

# Master de Chimie

## Chimie Organique Tronc commun CMVS

### Synthèses stéréosélectives

Cours: Pr Patrick Pale      TD: Dr Stefan Chassaing

# Chap. 3    Additions Nucléophile/Electrophile

## 3-1 Réactivité & Théories (rappels)

## 3-2 OF, Réactivité & Mécanismes réactionnels

3.2.1- «Théorie HSAB (acide/base dur/mou) »

3.2.2- E/Nu & Mécanismes réactionnels

3.2.3- Règles de Baldwin

## 3-3 Addition nucléophile

3.3.1- Mécanismes

3.3.2- AN sur carbonyles  $\alpha$ -substitués

(modèle Felkin-Anh & modèle chélaté)

## 3-4 Addition électrophile

3-4-1- Mécanismes

3-4-2- AE sur carbonyles  $\alpha$ -substitués

(modèle Houk)

### 3. 1 Réactivité & Théories (Rappels)

#### Réaction ?

- Collisions : fn de la taille des molécules, concentration et ...

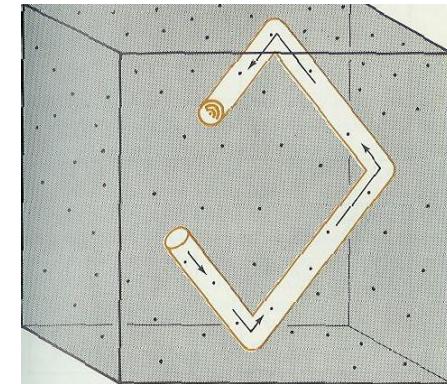


Figure 5-2. Collisions of a moving molecule of radius  $\sigma$  with stationary point molecules. In the volume swept out by the moving molecule there are eleven point molecules. This is the number of collisions in the time interval in question according to this simple model.

$$3,5 \cdot 10^{28} \text{ coll/l/s} \quad (\text{mlc } 3,5 \text{ \AA de MM } 130 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l})$$

Vit moy mlc H<sub>2</sub>O à 298 K:

**645 m.s<sup>-1</sup>**

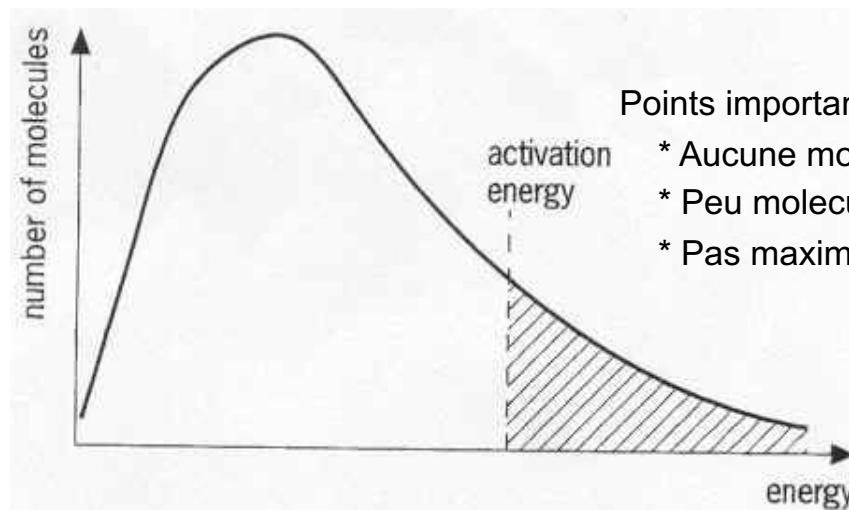
**2300 km/h**

- Collisions : fn de la taille des molécules, de leur nombre (concentration) et ...  
....de leur vitesse



**énergie cinétique**  
 $= \frac{1}{2} mv^2 = \frac{3}{2} k_B T$

## Distribution de Maxwell-Boltzmann



### Points importants:

- \* Aucune molécule d'énergie nulle
- \* Peu molécules d'énergie élevée
- \* Pas maximum d'énergie, énergie moyenne

# Réaction ?

- Collisions : fn de la taille des molécules, concentration et ... **énergie cinétique**

$$= 1/2 mv^2 = 3/2 k_B T$$

- Réaction faisable ( $\Delta G < 0$   $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ )

NB:  $T \nearrow \Delta G$  devient négatif  
⇒ réaction devient favorable

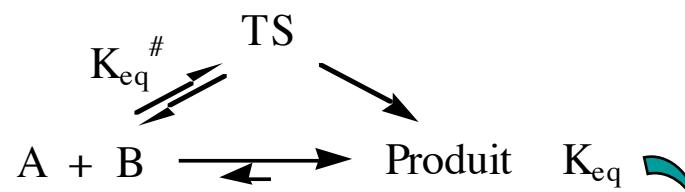
- Etat de Transition

Arrhenius  $k_{vit} = A \cdot e^{- \frac{E_a}{RT}}$

Barrière:  $\Delta G^\# = \Delta H^\# - T\Delta S^\#$

⇒ Energie, Ordre ds TS

⇒ Chocs avec  
la bonne orientation



$$\Delta G^\# = - RT \cdot \ln K_{eq}^\#$$

A. Zewail  
Egypte-USA  
Nobel 1999

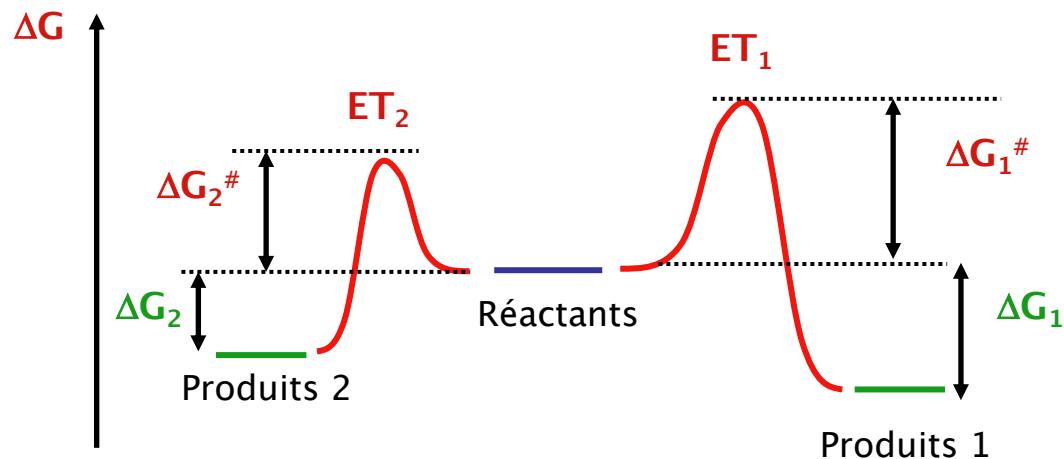


Arrhenius  $k_{vit} = A \cdot e^{- \frac{\Delta G^\#}{RT}}$

$\Delta G^\# \searrow$   $k_{vit} \nearrow$  Vit réact  $\nearrow$

# Conséquences:

- Réactions sous **contrôle cinétique / thermodynamique**



$\Delta G_1^\# > \Delta G_2^\#$   
⇒ vit vers 2 + grande  
 $\Delta G_2 < \Delta G_1$   
⇒ Produits 1 + stables

# Réactivité :

## - Réactions sous contrôle charge / orbitale

Théorie des perturbations: G. Klopman, L. Salem *JACS* **1968**, 90, 223 & 543 & 553



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

$q_a$  and  $q_b$       electron populations in atomic orbitals a and b

**Eq. Klopman - Salem**

$\beta$  and  $S$       resonance and overlap integrals

$Q_k$  and  $Q_l$       total charges on atoms k and l

$\epsilon$       local dielectric constant

$R_{kl}$       distance between atoms k and l

$c_{ra}$       coefficient of atomic orbital a in molecular orbital r

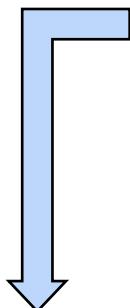
$c_{sb}$       coefficient of atomic orbital b in molecular orbital s

$E_r$       Energy of molecular orbital r

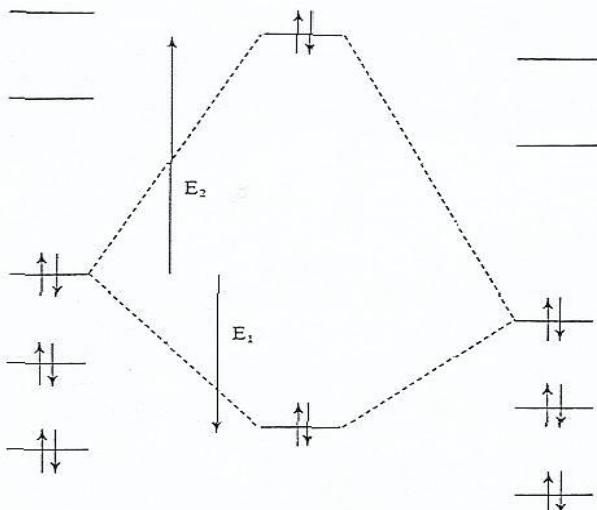
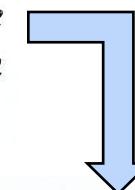
$E_s$       Energy of molecular orbital s

réactivité :

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



- (i) The occupied orbitals of one repel the occupied orbitals of the other.
- (ii) Any positive charge on one attracts any negative charge on the other (and repels any positive).
- (iii) The occupied orbitals (especially the HOMOs) of each interact with the unoccupied orbitals (especially the LUMOs) of the other, causing an attraction between the molecules.



The interaction of the HOMO of one molecule with the HOMO of another

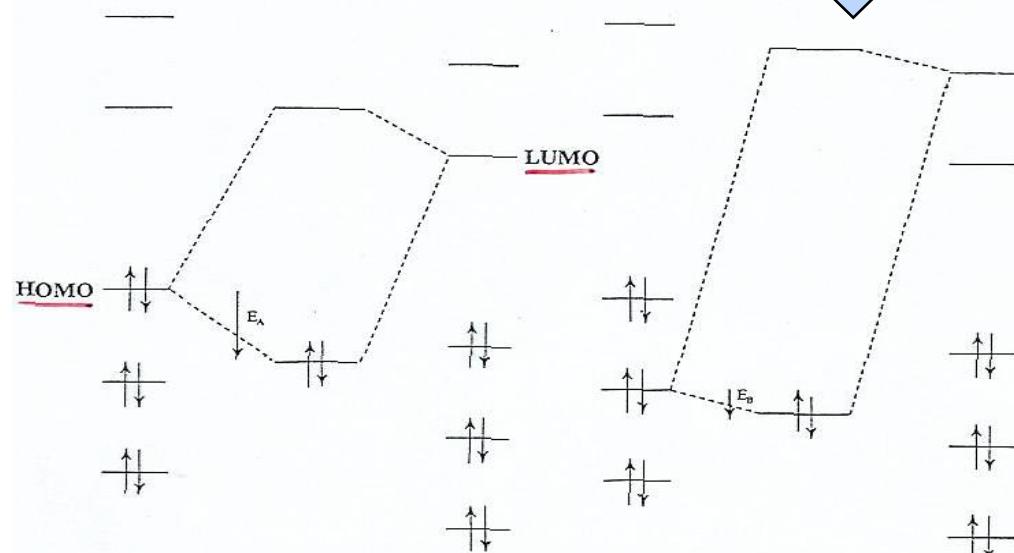
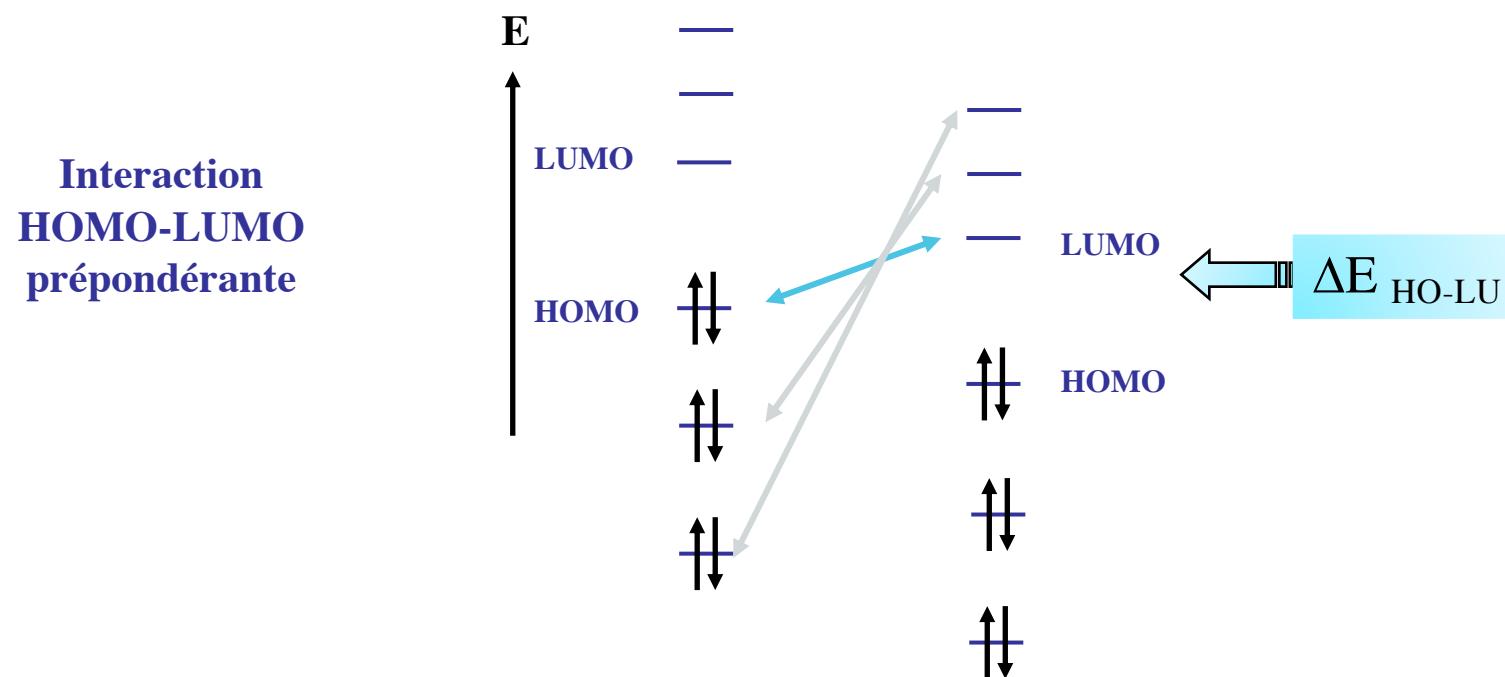


Fig. 2-18 The interaction of the HOMO of one molecule with the LUMO of another

Fig. 2-19 The interaction of a lower filled MO of one molecule with a LUMO of another

réactivité :

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

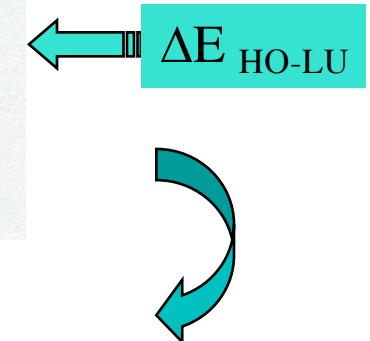


## Eq. Klopman - Salem

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

réactivité : simplification si seulement HOMO-LUMO

$$\Delta E = \underbrace{-\frac{Q_{nuc.} Q_{elec.}}{\epsilon R}}_{The Coulombic term} + \underbrace{\frac{2(c_{nuc.} c_{elec.} \beta)^2}{E_{HOMO(nuc.)} - E_{LUMO(elec.)}}}_{The frontier orbital term}$$



réactions sous **contrôle charge / contrôle orbitalaire HO-LU**

Orbitales Frontières

**K. Fukui**

~1965

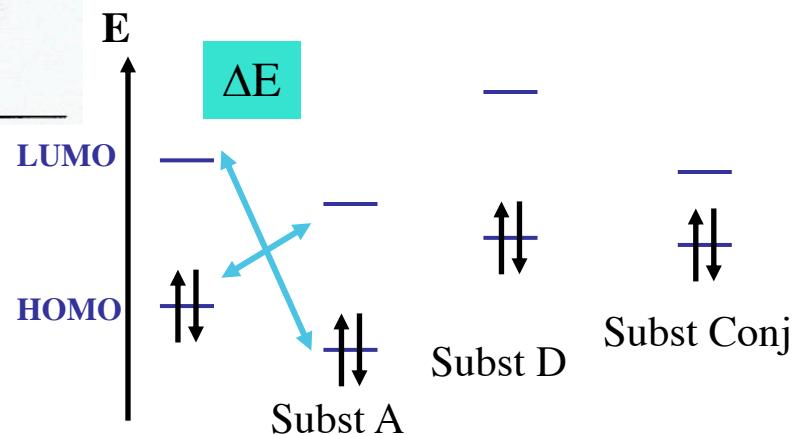
Nobel 1981



# En. HOMO-LUMO mesurables:

Energies of HOMOs of some simple molecules from PES  
1 eV = 23 kcal = 96.5 kJ

Molecule	Type of orbital	Energy eV
1 :PH <sub>3</sub>	n	-9.9
2 :SH <sub>2</sub>	n	-10.48
3 :NH <sub>3</sub>	n	-10.85
4 :OH <sub>2</sub>	n	-12.6
5 :CIH	n	-12.8
6 CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	π	-10.51
7 HC≡CH	π	-11.4
8 :O=CH <sub>2</sub>	π	-14.09
9	n	-10.88
10 CH <sub>2</sub> =CH-CH=CH <sub>2</sub>	ψ <sub>2</sub>	-9.1
11	ψ <sub>1</sub>	-11.4 or -12.2
13 HC≡C-C≡CH	π	-10.17
14 H <sub>2</sub> N-C=O: H	π	-10.5
15	n	-10.13
16 CH <sub>2</sub> =CH-C=O: H	π	-10.9
17	n	-10.1
18	π	-8.9
19	π	-9.25
20	π	-9.3
21	n	-10.5

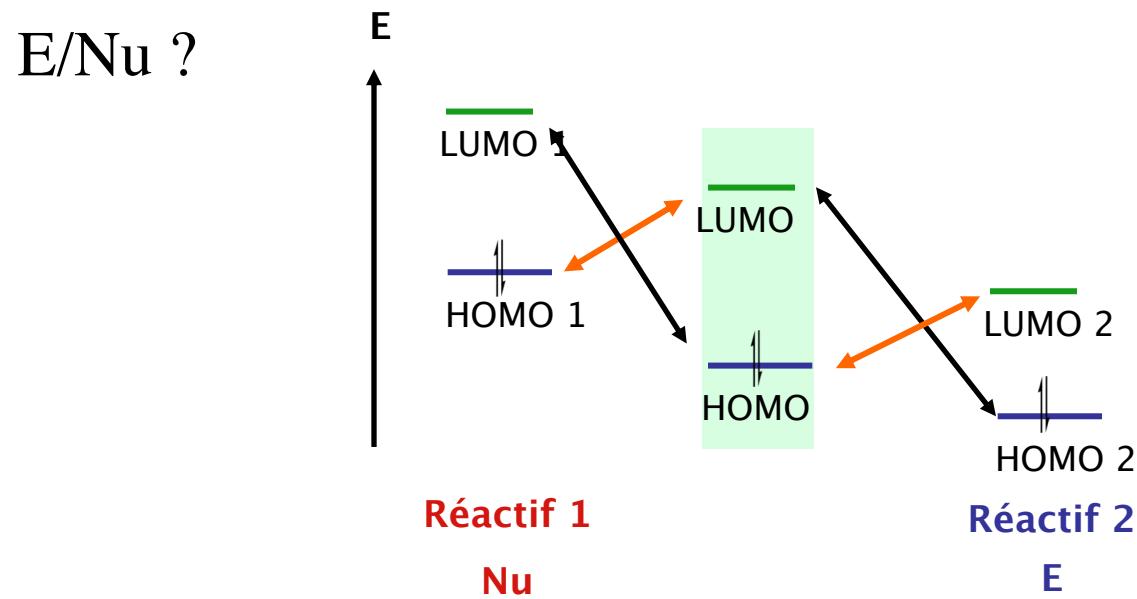


Ionization potentials for some mono-substituted benzene compounds<sup>a,62</sup>

R	IP (eV) (E <sub>HOMO</sub> )	
Me <sub>2</sub> N	-7.51	
MeO	-8.54	
Me	(-8.9)	
Ph	-7.42	
C=C <sup>a</sup>	-8.13	
H	-9.40	
CHO	-9.8	
CF <sub>3</sub>	-9.9	
CN	-10.02	
NO <sub>2</sub>	-10.26	
I	-8.78	-9.75 <sup>b</sup>
Br	-9.25	-9.78 <sup>b</sup>
Cl	-9.31	-9.71 <sup>b</sup>
F	(-9.5)	-9.86 <sup>b</sup>

## 3.2 Réactivité & OF (Rappels)

Interaction HOMO-LUMO: relatif mais important pour la compréhension de la réactivité



**Nu** = espèce ayant une HOMO de haute énergie

**E** = espèce ayant une LUMO de basse énergie

# Interaction HOMO-LUMO: relatif mais important pour la compréhension de la réactivité

$$\Delta E = \underbrace{-\frac{Q_{nuc.} Q_{elec.}}{\epsilon R}}_{The Coulombic term} + \underbrace{\frac{2(c_{nuc.} c_{elec.} \beta)^2}{E_{HOMO(nuc.)} - E_{LUMO(elec.)}}}_{The frontier orbital term}$$

Interaction HOMO-LUMO prépondérante



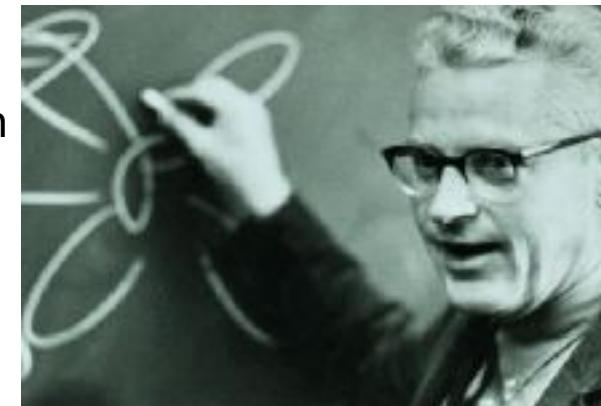
Conséquences pour la compréhension  
des phénomènes et des réactions

- Conformation
- «Théorie HSAB (acide/base dur/mou) »
- Mécanismes réactionnels
- Règles de Baldwin
- Base de synthèse asymétrique



## 3.2.1- «Théorie HSAB (acide/base dur/mou) »

classification & "Théorie" HSAB Ralph. G. Pearson



Pearson, in 1969. NORTHWESTERN U. Photo

R.G. Pearson, Hard and Soft Acids and Bases,  
JACS **1963**, 85, 3533-3539

Bases (Nucleophiles)	Acids (Electrophiles)
<i>Hard</i>	<i>Hard</i>
$\text{H}_2\text{O}$ , $\text{OH}^-$ , $\text{F}^-$ $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{SO}_4^{2-}$ $\text{Cl}^-$ , $\text{CO}_3^{2-}$ , $\text{ClO}_4^-$ , $\text{NO}_3^-$ $\text{ROH}$ , $\text{RO}^-$ , $\text{R}_2\text{O}$ $\text{NH}_3$ , $\text{RNH}_2$ , $\text{N}_2\text{H}_4$	$\text{H}^+$ , $\text{Li}^+$ , $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ $\text{Be}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Ca}^{2+}$ $\text{Al}^{3+}$ , $\text{Ga}^{3+}$ $\text{Cr}^{3+}$ , $\text{Co}^{3+}$ , $\text{Fe}^{3+}$ $\text{CH}_3\text{Sn}^{3+}$ $\text{Si}^{4+}$ , $\text{Ti}^{4+}$ $\text{Ce}^{3+}$ , $\text{Sn}^{4+}$ $(\text{CH}_3)_2\text{Sn}^{2+}$ $\text{BeMe}_2$ , $\text{BF}_3$ , $\text{B}(\text{OR})_3$ $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ , $\text{AlCl}_3$ , $\text{AlH}_3$ $\text{RPO}_2^+$ , $\text{ROPO}_2^+$ $\text{RSO}_2^+$ , $\text{ROSO}_2^+$ , $\text{SO}_3^-$ $\text{I}^{7+}$ , $\text{I}^{5+}$ , $\text{Cl}^{7+}$ , $\text{Cr}^{6+}$ $\text{RCO}^+$ , $\text{CO}_2$ , $\text{NC}^+$ $\text{HX}$ (hydrogen bonding molecules)
<i>Borderline</i>	<i>Borderline</i>
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , $\text{N}_3^-$ , $\text{Br}^-$ , $\text{NO}_2^-$ , $\text{SO}_3^{2-}$ , $\text{N}_2$	$\text{Fe}^{2+}$ , $\text{Co}^{2+}$ , $\text{Ni}^{2+}$ , $\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ , $\text{Pb}^{2+}$ , $\text{Sn}^{2+}$ , $\text{B}(\text{CH}_3)_3$ , $\text{SO}_2$ , $\text{NO}^+$ , $\text{R}_3\text{C}^+$ , $\text{C}_6\text{H}_5^+$
<i>Soft</i>	<i>Soft</i>
$\text{R}_2\text{S}$ , $\text{RSH}$ , $\text{RS}^-$ $\text{I}^-$ , $\text{SCN}^-$ , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ $\text{R}_3\text{P}$ , $\text{R}_3\text{As}$ , $(\text{RO})_3\text{P}$ $\text{CN}^-$ , $\text{RNC}$ , $\text{CO}$ $\text{C}_2\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_6$ $\text{H}^-$ , $\text{R}^-$	$\text{Cu}^+$ , $\text{Ag}^+$ , $\text{Au}^+$ , $\text{Tl}^+$ , $\text{Hg}^+$ $\text{Pd}^{2+}$ , $\text{Cd}^{2+}$ , $\text{Pt}^{2+}$ , $\text{Hg}^{2+}$ , $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ , $\text{Co}(\text{CN})_5^{2-}$ $\text{Tl}^{3+}$ , $\text{Tl}(\text{CH}_3)_3$ , $\text{BH}_3$ $\text{RS}^+$ , $\text{RSe}^+$ , $\text{RTe}^+$ $\text{I}^+$ , $\text{Br}^+$ , $\text{HO}^+$ , $\text{RO}^+$ $\text{I}_2$ , $\text{Br}_2$ , $\text{ICN}$ , etc. trinitrobenzene, etc. chloranil, quinones, etc. tetracyanoethylene, etc. $\text{O}$ , $\text{Cl}$ , $\text{Br}$ , $\text{I}$ , $\text{N}$ , $\text{RO}^-$ , $\text{RO}_2^-$ $\text{M}^0$ (metal atoms) bulk metals $\text{CH}_2$ , carbenes

« Régles »:

Nu dur réagit avec E dur  
Nu mou réagit avec E mou

# Corrélation Nucléophilie / HOMO Electrophilie / LUMO

Table 3-2 Calculated softness character for inorganic nucleophiles and electrophiles

Nucleophile	HOMO E <sup>#</sup> (eV)	Electrophile	LUMO E <sup>#</sup> (eV)
H <sup>-</sup>	-7.37	Al <sup>3+</sup>	6.01
I <sup>-</sup>	-8.31	La <sup>3+</sup>	4.51
HS <sup>-</sup>	-8.59	Ti <sup>4+</sup>	4.35
CN <sup>-</sup>	-8.78	Be <sup>2+</sup>	3.75
Br <sup>-</sup>	-9.22	Mg <sup>2+</sup>	2.42
Cl <sup>-</sup>	-9.94	Ca <sup>2+</sup>	2.33
HO <sup>-</sup>	-10.45	Fe <sup>3+</sup>	2.22
H <sub>2</sub> O	-(10.73)	Sr <sup>2+</sup>	2.21
F <sup>-</sup>	-12.18	Cr <sup>3+</sup>	2.06
		Ba <sup>2+</sup>	1.89
		Ga <sup>3+</sup>	1.45
		Cr <sup>2+</sup>	0.91
		Fe <sup>2+</sup>	0.69
		Li <sup>+</sup>	0.49
		H <sup>+</sup>	0.42
		Ni <sup>2+</sup>	0.29
		Na <sup>+</sup>	0
		Cu <sup>2+</sup>	-0.55
		Tl <sup>+</sup>	-1.88
		Cd <sup>2+</sup>	-2.04
		Cu <sup>+</sup>	-2.30
		Ag <sup>+</sup>	-2.82
		Tl <sup>3+</sup>	-3.37
		Au <sup>+</sup>	-4.35
		Hg <sup>2+</sup>	-4.64



Nu dur = HOMO basse En, charge -  
 Nu mou = HOMO haute En, pas/peu charge  
 E dur = LUMO haute En, charge +  
 E mou = LUMO basse En, pas charge



$$\Delta E = \underbrace{-\frac{Q_{nuc.} Q_{elec.}}{\epsilon R}}_{\text{The Coulombic term}} + \underbrace{\frac{2(c_{nuc.} c_{elec.} \beta)^2}{E_{HOMO(nuc.)} - E_{LUMO(elec.)}}}_{\text{The frontier orbital term}}$$

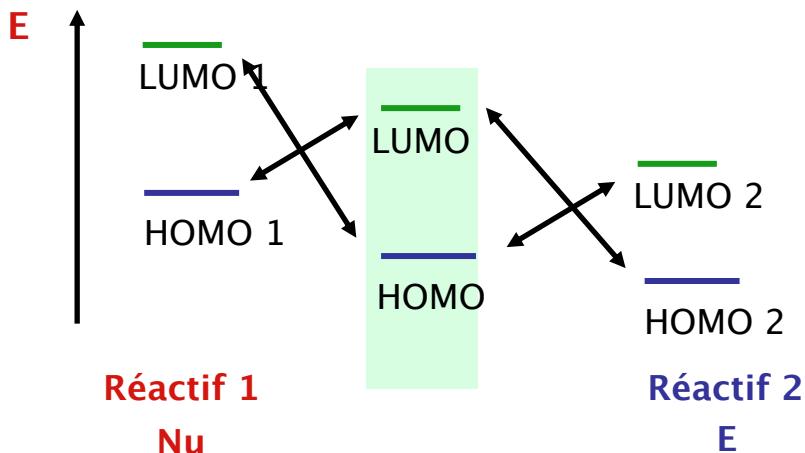
Réactions entre « réactifs durs » rapides car interactions électrostatiques

Réactions entre « réactifs mous » rapides car interactions orbitalaires importantes:

$\Delta E_{HOMO/LUMO}$  petite, En. grande

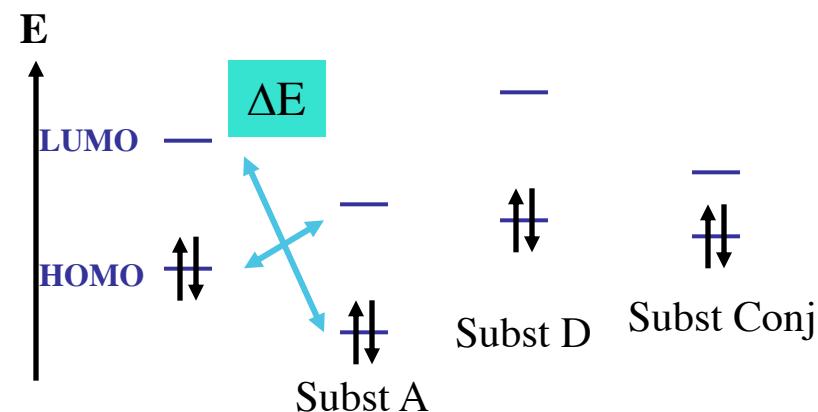
+ coeff du site réactif dans OF grand,  
 + réactif mou

### 3.2.2- Nu/E & Mécanismes réactionnels

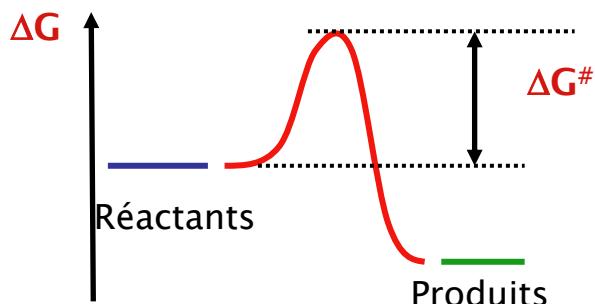


**Nu** = espèce ayant une HOMO de haute énergie

**E** = espèce ayant une LUMO de basse énergie



→ Mécanismes dû au recouvrement OF



**Etat de Transition**

$$\text{Barrière d' activation: } \Delta G^\# = \Delta H^\# - T\Delta S^\#$$

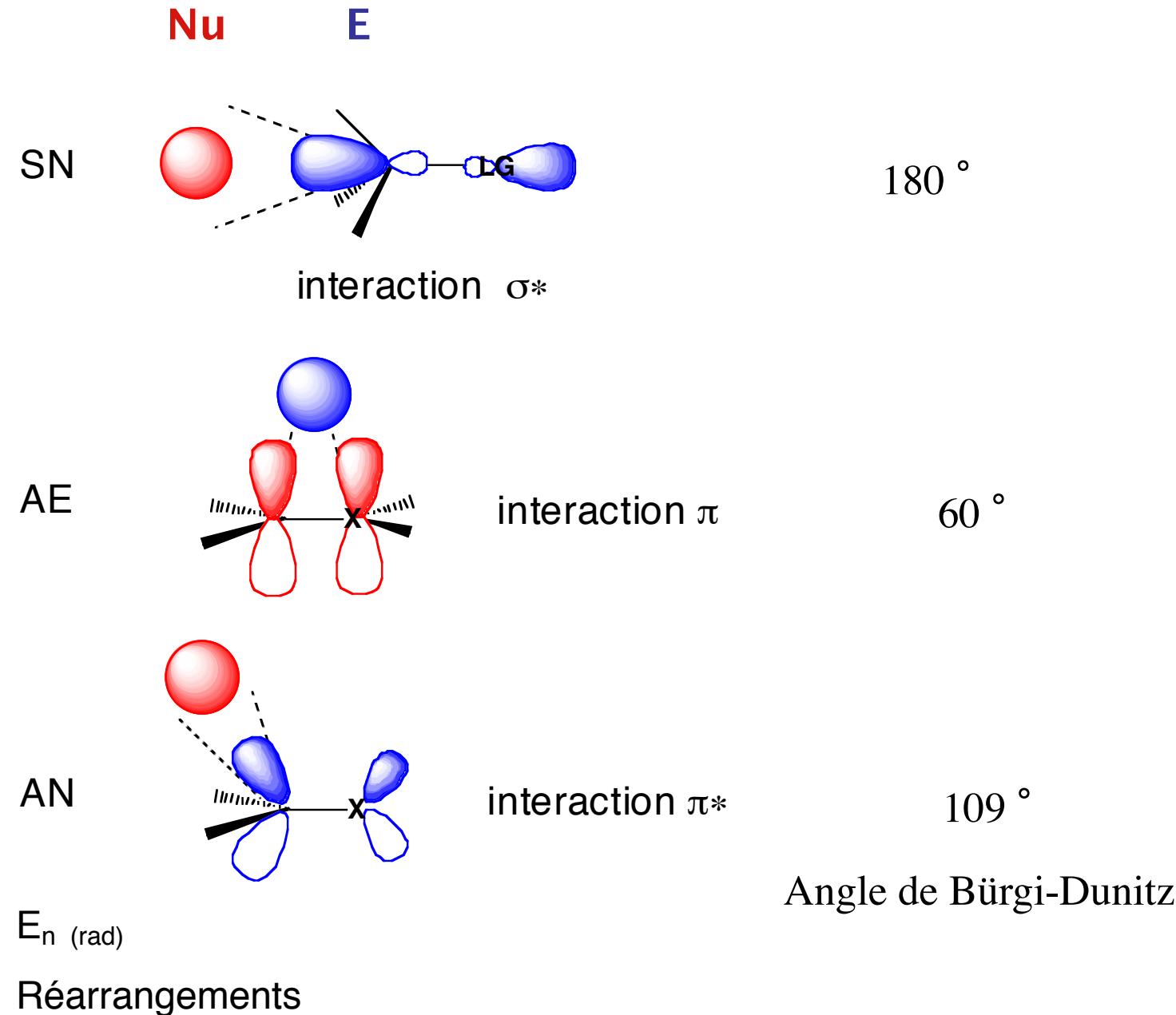


Energie  
Ordre ds TS



Chocs avec  
la bonne orientation

Mécanismes dûs au recouvrement OF :  Angles d'approche imposés



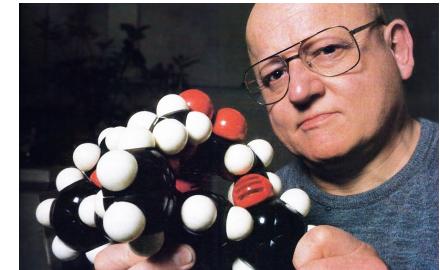
### 3.2.3- «Règles » de Baldwin

Compilation & classification des réactions de cyclisation

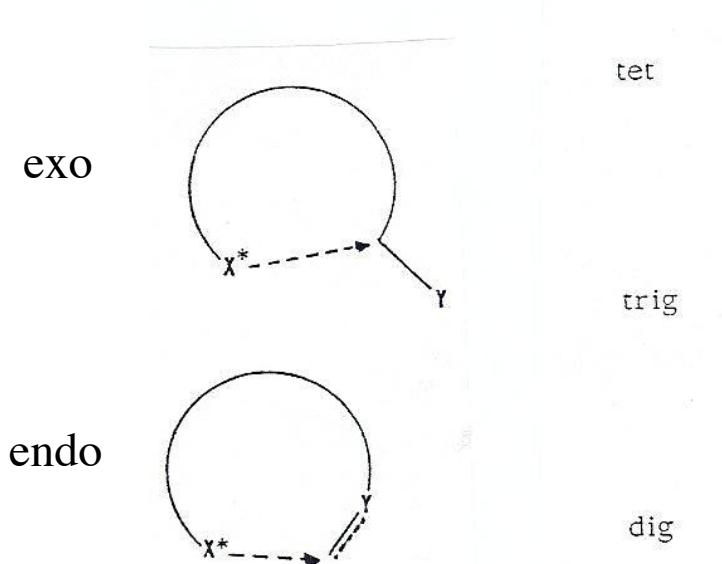
J. E. Baldwin, *Chem. Comm.* **1976**, 734

- Nomenclature: N - exo/endo - tet/trig/dig

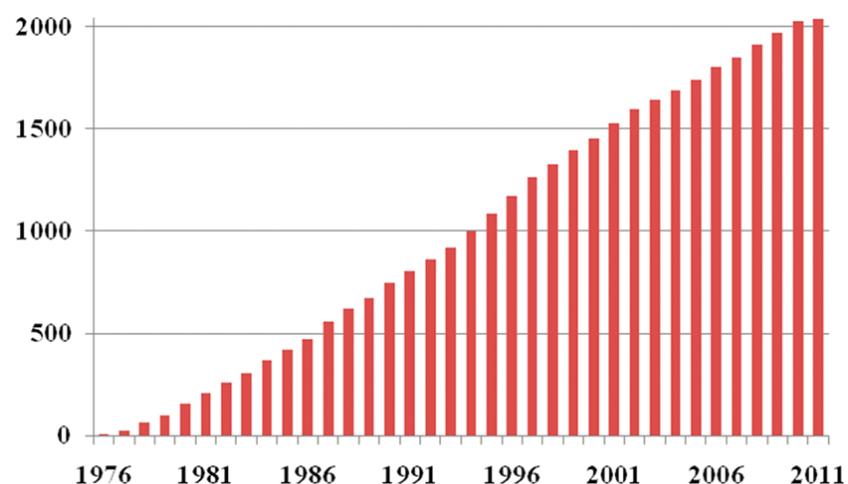
- ‘ Règles ’



1938-2020  
(from Nature 2020)



I. Alabugin *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513



-système tétrahédrique:

3-7-exo-tet favorisées

5-6-endo-tet défavorisées

-système trigonal:

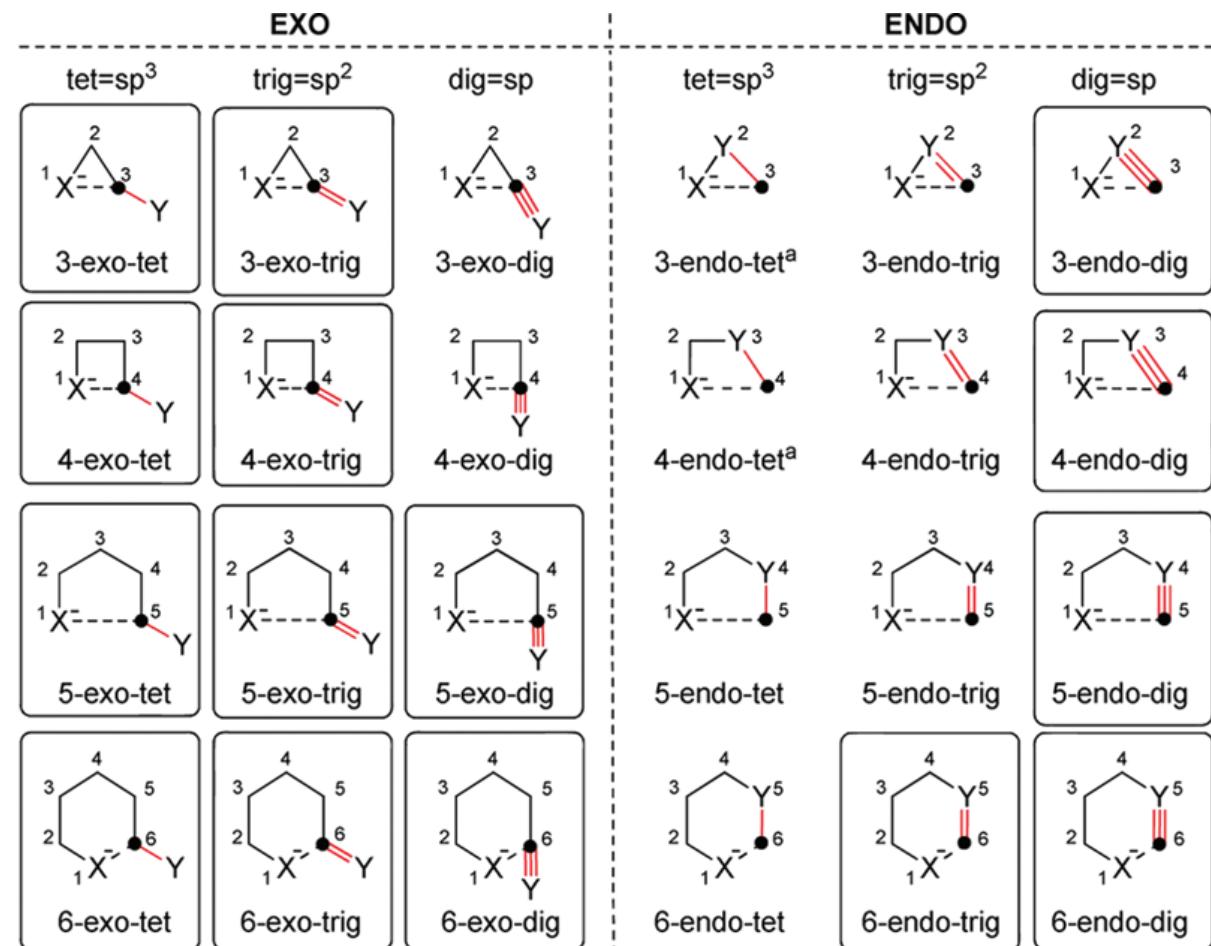
3-7-exo-trig & 6-7-endo-trig favorisées

5-6-endo-trig défavorisées

-système digonal:

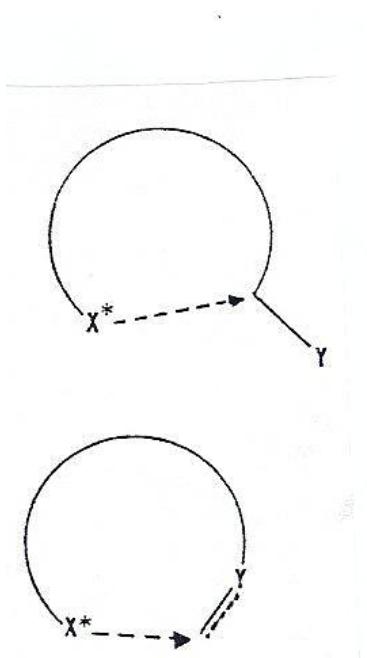
5-7-exo-dig & 3-7-endo-dig favorisées

3-4-exo-dig défavorisées



# Interaction HOMO-LUMO:

exo



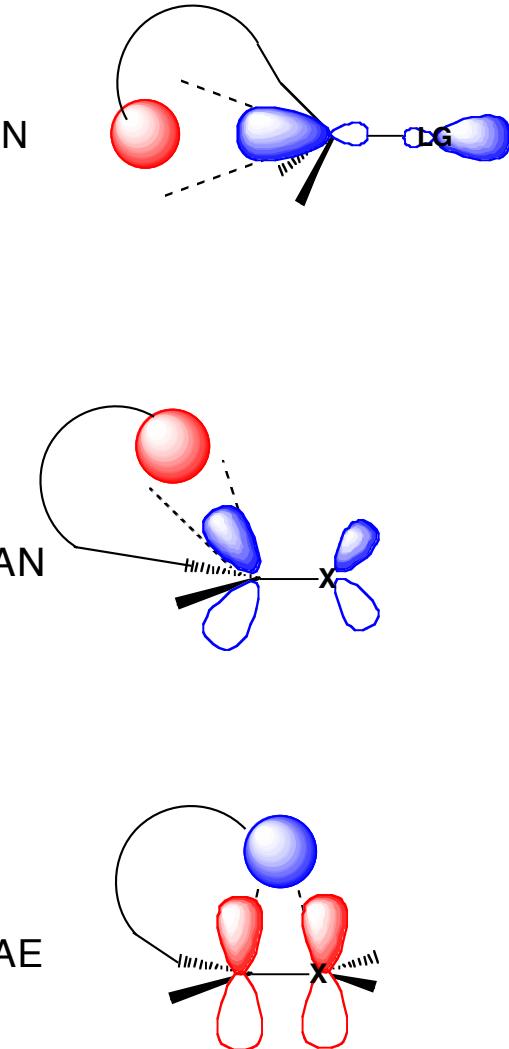
endo

tet

trig

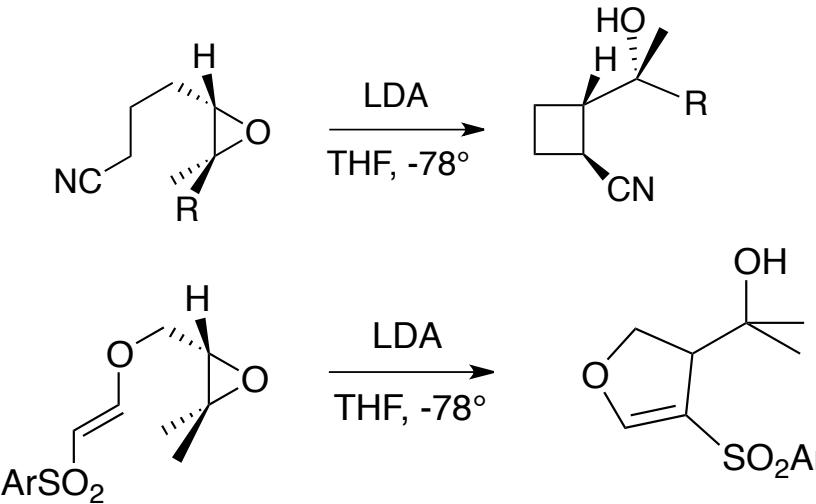
dig

AE

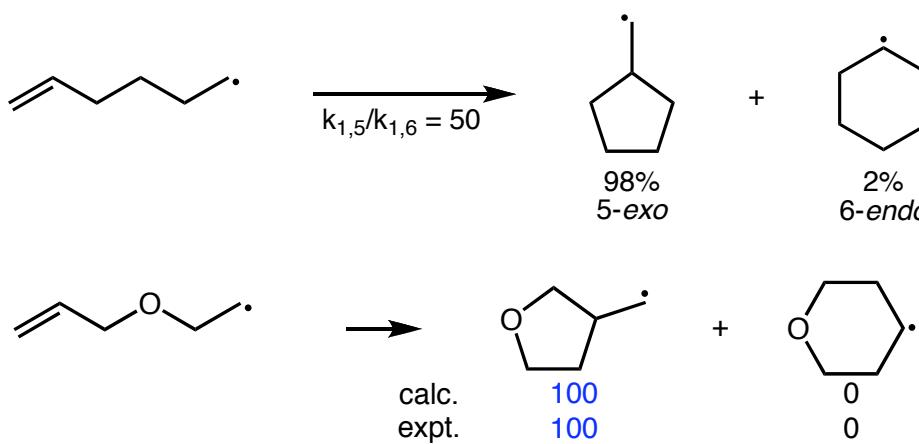


# qq exemples

## Cyclisation anionique

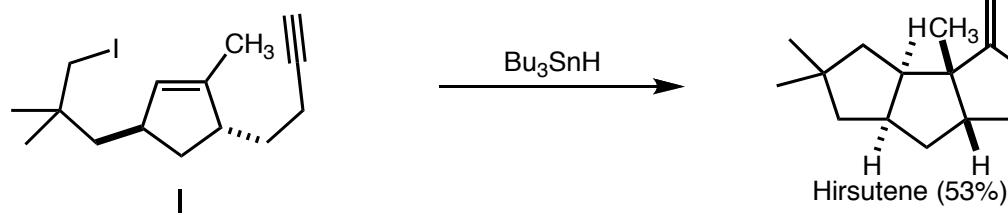


## Cyclisation radicalaire



‘Modèle’ de Beckwith

A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser,  
*Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925



D. P. Curran, C. M. Rakiewicz,  
*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448

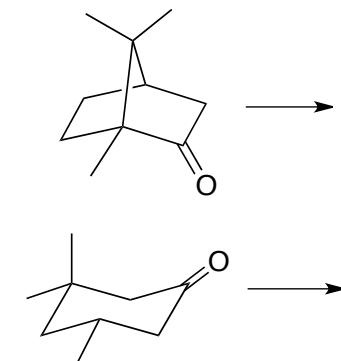
## 3-3 Addition nucléophile

### 3.3.1- Addition d'organométalliques

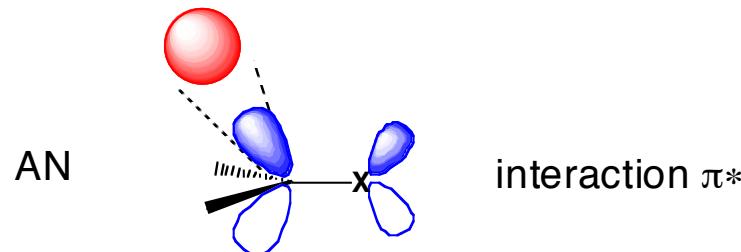
Reaction of Lithium Alkyls with Aldehydes and Ketones. A General Study

J. D. Buhler *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 904-

Stéréosélectivité ?



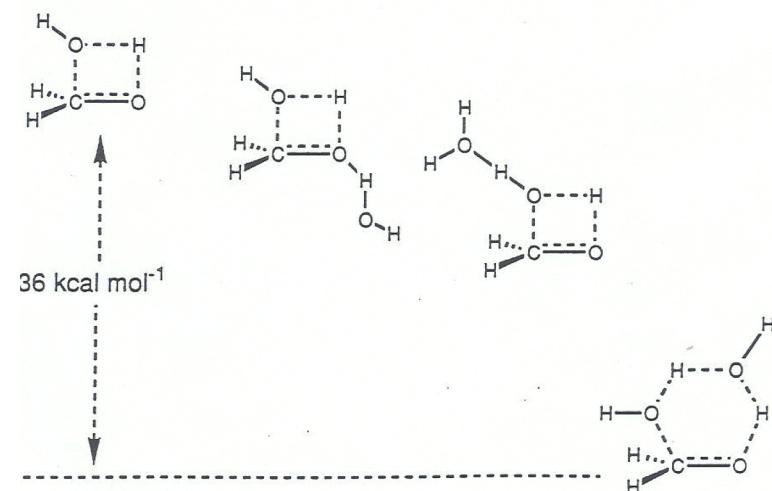
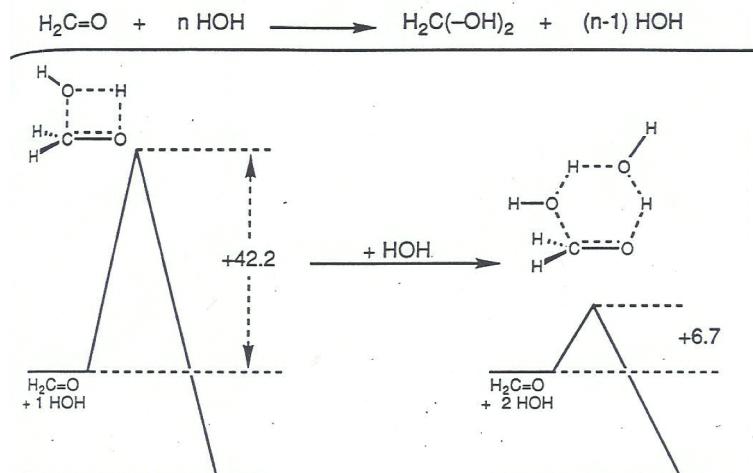
Mécanisme ?



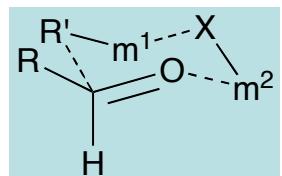
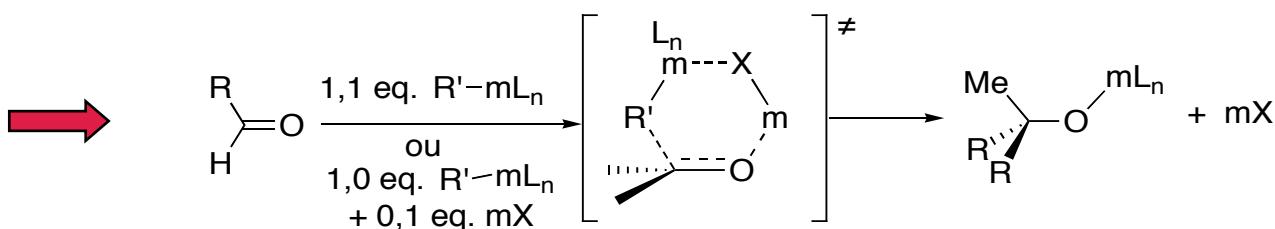
Angle de Bürgi-Dunitz  
( $\approx 105 \pm 5^\circ$ )

Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065  
"Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group".  
Bürgi, H.B.; Lehn, J-M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956  
"An ab Initio Study of Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group."  
H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J-M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563.  
"Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres"

# Mécanisme



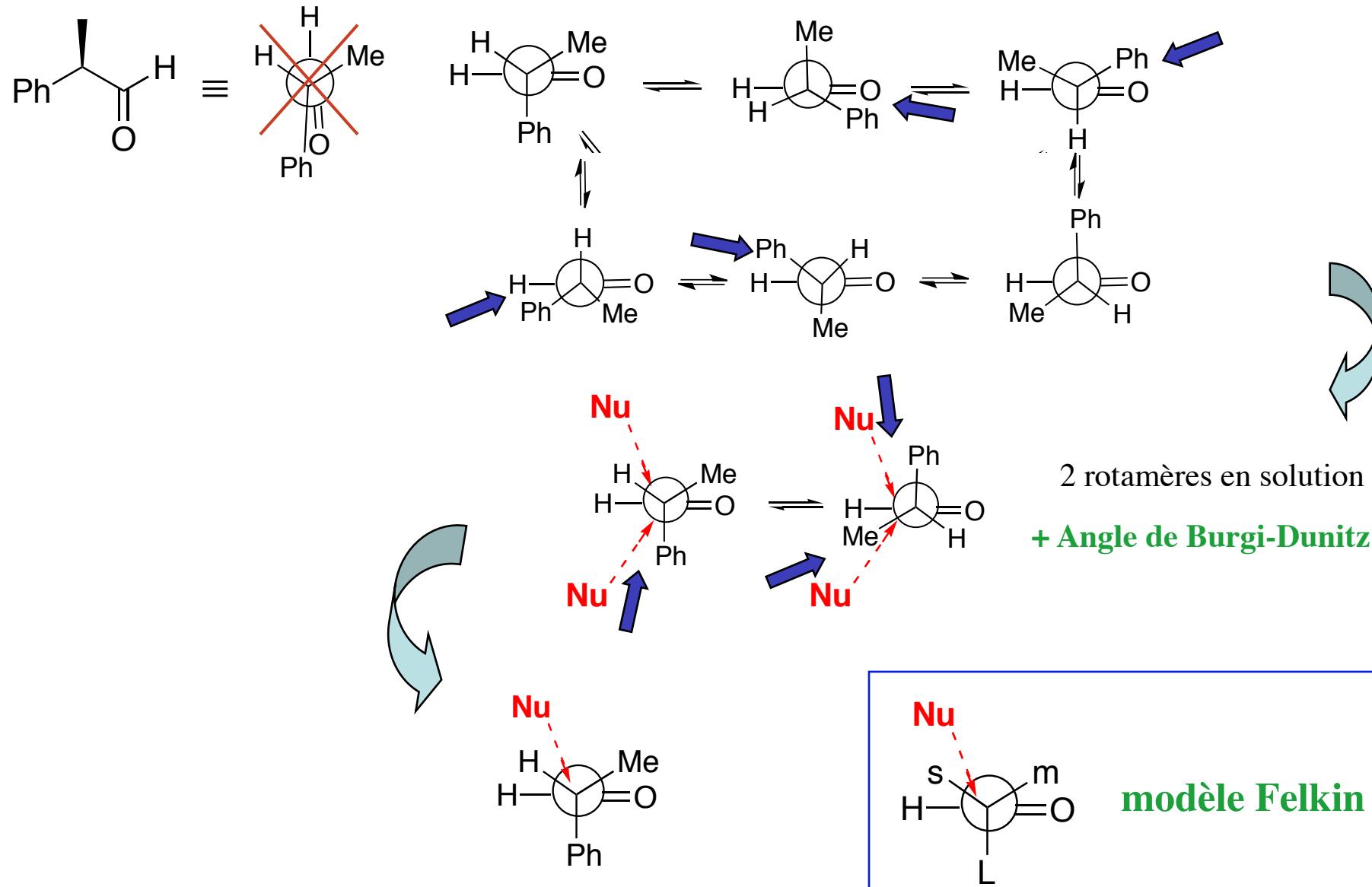
Schoen et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 31 & 1987, 109, 6299

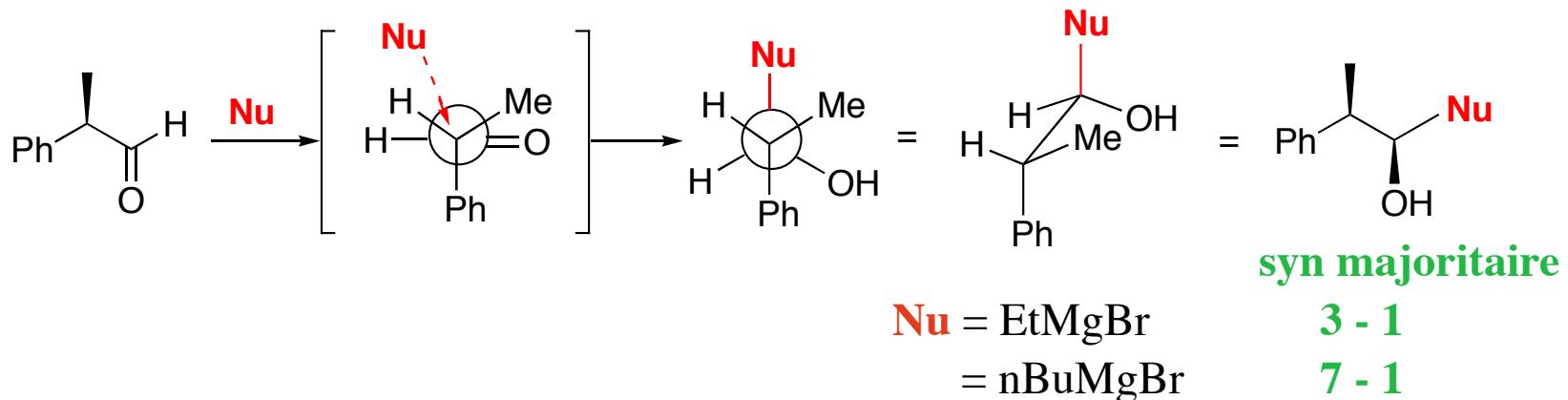


Bases de la  
Synthèse asymétrique

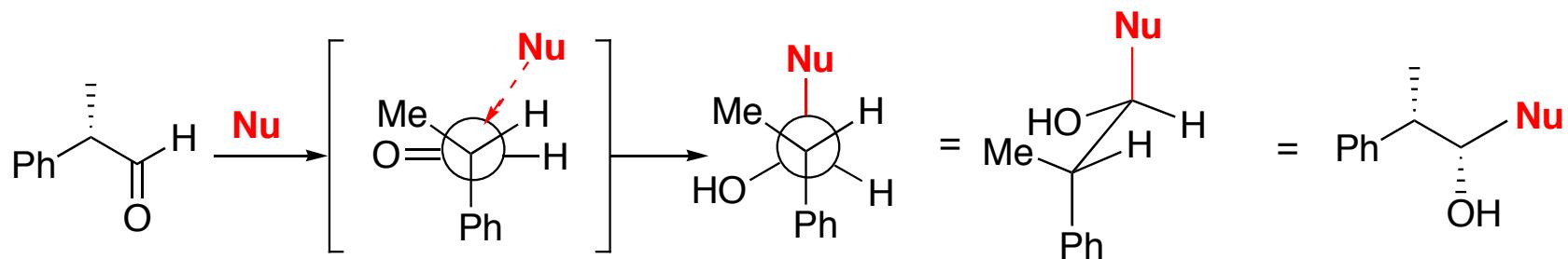
### 3.2.2- AN sur carbonyles $\alpha$ -substitués (modèle Felkin-Anh & modèle chélaté)

- pas d' hétéroatome en  $\alpha$   $\Rightarrow$  Etat de transition : effets stériques

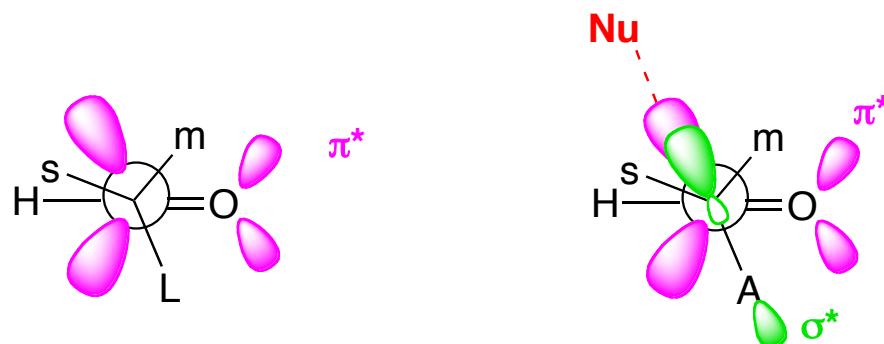




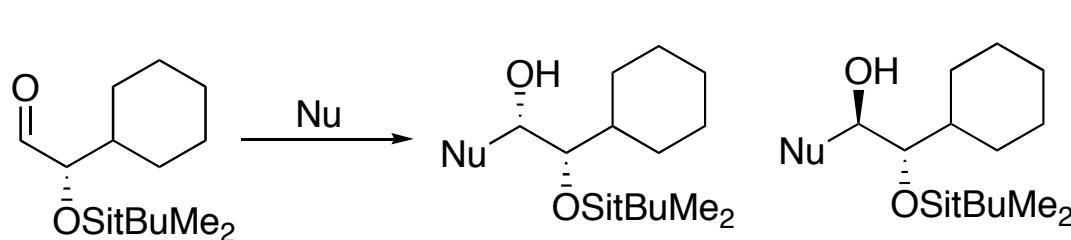
NB : stéréochimie relative (pas absolue)



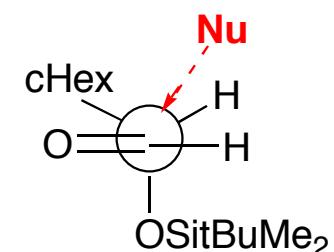
- hétéroatome en  $\alpha$   $\Rightarrow$  Etat de transition : 1- effets électroniques



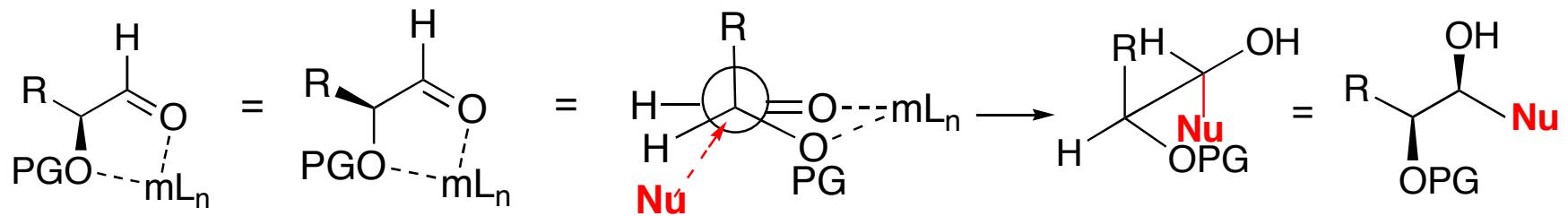
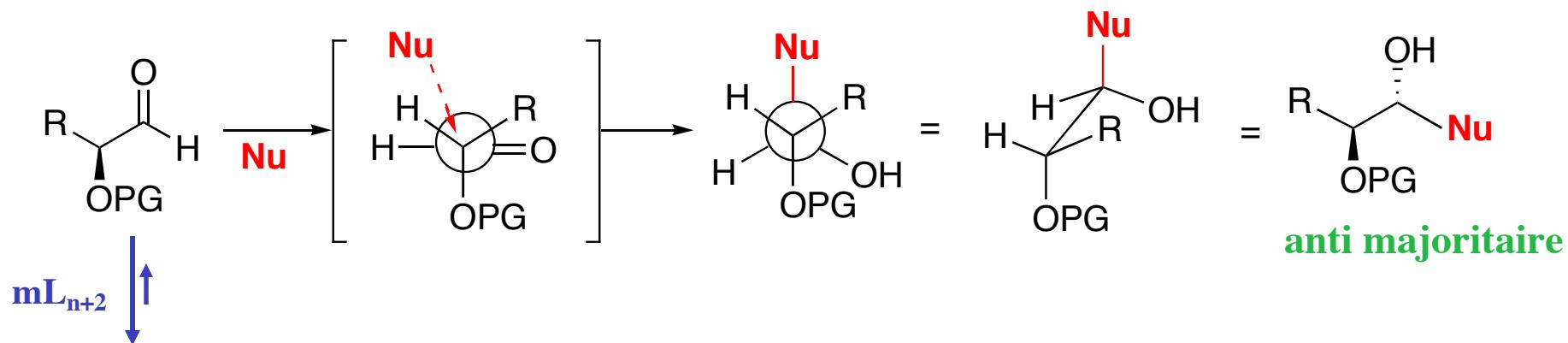
modèle Felkin-Anh



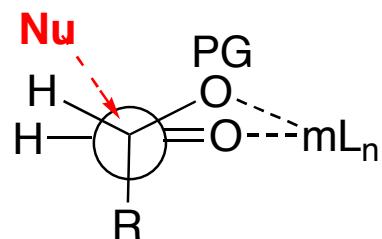
5 - 95



- hétéroatome en  $\alpha$   $\Rightarrow$  Etat de transition : 2- effet dû à la chelation



### modèle chélate

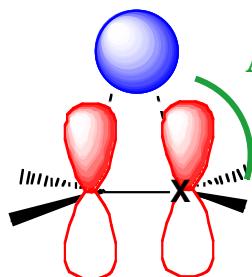
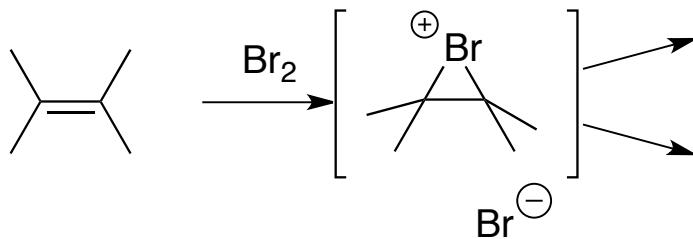


$\Rightarrow$  Inversion de la stéréosélectivité

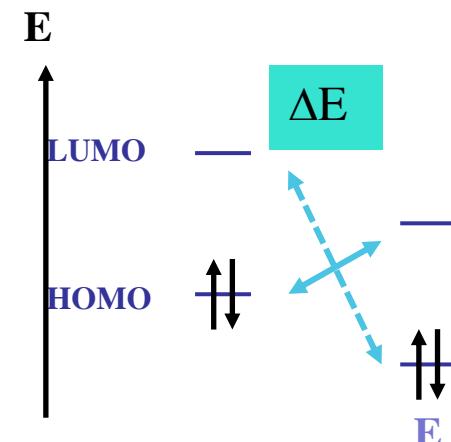
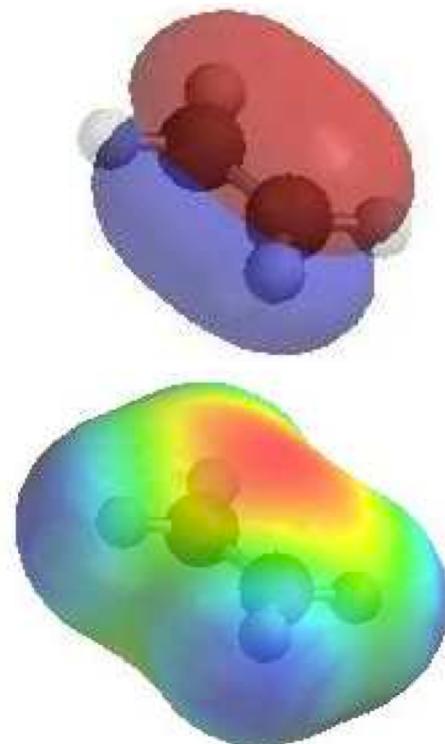
## 3-3 Addition électrophile

### 3.3.1- Mécanisme

- bromation d' alcènes
- hydroboration d' alcènes
- époxydation d' alcènes
- alkylation d' enolates
- réactions des allyl silanes/stannanes
- etc



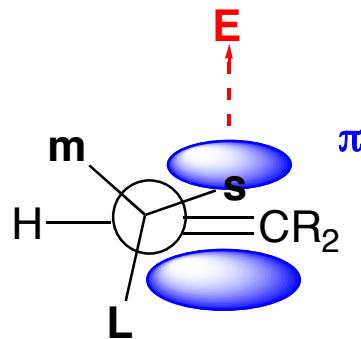
interaction  $\pi$



### 3.3.2- AE sur carbonyles $\alpha$ -substitués (modèle Houk)

- pas d' hétéroatome en  $\alpha$   $\Rightarrow$  Etat de transition : effets stériques

mêmes phénomènes  
mais angle d' approche  $\neq$



modèle Houk

- hétéroatome en  $\alpha$   $\Rightarrow$  Etat de transition : effets électroniques

Houk et al.  
*Science* **1986**, 231, 1108

Phénomènes similaires  
mais transfert d' électron  $\neq$

