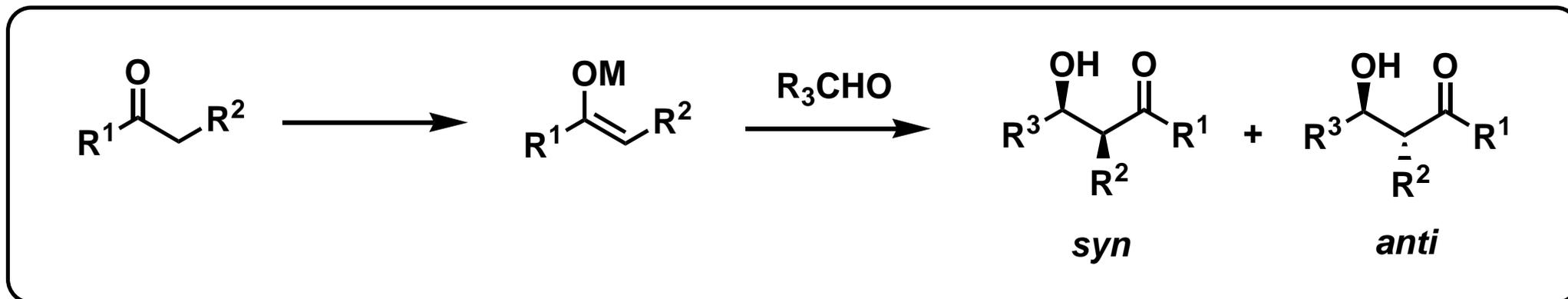


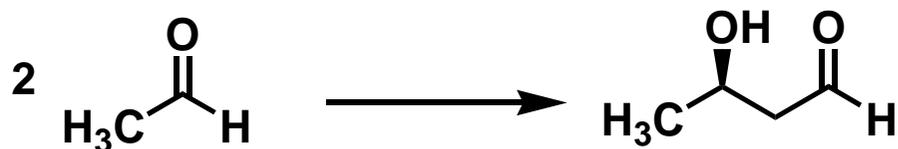
# Utilisation d'imides chirales pour les réactions d'aldolisation asymétriques

« Aldolisation d'Evans »

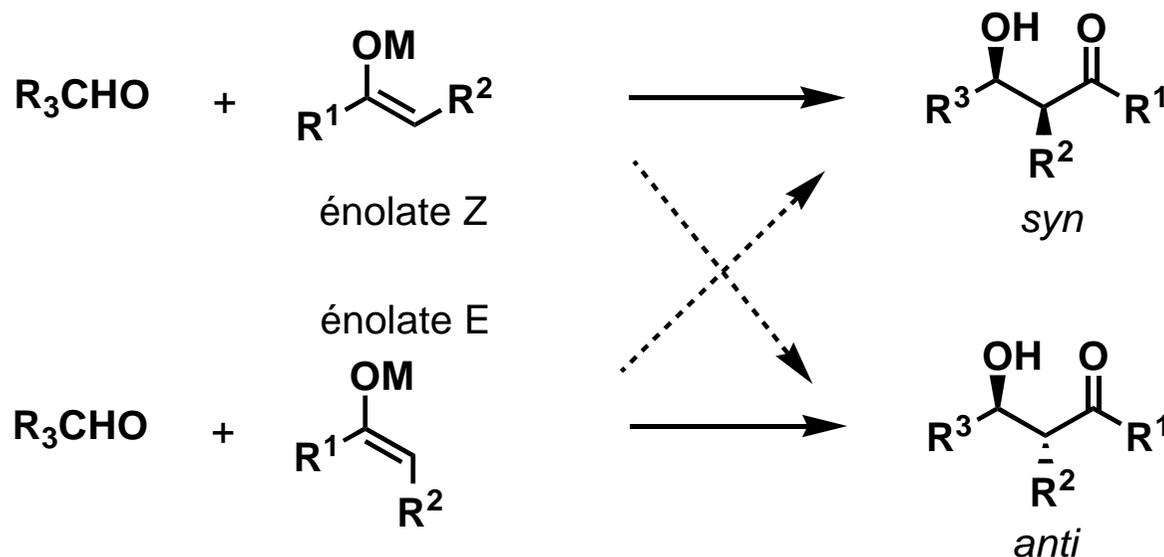
## I. Généralités



La réaction d'aldolisation fut découverte en 1872 par Aleksandr Porfir'evich Borodin qui le premier a observé la formation d'un aldol, le 3-hydroxybutanal, à partir de l'acétaldéhyde sous l'influence d'un catalyseur comme l'acide chlorhydrique ou de dichlorure de zinc.



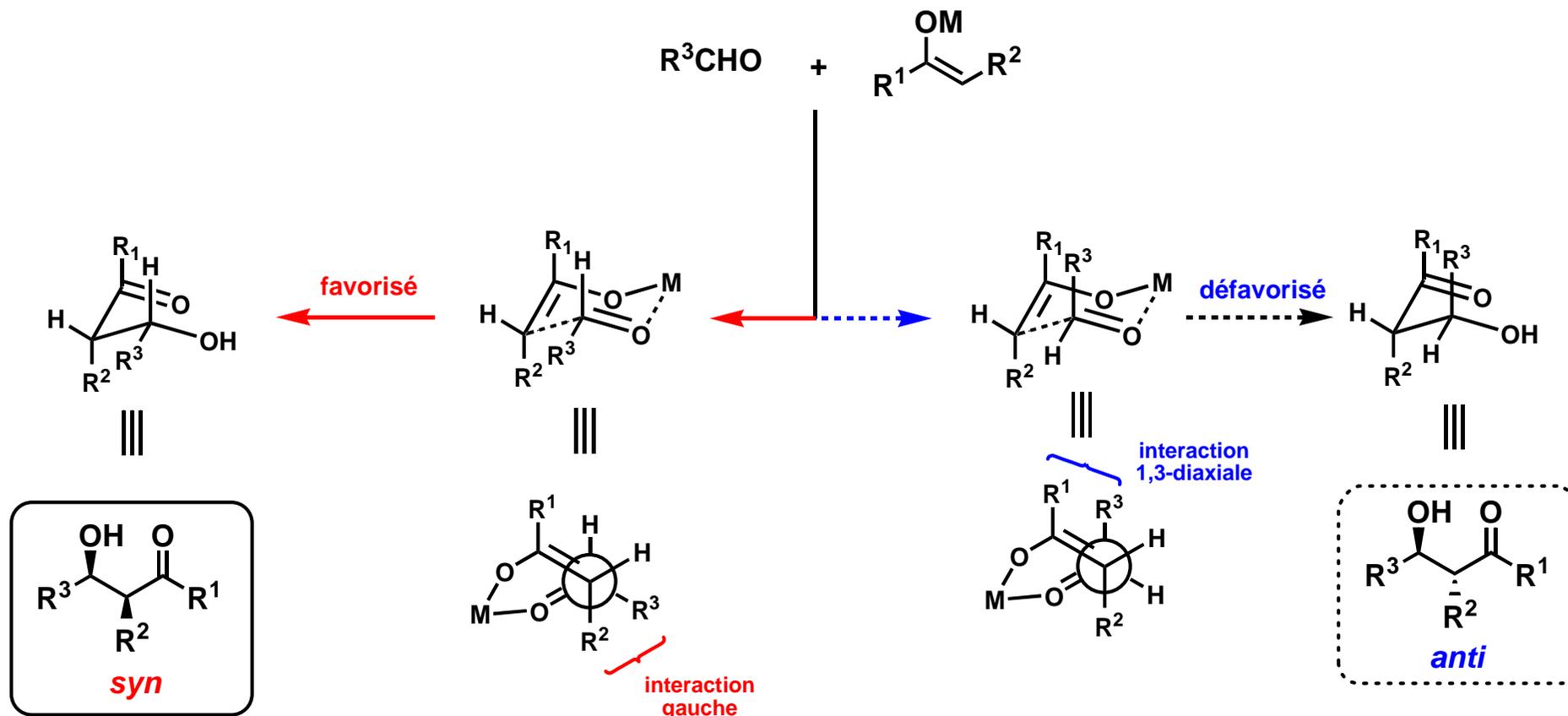
1. Les énolates (*Z*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation *syn* (énolates thermodynamiques)
2. Les énolates (*E*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation *anti* (énolates cinétiques)



- 3 La diastéréosélectivité est dépendante du métal. Ceci est attribuée à la longueur de la liaison M-O qui si elle est plus courte donne une interaction  $R^1/R^3$  plus importante
4. La diastéréosélectivité à partir d'énolates (*Z*) est plus grande qu'à partir d'énolates (*E*)

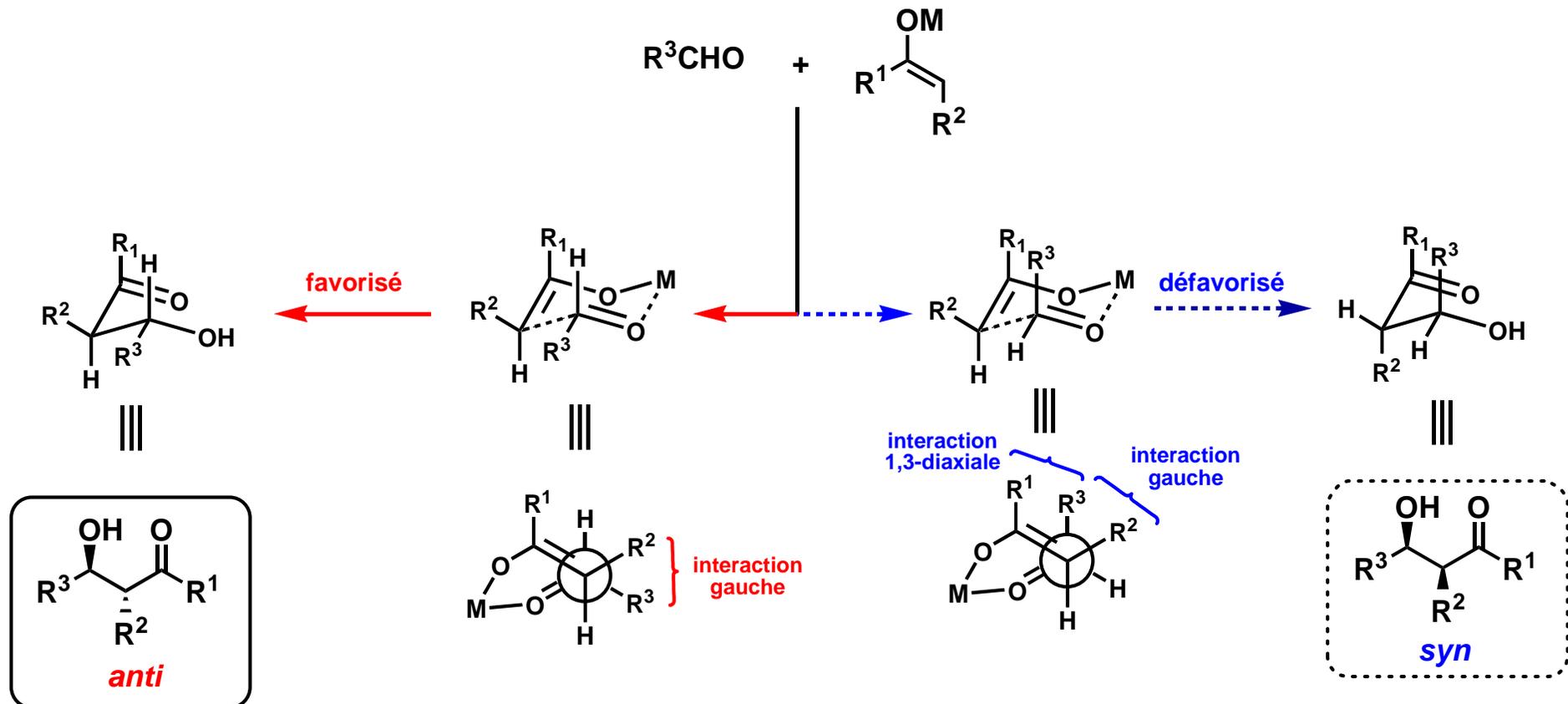
# 1- Les énolates (*Z*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation *syn* (énolates thermodynamiques)

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)

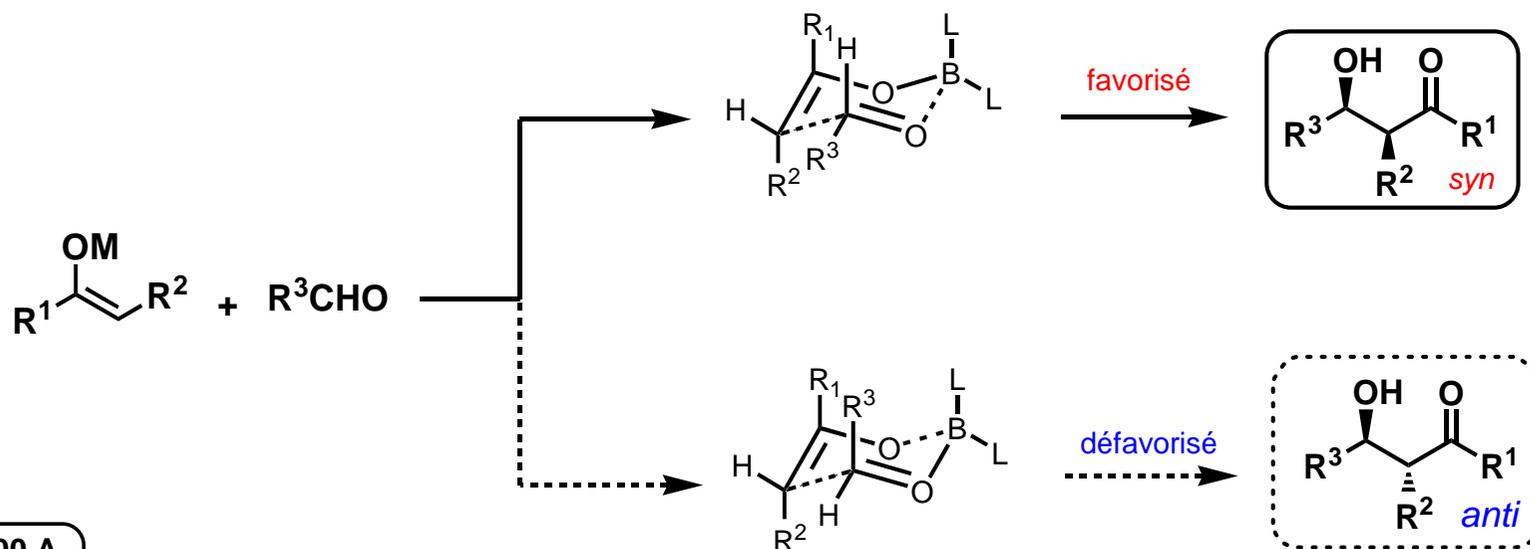
## 2. Les énolates (*E*) donnent majoritairement les produits d'aldolisation anti (énolates cinétiques)



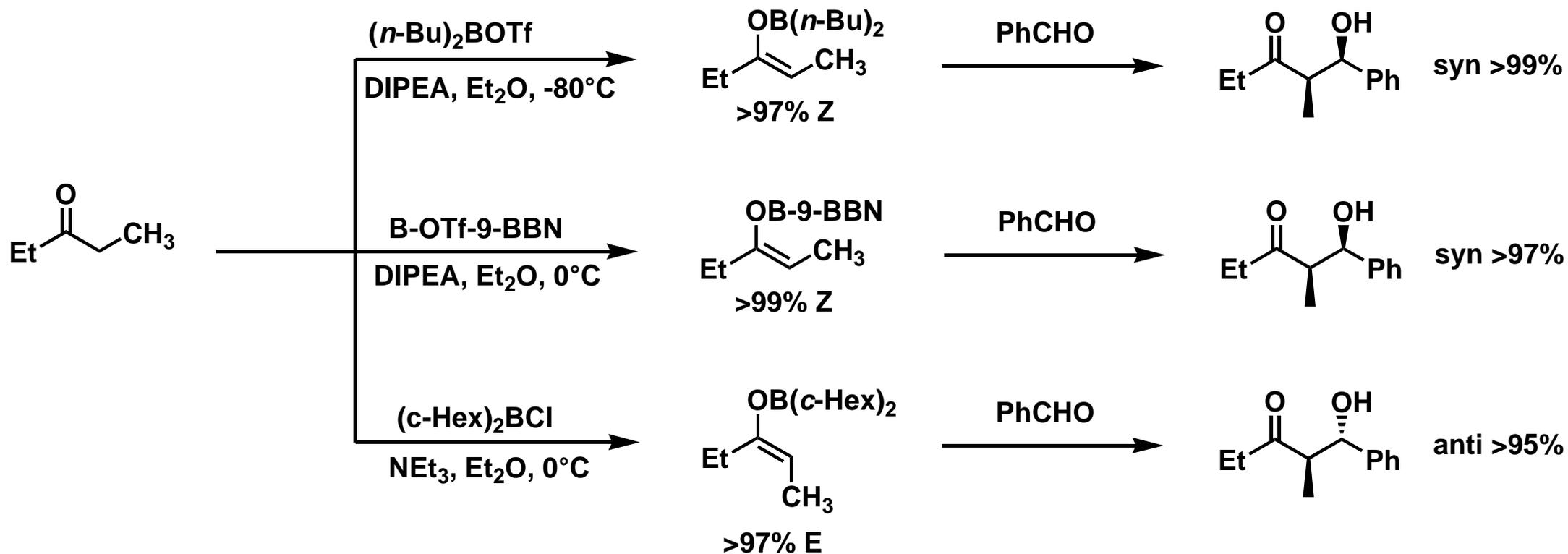
### 3. La diastéréosélectivité est dépendante du métal.

Ceci est attribué à la longueur de la liaison Metal-Oxygène.

Si elle est plus courte elle donne une interaction  $R^1 / R^3$  plus importante

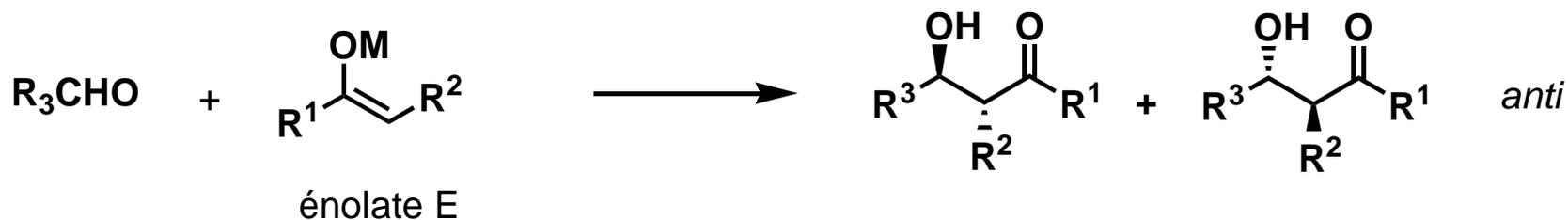
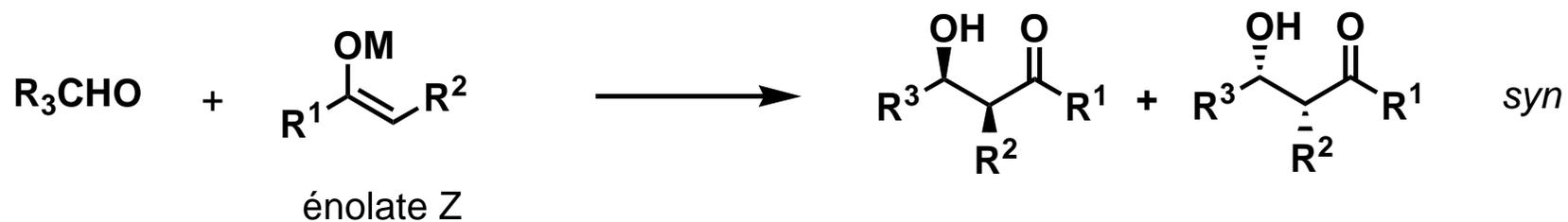


Li-O	1.92-2.00 A
Mg-O	2.01-2.03 A
Zn-O	1.92-2.16 A
Al-O	1.92 A
<b>B-O</b>	<b>1.36-1.47 A</b>
Ti-O	1.62-1.73 A
Zr-O	2.15 A

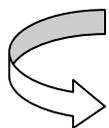
II. Préparation des énolates (E) et (Z) du Bore

Evans, JACS 1979, 6120

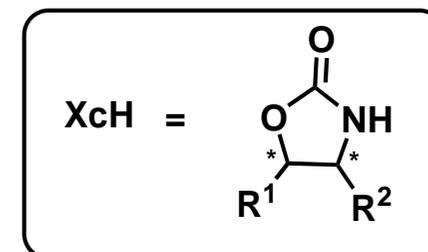
Brown, JACS 1989, 3441

III. Induction asymétrique

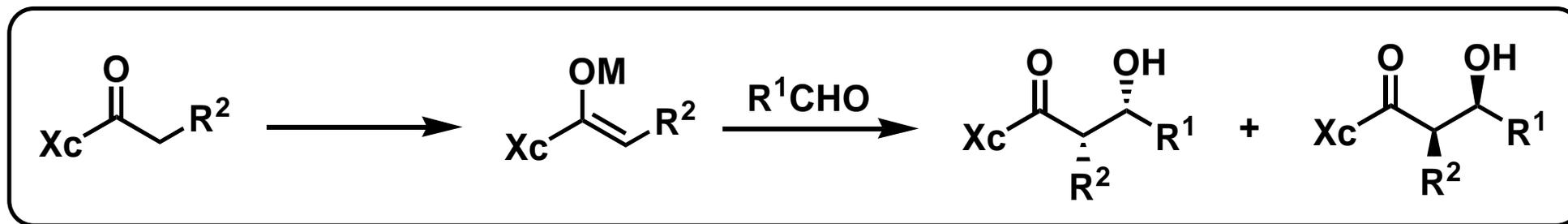
Comment rendre la réaction énantiosélective ?



Utilisation d'une copule chirale : aldolisation d'Evans



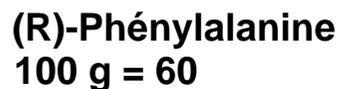
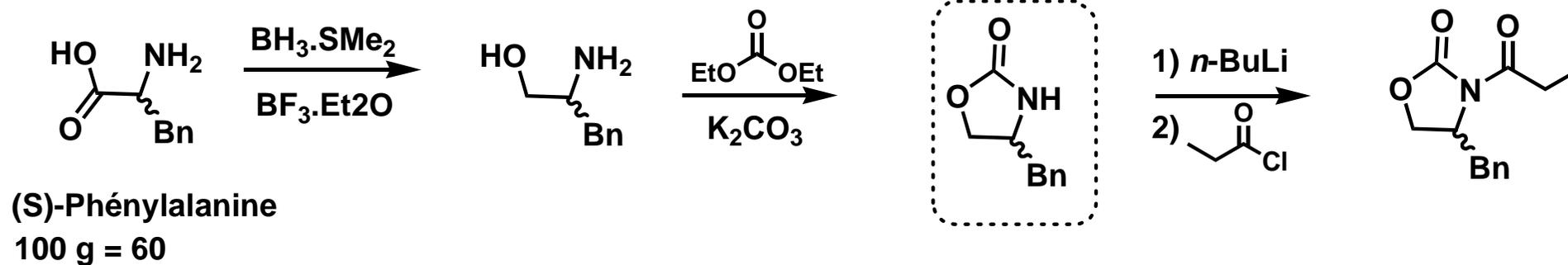
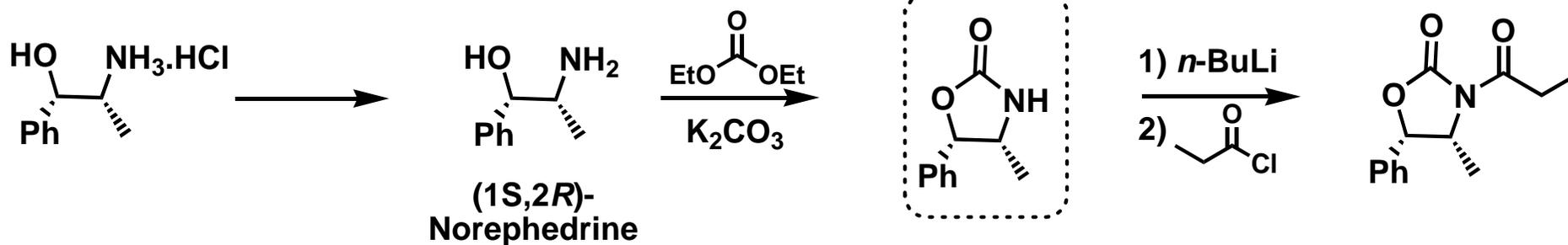
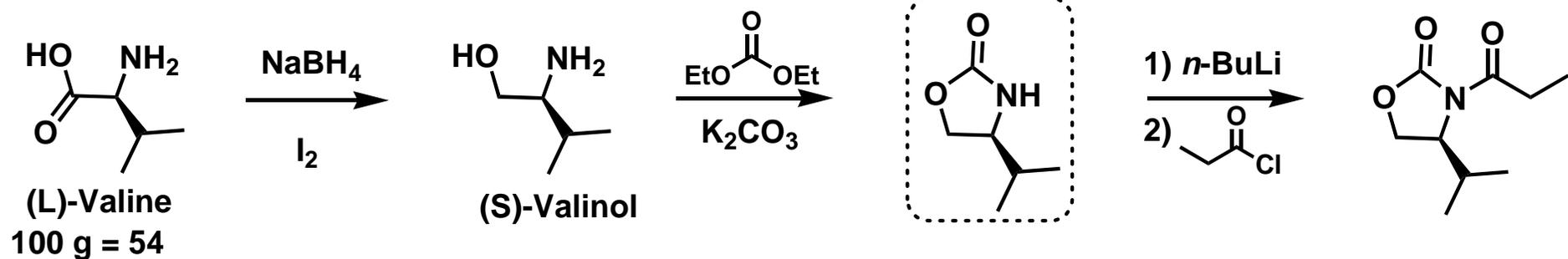
*III.1. Principe Général :* Utilisation d'un auxiliaire chiral Xc pour induire l'énantiosélectivité.



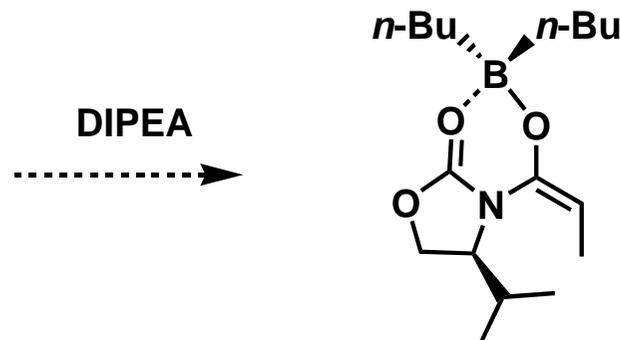
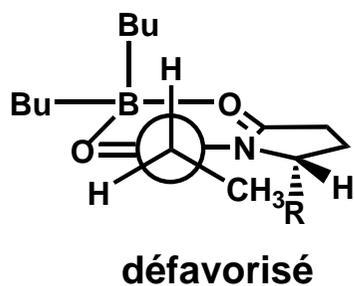
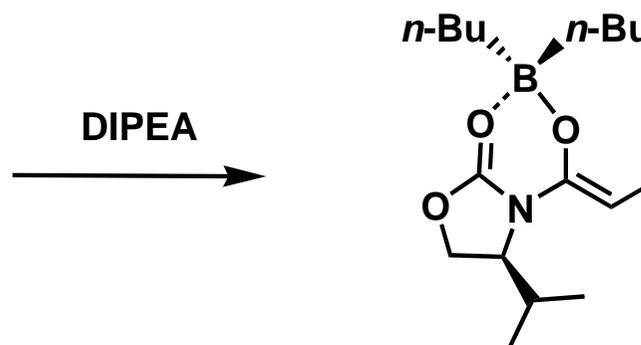
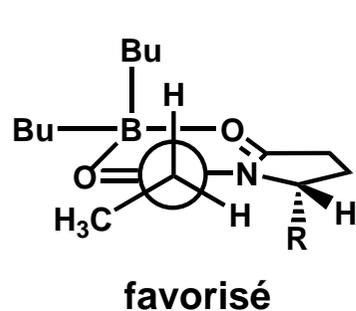
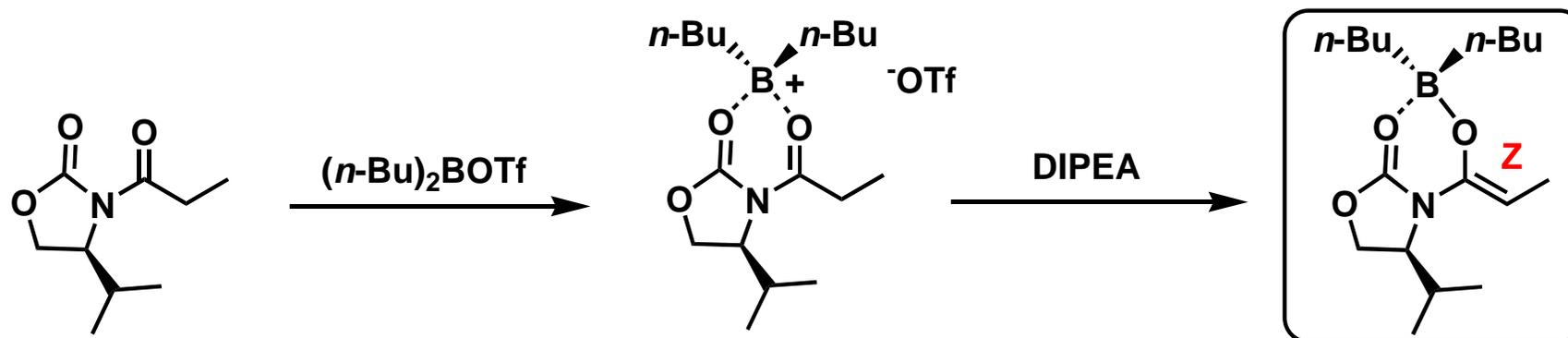
A quels critères doit répondre cet auxiliaire chiral :

- énylation stéréosélective
- aldolisation diastéréosélective
- coupure aisée de la couple chiral avec un minimum de racémisation

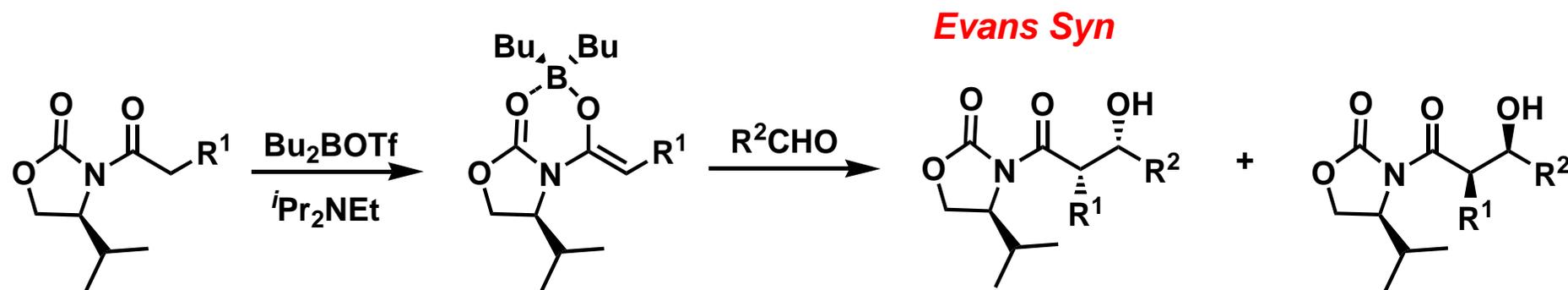
## III.2. auxiliaires chiraux : oxazolidinones (imide)



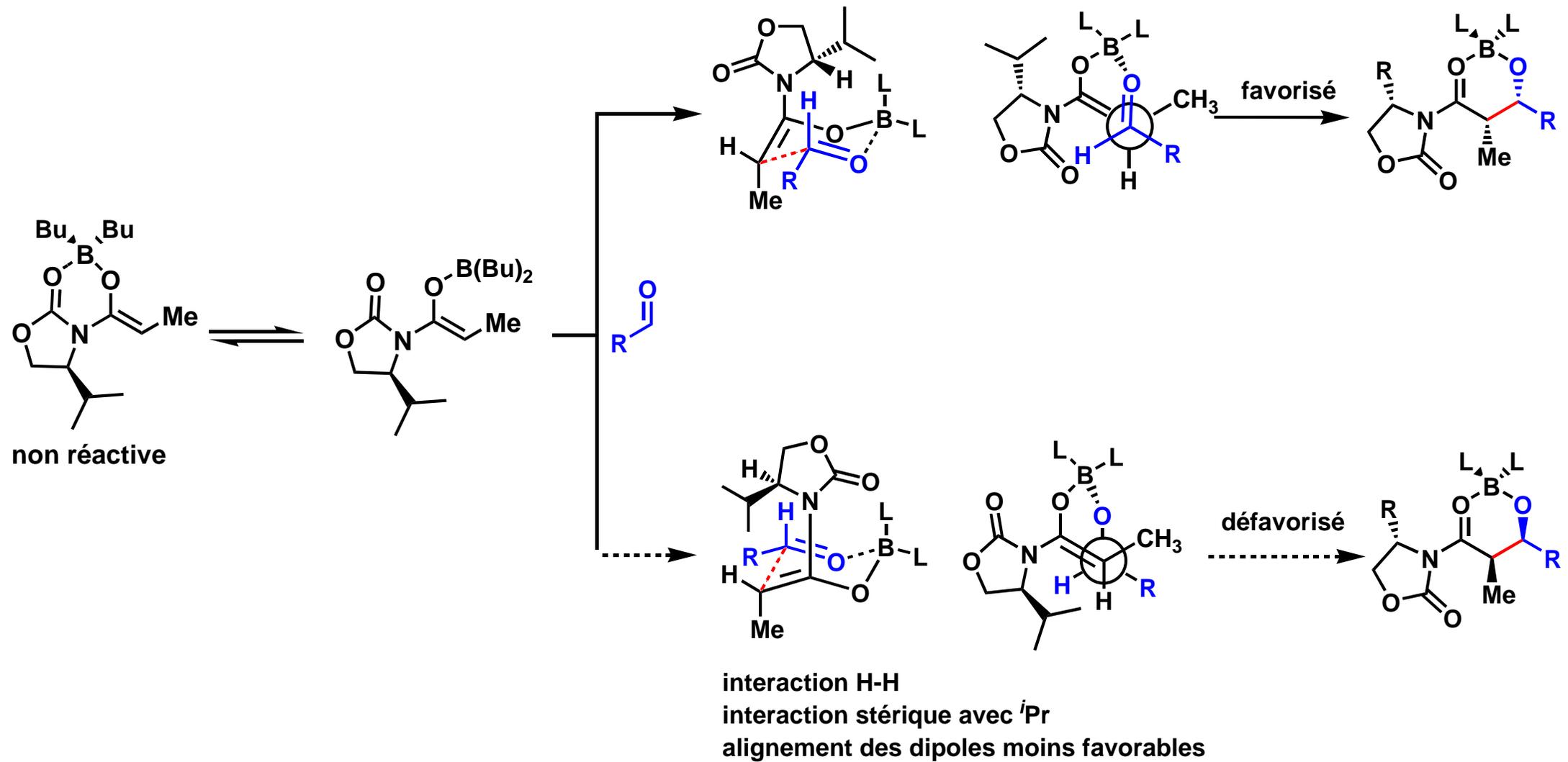
### III.3. Préparation (Z)-sélective des énolates de bore à partir des acyles Oxazolidinones d'Evans



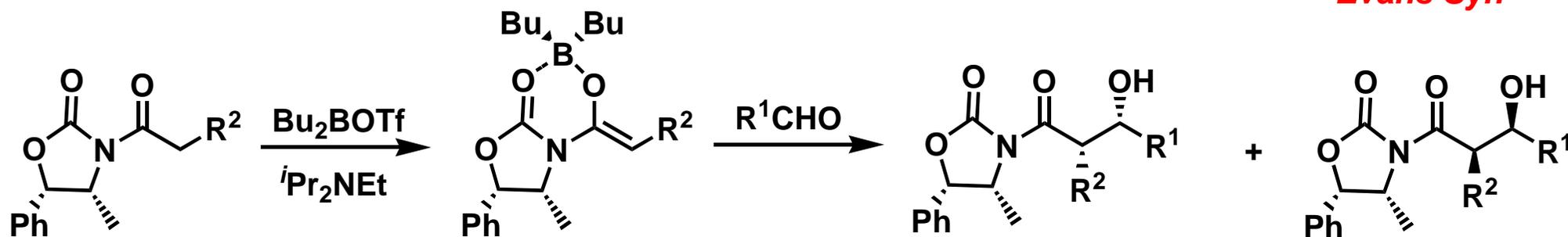
## III.4. Résultats expérimentaux



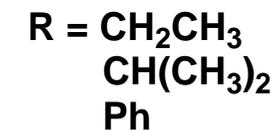
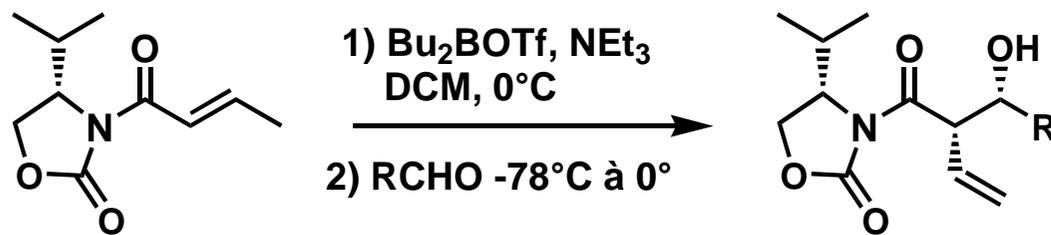
Si R <sup>1</sup> = Me	R <sup>2</sup> = Bu	99.3	0.7
	R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr	99.8	0.2
	R <sup>2</sup> = Ph	>99.8	<0.2
Si R <sup>1</sup> = H	R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr	52	48
	R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	72	28
Si R <sup>1</sup> = SMe	R <sup>2</sup> = Bu	98.9	1.1
	R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr	98.4	1.6
	R <sup>2</sup> = Ph	92.4	7.6
	R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	99.6	0.4



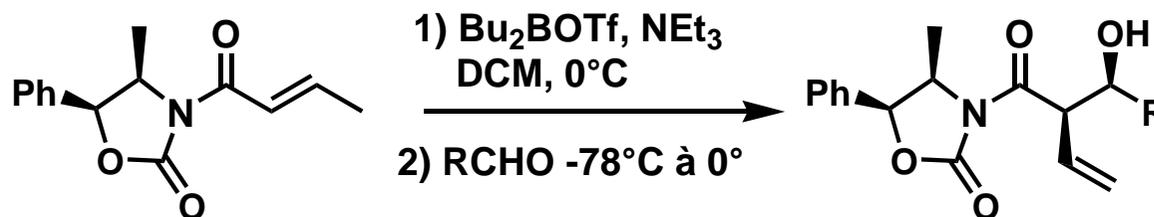
## III.5. résultats expérimentaux avec l'autre auxiliaire chiral

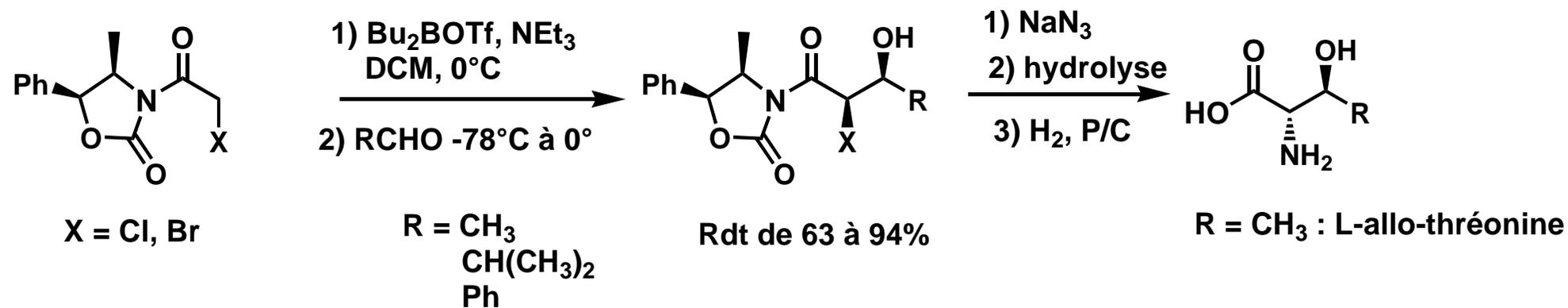
**Evans Syn**

$\text{R}^1 = \text{Bu}$	<0.2	>99.8
$\text{R}^1 = i\text{Pr}$	<0.2	>99.8
$\text{R}^1 = \text{Ph}$	<0.2	>99.8

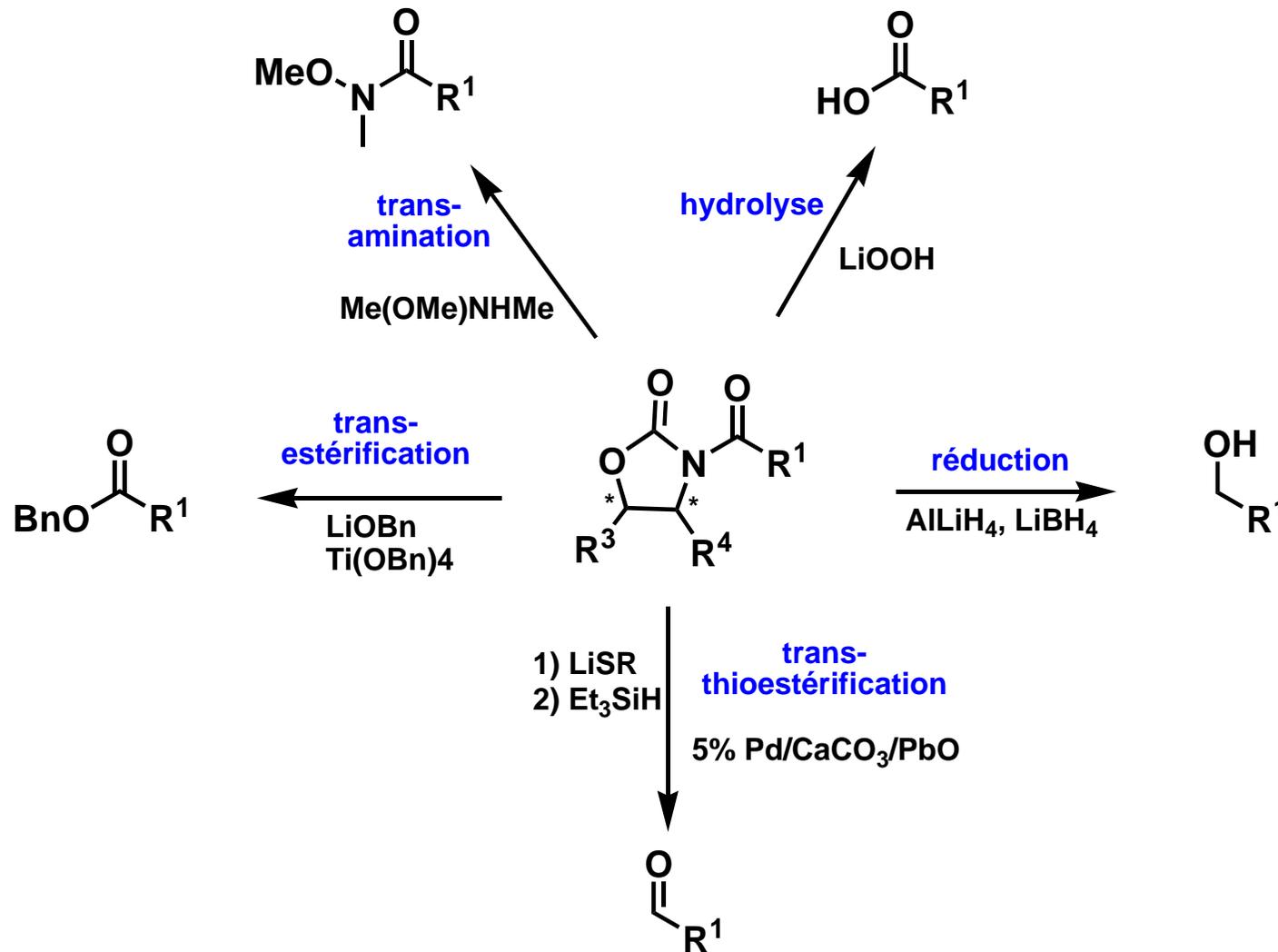
IV. Réaction d'aldolisation avec des imides crotonates chirales : Evans Syn

Rdt de 88 à 94%

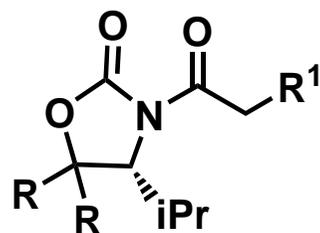
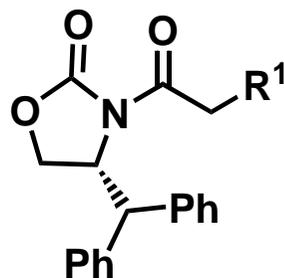


V. Synthèse d'anti- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acides : Evans Syn

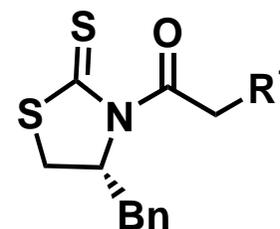
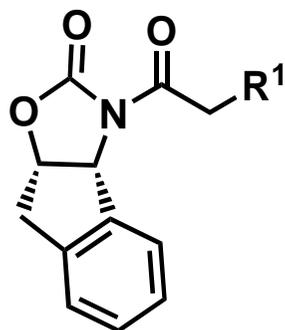
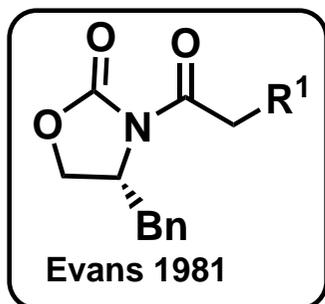
## VI. Clivage de l'auxiliaire Chiral



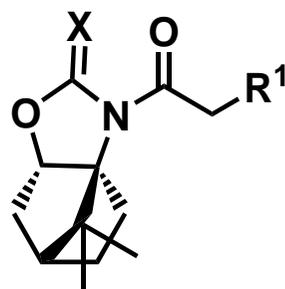
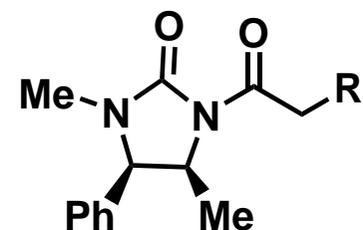
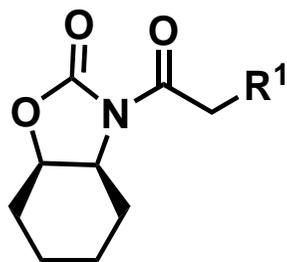
## VI. autres auxiliaires chiraux

Seebach (1998)  
Davies (1999)

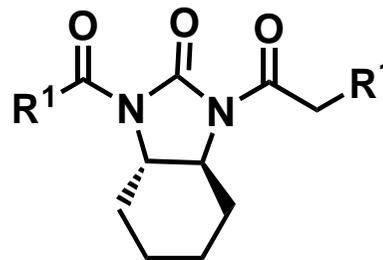
Sibi (1995)

Fujita/Nagao (1985)  
Crimmins (1997)

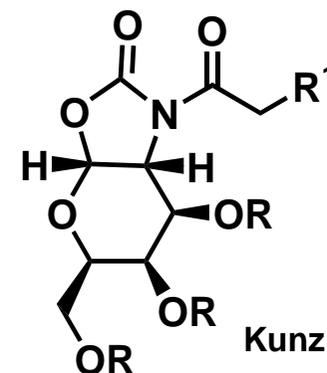
Ghosh (1998)

Yan (1995)  
X = S, OCardillo (1988)  
Roos (1991)

Parrodi (2001)

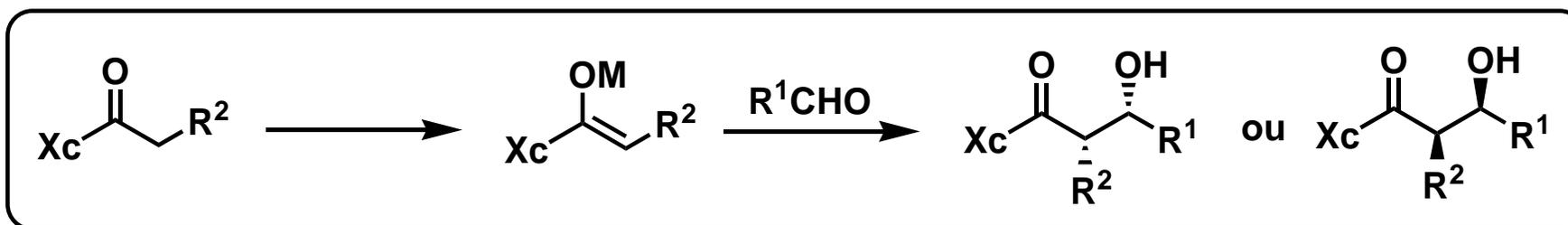


Davies (1991)

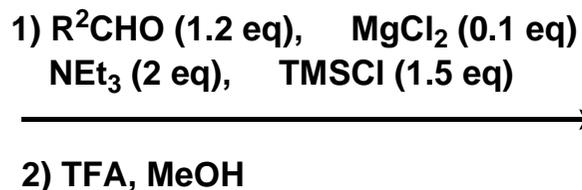
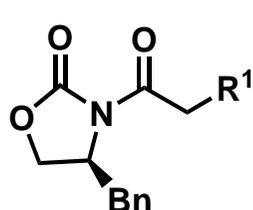


Kunz (1992)

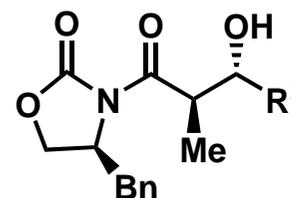
## VII. Réaction d'aldolisation avec une quantité catalytique de métal.



Comment réaliser des Anti aldol à partir d'énolates (Z) ?



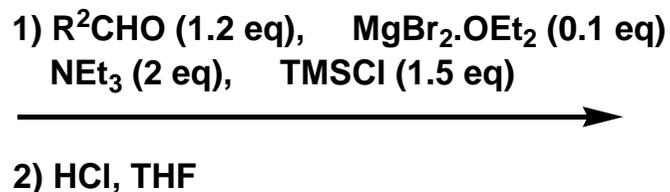
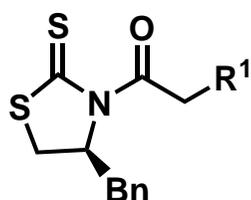
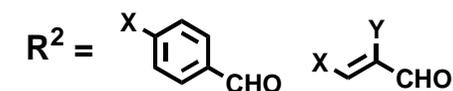
**Non-Evans Anti**



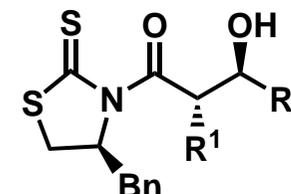
dr = 7:1 à 32:1

Rdt (%) = 71-91

R<sup>1</sup> = Me, Et, CH<sub>2</sub>i-Pr, Bn, Allyl



**Evans Anti**

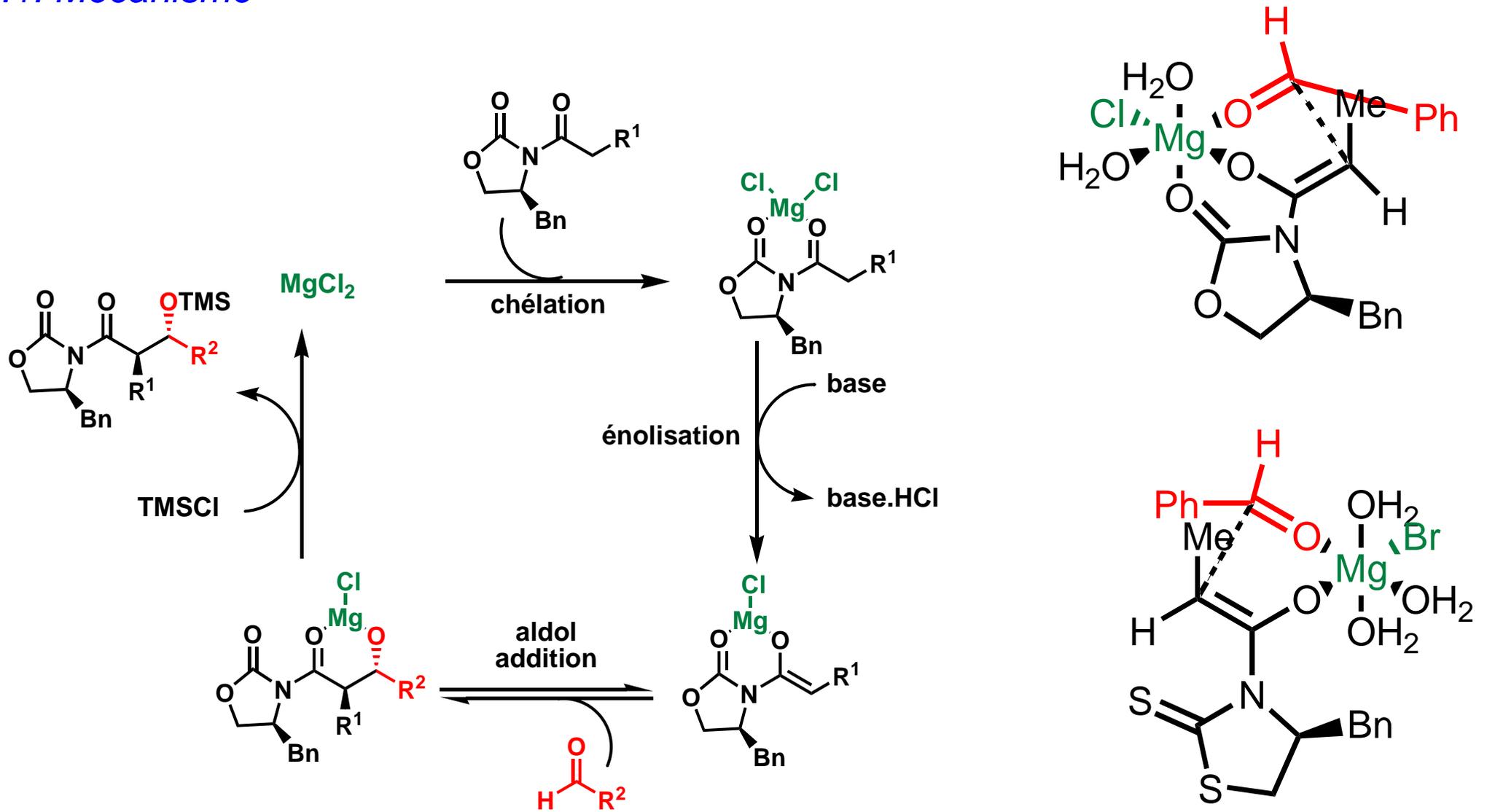


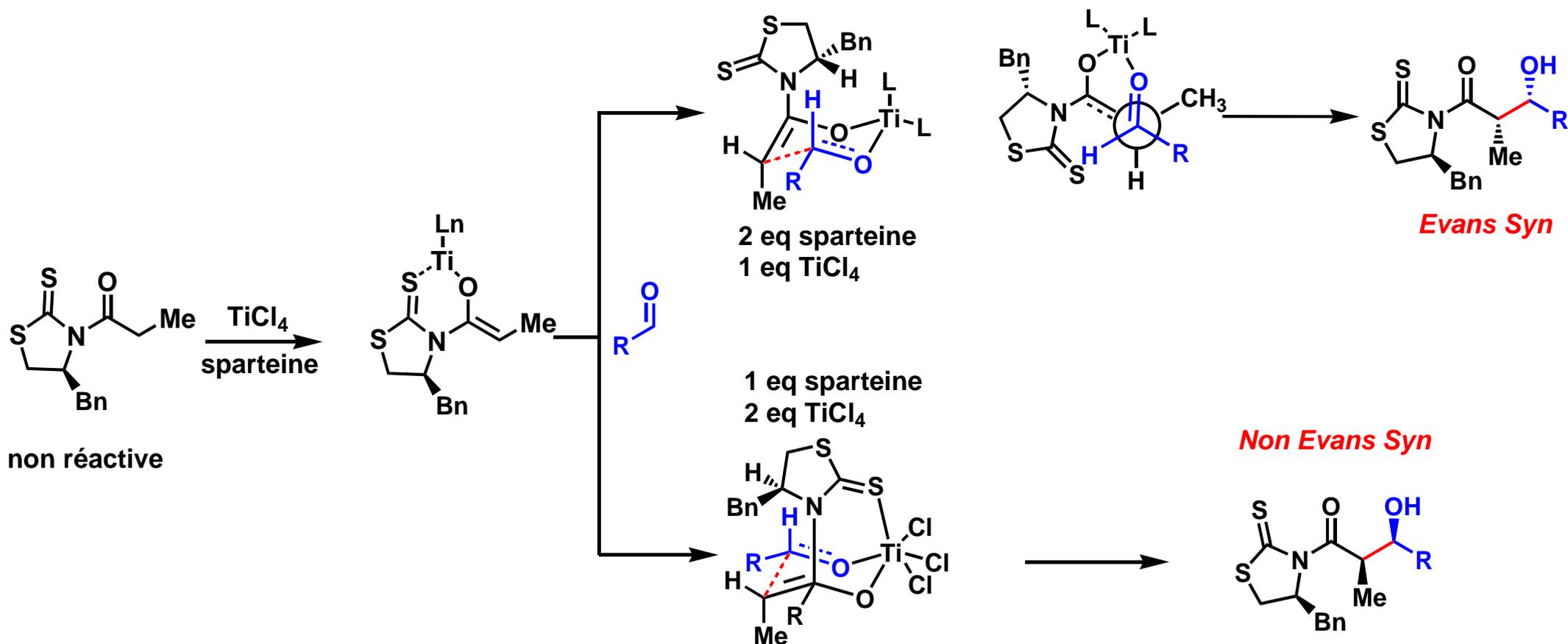
dr = 7:1 à 19:1

rdt (%) = 56 à 93

Evans, JACS 2002, 392

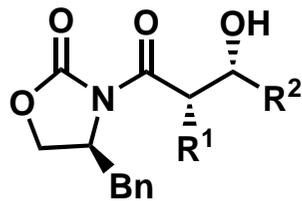
## VII.1. Mécanisme



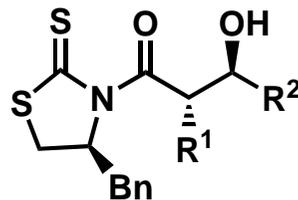
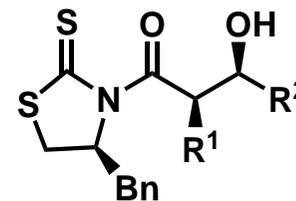
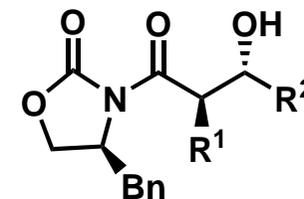
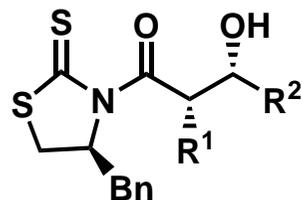
VIII. Réaction d'aldolisation *Syn* stéréodivergente de Crimmins



## Résumé

*Evans Syn*

Boron aldol

*Evans Anti*MgBr<sub>2</sub>.OEt<sub>2</sub> aldol*Non-Evans Syn*2 eq. TiCl<sub>4</sub>  
1 eq sparteine*Non-Evans Anti*MgCl<sub>2</sub> aldol1 eq. TiCl<sub>4</sub>  
2.5 eq sparteine

**Conclusion :** outil largement exploité en synthèse totale  
 Réaction d'alkylation asymétrique  
 Réaction de Diels Alder asymétrique

