 50, le modèle de **Zimmerman-Traxler** a permis d'expliquer la corrélation observée entre la configuration de la double liaison de l'énolate métallique et la configuration relative des deux nouveaux centres asymétriques [4]. Plus tard, d'autres modèles -notamment ceux de Cram et de Felkin-Anh - ont permis de prédire la diastéréosélectivité de l'addition d'un nucléophile sur un composé carbonyle chiral.

L'objectif principal de notre travail est l'étude par modélisation moléculaire de la stéréosélectivité des réactions d'aldolisation, Le manuscrit de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

- ⊙ Dans le premier chapitre, nous présentons un aperçu théorique sur la synthèse asymétrique, les réactions stéréosélectives et les réactions d'aldolisation.

- ⦿ Dans le second chapitre, nous nous exposons les méthodes de chimie théorique utilisées dans la modélisation moléculaire à savoir: la mécanique moléculaire, méthodes semi-empiriques, ab-initio et DFT.
- ⦿ Le troisième chapitre regroupe les principaux résultats obtenus avec la discussion.

Références

- [1] A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, 17, 436.
- [2] Koskinen, A. M. P., Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 677–690
- [3] Schetter, B. ; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7506 – 7525.
- [4] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923.

I.1. La chiralité :

Le mot chiralité vient du mot grec « *kheir* » qui signifie main. La chiralité peut être donc définie comme une caractéristique structurale qui fait qu'une molécule est asymétrique et non superposable à son image dans un miroir, exactement à l'image de la main gauche et de la main droite (Figure I.1).

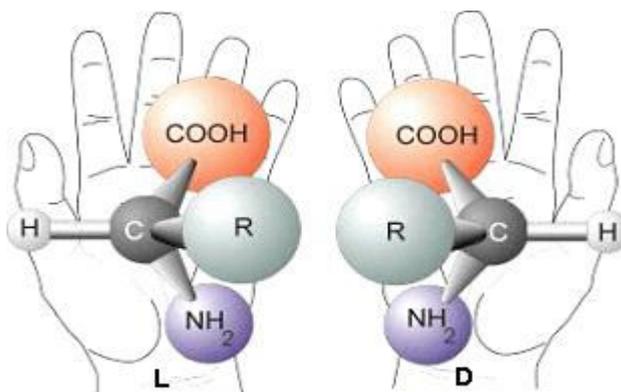


Figure I.1 : Schéma descriptif de notion de chiralité.

Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique. L'inversion d'un unique centre chiral sur une molécule en possédant plusieurs donne un stéréoisomère qui n'est pas son image dans un miroir. Un tel stéréoisomère est dit diastéréoisomère et l'inversion s'appelle une épimérisation.

Dans la majorité des cas, l'asymétrie est bâtie autour d'un atome de carbone hybridé sp^3 et comportant quatre substituants différents. Un tel carbone est dit carbone chiral ou asymétrique (Figure I.1), mais d'autres atomes tels que le soufre, l'azote, le silicium ou le phosphore peuvent également donner naissance à des composés chiraux.

Les molécules possédant plusieurs de ces atomes asymétriques sont chirales. Le cas de l'acide tartrique (Figure I.2) en est un exemple.

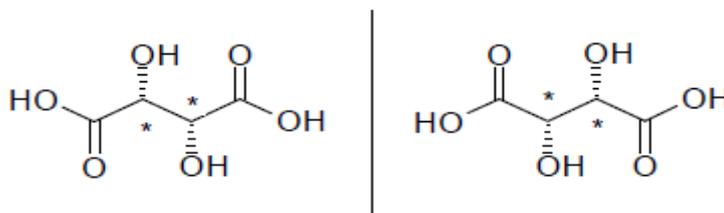


Figure I.2 : Les deux énantiomères de l'acide tartrique.

Outre la chiralité bâtie autour des atomes asymétriques, des molécules dépourvues de centres chiraux peuvent également présenter le phénomène de chiralité. Il en est ainsi pour les dérivés allènes, dans lesquels les atomes se répartissent autour d'un axe. Par ailleurs, d'autres molécules peuvent présenter une chiralité planaire. La chiralité liée à l'hélicité est un phénomène qu'on retrouve dans certaines macromolécules telles que les protéines ou les acides nucléiques [1]. Dans ce dernier cas, les deux énantiomères correspondent aux deux sens d'enroulement de l'hélice.

Généralement, les énantiomères d'une molécule chirale sont désignés différemment (-, +, l, d, S, R, L, D). Deux énantiomères font tourner le plan de polarisation de la lumière en sens opposé l'un de l'autre. On les désigne donc par (+) ou (-) selon qu'ils dévient le plan de polarisation de la lumière vers la droite (substance dextrogyre (d)) ou vers la gauche (substance lévogyre (l)). Toutefois, le sens dans lequel le plan de polarisation est dévié ne préjuge en rien de la répartition des atomes dans l'espace, que l'on appelle configuration absolue. Aussi utilise-t-on pour les molécules contenant un atome asymétrique une nomenclature liée à la répartition spatiale des atomes, celle de Cahn-Ingold-Prelog: les atomes reliés au carbone asymétrique sont classés par valeurs décroissantes de leur numéro atomique Z, en considérant les atomes adjacents en cas d'égalité. On regarde le carbone tétraédrique dans l'axe de sa liaison avec le substituant classé en dernier. Si l'on passe des atomes a, puis b, à c ($a > b > c > d$) en effectuant une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre, L'énantiomère est noté R (du latin rectus, droit), sinon, c'est l'énantiomère S (de sinister, gauche) (Figure I.3).

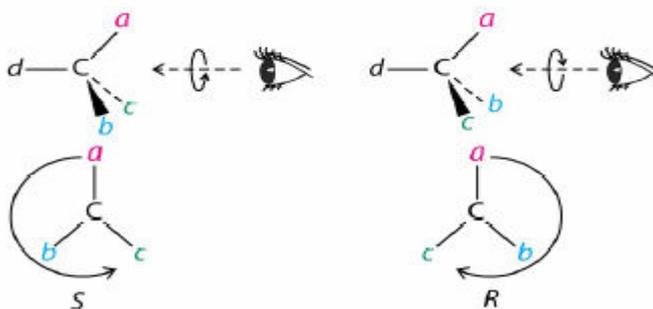


Figure I.3 : Représentation de Cahn-Ingold-Prelog- descripteur R et S.

Lorsqu'une molécule possède plusieurs centres chiraux, on donne la configuration absolue de chacun d'eux. La configuration de tout groupe stéréogène par rapport à tout

autre groupe stéréogène contenu dans la même entité moléculaire permet de déterminer sa configuration relative. En effet, lorsqu'une molécule possède deux atomes de carbone asymétriques, il existe au maximum quatre stéréoisomères qu'on peut grouper en deux couples d'énantiomères : un couple dont les deux énantiomères défilent dans le même sens (R, R) et (S, S) est de configuration relative *érythro*, alors que les deux autres énantiomères (R,S) et (S,R) du deuxième couple sont *thréo*.

La nomenclature D/L est couramment utilisée en série ose. Dans la représentation de Fischer on place la chaîne carbonée la plus longue sur un axe vertical et le groupe de nombre d'oxydation le plus élevé vers le haut. Si le groupe hydroxyle latéral le plus éloigné du groupe carbonyle est porté sur la droite de l'axe comme dans le D-glycéraldéhyde, le composé est D (L s'il est à gauche comme dans le L-glycéraldéhyde) (Figure I.4).

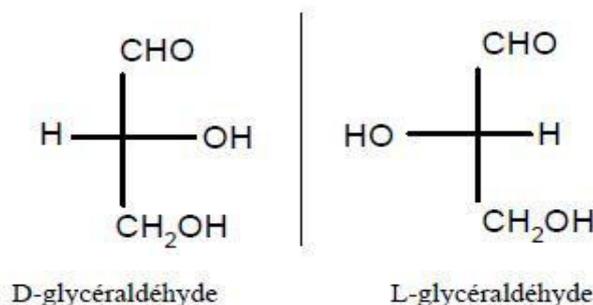


Figure I.4 : D-, L-glycéraldéhyde.

La nomenclature D/L est aussi employée dans la série des acides aminés. Lorsque l'on place le groupe carboxyle vers le haut et le groupe spécifique R vers le bas, le groupe NH_2 se trouve à droite de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréoisomère D (respectivement à gauche de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréo-isomère L) (Figure I.5).

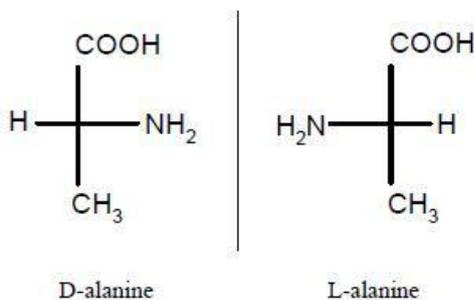
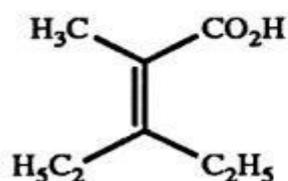


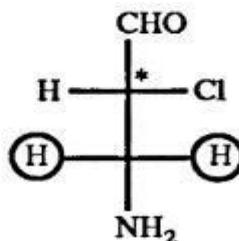
Figure I.5 : D-, L-alanine

I.2. Les groupes diastéréotopiques :

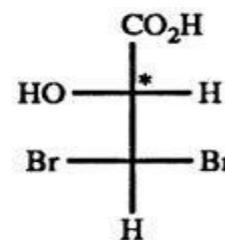
Les groupes diastéréotopes sont ceux qui ne peuvent être échangés par aucune opération de symétrie, et ils peuvent être reconnus par le fait qu'ils seraient situés à des distances différentes d'un groupe de référence dans la même molécule. Par exemple : les deux groupes méthylène du dérivé d'acide acrylique (1) sont diastéréotopiques puisqu'ils se trouvent à des distances différentes du groupe carboxylique. De même, les deux atomes d'hydrogène dans (2) ou les deux atomes de Br dans (3) sont diastéréotopes.



(1)

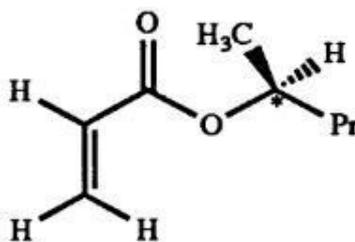


(2)



(3)

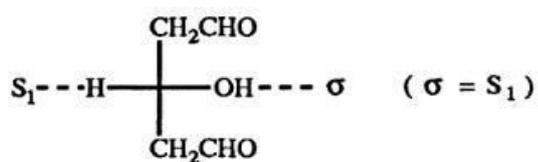
Si un plan divise une molécule de sorte qu'il ne soit pas un plan de symétrie et que la molécule ne possède pas d'axe de symétrie coplanaire, alors les deux faces d'un tel plan moléculaire sont diastéréotopiques, par exemple les faces d'une molécule asymétrique telle que (4).



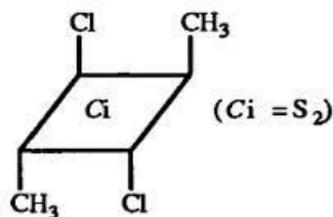
(4)

I.3. Les groupes énantiotopes :

Les groupes qui peuvent être échangés par rotation sur un plan ou un centre de symétrie sont dit énantiotopiques et la présence d'un tel élément de symétrie dans la molécule a pour résultat que la molécule est achirale. Ainsi les deux groupes aldéhyde dans (5) et les atomes de chlore dans (6) sont énantiotopiques.

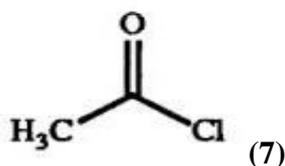


(5)



(6)

Les deux faces d'une molécule telle que le chlorure d'acétyle (7) sont également énantiotopiques. Ces faces sont divisées par un plan de symétrie moléculaire mais pas par un axe de symétrie coplanaire.



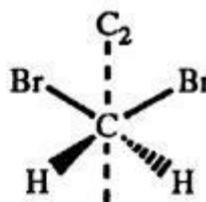
(7)

I.4. Les groupes homotopes :

Les groupes homotopes sont ceux qui peuvent être échangés par rotation sur un axe de symétrie. Par exemple : les six atomes d'hydrogène du benzène (8) ou les deux atomes d'hydrogène du dibromométhane (9) sont homotopes, ayant respectivement des axes de symétrie C_6 et C_2 .



(8)



(9)

Considérons le 1,3-dibromopropane, Si l'on devait substituer un des atomes d'hydrogène attachés à c-2 par un autre groupe R, le produit généré serait identique à celui obtenu si l'autre hydrogène attaché à c-2 devait être substitué par le groupe R. les deux atomes d'hydrogène en c-2 sont topologiquement (et chimiquement) équivalents et on dit qu'ils sont homotopes.

I.5. La synthèse asymétrique :

La synthèse organique asymétrique c'est une technique qui est basé sur la production des composés chiraux. La synthèse asymétrique a été défini par Morrison et Moser [2] comme un processus qui fait convertir une unité achiral de l'ensemble de molécule du substrat à une unité chiral de tel manière sont formés stéréospécifique des énantiomères ou des diastereoisomeres en quantités Inégale. Dans ce cas, il doit avoir utilisé une définition générale pour la synthèse asymétrique, qui est défini comme des processus de convertir une unité de prochiral à une unité chiral ou il produit une quantité inégale de mélange de stéréoisomeres.

En 1974 Eliel [3] donne des critères pour une bonne synthèse asymétrique :

1. Il faut amener à l'énantiomère qui désire avec une stéréosélectivité et un rendement élevé.
2. Il faut que le produit chiral séparé facilement de l'auxiliaire chiral utiliser.
3. L'utilisation de l'auxiliaire chiral en excès par apport au besoin de produit et l'auxiliaire capable de donner un bon rendement avec une forte pureté optique. Dans la synthèse asymétrique il existe deux termes spécifiques qui sont applicables: l'énantioselectivité et la diastéroselectivité.

I.6. Sélectivité en synthèse organique

Il y a divers aspects de la sélectivité avec lesquels les chimistes organiques sont concernés:

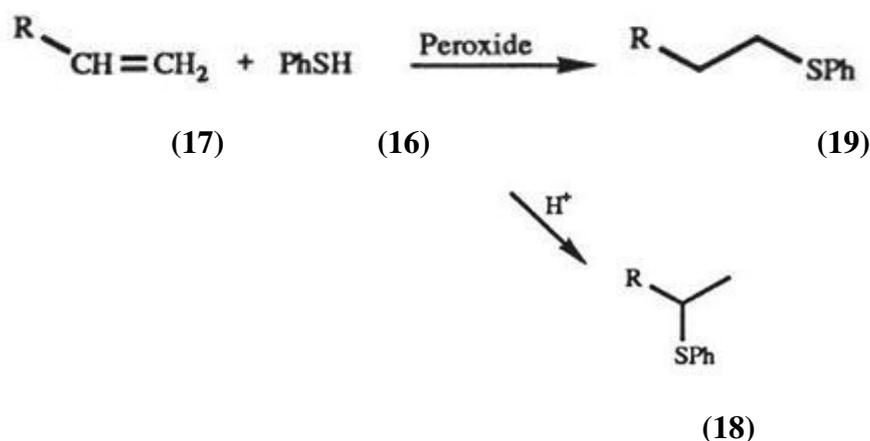
I.6.1. Chimiosélectivité :

Les considérations impliquent les différences intrinsèques de réactivité des différents groupes dans une molécule sans impliquer des groupes activateurs ou bloquants spéciaux. Si deux les groupes fonctionnels dans une molécule sont sensiblement différents de la chimiosélectivité, c'est-à-dire la réaction avec un groupe de préférence à l'autre, peut être réalisée relativement facilement. Par exemple, si un groupe cétone et ester sont présents dans une molécule, il est possible de réduire le carbonyle cétonique sans affecter l'ester groupe carbonyle en employant NaBH_4 dans des conditions douces. Dans d'autres cas, la chimiosélectivité peut être plus difficile à atteindre. Par exemple, la réduction de cyclopenténone (**10**) avec NaBH_4 conduit à un mélange de composés (**11**) et (**12**) dans l'un desquels (**11**) seul le carbonyle cétonique est réduit autre (**12**) la double liaison est également réduite. La chimiosélectivité de la réduction peut être améliorée par l'ajout de

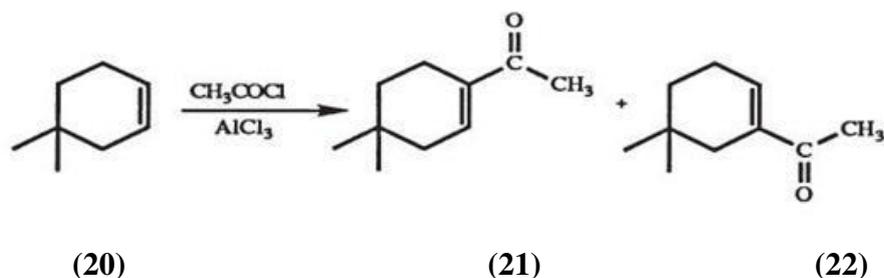
I.6.2. Régiosélectivité :

Une autre considération importante est la tendance d'un réactif à attaquer un groupe fonctionnel de préférence à un autre dans une molécule. Attaque sélective à un site plutôt qu'à un autre peut être réalisée par un choix approprié de réactif ou par modification de la voie de la réaction en modifiant les conditions de réaction. L'effet du choix du réactif est illustré par l'addition des éléments de l'eau aux oléfines dans un sens Markownikov par oxomercuration / réduction, et dans un sens anti-Markownikov par hydroboration / oxydation.

Le changement des conditions de réaction peut également modifier l'orientation de l'attaque par changement des voies mécanistiques des réactions. Par exemple le thiophénol (16) attaque les oléfines par ex. (17) dans une réaction ionique catalysée par un acide pour donner plus le produit substitué (18) mais par voie radicalaire, il offre le moins substitué produit (19) [8,9].



Un choix judicieux de groupes directeurs peut également être utilisé pour atteindre la régiosélectivité souhaitée. Par exemple l'acylation du dérivé de cyclohexène (20) sous Friedel-Crafts conditions se déroule à chaque extrémité de la double liaison pour donner (21) et (22). Cependant, le contrôle souhaité peut être réalisé en utilisant la capacité connue du silicium à stabiliser une charge positive au carbone β - à l'atome de silicium (et un changement négatif (α -), d'où, dans les oléfines silylées, l'acylation se produit exclusivement au niveau du carbone oléfinique contenant du silicium [10].

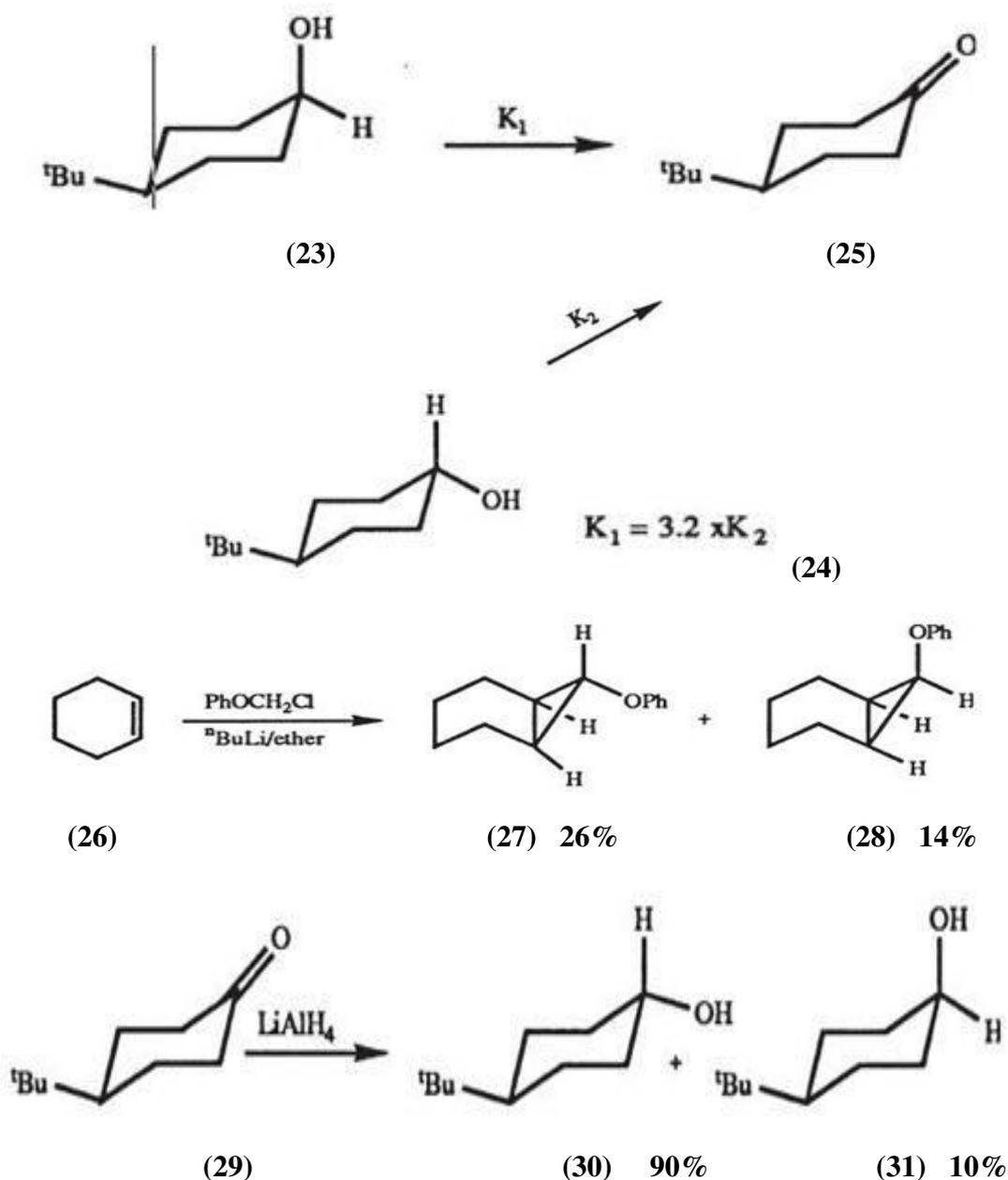


I.6.3. Diastéréosélectivité :

Les considérations de diastéréosélectivité dans les réactions organiques concernent le contrôle de stéréochimie relative. La diastéréosélectivité peut être considérée en référence au produit de départ ou en référence au produit. Il faut considérer les aspects de "stéréosélectivité" ou de "stéréospécificité" dans de telles réactions.

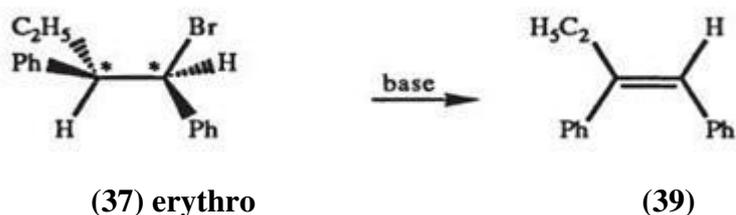
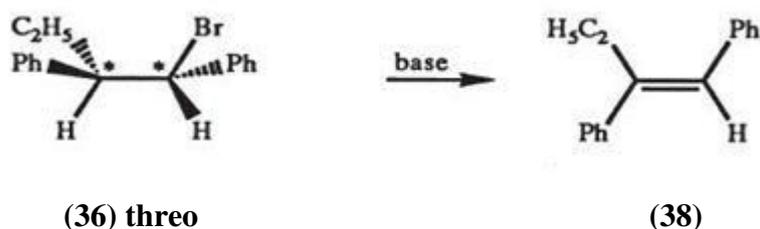
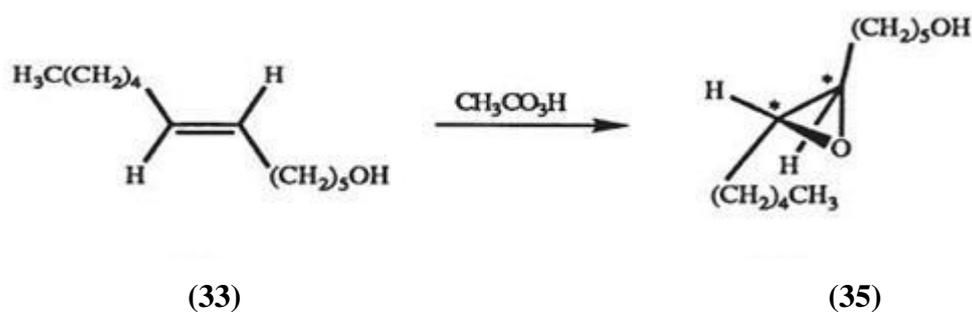
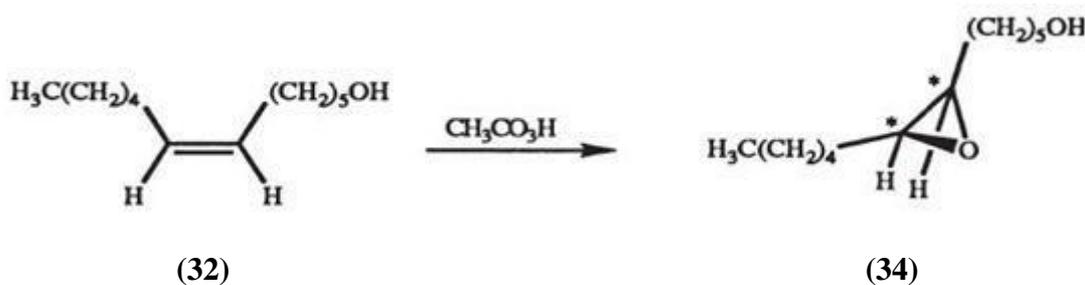
Les réactions stéréosélectives sont celles qui impliquent la formation préférentielle de un stéréoisomère lorsque plus d'un peut être formé. Réactions stéréospécifiques sur d'autre part impliquent la formation préférentielle d'un stéréoisomère du produit qui est dicté par la stéréochimie des matériaux de départ, de sorte que différents stéréoisomères des matériaux de départ donnent des stéréoisomères différents produits dans les mêmes conditions de réaction.

Il est important de prendre en compte les aspects cinétiques impliqués lors de réactions stéréosélectives. Différents substrats diastéréomères peuvent soit conduire à le même produit à différents moments, ou différents diastéréoisomères peuvent donner lieu à différents produits à différents mtes. Par exemple, l'alcool axial (23) réagit à taux 3,2 fois supérieur à l'alcool équatorial correspondant (24) oxydation avec CrO_3 dans de l'acide acétique aqueux pour donner le produit (25). Typique des exemples de réactions stéréosélectives comprennent des réactions d'addition à des alcènes, par ex l'addition de phénoxy-carbène au cyclohexène (26) pour donner les produits (27) et (28), ou la réduction de cétones cycliques par exemple, (29) avec LAH donnant (30) et (31) dans un rapport de 9: 1 respectivement.

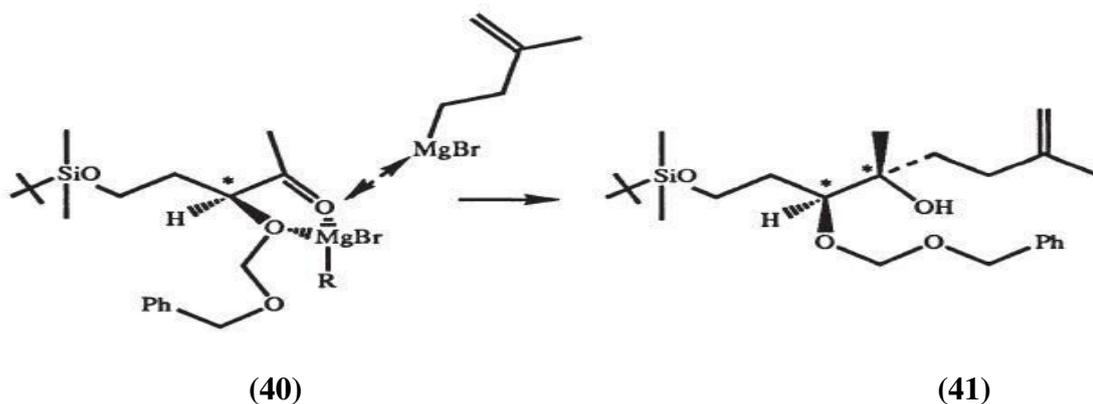


Dans les exemples ci-dessus, le même matériau de départ donne lieu à formation d'un stéréoisomère du produit en préférence partielle à l'autre stéréoisomère.

Des exemples de réactions stéréospécifiques comprennent des réactions d'addition à des oléfines comme l'époxydation des alcènes ou l'élimination des halogénures. Par exemple, Les alcènes (Z) et (E) (32) et (33) permettent des produits différents (34) et (35) respectivement. De même, les halogénures de thréo (36) et d'érythro (37) élimination pour donner des produits (38) et (39) respectivement.

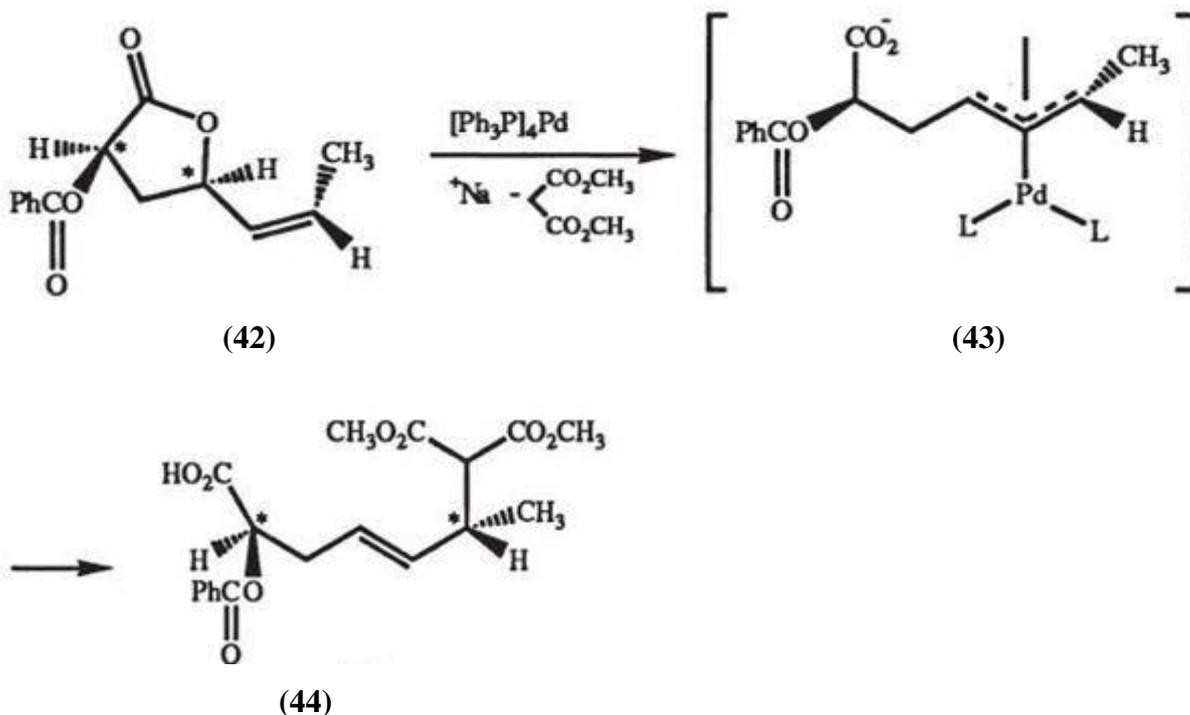


La stéréochimie de l'attaque sur un site de réaction peut être influencée par présence d'un centre asymétrique existant à proximité du nouveau centre généré par les réactions. En général, plus le centre existant est proche du nouveau le centre chiral étant généré plus le contrôle est grand. En conformationnellement rigide systèmes, la connaissance des conformations des molécules du substrat peut aider à résoudre des problèmes stéréochimiques. Dans les molécules non-rigides, cependant, le problème de stéréocontrôle prévisible est plus difficile et il peut être nécessaire d'imposer rigidité conformationnelle, par exemple par chélation des métaux. Par exemple dans l'addition nucléophile à des groupes carbonyle dans une molécule flexible non cyclique (40) Still et co-workers ont réussi à introduire une rigidité conformationnelle suffisante de manière à permettre l'attaque du groupe carbonyle d'une face de la molécule avec Réactif de Grignard donnant le produit (41) [11].



Des gabarits en métal de transition ont également été utilisés pour imposer rigidité conformationnelle dans les systèmes acycliques. Ainsi, un complexe Pd (O) avec ligands phosphine a été utilisé pour induire l'ionisation de la lactone (42) conformation de l'intermédiaire (43) représenté. L'intermédiaire est attaqué par Anion malonate plus rapidement que la stéréo-randomisation peut se produire de sorte que la stéréochimie du produit de départ est transmise au produit (44) [12].

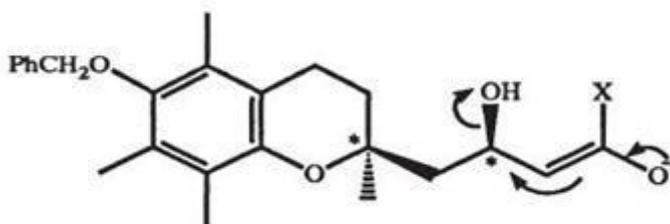
Ainsi la création de métallocycles ou de complexation avec des métaux de transition permet l'imposition de la rigidité dans des systèmes autrement conformationnellement mobiles pour atteindre la stéréosélectivité souhaitée.



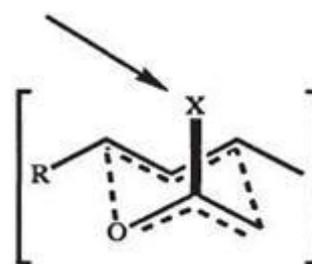
L'introduction de la diastéréosélectivité peut être particulièrement difficile le nouveau centre chiral à être introduit est éloigné des effets directeurs d'un centre chiral existant, et

lorsque la molécule est non-rigide. De tels problèmes peuvent être abordés en employant des réactions dans lesquelles les états de transition sont générés dans une manière prévisible ou dans laquelle les intermédiaires sont formés de manière prévisible [13]. Par exemple, le substrat (45) fournit le produit (S1) via l'état de transition (SO). De même la cyclisation induite par 12 de l'homoallylique phosphate (S2) passe par les états de transition (S3) et (S4) pour donner

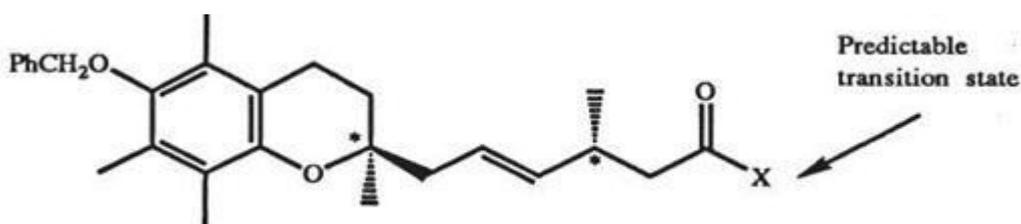
Produit (S5) avec un rendement de 63% [14]. Cette approche a été utilisée par Bartlett et al. Dans la synthèse d'acide non-lactique.



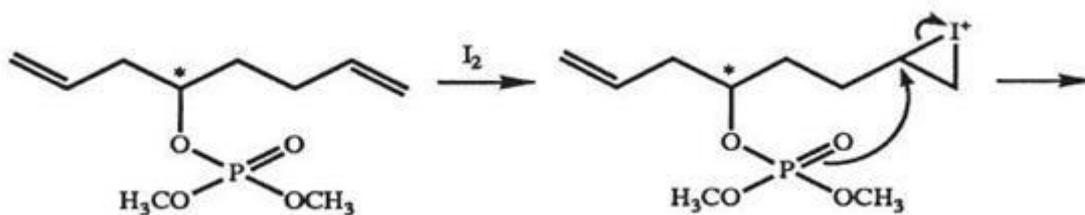
(45)



(46)

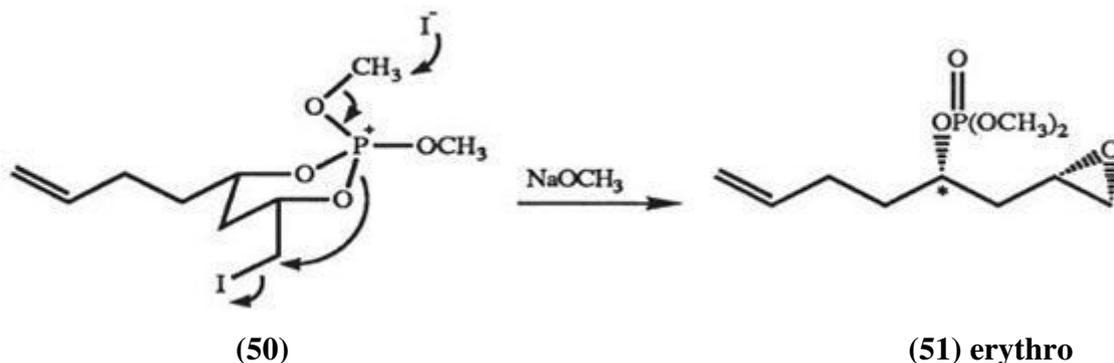


(47)



(48)

(49)



I.6.4. Enantiosélectivité :

Alors qu'en diastéréosélectivité nous étions concernés par la configuration relative des produits, en énantiosélectivité c'est le contrôle de l'absolue configuration de la molécule impliquée. L'éntio-différenciation repose sur l'environnement chiral dans lequel la réaction se produit (par exemple réactif chiral, solvant, catalyseur) alors que la diastéréo-différenciation est déterminée par des éléments à l'intérieur de la molécule de substrat (par exemple, l'encombrement stérique des groupes à proximité du centre de réaction, ou les effets électroniques et autres de ces groupes) [15].

Un certain nombre d'approches ont été développées pour atteindre l'éntiosélectivité transformations: (a) des réactions de substrats achiraux avec des réactifs achiraux présence d'un additif chiral qui ne se lie pas de manière covalente avec substrat; (b) des réactions dans lesquelles le substrat peut initialement être achiral mais devient lié de manière covalente avec un auxiliaire chiral qui est retiré après la réaction souhaitée; c) les réactions dans lesquelles les réactifs sont chiraux et impliquent transfert d'une espèce achirale aux groupes éntiotopiques ou aux faces du les substrats; (d) des réactions avec des enzymes; (e) des réactions en présence de chiral solvants, et (t) transformations photochimiques induites par polarisation circulaire lumière. Les deux dernières méthodes sont peu pratiques.

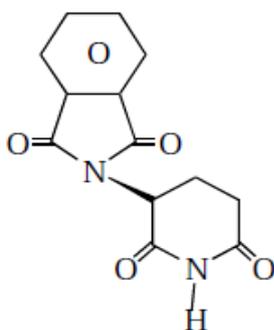
I.7. Objectif de la synthèse asymétrique :

Dans les années récentes le besoin pour les composés éntiomériquement purs est devenu nécessaire dans le moment où les techniques de résolution sont devenues plus

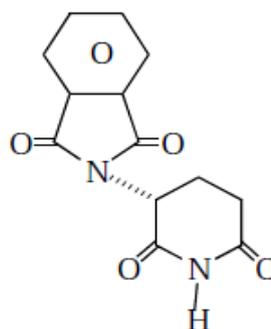
compliquées ou plus ou moins impraticable dans certaines situations. Ces techniques augmentent aussi la conscience de l'importance des drogues énantiopure et l'importance des systèmes biologiques, pour cette raison les scientifiques autour du monde sont entraînent de faire des recherches pour synthétiser à reformuler ces produits.

La pureté énantiomérique est de forte implication pour le corps humain où l'une des énantiomères peut être un antipode extrêmement toxique.

Le drame a déclenché, dans les années 60, par l'administration de Thalidomide racémique (Schéma 1) aux femmes enceintes est un exemple probant de l'activité pharmacologique liée à la... En effet, si le (R)-Thalidomide (52) possède bien des propriétés analgésiques intéressants, seul le (S)-Thalidomide (53) provoque les morts fetales et les malformations congénitales qui ont conduit aux graves problèmes que l'on sait (tératogène) [16,17].



(52)



(53)

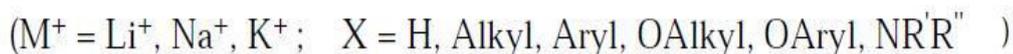
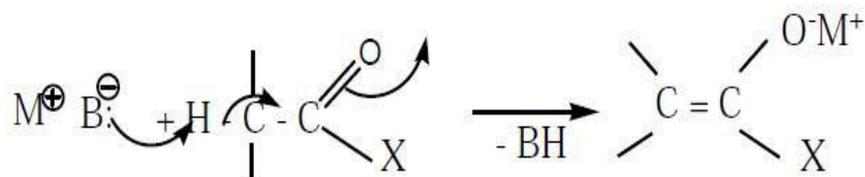
Depuis cette période, les exigences de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse sont devenues beaucoup plus stricts : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être soigneusement évaluée et la commercialisation éventuelle d'un racémate n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pur, sans effet secondaire.

A partir de l'exemple ci-dessus, on comprend l'essor extraordinaire qu'a connu ces dernières années la synthèse des molécules énantiomériquement pures ou, plus exactement, de haute pureté énantiomérique, puisque la détermination de cette dernière est liée à la précision des méthodes analytiques qui atteint actuellement plus de 99.5%.

I.8. Préparation des énolates :

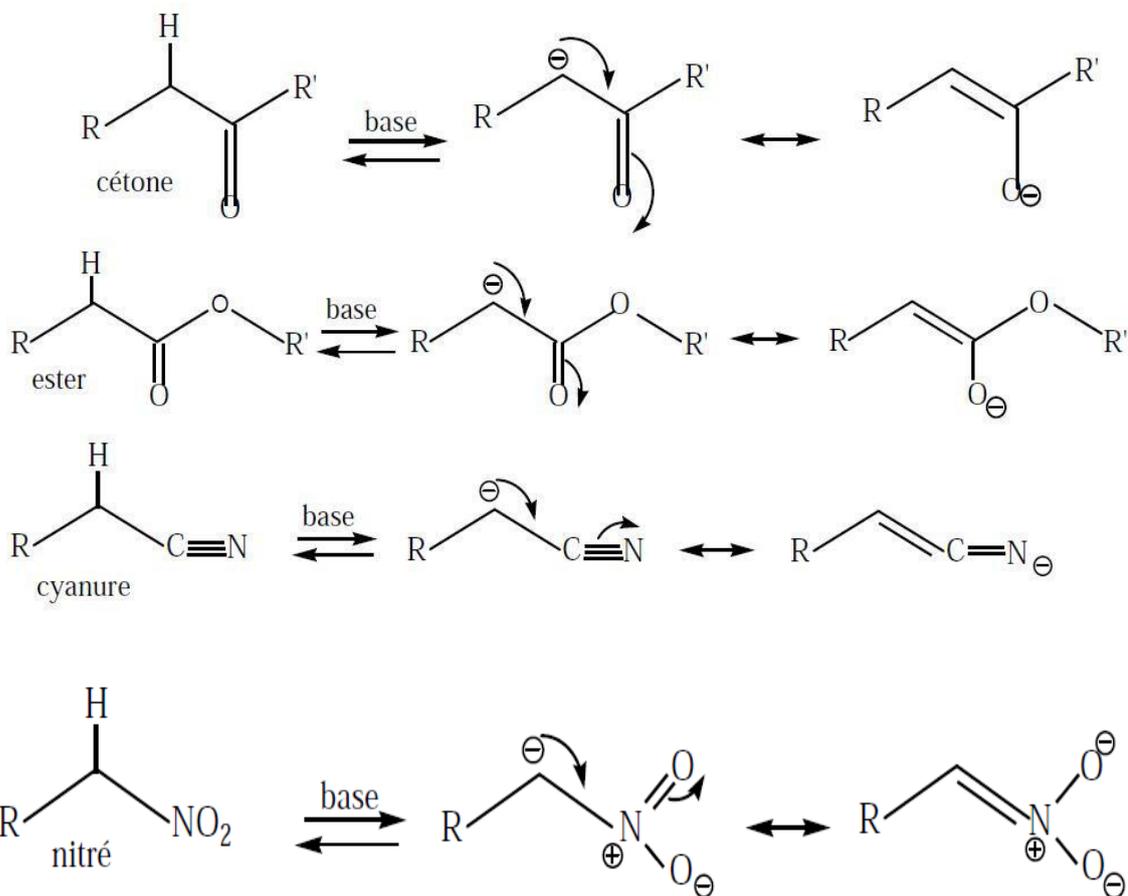
Les esters, les amides, les halogénures, les imines des acides carboxyliques réagissent sur leur atome de C α en tant qu'électrophiles. Mais lorsqu'ils portent, sur le C

en α , par rapport à leur liaison C=O ou C=N, un atome d'H, ils peuvent également devenir un nucléophile. Cela est dû au fait que sur ce centre, les H sont acides : ils peuvent donc être arrachés par une base. C'est ainsi que se forment les bases conjuguées de ces substrats qui sont nommées **énolates**.



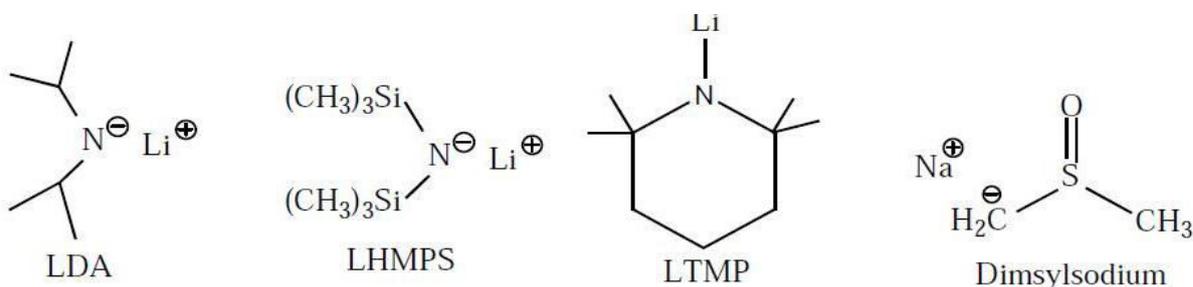
Les aldéhydes, les cétones peuvent aussi donner des énolates.

Exemples :

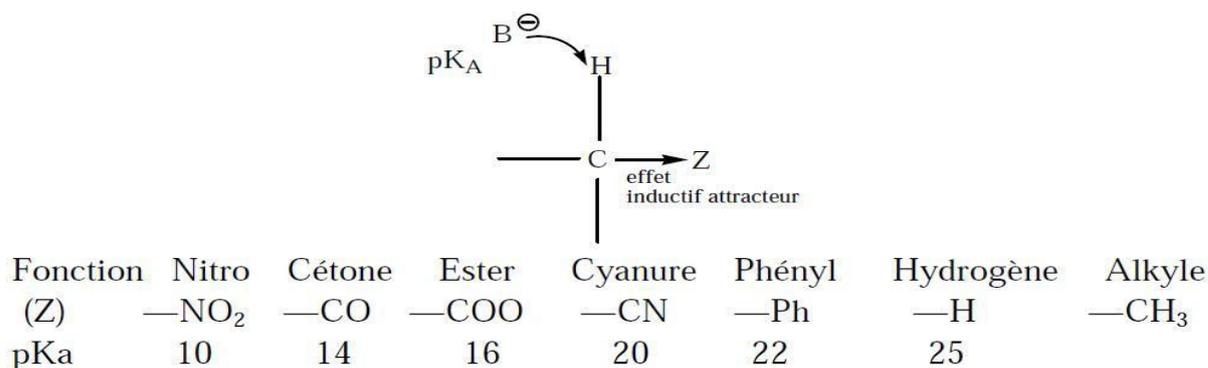


Les différentes bases que l'on peut utiliser sont : des amidures (pK_A = 30-35) peu encombrés : KNH₂, NaNH₂ ; encombrés (non nucléophiles) : LDA, LHMPs, LTMP ; des

hydrures : NaH, KH ; un dérivé du DMSO : le dimsylsodium ; des alcoolates (pK_A = 15-20) : tertibutanoate, méthanoate.

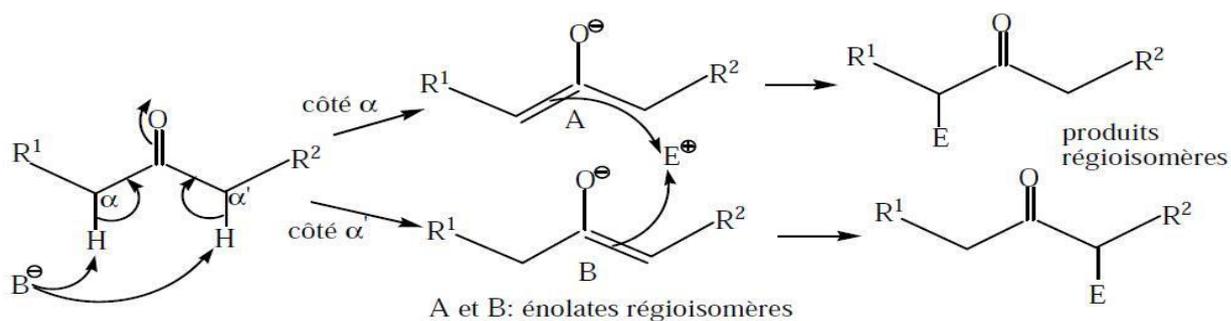


La nature de la base utilisée et la forme du composé éolisable influencent l'équilibre d'éolisation. L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α. Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée aura besoin d'être puissante.

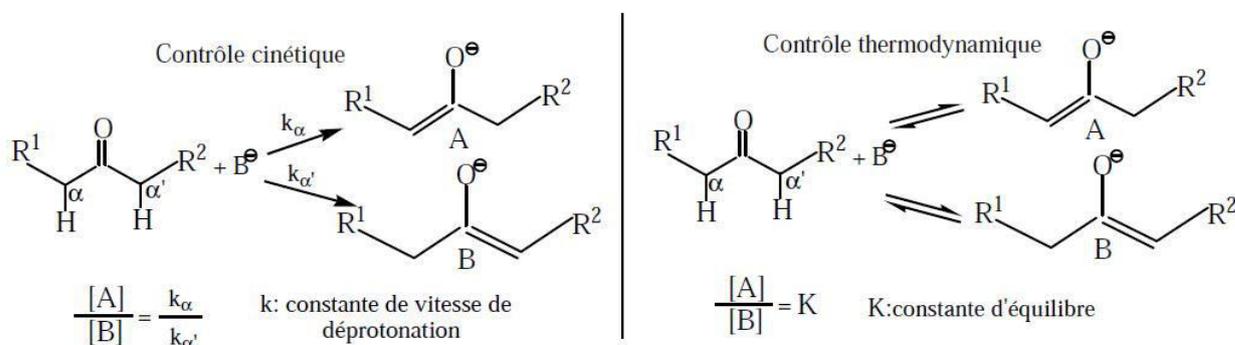


I.8.2. Régiosélectivité lors de la formation des énolates :

Lorsque deux hydrogènes peuvent servir à former un énolate, la forme privilégiée dépendra des conditions opératoires. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique avec l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes qui ne soient pas des nucléophiles (LDA et LiHMDS par exemple, mais pas BuLi). A température plus élevée, le produit cinétique isomérisse pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.



Lorsque la composition des produits obtenus dépend des vitesses relatives des deux réactions concurrentes de déprotonation (α) et (α'), la proportion des énolates A et B est gouverné par des facteurs cinétiques. Par contre, lorsque les énolates A et B peuvent subir une interconversion rapide, une équilibre s'établit et la proportion des produits reflète la stabilité de ceux-ci. La réaction est dite « sous contrôle thermodynamique ».



I.8.2.1. Formation de l'énolate sous contrôle thermodynamique :

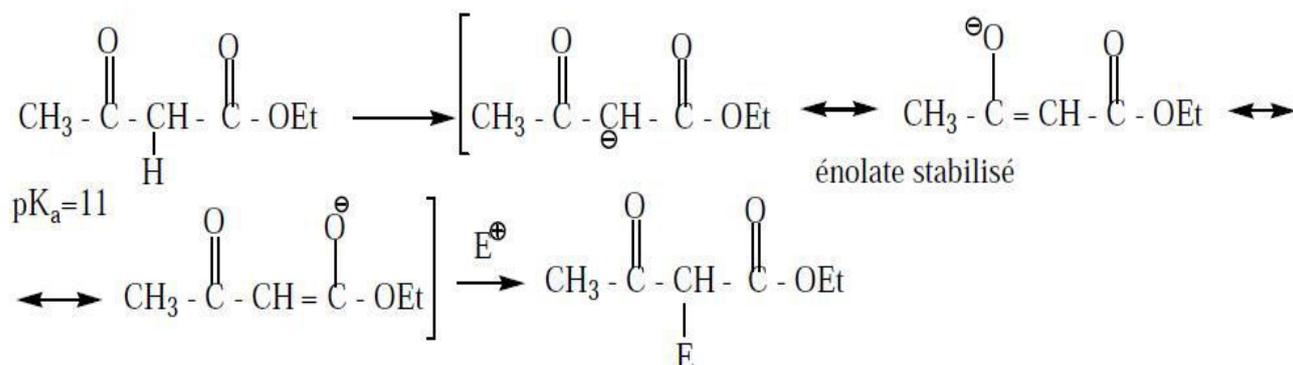
A. Cas général :

Dans des conditions thermodynamiques, on forme l'énolate le plus stable (ΔG le plus faible). C'est généralement *l'énolate le plus encombré*. On utilise alors une base faible (ex: hydrure, alcoolate), sous chauffage et pendant un temps de réaction long. Les conditions expérimentales qui vont permettre les équilibres céto/énolate sont :

- ✓ Une température de réaction élevée ;
- ✓ Une durée de réaction longue ;
- ✓ L'utilisation d'un excès de cétone (qui sert de source de protons dans les équilibres).

B. Cas où les protons énolisables ont des pKa différents :

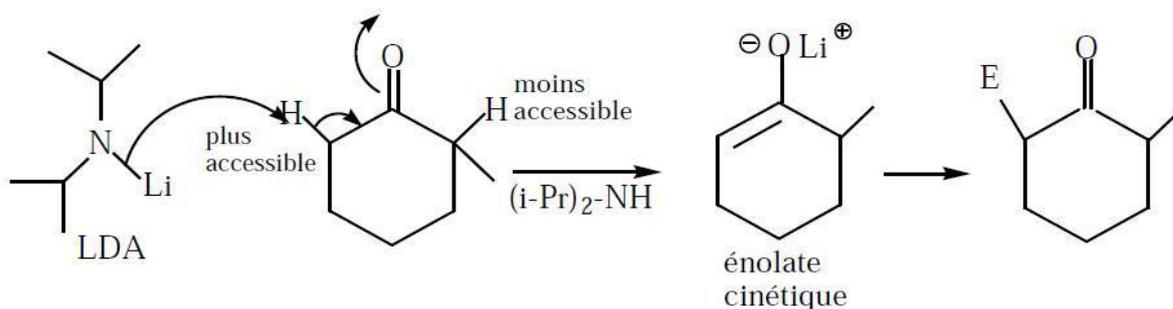
Si les protons situés de chaque côté du carbonyle ont une acidité différente, l'énolisation impliquera le proton le plus acide. C'est le cas des β -cétoesters, pour lesquels la régiosélectivité de formation de l'anion est totalement dirigée par l'énolate le plus conjugué.



I.8.2.2. Formation de l'énolate sous contrôle cinétique :

Dans des conditions cinétiques, on forme l'énolate le plus facile à former (E_a la plus faible). C'est généralement l'énolate le moins encombré. On utilise alors une base très forte et encombrée comme diisopropylamide de lithium (LDA, $pK_a=35$), à faible température (-70°) et pendant un temps de réaction

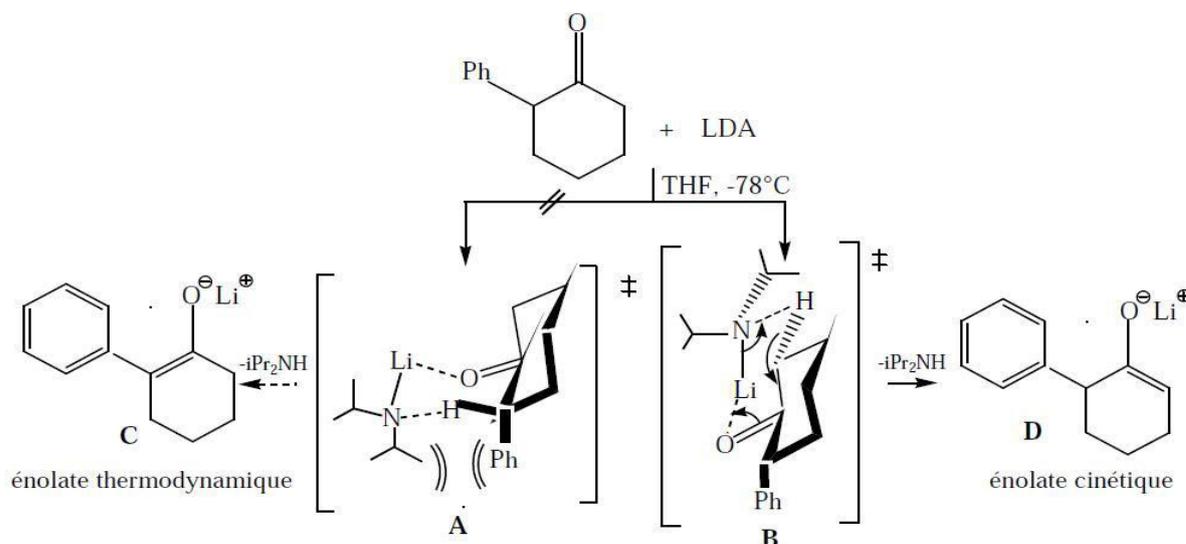
Court. La base arrache les H les plus acides et moins encombrés.



I.8.2.3. Régiocontrôle lors de la formation des énolates de lithium :

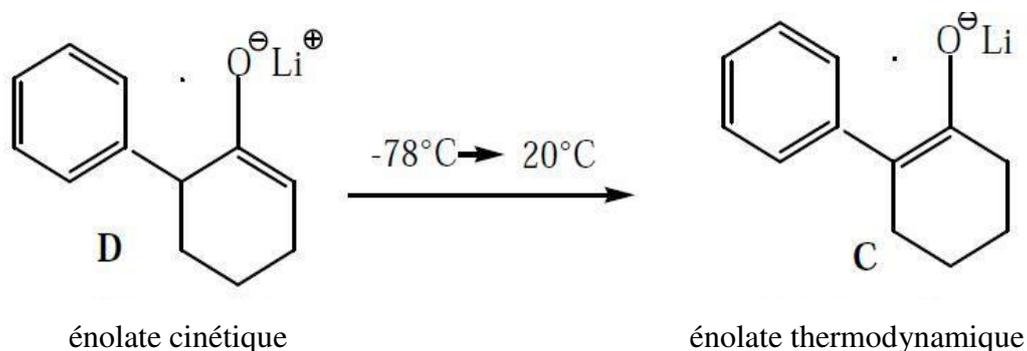
La déprotonation en utilisant un très léger excès du diisopropylamide de lithium (LDA) se déroule *via* l'état de transition le plus stable. L'état de transition est représenté par un cycle à six chaînons et donc de préférence sous forme de chaise. Pour que cet état

de transition soit aussi stable que possible, il ne doit pas subir aucune gêne stérique. En particulier, il ne doit contenir aucun substituant sur la structure à six chaînons dirigé parallèlement au groupe isopropyle orienté pseudo-axialement sur l'atome d'azote de LDA. Un tel substituant subirait une répulsion diaxiale-1,3 de la part de ce groupe isopropyle. Par exemple, 2- phénylcyclohexanone peut être déprotonné régiosélectivement à l'aide de LDA. Il faut effectuer la réaction à -78°C dans le THF. La déprotonation se produit par contrôle cinétique. La formation d'énolate se fait donc sélectivement *via* B et donne sous forme de l'énolate D ce que l'on appelle énolate cinétique de la cétone de départ.

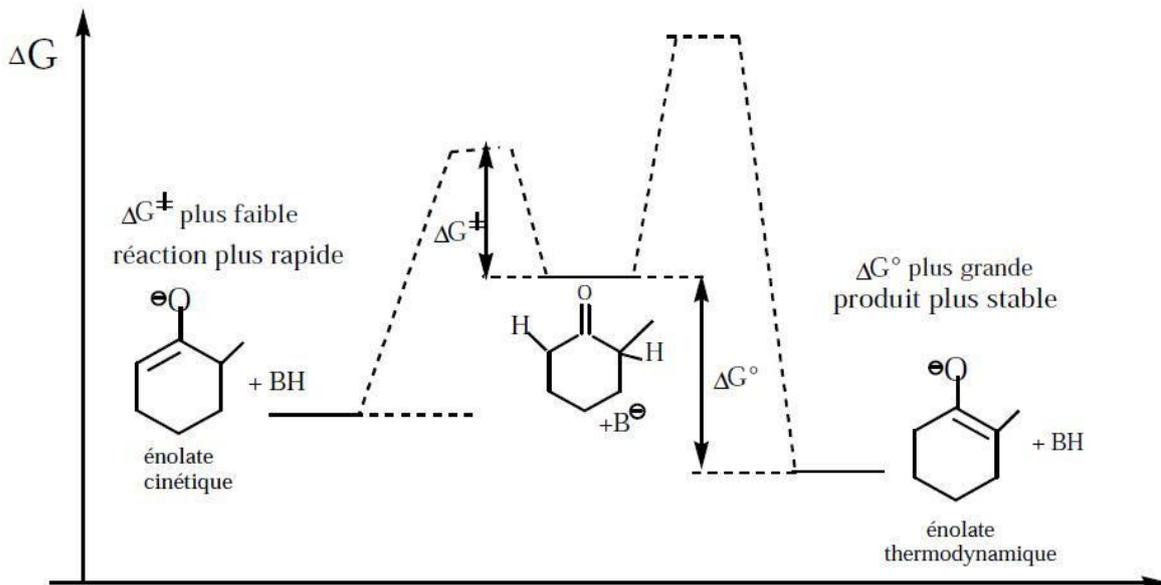


La double liaison C=C de **D** n'est pas conjuguée avec le cycle phényle.

C'est pourquoi, il est moins stable que l'énolate **C** régioisomère qui lui bénéficie d'une telle conjugaison. Si l'on travaille avec un léger défaut de LDA, l'énolate **D** s'isomérisé par chauffage quantitativement en formant l'énolate **C** :

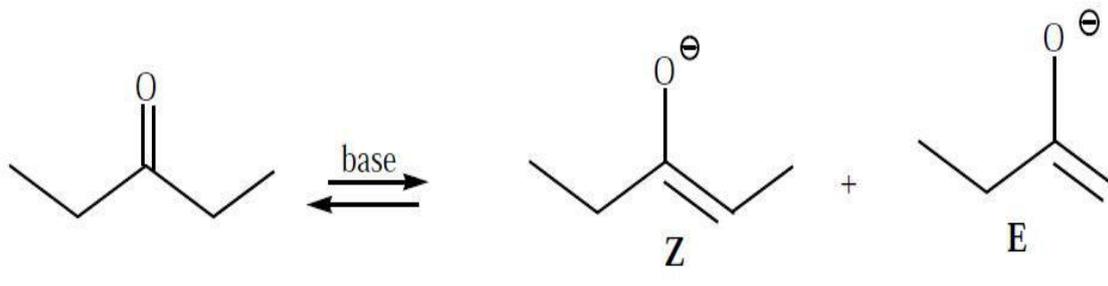


I.8.3. Bilan énergétique de l'énolisation :



I.8.4. Stéréosélectivité de formation des énolates :

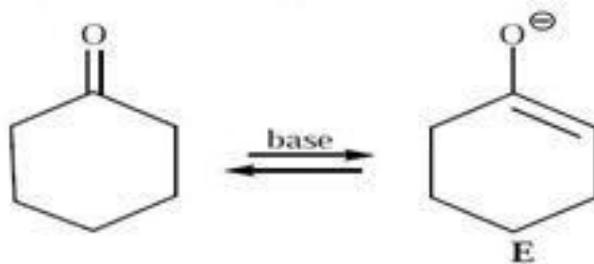
Les cétones aliphatiques non encombrées forment plus d'énolate *E* que d'énolate *Z* :



Lorsqu'un des deux groupements présente un fort encombrement (ex : tertio-butyle), on forme presque toujours la forme *Z*.



Dans un cycle, on ne peut former que la configuration E.

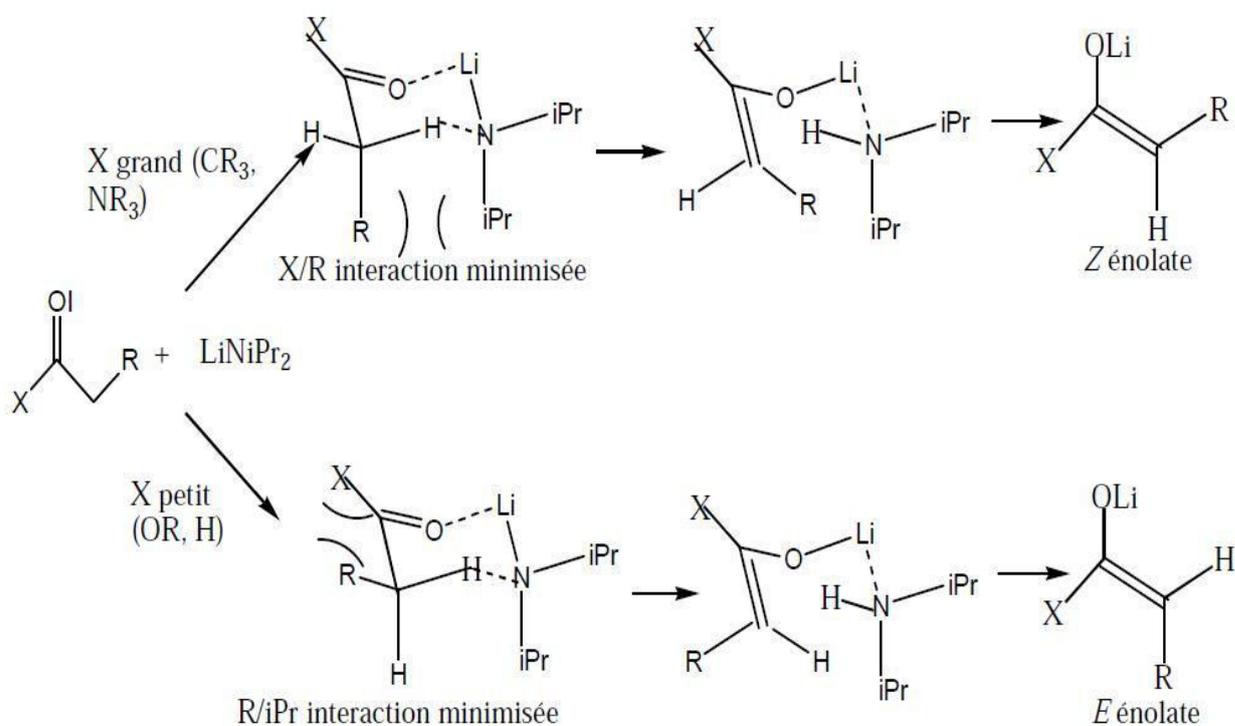


• **Contrôle stérique lors de la formation d'énolate de lithium :**

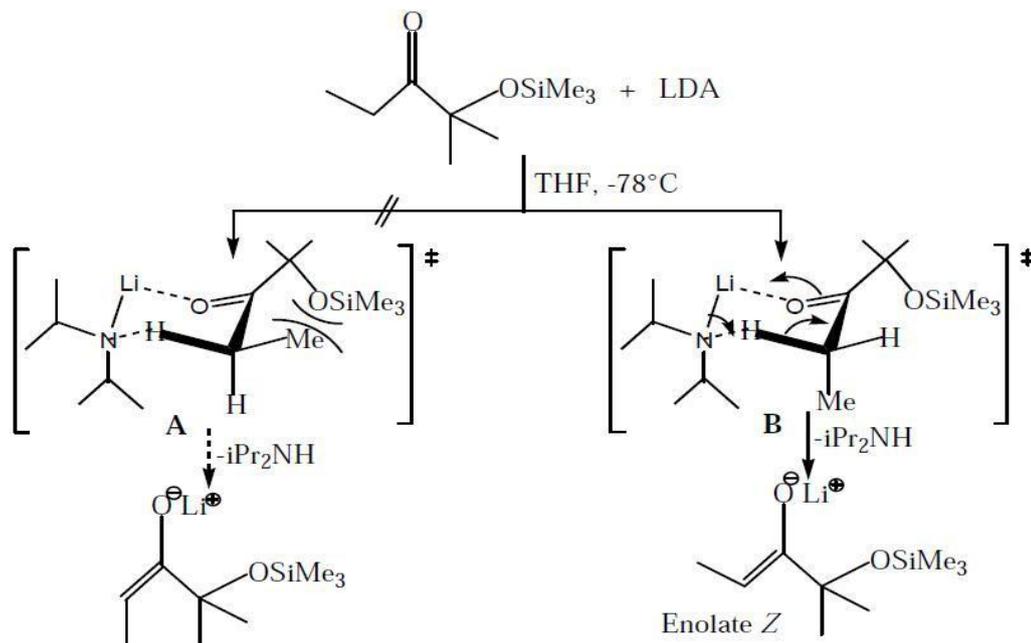
Le fait que le LDA réagit avec les composés carbonylés, avec les esters d'acides et les amides *via* des états de transition à six chaînons de forme chaise pour donner des énolates, a des conséquences stéréochimiques s'il se forme une double liaison C=C stéréogénique.

La stéréosélectivité de la déprotonation avec la LDA dépend essentiellement de la structure des carbonyles. La réaction passe par un état de transition chaise. Pour les carbonyles portant un petit substituant X (esters, aldéhydes), l'interaction dominante est l'interaction entre le groupe R et le groupe iPr de la LDA. Cette interaction est minimisée, conduisant à l'énolate *E*.

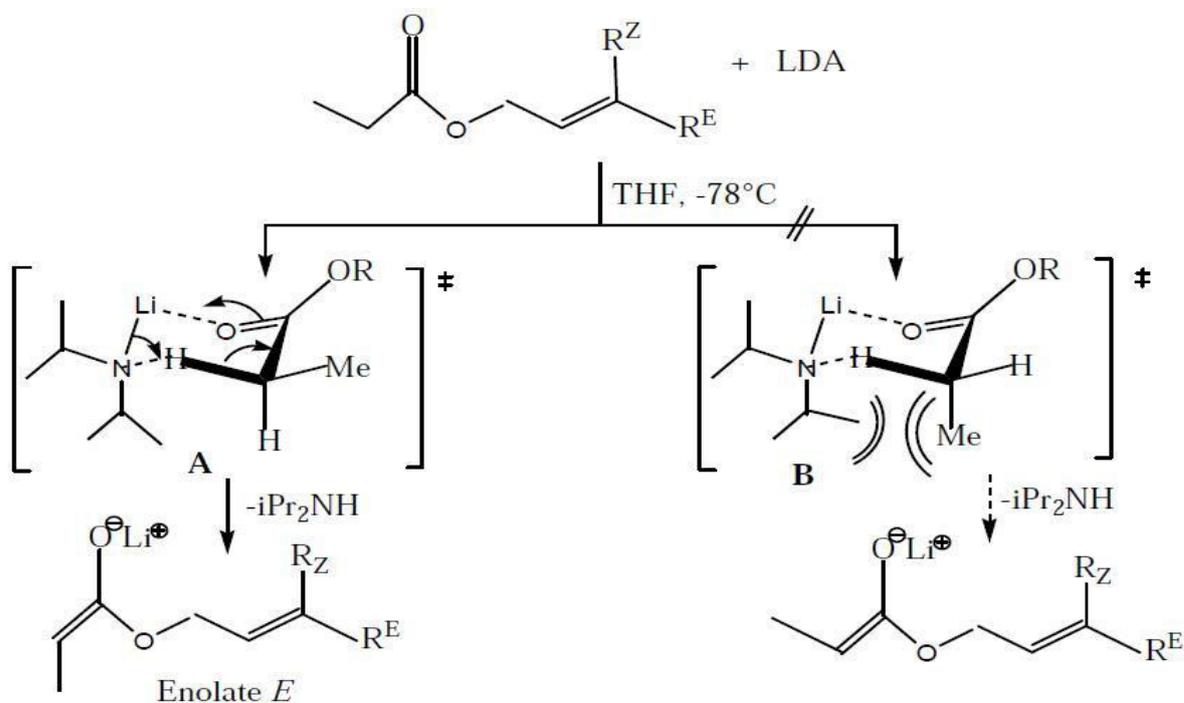
Si le groupe X est stériquement encombré, l'interaction entre le groupe X et le groupe R devient dominante, et l'énolate *Z* est obtenu.



Une cétone éthylique portant un substituant fortement encombrant produit sélectivement l'énolate *Z*. L'état de transition **A** est si fortement déstabilisé par l'interaction 1,2 que la déprotonation s'effectue exclusivement *via* l'état de transition **B** :



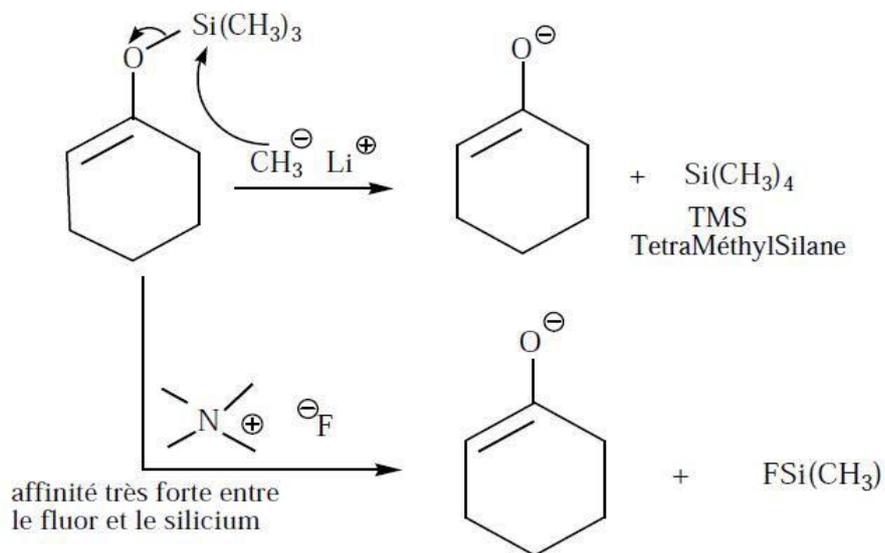
Les esters d'acides aliphatiques non encombrés produisent sélectivement à -78°C des énolates *E* quand un amidure de lithium les déprotonne *via* un état de transition ressemblant à l'état de transition **A** :



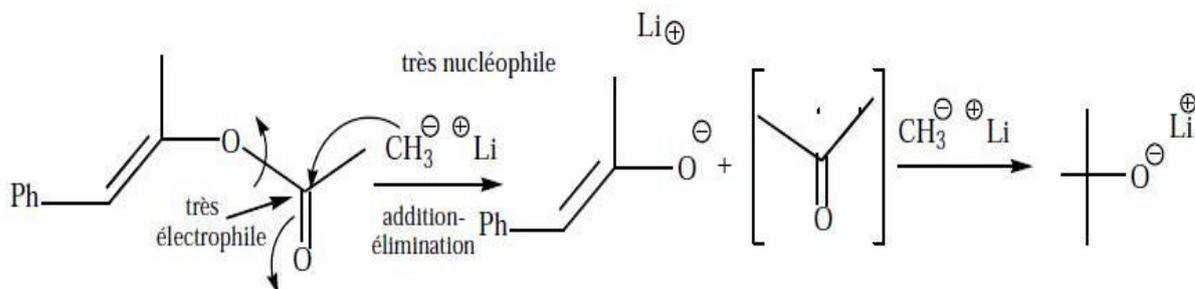
La déprotonation de l'ester s'effectue de façon privilégiée *via* l'état de transition **A** sans contrainte. L'état de transition **B** alternatif est déstabilisé par une interaction diaxiale-1,3.

I.8.5. Autres méthodes de production des énolates :

I.8.5.1. Clivage d'éthers d'énolssilylés :

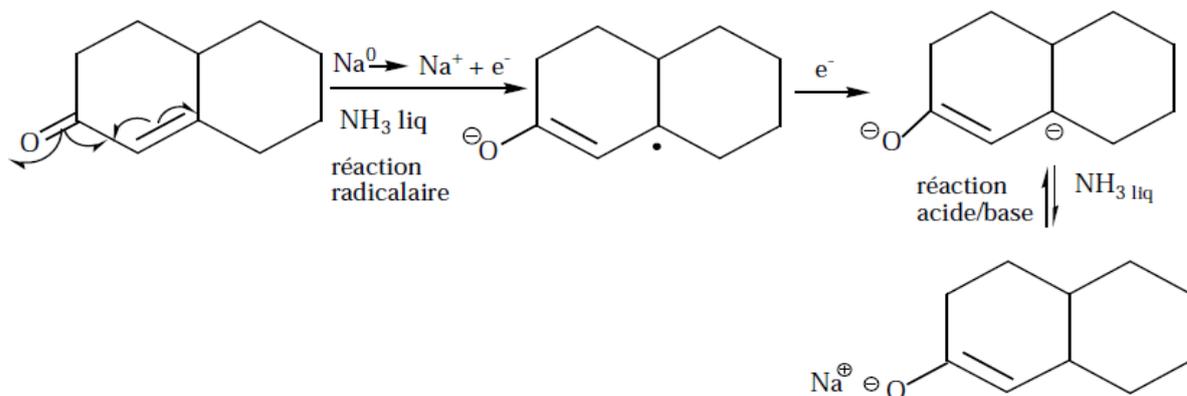


I.8.5.2. Clivage d'acétate d'énol :



I.8.5.3. Réduction des énones :

La réduction de Birch des cétones α,β -insaturés est une voie conduisant aux énolates :



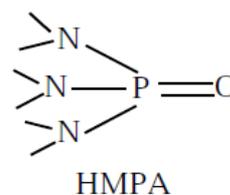
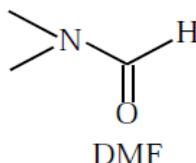
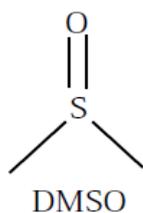
I.9. Alkylation des énolates :

I.9.1. Influence du solvant sur la vitesse d'alkylation des énolates :

En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation variera.

I.9.1.1. Solvant aprotique dipolaire :

Ce type de solvant solvate fortement les cations et peu les anions. De plus il dissocie fortement les ions. L'alcoolate se trouve alors fortement dissocié de son cation et peu solvaté, il est **très réactif**. Principaux solvants polaires aprotiques : acétone, butanone, DMSO, DMF, acétonitrile, acétate d'éthyle, triéthylamine, pyridine.



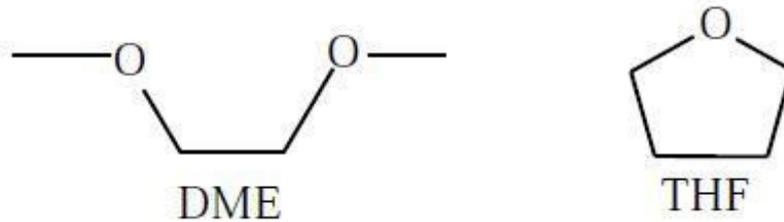
DMSO=diméthylsulfoxyde ; DMF =diméthylformamide ; HMPA =hexaméthylphosphoroamide

I.9.1.2. Solvant protique polaire :

Ce type de solvant solvate fortement les anions et les cations par des liaisons hydrogènes et dissocie fortement les ions. L'alcoolate est fortement solvaté, il est peu réactif.

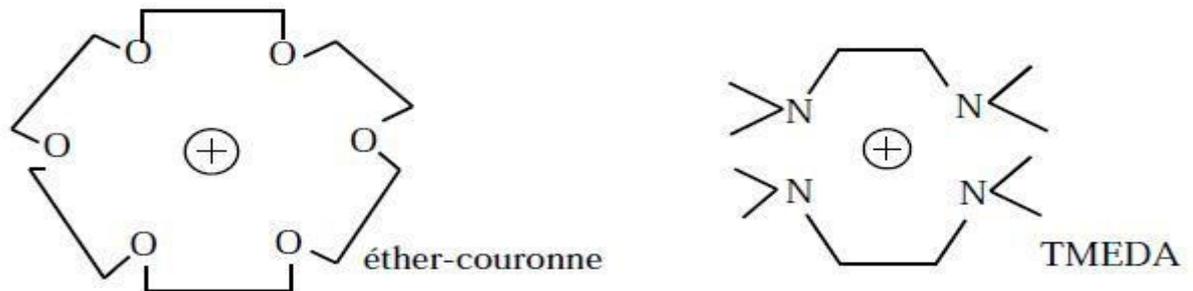
I.9.1.3. Solvant aprotique apolaire :

Ce type de solvant ne dissocie pas les paires d'ions. L'alcoolate est peu dissocié de son cation, il est peu réactif. Principaux solvants aprotiques apolaires : pentane, cyclopentane, hexane, cyclohexane, benzène, toluène, éther diéthylique, DME, THF.



DME = diméthoxyéthane ; THF = tétrahydrofurane

On peut cependant obtenir une réactivité comparable à un solvant dipolaire, en ajoutant une molécule capable de piéger le cation.

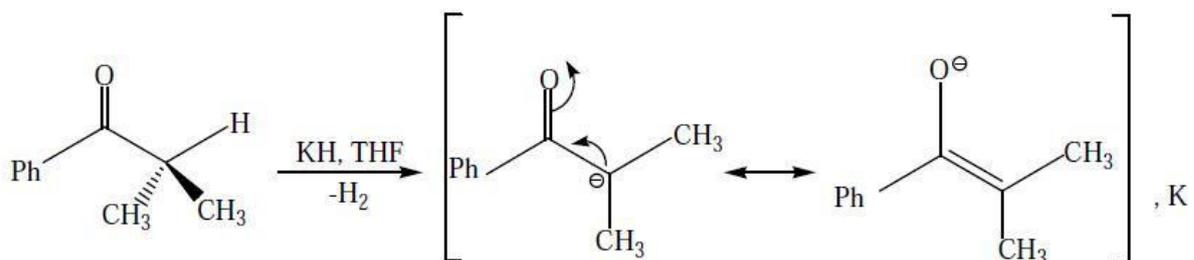


L'efficacité du piègeur de cation sur la vitesse en fonction de sa taille sera par contre inverse à l'effet d'un solvant dipolaire :

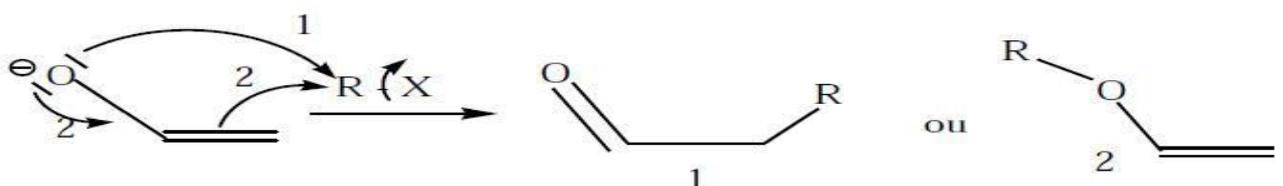
- Dans un solvant dipolaire, plus le cation est petit, plus l'alcoolate est réactif car il est plus facilement dissocié
- Dans un solvant apolaire avec un piègeur de cation, plus le cation est gros, plus l'alcoolate est réactif.

I.10. C et O alkylation :

L'énolate est un composé *ambident* puisqu'il possède deux sites différents de réactivité.



Donc, il peut être alkylé sur ces deux sites



La différence de réactivité peut être expliquée par la **théorie HSAB** dans la plupart des cas. Le site dur de l'énolate est l'atome d'oxygène (plus électronégatif, plus chargé et moins polarisable), le site mou l'atome de carbone.

Si l'énolate est libre – donc mal solvato – dans un solvant polaire aprotique par exemple, en présence de cation *mou* comme l'ion potassium. Le site réactionnel est alors l'atome de l'oxygène et ce, d'autant plus que le réactif alkylant est *dur*, c'est-à-dire si la liaison R – X peu polarisable. En revanche, si l'énolate est bien solvato – dans un solvant polaire protique – ou si le cation est *dur* comme l'est l'ion de lithium et se trouve très proche de l'atome de l'oxygène, le site réactionnel est l'atome de carbone, surtout si l'électrophile est plutôt *mou* comme pour un dérivé alkylant polarisable tel qu'un composé iodé. Donc, la O-alkylation est une réaction dure, tandis que la C-alkylation est une réaction molle.

➤ **Influence du solvant sur alkylation :**

| Type de solvant | Effet du solvant | Réaction majoritaire |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Aprotique dipolaire | Solvate et dissocie le cation | énolate dur : O alkylation |
| Protique polaire | Solvate l'anion | énolate mou : C alkylation |
| Aprotique apolaire | Ne dissocie pas les ions | énolate mou : C alkylation |

➤ **Influence du groupe partant sur alkylation :**

| Groupe partant | Force du groupe partant | Réaction majoritaire |
|----------------|--------------------------|---------------------------------|
| —O—Ts | Excellent groupe partant | électrophile dur : O alkylation |
| —Cl ; —Br | Mauvais groupes partants | électrophile mou : C alkylation |
| —I | Groupe partant moyen | électrophile mou : C alkylation |

➤ **Influence du contre-ion :**

Selon le solvant utilisé, le contre-ion aura une influence différente :

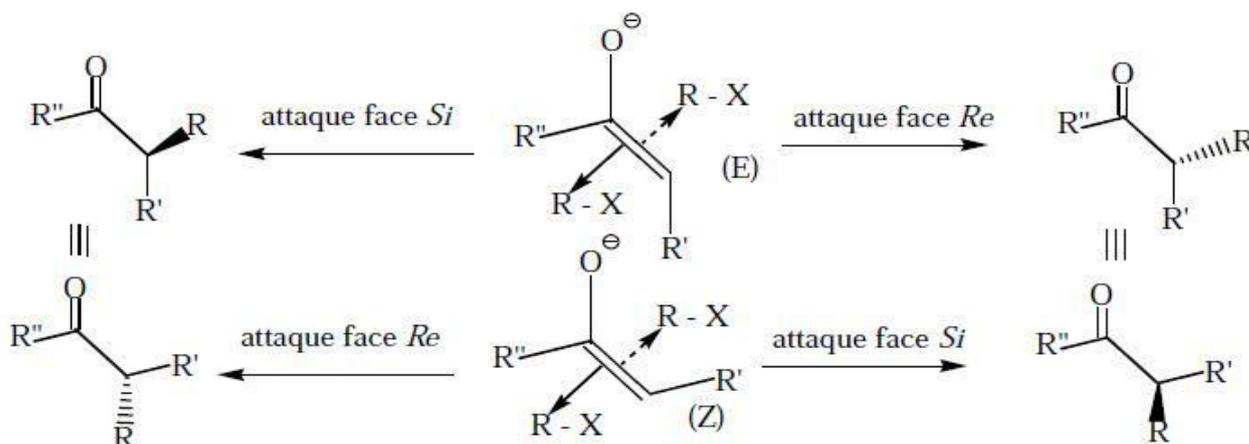
- Dans un solvant aprotique dipolaire, *plus le cation est petit, plus il est solvato* : *O-alkylation* avec Li^+ et *C-alkylation* avec K^+

- Dans un solvant aprotique apolaire, *plus le cation est petit, plus il reste lié à l'énolate*: *C-alkylation* avec Li^+ et *O-alkylation* avec K^+

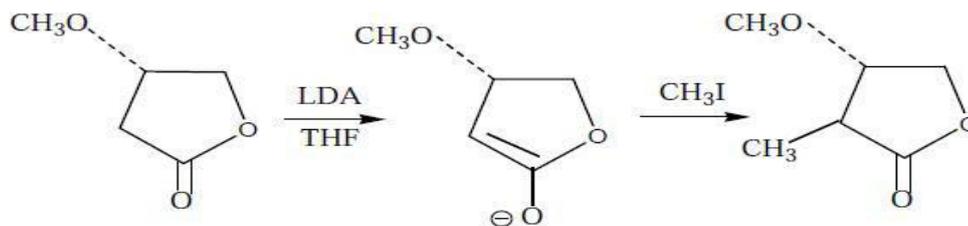
Ainsi de manière générale, pour favoriser une *O-alkylation*, on emploiera un solvant aprotique dipolaire sur un électrophile portant un bon groupe partant (sulfonates), et pour favoriser une *C-alkylation*, on utilisera un solvant aprotique apolaire sur un électrophile portant un mauvais groupe partant (halogéné).

I.10.1. Stéréosélectivité d'alkylation des énolates :

L'énolate possède deux faces énantiotopiques, pour une même géométrie de l'énolate, on obtient deux énantiomères (attaque face *Re* ou *Si*). L'attaque des agents alkylants achiraux se produit donc avec la même constante cinétique. C'est le mélange racémique R/S (50% / 50%) qui est obtenu.



L'asymétrie d'un des carbones de départ impose une asymétrie au carbone alkylé. C'est une **induction asymétrique**. Les deux faces ne sont alors plus équivalentes. On peut former deux diastéréoisomères différents, on dit qu'elles sont diastéréotopiques. L'induction asymétrique est une formation de l'un des énantiomères ou diastéréoisomères possibles au cours d'une réaction sous influence d'un facteur chiral. [18] Par exemple,



• **Induction asymétrique et produits formés :**

| | Induction asymétrique | Produits formés |
|---------------|--|--|
| Like | (lk) le carbone S impose une attaque par la face <i>si</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>ré</i> | (l) les produits sont deux diastéréoisomères (<i>R,S</i> ; <i>S,R</i>) |
| Unlike | (ul) le carbone S impose une attaque par la face <i>ré</i> Ou le carbone R impose une attaque par la face <i>si</i> | (u) les produits sont deux énantiomères (<i>R,R</i> ; <i>S,S</i>) |

I.11. Réactions d'aldolisation asymétriques :

Des progrès considérables ont été accomplis au cours de la dernière décennie dans le développement de nouvelles méthodologies pour les formations de liaisons carbone-carbone stéréocontrôlées.

La réaction d'aldolisation a notamment émergé comme l'un des outils les plus puissants la construction stéréosélective des liaisons carbone-carbone [21].

Le succès obtenu ces dernières années avec des réactions aldoliques asymétriques est en grande partie en raison de la disponibilité des techniques spectroscopiques et chromatographiques pour la séparation et l'identification de mélanges complexes de produits chiraux et en raison à la demande sans cesse croissante pour la synthèse asymétrique de biologiquement actif composés.

Il existe trois types de réactions d'aldolisation :

- 1) Ajout d'un énolate chiral à un composé carbonyle prochiral.
- 2) Addition d'un énolate achiral à un composé carbonyle chiral.
- 3) Ajout d'un énolate achiral à des composés carbonyles prochiraux dans la présence d'un catalyseur chiral

➤ Un aperçu de ces trois types de réactions est présenté ci-dessous sections.

I.11.1. Stéréochimie de la réaction de l'aldolisation :

En général, la réaction d'aldolisation implique l'addition d'un énolate ayant double liaison homotopique face à un aldéhyde ou une cétone ayant prochiral faces carbonyles donnant une paire de α -hydroxyaldéhydes énantiomères (aldol = aldéhyde-alcool) ou β - hydroxy-cétones. Fig. 6 montre un schéma généralisé de Réaction d'aldolisation asymétrique.

Employant des énolates ayant des faces prochirales, une paire de diastéréoisomères racémiques sont formés. Les produits obtenus dans ce type de réactions sont le résultat de diastéréosélection simple.

D'autre part, la double diastéréosélection implique la réaction d'un chiralénolate avec un aldéhyde chiral ou une cétone pour obtenir un diastéréoisomère prédominant.

Le terme "énolate chiral" est défini comme énolate qui contient soit un chiralcentre lui-même ou est attaché à un métal qui possède un chiral ligand. Le dernier est le plus couramment employé.

Comme représenté sur la figure 6, le composé carbonyle forme l'énolate qui est substitué à la position α ($R_2 \neq H$) et peut réagir avec un aldéhyde, tel que R_3CHO pour donner quatre produits diastéréomériques. Employer la réaction optimale conditions et par le choix approprié des métaux, il est possible de préparer soit Les syn- ou les anti-diastéréoisomères.

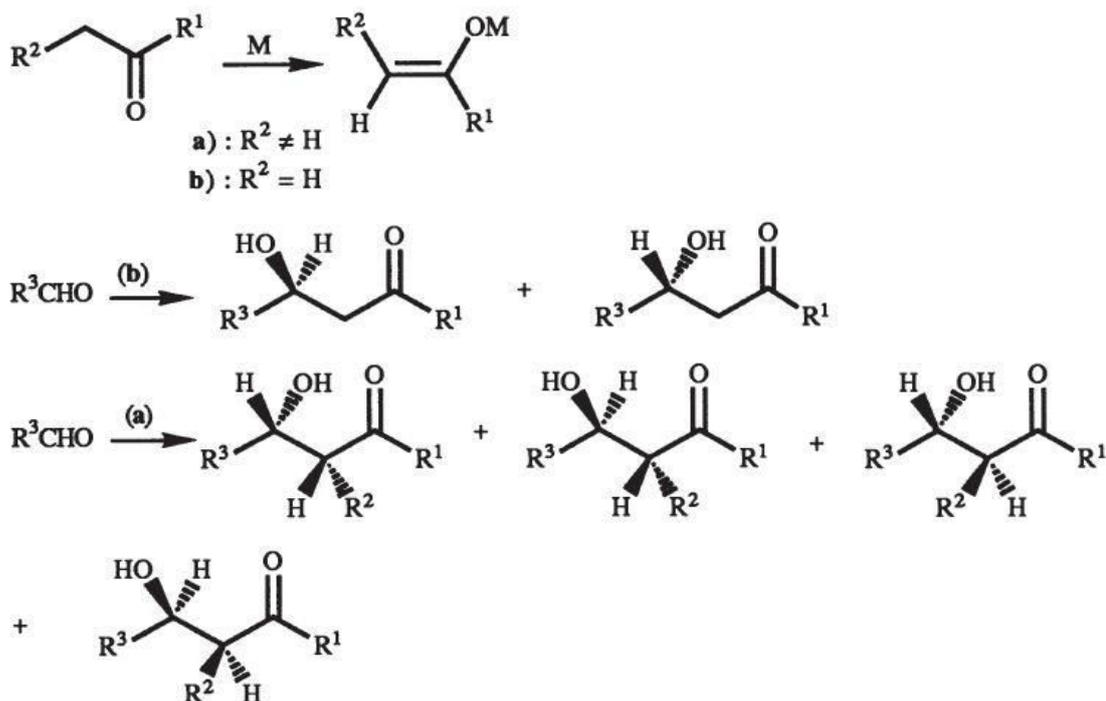


Figure I.6 : schéma généralisé de réaction d'aldolisation asymétrique

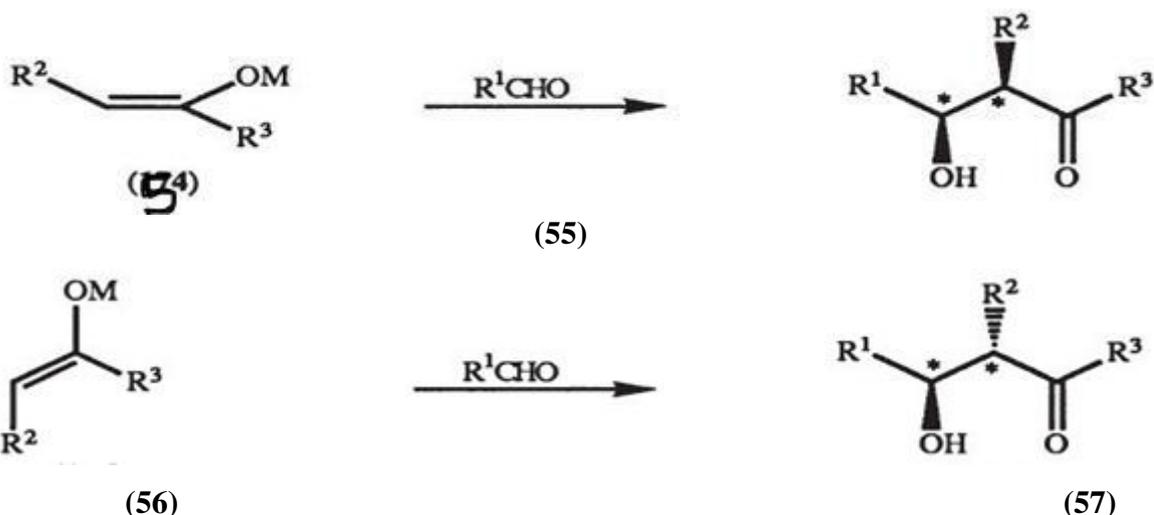
Une image beaucoup plus simple émerge quand, au lieu du réactif (Xunsubstituéénolate ($R^2 = H$)) est employé qui peut être préparé, par exemple, par la déprotonation des dérivés acétylés.

Dans de tels cas, un seul centre chiral est formé, par lequel syn-anti l'isomérisie est exclue. Cependant, l'énolate est incapable de différencier deux côtés énantiotopiques d'un aldéhyde conduisant à un mélange des produits d'aldolisation comme le montre la Fig.I.6.

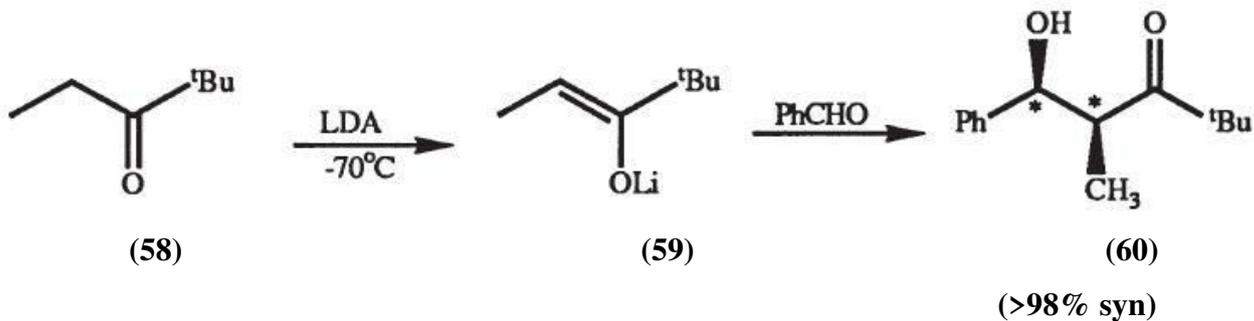
I.11.1.1. Modèles d'état de transition dans la réaction d'aldolisation :

En raison de la nature réversible de la réaction d'aldolisation, réaction appropriée conditions peuvent être appliquées pour amener la réaction sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Dans des conditions de contrôle cinétique, le résultat stéréochimique de réaction peut être prédit en considérant la géométrie de l'état de transition [22-24].

Pour la réaction d'aldolisation cinétiquement contrôlée, il a été trouvé, en général, que les Z-énolates, par ex. (54) offrent principalement le 2,3-syn aldol (55), tandis que les E-énolates, par exemple. (56) conduisent au 2,3-anti-aldol (57) [22].



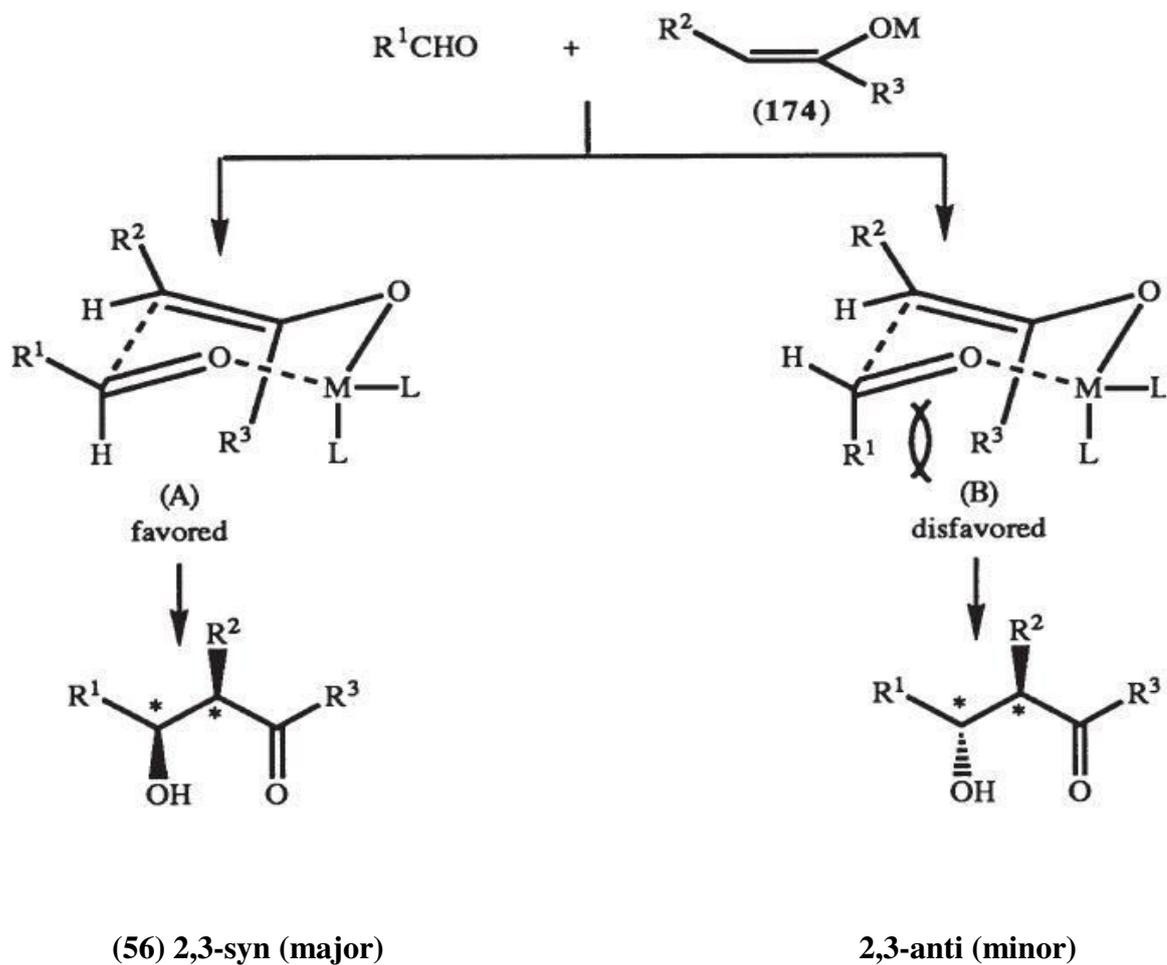
La taille relative des groupes R^2 et R^3 détermine également la sélectivité de la réaction. Plus la taille de R^2 est grande, plus la sélectivité est grande. Par exemple : Le traitement de 2,2-diméthyl-3-pentanone (58) avec LOA à -70°C a permis Z-énolate (59) qui a réagi avec le benzaldéhyde pour donner > 98% de syn aldol (60), Tandis que le 3-pentanone dans les mêmes conditions offrait un mélange (3: 7) d'anti: syn les aldols.

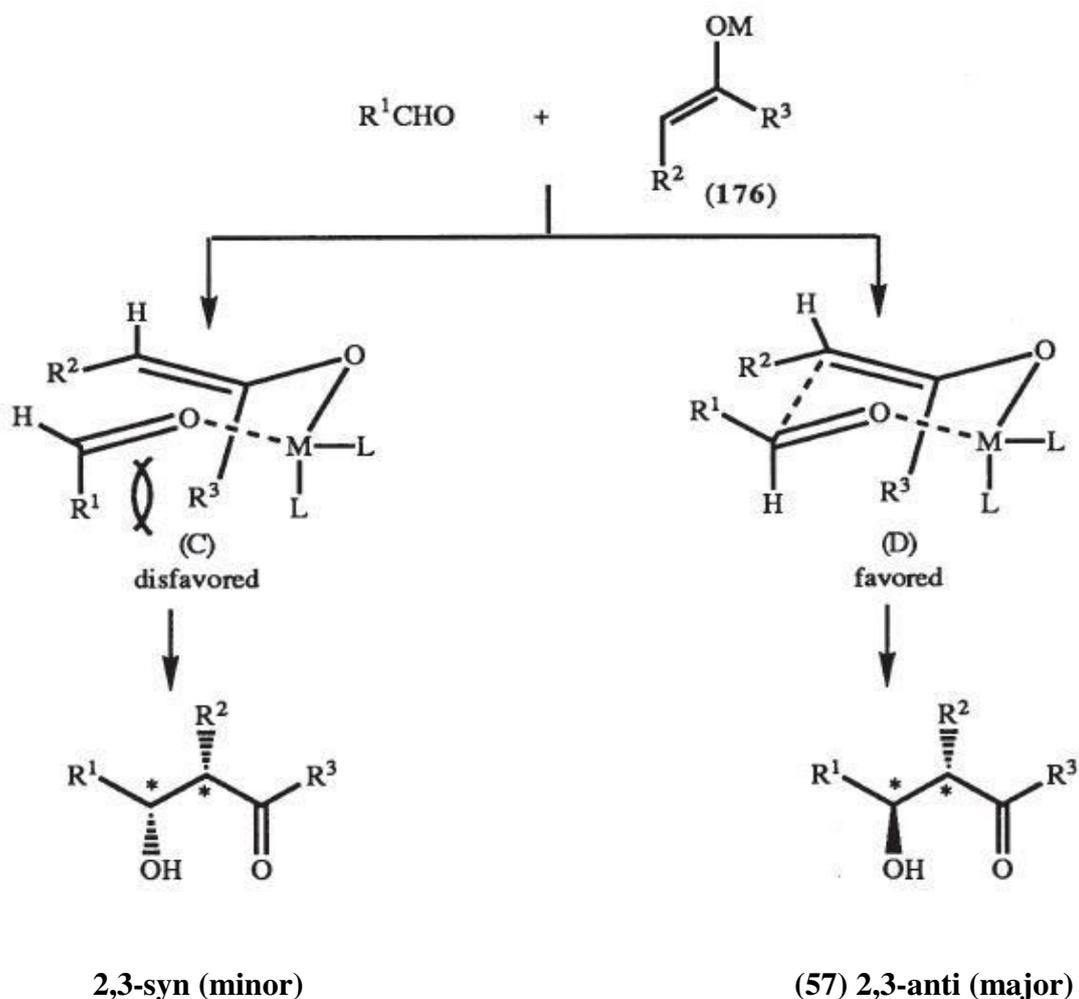


Dans les conditions thermodynamiques, les énolates E ou Z ont principalement 2,3-anti-aldol quelle que soit la géométrie de l'énolate concerné [23]. Ainsi les conditions thermodynamiques peuvent être utilisées pour obtenir une stéréosélection anti.

Ces réactions peuvent se produire à travers un cycle cyclique à six membres état de transition dans lequel l'atome de métal est lié, en plus de l'autre ligand, au les atomes d'oxygène de l'aldéhyde et de l'énolate. Dans le cas de la réaction des zenolates par exemple : (54) avec l'aldéhyde R^1CHO , deux états de transition (A) et (B) pourraient être formulé, dont ce dernier est défavorisé par l'interaction 1,3-diaxiale entre les substituants R^1 et R^3 . La réaction passe ainsi par (A) à fournir le 2,3-aldol syn (55).

De même, les E-énolates, par ex : (56) réagissent avec R¹CHO via les états de transition (C) et (D) dont le premier est défavorisé en raison de l'interaction 1,3-diaxiale et la réaction se déroule préférentiellement en (D) donnant le 2,3-anti-aldol (57).





I.11.2. Ajout d'énolates à des aldéhydes achiraux:

La formation sélective d'énolates ou d'anions oxyallylés est une étape clé dans la synthèse de composés carbonylés substitués par des réactions aldoliques, résultat stéréochimique de la réaction dépend de la transition concurrente états et donc sur la géométrie des énolates [24,25].

L'état de transition d'une réaction énolate est largement influencé par le contre-cation de l'énolate. Le contre-cation peut être plus proche de l'oxygène ou plus proche de l'atome de carbone. Métaux appartenant aux groupes I, II et III de la Tableau périodique des énolates d'O-métal, tandis que les métaux de transition peuvent former C metalénolés aussi bien.

I.11.2.1. Génération et réaction d'aldolisation des énolates :

L'application réussie de la réaction d'aldolisation pour obtenir des produits à la régio et la stéréosélectivité sont en grande partie dues au développement de méthodes de formation d'énolates préformés, c'est-à-dire en ajoutant une base suffisamment forte, l'énolate est formé quantitativement avant l'addition de l'électrophile. Ce rend à la réaction d'aldolisation traditionnelle, qui donne normalement lieu à réversible formation d'énolates dans des conditions protiques, irréversibles.

I.11.2.1.1. Li énolate dans les réactions d'aldolisation :

La découverte que la réaction d'aldolisation peut être contrôlée très efficacement à travers l'utilisation d'énolates préformés a entraîné la résurrection de l'aldolméthodologie en synthèse asymétrique.

En général, les énolates de métaux alcalins sont les plus couramment employé et le plus utile de tous les énolates. Parmi les alcalins les métaux, les énolates de lithium sont de première importance, car ils peuvent être formés dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques comme souhaité et des réactions secondaires peuvent être minimisées.

La stéréosélectivité cinétique de la réaction d'aldolisation est fonction de la stéréochimie d'énolates et sa structure. La généralisation simplifiée Les (Z) -énolates donnent des aldols syn et les (E) -énolates donnent des anti-aldols n'est pas toujours vrai et est en grande partie une fonction du modèle de substitution sur l'énolate. D'autres facteurs par exemple. La nature du cation énolate, la basicité de l'énolate, etc.

Exercer des effets profonds sur la stéréosélectivité de la réaction. Tableaux I.1a et I.2b montrent quelques exemples de la stéréosélectivité de divers (Z) -énolates [24].

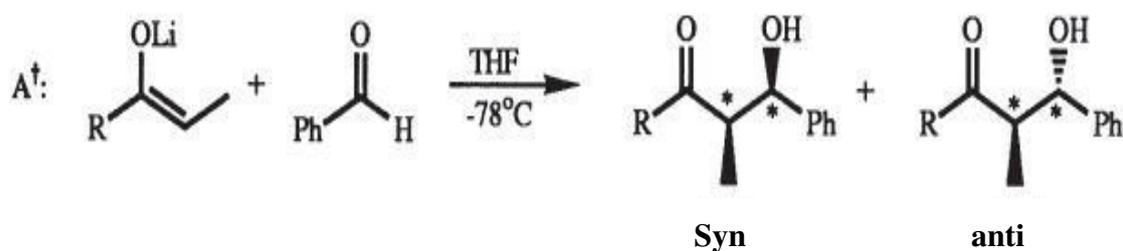
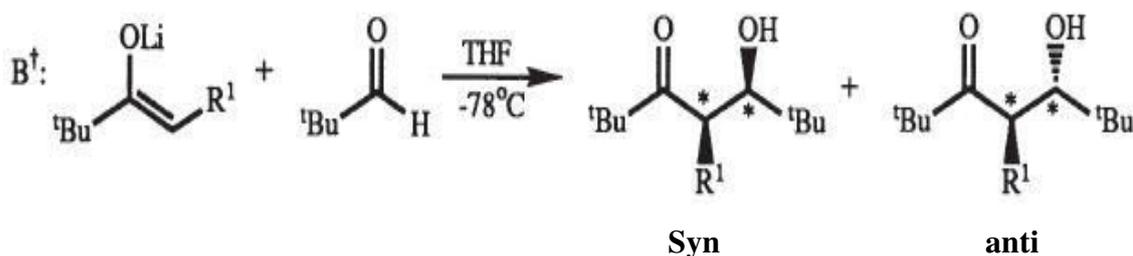


Tableau I.1a : Stéréosélectivité des (Z) –énolates

| R | Syn : anti |
|------------|-------------------|
| tBu | 98.7:1.3 |
| iPr | 90:10 |
| Et | 90:10 |
| H | 50:50 |

**Tableau I.2b : Stéréosélectivité des (Z) –énolates**

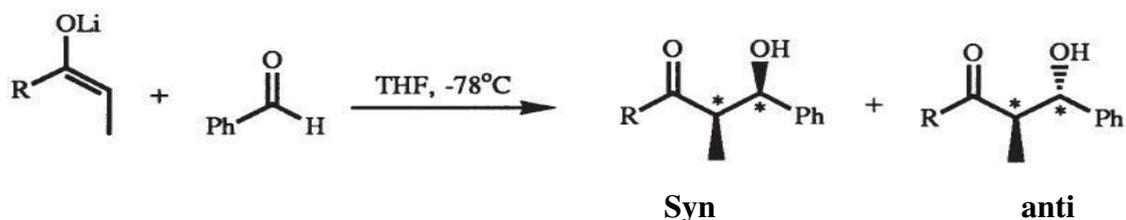
| R1 | Syn : anti |
|-------------|-------------------|
| CH3 | 100 :0 |
| C2H5 | 100 :0 |
| npr | 98 :2 |
| iBu | 97 :3 |
| iPr | 29 :71 |
| tBu | 0 :100 |

Comme le montre le tableau 1, la présence d'un grand groupe R dans les (Z) énolates donne syn aldols alors que lorsque R = H, le rapport syn: anti devient 50:50.

Un autre effet structurel qui peut être vu dans le tableau 2 est que lorsque R1 est de taille plus petite, par ex. CH₃, C₂H₅, nPr, la sélectivité est presque exclusivement syn. Cependant, lorsque la taille de R1 augmente, par ex : de C₂H₅ à tBu, la stéréosélectivité passe de 100% syn à 100% anti respectivement. Dans le cas des (E) -énolates, les groupes R de l'énolate exercent un effet similaire sur la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation

à condition le groupe est grand [24]. Pour les groupes R de taille moyenne et petite, les énolates sont stéréo aléatoire [24]. Comme le montre dans le tableau I.2, l'énolate avec le groupe R plus grand donne lieu à une forte anti-sélectivité.

Tableau I.2 : Stéréosélectivité des (E) –énolates



| R | Anti :syn |
|-------------|-----------|
| | >98:<2 |
| OCH3 | 60:40 |
| iPr | 50:50 |
| C2H5 | 60:40 |
| H | 60:40 |

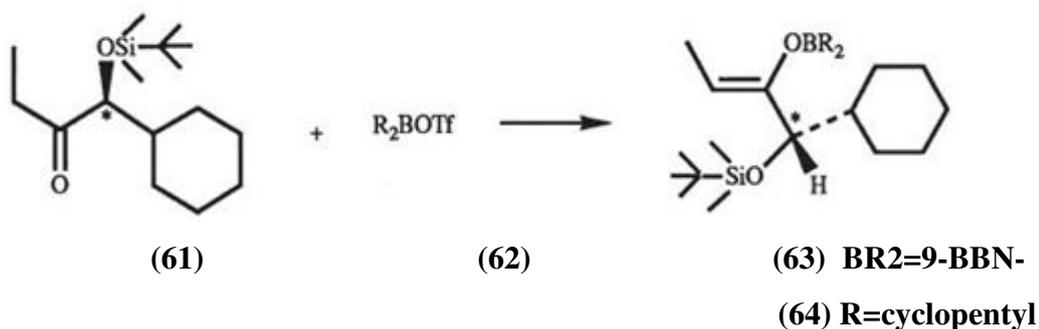
I.11.2.1.2. Le bore énolate dans les réactions d'aldolisation :

Tandis que les énolates de lithium discutés dans la section précédente existent en tant que dimère, agrégats tétramériques et hexamériques, les énolates de bore semblent être homogènes en solution. De plus, les liaisons B - O et B - C sont significativement plus courtes que les liaisons Li - O et Li - C et la nucléophilie du bore.

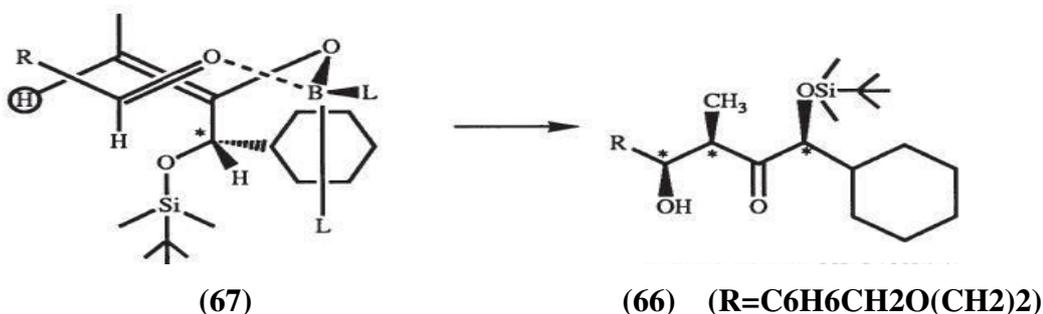
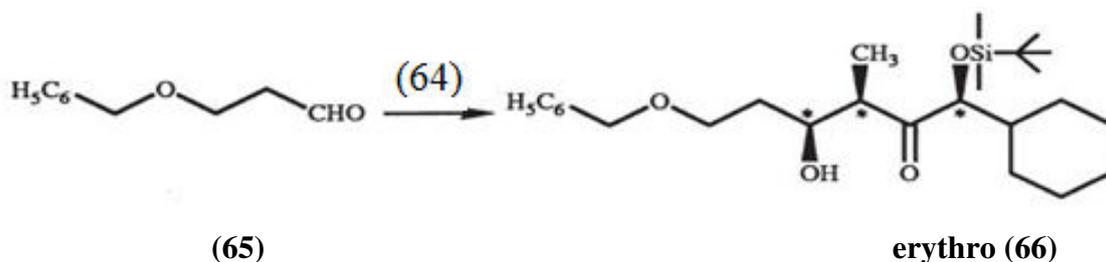
Les énolates sont généralement moins prononcés que ceux des énolates de lithium. Celles-ci caractéristiques se traduisent par des énolates de bore formant relativement serrés et

organiséétats de transition dans les réactions d'aldolisation, offrant une stéréosélectivité élevée. La majorité des réactions d'aldolisation stéréosélectives médiées par les énolates de bore impliquent alcényloxydialkylboranes ($R_1R_2C = CR_3OBXY$, où X et Y sont alkylegroupes), tandis que les alcényloxydialkoxyboranes (X et Y = groupes alcoxy) été utilisé [26,27].

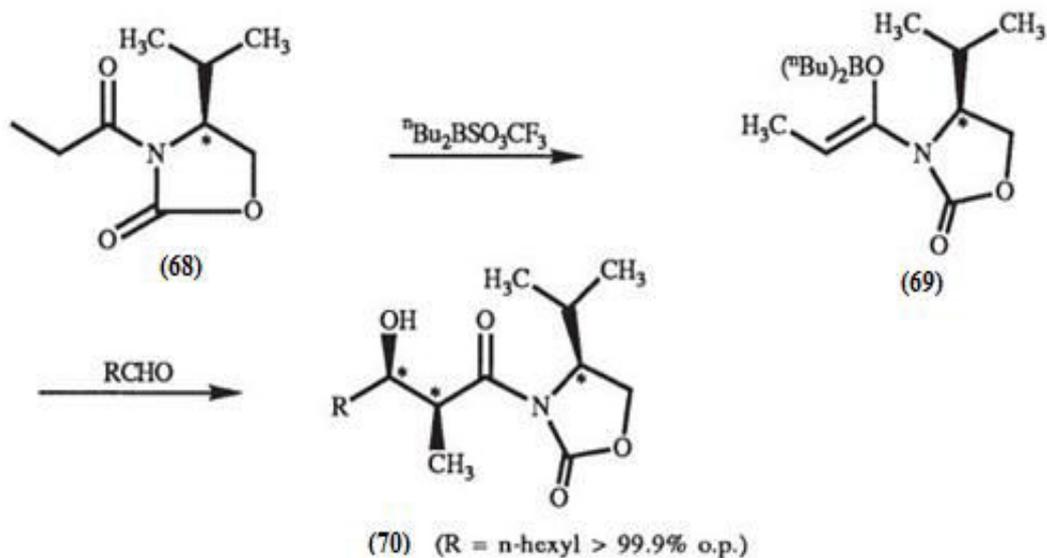
L'énolates de bore tels que (63,64) préparés à partir d'éthyle cétone chiral (61) et le dialkylboron-trifluorométhanesulfonate (62) ont été utilisés dans condensation aldolique d'aldéhydes achiraux [28,29].



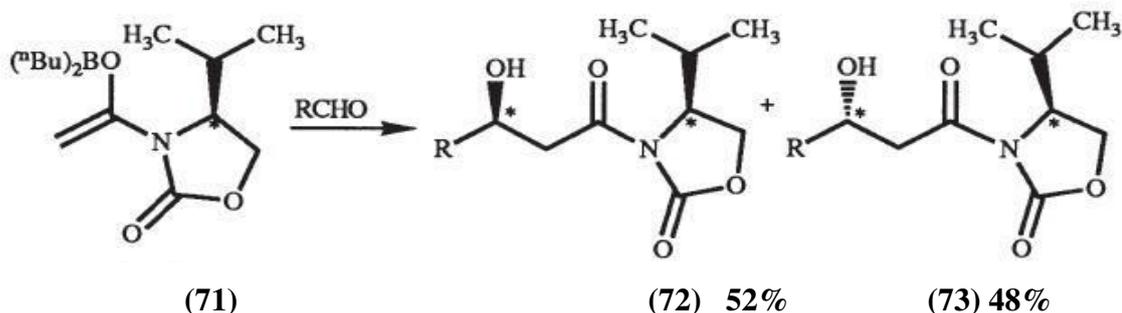
Ainsi, l'aldéhyde (65) réagit avec l'énolate de bore (64) pour donner produit érythro (66) exclusivement [28,29]. Un état de transition cyclique du type (67) a été proposé pour tenir compte de la stéréosélectivité observée de réaction, dans laquelle les substituants attachés au centre chiral sont orientés de manière à minimiser les interactions stériques.



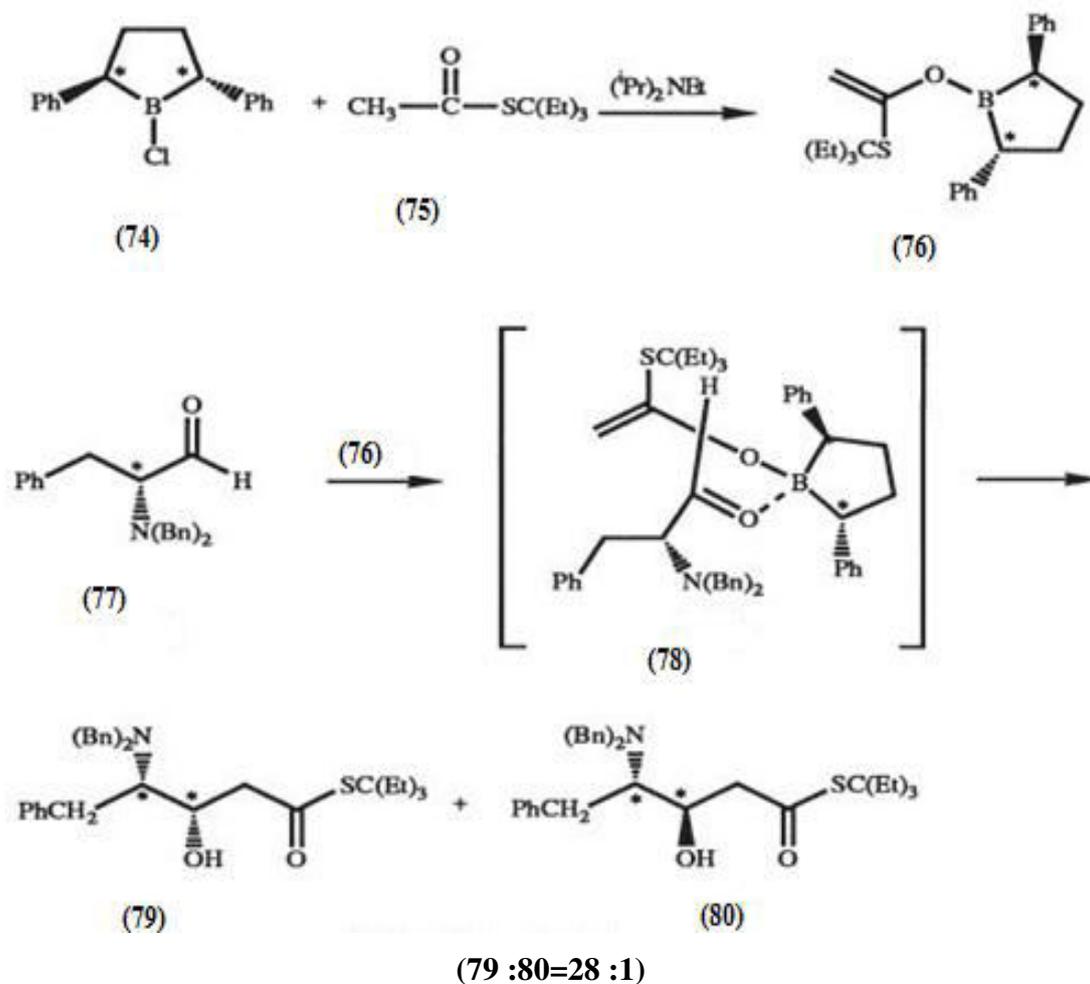
De même, l'énolate de bore (69) dérivé de l'oxazolidinone chirale (68) réagit avec les aldéhydes $RCHO$ pour obtenir les produits correspondants (70) avec un rendement optique de 99% [29].



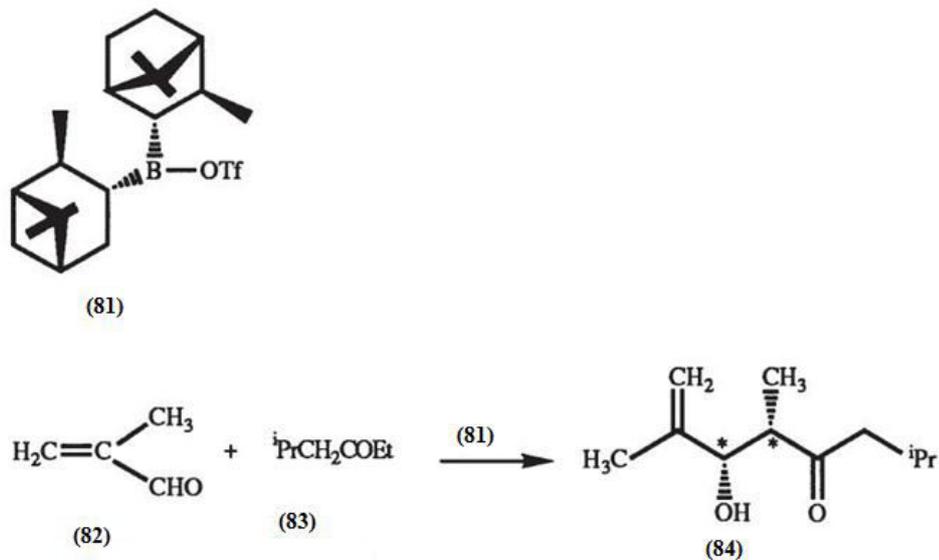
En utilisant le dérivé non substitué de (69) tel que le réactif (71) dans des condensations d'aldol avec des aldéhydes RCHO, les adduits (72) et (73) sont obtenus en quantités presque égales dans des rendements de 52% et 48% respectivement.



Récemment, l'énoate de bore (76), préparé in situ à partir de chloroborolane (74) et l'ester 3- (3-éthyl) -pentylique de l'acide thioacétique (75), a été utilisé réactions d'aldol [29]. Ainsi (76) a été montré pour réagir avec des aldéhydes tels que (77) via l'état de transition (78) pour donner les diastéréoisomères (79) et (80) dans un rapport de 28: 1 respectivement [30].



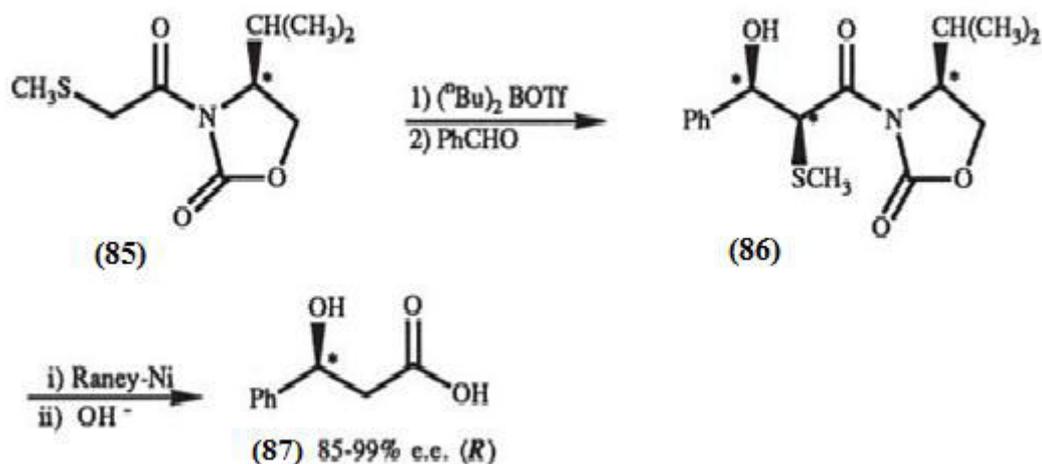
(-) - Diisopinocampheylborontriflate [(-)-(Ipc)BOTf] (21S) a été avec succès dans la réaction d'aldolisation asymétrique de l'éthyle achiral et méthylcétones avec des aldéhydes [31]. Ainsi, l'aldéhyde (82) réagit avec l'énolate préparé à partir de (-) - (IPCh)BOTf (21S) et de la cétone (83) fournissant anti-isomère majeur (84) dans un rapport syn -anti de 97:3 avec un rendement de 79% et 86% e.e. [31].



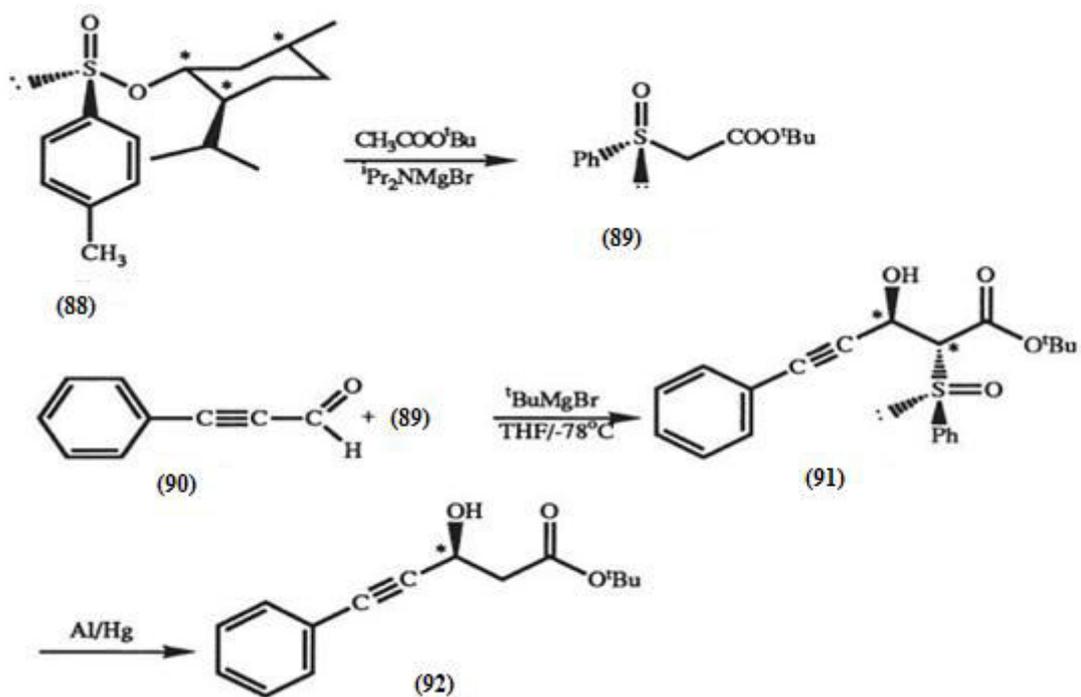
I.11.3. Ajout d'énolates chiraux à des aldéhydes achiraux et cétones (Aldolisation croisée):

Dans la réaction d'aldolisation croisée, les énolates chiraux ajoutent aux composés carbonyles achiraux que la chiralité est transférée au produit alors que la fraction chirale est finalement enlevée. Par exemple : lorsque le dérivé de l'acide (méthylthio) acétique (85) est converti en son énolate de bore et laissé réagir avec des aldéhydes, par ex : PhCHO, principalement le syn-diaстéréoisomère (86) est obtenu.

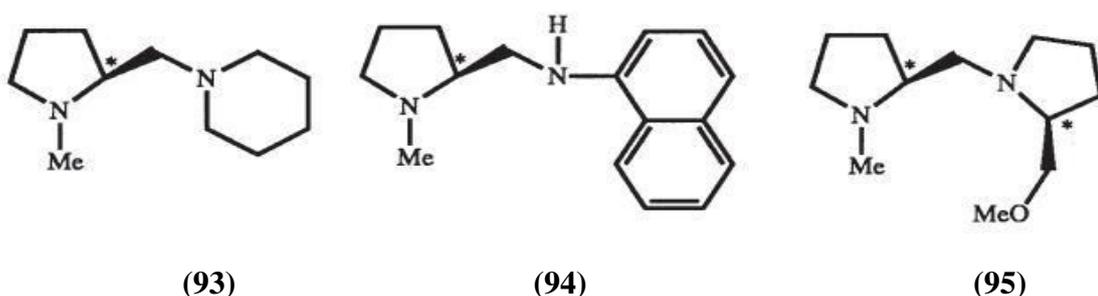
Le β -hydroxycarboxylique acide (87) est obtenu à partir de (86) par désulfuration Raney nickel suivi d'une saponification avec des rendements optiques jusqu'à 99% [33].



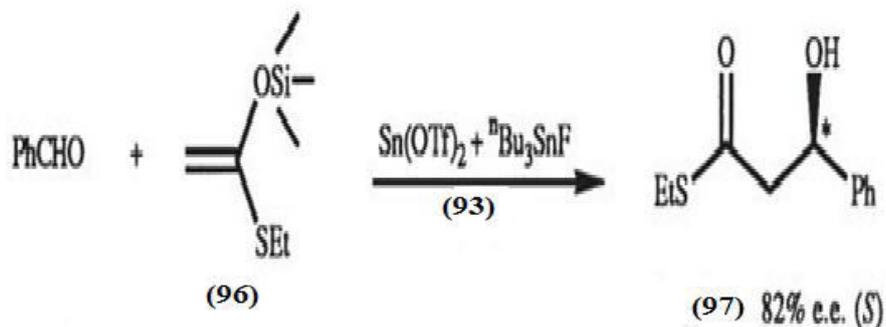
De même l'ester α -sulfinique (88), après déprotonation par un Grignard réactif, donne (89) qui ajoutent diastéréosélectivement à des aldéhydes, par ex : (90) produisant (91). L'élimination réductrice de la fraction sulfinyle de (91) donne (92) dans 90% e.e. [34-36].



Certaines diamines chirales telles que (93-95) ont été utilisées récemment comme promoteurs chiraux avec le triflate d'étain (II) et le fluorure de tributylétain dans la réaction asymétrique croisée aldol des éthers de silyléthanol avec des aldéhydes [37].

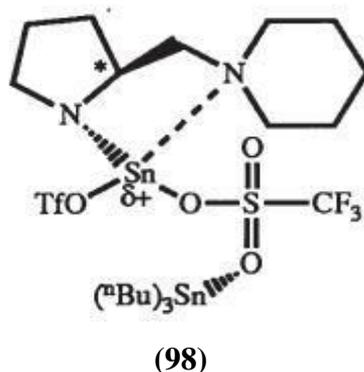


Lorsque l'éther de silyléthanol du S-éthyléthanethioate (96) était traité avec un aldéhyde, par ex : PhCHO en présence de quantités stœchiométriques de triflate d'étain (II) et de la diamine chirale (93), la réaction d'aldolisation s'est poursuivie en douceur dans des conditions cinétiques contrôlées à -78°C pour obtenir le produit (97) avec un rendement de 78% avec 82% e.e. [35].



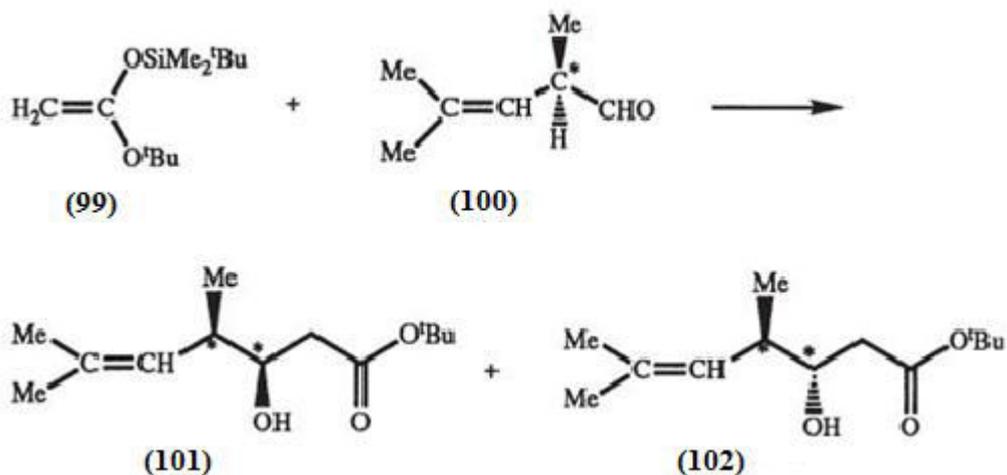
Il a été suggéré que le complexe (98) est impliqué qui fournit double activation de l'aldéhyde et de l'éther de silylénole dans la réaction. Ainsi, le centre positif de triflate d'étain (II) active l'aldéhyde et, simultanément,

Le fluorure électro-négatif interagit avec l'atome de silicium de l'éther de silylénole rendant ainsi l'éther énolique plus réactif. Des réactions d'aldolisation croisées similaires ont été réalisées précédemment avec du tétrachlorure de titane [32].

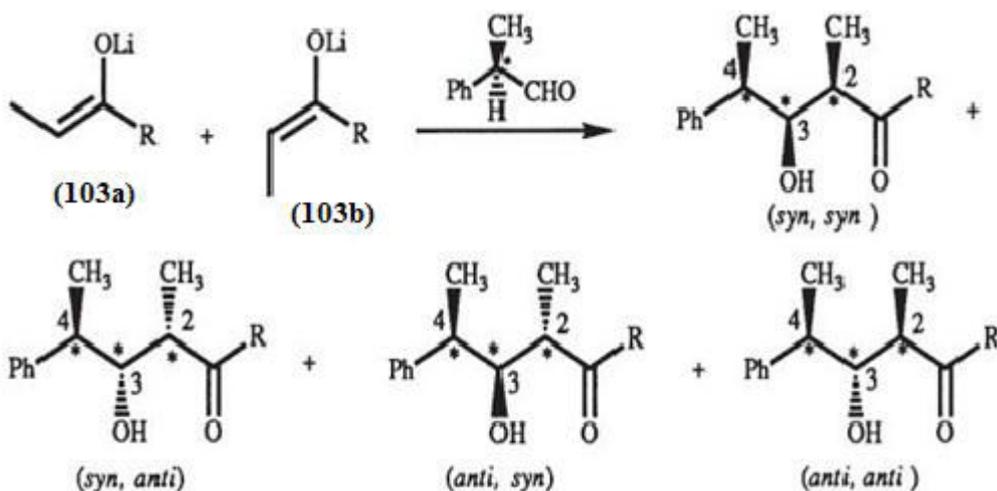


I.11.4. Ajout d'énolates achiraux à chiral Aldéhydes :

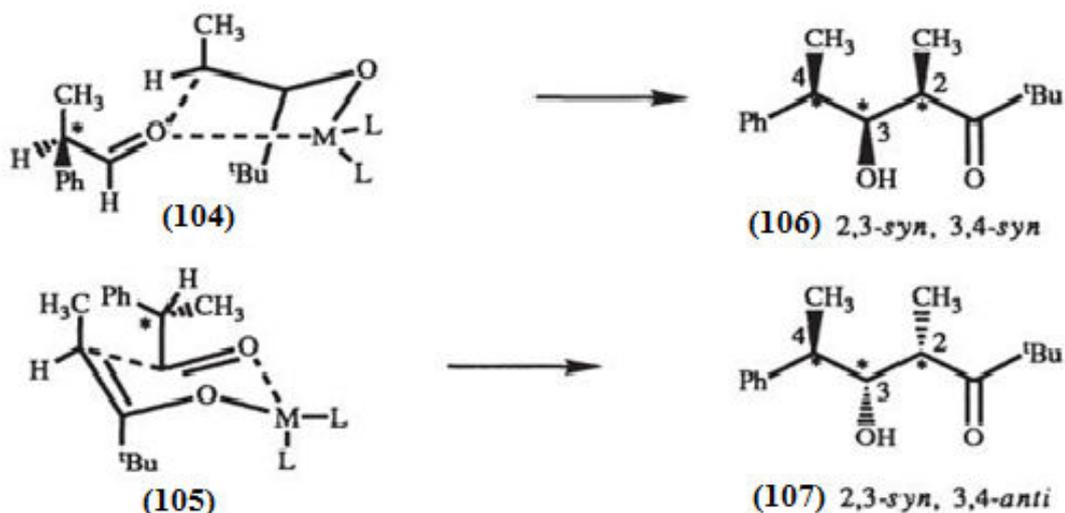
La réaction d'aldolisation asymétrique des énolates achiraux n'ayant aucun substituant au une position avec des aldéhydes chiraux donne deux produits stéréoisomères. Par exemple : la réaction de l'énolate de silyle (99) avec l'aldéhyde (100) les produits diastéréoisomères (101) et (102) dans un rapport de 25: 1 [38].



Les énolates Z et E (respectivement 103a, b) substitués en position α , par exemple : Ceux dérivés des esters de propionate et des éthylcétone, ajoutés à chiral des aldéhydes, par ex. 2-phényl-propanal pour donner chacun quatre produits diastéréoisomères, c'est-à-dire (syn, syn), (syn, anti), (anti, syn) et (anti, anti).

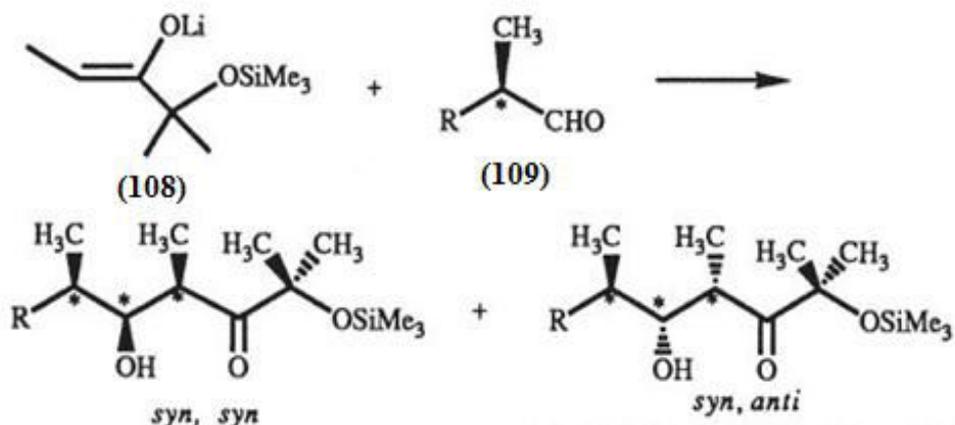


La stéréochimie relative des substituants en C-2 et C-3 dans les produits sont contrôlés par la géométrie de l'énolate. D'autre part, la stéréochimie C-3, C-4 dépend de la direction d'approche d'énolate et le groupe carbonyle de l'aldéhyde l'un à l'autre. Dans un aldéhyde chiral, les deux faces du groupe carbonyle ne sont pas équivalentes et quand un achiral énolate approche l'aldéhyde, il montre une certaine préférence pour un visage au cours de l'autre avec le résultat qu'un diastéréoisomère est formé en quantité majeure. C'est désigné comme sélectivité diastéréofaciale. Ceci est montré dans la réaction de 2- le phénylpropanol avec l'énolate Z de tert-butyl méthyl cétone. L'énolate approche la α - (re) face de l'aldéhyde dans l'état de transition (104) le produit (106) en plus grande quantité que l'isomère 2,3-syn-3,4-anti (107) qui se pose par p-attaque comme indiqué dans (105).



En général, les (Z) - énoates s'ajoutent aux aldéhydes chiraux donnant des produits *syn* tout en Les E-énoates forment des *anti*-produits tels que prédits par la règle de Cram ou ses autres modifications ultérieures [82] à condition que les aldéhydes n'aient pas de groupes polaires.

Par exemple, l'énoate de (Z) -lithium (108) réagit avec les aldéhydes chiraux (109) pour donner les isomères C-3, C-4 *syn*, où R est un phényle ou un vinyle. Dans d'autres cas, il donne des *anti*-produits [20, 22,39].

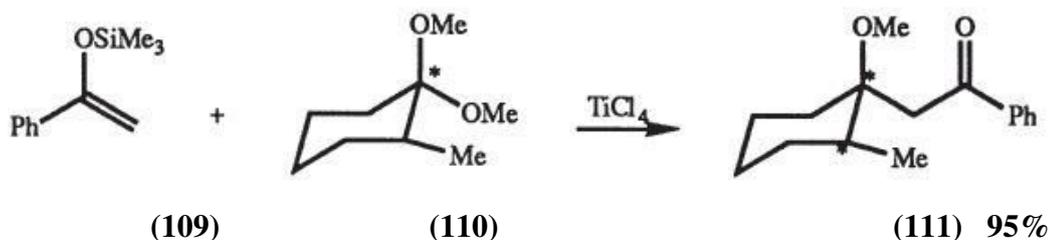


R=Ph *syn,syn* / *anti,syn*,= 81 :19

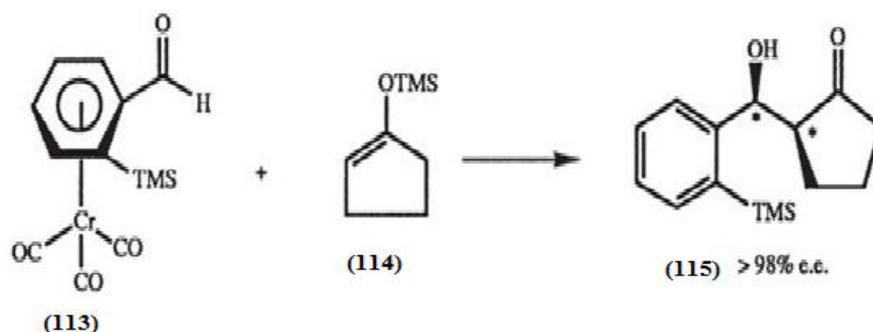
R=Me₂C=CH *syn,syn* / *anti, syn*= 94 :6

R=PhCH₂OCH₂ *syn,syn* / *anti, syn*= 33 :67

De même, les éthers d'énoles tels que (109) réagissent avec des acétals de cyclohexanone tels que (110) pour donner les adduits équatoriaux (111) rendements [40].



Récemment, un complexe benzaldéhyde-chrome (0) ortho-substitué, a été utilisé dans des réactions d'aldolisation asymétriques offrant une haute sélectivité syn [195b,c]. Ainsi, le complexe de chrome chiral (113) réagit avec l'achiral énoate (114) pour donner le produit syn (115) dans > 98% e.e. [41].

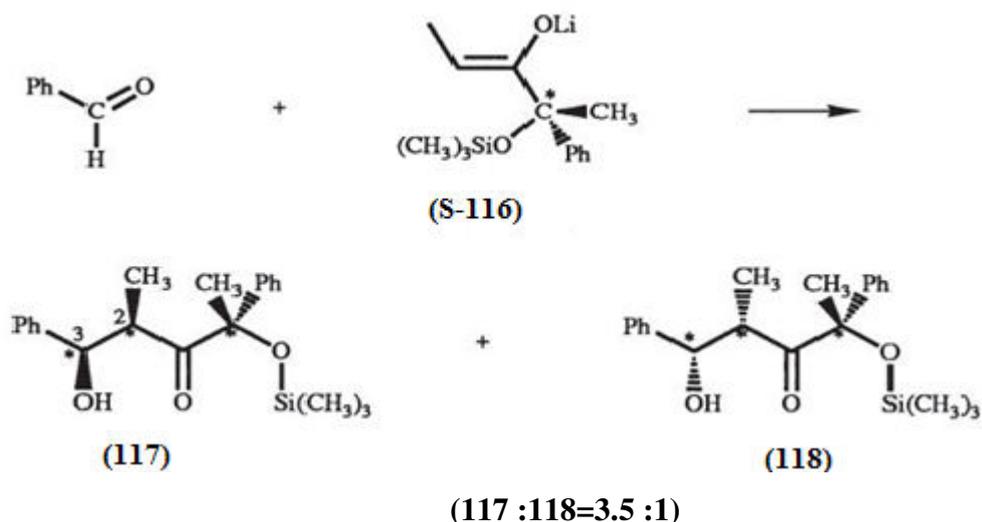


Une sélectivité élevée syn a été observée dans des substrats dans lesquels l'ortho substituant était soit TMS ou C₂H₅. Changer à CH₂ abaissé le synsélectivité.

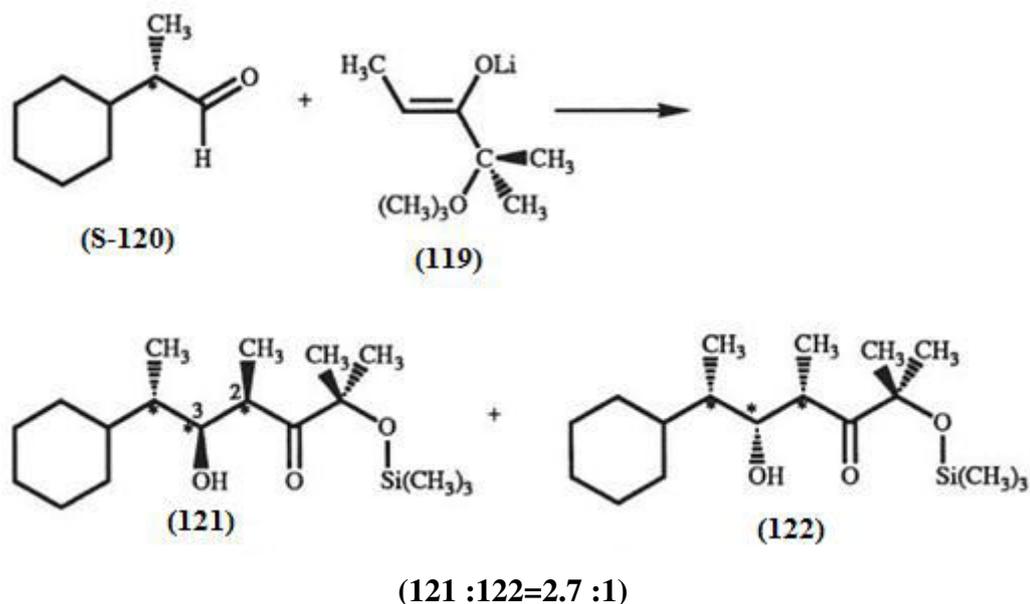
I.11.5. Réactions d'aldéhydes chiraux avec des énolates chiraux :

Dans les réactions aldoliques asymétriques dans lesquelles l'énolate et l'aldéhyde sont tous deux chiraux, la sélectivité diastéréoface inhérente des deux réactifs peut avoir des effets opposés. Le renforcement de la sélectivité des deux réactifs a été appelé "double stéréodifférenciation consonne" et les réactifs sont appelés membres d'une "paire appariée". D'un autre côté, la stéréotypie inhérente les préférences des deux réactifs peuvent s'opposer les uns aux autres. Ceci est appelé "double stéréodifférenciation dissonante" et les réactifs sont considérés comme "paire dépareillée" [42]. Le degré d'induction asymétrique est approximativement pris comme résultat de (a x b) pour une "paire appariée" et (a + b) pour une "paire appariée" paire "où a et b sont les sélectivités diastéréofaciales d'un substrat et d'un réactif respectivement [41]. Ces formulations ont résulté d'études sur les réactions d'aldolisation asymétriques entre les substrats achiraux et les réactifs chiraux, ainsi qu'entre les substrats chiraux et les réactifs achiraux. Par exemple

l'énolate chiral (S-116) attaque la face A du groupe carbonyle de l'aldéhyde pour donner produits diastéréoisomères (117) et (118) dans un rapport de 3,5: 1. Les deux substituants aux positions C-2 et C-3 sont liés aux syn dans les deux produits (117) et (118) mais leurs configurations absolues sont différentes en ce que les deux sont β dans le produit (117) alors que les deux sont un in (118). Il a été démontré que les configurations absolues sont directement liées à la sélection stéréoscopique présentée par le réactif chiral (S-116).

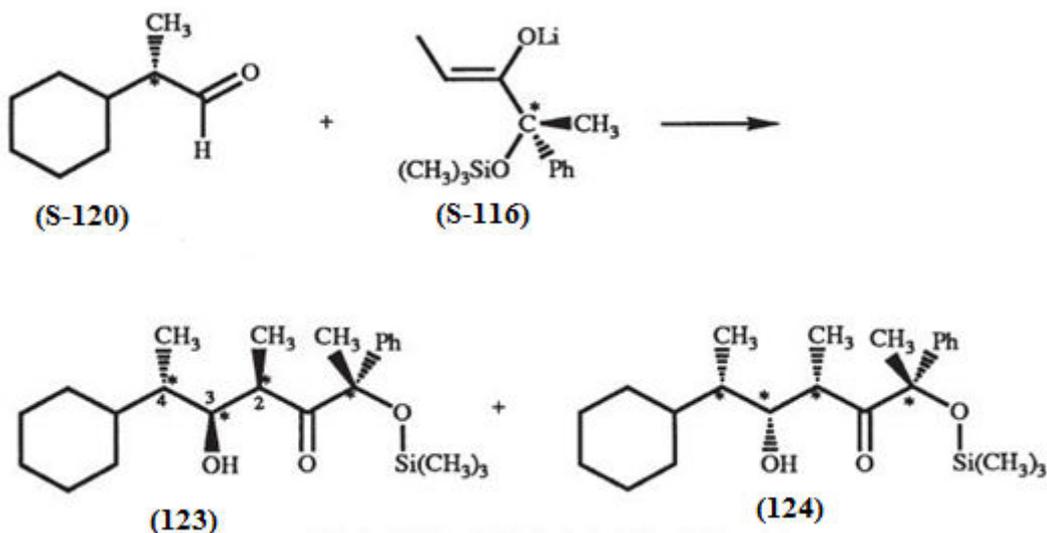


De même, l'énolate de lithium achiral (119) réagit avec l'aldéhyde chiral (S-120) pour donner les produits diastéréomériques (121) et (122) dans un rapport de 2,7: 1 [25].



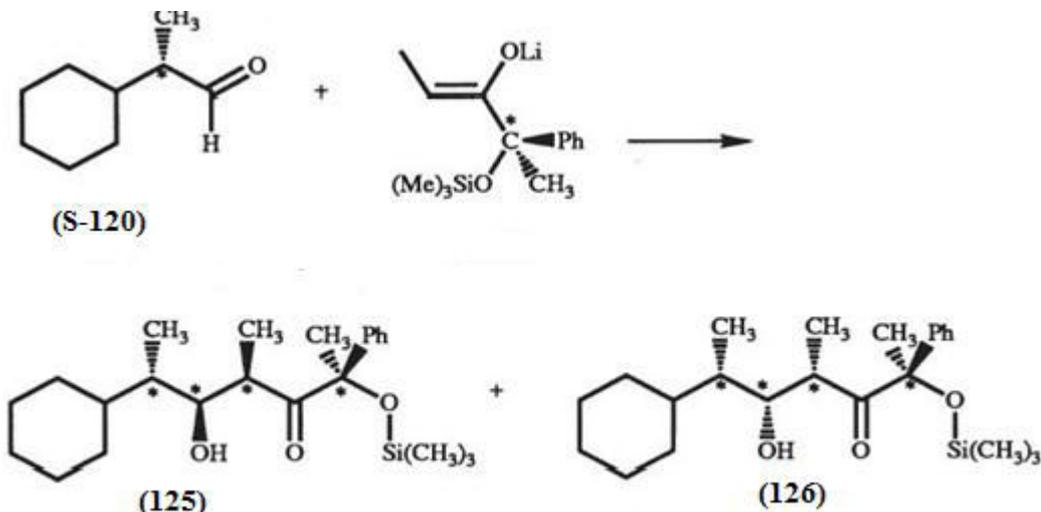
La configuration absolue du groupe hydroxyle à la position C-3 dans les deux produits (117) et (121) suggère que l'énolate chiral (S-116) et l'aldéhyde chiral (S-120) constituent une paire appariée, c'est-à-dire leur diastéréosélectivités se renforce mutuellement. Ainsi, la réaction de l'aldéhyde chiral (S-120) avec l'énolate chiral (S-116) conduirait à une

stéréosélection améliorée, puisque les deux favorisent une attaque sur le groupe carbonyle. Ceci est en effet trouvé pour être le cas et les produits (123) et (124) sont obtenus dans un rapport de 8:1.



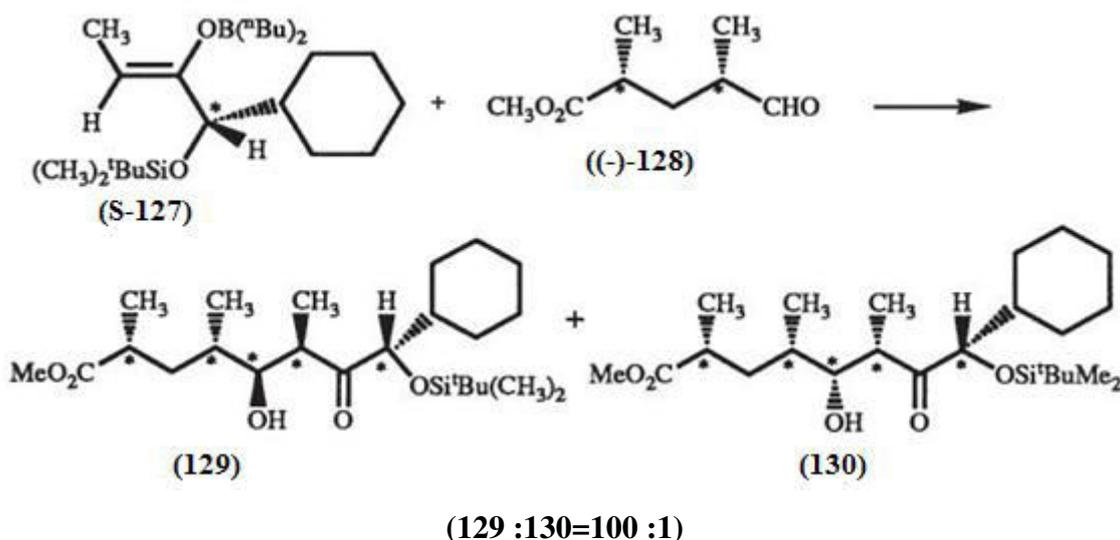
(123 :124=8 :1) (calcd : 3,5 x 2,7 = 9,5)

La paire non concordante correspondante de (S-120) et (R-116) réagit avec stéréosélection inférieure donnant les produits (125) et (126) dans un rapport de (1: 1,5) comme prévu.

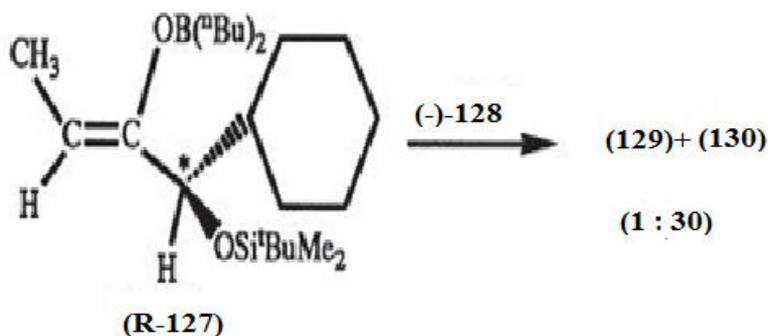


(125 :126=1 :1.5) (calcd : 3.5+2.6=1.3)

L'ampleur de la sélectivité diastéréo-face dans la paire appariée suggère un rapport de 3,5 x 2,7 = 9,5 pour les diastéréoisomères (123: 124), tandis que paire non concordante, la valeur calculée est 3.5 / 2.7 = 1.3 qui est en accord avec la valeur expérimentale. Également, la réaction de l'énolate chiral (S -127) avec le chiral l'aldéhyde (-) - 128 donne les deux diastéréoisomères (129) et (130) dans un rapport de 100: 1 [43].



Un changement de la chiralité du réactif énolate entraîne un renversement de résultat. Par exemple: la réaction de (-) - (128) avec (R-127) conduit à formation de (129) et (130) dans un rapport de 1:30.



I.12. Intérêt et limite de réaction d'aldolisation :

La réaction d'aldolisation permet de créer une liaison carbone-carbone, qui s'accompagne soit d'une augmentation de la longueur de la chaîne carbonée (qui peut être importante : dans le cas de la condensation, on double la longueur de la chaîne), soit d'une cyclisation si la réaction est intramoléculaire. Dans les deux cas, cela en fait une réaction intéressante en synthèse. En outre, à l'issue la réaction, la molécule finale possède deux fonctions chimiques qui permettent des réactions ultérieures sur l'aldol ou le cétole.

La réaction d'aldolisation est une réaction clé de la chimie organique.

L'inconvénient majeur de la réaction est qu'elle ne comporte que des étapes qui sont des équilibres. En conséquence, la transformation du composé carbonyle en aldol ou en cétole n'est généralement pas totale. Afin de parvenir à un bon rendement, il est nécessaire de tirer la réaction vers le produit final, soit en opérant avec un excès d'un des réactifs, soit en

extrayant le produit du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation (quand c'est possible, mais c'est rare). La réaction est également tirée vers le produit, si celui-ci subit une réaction de crotonisation immédiatement après sa formation. D'autre part, le fait qu'il s'agisse d'un équilibre implique la plupart du temps qu'on obtienne un mélange de tous les produits d'aldolisation envisageables.

Le fait que la réaction soit équilibrée n'est pas nécessairement une mauvaise chose. Cela implique qu'il est possible de passer d'un aldol à deux aldéhydes ou d'un cétole à deux cétones. C'est la réaction de rétroaldolisation, qui est parfois tout à fait intéressante [44].

Référence bibliographique

- [1] H. Kagan, *La stéréochimie organique*, PUF, Paris, (1975).
- [2]. Morrison, J., *Asymmetric Organic Reaction*, Prentice Hall, Inc. **1971**, 4, 75.
- [3]. Eliel, E.L., *Tetrahedron*, **1947**, 30, 1503.
- [4] IL. Luche, L. Rodriguez-Hahn and P. Crabbe, *J. Chon. Soc. Chern. Commun.*, 601 (1978).
- [5]. K.B. Sharpless and R.C. Michaelson, *J. Amer. Chern. Soc.*, 95,6136 (1973).
- [6]. K.B. Sharpless and T.R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta*, 12,63 (1979).
- [7]. B.M. Trost, L. Weber, P.E. Strege, T.J. Fullerton and T.J. Dietsche, *J. Amer. Chern. Soc.*, 100, 3426 (1978).
- [8]. C.O. Screttas and M. Micha-Screttas, *l Org. Chon.*, 43, 1064 (1978).
- [9]. C.O. Screttas and M. Micha-Screttas, *J. Org. Chern.*, 44, 713 (1979).
- [10]. (a) S.R. Wilson, M. S. Hague and R.N. Misra, *J.Org.Chem.*, 47, 747 (1982) (b) I. Fleming, *Chem. Soc. Rev.*, 10, 83 (1981).
- [11]. W.C. Still and J.A. McDonald. *Tetrahedron Lett.*, 1031, 1035 (1980).
- [12]. (a) B.M. Trost and T.P. Khun, *J. Amer Chem. Soc.*, 101, 6756 (1979). (b) B.M. Trost and T.P. Khun, *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 1864 (1981).
- [13]. N. Cohen, R.J. Lopresti, C. Neukom and O. Saucy, *J. Org. Chem.*, 45, 582 (1980).
- [14]. P.A. Bartlett and K.K. Jernstedt, *Tetrahedron Lett.*, 1607 (1980).
- [15]. For a latest review on enantioselective synthesis, see: *Chem.Rev.*, 92(5), 739 (1992).
- [16]. Mellin, G. W ; Katzerstein, M., *New Engl. J. Med* **1962**, 267, 1184.
- [17]. Von Blaschk, G. Kraft, H.P.; Finkentscher, K., *Arzneim-Frosh/DrugRes.* 1979, 29, 1640.
- [18]. Pr. MAMYRBEKOVA Janat épouse BEKRO, PhD . Pr.BEKRO Yves-Alain, PhD , UNA ,UFR-SFA LCBO SN , 29-40 ,(2016/2017)
- [19]. M. Tramontini, *Synthesis*, 605 (1982) (and references therein).
- [20]. G. Consiglio, *J. Organomet. Chem.*, 132, C26 (1977).
- [21]. (a) C.H. Heathcock, : in "Asymmetric Synthesis", (J.D. Morrison, ed.,) Vol.3, p.n1. Academic Press, New York, (1984); (b) C.H. Heathcock, : in "Asymmetric Synthesis", (J.D. Morrison, ed.,) Vol.3, p.l. Academic Press, New York, (1984); (c) C.H. Heathcock: in "Comprehensive Carbanion

- Chemistry," (E. Buncl, T. Durst, eds.), Elsevier, Amsterdam, Part B, Chap.4, p.177, (1984).
- [22]. C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, I. Lampe, C.T. Buse and S.D. Young, *J. Org. Chem.* 46, 2290 (1981).
- [23]. P. Fellmann and I.E. Dubois, *Tetrahedron*, 34, 1349 (1978).
- [24] C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn and J.Lampe, *J. Org. Chem.*, 45, 1066 (1980).
- [25]. (a) For a recent review on enolates, see: "Comprehensive Organic Synthesis", (H.M. Trost and I. Fleming, eds.), Vol.2, (C.H. Heathcock, ed.), p.99 and 181, (1983); (b) P.L. Stotter, M.D. Friedman and D.E. Minter, *J. Org. Chem.*, 50, 29 (1985); (c). C.T. Buse and C.H. Heathcock, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 7723 (1979); (d) R.E. Ireland, R.H. Mueller and A.K. Willard, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 2868 (1976); (e). A.I. Meyers and P. Reider, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 2501 (1979); (f) C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, S.H. Montgomery and J. Lampe, *Tetrahedron*, 37,4087 (1981).
- [26]. (a) E.J. Corey, C.-M. Yu and S.S. Kim, *J.Amer.Chem.Soc.*, 111, 5495 (1989). (b) H.C. Brown, R.K. Dhar, R.K. Bakshi, P.K. Pandiaraja and B. Singaram, *J. Amer. Chem. Soc.*, 111, 3441 (1989).
- [27]. E.J. Corey and S.S.Kim, *J. Amer. Chem. Soc.*, 112, 4976 (1990).
- [28]. S. Masamune, W. Choy, F.A.I. Kerdesky and B. Imperiali, *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 1566 (1981).
- [29]. D.A. Evans and J. Bartroli and T.L. Shih, *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 2127 (1981).
- [30]. M.T. Reetz, E. Rivadeneira and C. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3863 (1990).
- [31]. I. Peterson, I.M. Goodman. M.A. Lister, R.C. Schumann, C.K. McClure and R.D. Norcross, *Tetrahedron* 46,4663 (1990).
- [32] T. Mukaiyama, K. Banno and K. Narasaka, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 7503 (1974).
- [33]. D.A. Evans, I. Bartroli and T.L. Shih, *J. Amer. Chem. Soc.*, 103, 2127 (1981).
- [34]. G. Solladie, in "Asymmetric Synthesis" (I.D. Morrison, ed.) Vol.2 Part A, Chapter 6, Academic Press, New York, (1983).
- [35]. G. Solladie, C. Frech and G. Demailly, *Nouv.J.Chim.* • 9,21 (1985).
- [36]. G. Solladie, *Chimia*, 38 (1984).
- [37]. S. Kobayashi and T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.*, 297 (1989).
- [38] C.H. Heathcock and L.A. Flippin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 105, 1667 (1983).
- [39]. S. Masamune, *Aldrichimica Acta*, 11, 23 (1978).

[40]. E. Nakamura, Y. Horiguchi, J.J. Shimada and I. Kuwajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 796 (1983).

[41]. (a) C. Mukai, W.J. Cho and M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, 10, 7435 (1989); (b) C. Mukai, W.I. Cho, I.I. Kim, M. Kido and M. Hamaoka, *Tetrahedron*, 47, 3007 (1991).

[42]. For a review on double stereo-differentiation; see: S. Masamune, W. Choy, I.S. Petersen and L.R. Sit&, *Angew.chem.*, 24, 1 (1985).

[43]. S. Masamune, S.A. Ali, D.L. Snibnan and D.S. Garvey, *Angew.chem.*, 19, 557 (1980).

[44]. BCPST1 – Nicolas Clatin – Chimie organique chapitre 6 : composés carbonylés page 16 – septembre 2007.

II.1. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, que ce soit avec des superordinateurs ou de simples ordinateurs de bureau (PC ou Mac), tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus ou moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

Autrefois, principalement à cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part sur des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs est apparu [1]. La naissance de logiciels plus conviviaux ces

Dernières années, la performance des ordinateurs, l'apparition de Linux (Linus B.Torvald, 1991 ; un système d'exploitation semblable à ceux des superordinateurs mais avec un coût d'achat nettement inférieur) ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire.

Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue. D'ailleurs, en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans les domaines de la chimie informatique et de la modélisation moléculaire (chimie quantique). De même en 1992, Rudolph A. Marcus reçut le prix Nobel pour ses travaux théoriques sur le transfert des électrons, et en 1981, Kenichi Fukui, Roald Hoffmann reçurent le même prix pour leurs travaux théoriques sur les réactions chimiques.

Lorsque nous utilisons un modèle particulier pour prédire les propriétés d'un système moléculaire, nous devons être conscients des hypothèses (ex : validité de la reproduction des valeurs expérimentales), des approximations (ex : champ de forces utilisé) et des limitations (ex : temps de simulation) impliquées par le modèle.

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calculs théoriques telles que **la mécanique quantique (QM)** (*ab initio* ou semi-empirique), **la dynamique moléculaire (DM)**, **la mécanique moléculaire (MM)** et, depuis quelques années, l'association QM/MM qui paraît très porteuse.

II.2. Objectifs de la modélisation moléculaire :

Nous citons dans ces lignes les principaux objectifs de la chimie théorique [2],

- ✓ Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.
- ✓ Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaire ;
Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- ✓ Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.
- ✓ Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- ✓ Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée
- ✓ Évaluation de la validité d'une structure moléculaire.

II.3. Méthodes quantiques :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde corpusculaire, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses

approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [3].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [4]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [5].

II.3.1.L'équation de Schrödinger

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde Ψ du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et 2n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [6] :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Ou :

- H est l'opérateur hamiltonien du système.
- Ψ est la fonction d'onde du système.
- E est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques.

La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [7].

L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et ne électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par k et l, s'écrit :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}} - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

II.3.2. Approximation Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [8]. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogenoides. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées en se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

II.3.3. Les Méthodes de calculs :

II.3.3.1. Méthodes *ab-initio* (Hartree-Fock-Roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA.

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

II.3.3.2. Méthodes semi-empiriques :

Dans les méthodes *ab-initio* la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées à savoir : CNDO/2, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM3 et SAM1 [9].

II.3.3.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (que l'on appellera en anglais Density Functional Theory) [10-11-12-13] est devenue, au fil des dernières décennies, un outil théorique qui a pris une place très importante parmi les méthodes utilisées pour la description et l'analyse des propriétés physiques et chimiques pour les systèmes complexes, particulièrement pour les systèmes contenant un grand nombre d'électrons [11,12].

La DFT est une reformulation du problème quantique à N corps et comme son nom l'indique, c'est une théorie qui utilise uniquement la densité électronique en tant que la fonction fondamentale au lieu de la fonction d'onde comme le cas dans la méthode de Hartree et Hartree-Fock.

II.4. Mécanique moléculaire :

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes *ab initio* est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient. L'utilisation de ces techniques peut s'avérer problématique pour l'étude d'objets macromoléculaires tel qu'une enzyme en interaction avec un inhibiteur ou encore pour la caractérisation de complexes métallo-organiques de grande taille, comme ceux qui font l'objet de cette recherche.

Par contre, la mécanique moléculaire [14] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

En particulier, la mécanique moléculaire permet l'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'un système par la somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple une longueur de liaison ou un angle de valence) s'écarte de sa valeur de référence. L'ensemble de ces termes et des paramètres destinés à décrire chaque type d'atome rencontré constitue un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales [15].

$$E_{\text{stériq}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}}$$

Chacun de ces termes possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...). La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des **paramètres structuraux** de référence. A cet égard, la mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type "tiges et boules", mais elle est beaucoup plus quantitative.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le "**champ de force**", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles [16]. Alors pour atteindre un minimum local sur la surface de potentiel dans un temps minimum, il faut représenter toutes les variations possibles de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, aucune méthode ne peut garantir de façon absolue l'obtention de la plus basse énergie : c'est-à-dire le minimum global ou absolu. Presque toutes les méthodes de minimisation ont un point en commun ; on commence à un endroit donné de l'hypersurface énergie-coordonnées et on accède au minimum local le plus proche [17].

Il existe également des méthodes hybrides de Mécanique Moléculaire / Mécanique Quantique qui ont été développées pour essayer de profiter des avantages des deux méthodes. Le principe de base étant d'utiliser la Mécanique Quantique pour une zone

restreinte d'intérêt comme le site actif d'une protéine et de traiter le reste du système avec la mécanique moléculaire pour gagner du temps de calcul. Bien que ces méthodes aient déjà prouvé leur efficacité, elles ne sont pas réellement adaptées à nos problématiques [18].

II.4.1. Champ de force :

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force. On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

Ce potentiel empirique est constitué de deux parties représentant les interactions entre atomes non liés (électrostatique et Lennard-Jones) et les interactions entre atomes liés (représentation harmonique des déformations des liaisons, des angles de valence et des barrières énergétiques des angles de torsion propres et impropres) [19]. Le développement d'un nouveau champ de force ou de paramètres demeure un défi majeur pour les fonctions chimiques complexes [17].

II.4.2. Champ de force en mécanique moléculaire :

Pour trouver la géométrie optimum d'un ensemble d'atomes, il faut minimiser 3 coordonnées cartésiennes par atome (pour une protéine de 1000 atomes = 3000 coordonnées cartésiennes). Donc il faut trouver le minimum d'une fonction (l'énergie) dans un espace à quelques milliers de variables.

Le problème a donc consisté à choisir une fonction potentielle analytiquement simple qui représente ces coordonnées de la molécule. Cette fonction doit être simple pour pouvoir être calculée rapidement, et suffisamment précise pour simuler de façon acceptable les propriétés structurales et thermodynamiques des macromolécules.

Un champ de force est constitué de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui dérivent les interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{Van der waals}} + E_{\text{electro}} + \dots$$

II.4.2.1. Energie d'interaction entre atomes liés :

II.4.2.1.1. Energie de déformation du squelette :

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence.

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [17].

a) *Elongation des liaisons* :(*stretching*)

L'élongation des liaisons, E_{stretch} , est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente. A l'origine, cette contribution a été exprimée sous forme d'un potentiel de Morse ou, de manière à simplifier les calculs, par un potentiel harmonique (en x^2) issu de la loi de Hooke qui décrit l'énergie associée à la déformation d'un ressort. Par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts.

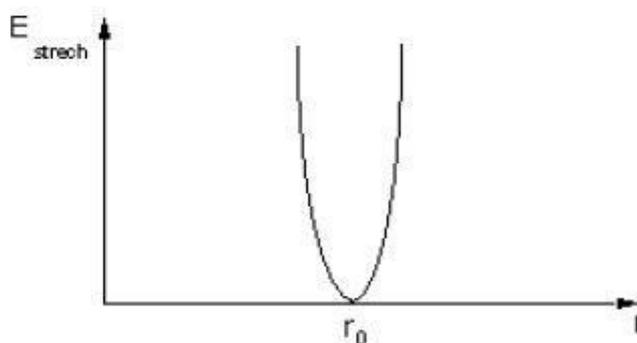
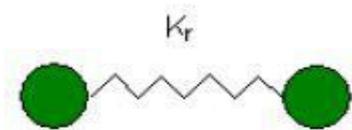
$$E_{\text{stretch}} = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2$$

(4)

k_r : constante de force de la liaison.

r : longueur de liaison.

r_0 : longueur de la liaison à l'équilibre



b) déformation des angles de valences : (bending)

La déformation des angles de valence, E_{bend} , est fréquemment représentée par une expression similaire à celle de l'élongation de liaison et comporte souvent un terme en θ^2 .

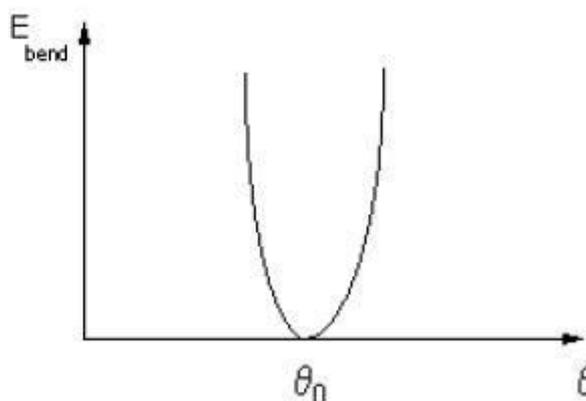
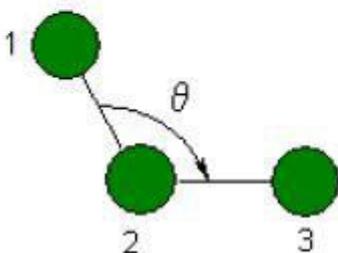
$$E_{bend} = \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

(5)

k_{θ} : constante de force de déformation d'angle de valence.

θ : Angle de valence.

θ_0 : angle de valence à l'équilibre.



c) Energie de torsion :

La variation des angles dièdres (angles de torsion), $E_{torsion}$, impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation ϕ (angle dièdre).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [15] :

$$E\phi = \frac{1}{2} \sum_i A_{i,n} [1 + \cos(n\phi - \omega)]$$

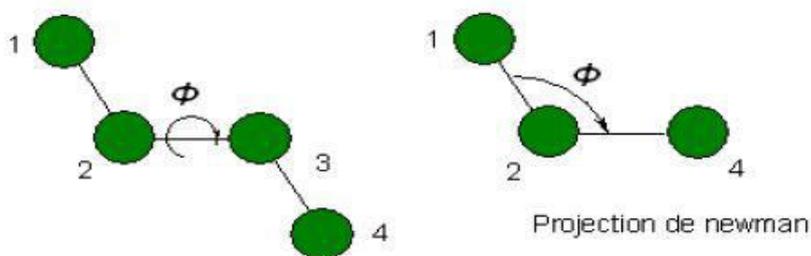
(6)

$A_{i,n}$: constante de force.

n : périodicité de $A_{i,n}$.

ϕ_i : angle de torsion.

ω : Angle de phase.



II.4.2.2. Energie d'interaction entre atomes non liés :

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.

a) Interaction de Van der Waals :

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [18].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitaux induits de dipôles instantanés.

Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (7)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

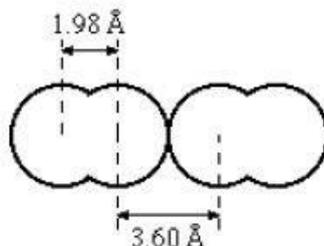
r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} constantes de Van Der Waals.

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de van der Waals.

Exemple: Cl₂. La distance entre les deux Cl d'une même molécule : 1.98 Å (rayon covalent 0.99 Å), distance optimal entre deux Cl de deux molécules différentes : 3.60 Å, soit un rayon de van der Waals de 1.80 Å [20].



b) Interactions électrostatiques:

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [18].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elec} = \sum q_i q_j / D r_{ij} \quad (8)$$

q_i, q_j : sont les charges portées par les atomes,

r_{ij} : la distance entre les deux atomes et

D : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant les charges; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1.0 et 78,8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de D entre 4,0 et 7,0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [20].

c) Energie de liaison hydrogène :

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles [21].

Les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées:

La fonction "10-12" $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction "6-12" $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

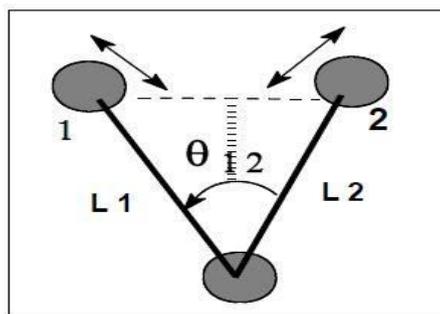
Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [17].

d) adjonction de termes croisés

L'ensemble des termes énergétiques répertoriés jusqu'ici représente des mouvements simples des atomes dans la molécule. Pour tenir compte des effets de couplages entre deux mouvements non indépendants, il est d'usage de rajouter un ou plusieurs termes supplémentaires d'interaction [22]. Les plus couramment formulés sont [23]:

$$E(L, \theta) = K_{lf}(L - L_0)(\theta - \theta_0)$$

(9)



et le terme de flexion-torsion $E(\phi, \theta)$ qui s'exprime par:

$$E(\phi, \theta) = K_{ft}(\theta - \theta_0)(\phi - \phi_0).$$

(10)

II-5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

II-5.1. Introduction

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [24].

La mécanique moléculaire est la méthode de base pour les calculs de modélisation moléculaire destinée aux grosses moléculaires, elle s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules. Cet

Ensemble (potentiel/fonction mathématique) est appelé champ de force.

Il faut remarquer que la mécanique moléculaire ne saurait être un outil isolé ; par exemple on peut faire quelques calculs ab-initio sur des systèmes très simplifiés et intégrer les résultats dans un champ de force de la mécanique moléculaire ; la MM peut aussi constituer une base de départ pour un calcul quantique ultérieur, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la Mécanique Moléculaire et la Mécanique Quantique [25].

L'association des deux méthodes a permis alors d'étendre le domaine d'application à des systèmes conjugués et à ceux comportant plusieurs hétéroatomes.

On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues [23].

II-5.1.1. Etude de structures

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie [23].

II-5.1.2. Interprétation de la réactivité

La MM peut permettre l'interprétation des effets stériques sur la réactivité. On peut distinguer dans ce cas deux méthodes d'exploitation :

- 1) Les comparaisons dans un ensemble de molécules similaires pour caractériser des relations entre les changements de structure ou des substituants et la réactivité.
- 2) Les comparaisons intramoléculaires pour prévoir une voie de réarrangement, une régiosélectivité ou une stéréosélectivité.

II-5.1.3. Analyse conformationnelle

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères. Deux types de méthodes sont possibles: stochastiques ou déterministe. Parmi les méthodes stochastiques citons par exemple la dynamique Brownienne, ou Monte Carlo Métropolis.

Parmi les méthodes déterministes, il existe en particulier des méthodes de déformations spatiales séquentielles et des méthodes de déformations spatiales temporelles sous le nom générique de D.M. (Dynamique moléculaire).

De toutes ces méthodes il faut retenir qu'aucune d'elles ne permet à coup sûr d'obtenir toutes les conformations réellement existantes dans une fenêtre énergétique donnée quels que soit les durées offertes pour le calcul. Généralement on utilise plusieurs méthodes en même temps pour être plus sûr d'avoir toutes les conformations les plus probables.

Un ensemble de conformères issu de ces calculs peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne [23].

On utilise, la distribution de Boltzmann [26], pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i / kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i / kT)} \quad P_i = \frac{n_i}{n_t} \quad (11)$$

Avec :

P_i : la population du niveau i d'énergie E_i parmi n conformations.

n_i: nombre de conformations d'énergie E_i.

n_t: nombre totale de conformations.

k: constante de Boltzmann.

T : température en degré K.

Référence bibliographique

- [1] H. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New York, 1997.
- [2] S. K. Niazi, *Preformulation Handbook of Chemical*, Pharmaceutical Scientist Inc., USA, 2007.
- [3] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*, 79, 361, 489, 734. 1926
- [4] Cours de post-graduation; option; chimie théorique: assuré par Pr. S. Mekelleche. 2000-2001
- [5] Gautier MOROY, thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, France, 2005
- [6] Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. *Ann. Phys.*, 79 (1926) 489.
- [7] T. Epstein, *The Variation Method in Quantum Chemistry*, Academic Press: New-York, (1974).
- [8] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* 84 (1927) 457.
- [9] Leach, A.R., *Empirical force field models: molecular mechanics*, in *Molecular modeling: principles and applications*, Longman, A.W., Editor: Harlow, England. 1996
- [10] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136 (1964) 864.
- [11] R. M. Dreizler, E. K. U. Gross, *Density Functional Theory : An Approach to the Quantum Many-Body Problem*, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [12] R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [13] W. Kohn, *Rev. Mod. Phys.* 71 (1999) 12531266
- [14] B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz, *Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy*. *J. Chem. Educ.*, 59, 269. 1982
- [15] Marie LEDECQ, thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, 2004
- [16] *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*,
- [17] *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996
Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.

[18]H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal. 1996

Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.

[19]. Isabelle SOURY-LAVERGNE NAVIZET, thèse de doctorat, Université Paris 6, France, 2004

[20]. J. Allinger, & N.L. Allinger, Tetrahedron, 2, pp.64, 1958

[21]. John S. Lomas, l'actualité chimique- France, Mai 1986

[22]. K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.* , 1995,72, 1070.

[23].S. Belaidi, *Thèse de doctorat, Université de Batna*, 2002.

[24]. H.R. Allcock, *Science*, 1992,225, 1106

[25]. P.Kollmann, *Acc.Chem.Res.* 1985,18,105.

[26]. J.Koca, *J.Mol.Structr.*1993, 291, 255.

III.1.Introduction :

Les réactions chimiques possèdent des caractéristiques qui sont nécessaires et occupe une place importante en synthèse organique. En plus du rendement, la régio- et la stéréo-sélectivité sont des propriétés importantes surtout lorsque la nature des produits de réaction est orienté par des mécanismes régio ou stéréo-sélectives. Il est donc important de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivité et ainsi pouvoir les contrôler. De nombreuses réactions organiques, comme la réaction d'aldolisation sont souvent caractérisées par une régio- et/ou une stéréosélectivité bien prononcée. Pour bien comprendre le mécanisme d'une réaction chimique ainsi que les effets des différentes conditions expérimentales (solvant, catalyseur,...) et pour fournir d'efficaces interprétations et prédictions aux expérimentateurs, plusieurs approches théoriques ont été proposées et utilisées avec un grand succès .

En synthèse organique, la réaction d'aldolisation est une réaction importante pour la construction de liens carbone-carbone [1], Elle permet d'accéder soit à des chaînes carbonées avec des fonctionsoxygénées en position 1,3 ou bien aux alcènes par un procédé de crotonisation.

Wurtz a été le premier à identifier la présence simultanée des fonctions aldéhyde et alcool dans le composé **1** [2], résultant de l'auto condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide, et la réaction a adopté par la suite le nom du produit formé l'aldol **1** (figure III.1).

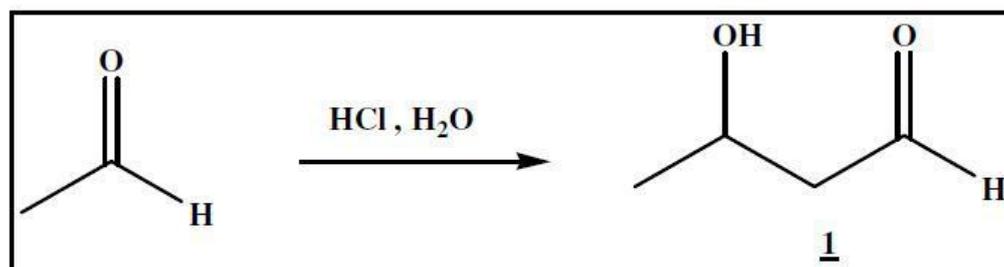


Figure III.1 : Condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide et la formation de l'aldol 1.

L'aldolisation est utilisée à grand échelle dans la synthèse des produits chimiques [3] tels que la pentaérythritol et dans l'industrie pharmaceutique dans la production des produits optiquement purs. Par exemple, la synthèse du médicament Lipitor (atorvastatine) décrite par le groupe Pfizer en 1996.

III.2.Méthodologie des calculs :

Les géométries des molécules neutres (Réactifs, états de transition et produits) ont été optimisées aux niveaux de calculs 3-21G en utilisant le programme Gaussian 09 [4]. Les modèles moléculaires ont été construits à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView [5]. L'effet de solvant a été décrit dans le modèle à continuum polarisable (PCM). La localisation des états de transition a été confirmée par l'existence d'une et une seule fréquence imaginaire. L'animation des vibrations correspondant aux fréquences imaginaires montre bien que ces vibrations correspondent au sens de formation des deux nouvelles liaisons.

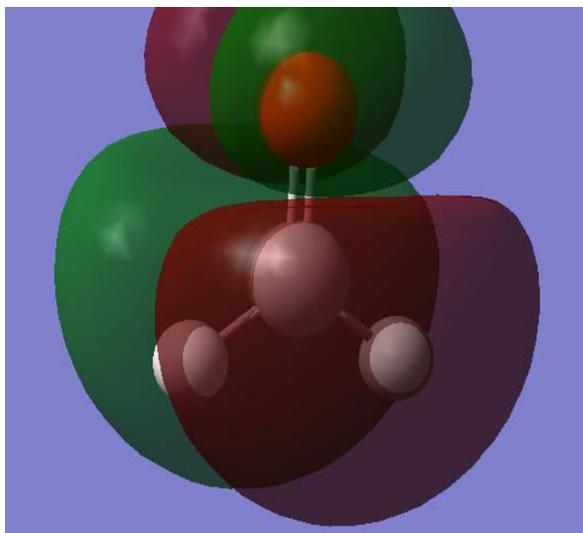
III.3.Résultats et discussion:

III.3.1.Etude de réactivité chimique de la réaction d'aldolisation par utilisation de la théorie FMO :

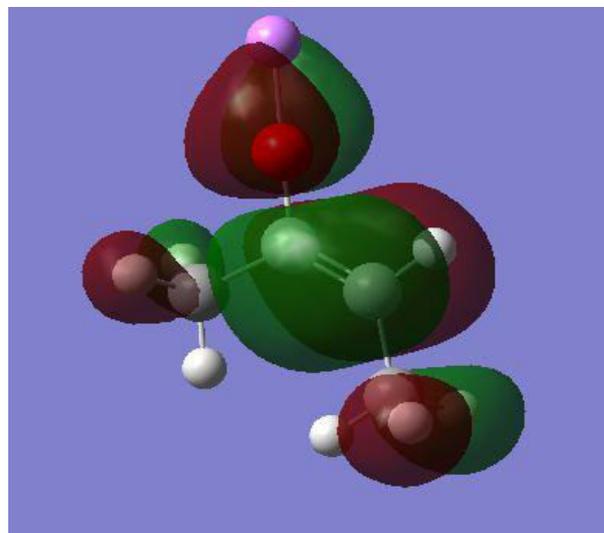
La théorie FMO (orbitales moléculaires frontières) a l'intérêt d'expliquer la réaction et la sélectivité de la réaction. Elle peut être énoncée de la façon suivante : « les réactions sont seulement permises si la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) d'un réactif et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) de l'autre réactif sont positionnées de manière à ce que les lobes de même signe se recouvrent » [6].

Afin de mettre en évidence le caractère donneur (nucléophile) ou accepteur (électrophile) des deux réactifs, nous avons calculé les gaps énergétiques HOMO/LUMO des réactifs (Tableau III.1 et III.2).

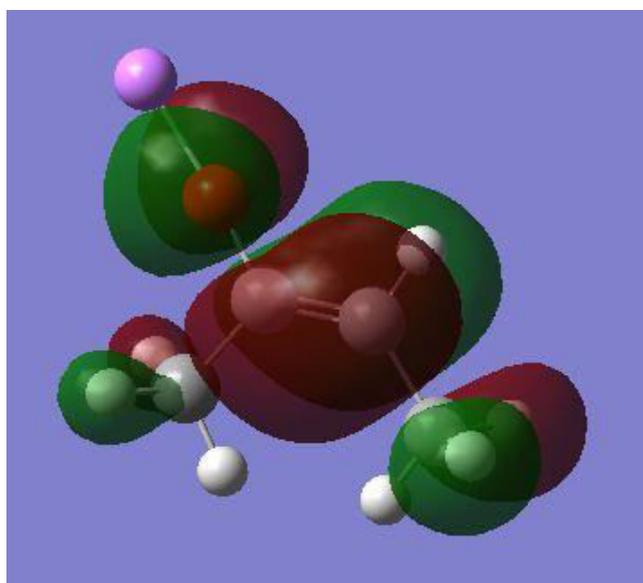
La figure 2 donne la localisation des deux orbitales frontières HOMO de l'énolate et LUMO dans les structures de formaldéhyde dans l'énolate dans les deux phases, gazeuse et aqueuse.

Dans la phase gazeuse

LUMO de formaldéhyde



HOMO de l'énolate

Dans la phase aqueuse

HOMO de l'énolate

Figure III.2 : Orbitales moléculaires frontières (HOMO) et (LUMO) de formaldéhyde et l'énolate en phase gazeuse et en phase aqueuse.

Les résultats du tableau III.1 montre que l'augmentation de la taille de groupement alkyle provoque une diminution de gap énergétique et par la suite l'augmentation de la réactivité chimique. Ce résultat peut être expliqué par l'augmentation de l'effet donneur des groupements alkyles, ce qui renforce la charge négative sur le carbanion de l'énolate et améliore le caractère nucléophile de ce centre de réactivité.

Tableau III.1 : Gap énergétique entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO de formaldéhyde et les énolates en phase gazeuse.

| R | LUMO Formaldéhyde (au) | HOMO (Z-énolate) (au) | GAP (Z-énolate) (au) | HOMO (E- énolate(au)) | GAP (E-énolate) (au) |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| CH₃ | 0.2893 | -0.2204 | 0.5097 | -0.2199 | 0.5092 |
| Et | 0.2893 | -0,2201 | 0,5094 | -0,2199 | 0,5092 |
| isoPr | 0.2893 | -0,2173 | 0,5066 | -0,2175 | 0,5068 |
| t-Bu | 0.2893 | -0,2179 | 0,5072 | -0,2171 | 0,5064 |

L'étude de la réactivité chimique de la réaction d'aldolisation en phase aqueuse a été effectuée sur le formaldéhyde et même types d'énolates. Le tableau III.2 présente les mêmes résultats obtenus dans la phase gazeuse, c'est-à-dire toute augmentation de la taille du radical alkyle dans l'énole provoque une augmentation de la réactivité chimique de la réaction d'aldolisation.

La comparaison entre les gaps énergétique dans les deux phases aqueuses et gazeuse, montre que la réactivité est augmentée considérablement dans phase aqueuse. En effet, l'eau est un solvant protique polaire qui favorise et donne la stabilité des intermédiaires réactionnels ioniques formant pendant la réaction.

La comparaison des gaps énergétiques des réactions d'aldolisation permet de confirmer que les E-énolates est très réactif par rapport aux Z-énolates.

Tableau III.2 : Gap énergétique entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO de formaldéhyde et les énolates en phase aqueuse.

| R | LUMO Formaldéhyde (au) | HOMO (Z-énolate) (au) | GAP (Z-énolate) (au) | HOMO E-énolate) (au) | GAP (E-énolate) (au) |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| CH ₃ | 0.2888 | -0.2141 | 0,5029 | -0.2140 | 0,5028 |
| Et | 0.2888 | -0,2139 | 0,5027 | -0,2143 | 0,5031 |
| isoPr | 0.2888 | -0,2101 | 0,4989 | -0,2116 | 0,5004 |
| t-Bu | 0.2888 | -0,2101 | 0,4989 | -0,2099 | 0,4987 |

III.3.2. Prédiction par modélisation moléculaire la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation de formaldéhydes et les énolates:

Dans cette partie de travail nous intéressons à l'étude de réaction de condensation du formaldéhyde avec les dérivés énoliques (figure III.3). La réaction d'aldolisation donne lieu de deux nouveaux centres d'asymétrie, ce qui conduit à la formation de deux types de stéréoisomère *syn* et *anti*. La prédiction du produit majoritaire de cette réaction fait l'objectif de notre étude.

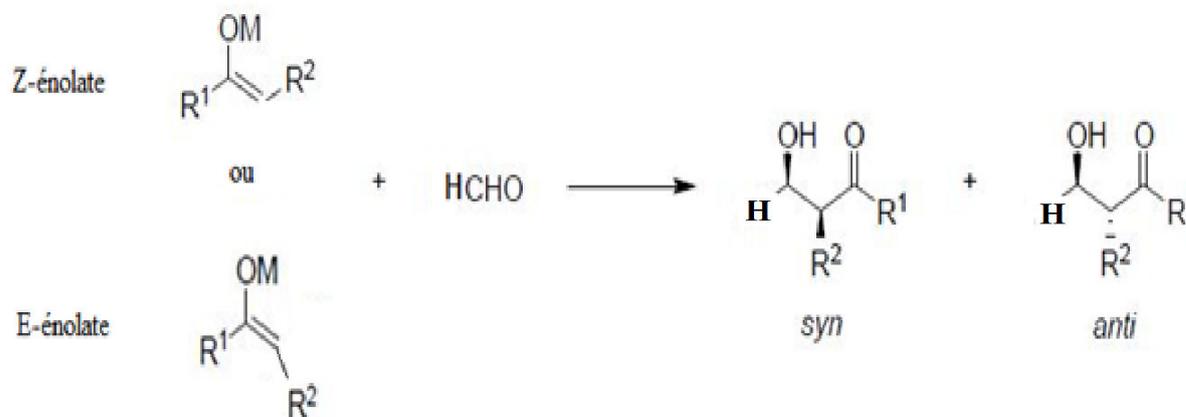


Figure III.3 : Réactions d'aldolisation entre le formaldéhyde et les (Z) et (E) énolates.

La prédiction des types de stéréoisomère formés (*syn* ou *anti*) est basée sur l'étude de l'état de transition de la réaction d'aldolisation. Notre étude basée sur l'utilisation de modèle **Zimmerman-Traxler** (figure III.4) [7]. Ce modèle permet d'expliquer la stéréosélectivité des réactions d'aldolisation et la prédiction des stéréoisomères prédominants dans ce type de réaction. Le complexe de lithium a été choisi dans cette étude.

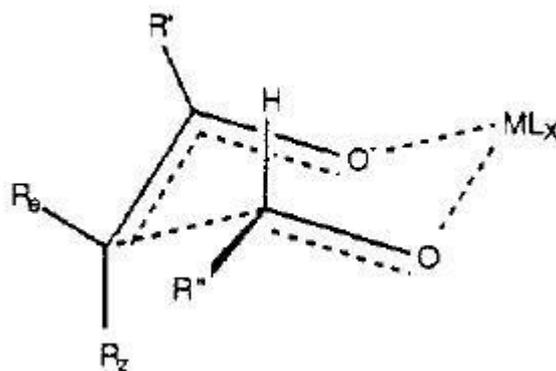


Figure III.4 : Modèle d'état de transition de Zimmerman-Traxler.

Ce modèle offre une explication rationnelle pour la corrélation (*Z*)-*syn* et (*E*)-*anti* comme le montre la figure III.5.

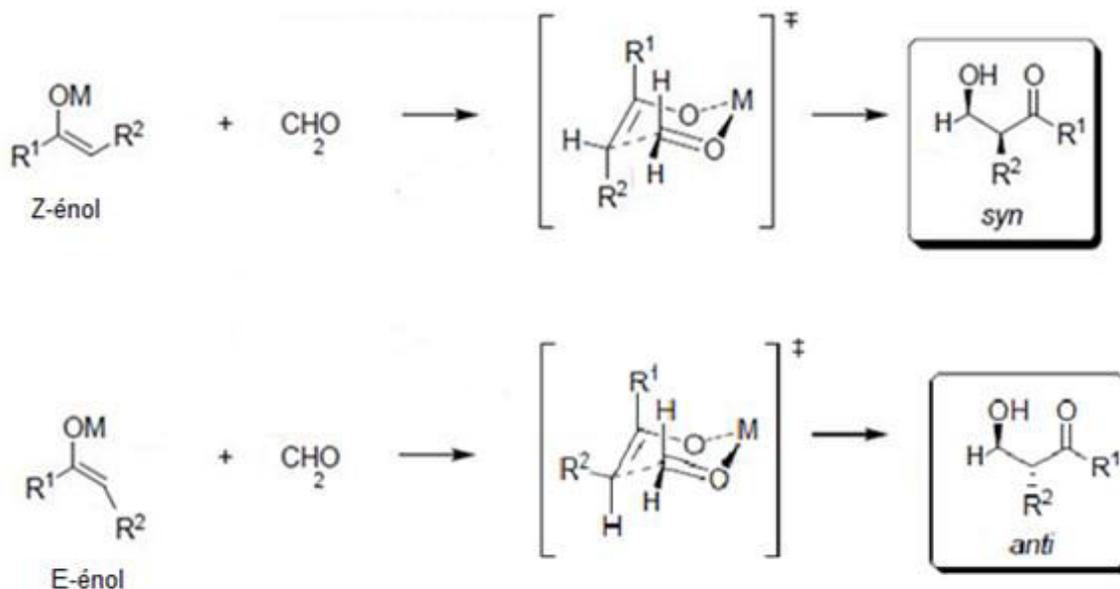
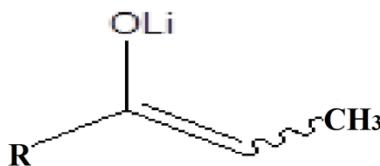


Figure III.5: Modèle de Zimmerman-Traxler utilisé dans la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les énolates (*Z*) et (*E*).

Pour étudier l'effet de type d'énolate sur la stéréosélectivité de réaction d'aldolisation, une série d'énolates a été utilisée dans la réaction d'aldolisation avec le formaldéhyde (tableau III.3).

Une étude théorique par modélisation moléculaire des états de transitions des réactions étudiées a été effectuée par utilisation de la méthode Ab-initio avec la base 3-21G.

Tableau III.3 : Structure chimique des énolates utilisés.

| Enolate | R |
|-----------|-------|
| Enolate-1 | Me |
| Enolate-2 | Et |
| Enolate-3 | isoPr |
| Enolate-4 | t-But |

Les tableaux III.4 et III.5 présentent les énergies absolues des réactifs (formaldéhyde et les énolates utilisés), des états de transition, ainsi que les énergies relatives (ΔE) (par rapport aux réactifs).

La comparaison entre les valeurs de l'énergie relatives (ΔE) de différents chemins réactionnels montre que cet écart est augment avec la taille de R de l'énolate. Ce résultat peut être expliqué par l'augmentation de l'effet de gêne stérique 1,3-diaxial.

La comparaison entre les valeurs des énergies (ΔE) des états de transition des Z et E-énolates, montre une stabilité des E-énolates par rapport à Z-énolate. Par conséquence, l'aldol *anti* est formé majoritairement.

Tableau III.4 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation et ces états de transition dans la phase gazeuse (Cas de Z-énolate).

| Système | E (au) | ΔE (au) |
|--------------|---------------|-------------------|
| Formaldéhyde | -113,22182001 | |
| Z-Enolate-1 | -236,5688515 | |
| Z-Enolate-2 | -275,38873441 | |
| Z-Enolate-3 | -314,20730308 | |
| Z-Enolate-4 | -353,02963545 | |
| Z-TS-1 | -347,27979045 | 2,51088103 |
| Z-TS-2 | -385,8585083 | 2,75204612 |
| Z-TS-3 | -424,4386204 | 2,99050269 |
| Z-TS-4 | -463,0134739 | 3,23798160 |

Tableau III.5 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation et ces états de transition dans la phase gazeuse (Cas de E-énolate).

| Système | E (au) | ΔE (au) |
|---------------------|---------------|-------------------|
| Formaldéhyde | -113,22182001 | |
| E-Enol-1 | -236,5552877 | |
| E-Enol-2 | -275,37527035 | |
| E-Enol-3 | -314,18971445 | |
| E-Enol-4 | -353,00969994 | |
| E-TS-1 | -347,28246417 | 2,49464355 |
| E-TS-2 | -385,8614497 | 2,73564070 |
| ETS-3 | -424,4407331 | 2,97080134 |
| E-TS-4 | -463,0121983 | 3,21932166 |

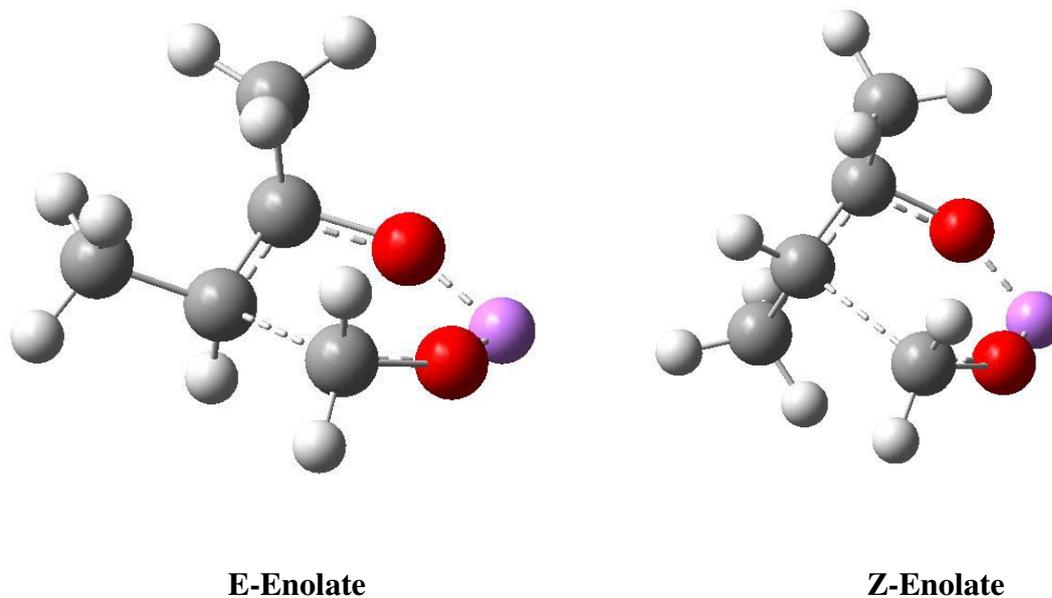


Figure III.6 : Structure 3D des états de transitions d'aldolisation de formaldéhyde et Z- et E-énolate (GaussView).

III.3.3. Etude de stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde avec les énolates

L'étude de la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde avec les énolates, permet d'identifier quatre possibilités pour l'état de transition. En effet, deux états de transition résultant de Z-énolate dans laquelle le phényle soit axial ou équatorial et deux états pour E-énolate dans laquelle on trouve le phényle soit axial ou équatorial (figures III.7 et III.8).

Dans cette partie nous avons réalisé une étude par modélisation moléculaire de différents états de transition de réactions d'aldolisation de benzaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithium.

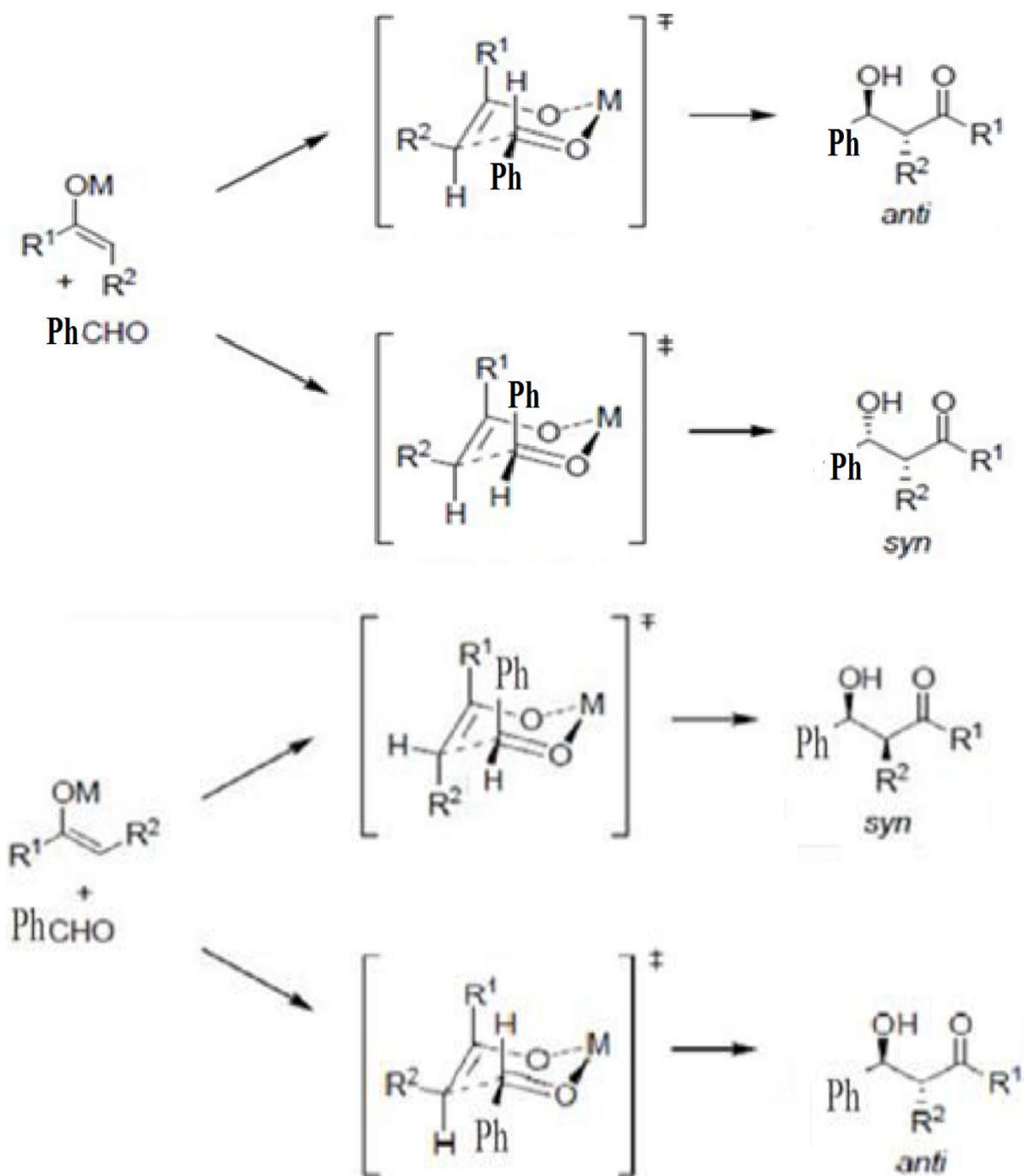
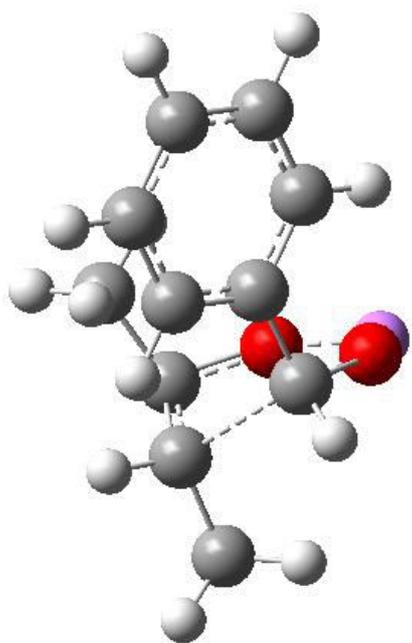
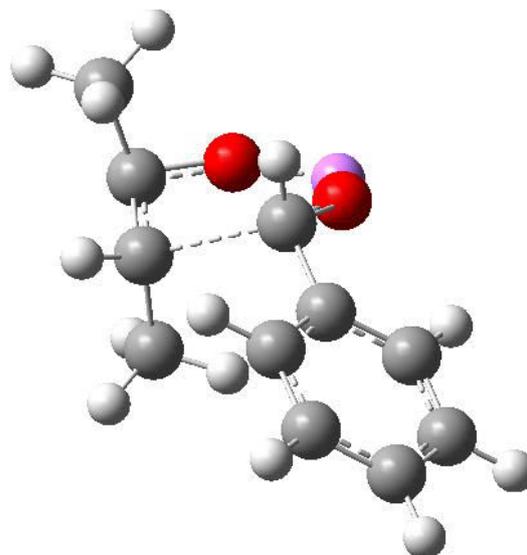


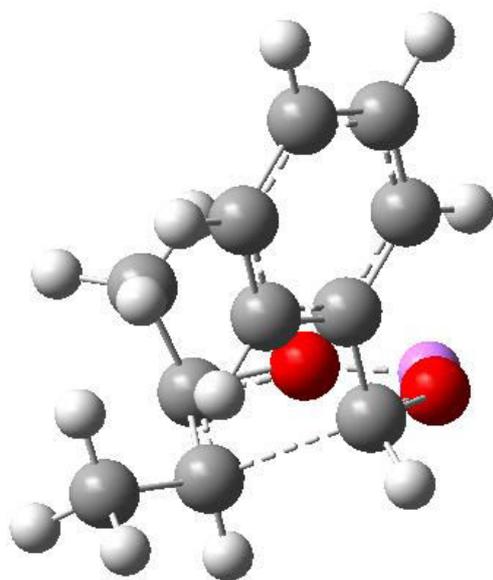
Figure III.7: Réaction d'aldolisation de benzaldéhyde avec les énolates (*Z*) et (*E*).



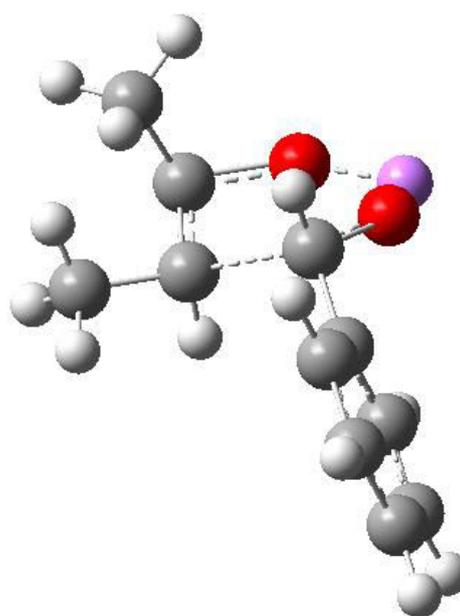
Z-énolate-Phényl axial
TS-1b



Z-énolate-Phényl équatorial
TS-2b



E-énolate-Phényl axial
TS-3b



E-énolate-Phényl équatorial
TS-4b

Figure III.8 : Structure 3D des quatre états de transition de la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et l'énolate (GaussView).

La réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithim donne quatre stéréoisomères possibles, deux stéréoisomères *anti* et deux autres stéréoisomères *syn* (figure III.9).

Nous avons réalisé une étude de la stéréosélectivité de cette réaction par modélisation moléculaire des états de transitions. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau III.6. Ces résultats montrent que les états de transition de Z-énolate et E-énolate dans laquelle le groupement phényle se trouve dans position axial sont des systèmes défavorables. En effet, les énergies des états de transitions sont supérieures aux énergies des réactifs de la réaction, dans ce cas les énergies relatives (ΔE) sont des valeurs négatives.

Pour les Z-énolate où le phényle dans la position équatoriale est un système stable qui favorise la formation de l'aldol (**1**) de configuration *syn*. Dans le cas de E-énolate où le phényle se trouve dans la position équatoriale est un système stable qui favorise la formation de l'aldol (**2**) de configuration *anti*.

La comparaison entre les énergies relatives (ΔE) des deux systèmes favorables pour le Z- et E-énolate permet de prédire le produit majoritaire de cette réaction. L'aldol (**2**) anti est formé majoritairement en donnant le produit (1R, 2S)-2-méthyl-3-oxo-1-phenylbutan-1-olate de lithium.

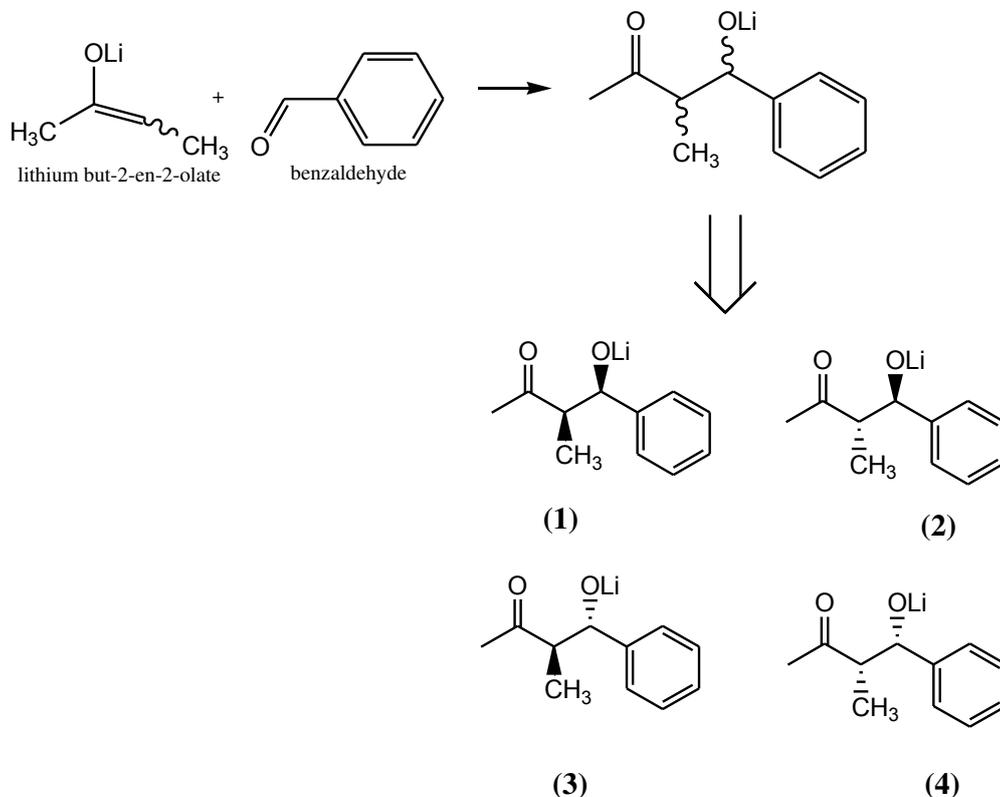


Figure III.9: Réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithim.

Tableau III.6 : Energie (E), et énergies relatives (ΔE) des réactifs de réaction d'aldolisation de formaldéhyde et but-2-en-2-olate de lithium et ces états de transition.

| Système | E (au) | ΔE (au) |
|---------------------------------|---------------|--------------------|
| Benzaldéhyde | -341,51142097 | |
| Lithium but-2-en-2-olate | -236,5688515 | |
| TS-1b | -578,11435754 | -0,03408507 |
| TS-2b | -574,04210934 | 4,03816313 |
| TS-3b | -578.11078741 | -0,03051494 |
| TS-4b | -574.04617024 | 4,03410223 |

Référence bibliographique

- [1]. Wade, L. G., Organic Chemistry, Upper Saddle River (New Jersey), Prentice Hall, 2005 (6e édition) (ISBN O-13-169957-1), p. 1056-1066.
- [2]. Wurtz, W., Ber, Dtsch, Chem. Ges. 1872, 5, 326.
- [3]. Mestres, R., « A green look at the aldol reaction », dans Green Chemistry, vol. 12, 2004, p. 583–603.
- [4]. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- [5]. Gauss View, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semicem Inc., Shawnee Mission KS, (2009).
- [6]. K. Fukui, Fortshr. Substituent effects on subjacent orbital control, Chem. Forsch. 15, 1 (1970).
- [7]. Yi Li, Michael N. Paddon-Row and K. N. Houk, Transition Structures of Aldol Reactions, J. Am. Chem. Soc 1988, 110, 3684-3686.

Conclusion générale :

Dans notre travail nous avons étudié théoriquement la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation. La prédiction des produits majoritaire est basée sur la modélisation moléculaire des états de transition des réactions d'aldolisation.

La théorie FMO a été utilisée pour prédire la réactivité chimique de réaction d'aldolisation de formaldéhyde et une série d'énolates dans la phase gazeuse et dans la phase aqueuse. Les résultats obtenus montrent que toute augmentation de la taille des groupements alkyles des énolates provoque une augmentation de la réactivité chimique de réaction d'aldolisation; ainsi que, les E-énolates sont plus réactifs par rapport aux Z-énolates. La réaction d'aldolisation est très réactive dans la phase aqueuse par rapport à la phase gazeuse.

Le modèle de Zimmerman-Traxler a été utilisé pour modéliser les états de transition des réactions d'aldolisation.

La réaction de condensation du formaldéhyde avec les dérivés énoliques (Z et E) passent par deux états de transition possibles. Les états de transitions d'E-énolates sont plus stables par rapport aux Z-énolates. Par conséquent, l'aldol *anti* est formé majoritairement dans cette réaction.

Quatre états de transition possibles pour la réaction d'aldolisation de benzaldéhyde et l'énol but-2-en-2-olate de lithium. Deux états de transition sont défavorables dans lesquelles le phényle se trouve en position axial et deux autres états sont favorable dans lesquelles le phényle se trouve en position équatoriale. La comparaison entre les énergies des états de transition permet de prédire que l'aldol de type *anti* est le composé majoritaire de cette réaction. Par conséquent le (1R, 2S)-2-méthyl-3-oxo-1-phénylbutan-1-olate de lithium est formé majoritairement.

Annexe :**Tableau IV.1 :** Energie de réactif E (réactif), et énergie de états de transition Ets , énergie de produit E (produit) de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les E-énolates.

| Système | E (réactif) | ETs | E (produit) |
|-----------------|--------------------|------------|--------------------|
| E-Enol-1 | -2.19488 | -2.17923 | -2.19541 |
| E-Enol-2 | -2.43848 | -2.42131 | -2.43902 |
| E-Enol-3 | -2.68204 | -2.66340 | -2.68263 |
| E-Enol-4 | -2.92564 | -2.90544 | -2.92623 |

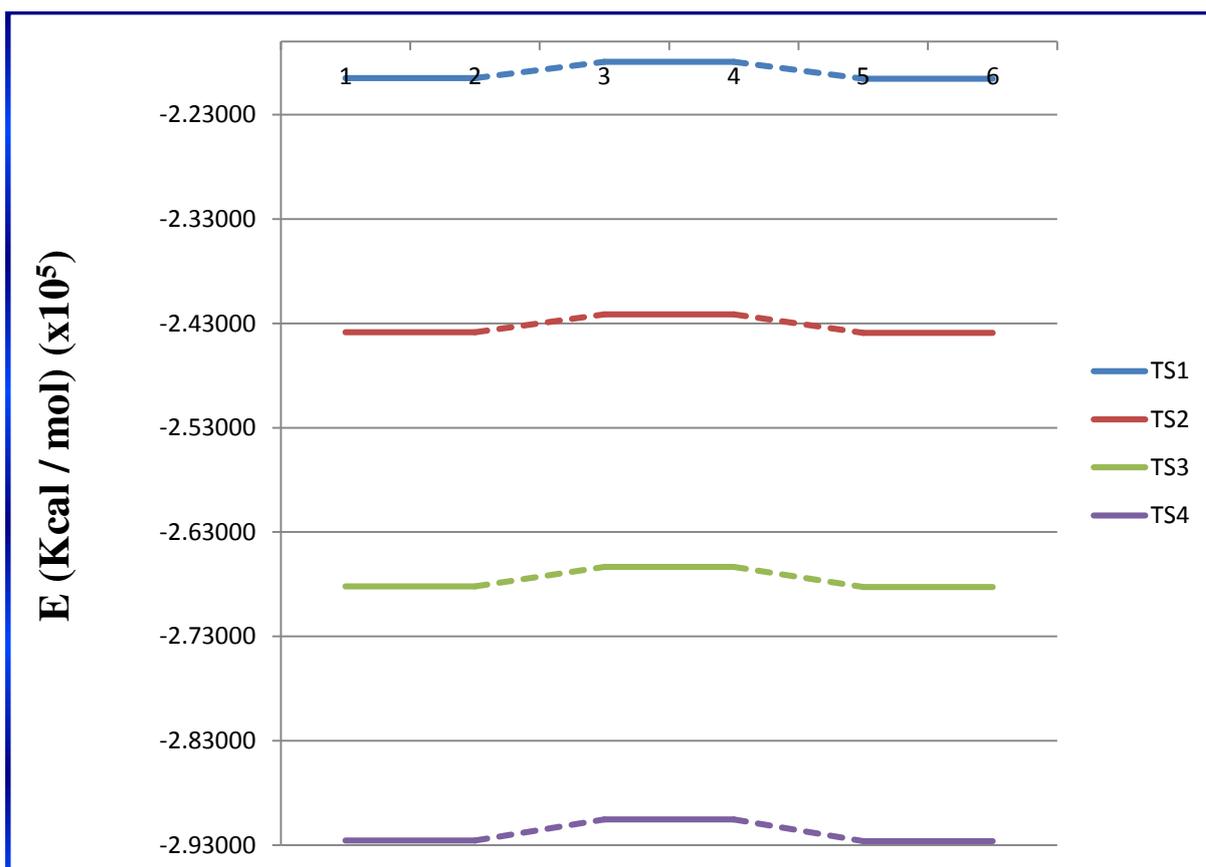
**Figure IV.1 :** Diagramme énergétique de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les E-énolates.

Tableau IV.2 : Energie de réactif E (réactif), et énergie de états de transition Ets, énergie de produit E(produit) de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les Z-énolates.

| Système | E (réactif) | ETs | E (produit) |
|----------|-------------|----------|-------------|
| Z-Enol-1 | -2.19497 | -2.17921 | -2.19540 |
| Z-Enol-2 | -2.43856 | -2.42129 | -2.43901 |
| Z-Enol-3 | -2.68215 | -2.66339 | -2.68260 |
| Z-Enol-4 | -2.92577 | -2.90545 | -2.92616 |

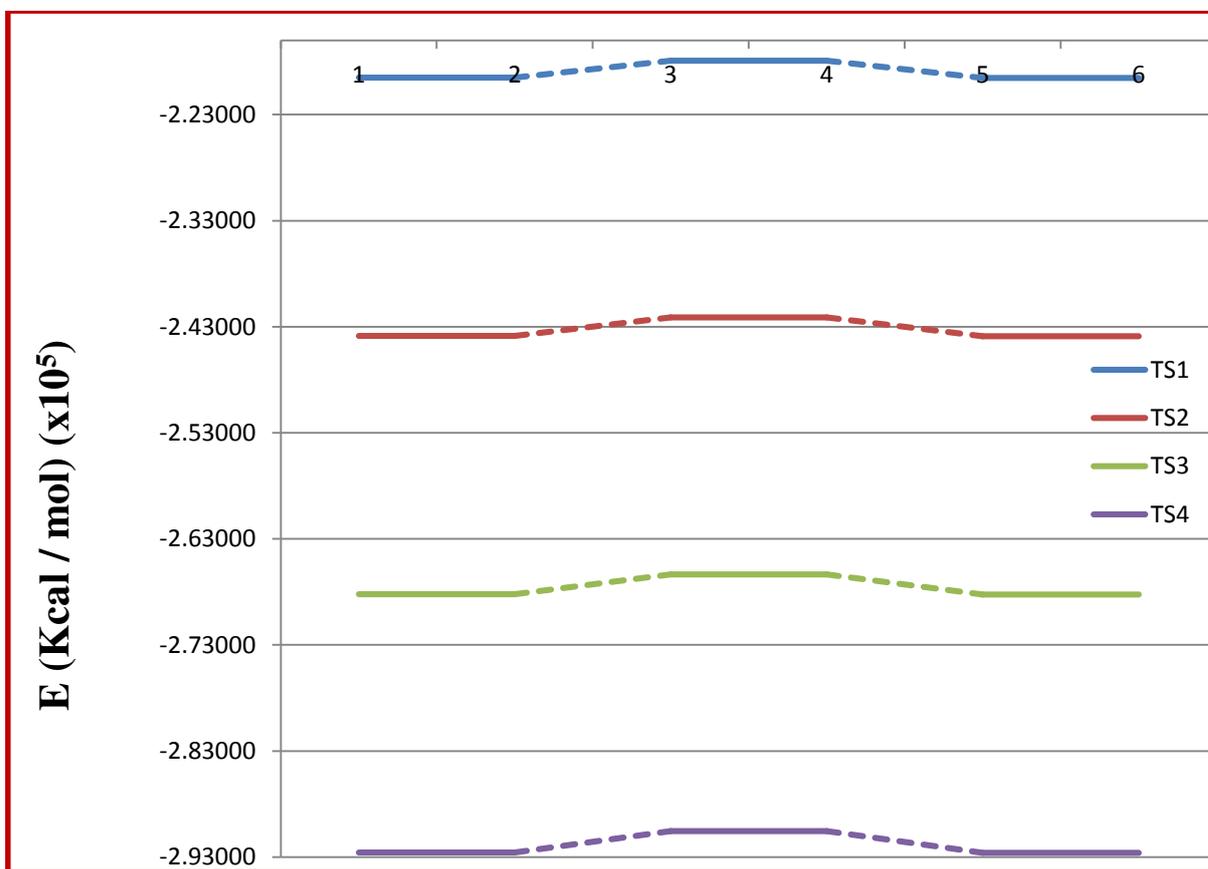


Figure IV.2 : Diagramme énergétique de la réaction d'aldolisation de formaldéhyde avec les Z-énolates.

Résumé :

Le travail présenté dans ce mémoire a pour objectif d'étudier la stéréosélectivité de réaction d'aldolisation.

L'étude théorique a été menée à l'aide des approches suivantes :

- ✓ Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).
- ✓ Théorie de l'état de transition (TST).

La théorie FMO permet d'étudier la réactivité chimique de deux types d'énolates, E- et Z-énolates avec le formaldéhyde dans la phase aqueuse et dans la phase gazeuse.

Le modèle de Zimmerman-Traxler a été utilisé dans la modélisation des états de transition de différentes réactions d'aldolisation. Cette étude permet de prédire les stéréoisomères majoritaires des réactions d'aldolisation.

Mots Clés : Réactions d'aldolisation ; Stéréosélectivité; FMO ; Ab-initio ; Etat de transition

Abstract :

The work presented in this thesis aims to study the stereoselectivity of the aldol reaction.

The theoretical study was conducted using the following approaches:

- ✓ Theory of Frontier Molecular Orbitals (FMO).
- ✓ Theory of Transition State (TST).

The FMO theory makes it possible to study the chemical reactivity of two types of enolates, E- and Z-enolates with formaldehyde in the aqueous phase and in the gas phase.

The Zimmerman-Traxler model has been used in modeling the transition states of different aldol reactions. This study makes it possible to predict the major stereoisomers of the aldolization reactions.

Keywords: Aldolization reactions; stereoselectivity; FMO; Ab-initio; Transition state.