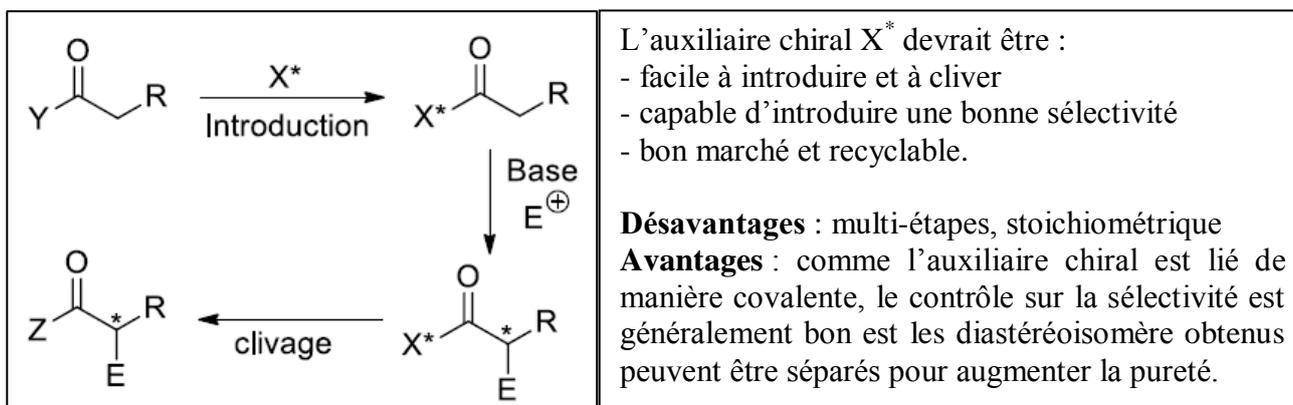


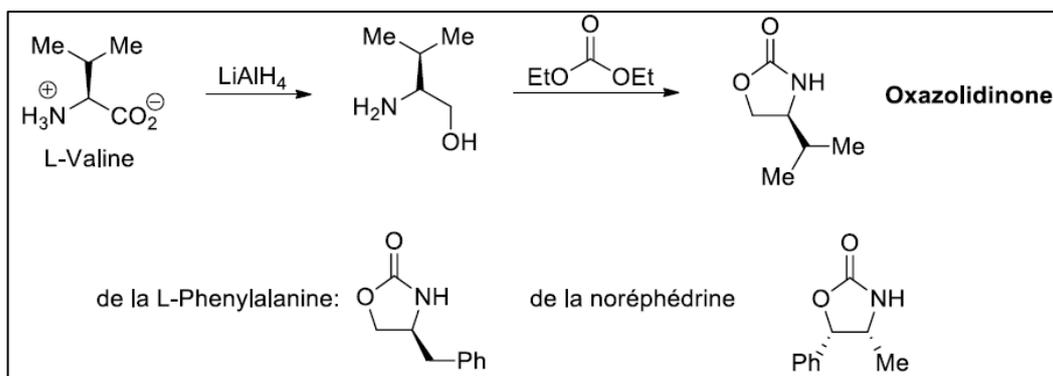
Auxiliaires chiraux et alkylation des énolates

1. Concept général



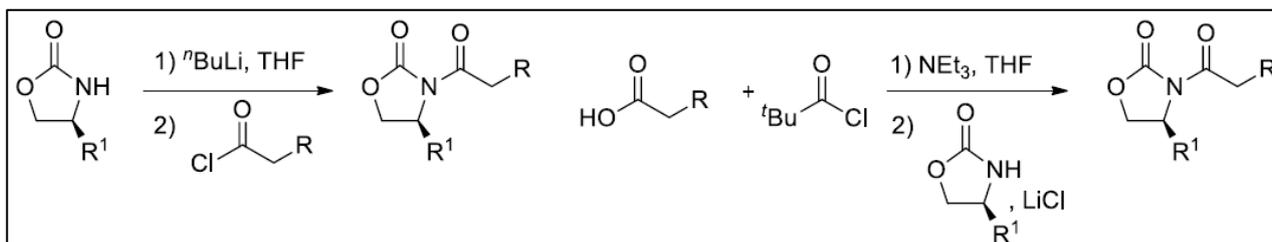
2. auxiliaires d'Evans

2.1. Synthèse



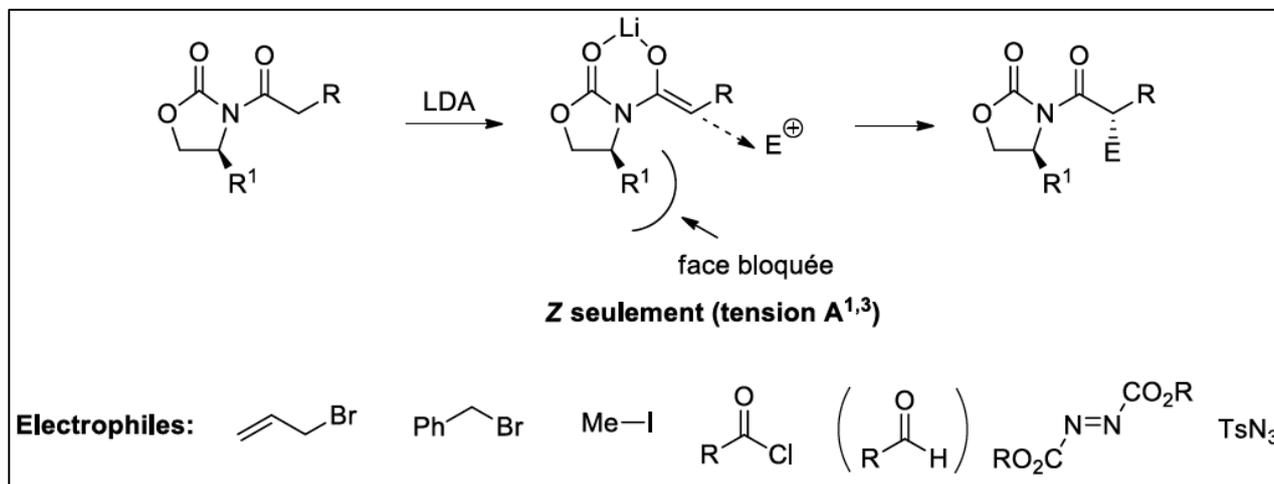
Les auxiliaires d'Evans (oxazolidinones) sont parmi les plus efficaces pour l'alkylation des énolates. Ils sont facilement obtenus par la condensation d'un carbonate avec les amino alcools correspondants. Les auxiliaires les plus fréquemment utilisés sont ceux dérivés des acides aminés naturels valine et phénylalanine et ceux obtenus de la noréphédrine (éphédrine sans le groupe Me sur l'azote), qui a une stéréochimie absolue opposée. Tous ces produit de départ sont bon marché, bien que les dérivés de l'éphédrine soient parfois difficiles à obtenir pour des raisons d'activité psychosomatique.

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 de LiCl.

2.3. Alkylation des énolates

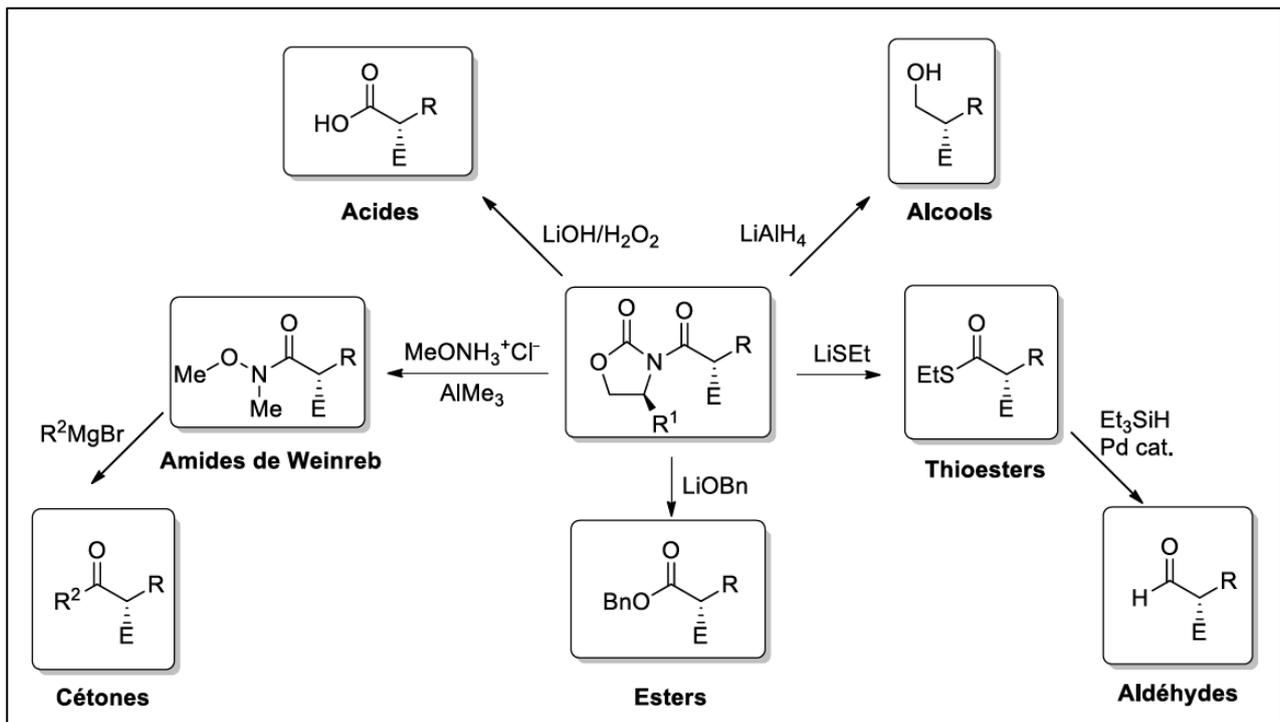


L'énolate est souvent généré avec la LDA, mais une soft enolization est aussi possible. Un chélate du lithium est formé, qui fixe la conformation. L'énolate *cis est* formé exclusivement à cause de la tension A^{1,3}. L'électrophile attaque l'énolate sur la face opposée au groupe R¹.

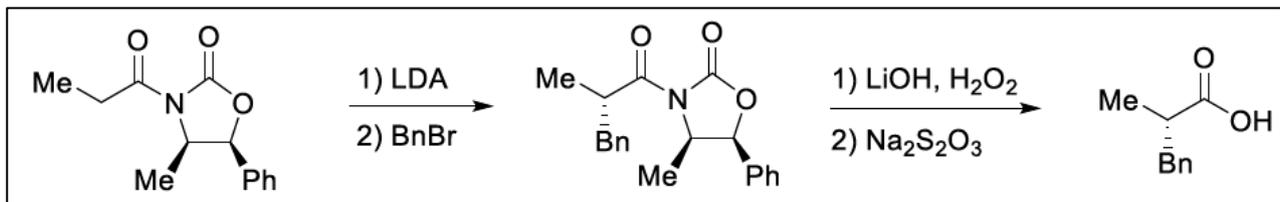
Les énolates ainsi générés sont des nucléophile assez modérés. Des nucléophiles relativement forts sont donc nécessaires, comme typiquement les halogénures d'allyle, de benzyle ou de méthyle, les halogénures d'acides ou les aldéhydes. Les autres halogénures ne réagissent pas bien dans ces conditions. 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 : par exemple, les aminations avec les azodicarboxylates ou les azotures sont aussi possible.

2.4. Clivage de l'auxiliaire : les rétrons pour l'alkylation des énolates

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. L'addition de peroxydes pour la saponification de l'imide accélère la réaction et permet de réisoler l'auxiliaire intact. Les cétones et les aldéhydes peuvent aussi être synthétisés par l'intermédiaire des amides de Weinreb et des thioesters respectivement.

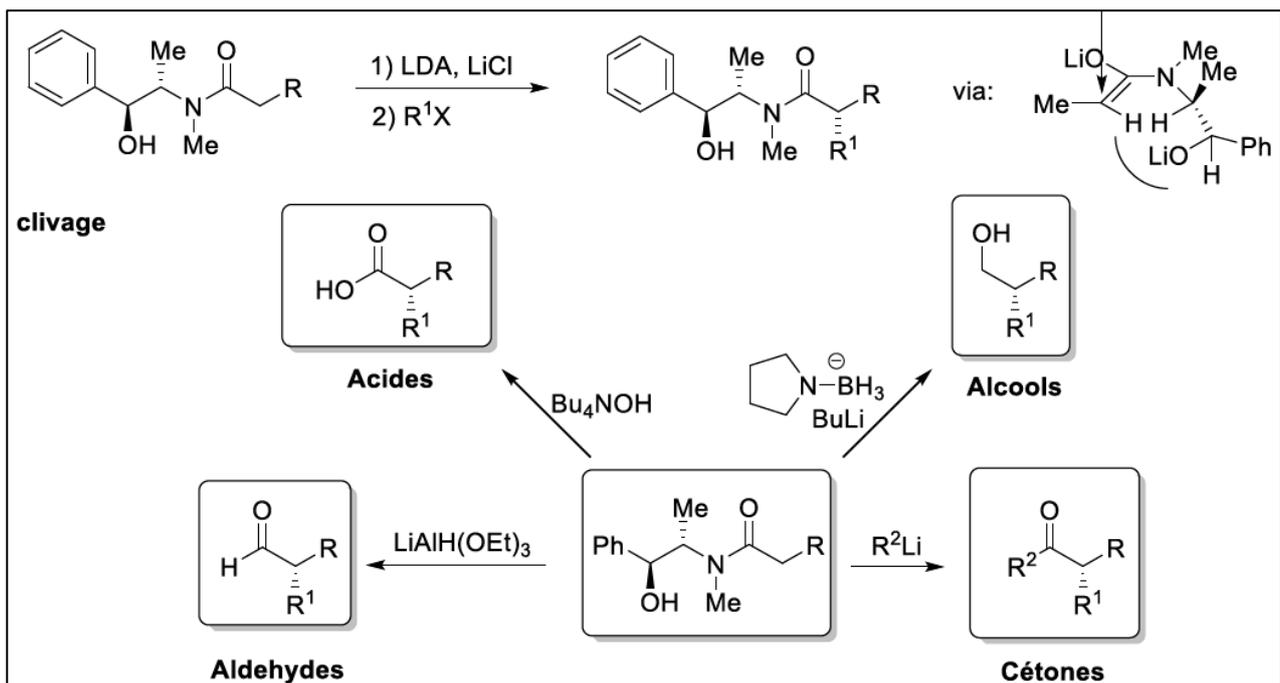


Exemple :



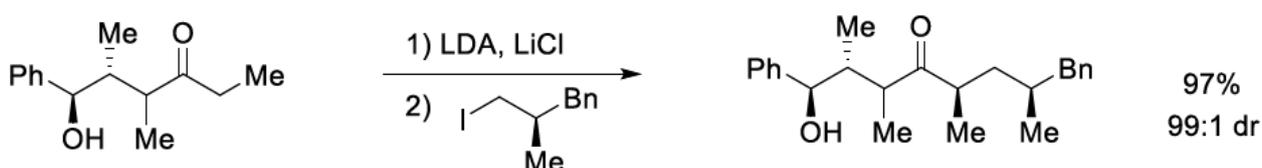
3. Autres auxiliaires chiraux

3.1. Auxiliaire de Myers (dérivé de la pseudo-éphédrine)

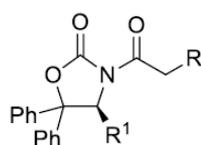


L'auxiliaire de Myers est, après celui d'Evans, probablement le second plus fréquemment employé en synthèse organique moderne. Cet auxiliaire est obtenu à partir de la pseudo-éphédrine. La sélectivité est basée sur la minimisation de la tension allylique $A^{1,3}$ dans l'état de transition, avec une attaque à l'opposé du groupe le plus volumineux. La plus grosse différence avec l'auxiliaire d'Evans est l'utilisation d'un énolate d'amide en place d'un énolate d'imide. Par conséquent, l'énolate est plus réactif et la réaction avec des électrophiles plus faibles, comme les halogénures d'alkyles non-activés et les époxydes devient possible. Le clivage de l'auxiliaire est aidé par l'attaque intramoléculaire de l'alcool, ce qui le rend plus facile à hydrolyser. En plus, la conversion directe en aldéhyde ou cétone est possible.

Exemple :

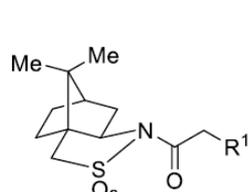


3.2. Autres auxiliaires

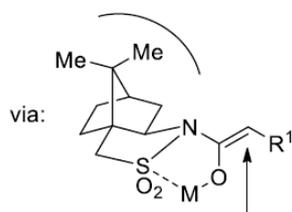


Seebach-Evans (B)

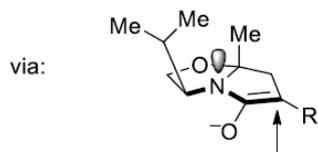
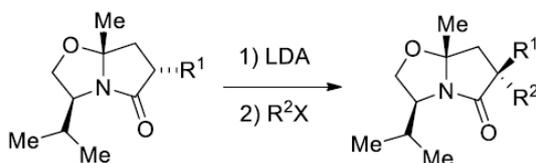
L'auxiliaire de Seebach-Evans se comporte comme l'auxiliaire classique d'Evans, mais il a l'avantage de fournir des produits très cristallins, ce qui rend la purification plus facile.



Oppolzer (C)



L'auxiliaire d'Oppolzer, développé à Genève et dérivé du camphre, donne également d'excellents résultats pour l'alkylation des énolates. L'électrophile attaque la face opposée à la partie stériquement encombrée de l'auxiliaire.

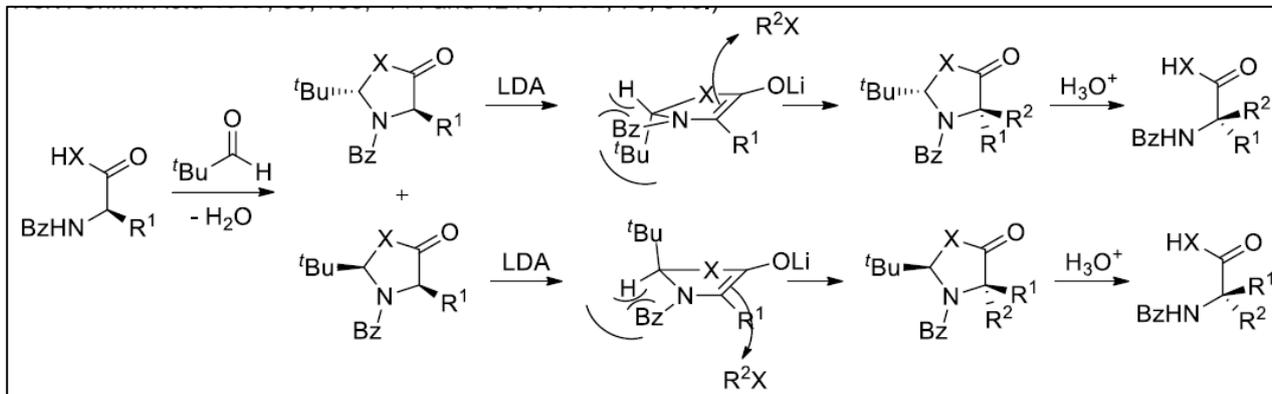


L'auxiliaire de Myers, synthétisé à partir du valinol, est particulièrement efficace pour la synthèse de centres stéréogéniques quaternaires. Cela est rendu possible par sa structure bicyclique, qui empêche la formation de stéréoisomères lors de la formation des énolates. Ce genre de centres quaternaires ne peut pas être synthétisé avec l'auxiliaire d'Evans, à cause de l'effet $A^{1,3}$.

3.3. auxiliaires pour la synthèse d'acides aminés

La synthèse d'acides aminés non naturels est très importante, car ceux-ci sont des composés essentiels pour la synthèse de substances bioactives.

3.3.1. Méthode de Seebach : « self-regeneratio » de la chiralité



La méthode de Seebach utilise le centre de chiralité existant dans un acide aminé pour induire la chiralité dans un nouveau centre obtenu par la condensation avec le pivaldehyde. Lors de l'étape de condensation, le produit *cis*, *trans*, ou un mélange des deux peut être obtenu. Après séparation, lors de la formation de l'énolate, le nouveau centre stéréogénique est conservé et l'électrophile attaque la face opposée au groupe ^tBu (« régénération » de la chiralité de l'acide aminé). Dans le cas du groupe benzoyle (Bz) sur l'azote, la sélectivité est encore renforcée par un effet stérique qui pousse le groupe ^tBu en position pseudo axiale. En absence de ce groupe, la sélectivité est plus basse. Finalement, le pivaldehyde est clivé par hydrolyse. La méthode de Seebach permet la synthèse d'acide aminé non naturels avec un centre quaternaire.

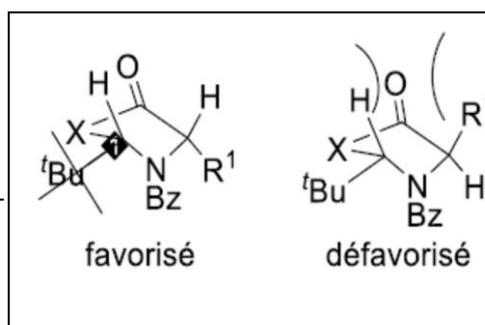
Sélectivité lors de l'étape de condensation :

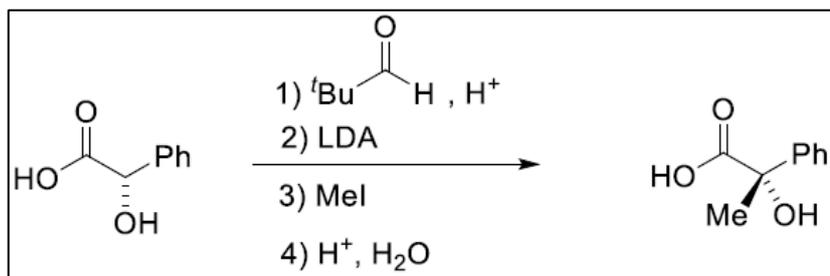
La sélectivité lors de la première l'étape est souvent modérée (1:1-10:1).

Souvent, on la formation du produit *cis* est thermodynamiquement légèrement favorisée, car une conformation en envelope avec les deux groupes en position pseudo-équatoriale est possible. Ce produit est donc généralement obtenu dans les condition thermodynamiques (X= O, température élevée).

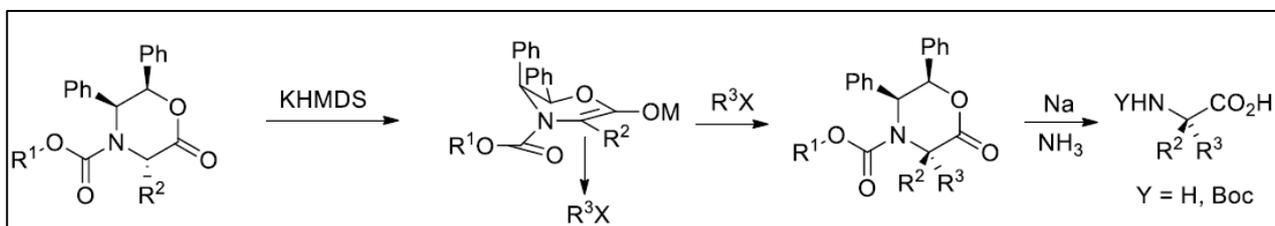
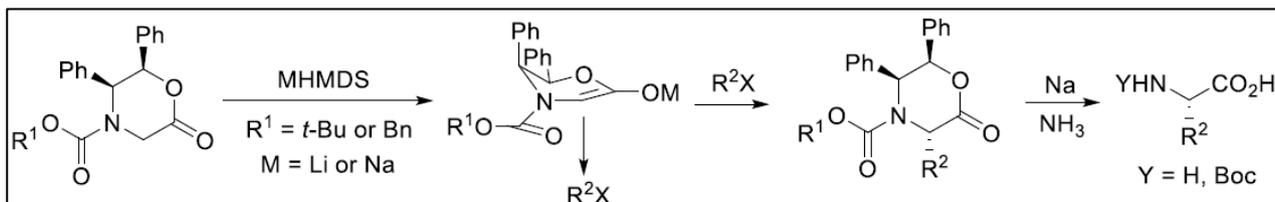
Dans le cas de X= NMe, il est possible d'obtenir le produit *trans* en milieu acide à basse température (contrôle cinétique) et le produit *cis* à haute température (contrôle thermodynamique).

Exemple :





3.3.2. Méthode de Williams



La méthode de Williams permet elle aussi la synthèse des acides aminés tertiaire et quaternaires. Un désavantage est l'utilisation d'un auxiliaire chiral dérivé d'un amino alcool assez cher. Dans l'état de transition, le phenyl en position α de l'azote est en position pseudo axiale, pour limiter la tension $A^{1,3}$ avec le groupe protecteur sur l'azote. Ce groupe phenyl bloque ainsi une face pour l'attaque de l'électrophile.

Références

Brucker, Ch. 13.2, p. 543-558. Carey Sundberg B, Ch. 1.2, p. 21-46. Evans lectures 23-23a. Carreira, Ch. 3, p. 69-103.

J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 9276; **1994**, *116*, 9361; **1995**, *117*, 8488; **1997**, *119*, 656 and 6496; **1998**, *120*, 7429.

Tetrahedron. **1984**, *40*, 1313; **1988**, *44*, 5277.

Helv. Chim. Acta **1985**, *68*, 135, 144 and 1243; **1992**, *75*, 913.

Jérôme Waser. Cours Synthèse asymétrique. **2018**, 70-74.