

La stéréosélectivité dans les réactions d'aldolisation

Sommaire :

2.1. La stéréosélectivité des énolates

2.1.1. Régiosélectivité : contrôle thermodynamique/contrôle cinétique

2.1.2. Stéréosélectivité : Z (cis)/ E (trans)

2.1.2.1. *Les énolates (Z) donnent majoritairement les produits d'aldolisation syn (énolates thermodynamiques)*

2.1.2.2. *Les énolates (E) donnent majoritairement les produits d'aldolisation anti (énolates cinétiques)*

2.1.2.3. *La diastéréosélectivité est dépendante du métal.*

2.1.3. Déprotonation des cétones

2.2. Alkylation des énolates et Auxiliaires

2.2.1. Auxiliaires d'Evans

2.2.2. Introduction de l'auxiliaire sur le substrat

2.2.3. Alkylation des énolates

2.2.4. Clivage de l'auxiliaire

2.2.5. Autre auxiliaire

2.3. Réactions aldoliques avec des auxiliaires chiraux

2.3.1. Evans Syn aldol

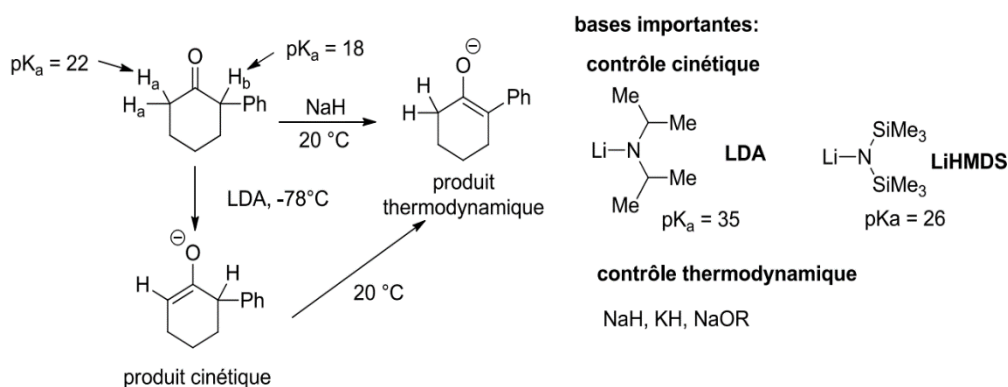
2.3.2. Crimmins Syn aldol

2.3.3. Anti aldol avec acide de Lewis

2.1. La stéréosélectivité des énolates

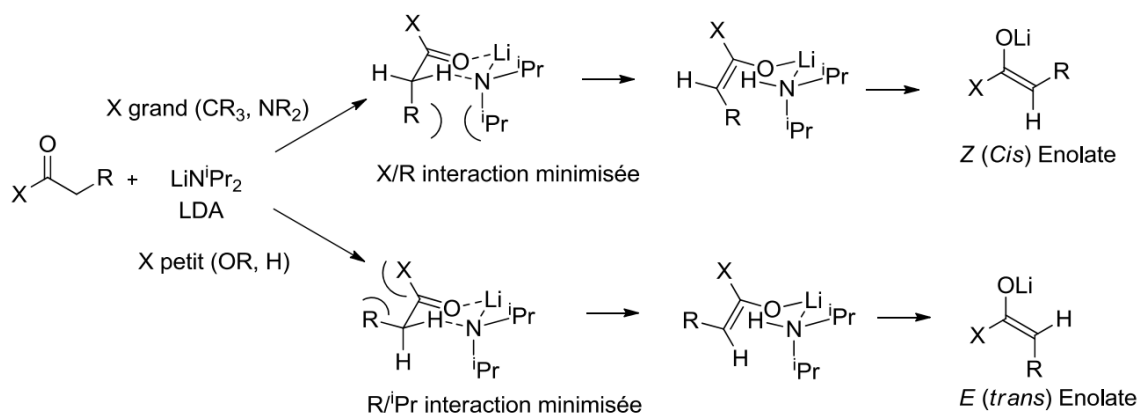
2.1.1. Régiosélectivité : contrôle thermodynamique / contrôle cinétique

La régiosélectivité de la formation des énolates peut être contrôlée par les conditions de réaction. Une base forte, stériquement encombrée et 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**, mais pas **BuLi**). A température plus élevée, le produit cinétique isomérise pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.



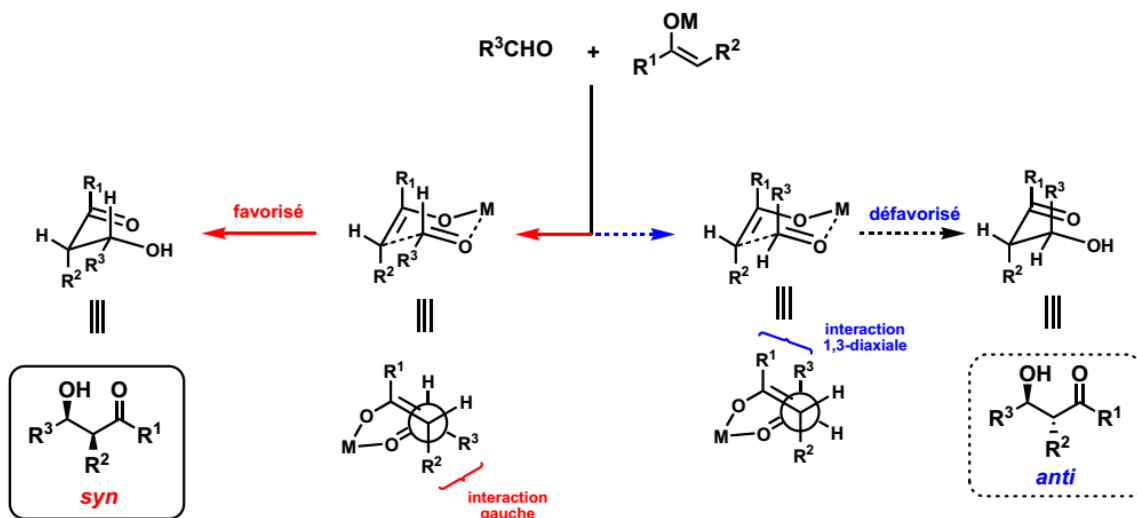
2.1.2. Stéréosélectivité : Z (cis)/ E (trans)

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. En particulier, les dialkylamides démontrent une très bonne sélectivité **Z**, à cause d'une forte tension A^{1,3}.



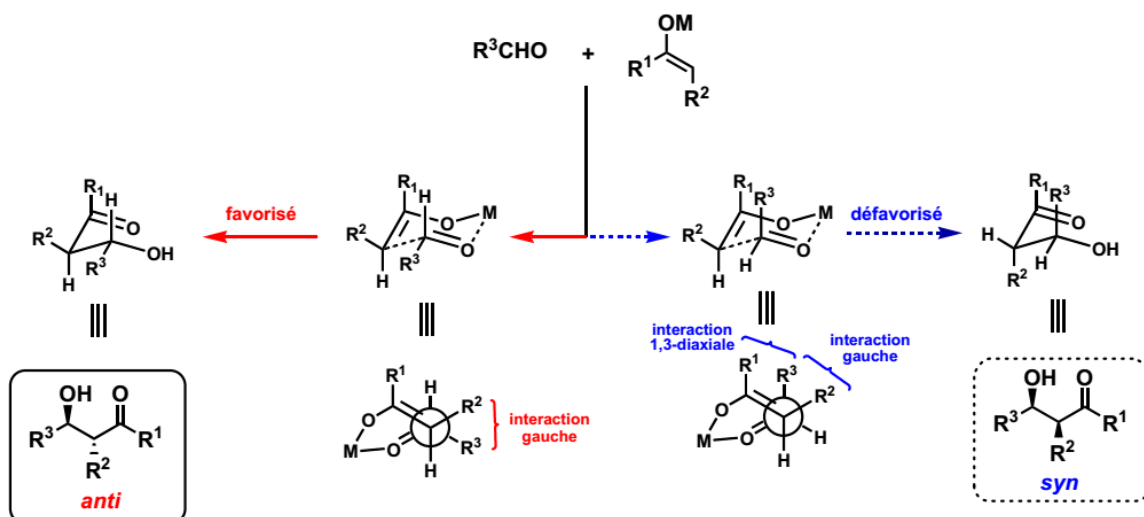
2.1.2.1. Les énolates (Z) donnent majoritairement les produits d'aldolisation syn (énolates thermodynamiques)

Origine de la diastéréosélectivité : Modèle de Zimmerman-Traxler (Zimmerman, Traxler JACS 1957, 79, 1920)



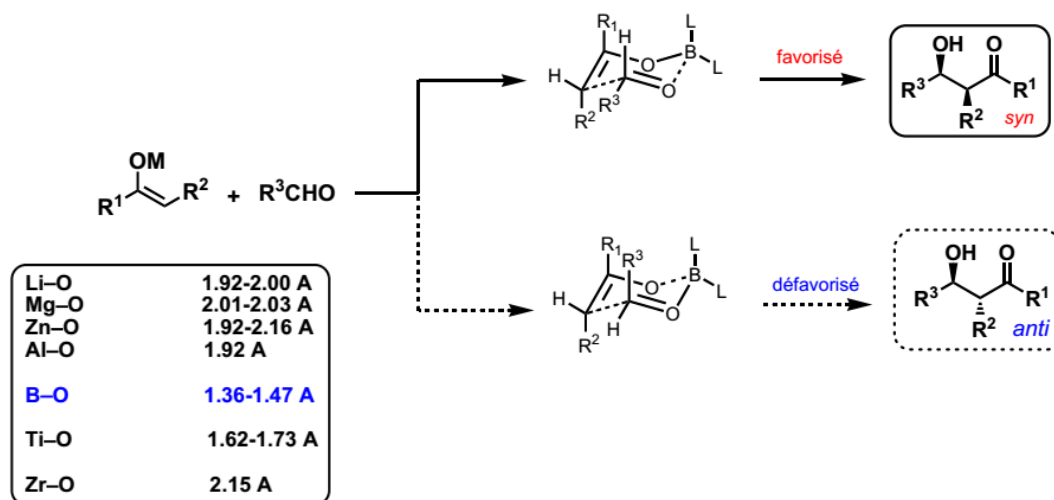
La diastéréosélectivité est maximisée quand R^1 et R^3 sont très encombrants (l'interaction stérique est maximum).

2.1.2.2. Les énolates (E) donnent majoritairement les produits d'aldolisation anti (énolates cinétiques)



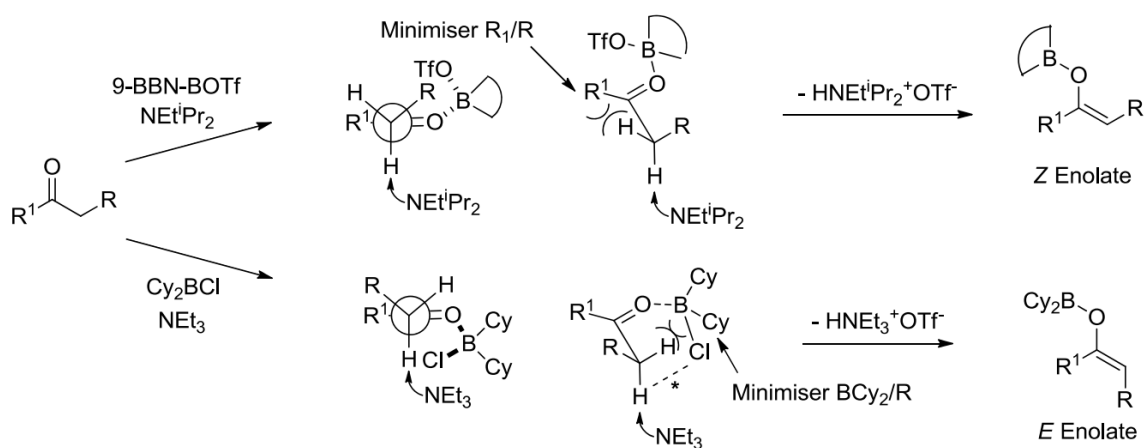
2.1.2.3. La diastéréosélectivité est dépendante du métal.

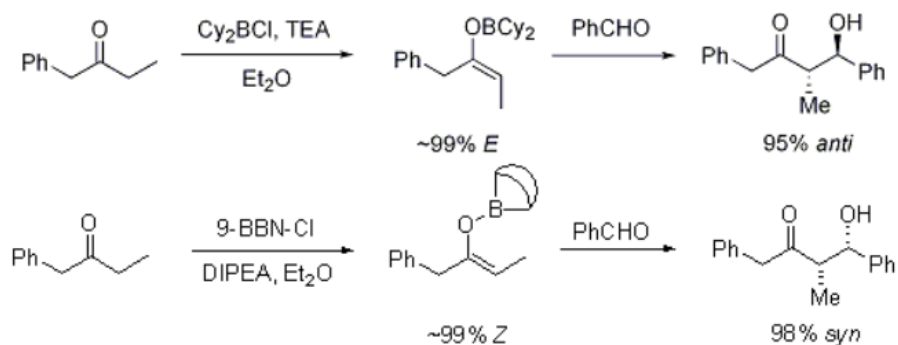
Ceci est attribué à la longueur de la liaison Metal-Oxygène. Si elle est plus courte elle donne une interaction R1 / R3 plus importante.



2.1.3. Déprotonation des cétones

Le groupe R¹ des cétones est de taille médiane comparé aux esters et amides. Il est donc en général plus difficile de contrôler la sélectivité. Les conditions ci-dessus ont été optimisées après de nombreuses expériences et la rationalisation des résultats reste difficile. En utilisant le 9-BBN-OTf, un acide de Lewis avec un bon groupe partant et un encombrement stérique moyen, et une base très encombrée (NEt^tPr₂) B coordine cis au groupe R¹, l'interaction R/R¹ est minimisée. En utilisant Cy₂BCl, un acide de Lewis avec un moins bon groupe partant et très stériquement encombré et une base plus petite (NEt₃), B coordine trans au groupe R¹ et l'interaction R/BCy₂ est minimisée. Une interaction Cl-H a aussi été proposée dans cet état de transition.

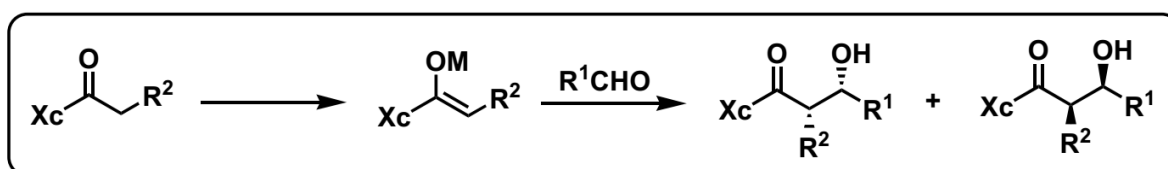




2.2. Alkylation des énolates et Auxiliaires

2.2.1. Auxiliaires d'Evans

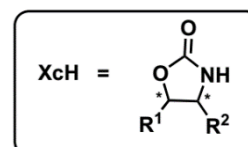
Principe Général : Utilisation d'un auxiliaire chiral **Xc** pour induire l'énantiosélectivité.



Comment rendre la réaction énantiosélective ?

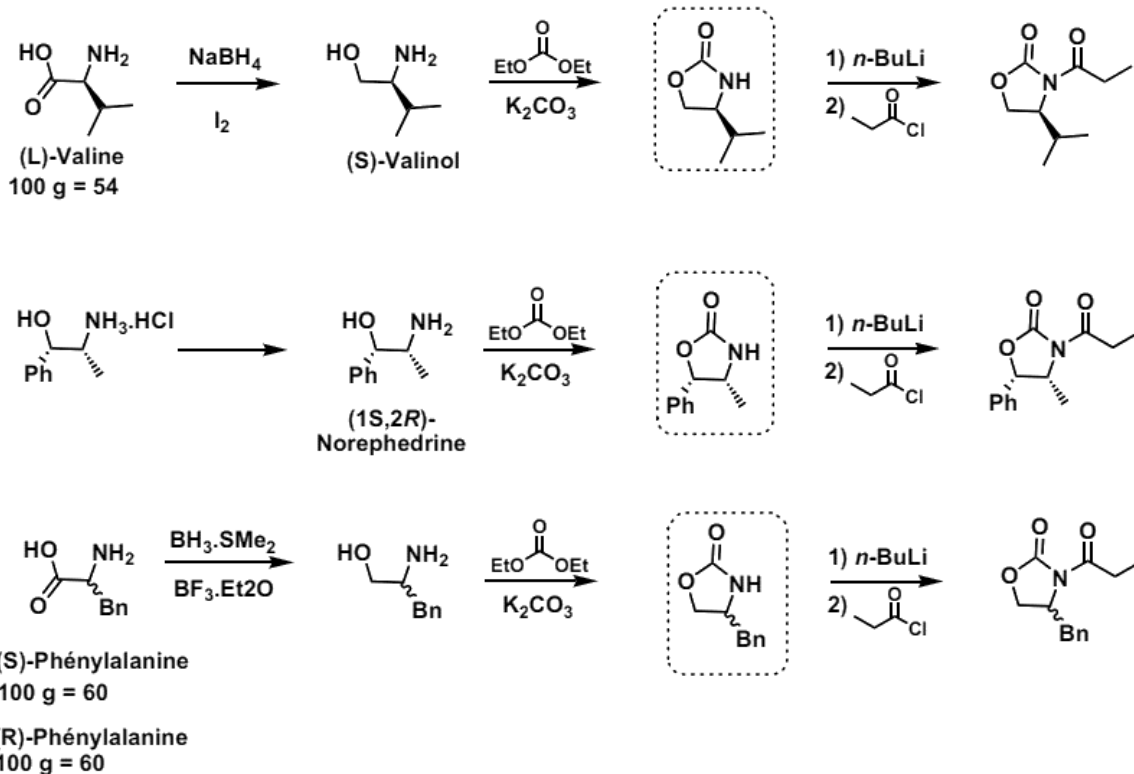


Utilisation d'une copule chirale : aldolisation d'Evans



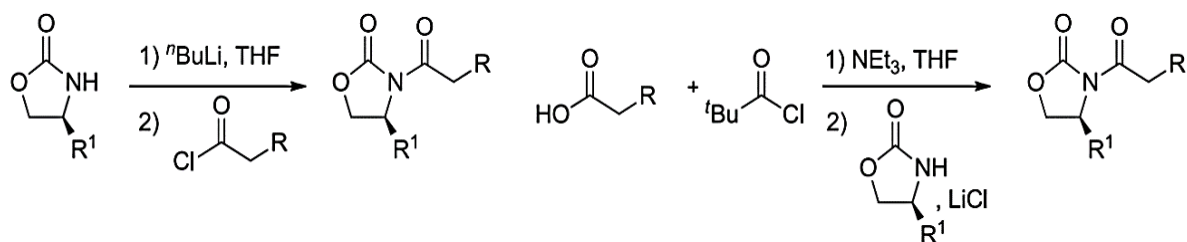
Les auxiliaires d'Evans (oxazolidinones) sont parmi les plus efficaces pour l'alkylation des énolates. Ils sont facilement obtenus par la condensation d'un carbonate avec les amino alcools correspondants. Les auxiliaires les plus fréquemment utilisés sont ceux dérivés des acides aminés naturels valine et phenylalanine... Tous ces produits de départ sont bon marché.

Synthèse :



2.2.2. Introduction de l'auxiliaire sur le substrat

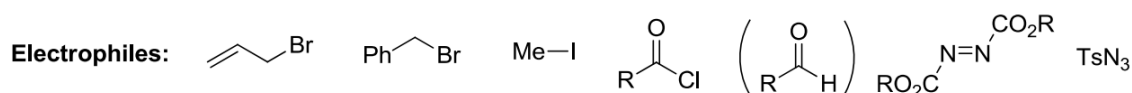
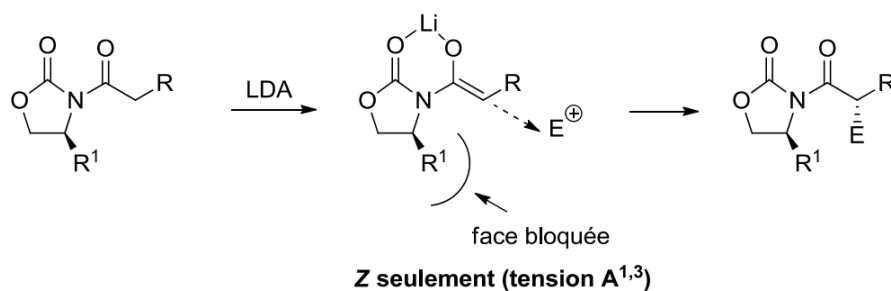
L'introduction de l'auxiliaire sur le substrat se fait sur un dérivé d'acide activé. Deux méthodes classiques sont la déprotonation de l'oxazolidinone avec le butyl lithium, suivie de l'addition sur un chlorure d'acide et l'activation des acides en anhydride mixte avec le chlorure de pivaloyle, suivie de la condensation avec l'oxazolidinone en présence de triéthylamine et le LiCl.



2.2.3. Alkylation des énolates

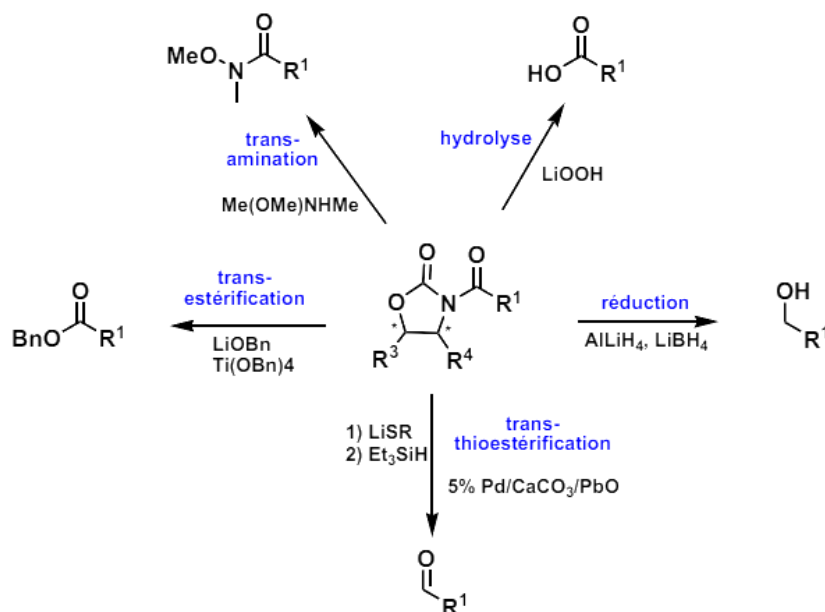
L'énolate est souvent généré avec la LDA, mais une soft enolization est aussi possible. Un chélate du lithium est formé, qui fixe la conformation. L'énolate cis est formé exclusivement à cause de la tension A^{1,3}. L'électrophile attaque l'énolate sur la face opposée au groupe R¹.

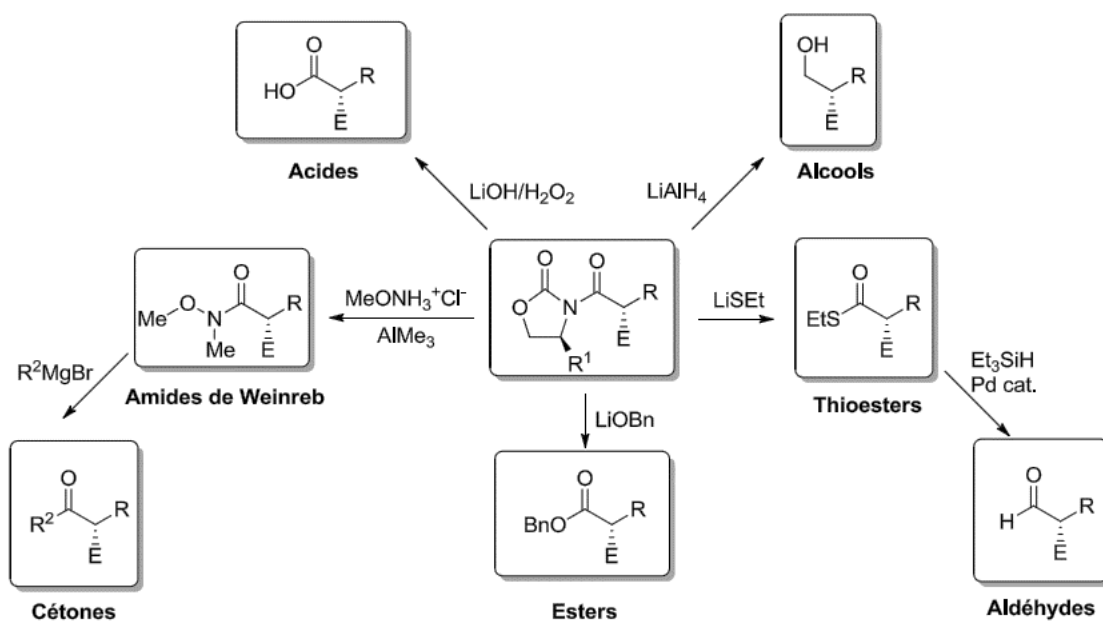
Les énolates ainsi générés sont des nucléophiles assez modérés. Des électrophiles relativement forts sont donc nécessaires, comme typiquement les halogénures d'allyle, de benzyle ou de méthyle, les halogénures d'acide ou les aldéhydes (aldol). Les autres halogénures ne réagissent pas bien dans ces conditions. Un petit gain de réactivité peut être obtenu en utilisant une base de sodium, mais l'auxiliaire d'Evans n'est pas un bon choix pour les électrophiles faibles. La méthode n'est pas limitée à la formation des liaisons C-C.



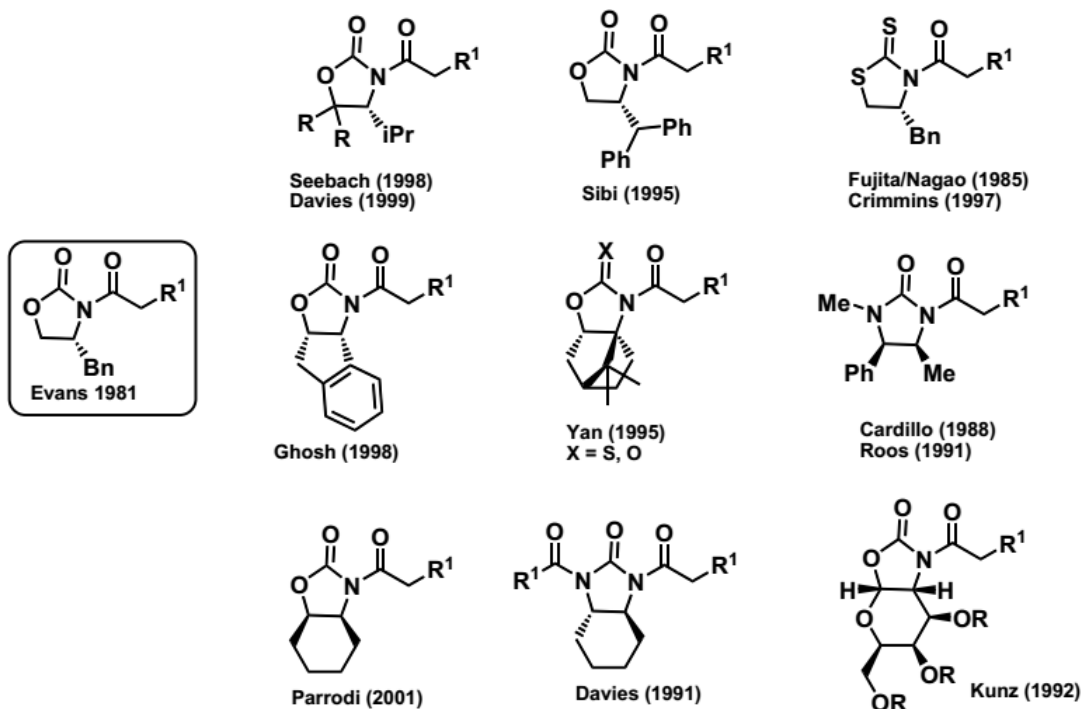
2.2.4. Clivage de l'auxiliaire

Les auxiliaires d'Evans sont particulièrement utiles, car ils peuvent être convertis directement en divers produits importants pour la synthèse, comme les esters, les acides ou les alcools.





2.2.5. Autre auxiliaire

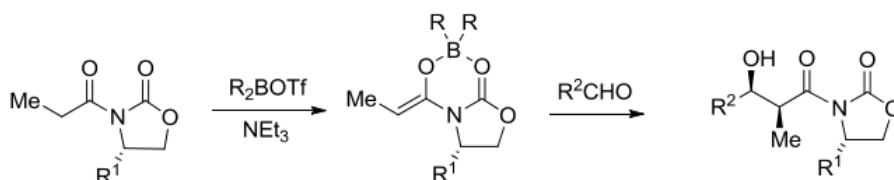


2.4. Réactions aldoliques avec des auxiliaires chiraux

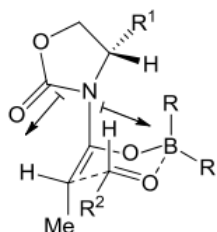
2.4.1. Evans Syn aldol

La réaction d'Evans pour donner le produit Syn-aldol des propionates est l'une des meilleures méthodes pour synthétiser ce genre de structure. Un énolate de bore est d'abord formé par la méthode de la « soft enolization ». Comme l'acide de Lewis utilisé n'a que deux positions de coordination libres, il est nécessaire de relâcher l'auxiliaire chiral pour activer l'aldéhyde et former l'état de transition de Zimmermann- Traxler. Dans ce cas, le groupe carbonyle de l'oxazolidinone pivote pour compenser les dipôles dans le substrat. Finalement, l'aldéhyde approche l'énolate par la face opposée au groupe R¹ de l'oxazolidinone. La stéréochimie relative est déterminée par la géométrie de l'énolate et par la position pseudo-équatoriale du groupe R², la stéréochimie absolue est déterminée par l'auxiliaire chiral. Celle-ci est opposée à celle observée lors des alkylations.

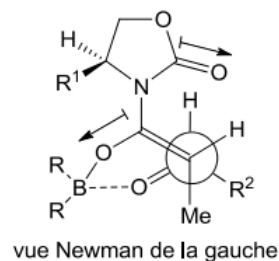
Evans Syn Aldol

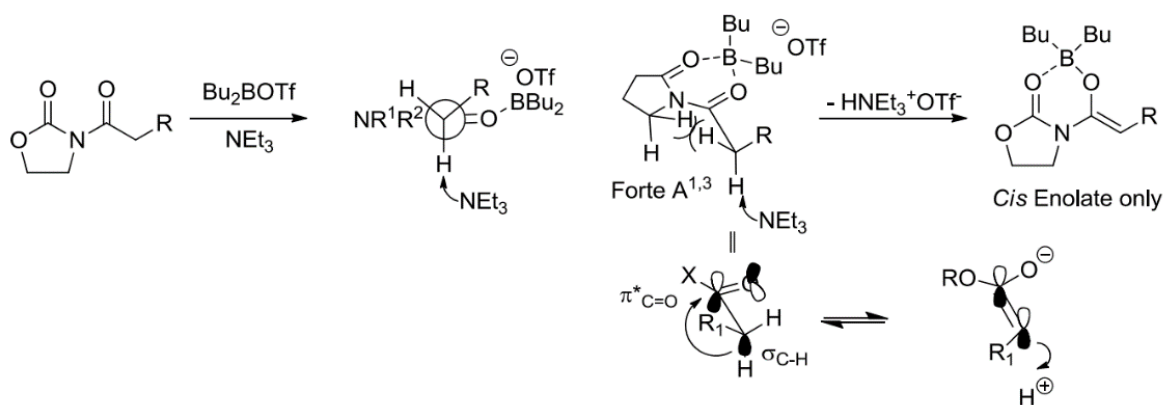
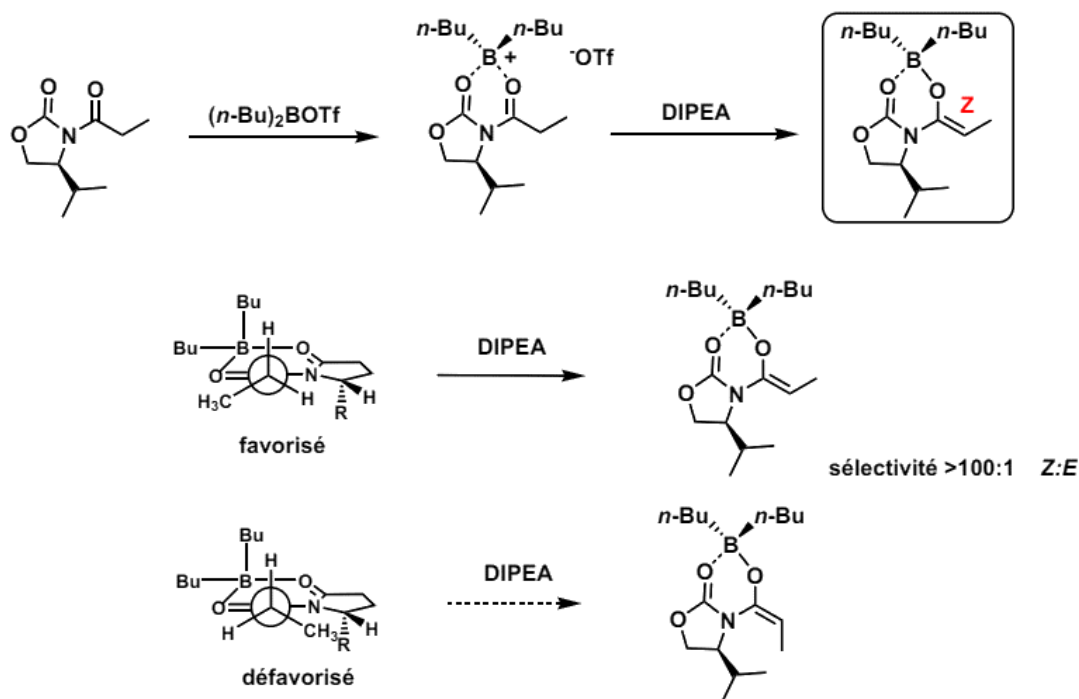


Etat de transition



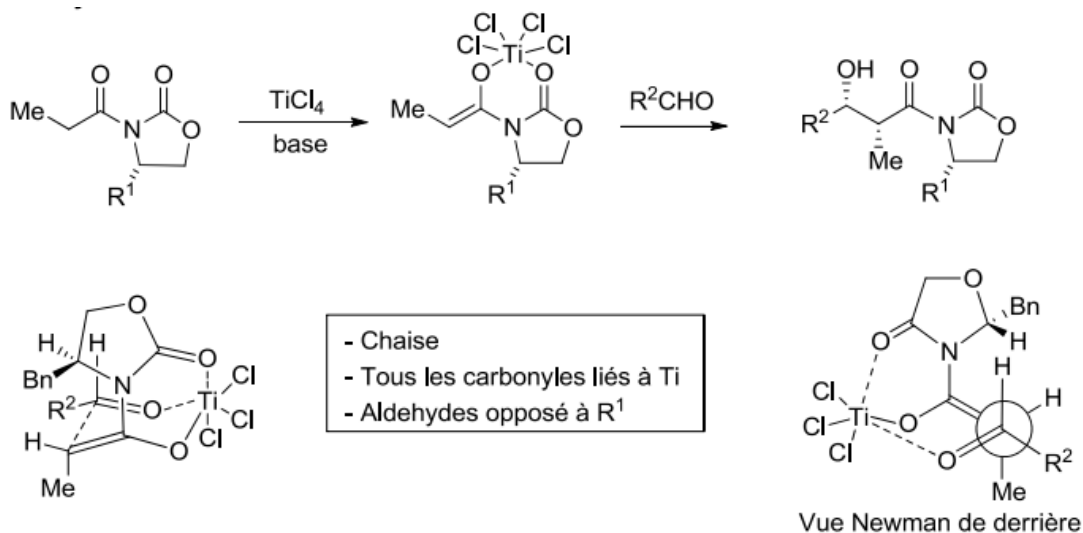
- Chaise
- Minimiser les dipôles
- Aldéhyde opposé à R¹





2.4.2. Crimmins Syn aldol

En principe, la stéréochimie absolue du produit peut être changée en changeant de l'auxiliaire. Crimmins a montré qu'il est possible d'utiliser la même stéréochimie de l'auxiliaire, mais avec TiCl_4 comme acide de Lewis. Comme TiCl_4 est capable d'accepter jusqu'à 6 ligands, tous les groupes carbonyles sont maintenant liés au titane et la face d'attaque est inversée.



2.4.3. Anti aldol avec acide de Lewis

La synthèse des produits anti est plus difficile, car il n'est pas possible d'obtenir l'énolate E avec l'auxiliaire d'Ecans. Il est donc nécessaire de briser l'état de transition cyclique. Cela est possible en ajoutant un excès d'acide de Lewis externe, comme AlEt₂Cl. Dans ce cas, le bore reste lié à l'auxiliaire et le groupe R¹ bloque une face de l'énolate. Les dipôles entre l'aldéhyde et l'énolates sont minimisés (structure antipériplanaire). Le groupe H de l'aldéhyde est placé du côté le plus satiriquement encombré, là où se trouve l'oxazolidinone.

En choisissant l'auxiliaire et les conditions adéquates, il est donc possible de synthétiser sélectivement tous les stéréoisomères

