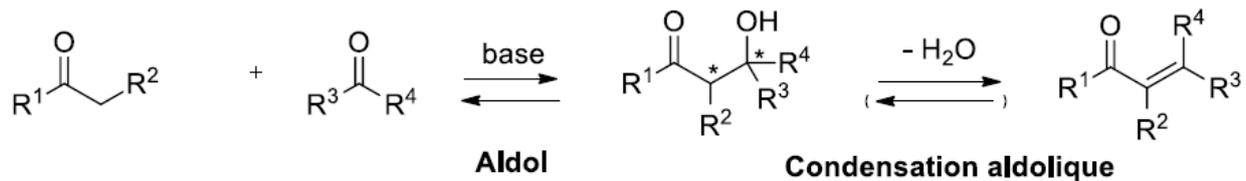


La réaction d'aldolisation

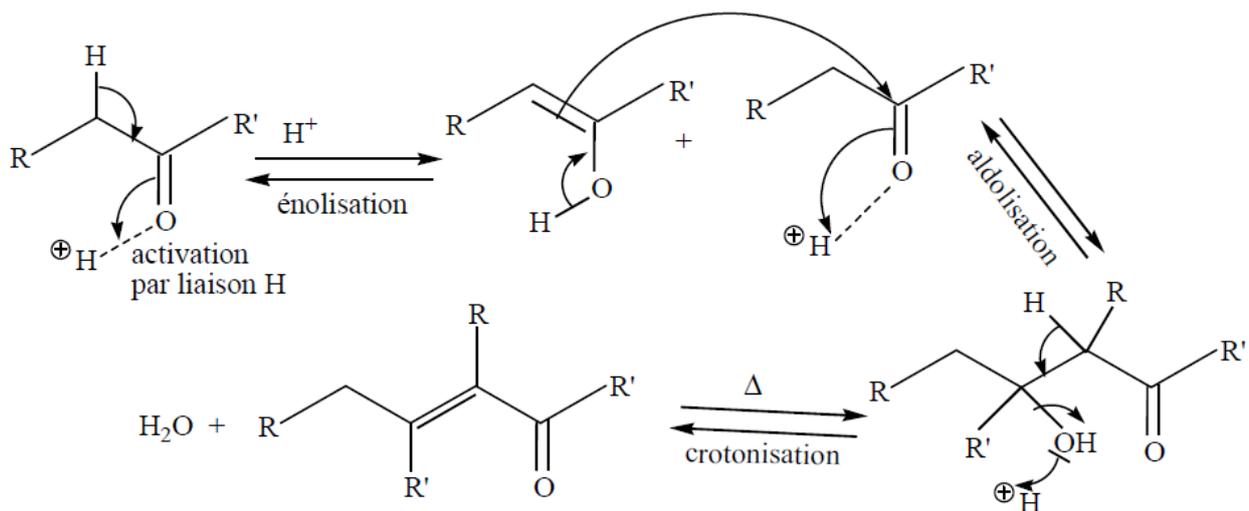
L'addition de composés carbonylés, d'acides, d'esters et d'amides carboxyliques avec l'atome situé en α du groupe C=O sur une double liaison d'aldéhyde et de cétones est appelée addition aldolique qui aboutit à des composés β -hydroxycarbonylés.

C'est une réaction d'**autocondensation**, c'est-à-dire que deux mêmes molécules réagissent entre elles et donnent des composés carbonylés α, β -insaturés.

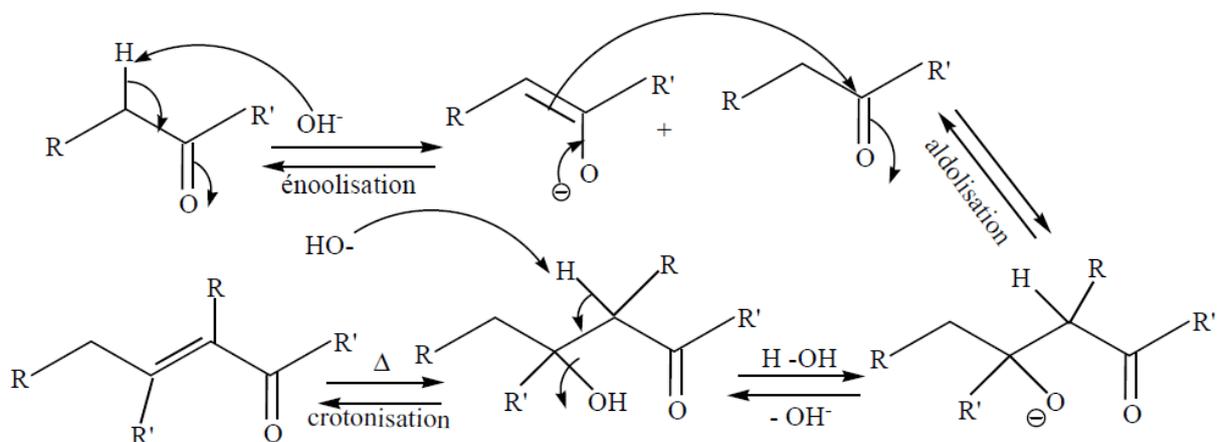


1. Mécanisme général

1.1. En milieu acide



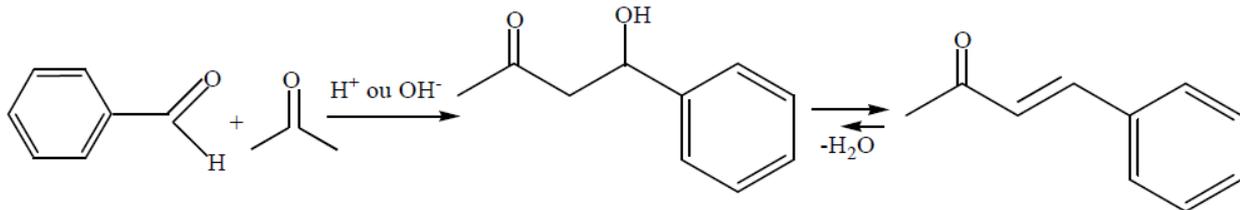
1.2. En milieu basique



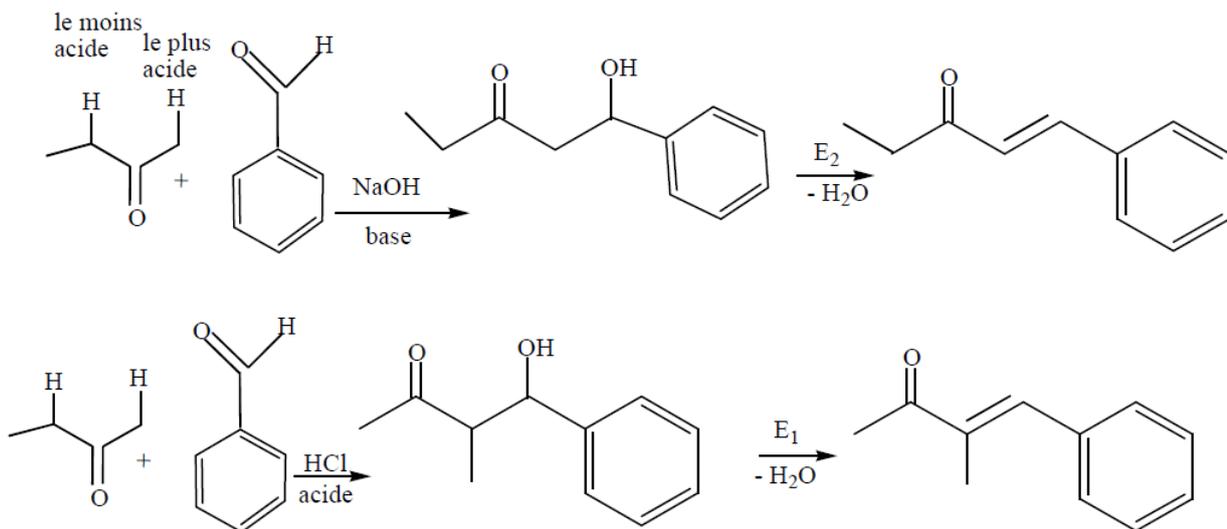
Une base faible favorisera une autocondensation.

2. Condensations aldoliques mixtes

Les condensations mixtes font réagir entre eux un aldéhyde et une cétone. Dans ce type de mélange, les condensations majoritaires sont d'ailleurs les condensations mixtes plutôt que les autocondensations. De plus, ils résultent presque toujours d'une attaque de la cétone vers l'aldéhyde (plus électrophile). Pour augmenter cette sélectivité, on utilise un aldéhyde non énolisable ; le plus souvent c'est un aldéhyde aromatique. On l'appelle la réaction de **Claisen-Schmidt**.

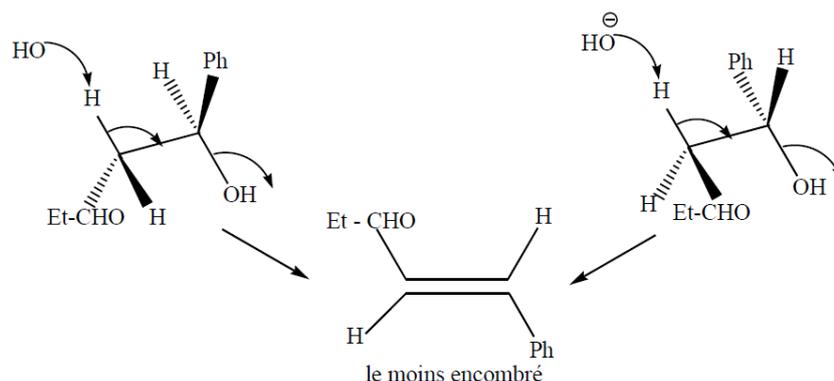


Influence du pH. La régiosélectivité dépend du pH.



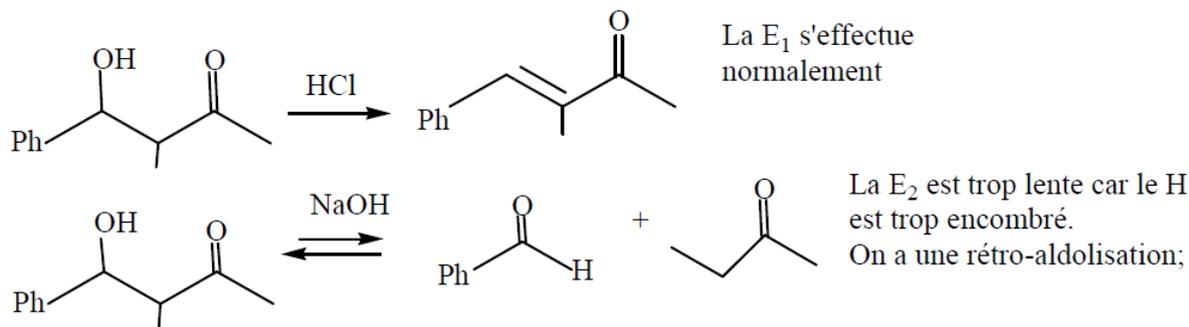
3. Stéréosélectivité de la crotonisation

Quel que soit la configuration des carbones, on cherche à diminuer l'encombrement des groupements.



4. Rétro-aldolisation

On observe parfois une **rétro-aldolisation** lorsque la déshydratation n'est pas assez rapide.

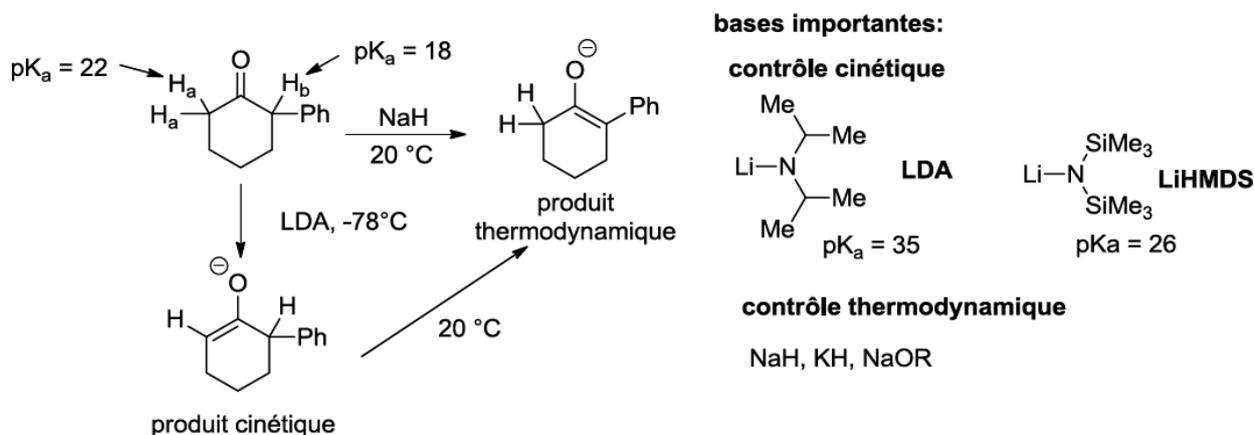


5. La sélectivité de l'aldolisation

La réaction d'aldol combine les deux réactivités fondamentales des carbonyles : leur électrophile et l'acidité du proton en α , qui permet d'accéder aux énolates comme nucléophile. Contrôler la sélectivité des réactions aldoliques est un formidable défi, car il y a de très nombreux facteurs à prendre en compte : régiosélectivité, chimiosélectivité et stéréosélectivité de la déprotonation, suppression des dimérisation et polymérisation, suppression de la condensation aldolique, réversibilité de la réaction (en particulier pour les cétones comme électrophile), contrôle de la stéréochimie pour les deux nouveaux centres stéréogénique. La réactivité des carbonyles (électrophile et acidité) dépend de leur structure : dans l'ordre décroissant : chlorures d'acides, aldéhydes, cétones \approx thioesters, esters, amides. La nucléophilicité des énolates correspondants suit donc l'ordre inverse.

5. 1. Généralité stéréosélective des énolates

- Régiosélectivité : contrôle thermodynamique vs cinétique

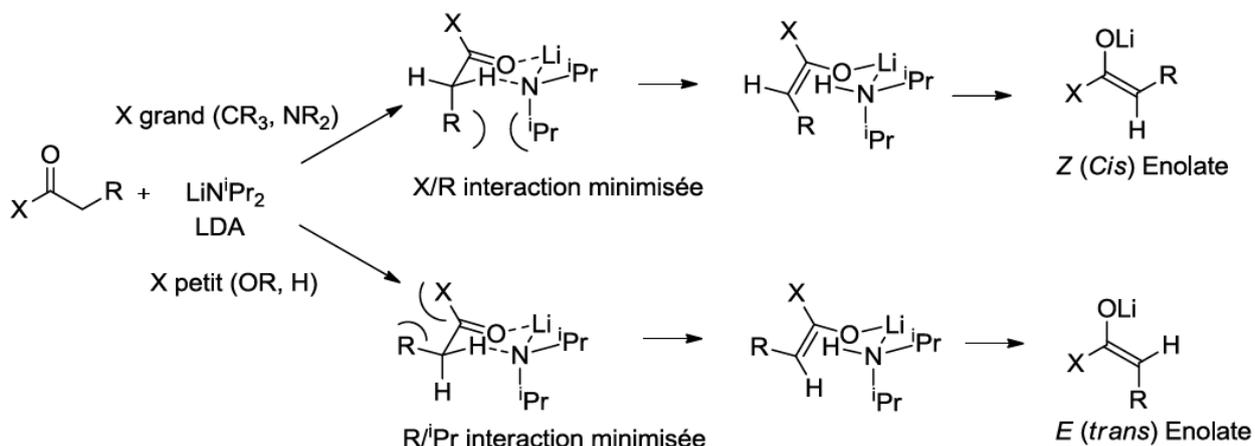


La régiosélectivité de la formation des énolates peut être contrôlée par les conditions de réaction. Une base forte, stériquement encombrée et de basses températures favorisent le produit cinétique

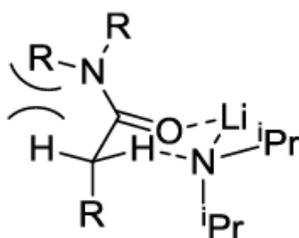
avec l'énolate le moins substitué. Il est important d'utiliser des bases fortes qui ne soient pas des nucléophiles (LDA et LiHMDS par exemple mais pas BuLi). A température plus élevée, le produit cinétique isomérisse pour former le produit thermodynamique, l'énolate le plus substitué.

- **Stéréosélectivité : Z (cis) vs E (trans)**

Cas des énolates de lithium :

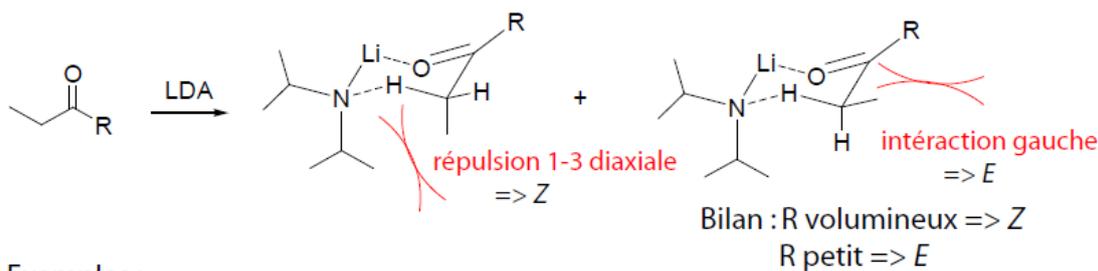


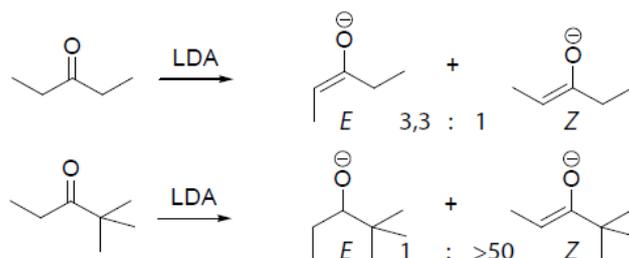
La stéréosélectivité de la déprotonation avec LDA dépend essentiellement de la structure des carbonyles. La réaction passe par un état de transition chaise. Pour les carbonyles portant un petit substituant X (ester, aldéhyde), l'interaction dominante est l'interaction entre le groupe R et le groupe iPr 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 obtenue. En particulier, les dialkylamides démontrent une très bonne sélectivité Z à cause d'une forte tension A^{1,3}.



Interaction A^{1,3} des dialkylamides

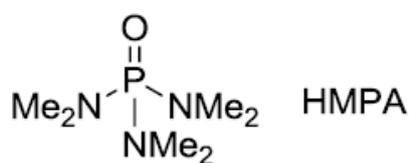
=> État de transition fermé à 6 centres : modèle *d'Ireland*



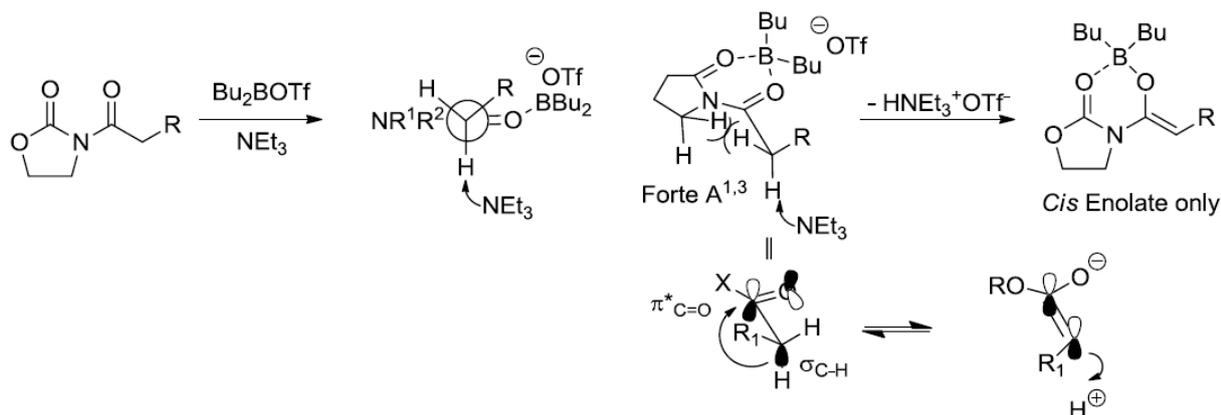


- **Génération des énolates Z avec les esters**

Pour obtenir les énolates Z des ester, il suffit d'ajouter de la HMPA (Hexaméthylphosphore triamide) comme co-solvant. La HMPA coordine le lithium et diminue les interactions dans le cycle à six de l'état de transition, rendant les interactions X-iPr moins importantes.



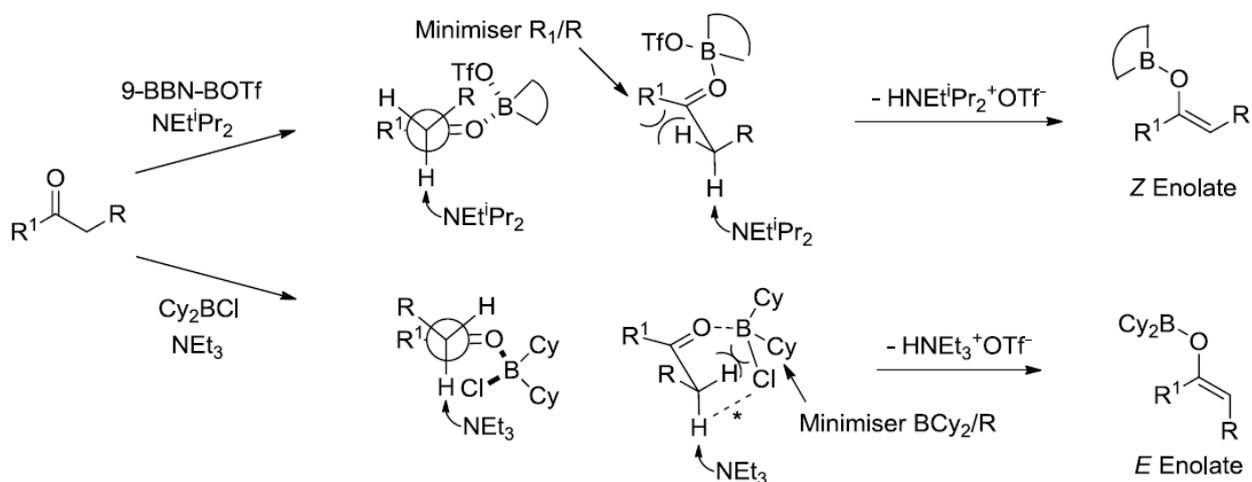
- **Déprotonation des amides avec Bu₂BOTf et NEt₃ (énolisation douce, soft émolisation)**



La LDA étant une base forte, il est parfois préférable d'utiliser des bases plus douces. La méthode d'énolisation douce (soft enolization) utilise la coordination d'un acide de Lewis à un carbonyle pour augmenter l'acidité des protons en α . Un exemple important est la formation d'énolates de bore à partir des imides avec Bu₂BOTf est une amine tertiaire. La tension A^{1,3} est minimisée dans l'état de transition et donne une très bonne sélectivité pour l'énolate Z. Pour des raisons stéréochimiques, le proton perpendiculaire à C=O est cinétiquement beaucoup plus acide (interaction $\sigma_{\text{C-H}}$ avec $\pi^*_{\text{C=O}}$). **Principe de microréversibilité:** La protonation a lieu aussi perpendiculairement à C=O.

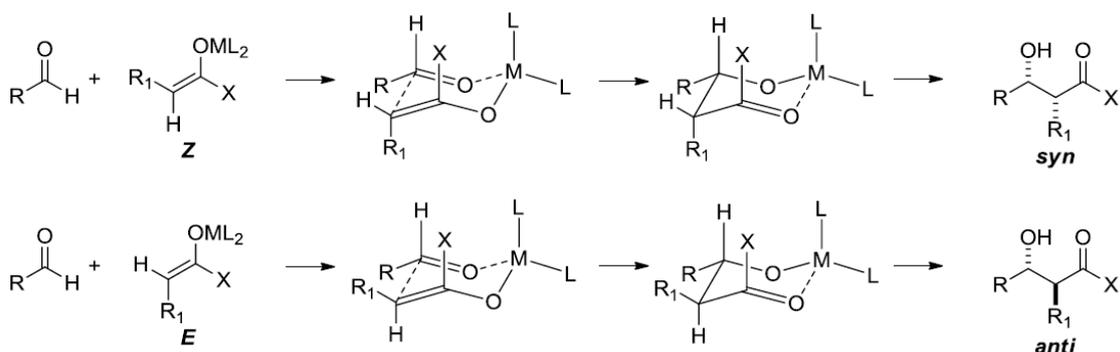
- **Déprotonation des cétones**

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 9-BBN-OTf, un acide de Lewis avec un bon groupe partant et un encombrement stérique moyen, et une base très encombrée (NEt^tPr₂, Hünig's base) 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.

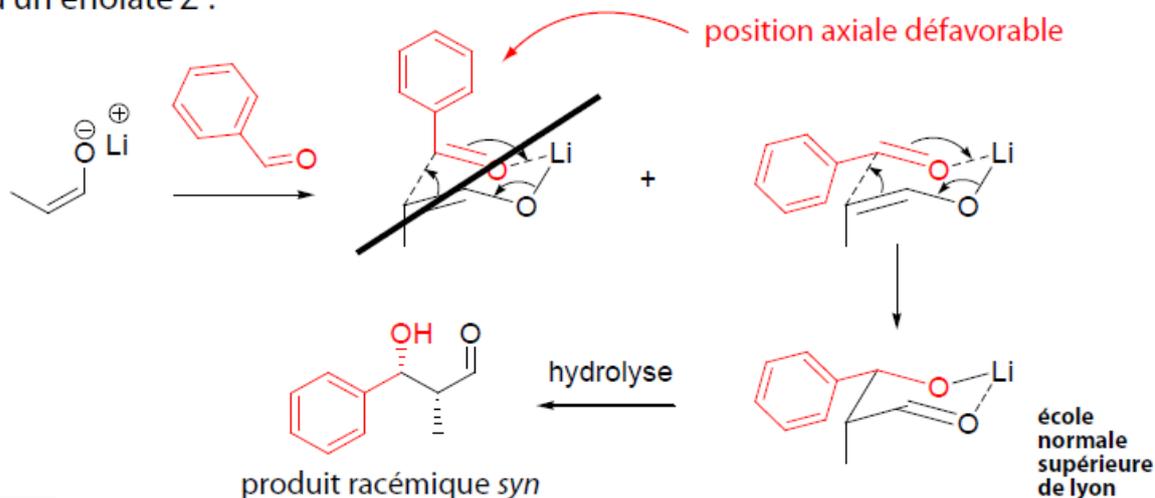


5. 2. Etat de transition de Zimmermann-Traxler et aldol de Mukaiyama

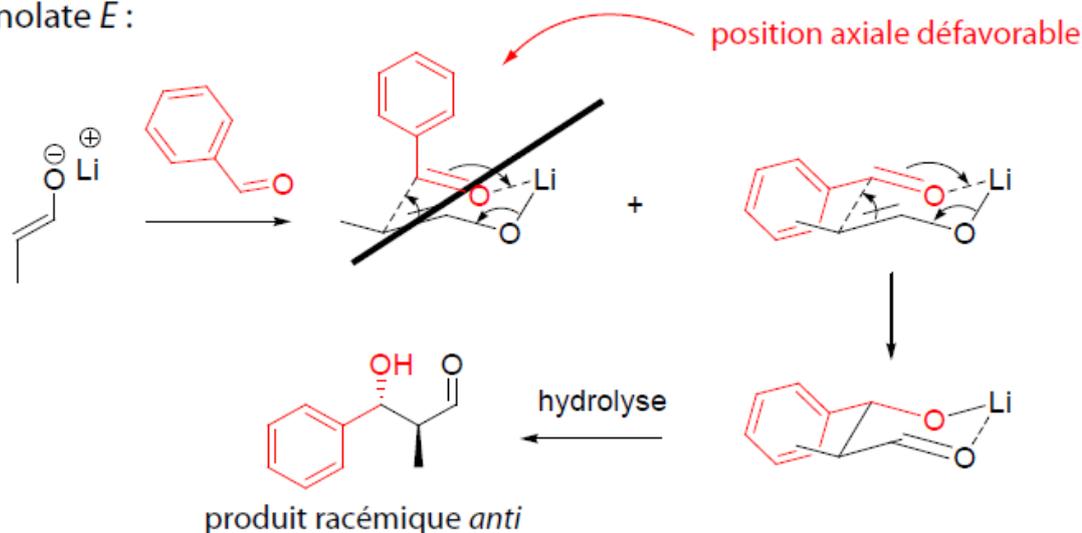
• Etat de transition de Zimmermann-Traxler



Cas d'un énolate Z :



Cas d'un énolate E :

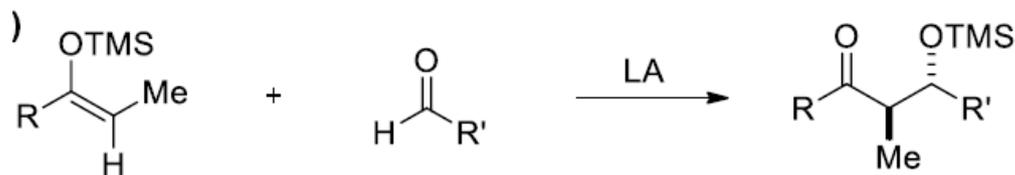


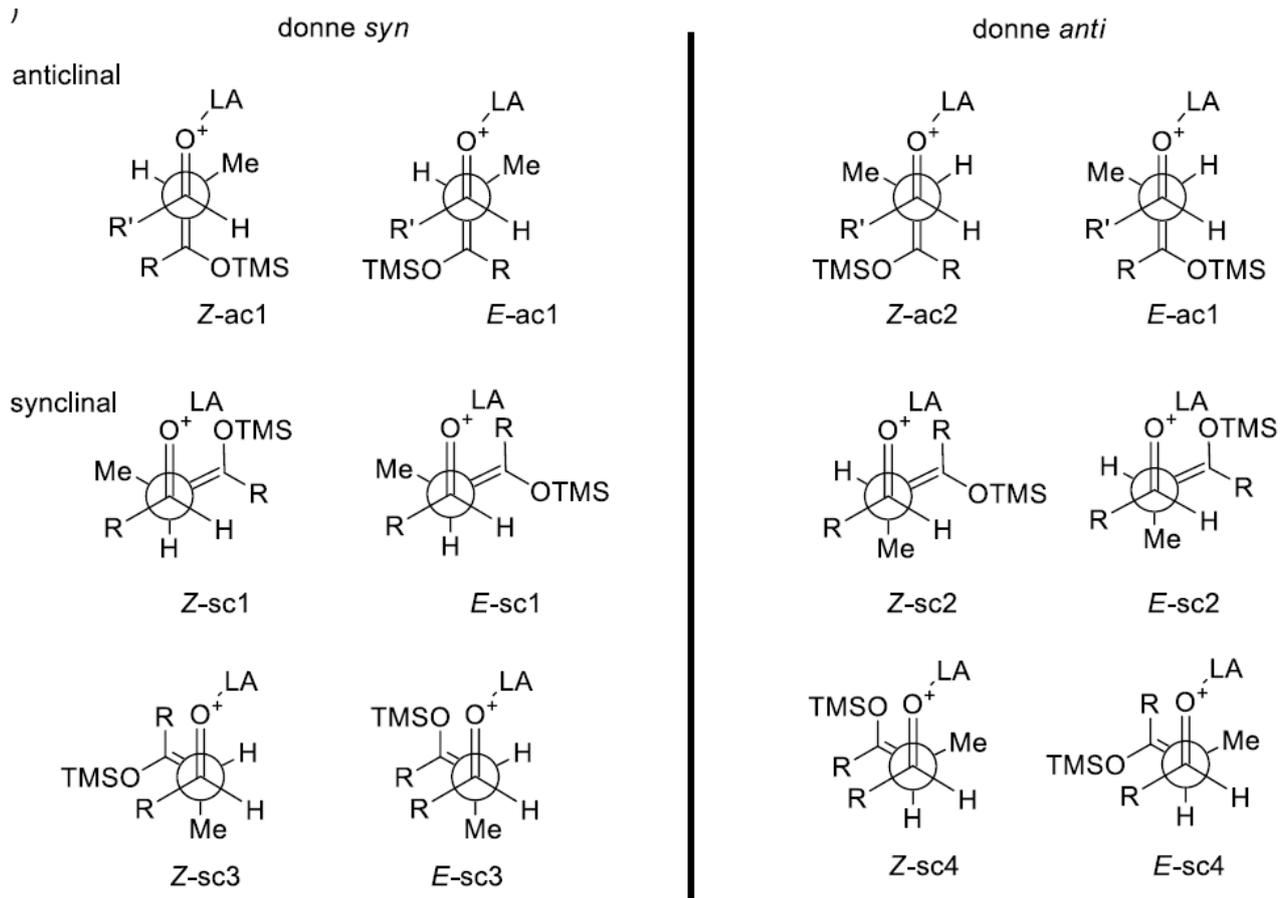
Les énolates formés avec un métal capable de coordonner efficacement les aldéhydes (typiquement : Li, B) suivent généralement l'état de transition cyclique de Zimmerman-Traxler : Chaise, avec le substituant de l'aldéhyde en position pseudo-équatoriale. Par conséquent, la réaction est stéréospécifique : l'énolate Z donne le produit *syn* et l'énolate E donne le produit *anti*.

Un acide de Lewis fort et de petite taille comme le bore favorise un état de transition compact et une sélectivité maximale.

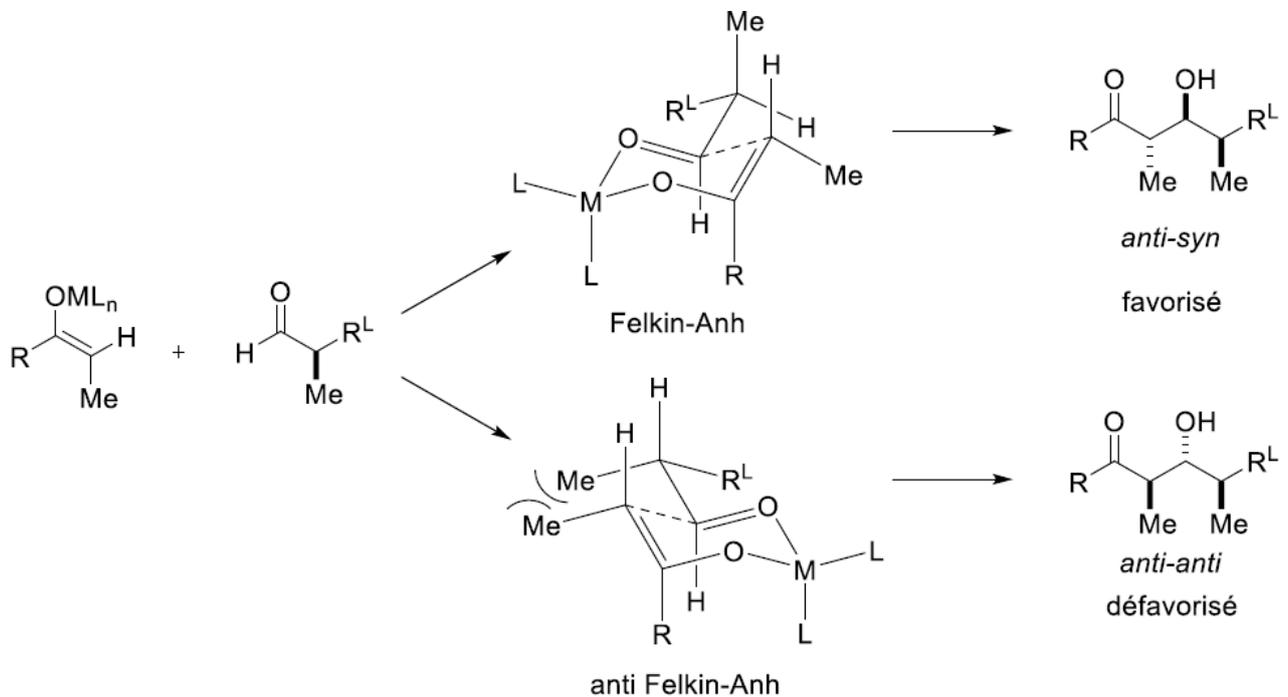
- **Aldol de Mukaiyama**

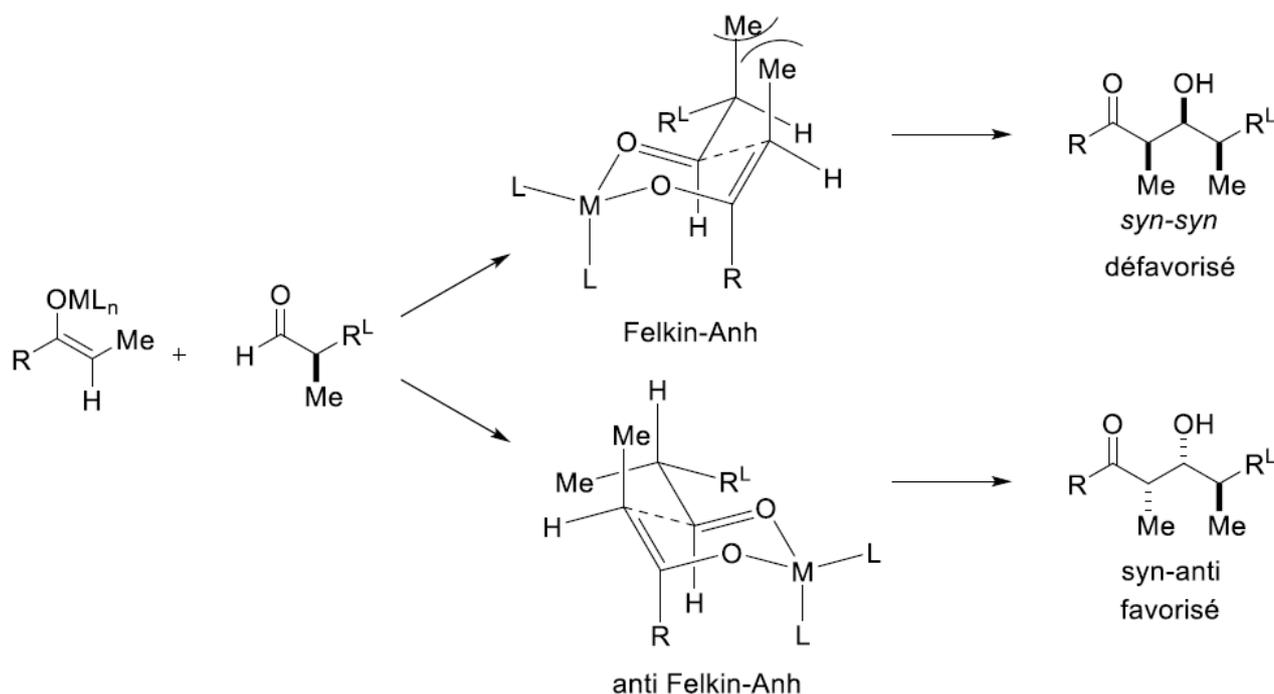
Les énoles de silicium sont saturés et ne peuvent pas coordonner l'aldéhyde. Par conséquent, ces réactions nécessitent un acide de Lewis externe pour activer l'aldéhyde et ont des états de transition ouverts. L'analyse est complexe, car les états de transition synclinaux et anticlinaux doivent être considérés. La réaction n'est pas stéréospécifique et donne souvent (mais pas toujours) le produit *anti*. Les états de transition synclinaux sont légèrement favorisés par des interactions électrostatiques. Toutes les interactions entre R, TMS, Me et LA doivent être analysées pour comprendre la sélectivité.





• Réaction avec les aldéhydes chiraux

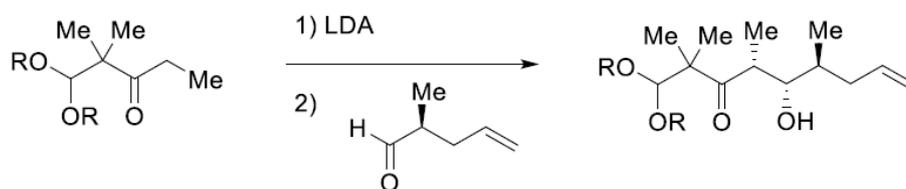




Pour les réactions aldoliques de Mukaiyama le modèle de Felkin-anh est en général valable.

Pour les réactions aldoliques passant par l'état de transition de Zimmermann-Traxler, les interactions entre le centre chiral de l'aldéhyde et le substituant sur l'énolate doivent être prises en compte. Dans le cas des énolates *trans*, il n'y a pas d'interaction défavorable avec une attaque suivant Felkin-anh et le produit correspondant est favorisé. Par contre, dans le cas des énolates *Z*, une interaction importante *syn*-périplanaire (double gauche pentane) est présente dans l'état de transition correspondant à Felkin-anh. Dans ce cas, le produit anti-Felkin-anh est favorisé. En générale, il faut toujours considérer l'état de transition de Zimmermann-Traxler en priorité.

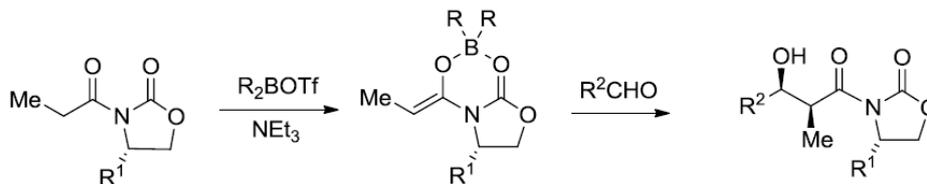
Exemple :



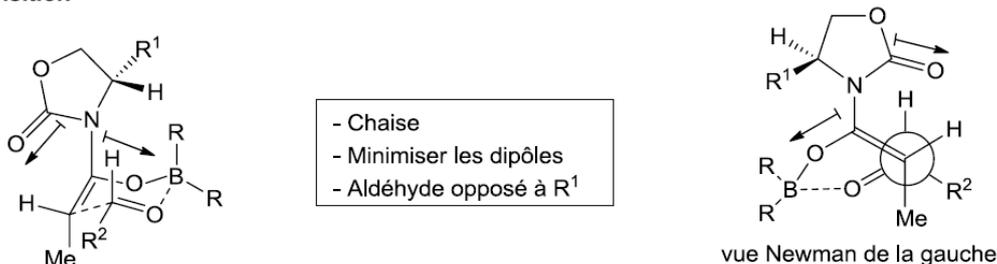
5. 3. Réactions aldoliques avec des auxiliaires chiraux

7.3.1 Réactions avec l'auxiliaire d'Evans (A)

Evans Syn Aldol

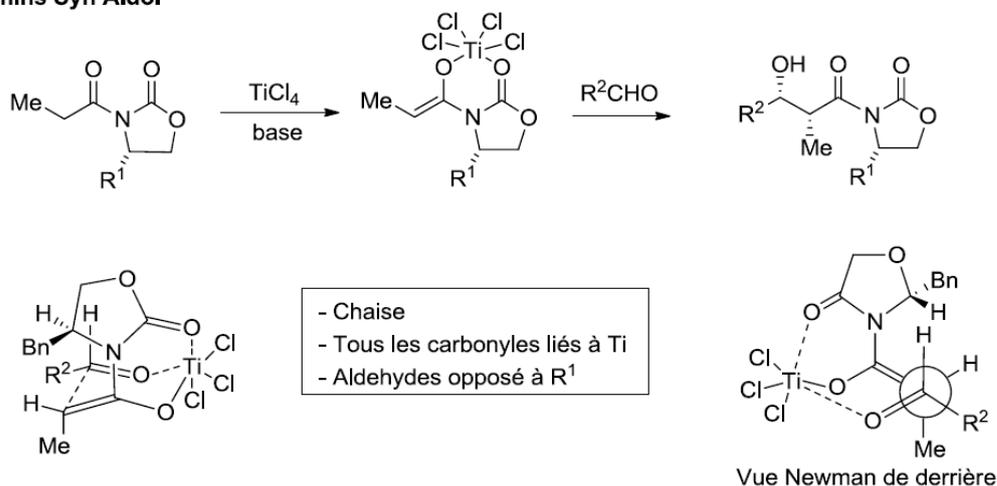


Etat de transition



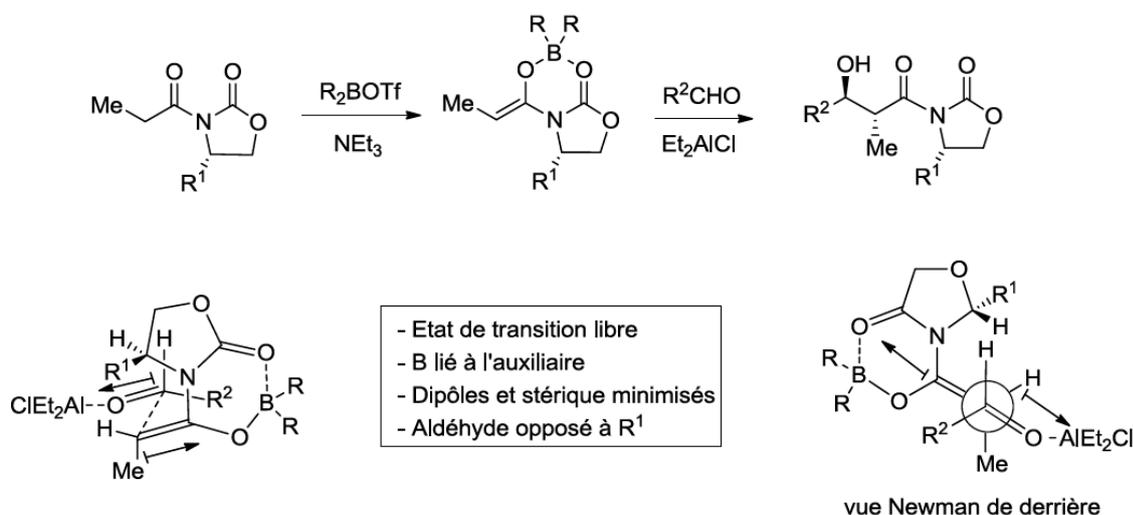
La réaction d'Evans pour donner le produit *syn*-aldol des propionates est l'une des meilleures méthodes pour synthétiser ce genre de structure. Un énoilate de bore est d'abord formé par la méthode de la "soft enolization". Comme l'acide de Lewis utilisé n'a que deux positions de coordination libres, 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'énoilate par la face opposée au groupe R¹ de l'oxazolidinone. La stéréochimie relative est déterminée par la géométrie de l'énoilate 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.

Crimmins Syn Aldol



En principe, la stéréochimie absolue du produit peut être changée en changeant la stéréochimie de l'auxiliaire. Crimmins a montré qu'il est possible d'utiliser la même stéréochimie de l'auxiliaire, mais avec TiCl₄ comme acide de Lewis. Comme TiCl₄ est capable d'accepter jusqu'à 6 ligands, tous les groupes carbonyles sont maintenant liés au titane et la face d'attaque est inversée.

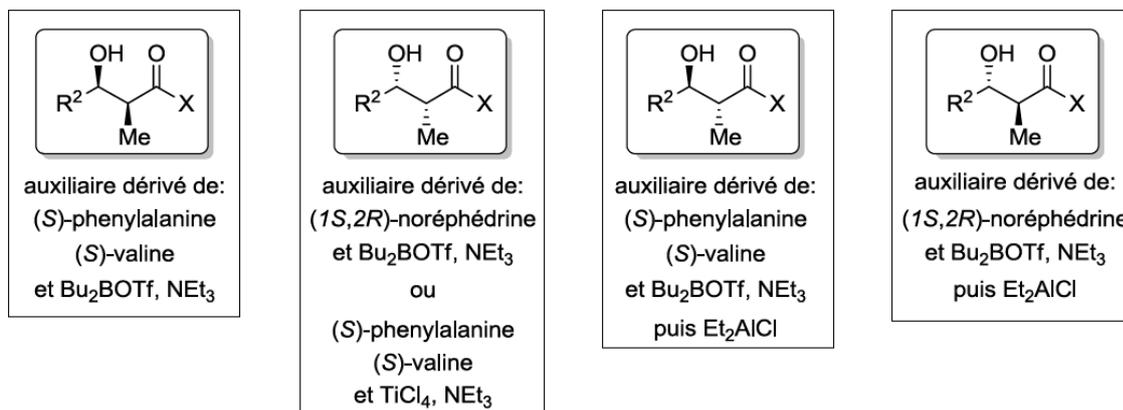
Anti aldol avec acide de Lewis externe



La synthèse des produits *anti* est plus difficile, car il n'est pas possible d'obtenir l'énolate *E* avec l'auxiliaire d'Evans. Il est donc nécessaire de briser l'état de transition cyclique. Cela est possible en ajoutant un excès d'acide de Lewis externe, comme AlEt_2Cl . Dans ce cas, le bore reste lié à l'auxiliaire et le groupe R^1 bloque une face de l'énolate. Les dipôles entre l'aldehyde et l'énolates sont minimisés (structure antipériplanaire). Le groupe H de l'aldehyde est placé du côté le plus stériquement encombré, là où se trouve l'oxazolidinone.

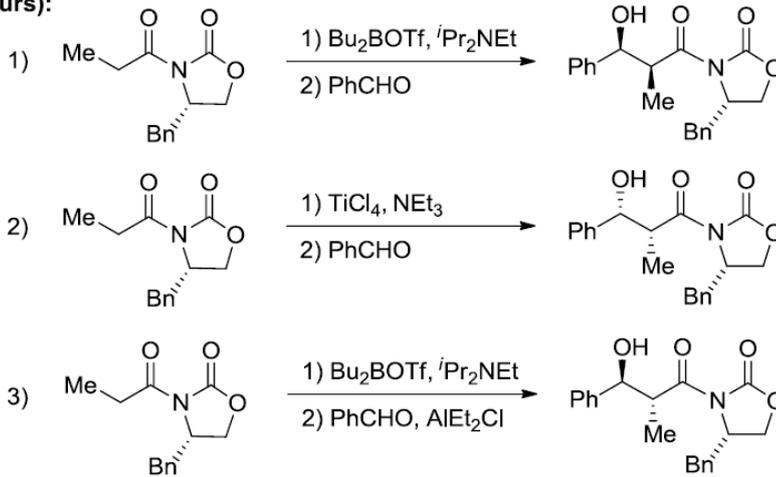
En choisissant l'auxiliaire et les conditions adéquates, il est donc possible de synthétiser sélectivement tous les stéréoisomères!

Rétrons pour les aldols avec l'auxiliaire d'Evans (B)

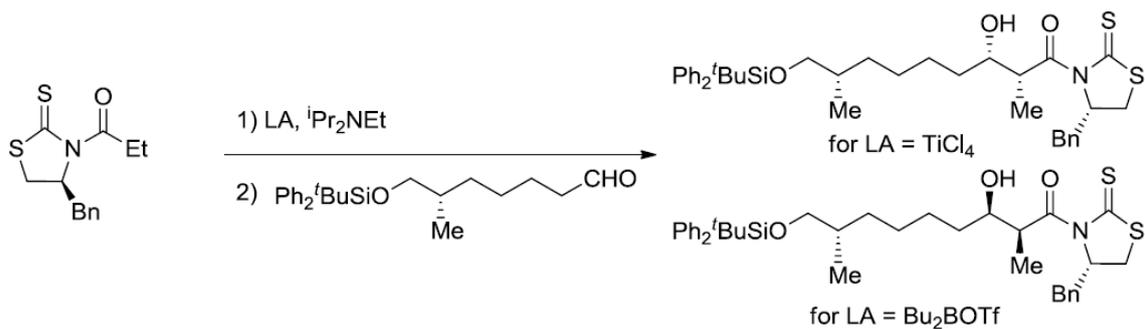
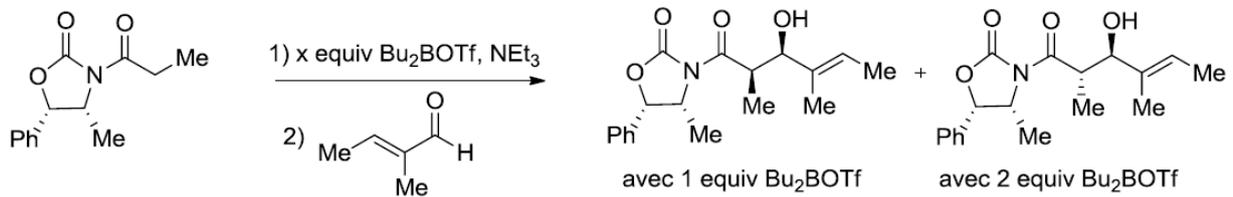


La grande force des auxiliaires d'Evans réside dans la prédictabilité des réactions. La sélectivité exacte dépend bien sûr des substrats, mais en général de bons résultats sont obtenus avec un grand nombre de groupes R^2 . Cela permet une certaine "sécurité" lors de la planification de la synthèse et explique l'extrême popularité de cette méthode. C'est aussi une force de la synthèse organique en comparaison avec la biosynthèse: le bioengineering est très efficace pour obtenir une substance particulière, mais la synthèse d'analogues est beaucoup plus difficile, avec des optimisations sur plusieurs années et les grands changements sont impossibles.

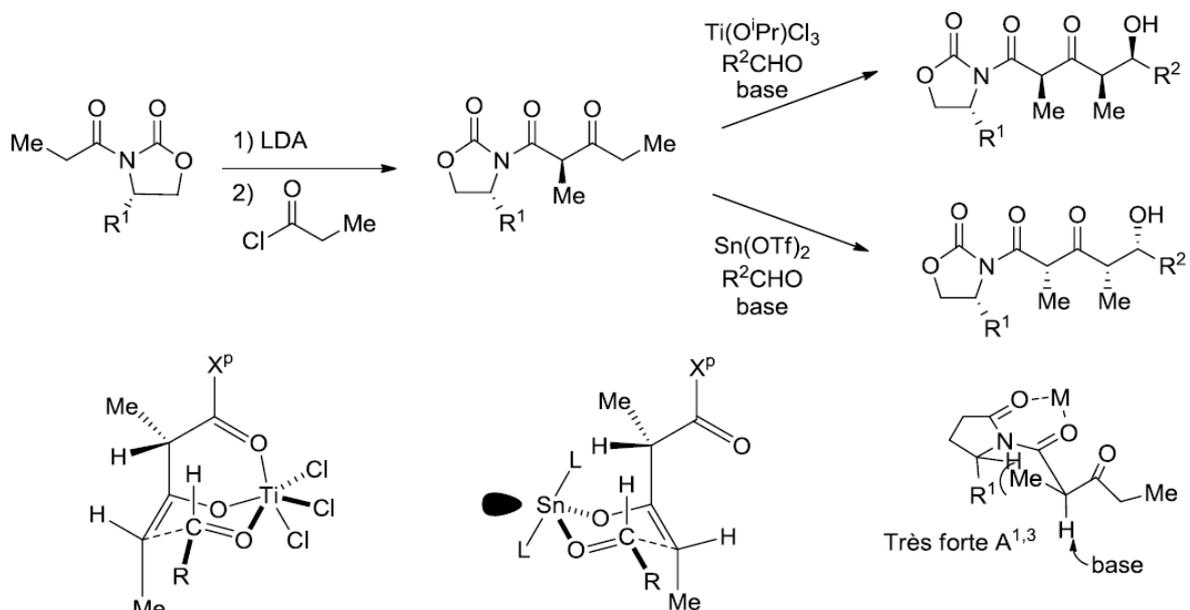
Exemples (cours):



Exemples (exercices):



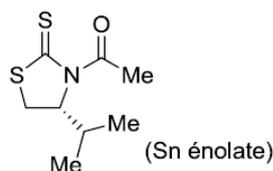
Aldol avec les dicarbonyles (C) (*J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 866.)



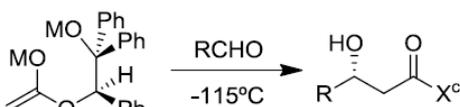
Les dicarbonyles chiraux peuvent être obtenus par acylation avec les chlorures d'acide en utilisant l'auxiliaire d'Evans. Comme les chlorures d'acides sont des électrophiles forts, ils ne nécessitent pas une activation par un acide de Lewis et les états de transition pour les alkylations sont valables. Le fait que le centre chiral entre les deux carbonyles ne racémise pas durant la réaction est très surprenant à première vue, mais il s'explique du fait que la conformation dans laquelle le proton est perpendiculaire à C=O n'est pas accessible, à cause de la tension A^{1,3}. Des produits multi-fonctionnalisés peuvent ensuite être obtenus par soft enolization et aldol. Les produits *syn* sont obtenus et la face d'attaque peut être inversée par le choix de l'acide de Lewis. TiO'PrCl₃ est suffisamment fort pour coordonner les 3 oxygènes et le centre chiral entre les carbonyles détermine la face de l'attaque. Sn(OTf)₂ est plus faible, ce qui permet au premier groupe carbonyle de pivoter et d'inverser la sélectivité.

7.3.2 Autres auxiliaires (C)

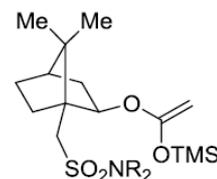
Auxiliaires pour l'acétate aldol



Nagao (*J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391)



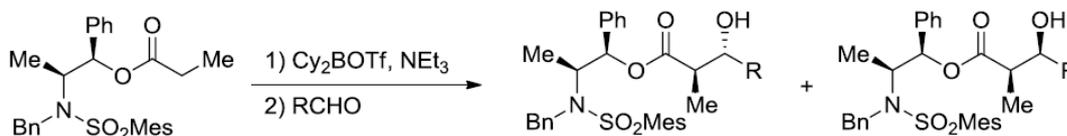
Braun *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5031;
1987, 28, 1385.



Oppolzer (*Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1699)

Malheureusement, les sélectivités obtenues avec les énolates non substitués avec l'auxiliaire d'Evans sont insuffisantes. Une possibilité est l'utilisation d'un énolate de bromoacétate, mais le brome doit ensuite être enlevé (par exemple par une méthode radicalaire). Les auxiliaires présentés ci-dessus sont parmi ceux qui donnent les meilleures sélectivité pour les aldols d'acétate.

Auxiliaires pour aldol *anti*:



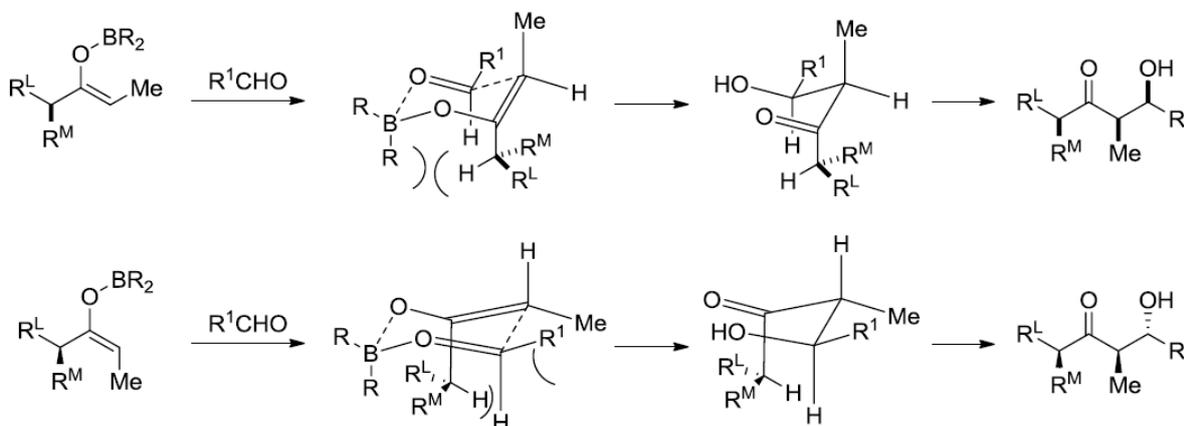
Masamune *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586.

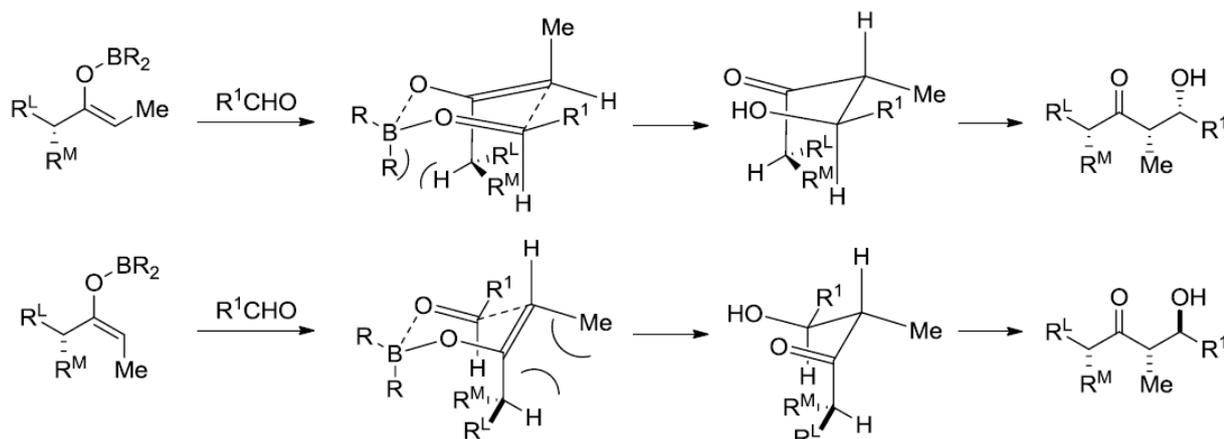
Diastéréosélectivité maximale >99:1

Des auxiliaires ont aussi été développés pour les aldols *anti* sans excès d'acide de Lewis, comme l'exemple ci-dessus de Masamune.

7.4 Réactions aldoliques avec les énolates de cétones (Paterson) (A)

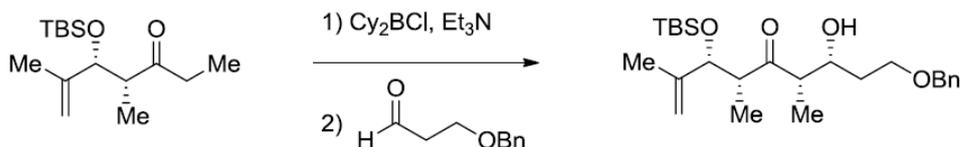
Réactions avec les cétones chirales:



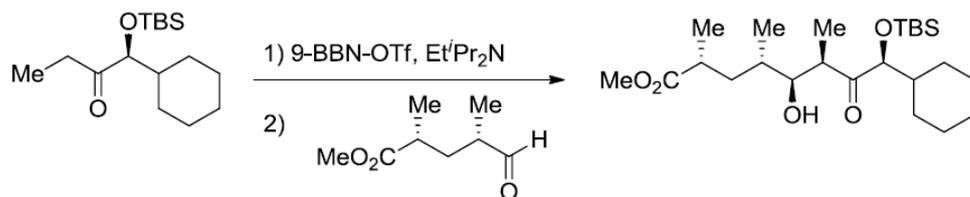
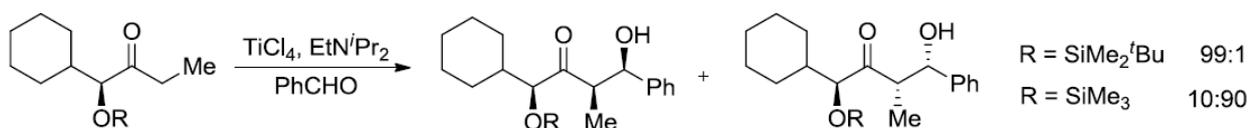


Il est plus difficile de contrôler les sélectivités avec les énolates dérivés des cétones. Paterson en particulier a étudié ce problème. Des méthodes ont été développées pour obtenir les énolates *Z* ou *E* (voir chapitre 6.1). Cela permet de contrôler la formation de produits *syn* ou *anti* par l'intermédiaire de Zimmermann-Traxler. La relation entre le groupe R^M de l'énolate est le groupe Me est généralement *syn*. Cela s'explique par la minimisation des effets stériques entre le groupe R sur le bore et le centre chiral pour les énolates *Z* (l'aldehyde attaque du côté R^M) ou une minimisation de la tension $A^{1,3}$ à l'intérieur de l'énolate pour les énolates *E* (l'aldehyde attaque du côté R^M).

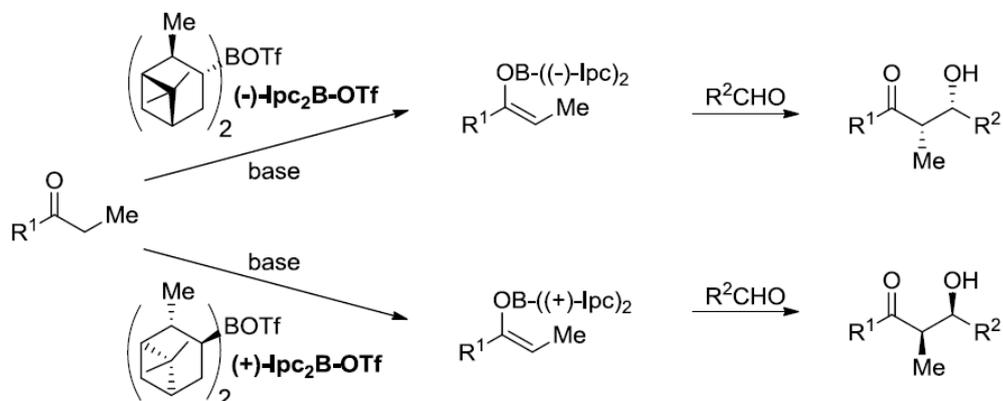
Exemple (cours):



Exemples (exercices):

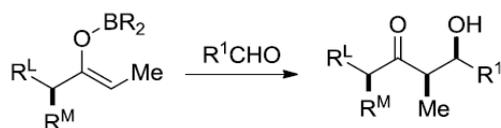


Aldol avec les réactifs chiraux de bore (C)



Les dérivés de bore obtenus à partir de l' α -pinène sont d'excellents réactifs pour l'aldol asymétrique des cétones. La réaction passe par l'état de transition de Zimmermann-Traxler, et la stéréochimie absolue est déterminée par les effets stériques avec Ipc. Ceux-ci sont cependant difficiles à analyser.

Double stéréocontrôle (C)



R = 9-BBN: bonne sélectivité

R = (+)-Ipc: excellente sélectivité (matched)

R = (-)-Ipc: mauvaise sélectivité, mélange (mismatched)

Lorsque des réactifs de bore chiraux sont utilisés avec des énolates chiraux, les effets des substituants du bore et du centre stéréogénique peuvent s'additionner, et des sélectivité presque parfaites sont observées (**matched case**). Par contre, si les deux influences s'opposent, la sélectivité est fortement diminuée, voir inversée (**mismatched case**). Les réactifs les plus intéressants sont ceux capables de contrôler complètement la sélectivité (malheureusement pas le cas pour cette réaction aldolique, mais souvent le cas pour les auxiliaires d'Evans). Un degré de complexité supplémentaire est ajouté si l'aldéhyde est aussi chiral.

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II, Bruckner, Ch. 13.1, p. 519-543. Carey Sundberg B, Ch. 1.1, p.1-21. Evans lecture 22-22a.

Bibliographie: Fonctions et réactions organiques II. Carey Sundberg A, Ch. 7.7, p. 682-698; B, Ch. 2.1, 63-139. Evans Lectures 24 and 25. Carreira: Ch. 4, p.103-153. Bruckner, Ch. 13.3, p. 558-565.