

INFLUENCE DE LA GEOMETRIE DE L'ENOLATE SUR LA STEREOCHIMIE DE LA
CONDENSATION ALDOLIQUE

par J.E. DUBOIS et P. FELLMANN

(Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de PARIS VII,
associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Brosse, 75005 - Paris - France)

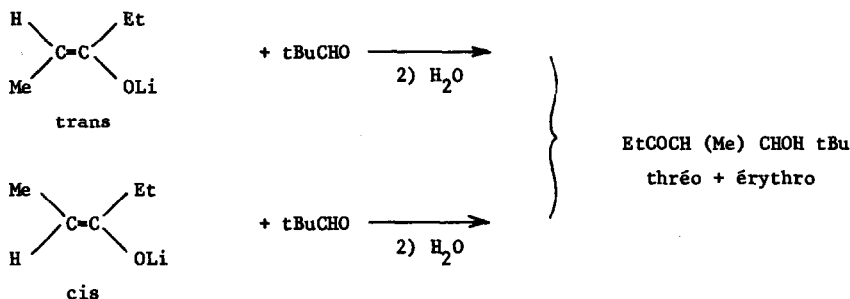
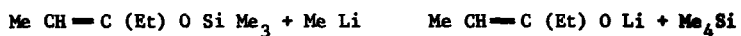
(Received in France 11 October 1974; received in UK for publication 27 February 1975)

Jusqu'à présent, les effets de structure sur l'aldolisation et les réactions apparentées ont essentiellement été examinés par le biais de la variation de la nature des groupes alcoyles fixés sur le centre réactionnel. Par contre, l'incidence de l'arrangement spatial de l'intermédiaire métallique issu des composés carbonylés, particulièrement important s'il s'agit d'un énolate, a souvent été éludée, voire négligée.

Evidemment l'étude de ce paramètre est directement conditionnée par la connaissance de la structure de ces intermédiaires. D'importants progrès ont été réalisés dans ce domaine (1), mais n'ont guère été exploités dans l'étude du mécanisme de la condensation aldolique (2,3). Toutefois, nous avons, dans cette optique, caractérisé l'énolate bromomagnésien de la méthylpinacoline et explique sa réactivité (4) par un modèle, élaboré au laboratoire (5), à partir de travaux portant sur des énolates, de configuration E non ambiguë, issus de cyclopentanones.

Dans le cas général, un énolate peut exister sous ses deux formes stéréoisomères, et, à priori, leur comportement vis-à-vis d'un composé carbonylé est susceptible d'être différent. C'est ce que nous avons voulu établir et préciser en examinant la réaction des énolates lithiens de la pentanone-3 avec le diméthyl-2,2 propanal.

Les énolates de lithium ont été synthétisés, selon Stork et Hudrlik (6) par action du méthyllithium sur les énoxysilanes cis (isomère E) et trans (isomère Z) obtenus par la méthode de House et coll. (7) et isolés par CPG (8).



La réaction de la solution étherée de chaque énolate lithien avec l'aldéhyde pivalique conduit à un mélange de cétoles diastéréoisomères, les triméthyl-4,6,6 heptanol-5 ones-3 thréo (4 S, R - 5 S, R) et érythro (4 S, R - 5 R, S) (9). Les stéréosélectivités cinétiques ont été déterminées par extrapolation des courbes donnant l'évolution des proportions de cétoles en fonction du temps.

Avec des conditions opératoires strictement identiques, nous observons une nette différence entre les stéréosélectivités cinétiques enregistrées pour les deux énolates.

énolate	% thréo	% érythro
trans	12	88
cis	52	48

Proportions cinétiques des cétoles (à $\pm 2\%$)

(Conditions : Et_2O , -10°C , énolate 3.10^{-2}M , aldéhyde 6.10^{-3}M).

Pour l'énolate trans, on constate une importante stéréosélectivité érythro ($k_t^E/k_t^T = 7,3 \pm 0,7$), tandis que pour l'énolate cis, la réaction est peu stéréosélective ($k_c^E/k_c^T = 0,92 \pm 0,08$). D'autre part, des réactions compétitives entre les deux énolates opposés à l'aldéhyde pivalique autorisent une estimation de leurs réactivités relatives : l'énolate trans réagit au moins sept à huit fois plus vite que l'énolate cis. Ainsi, un mélange de 37% d'énolate trans et 63% de cis donne un mélange cinétique renfermant 82% de cétole érythro.

Cette différence de comportement des deux énolates lithiens stéréoisomères de la pentanone-3 vis-à-vis de l'aldéhyde pivalique nous conduit aux conclusions suivantes.

La géométrie de la double liaison énolique a un effet déterminant sur le cours stéréochimique de la condensation aldolique. On est ainsi amené à envisager, dans le complexe activé, la conservation d'un caractère sp^2 notable pour le carbone qui va se lier au substrat de

l'aldéhyde, ou, pour le moins, des états de transition assez éloignés des états finals.

Les stéréosélectivités cinétiques sont, qualitativement, celles prévues par les schémas d'état de transition (4,3) proposés antérieurement : thréo à partir de l'énolate cis (E) et érythro à partir de l'énolate trans (Z). Cependant, ces modèles, qui constituent une première approximation, doivent certainement être reconsidérés et affinés. On peut, par exemple, concevoir une ouverture de l'angle dièdre entre les deux liaisons insaturées C = O et C = C, lors de l'approche des réactifs, en raison de répulsions électrostatiques entre les deux oxygènes, conduisant à un modèle qui explique les résultats de manière plus satisfaisante (fig.1). Cette proposition doit évidemment être confortée par des expériences complémentaires.

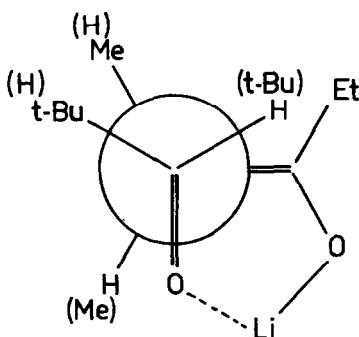


Figure 1

Aspect conformationnel de l'approche des réactifs.

Enfin, la réactivité nettement plus grande de l'énolate trans ne se comprend pas aisément par la seule considération des interactions stériques. Elle suggère soit d'attribuer un caractère nucléophile plus important à cet énolate (12), soit d'envisager une agrégation plus aisée de l'énolate cis, où la liaison O-Li est plus dégagée, agrégation responsable d'une diminution globale de réactivité.

REFERENCES

- (1) a) M. Gaudemar et M. Martin, C.R.Acad.Sci.Paris, Ser.C, 267, 1053 (1968).
 b) W.R. Vaughan et H.P. Knoess, J.Org.Chem., 35, 2394 (1970).
 c) M.W. Rathke et D.F. Sullivan, J.Amer.Chem.Soc., 95, 2318 (1973).
 d) G. Stork et P.F. Hudrlik, J.Amer.Chem.Soc., 90, 4464 (1968).
 e) H.O. House, R.A. Auerbach, M. Gall et N.P. Peet, J.Org.Chem., 38, 514 (1973).
 f) L.M. Jackman et R.C. Haddon, J.Amer.Chem.Soc., 95, 3687 (1973).
- (2) Une étude récente de House et coll. envisage la réaction d'énolates stéréoisomères (issus de $\Phi\text{CH}_2\text{COCH}_3$). La similitude de leur comportement est attribuée à un contrôle thermodynamique de la réaction.
 H.O. House, D.S. Crumrine, A.Y. Teranishi et H.D. Olmstead, J.Amer.Chem.Soc., 95, 3310 (1973).
- (3) Notre travail était terminé lorsque nous avons pris connaissance de la récente publication de Jeffery et al., qui observent des stéréochimies d'aldolisation différentes pour deux énolates de diméthylaluminium stéréoisomères.
 E.A. Jeffery, A. Meisters et T. Mole, J.Organomet.Chem., 74, 373 (1974).
- (4) J.E. Dubois et P. Fellmann, C.R.Acad.Sci.Paris, Ser.C, 274, 1307 (1972).
- (5) a) J.E. Dubois et M. Dubois, Chem.Commun., 1968, 1567.
 b) J.E. Dubois et J.F. Fort, Tetrahedron, 28, 1653, 1665 (1972).
- (6) G. Stork et P.F. Hudrlik, J.Amer.Chem.Soc., 90, 4464 (1968).
- (7) H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall et H.D. Olmstead, J.Org.Chem., 34, 2324 (1969).
- (8) Dans l'éther éthylique, l'énoxysilane trans réagit sur le méthyllithium trois fois plus vite que l'énoxysilane cis ($k = 3,1 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ respectivement à 20°C). On obtient une solution éthérée de chaque énolate de lithium, exempte de son isomère, ce qui exclut tout échange rapide avec une hypothétique forme C- métallée. Constantes physiques caractéristiques : MeCH = C (Et) OSiMe₃ trans (Z) : $\delta^{\text{Et}_2\text{O}}$ (= CH) = 4,49 ppm (q) ; δ (= CMe) = 1,45 ppm (d) ; $\nu_{\text{C}=\text{C}}^{\text{CCl}_4}$ 1679 cm^{-1} - cis (E) : 4,56 ; 1,51 ; 1668.
 MeCH = C (Et) OLi trans (Z) : $\delta^{\text{Et}_2\text{O}}$ (= CH) = 3,91 ppm (q) ; δ (= CMe) = 1,57 ppm (d) - cis (E) : 4,25 ; 1,48.
- (9) Les cétols ont été caractérisés selon une méthode d'attribution de configuration par les dioxannes - 1,3 déjà utilisée dans des cas analogues (10) ; leurs structures sont confirmées par les analogies spectroscopiques avec des cétols très voisins EtCOCH (Me) CHOHCCL₃ (11).
 Caractéristiques des cétols EtCOCH (Me) CHOHCtBu :
 - thréo : $\delta_{\text{CHOH}}^{\text{CCl}_4}$: 3,20 ppm - δ_{CHMe} : 2,87 ppm - CHCH : 2,9 Hz
 $\nu_{\text{CO}}^{\text{CCl}_4}$: 1695,5 cm^{-1} ; ν_{OH} : 3470 cm^{-1} ; $t = 14,8 \text{ mm}$ (XE 60 5%, 2m, 105°, 1Kg N
 - érythro : 3,57 - 2,71 - 3,7 - 1704,5 - 3503 - 20,7
- (10) P. Maroni, J.P. Maffrand et J.P. Gorrichon, C.R.Acad.Sci.Paris, Ser.C, 271, 740 (1970).
- (11) E. Kiehlmann et P.W. Loo, Can.J.Chem., 47, 2029 (1969).
- (12) Ce point de vue rejoint celui de House (I e), qui envisage une dissociation des paires d'ions intimes plus grande pour un énolate trans que pour son isomère cis.