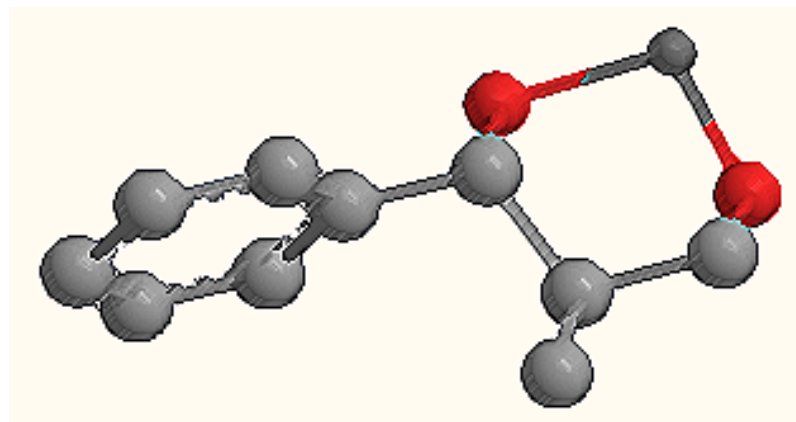


# Réaction d'aldolisation et réactions apparentées



# La réaction d'aldolisation

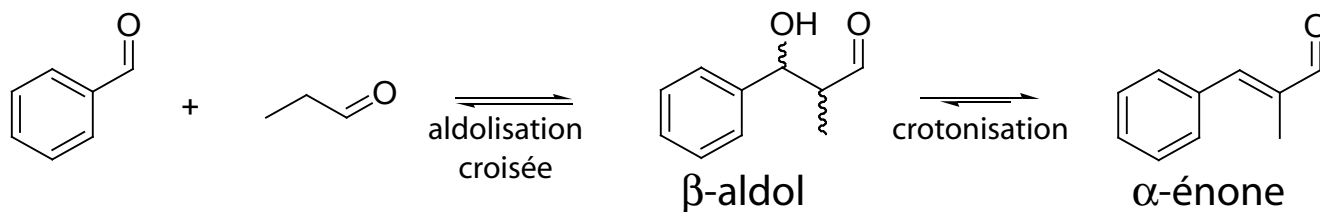
## Définition

Définitions *stricto-senso* et usage.

Aldolisation =>  $\beta$ -aldol

Crotonisation =>  $\alpha$ -énone

Exemple : aldolisation croisée



Formation de centres asymétriques (stéréosélectivité), chimiosélectivité, régiosélectivité : réaction couvrant les notions principales de la chimie organique.

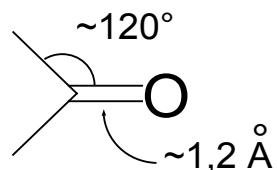
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

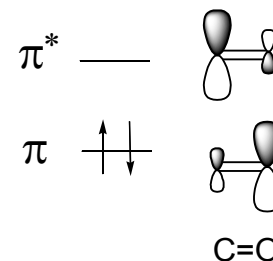
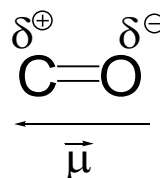
# La réaction d'aldolisation

## Composés carbonylés

Liaison C=O :



liaison  $\sigma$  et  $\pi$   
 $C_{sp^2}$  et  $O_{sp^2}$



Spectroscopie IR :  $\sigma$  (C=O)  $\sim 1720 \text{ cm}^{-1}$  (élongation)

RMN du proton :  $\delta \sim 10 \text{ ppm}$

$\delta \sim 2 \text{ ppm}$

RMN du carbone : aldéhyde  $\delta \sim 200 \text{ ppm}$   
cétone  $\delta \sim 205 \text{ ppm}$

Spectroscopie UV :  $n \rightarrow \pi^*$  (interdite)  
 $\pi \rightarrow \pi^*$

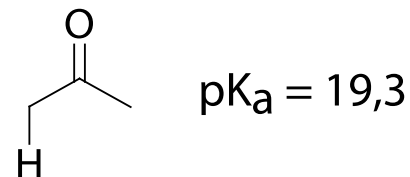
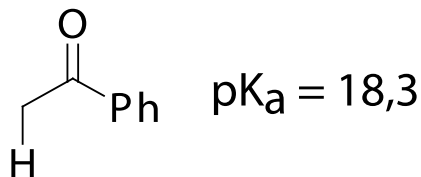
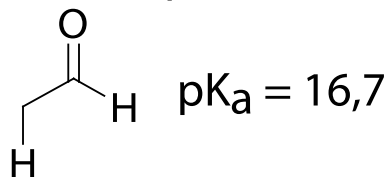
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

# La réaction d'aldolisation

## Composés carbonylés

Acidité de proton en  $\alpha$  :



Ceci vient de la stabilisation des bases conjuguées, les **énolates**, par effet mésomère attracteur de la fonction carbonyle.

	H-C-EWG	H-C $\begin{cases} \text{EWG} \\ \text{EWG} \end{cases}$
<chem>C([H])([H])NO2</chem>	10,2	3,6
<chem>C([H])([H])C=O</chem>	16	5
<chem>C([H])([H])C(=O)Alk</chem>	19,2	9
<chem>C([H])([H])C(=O)OC</chem>	24,5	13,3

mixte :  $\sim 11$

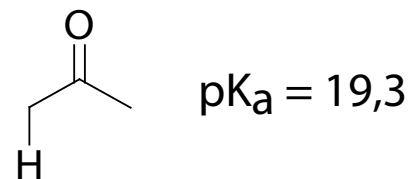
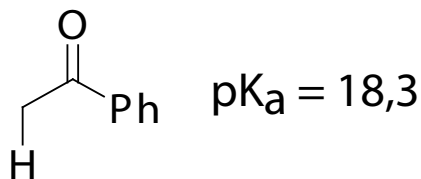
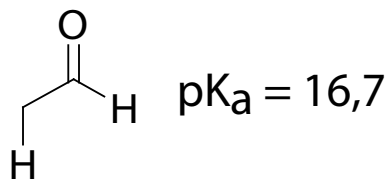
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

# La réaction d'aldolisation

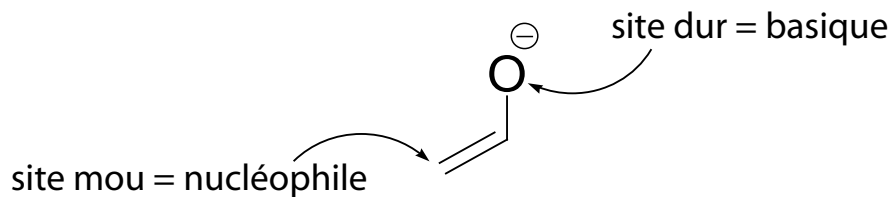
## Composés carbonylés

Acidité de proton en  $\alpha$  :



Ceci vient de la stabilisation des bases conjuguées, les **énolates**, par effet mésomère attracteur de la fonction carbonyle.

Réactivité des énolates :



école  
normale  
supérieure  
de lyon

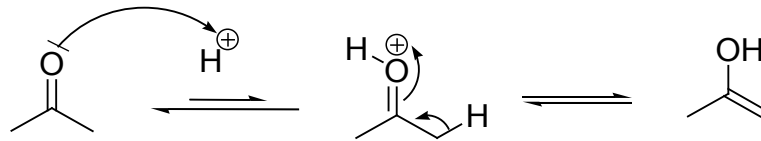
ENS  
LYON

# La réaction d'aldolisation

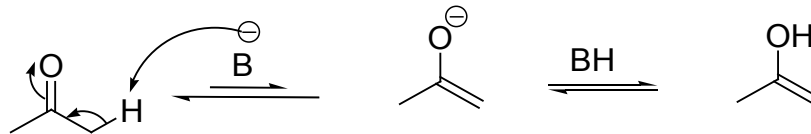
## Composés carbonylés

### Tautomérie céto-énolique :

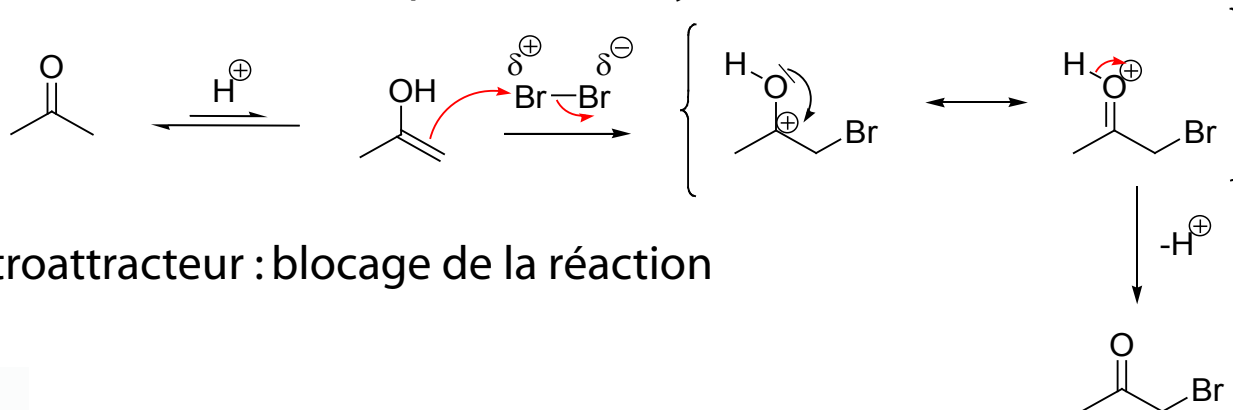
catalyse acide



catalyse basique



### Halogénéation en $\alpha$ des composés carbonylés :



Br électroattracteur : blocage de la réaction

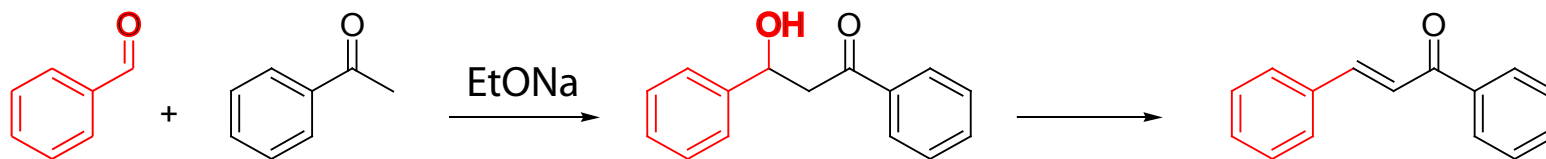
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# La réaction d'aldolisation

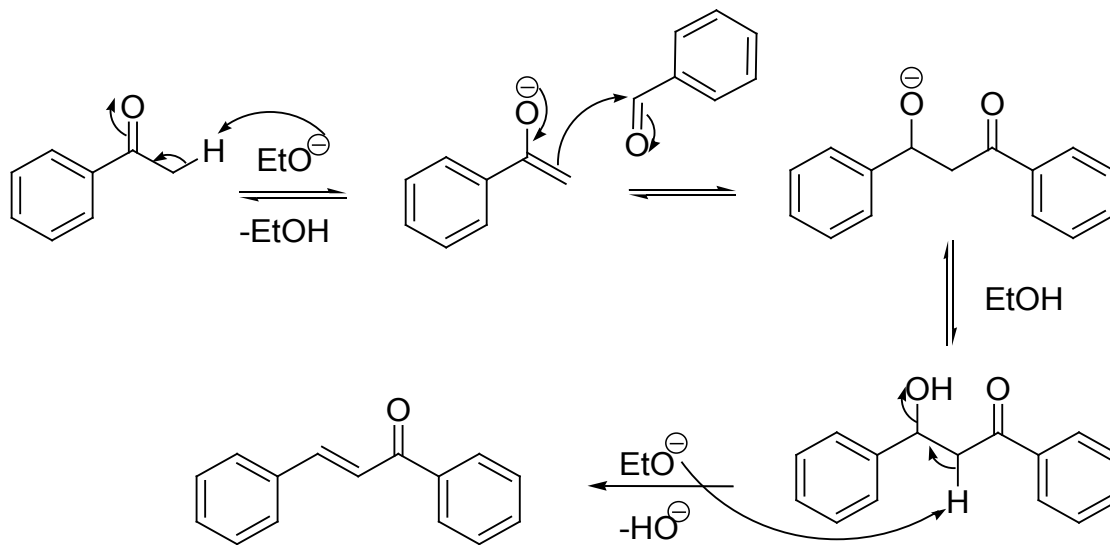
## Etude de la réaction

Etude cinétique :



Etape cinétiquement déterminante : attaque de l'ion énolate.

Mécanisme :



école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON


# La réaction d'aldolisation

## Etude de la réaction

L'attaque de l'énolate se fait sur l'aldéhyde plutôt que sur la cétone ?

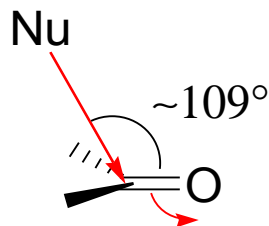
=> étape importante car cinétiquement déterminante

=> aldéhyde plus réactif avec les nucléophiles :  $R^1-C(=O)-R^2 + NaBH_4$

$R^1/R^2$	Ph/H	Ph/Ph	Ph/Me	Me/Me	
k	12400	1,9	2,0	15,1	264

=> La BV de l'aldéhyde ( $\pi^*$ ) est plus basse que celle de la cétone.

Mécanisme d'attaque : angle de *Düinitz-Burgi*



école  
normale  
supérieure  
de lyon

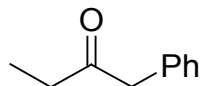
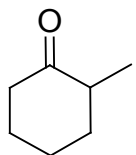
ENS  
LYON



# Sélectivités de l'aldolisation

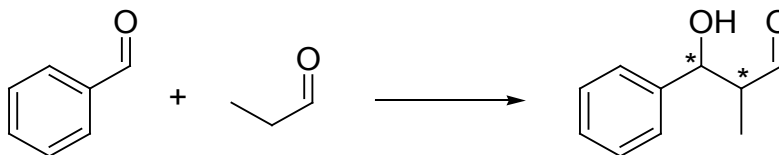
## Généralités

### Régiosélectivité :



formation de quel énolate ?

### Stéréosélectivité :



Formation de deux couples de diastéréoisomères *syn/anti* composé chacun de deux énantiomères => 4 stéréoisomères.

La réaction conduit-elle à des isomères de façon préférentielle ?

école  
normale  
supérieure  
de lyon

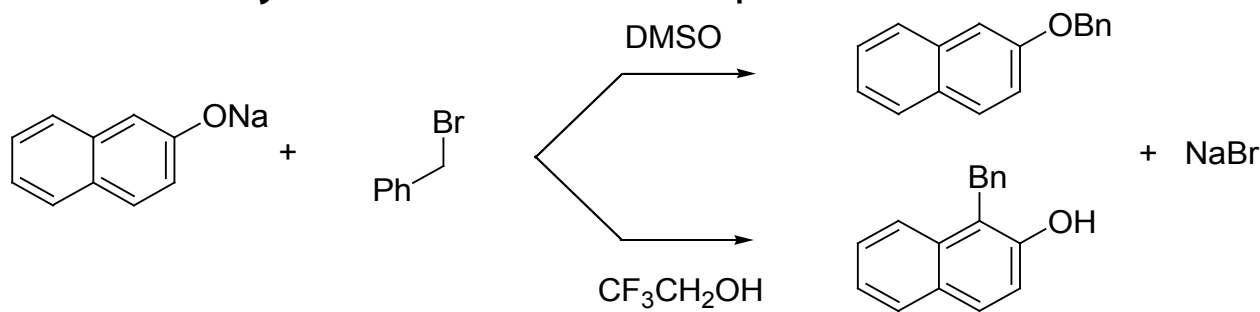
ENS  
LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Régiosélectivité

La régiosélectivité est dictée par le type de contrôle sous lequel a lieu la réaction : thermodynamique ou cinétique (de charge, orbitalaire ou/et stérique).

**Parenthèse : C/O alkylation** (contrôle cinétique)



DMSO : chélation spécifique de Na<sup>+</sup> ; l'oxygène porte seul la charge, c'est donc lui qui participe à la substitution nucléophile : contrôle de charge.

CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH : solvant polaire protique ; l'oxygène est protonné, c'est donc le carbone qui réagit (+ HSAB : mou/mou) : contrôle orbitalaire.

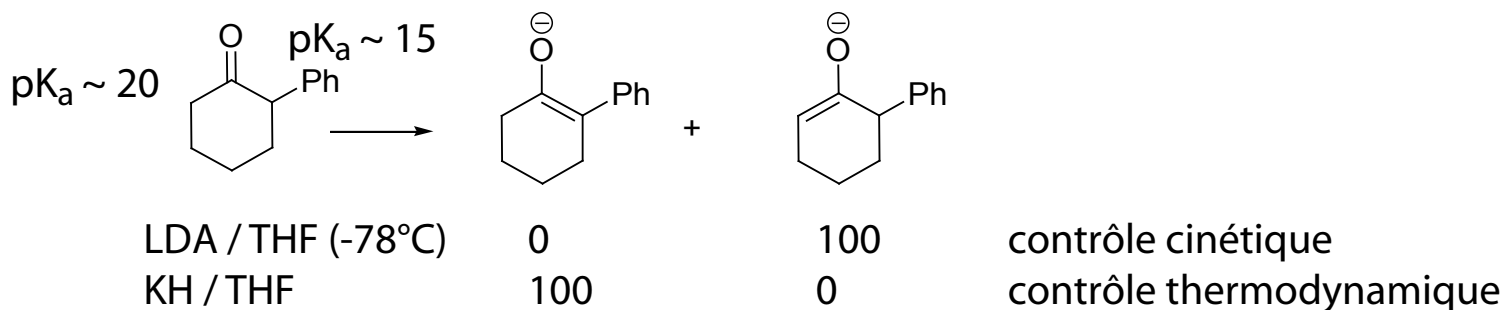
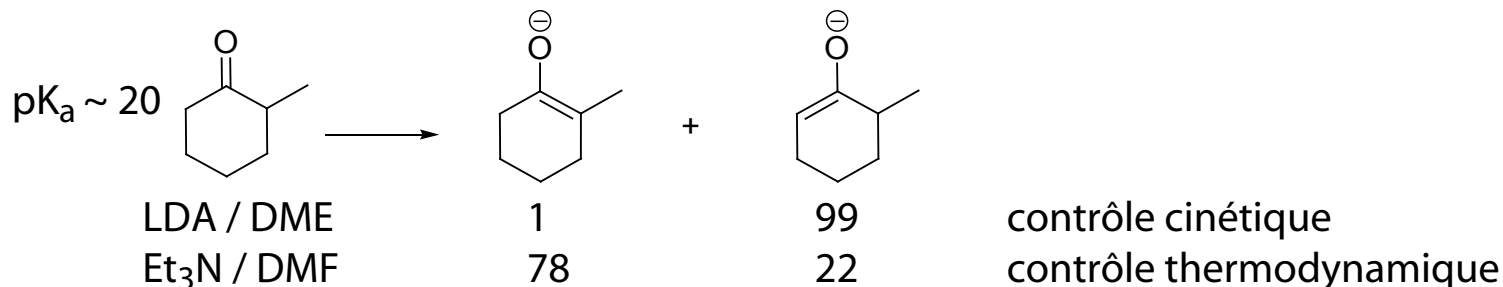
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Régiosélectivité

Formation de l'énolate :



Avec KH, il y a déprotonation en fonction des  $pK_a$  et équilibration s'il y a des traces de cétone (importance de l'introduction des réactifs).

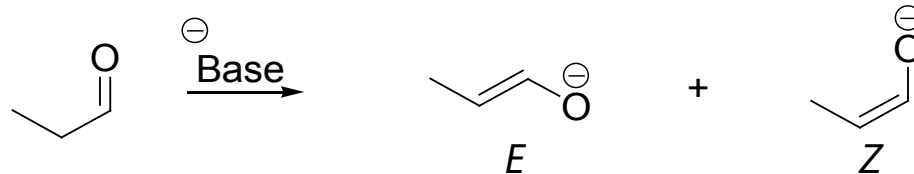
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

Formation de l'énolate : E ou Z ?



école  
normale  
supérieure  
de lyon

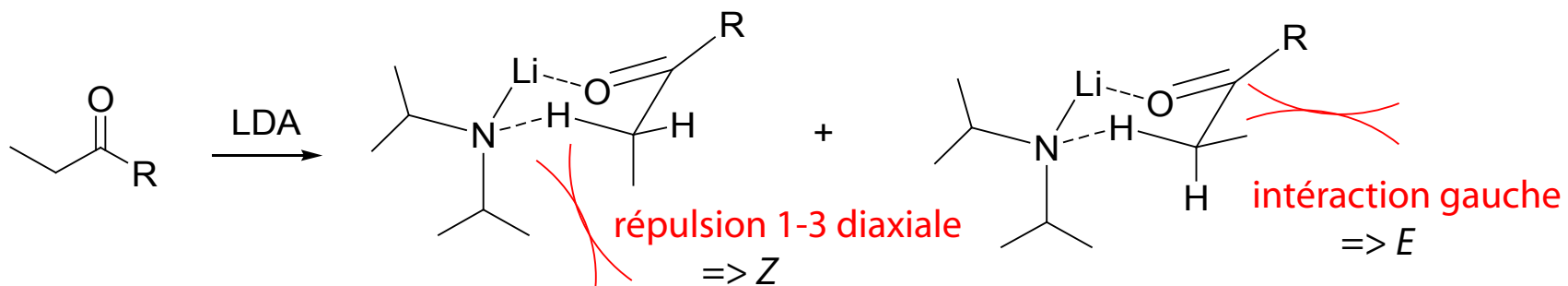
ENS LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

Cas des énolates de lithium :

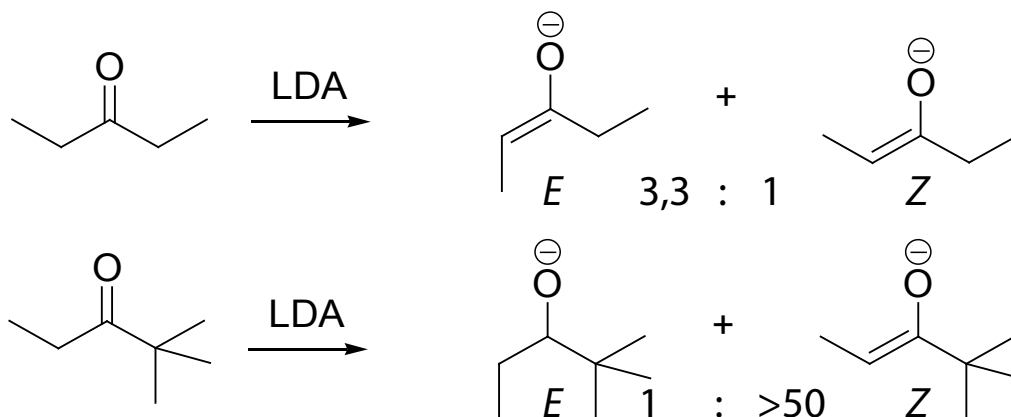
=> état de transition fermé à 6 centres : modèle de *Ireland*



Bilan : R volumineux  $\Rightarrow Z$

R petit  $\Rightarrow E$

Exemples :



école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

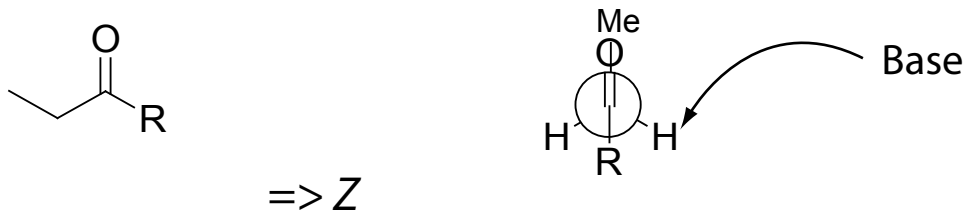
Cas sans métal chélatant : état de transition ouvert

=> agent complexant du lithium (TMEDA, HMPA, DMPU, etc)

=> autre métal (Na, K, etc)

Tout dépend alors de la conformation préférentielle du composé carbonyle.

En général éclipsé si R est volumineux :



On obtient des mélanges *Z/E* dans le cas des aldéhydes et cétones peu encombrées.

# Sélectivités de l'aldolisation

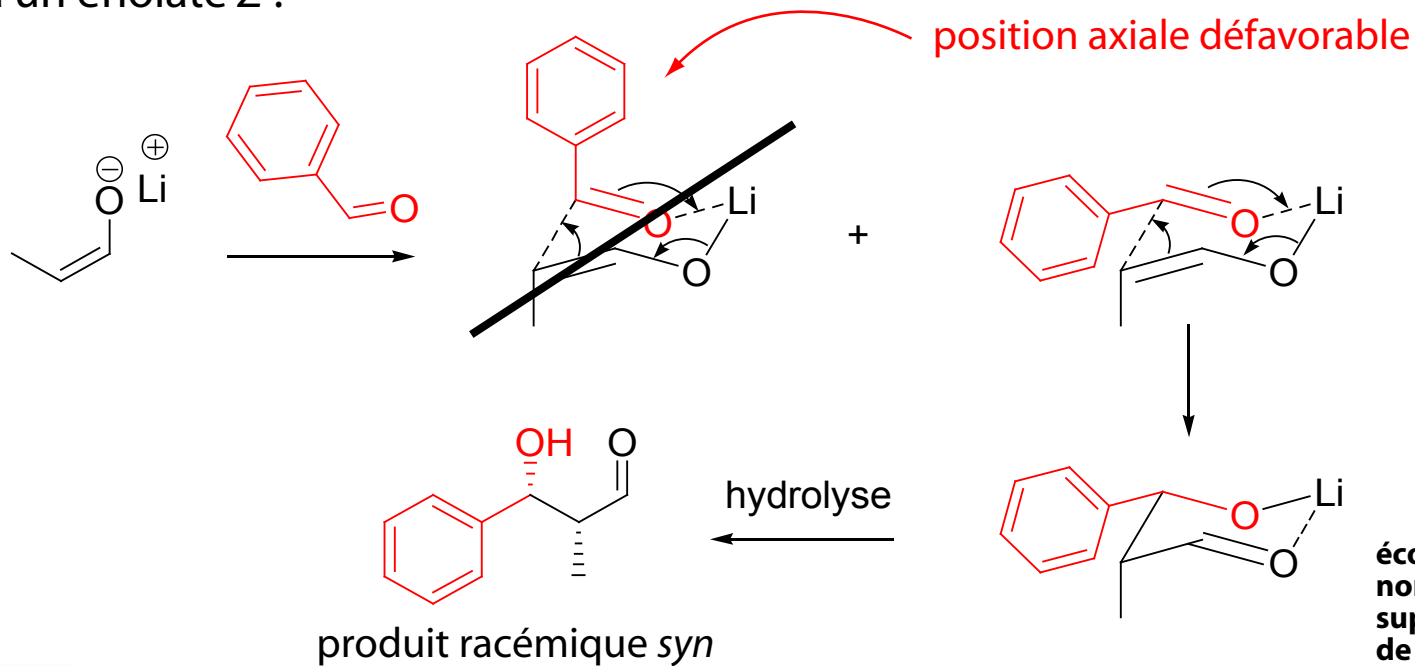
## Diastéréosélectivité

Réaction entre l'énolate et le composé carbonylé :

Présence d'une espèce chélatante ( $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{Li}^+$ , etc)

=> état de transition fermé : modèle de *Zimmermann-Traxler*

Cas d'un énolate Z :



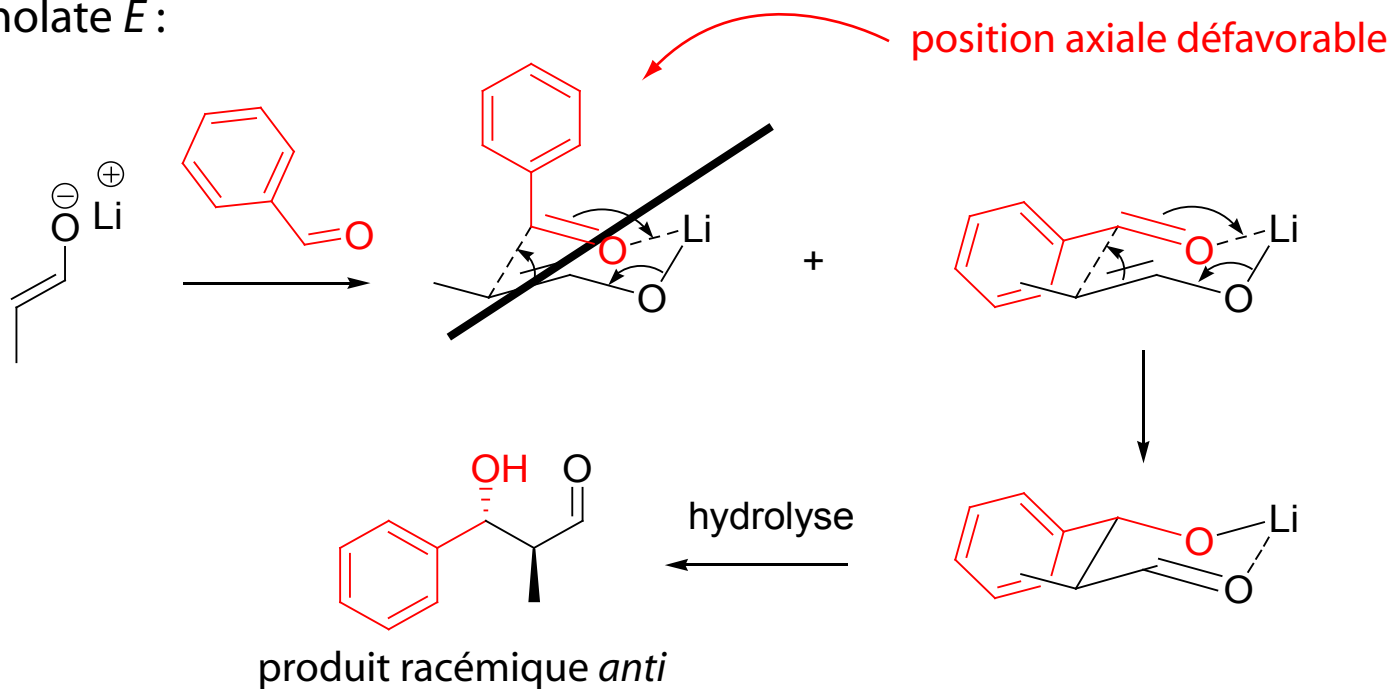
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

Cas d'un énolate *E* :



Enolate *Z* => produit *syn*

Enolate *E* => produit *anti*

=> **mécanisme diastéréospécifique**

école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON



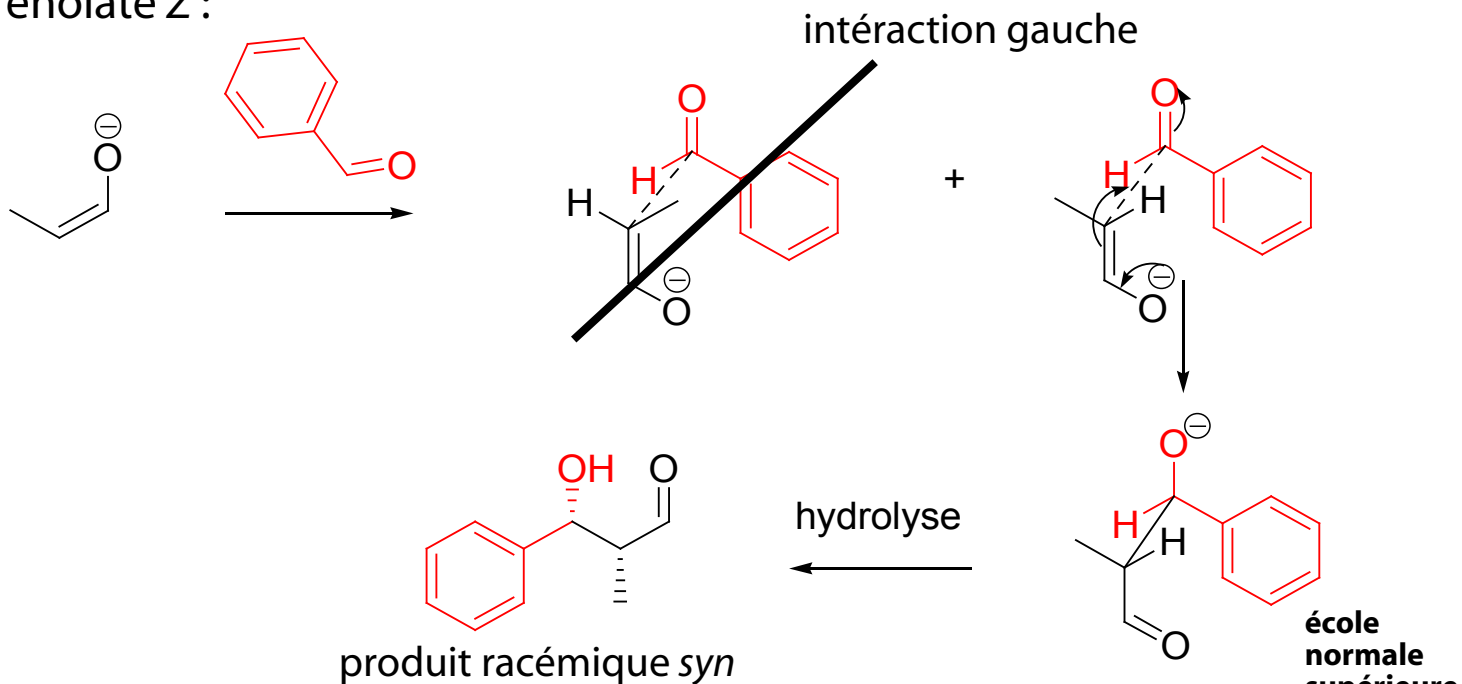
# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

Si absence d'espèce chélatante :

=> état de transition ouvert : modèle de *Yamamoto*

Cas d'un énolate Z :



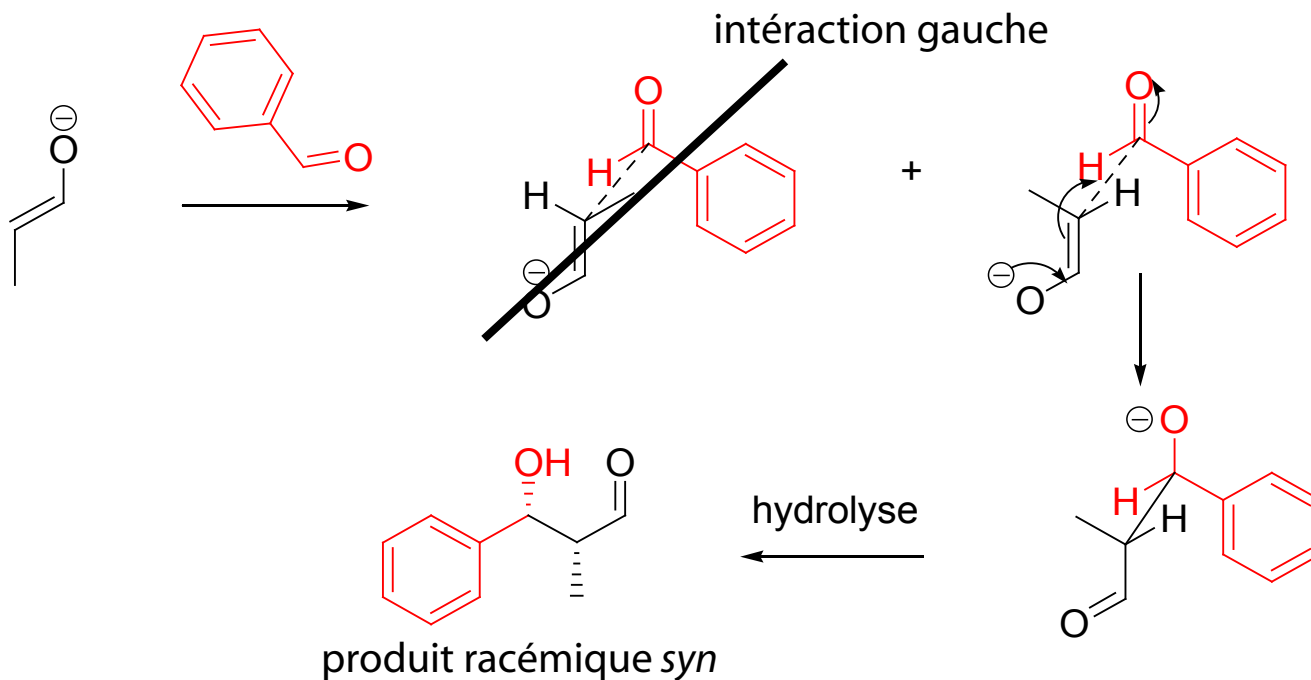
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# Sélectivités de l'aldolisation

## Diastéréosélectivité

Cas d'un énolate *E*:



Enolate *Z*  $\Rightarrow$  produit *syn*

Enolate *E*  $\Rightarrow$  produit *syn*

$\Rightarrow$  **mécanisme diastéreoconvergent**

école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

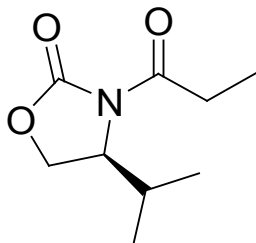
# Sélectivités de l'aldolisation

## Synthèse asymétrique

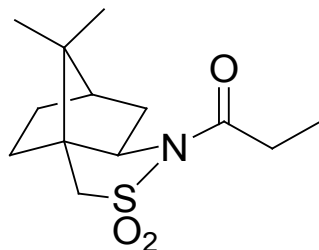
### Contrôle par le réactif :

=> utilisation de copules (unités facilement liées, puis éliminées) permettant de former des énolates chiraux.

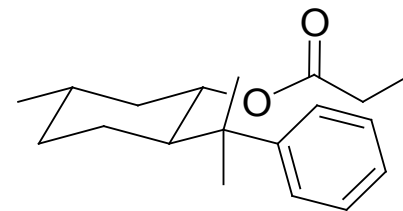
Quelques exemples :



oxazolidinones d'Evans



sultames d'Oppolzer



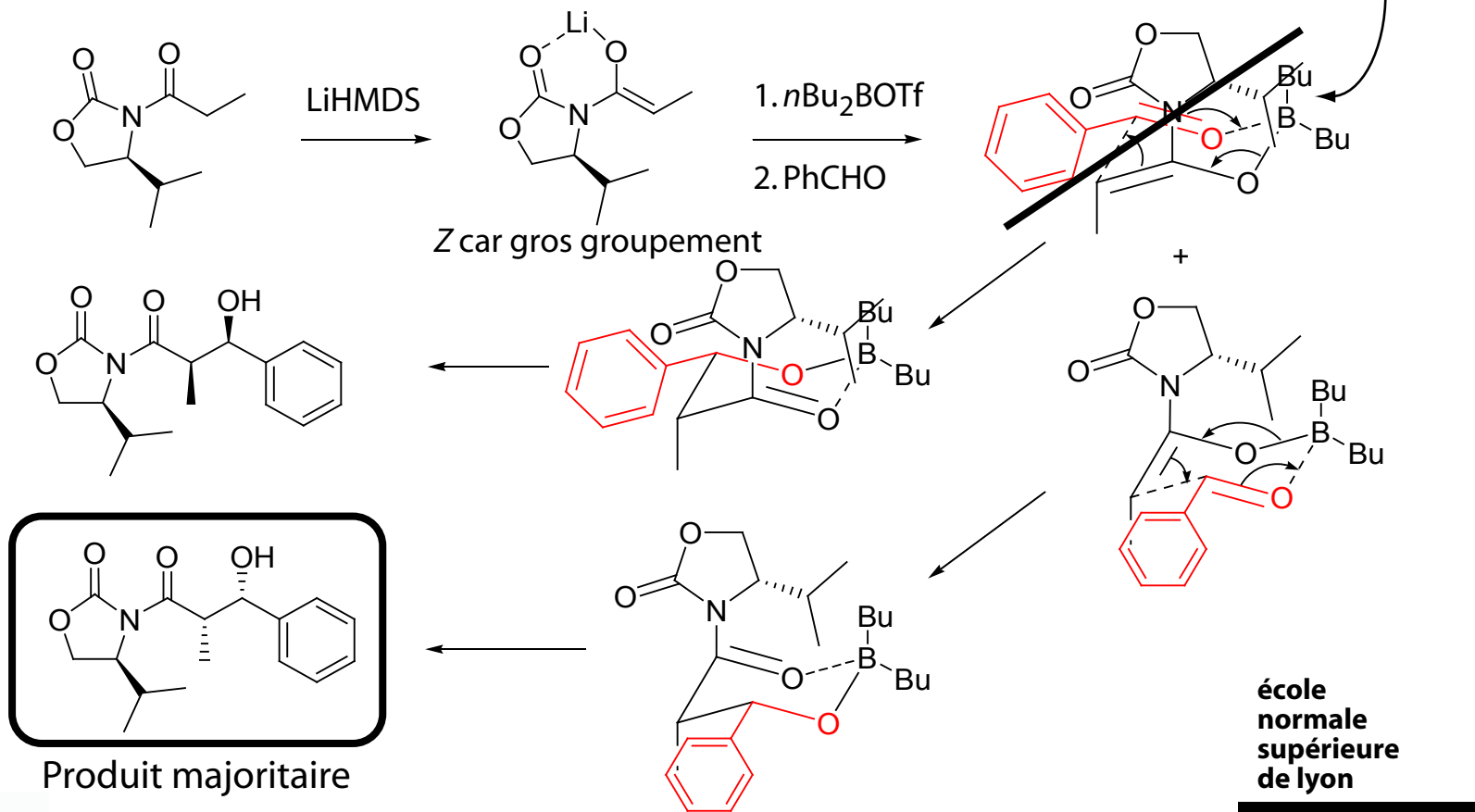
(-)-phényl-menthol

L'énolate ainsi formé est chiral : les deux faces de la fonction amide ou ester sont diastéréotopiques.

# Sélectivités de l'aldolisation

## Synthèse asymétrique

Contrôle par le réactif :



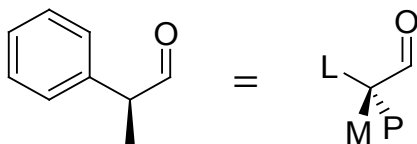
# Sélectivités de l'aldolisation

## Synthèse asymétrique

### Contrôle par le substrat :

On considère cette fois un composé carbonylé chiral, le centre asymétrique étant en position  $\alpha$  : modèles de *Felkin-Ahn* et *Cram*-chélate

*Felkin-Ahn* :

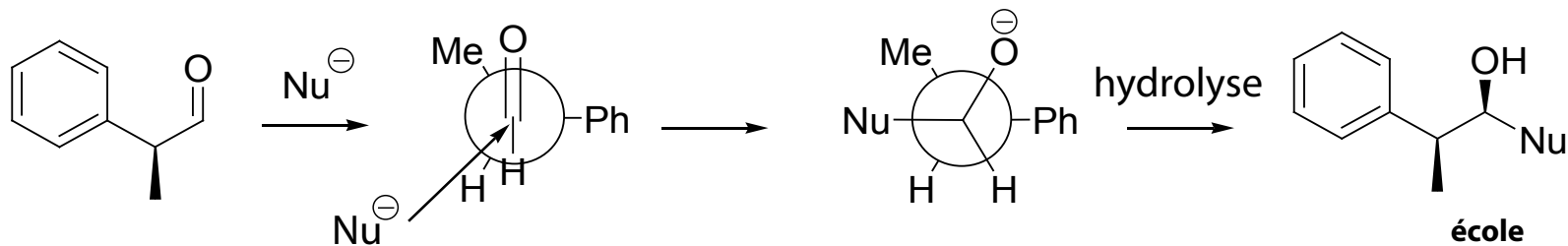


L = large : groupe le plus gros (double sens stérique et électroattracteur)

M = moyen

P = petit

Mode d'attaque d'un composé nucléophile :



attaque selon l'angle de Dünitz-Bürgi

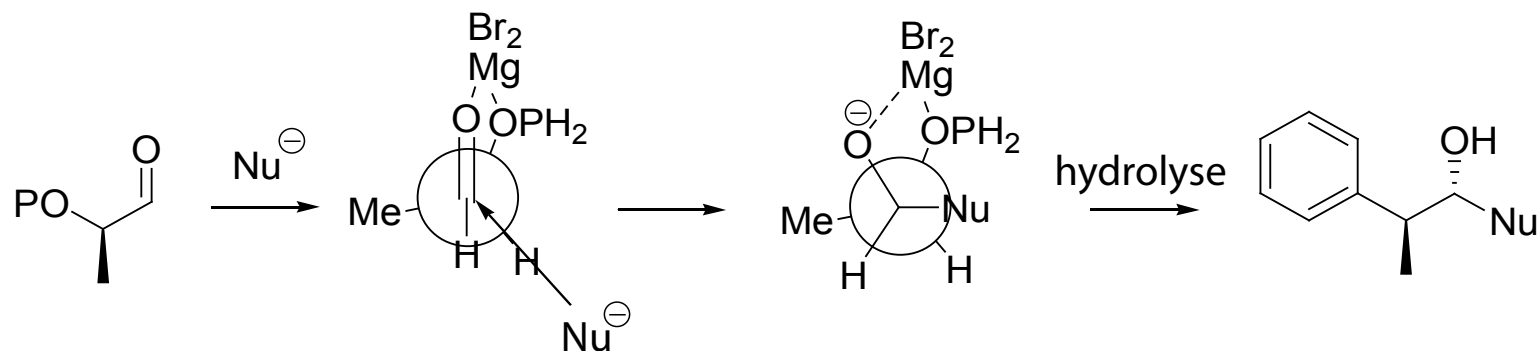
école normale supérieure de lyon

# Sélectivités de l'aldolisation

## Synthèse asymétrique

**Contrôle par le substrat :**

*Cram-chélate*



On obtient l'épimère du produit issu du modèle de Felkin-Ahn : la diastéréosélectivité est contrôlable.

Ces modèles sont d'autant plus vérifiés que le nucléophile et le groupement large sont volumineux (ou électroattracteur pour le dernier).

Le cas substrat et réactif chiraux n'est pas traité.

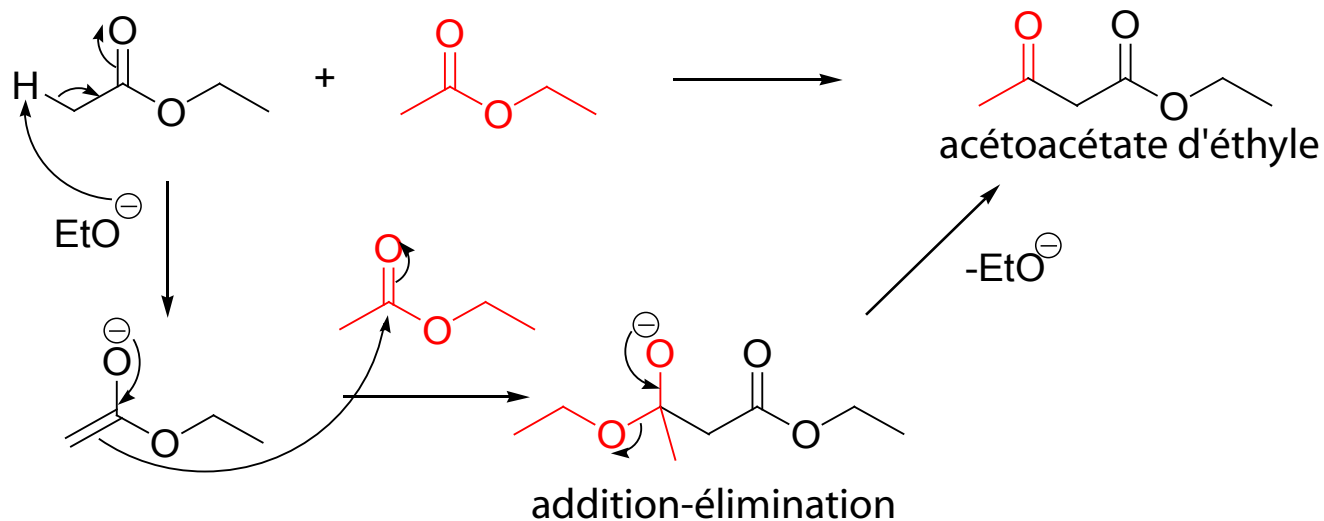
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON

# Réactions apparentées

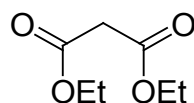
## Condensations de Claisen et Dieckmann

La condensation entre esters est la réaction de Claisen, nommée condensation de Dieckmann dans le cas intramoléculaire (cyclisation) :

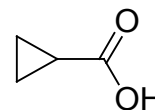


Utilisation de cette réactivité des esters au cours de la synthèse malonique.

Exemple de la synthèse historique de *Perkin* de l'acide cyclopropanedioïque



1.  $\text{EtO}^-$
2.  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$
3.  $\text{NaOH, D}$



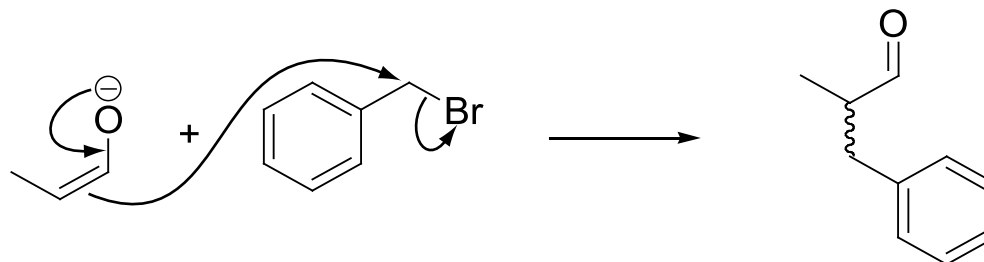
école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS LYON

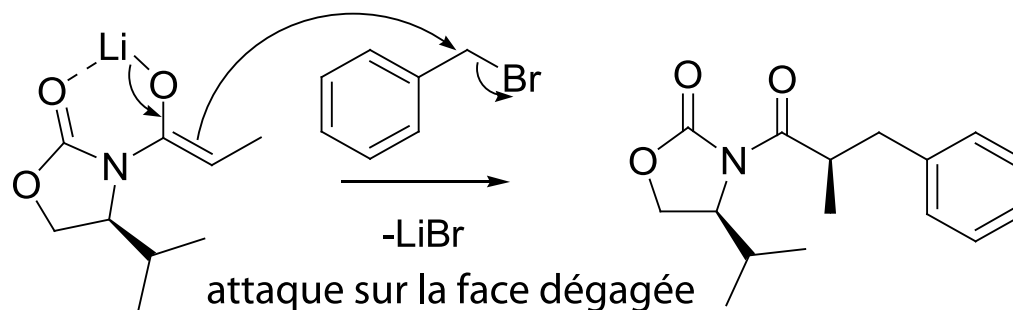
# Réactions apparentées

## Alkylation d'énolates

Il s'agit de réactions de substitution nucléophile :



Utilisation de copules chirales possible :



Réaction diastéréospécifique : attaque en anti par rapport au groupe *i*Pr, donc changement en fonction de l'utilisation d'énolate *E* ou *Z*.

école  
normale  
supérieure  
de lyon

ENS  
LYON