

## SELECTION SIMPLE ET DIASTEREOFACIALE DE LA REACTION D'ALDOLISATION DE L'ACIDE PROPANEDITHIOIQUE

Pierre Beslin\*, Marie-Claire Houtteville

Laboratoire de Chimie des Composés Thio-Organiques (URA CNRS n°480), ISMRa,  
Université de Caen-Basse Normandie, 14032 Caen, France.

(Received in Belgium 19 April 1989)

*Abstract - Lithium enedithiolate, obtained by double deprotonation of propanedithioic acid with LDA, reacts at -50°C diastereoselectively with achiral aldehydes forming aldols with syn-anti ratios ranging from 1/5 to 9/1. The selectivity observed does not depend of time and temperature and, the aldolisation still occurs at 0°C with a better yield without alteration of the stereoselectivity. The selectivity variation induced by using other cation instead of lithium and the influence of a crown ether are fully explained by a classic chair like transition state. The same lithium enedithiolate reacts at -120°C stereoselectively with chiral aldehydes affording anti-syn aldols and syn-syn aldol in the particular case of 2-phenyl propanal. The yields are improved by increasing the reaction temperature up to 0°C with the same selectivity. The aldol configurations are stated by comparison of the HPLC retention time of aldol mixture with that of authentic syn or syn-syn major aldol mixture prepared by known diastereoselective aldol reactions of methyl propanedithioate. Confirmation of aldol configurations by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra are given.*

L'abondance de travaux consacrés à la réaction d'aldolisation<sup>1,8</sup> et, son utilisation en synthèse des produits naturels, illustrent l'intérêt de cette réaction pour accéder à des unités "polypropionates" possédant deux ou plusieurs centres chiraux contigus<sup>9-11</sup>, avec un excellent contrôle stéréochimique. La sélectivité observée peut être une diastéréosélectivité simple, elle concerne la création des deux centres chiraux  $\alpha$  et  $\beta$  des aldols à partir de deux centres prochiraux et dépend de la géométrie de l'énolate utilisé et du métal<sup>3,4</sup>, ou une diastéréosélectivité faciale concernant les carbones  $\beta$  et  $\gamma$ ; elle résulte d'une attaque préférentielle d'une des deux faces de l'aldéhyde chiral par le nucléophile<sup>3-7</sup>. La double diastéréosélectivité, combinaison des deux diastéréosélectivités, permet l'accès à trois centres chiraux consécutifs.

La réaction d'aldolisation à partir de dithioesters a été signalée récemment par notre équipe<sup>12</sup>: simple diastéréosélectivité *syn* et par Meyers<sup>13</sup>: double diastéréosélectivité *syn-syn* et diastéréosélectivité faciale *syn*, ainsi que l'aldolisation à partir de dérivé sodé du dithioacétate de méthyle.<sup>14</sup>

La simple diastéréosélectivité *anti* et la double diastéréosélectivité *anti-syn* n'ont jamais été observées à partir de composés dithiocarbonylés. En effet, la réaction d'aldolisation à partir de dithioesters conduit selon nos résultats antérieurs<sup>12</sup> à des aldols majoritairement *syn*. C'est une réaction stéréospécifique consécutive à une déprotonation sélective des dithioesters en ènethiolate "*cis*" quelle que soit la base utilisée, dans des conditions cinétiques ou thermodynamiques.<sup>12,15</sup> Cette impossibilité d'accès aux ènethiolates "*trans*" ne permet pas la préparation d'aldols *anti* à partir des dithioesters.

En série oxygénée, les aldols *anti* sont formés stéréospécifiquement à partir d'énolates "*trans*"<sup>3,4</sup> ou sélectivement à partir d'acides<sup>16,17</sup>, de thioacétals de cétène O-silylés<sup>18</sup> ou encore de cétals de cétène silylés<sup>19</sup>.

Dans le but de préparer des aldols *anti*, nous avons étudié la condensation de l'ènedithiolate de lithium issu de l'acide propanedithioïque avec des aldéhydes achiraux et étendu cette étude à la condensation de ce même ènedithiolate avec des aldéhydes chiraux.

## RESULTATS

## I - SIMPLE DIASTEREOSELECTIVITE : REACTION DE L'ENEDITHIOLATE DE LITHIUM DE L'ACIDE PROPANEDITHIOIQUE AVEC DES ALDÉHYDES ACHIRAUX.

Selon la littérature, l'aldolisation des acides via leur enediolate a été largement étudiée et, conduit à des aldols majoritairement *anti*<sup>16,17</sup>. Les thioacides se condensent également avec des aldéhydes pour former des  $\beta$ -hydroxythioacides de stéréochimie non précisée<sup>20</sup>. Aucune réaction d'aldolisation de dithioacide n'a été signalée.

L'enedithiolate de lithium **2** a été formé par double déprotonation de l'acide propanedithioïque **1** avec deux équivalents de LDA dans le THF à -20°C selon<sup>21</sup>. L'addition à cet enediolate de lithium **2** de divers aldéhydes **3-8** conduit après un temps de contact de 30 minutes à -50°C à un dérivé dilithié **9** intermédiaire, converti in situ à -78°C en  $\beta$ -hydroxydithioester **10-15** par S-alkylation avec de l'iodure de méthyle (schéma 1). Le refroidissement à -78°C avant et pendant la réaction de S-alkylation évite la réaction de rétroaldolisation observée lors de l'aldolisation des dithioesters.<sup>12</sup>

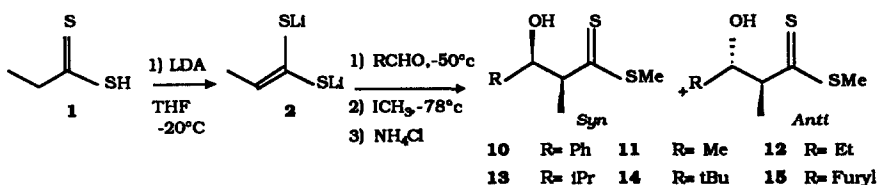


Schéma 1

Le rapport des diastéréoisomères *syn* et *anti* ou *anti* et *syn* a été déterminé par analyse HPLC du mélange réactionnel. Les aldols ont été purifiés par chromatographie liquide moyenne pression et obtenus à l'état de mélange dans le cas de **12**, **13**, **14** et purs pour **10**, **11**, **15** (voir tableau 1).

Tableau 1. Aldolisation de l'acide propanedithioïque **1** et du propanedithioate de méthyle **16** avec les aldéhydes RCHO

entrée	R	Rdt %	rapport <i>syn/anti</i> à partir de <b>2</b>	rapport <i>syn/anti</i> à partir de <b>16</b>	N° des aldols
1	Ph	65	16/84	57/43	<b>10</b>
2	Me	71	34/66	78/22	<b>11</b>
3	Et	70	28/72	80/20	<b>12</b>
4	<i>i</i> Pr	52	74/26	85/15	<b>13</b>
5	<i>t</i> Bu	62	9/91	78/22	<b>14</b>
6	Furyl	57	33/67	68/32	<b>15</b>

Par comparaison avec nos précédents résultats<sup>12</sup> concernant l'aldol **10** *syn* et *anti*, on peut attribuer une configuration *syn* à l'aldol majoritaire **10**. Pour les autres aldols **11-15** isolés à l'état pur ou de mélange, nous avons comparé leur temps de rétention en HPLC avec ceux des aldols préparés par aldolisation stéréospécifique *syn*<sup>12</sup> du propanedithioate de méthyle **16** avec les aldéhydes **3 à 8** (voir schéma 2 tableau 1).

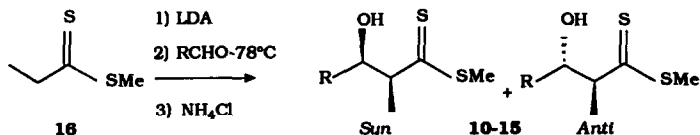


Schéma 2

Les temps de rétention des diastéréoisomères majoritaires issus du dithioacide **1** correspondent à ceux des diastéréoisomères minoritaires *anti* obtenus à partir du dithioester **16** sauf dans le cas de l'entrée 1 (aldol

10) où le diastéréoisomère majoritaire est le même donc *syn*. Une configuration *anti* peut donc être attribuée aux aldols majoritaires 11-15 formés lors de l'aldolisation de l'enedithiolate de lithium 2.

Les configurations respectives *anti* et *syn* des aldols majoritaires 11-15 et 10 ont été confirmées par une étude spectrale RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Selon la littérature <sup>3</sup>, les constantes de couplages  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$  (*syn*) <  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$  (*anti*) sauf quand le groupe R devient encombrant comme dans le cas de 14 (R= t butyle). Selon les règles d'Heathcock en série carbonylée <sup>22</sup> et, nos précédents résultats en série thiocarbonylée <sup>12</sup>, il existe en RMN  $^{13}\text{C}$  une relation entre la configuration des aldols et les déplacements chimiques :

- $\delta_{\text{C}\alpha}$  (*anti*) >  $\delta_{\text{C}\alpha}$  (*syn*) ;  $\delta_{\text{Me}}$  (*anti*) >  $\delta_{\text{Me}}$  (*syn*)
- $\delta_{\text{C}\beta}$  (*anti*) >  $\delta_{\text{C}\beta}$  (*syn*) ;  $\delta_{\text{C}=\text{S}}$  (*syn*) >  $\delta_{\text{C}=\text{S}}$  (*anti*).

Les valeurs des constantes de couplage et les déplacements chimiques observés respectivement en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  pour chacun des aldols, confirment les configurations *anti* des aldols majoritaires 11-15 et *syn* de l'aldol 10 obtenus par aldolisation du dithioacide 1 voir (tableau 2 et partie expérimentale).

Tableau 2. Caractérisation des aldols *anti* et *syn*.

RMN $^{13}\text{C}$												
N°	R	$J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$		<i>syn</i>				<i>anti</i>				Rapport anti/syn
		<i>syn</i>	<i>anti</i>	$\text{C}\alpha$	$\text{C}\beta$	Me	C=S	$\text{C}\alpha$	$\text{C}\beta$	Me	C=S	
10	Ph	3,5	8	61,31	76,13	16,02	244,70	61,56	79,17	19,55	243,82	16/84
11	Me	3	7	60,97	70,72	16,81	244,96	61,93	71,92	19,42	244,37	66/34
12	Me	3	7	59,42	76,09	16,82	245,09	60,46	77,10	19,18	244,54	72/28
13	iPr	3	7	56,70	79,89	17,24	245,75	57,79	80,38	19,06	245,15	74/26
14	t-Bu	7	3	54,21	80,69	17,66	247,91	54,27	84,51	19,18	246,12	91/9
15	Furyl	4	8	58,40	71,39	17,36	243,57	58,76	72,24	19,55	243,08	67/33

La diastéréosélectivité ainsi observée croît avec la taille du groupe R de l'aldéhyde utilisé et semble supérieure à la sélectivité *anti* de l'aldolisation des acides.<sup>16-17</sup> Pour des exemples analogues, des sélectivités comparables ne sont atteintes en série oxygénée qu'avec des aldéhydes et des acides encombrés.<sup>16-17</sup>

### Discussion

La sélectivité *anti* de la réaction d'aldolisation de l'enedithiolate de lithium 2 peut à priori résulter d'une approche enedithiolate-aldéhyde de type dipolaire -1,3 comme dans le cas des acides <sup>16</sup> ou d'un état de transition cyclique généralement proposé pour expliquer la stéréospecificité de la réaction d'aldolisation <sup>3,23</sup>

La formation des aldols *anti* via un état de transition ouvert peut s'expliquer par les deux approches I ou II (schéma 3). L'approche I semble favorisée à cause d'effets stériques et d'une stabilisation par interaction entre la HOMO du dianion et la LUMO de l'aldéhyde. Une diminution ou un accroissement de cette interaction devrait entraîner une baisse ou une amélioration de la sélectivité *anti*.<sup>16</sup> L'utilisation d'enedithiolate "nu" ou d'enedithiolate de métaux comme le potassium, sodium, magnésien, zinc ou étain devrait comme en série oxygénée accroître la sélectivité *anti*.<sup>16</sup>

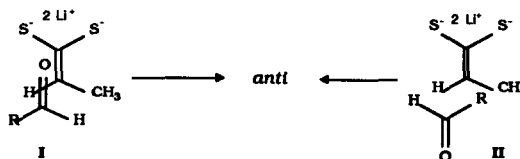


Schéma 3

La formation des aldols *anti* peut s'interpréter également par un état de transition cyclique chaise (schéma 4) dans lequel les substituants méthyle de l'acide et R de l'aldéhyde occupent une position équatoriale assurant ainsi une interaction minimale (approche Si-Si<sup>24</sup>).

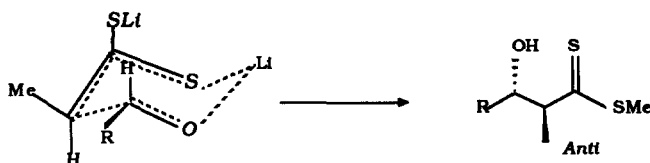


Schéma 4

Un tel intermédiaire ne peut plus se former avec un ènedithiolate "nu" d'où dans ce cas un changement probable de sélectivité.

La condensation de l'ènedithiolate "nu" 2' formé par addition de 2 équivalents d'éther couronne (12-couronne-4) à l'ènedithiolate de lithium 2, avec le propanal 5 conduit aux aldols 12 avec une baisse très nette de sélectivité *anti/syn* de 62/38 au lieu de 72/28 (entrée 3 tableau 1). Cette baisse de sélectivité élimine la possibilité d'un état de transition ouvert dans le cas de l'ènedithiolate de lithium 2. Elle peut mieux s'expliquer par le passage d'un état de transition cyclique avec l'ènedithiolate de lithium 2 à un état de transition ouvert avec l'ènedithiolate "nu" ; la sélectivité dans ce cas devient comparable à celle observée lors de l'aldolisation des acides.<sup>16</sup>

L'aldolisation de l'ènedithiolate de potassium préparé à partir du dithioacide 1 par action du bis-triméthylsilyl amidure de potassium, conduit avec le propanal 5 à un mélange d'aldols 12 avec un rapport *anti/syn* = 76/24 sensiblement inchangé (tableau 1, entrée 3), avec un intermédiaire ouvert ce rapport aurait du croître.<sup>16</sup>

L'aldolisation de l'ènedithiolate de sodium n'a pas pu être réalisée : la déprotonation du dithioacide 1 soit par bis-triméthylsilylamidure de sodium, l'hydruure de sodium ou le naphthalène-sodium ne s'effectue qu'une fois ou incomplètement.

Les aldolisations effectuées à partir d'ènedithiolates de métaux divalents tels que le zinc, le magnésium ou l'étain n'ont pas fourni de résultats reproductibles à cause probablement des réactions d'échange incomplètes entre l'ènedithiolate de lithium et des sels tels que ZnCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub> et SnCl<sub>2</sub>. On note cependant une baisse très nette de sélectivité *anti* (voir partie expérimentale).

L'intermédiaire cyclique chaise semble donc le plus vraisemblable pour expliquer la formation majoritaire des aldols *anti* 11-15. Le comportement de l'ènedithiolate de lithium 2 semble tout à fait particulier si on le compare aux équivalents oxygénés. Un intermédiaire cyclique semble le mieux adapté pour interpréter nos résultats.

L'étude de l'influence de la température et du temps de contact a été également abordée. L'examen de la structure des deux dérivés dilithiés 9a, 9b résultant de l'addition de l'ènedithiolate 2 à un aldéhyde révèle l'existence d'une interaction R ↔ Me dans le cas de 9a *syn* (schéma 5).

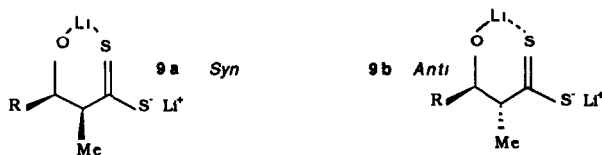


Schéma 5

On peut donc s'attendre à une plus grande stabilité pour 9b *anti* et une éventuelle possibilité d'équilibre thermodynamique vers la forme 9b *anti*<sup>25</sup> à condition toutefois que la réaction d'aldolisation soit réversible. A cet effet la réaction de 2 avec l'aldéhyde 5 a été répétée en changeant seulement le temps de contact aldéhyde-ènedithiolate. La diastéréosélectivité reste constante pour des durées allant jusqu'à 45 minutes. Pour cette même réaction effectuée à des températures s'échelonnant entre -78°C et 0°C, toutes les autres variables étant maintenues constantes, on ne note aucune amélioration de la sélectivité *anti/syn* ; le rendement

de la réaction s'améliore cependant avec l'élévation de température. On peut en conclure que le mélange formé est le produit thermodynamique ou que la réaction n'est pas réversible dans les conditions étudiées.

## II -SELECTION DIASTEREOFACIALE: REACTION DE L'ENEDITHIOLATE DE LITHIUM DE L'ACIDE PROPANEDITHIOÏQUE AVEC DES ALDÉHYDES CHIRAUX.

Lors de la condensation d'énolates non prochiraux ou d'équivalents avec des aldéhydes chiraux <sup>26-30</sup> comme cela a été montré pour d'autres nucléophiles il se forme un diastéréoisomère majoritaire: un aldol 3,4-*syn* <sup>26</sup> résultant d'un contrôle diastéréofacial, sauf si l'aldéhyde comporte un groupe chélatant qui favorise alors la formation de l'autre diastéréoisomère l'aldol 3,4-*anti*.

Dans le cas d'un énolate prochiral et d'un aldéhyde chiral, on peut théoriquement former quatre diastéréoisomères <sup>4</sup> comportant trois carbones asymétriques contigus a, b, c, d respectivement *syn-syn*, *anti-syn*, *syn-anti* et *anti-anti* (*syn-syn* signifie 2,3-*syn* 3,4-*syn*). L'accès à l'un ou l'autre de ces diastéréoisomères a été réalisé par un choix judicieux des couples d'énolates et d'aldéhydes : en choisissant par exemple des énolates "*syn*" ou "*anti*" sélectifs et des aldéhydes présentant une bonne sélectivité faciale lors de l'addition d'un nucléophile. Ainsi l'aldolisation stéréospécifique d'énolates "*cis*" conduit majoritairement à des aldols du type a et c <sup>31-34</sup> sous contrôle diastéréofacial avec des rapports a/c compris entre 15/1 <sup>5</sup> et 1/27 <sup>35</sup> qui dépendent de la structure de l'aldéhyde (effet stérique et chélatant <sup>36</sup>). Les diastéréoisomères a et b *syn-syn* et *anti-syn* résultent respectivement de l'addition d'énolates prochiraux de lithium <sup>32</sup> de bore <sup>31, 33</sup> et d'étain <sup>35</sup> ou d'éther d'énol silylés <sup>26, 37-39</sup> avec des aldéhydes chiraux. Les diastéréoisomères c, d *syn-anti* et *anti-anti* peuvent être formés à partir d'aldéhydes  $\alpha$ -hétérosubstitués susceptibles d'induire une chélation <sup>13,36</sup>.

Nous nous proposons de combiner la sélectivité *anti* observée lors de l'addition de l'enedithiolate de lithium 2 à des aldéhydes achiraux, avec la diastéréosélectivité faciale attendue <sup>32</sup> lors de la réaction de 2 avec des aldéhydes chiraux pour accéder à des aldols *anti-syn* de type b. Seuls les aldols de type a *syn-syn* ont été préparés en série dithiocarbonylée à partir d'enedithiolates de lithium avec divers aldéhydes chiraux <sup>32</sup>.

### 1. Réactions d'aldolisation de l'enedithiolate de lithium 2 à -120 °C.

L'enedithiolate de lithium 2 a été condensé à -120°C avec des aldéhydes chiraux 17 à 19. A cette température selon Meyers <sup>32</sup> la réaction d'aldolisation de dithioesters a lieu avec une excellente diastéréosélectivité. Après un temps de contact de 20 minutes à -120°C, le dérivé dilithié 20 formé a été transformé par S-alkylation à -78°C avec de l'iode de méthyle en  $\beta$ -hydroxydithioesters 21 à 23 correspondants. Le mélange isolé est constitué principalement d'après une analyse HPLC de deux aldols diastéréoisomères *syn-syn* et *anti-syn* et de traces des autres aldols (schéma 6).

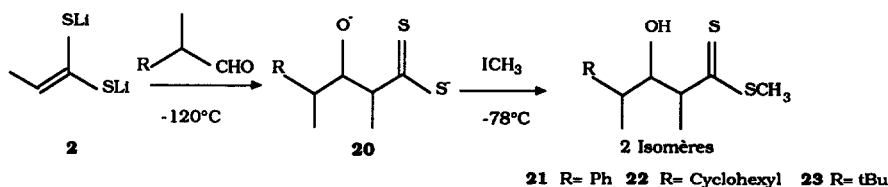


Schéma 6

Pour identifier les aldols 21-23 une synthèse univoque d'un mélange majoritairement *syn-syn* de 21 à 23 a été effectuée selon la méthode de Meyers <sup>32</sup> à partir du propanedithioate de méthyle 16 ; seuls les dithioesters d'éthyle correspondants 25 et 26 sont décrits (schéma 7).

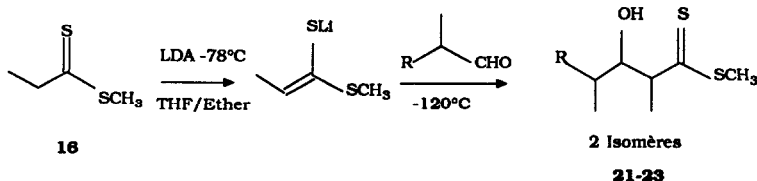


Schéma 7

Les diastéréoisomères 21-23 ont pu être différenciés par analyse HPLC et identifiés par leurs temps de rétention aux dithioesters *syn-syn* et *anti-syn* préparés à partir de 16 (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison de la diastéréosélectivité entre dithioacide et dithioester.

entrée	N°	R	Rapport <i>syn-syn</i> / <i>anti-syn</i> à partir du dithioacide 1	Rapport <i>syn-syn</i> / <i>anti-syn</i> avec le dithioester 16
1	21	Phényl	91/9	91/9
2	22	Cyclohexyl	18/82	93/7
3	23	<i>t</i> -butyl	15/85	92/8

L'isomère prépondérant obtenu à partir du dithioacide 1 correspond à l'isomère minoritaire issu du dithioester 16 sauf dans le cas du phényl-2 propanal 17. Selon la littérature<sup>32</sup>, l'aldolisation de 16 doit conduire à un diastéréoisomère majoritaire *syn-syn* et minoritaire *anti-syn*. En conséquence une configuration *anti-syn* a été attribuée aux aldols majoritaires 22 et 23 et *syn-syn* à l'aldol majoritaire 21 formé à partir du dithioacide 1.

Ces attributions de structure sont conformes aux règles empiriques<sup>31,40</sup> relatives au signaux du méthyle en  $\alpha$  du C=S ou du C=O :  $\delta_{\text{CH}_3 \text{ syn-syn}} > \delta_{\text{CH}_3 \text{ anti-syn}}$ , comme l'indiquent les valeurs observées et rassemblées pour les composés 21, 22, 23 et les dérivés analogues S-éthylé<sup>32</sup> 25 et 26 dans le tableau 4.

Tableau 4. Déplacement chimique du CH<sub>3</sub> sur C $\alpha$  en RMN <sup>1</sup>H dans CCl<sub>4</sub> pour les dithioesters RCHMeCHOHCHMeCS<sub>2</sub>R'.

N° produit	R	R'	déplacement en ppm	
			<i>syn-syn</i>	<i>anti-syn</i>
21	Phényl	Me	1,35	1,30
22	Cyclohexyl	Me	1,40	1,18
23	<i>t</i> -butyl	Me	1,33	1,16
25	Phényl	Et <sup>32</sup>	1,35	1,31
26	Cyclohexyl	Et <sup>32</sup>	1,35	1,25

## 2. Influence de la température.

Au cours de l'étude de la simple diastéréosélectivité, nous avons montré que la température de réaction a peu d'influence sur la distribution des diastéréoisomères et constaté une amélioration de rendement avec des températures plus élevées.

Pour accroître le rendement de l'aldolisation de l'enedithiolate de lithium 2 avec les aldéhydes chiraux 17 à 19 nous avons réalisé une seconde série d'essais à 0°C et remarqué (voir tableau 5) que les rendements augmentent sans modification de la sélectivité (entrée 1) ou avec une légère modification (entrée 2) et surtout une amélioration dans le cas de l'entrée 3. En outre, à titre de comparaison (entrée 1, 2, 3 du tableau 5) les rendements des réactions d'aldolisation à partir de l'enedithiolate 2 avec les aldéhydes 17 à 19 dépassent nettement ceux des réactions correspondantes effectuées à partir du dithioester 16.

Tableau 5. Influence de la température sur la sélectivité. (A/B = syn-syn/anti-syn)

Entrée	produit	R	A partir du dithioacide				A partir du dithioester 16	
			T = -120°C		T = 0°C		T = -120°C	
			A/B	Rdt %	A/B	Rdt %	A/B	Rdt %
1	21	phényl	91/9	54	91/9	80	91/9	30
2	22	cyclohexyl	18/82	48	27/73	55	93/7	30
3	23	<i>t</i> -butyl	15/85	30	9/91	63	92/8	13

Pour compléter cette étude, pensant que l'écart de rendement entre la réaction d'aldolisation de 16 (Rdt= 30 %) et celle réalisée par Meyers à partir du propanedithioate d'éthyle 27 (Rdt= 50 %) <sup>32</sup> dans les mêmes conditions, provient d'une meilleure stabilité des aldols *S*-éthyle, nous avons effectué la condensation de 2 avec le phényl-2 propanal à 0°C puis réalisé la réaction de *S*-alkylation par de l'iodure d'éthyle à -78°C. Le rendement devient presque quantitatif (97 %) avec une diastéréosélectivité de 95/5. Le rendement pour l'analogue *S*-méthyle correspondant dans les mêmes conditions à 0°C était de 80 % (Schéma 8) et celui obtenu par Meyers de 50 % en utilisant des conditions opératoires beaucoup moins pratiques.

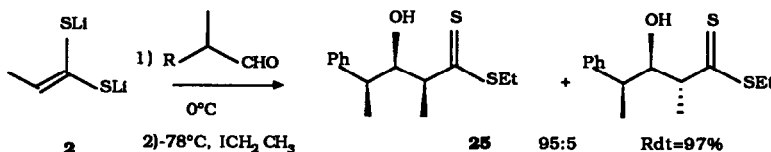


Schéma 8

### Discussion

La diastéréosélectivité faciale peut s'interpréter à l'aide des règles de Cram<sup>26</sup> modifiées par Felkin<sup>28</sup>, par une attaque du nucléophile anti parallèlement au substituant le plus encombrant dans la conformation privilégiée de l'aldéhyde. Ces règles sont généralement respectées lors de l'addition d'énolates de bore ou de lithium. La formation des diastéréoisomères *syn-syn* et *anti-syn* peut s'expliquer par les deux modèles d'état de transition approche Si-Re ou Re-Si → *syn-syn* ou Si-Si → *anti-syn* (schéma 9).

Pour une même approche faciale selon Cram, l'état de transition 29 apparaît favorisé par rapport à l'état 28 où il existe des interactions axiales, d'où l'obtention majoritaire des diastéréoisomères *anti-syn* via 29 pour les aldéhydes 18 et 19 (entrée 2 et 3 du tableau 3. Dans le cas du phényl-2 propanal la formation du diastéréoisomère *syn-syn* peut s'expliquer par l'état de transition 28

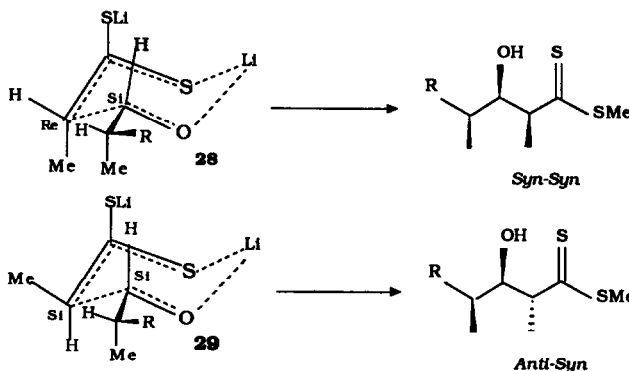


Schéma 9

## Conclusion

Les résultats acquis au cours de cette étude de la réaction d'aldolisation de l'acide propanedithioïque, complètent nos résultats antérieurs<sup>12</sup> et ceux de la littérature.<sup>13,32</sup> Les aldols *syn* et *anti* peuvent être préparés respectivement par réaction d'aldolisation des dithioesters<sup>12</sup> et des dithioacides. Les dithioacides et les dithioesters permettent également l'accès respectif aux aldols *anti-syn* et *syn-syn* avec une excellente diastéréosélectivité. Dans le cas particulier du benzaldéhyde ou du phényl-2 propanal, la sélectivité *syn* et *syn-syn* ne dépend pas du partenaire dithioacide ou dithioester. Dans ce cas particulier, il semble préférable d'utiliser l'acide propanedithioïque tant du point de vue expérimental que du rendement et de la diastéréosélectivité.

Les aldols *syn*, *anti*, *anti-syn*, *syn-syn* dithiocarbonylés peuvent être d'intéressants précurseurs de synthèse. Après protection préalable de leur fonction alcool, il est possible d'utiliser la réactivité spécifique de la fonction thiocarbonyle<sup>42</sup> pour accéder à des molécules intéressantes comme cela a déjà été montré dans la synthèse de produits naturels.<sup>13</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Conditions générales.

Les chromatographies liquides haute pression analytiques ont été effectuées sur un système Waters équipé d'un détecteur U.V à 254 nm, et d'une colonne inox de 25 cm de long et de 4 mm de diamètre interne remplie de silice Merck SI 60 de 5 microns. L'éluat est un mélange heptane RPE-acétate d'éthyle. Les chromatographies liquides préparatives ont été effectuées sur un appareil Jobin-Yvon Chromatospac Prep 10. La colonne est préparée par tassement à 9 bars d'une suspension de 50 à 180 g de gel de silice Merck 60H (5-40 microns) dans le solvant d'éluion : mélange cyclohexane et acétate d'éthyle dans les proportions indiquées ci-dessous. L'injection de l'échantillon est faite sous une pression de 1 à 2 bars et l'éluion est effectuée sous pression de 5 à 7 bars (débit d'environ 10 mL/mn). L'éluat est analysé par détection réfractométrique et collecté automatiquement. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été réalisés avec des échantillons dissous dans le tétrachlorure de carbone, sauf indication contraire, avec un appareil Varian EM 360. Les spectres de RMN <sup>13</sup>C ont été enregistrés avec des échantillons dissous dans le deutérochloroforme, avec découplage <sup>1</sup>H, à 15,8 MHz à l'aide d'un appareil Brüker WP 60. Les spectres IR ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 684.

Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison. Les résultats sont exprimés en pourcentage.

### I ETUDE DE LA SIMPLE DIASTEREOSELECTIVITE DE LA REACTION D'ALDOLISATION D'UN ENEDITHIOLATE.

#### A Préparation des composés de départ.

L'acide propanedithioïque 1 et le propanedithioate de méthyle 16 ont été préparés selon<sup>43</sup>.

#### B Aldolisation de l'acide propanedithioïque.

### 1. ALDOLISATION DE L'ENEDITHIOLATE DE LITHIUM.

#### Mode opératoire général.

A - 20°C est préparée une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le tétrahydrofuranne (THF), à partir d'une solution de diisopropylamine (1,40 mL · 10 mmol) dans 50 mL de THF, par addition de la quantité suffisante d'une solution de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) dans l'hexane pour faire 10 mmol. Cette solution est maintenue à -50°C à l'aide d'un bain réfrigérant acétone - carboglace. 5 mmol d'acide propanedithioïque 1 y sont ajoutées goutte à goutte. A la solution incolore de l'enedithiolate de lithium 2 obtenue et refroidie à -50°C, on ajoute en une seule fois, 5 mmoles d'aldéhyde. Le milieu réactionnel se colore immédiatement. Après trente minutes de contact enedithiolate-aldéhyde, la température est descendue à -78°C, l'iodométhane (20 mmol) est alors ajouté en une seule fois. La solution est agitée pendant une minute avant d'être reprise par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL). Le mélange est extrait 2 fois par 10 mL de pentane. La phase organique est lavée 2 fois par 10 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et évaporation du solvant, un produit brut (liquide orange) est obtenu. Le rapport *anti/syn* des deux diastéréoisomères a été déterminé par analyse HPLC du produit brut. Ce produit brut est purifié par chromatographie liquide moyenne pression avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 90/10.

#### Hydroxy-3 méthyl-2 phényl-3 propanedithioate de méthyle 10.<sup>12</sup>

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec le benzaldéhyde. Rdt = 65 %. Rapport *anti/syn* = 16/84. Isomères séparés par MPLC

\* Isomère 10 *anti*: RMN <sup>1</sup>H : 1 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,58 (s, 3H, SMe) ; 2,83 (s, 1H, OH) ; 3,15 à 3,76 (m, 1H, H sur C<sub>2</sub>) ; 4,85 (d, J = 8, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; 7,25 (M, 5H, Ph). RMN <sup>13</sup>C : 19,55 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 20,52 (SMe) ; 61,56 (C<sub>2</sub>) ; 79,17 (C<sub>3</sub>) ; 126,89 ; 128,10 ; 128,46 ; 141,94 (Ph) ; 243,82 (C=S). IR : 3615 et 3440 cm<sup>-1</sup> (OH).

\* Isomère 10 *syn*: RMN <sup>1</sup>H : 1,25 (d, J = 7, 3H, Me C<sub>2</sub>) ; 2,53 (s, 3H, SMe) ; 3,16 (s, 1H, OH) ; 3,3 à 3,8 (m, 1H, S sur C<sub>2</sub>) ; 4,90 (d, J = 3,5, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; 7,0 à 7,4 (M, 5H, Ph). RMN <sup>13</sup>C : 16,02 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,30 (SMe) ; 61,30 (C<sub>2</sub>) ; 76,13 (C<sub>3</sub>) ; 126,40 ; 127,50 ; 128,22 ; 141,82 (Ph) ; 244,70 (C=S). IR : 3610 et 3450 cm<sup>-1</sup> (OH).

#### Hydroxy-3 méthyl-2 butanedithioate de méthyle 11.

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec l'acétaldéhyde. Rdt = 71 %. Rapport *anti/syn* : 66/34. Isomères séparés par MPLC.



\* **Isomère 11 anti:**RMN  $^1\text{H}$  : 1,16 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 1,26 (d, 3H, H sur C<sub>4</sub>) ; 2,38 (s, 1H, OH) ; 2,6 (s, 3H, SMe) ; 3,23 (quint, J= 7, 1H, H sur C<sub>2</sub>) ; 4 (dq, J= 7 et 7, 1H, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  : 19,42 (Me sur C<sub>2</sub>) 20,15 (SMe) ; 20,88 (C<sub>4</sub>) ; 61,93 (C<sub>2</sub>) ; 71,92 (C<sub>3</sub>) ; 244,37 (C=S). IR : 3400 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, Calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>2</sub> : C 43,90 ; H 7,31 ; S 39,02 ; trouvé : C 43,87 ; H 7,31 ; S 38,86.

\* **Isomère 11 syn:**RMN  $^1\text{H}$  : 1,1 (d, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 1,3 (d, 3H, H sur C<sub>4</sub>) ; 2,55 (s, 3H, SMe) ; 3,0 (s, 1H, OH) ; 3,10 (q, J= 7, H sur C<sub>2</sub>) ; 3,95 (dq, J= 4 et 7, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  : 16,81 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,27 (SMe) ; 20,88 (C<sub>4</sub>) ; 60,97 (C<sub>2</sub>) ; 70,72 (C<sub>3</sub>) ; 244,96 (C=S).

#### Hydroxy-3 méthyl-2 pentanedithioate de méthyle 12.

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec le propanal. Rdt= 70 %. Isomères non séparables par MPLC. Rapport *antisyn* : 72/28 déterminé par HPLC et comparaison avec un mélange *antisyn* : 20/80 préparé par aldolisation du propanedithioate de méthyle 16 avec le propanal selon la méthode décrite.<sup>12</sup>

\* **Isomère 12 anti:**RMN  $^1\text{H}$  : 1 (t, J= 7, 3H, Me) ; 1,26 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 1,16 à 1,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,6 (s, 3H, SMe) ; 2,8 (s élargi, 1H, OH) ; 3,33 (dq, J= 7 et 7, 1H, sur C<sub>2</sub>) ; 3,5 à 3,9 (m, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; mesure de la constante de couplage  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$  = 7 Hz par double irradiation du méthyle à 1,26 ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  : 10,32 (C<sub>5</sub>) ; 19,18 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 20,03 (SMe) ; 27,68 (CH<sub>2</sub>) ; 60,46 (C<sub>2</sub>) ; 77,10 (C<sub>3</sub>) ; 244,54 (C=S). IR : 3600 et 3470 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub> : C 47,19 ; H 7,86 ; S 35,18 ; trouvé : C 47,22 ; H 7,86 ; S 35,18.

\* **Isomère 12 syn:**RMN  $^{13}\text{C}$  : 10,39 (C<sub>5</sub>) ; 16,83 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,23 (SMe) ; 27,63 (CH<sub>2</sub>) ; 59,42 (C<sub>2</sub>) ; 76,09 (C<sub>3</sub>) ; 245,09 (C=S).

#### Hydroxy-3 diméthyl-2,4 pentanedithioate de méthyle 13.

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec l'isobutyraldéhyde. Rdt= 52 %. Isomères non séparables par MPLC. Rapport *antisyn* : 74/26 déterminé par HPLC et comparaison avec un mélange *antisyn* : 15/85 préparé par aldolisation du propanedithioate de méthyle 16 avec l'isobutyraldéhyde.<sup>12</sup>

\* **isomère 13 anti:**RMN  $^1\text{H}$  : 0,9 et 1 (2d, J= 7 et 7, 6H, 2Me de iPr) ; 1,26 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 1,46 à 1,96 (m, 1H, H de iPr) ; 2,6 (s, 3H, SMe) ; 2,80 (s élargi, 1H, OH) ; 3,23 à 3,9 (m, 2H, sur C<sub>2</sub> et H sur C<sub>3</sub>) mesure de la constante de couplage  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$  = 7 Hz par double irradiation du méthyle à 1,26 ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  : 16,39 ; 19,06 ; 20,40 ; 20,64 ; 30,96 (C<sub>4</sub>) ; 57,79 (C<sub>2</sub>) ; 80,38 (C<sub>3</sub>) ; 245,15 (C=S). IR : 3620 et 3460 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>OS<sub>2</sub> : C 50,00 ; H 8,34 ; S 33,33 ; trouvé : C 49,93 ; H 8,38 ; S 33,63.

\* **Isomère 13 syn:**RMN  $^{13}\text{C}$  : 16,51 ; 17,24 ; 19,67 ; 21,12 ; 30,96 (C<sub>4</sub>) ; 56,70 (C<sub>2</sub>) ; 79,89 (C<sub>3</sub>) ; 245,75 (C=S).

#### Hydroxy-3 triméthyl-2,4,4 pentanedithioate de méthyle 14.

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec le triméthylacétaldéhyde. Rdt= 62 %. Isomères non séparables par MPLC. Rapport *antisyn* : 91/9 déterminé par HPLC et comparaison avec un mélange *antisyn* : 22/78 préparé par aldolisation du propanedithioate de méthyle 16 avec le triméthylacétaldéhyde.<sup>12</sup>

\* **Isomère 14 anti:**RMN  $^1\text{H}$  : 0,88 (s, 9H, 3Me) ; 1,4 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,56 (s, 3H, SMe) ; 3,23 (dq J= 7 et 3, H sur C<sub>2</sub>) ; 3,4 (s, 1H, OH) ; 3,56 à 3,9 (m, 1H, H sur C<sub>3</sub>) mesure de la constante de couplage  $J_{\text{H}\alpha\text{H}\beta}$  = 3 Hz par double irradiation du méthyle à 1,4 ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  : 19,18 (Me) ; 24,28 (SMe) ; 26,71 (3Me) ; 36,91 (C<sub>4</sub>) ; 54,27 (C<sub>2</sub>) ; 84,51 (C<sub>3</sub>) ; 246,12 (C=S). IR : 3430 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub> : C 52,42 ; H 8,73 ; S 31,08 ; trouvé : C 52,43 ; H 8,76 ; S 30,83.

\* **Isomère 14 syn:**RMN  $^{13}\text{C}$  : 17,66 (Me) ; 24,16 (SMe) ; 26,75 (3Me) ; 36,89 (C<sub>4</sub>) ; 54,21 (C<sub>2</sub>) ; 80,69 (C<sub>3</sub>) ; 247,91 (C=S).

#### Hydroxy-3 méthyl-2 (furyl-2)-3 propanedithioate de méthyle 15

Obtenu par réaction du dithioacide 1 avec le furfural. Rdt= 57 %. Rapport *antisyn* : 67/33. Isomères séparés par MPLC.

\* **Isomère 15 anti:**RMN  $^1\text{H}$  : 1,11 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,54 (s, 3H, SMe) ; 2,7 (s, 1H, OH) ; 3,43 à 4,0 (m, 1H, H sur C<sub>2</sub>) ; 4,85 (d, J= 8, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; 6,2 (m, 2H, H<sub>3</sub>H<sub>4</sub> du cycle) ; 7,27 (m, 1H, H<sub>5</sub> du cycle). RMN  $^{13}\text{C}$  : 19,55 (Me) ; 20,15 (SMe) ; 58,76 (C<sub>2</sub>) ; 72,24 (C<sub>3</sub>) ; 107,94 ; 110,25 ; 142,30 ; 154,45 (cycle) ; 243,08 (C=S). IR : 3615 et 3430 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : C 50,00 ; H 5,55 ; S 29,63 ; trouvé : C 50,50 ; H 5,53 ; S 29,08.

\* **Isomère 15 syn:**RMN  $^1\text{H}$  : 1,33 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,55 (s, 3H, SMe) ; 3,03 (s, 1H, OH) ; 3,43 à 4,0 (m, 1H, H sur C<sub>2</sub>) ; 4,95 (d, J= 4, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; 6,2 (m, 2H, H<sub>3</sub>H<sub>4</sub> du cycle) ; 7,27 (m, 1H, H<sub>5</sub> du cycle). RMN  $^{13}\text{C}$  : 17,36 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,30 (SMe) ; 58,40 (C<sub>2</sub>) ; 71,39 (C<sub>3</sub>) ; 107,09 ; 110,25 ; 141,82 ; 154,20 (cycle) ; 243,57 (C=S). IR : 3620 et 3460 cm<sup>-1</sup> (OH). Analyse, calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : C 50,00 ; H 5,55 ; S 29,63 ; trouvé : C 51,35 ; H 5,46 ; S 29,46.

## 2. ALDOLISATION DU PROPANEDITHIOATE DE MÉTHYLE SELON <sup>12</sup>

### Mode opératoire général.

A -20°C est préparé une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le tétrahydrofuranne (THF), à partir d'une solution de diisopropylamide (1,40 mL, 10 mmol) dans 50 mL de THF, par addition de la quantité suffisante d'une solution de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) dans l'hexane pour faire 10 mmol. Cette solution est refroidie à -78°C à l'aide d'un bain réfrigérant acétone-carboglacé. 10 mmol de dithioester 16 y sont ajoutées goutte à goutte.

A la solution incolore de l'énethioate de lithium, on ajoute en une seule fois, 10 mmol d'aldéhyde. Le milieu réactionnel se colore immédiatement. Après trois minutes de contact ènethioate-aldéhyde, la réaction est stoppée par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est extrait par 2 fois 10 mL de pentane. La phase organique est lavée 2 fois

par 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et évaporation du solvant, un produit brut est obtenu.

Le rapport *anti/syn* des deux diastéréoisomères a été déterminé par analyse HPLC du produit brut. Ce produit brut est purifié par chromatographie liquide moyenne pression avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle : 90/10.

On obtient des aldols 10-15 majoritairement *syn*. Les spectres sont identiques à ceux décrits précédemment.

### 3. ALDOLISATION EN PRÉSENCE D'ÉTHÉR-COURONNE.

La formation de l'enedithiolate est analogue à celle déjà décrite. L'éther-couronne (2 éq) : le 12-couronne-4, est mis en solution dans 4 à 5 fois son volume de THF avant d'être ajouté au milieu réactionnel à -50°C. L'aldolisation et l'extraction sont effectuées comme précédemment. Le rapport *anti/syn* est estimé par HPLC et égal à 62/38

### 4. ALDOLISATION AVBC D'AUTRES MÉTAUX.

#### a. Enedithiolate de zinc.

L'enedithiolate de lithium 2 préalablement formé à partir de l'acide propanedithioïque 1, un équivalent de chlorure de zinc anhydre a été ajouté. Après un temps de contact de 1 h 30 à 0°C, un équivalent du propanal est additionné. L'addition a été conduite à 0°C pendant 30 mn. Après méthylation et extraction habituelle, on obtient l'aldol 12 attendu avec un rapport *anti/syn*= 35/65.

#### b. Enedithiolate d'étain.

La déprotonation, l'échange par ajout d'un équivalent de chlorure d'étain et l'aldolisation ont été menés de façon identique à celle décrite précédemment. Après méthylation et extraction habituelle on isole le  $\beta$ -hydroxydithioester 12. Rapport *syn/anti*= 63/37.

#### c. Enedithiolate de magnésium.

L'échange a été effectué comme précédemment par addition d'un équivalent de bromure de magnésium (en solution dans le THF). La température est maintenue à 0°C pendant une heure. Après aldolisation à 0°C, méthylation et extraction, on isole l'aldol 12. Rapport *syn/anti* : 60/40.

#### d. Enedithiolate de potassium.

A une solution de bis-(triméthylsilyle) amidure de potassium (2 équivalents) dans le THF (10 mL) refroidie à -78°C, on ajoute goutte à goutte le dithioacide 1 (1 équivalent).

A la solution incolore de l'enedithiolate (5 mmol) on ajoute en une seule fois 5 mmol de propanal, on laisse sous agitation pendant 3 heures à -50°C, puis on additionne un excès d'iode de méthyle (10 mmol) à -78°C. Après un temps de contact d'une minute, la réaction est arrêtée par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après l'extraction habituelle, on isole le  $\beta$ -hydroxydithioester 12. Rdt= 53 %. La proportion des deux isomères déterminée par HPLC est 76/24 (*anti/syn*).

## II ETUDE DE LA DOUBLE DIASTÉROSÉLECTIVITÉ DE LA RÉACTION D'ALDOLISATION D'UN ENEDITHIOLATE DE LITHIUM.

### A. Préparation des composés de départ.

#### 1. SYNTHÈSE DES ALDÉHYDES $\alpha$ -MÉTHYLÉS.

Parmi les trois aldéhydes utilisés, seul le phényl-2 propanal 17 est commercial. Le cyclohexyl-2 propanal 18 et le triméthyl-2,3,3 butanal 19 ont été obtenus par condensation du chlorométhyl éther sur des méthylcétone en présence de magnésium dans le tétrahydrofurane<sup>44</sup> suivie d'une deshydratation par l'acide formique<sup>45</sup>. Les spectres de RMN<sup>1</sup>H sont identiques à ceux décrits dans la littérature.<sup>46</sup>

### B. Aldolisation à -120°C

#### 1. ALDOLISATION DE L'ENEDITHIOLATE DE LITHIUM 2.

La préparation de l'enedithiolate de lithium 2 est identique à celle décrite au premier chapitre (déprotonation par le LDA à -20°C), toutefois le solvant utilisé est un mélange de 4 volumes de THF pour 1 volume d'éther. Après 15 minutes d'agitation à -20°C, la solution incolore a été refroidie à -120°C par un mélange méthylcyclohexane-azote liquide. Une solution d'un équivalent d'aldéhyde dans un mélange THF/Ether refroidie à -120°C, est additionnée à la solution précédente à l'aide d'une canule. Après une agitation de 30 mn à -120°C et alkylation à -78°C par un excès d'iode de méthyle, puis traitement habituel, un produit brut orangé est isolé. Ce produit brut est purifié par chromatographie liquide moyenne pression. Eluant de chromatographie : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

Hydroxy-3 méthyl-2 phényl-4 pentanedithioate de méthyle 21. Obtenu à partir de l'enedithiolate de lithium 2 et du phényl-2 propanal 17. Rdt= 54 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 9/91.

\* Isomère 21 *anti/syn*: RMN <sup>1</sup>H : 1,26 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>4</sub>) ; 1,3 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,54 (s, 3H, SMe) ; 2,7 à 3,5 (m, 3H, H sur C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> et OH) ; 4 (dd, J= 8 et 3, 1H, H sur C<sub>3</sub>) ; 7,20 (s, 5H, Ph). RMN <sup>13</sup>C : 16,23 (Me sur C<sub>4</sub>) ; 18,99 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,33 (SMe) ; 43,24 (C<sub>4</sub>) ; 56,31 (C<sub>4</sub>) ; 56,31 (C<sub>2</sub>) ; 80,11 (C<sub>3</sub>) ; 127,11 ; 127,91 ; 128,47 ; 144,78 (Ph) ; 245,22 (C=S). IR : 3600 et 3420 cm<sup>-1</sup>.

\* Isomère 21 *syn-syn*: RMN <sup>1</sup>H : 1,26 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>4</sub>) ; 1,35 (d, J= 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>) ; 2,54 (s, 3H, SMe) ; 2,7 à 3,5 (m, 3H, H sur C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> et OH) ; 4,0 (m, 1H, HN sur C<sub>3</sub>) ; 7,15 (s, 5H, Ph). RMN <sup>13</sup>C : 15,98 (Me sur C<sub>4</sub>) ; 17,63 (Me sur C<sub>2</sub>) ; 19,23 (SMe) ; 43,07 (C<sub>4</sub>) ; 56,02 (C<sub>2</sub>) ; 78,67 (C<sub>3</sub>) ; 126,60 ; 127,59 ; 128,72 ; 144,45 (Ph) ; 246,01 (C=S). Analyse, calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub> : C 61,37 ; H 7,13 ; S 25,15 ; trouvé : C 61,10 ; H 7,17 ; S 24,85.

Cyclohexyl-4 hydroxy-3 méthyl-2 pentanedithioate de méthyle 22

Obtenu à partir de l'enedithiolate de lithium 2 et du cyclohexyl-2 propanal 18. Rdt= 48 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 82/18.

\* **Isomère 22 anti-syn**: RMN  $^1\text{H}$ : 0,86 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>4</sub>); 1,18 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>); 1 à 2 (M, 12H, cyclohexyle et OH); 2,63 (s, 3H, SMe); 3,2 à 3,7 (m, 2H, H sur C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>); 4 (m, 1H, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$ : 10,03 (Me sur C<sub>4</sub>); 19,41 (SMe); 20,28 (Me sur C<sub>2</sub>); 26,79; 30,32; 31,38; 40,18 (cyclohexyle); 40,68 (C<sub>4</sub>); 58,44 (C<sub>4</sub>); 76,56 (C<sub>3</sub>); 245 (C=S). IR: 3615 et 3480  $\text{cm}^{-1}$  (OH). Analyse, calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>OS<sub>2</sub>: C 59,95; H 9,28; S 24,62; trouvé: C 59,70; H 9,20; S 24,30.

\* **Isomère 22 syn-syn**: RMN  $^1\text{H}$ : 0,86 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>4</sub>); 1,40 (d, J = 7, Me sur C<sub>2</sub>); 1 à 2 (M, 12H cyclohexyle et OH); 2,63 (s, 3H, SMe); 3,2 à 3,7 (2q, J = 7, 2H, H sur C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>); 4 (m, 1H, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$ : 10,02 (Me sur C<sub>4</sub>); 19,41 (SMe); 20,26 (Me sur C<sub>2</sub>); 26,75; 30,36; 31,34; 40,14 (cyclohexyle); 40,58 (C<sub>4</sub>); 58,35 (C<sub>2</sub>); 76,28 (C<sub>3</sub>); 246,30 (C=S).

**Hydroxy-3 tétraméthyl-2,4,5,5 hexanedithioate de méthyle 23**: Obtenu à partir de l'enedithiolate de lithium 2 et du triméthyl-2,3,3 butanal 19. Rdt = 30 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 85/15.

\* **Isomère 23 anti-syn**: RMN  $^1\text{H}$ : 0,86 (d, J = 7, Me sur C<sub>4</sub>), 0,91 (s, 9H, *t*-bu); 1,16 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>2</sub>); 1,27 (m, 1H, H sur C<sub>4</sub>); 1,83 (s, 1H, OH); 2,64 (s, 3H, SMe); 3,45 (dq, J = 6,6 et 1,9, 1H, H sur C<sub>2</sub>); 4,2 (dd, J = 8,8 et 1H, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$ : 7,92 (Me sur C<sub>4</sub>); 19,40 (SMe); 20,36 (Me sur C<sub>2</sub>); 28,23 (2Me de *t*Bu); 33,22 (C<sub>5</sub>); 43,43 (C<sub>4</sub>); 59,7 (C<sub>2</sub>); 75,51 (C<sub>3</sub>); 245,21 (C=S). IR: 3640 et 3480  $\text{cm}^{-1}$ . Analyse, calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>S<sub>2</sub>O: C 56,36; H 9,46; S 27,35; trouvé: C 56,40; H 9,50; S 27,14.

\* **Isomère 23 syn-syn**: RMN  $^1\text{H}$ : 0,84 (s, 9H, *t*-Bu); 0,90 (d, J = 7, 3H, Me sur C<sub>4</sub>); 1,27 (m, 1H, H sur C<sub>4</sub>); 1,33 (d, J = 6,6, 3H, Me sur C<sub>2</sub>); 1,98 (s, 1H, OH); 2,6 (s, 3H, SMe); 3,45 (dq, J = 6,6 et 1,6, 1H, H sur C<sub>2</sub>); 4,19 (dd, J = 8,3 et 1, 1H, H sur C<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$ : 7,75 (Me sur C<sub>4</sub>); 19,13 (SMe); 19,96 (Me sur C<sub>2</sub>); 28,18 (3Me sur *t*-Bu); 33,14 (C<sub>5</sub>); 44,20 (C<sub>4</sub>); 60,03 (C<sub>2</sub>); 75,57 (C<sub>3</sub>); 243,57 (C=S).

## 2. ALDOLISATION DE L'ENETHIOLATE 24

Nous avons réalisé l'aldolisation à -120°C de l'enedithiolate lithié 24 issu du propanedithioate de méthyle 16-23 sont analogues à ceux obtenus avec l'enedithiolate 2. Seuls les rendements et les rapports *anti-syn* et *syn-syn* sont différents.

**Hydroxy-3 méthyl-2 phényl-4 pentanedithioate de méthyle 21**. Rdt = 30 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 9/91.

**Cyclohexyl-4 hydroxy-3 méthyl-2 pentanedithioate de méthyle 22**. Rdt = 30 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 7/93.

**Hydroxy-3 tétraméthyl-2,4,5,5 hexanedithioate de méthyle 23** Rdt = 13 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 8/92.

### C. ALDOLISATION A 0°C.

#### 1. ALDOLISATION DE L'ENETHIOLATE DE LITHIUM 2

L'aldolisation de l'enedithiolate de lithium 2 issu de l'acide propanedithioïque 1 a été réalisée à 0°C avec les aldéhydes chiraux. Le mode opératoire utilisé est analogue à celui décrit ci-avant. Les trois  $\beta$ -hydroxydithioesters 21-23 ont été obtenus avec les rendements et rapports diastéréoisomériques suivants :

**Hydroxy-3 méthyl-2 phényl-4 pentanedithioate de méthyle 21** Rdt = 80 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 9/91.

**Cyclohexyl-4 hydroxy-3 méthyl-2 pentanedithioate de méthyle 22** Rdt = 55 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 73/27.

**Hydroxy-3 tétraméthyl-2,4,5,5 hexanedithioate de méthyle 23** Rdt = 63 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* : 91/9.

#### 2. PRÉPARATION D'UN $\beta$ -HYDROXYDITHIOESTER DE S-ÉTHYLE.

Nous avons réalisé l'aldolisation à 0°C de l'enedithiolate de lithium 2 suivie d'une S-alkylation par l'iode d'éthyle. La formation de l'enedithiolate est identique à celle décrite précédemment. A la solution incolore, on ajoute le phényl-2 propanal 17. La solution est laissée à 0°C pendant 30 mn sous agitation. La solution est ensuite refroidie à -78°C avant d'y ajouter un excès d'iode d'éthyle, après 1 minute d'agitation, la réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel, on obtient le  $\beta$ -hydroxydithioester 25 avec un rendement de 97 % après chromatographie sur gel de silice.

**Hydroxy-3 méthyl-2 phényl-4 pentanedithioate d'éthyle 25** Rdt = 97 %. Rapport *anti-syn/syn-syn* = 5/95. RMN  $^1\text{H}$  : identique au spectre décrit.<sup>32</sup>

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bartlett, P.A. *Tetrahedron* 1980 36, 2-72.
- Augustine, R.L. *Carbon-Carbon bond formation*. Dekker: New-York. 1979, Vol. 1, 270-275.
- Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* 1982, 13, 1-115.
- Heathcock, C.H. *Science* 1981, 214, 395-400.
- Heathcock, C.H. In "Asymmetric Synthesis". J.D. Morrison, Ed. Academic Press: New-York. 1984, Vol. 3, 110-212.
- Mc Garvey, G.J.; Kimura, M.; Williams, M. J. *Carbohydr. Chem.* 1984, 3(2), 125-188.
- Masamune, S. *Pure and applied Chemistry* 1981, 197.
- March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. Mac Graw-Hill. 1977, 849-853.
- Wierenga, W.; ApSimon, J.W. "The total synthesis of natural products"; Wiley-Interscience Publication: New-York. 1977, Vol. 4, 263-351.
- Jones, R.C.F. "Aliphatic and related natural product chemistry". The Chemical Society 1979, Vol. 1, 128-169.
- Paterson, I. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569-3624.
- Bestlin, P.; Vallée, Y. *Tetrahedron* 1985, 41, 2691-2705.
- Meyers, A.I.; Tait, T.A.; Comins, D.L. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4657-4660. Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. L.; Commins, D. L.; Flemming, M. P.; Henning, R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; Roland, D. M.; Shimizu, K.; Tomioka, K.; Walkup, R.; D. J. *Am. Chem. Soc.* 1983, 5051-5024.
- Lawson, K.R.; Singleton, A.; Whitham, G.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 859-864.

15. Beslin, P.; Metzner, P.; Vallée, Y.; Vialle J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3617-3620; Berrada, S.; Metzner, P.; Rakotorina, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 881-890.
16. Mulzer, J.; Brüntrup, G.; Finke, J.; Zippel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7723-7725.
17. Mulzer, J.; Segner, J.; Brüntrup, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4651-4654.
18. Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 797-800.
19. Kita, Y.; Tamura, O.; Itoh, F.; Yasuda, H.; Kishino, H.; Ke, Y.Y.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 554-566.
20. Sarpeshkar, A.M.; Gossick, G.J.; Wemple, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *8*, 703-706.
21. Ziegler, F.E.; Chan, C.M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3065-3066.
22. Heathcock, C.H.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294-4299.
23. Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
24. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 1-76; Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 654-660.
25. Heathcock, C.H.; Buse, C.T.; Kleschick, W.A.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
26. a) Cram, D.J.; Abd Elhafez, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835. b) Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2478-2755.
27. Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367-1371.
28. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204.
29. Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61-70.
30. Eliel, E.L. in "Asymmetric Synthesis". J.D Morrison .Academic Press, New-York, **1983**, Vol. 2, Part. 2, 125-200.
31. Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4059-4065.
32. Meyers, A.I.; Walkup, R.D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5089-5106.
33. Gennari, C.; Beretta, M.G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893-909.
34. Patel, D.V.; VanMiddlesworth, F.; Donaubauer, J.; Gannett, P.; Sih, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603-4614.
35. Masamune, S. in "Organic Synthesis, Today and Tomorrow". Trost, B.M.; Hutchinson, C.R.; Pergamon Oxford **1981**, 197.
36. Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.Eng.* **1984**, *23*, 556-569.
37. Heathcock, C.H.; Flippin, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667-1668.
38. Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 874-875.
39. Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735-1738. Oppolzer, W.; Marco-Contelles, J. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 1699-1703.
40. Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Hug, K.T.; Flippin, L.A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027-3037.
41. Beslin, P.; Perrio, S. *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1989**, sous presse.
42. Thuillier, A. *Phosphorus Sulfur* **1985**, *23*, 253-276; Masson, S.; Thuillier, A. *Le courrier du CNRS. Images de la chimie.* **1985**, 21-25; Masson, S.; Thuillier, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4087-4090; Leger, L.; Saquet, M.; Thuillier, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 657-666; Masson, S.; Saquet, M.; Thuillier, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2949-2954; Masson, S.; Saquet, M.; Thuillier, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4179-4180; Scheithauer, S.; Mayer, R. in "Thio- and Dithiocarboxylic Acids and Their Derivatives". *Topics in Sulfur Chemistry*. Senning, A.; Thieme G. Publishers Stuttgart **1979**, Vol. 4; Meyers, A.I.; Comins, D.; Roland, D.M.; Henning, R.; Shimizu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 7104-7105.
43. Beiner, J.-M.; Thuillier, A. *C. R. Acad. Sci. Ser. C.* **1972**, *274*, 642-645; Meijer, J.; Vermeer, P.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 601-604.
44. Normand, H.; Crisan, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 459-462.
45. Sommelet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1907**, 365-416.
46. Arjona, O.; Pérez-Ossorio, R.; Pérez-Rubalcaba, A.; Quiroga, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 597-603.