

UTILISATION DES ALCOXYTRIALKYLALUMINATES EN SYNTHÈSE ASYMETRIQUE: SYNTHÈSE DE L'ACIDE HYDROXY-2, METHYL-2 BUTANOIQUE ENANTIOMERIQUEMENT ENRICHIS EN R OU S

D. VEGH *, G. BOIREAU ** et E. HENRY-BASCH

Laboratoire de Chimie Organométallique, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91405 Orsay (France)

(Reçu le 29 octobre 1983)

Summary

The reaction of $\text{LiAlEt}_3\text{OR}^*$ with (–)-menthyl pyruvate ($\text{R}^*\text{OH} = (-)\text{-}N\text{-methylphedrine}$) and with (+)-menthyl pyruvate ($\text{R}^*\text{OH} = (+)\text{-}N\text{-methylphedrine}$) in hexane/ether as solvent produces the corresponding 2-hydroxy-2-methylbutanoic acids enriched in *S*- or *R*-enantiomers, respectively, with an enantiomeric excess close to 60%.

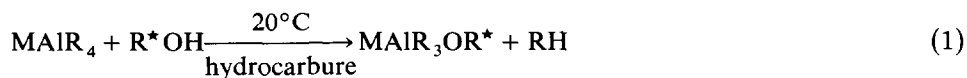
Résumé

Par réaction de $\text{LiAlEt}_3\text{OR}^*$ sur le pyruvate de (–)-menthyle ($\text{R}^*\text{OH} = (-)\text{-}N\text{-methyléphédrine}$) ou sur le pyruvate de (+)-menthyle ($\text{R}^*\text{OH} = (+)\text{-}N\text{-methyléphédrine}$) dans le mélange de solvants hexane/éther, on obtient respectivement après saponification l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butanoïque avec un excès d'énantiomère *R* ou *S* voisin de 60%.

Introduction

La formation d'une liaison carbone-carbone, avec création simultanée d'un carbone asymétrique et obtention d'un excès d'énantiomère, constitue actuellement un des objectifs majeurs en synthèse organique.

Dans de précédents travaux, nous avons montré que les tétraalkylaluminates modifiés par des aminoalcools chiraux selon éq. 1 constituent des réactifs capables



* Stagiaire de l'Université Technique Slovaque, Département de Chimie Organique, Janska 1, 88037 Bratislava (Tchécoslovaquie).

** A qui la correspondance doit être adressée.

SCHEMA 1

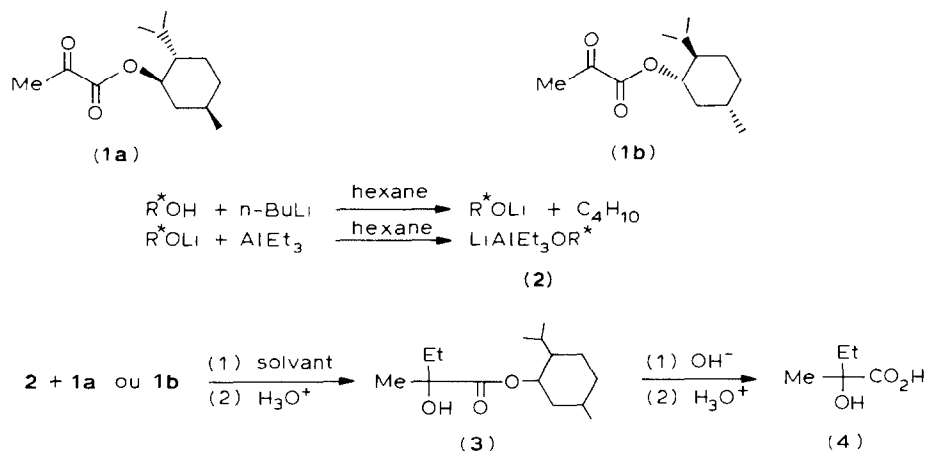


TABLEAU 1

RÉSULTATS DES RÉACTIONS DE $LiAlEt_3OR^*$ AVEC LES PYRUVATES (-)-MENTHYLE (1a) ET (+)-MENTHYLE (1b)

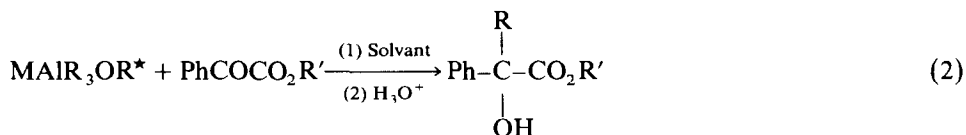
exp.	Cetoester	R^*OH	Solvant	4 R (%) ^d	4 $[\alpha]_D^{22}$ (c. $CHCl_3$)	e.e. ^e	Conf. _{abs}
1 ^b	1a	(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane	79	(+) 2.41 (2.8)	27	S
2 ^c	1a	(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane	79	(+) 1.76 (3.4)	20	S
3 ^b	1a	(+)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane	76	(+) 1.40 (3.00)	15	S
4 ^b	1a	(-)-Menthol	hexane	72	(+) 2.03 (1.8)	22	S
5 ^b	1a	(+)-Menthol	hexane	75	(+) 2.43 (2.55)	27	S
6 ^b	1a	^a	hexane	79	(+) 1.62 (3.2)	18	S
7 ^b	1a	(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane/ éther 1/1	72	(+) 5.54 (2.2)	62	S
8 ^c	1a	(-)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane/ éther 1/1	72	(+) 2.78 (2.8)	32	S
9 ^b	1a	(-)-Menthol	hexane/ éther 1/1	70	(+) 4.29 (2.4)	48	S
10 ^b	1a	(+)-Menthol	hexane/ éther 1/1	70	(+) 4.81 (3.2)	54	S
11 ^b	1b	(+)- <i>N</i> -Méthyléphédrine	hexane/ éther 1/1	70	(-) 5.15 (2.8)	58	R
12 ^b	1b	(-)-Menthol	hexane/ éther 1/1	71	(-) 4.46 (2.8)	50	R
13 ^b	1b	(+)-Menthol	hexane/ éther 1/1	72	(-) 4.06 (3.6)	46	R

^a Réactions effectuées avec $LiAlEt_4$. ^b Réactifs mélangés à $-50^\circ C$, puis laissés 12 h à la température ambiante. ^c Réactions conduites pendant 12 h à la température ambiante ($20^\circ C$). ^d Rendement calculé par rapport à **1** en utilisant un excès double de **2**. ^e Excès d'énantiomère évalué à partir de $[\alpha]_D^{25} - 8.9$ ($c = 2.97 CHCl_3$) pour l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butanoïque énantiomériquement pur [5].

de conduire à des alcools secondaires ou tertiaires optiquement actifs lorsqu'ils réagissent avec des aldéhydes ou des cétones [1].

L'absence de réactivité des alkoxytrialkylaluminates vis-à-vis d'un grand nombre de fonctions, notamment ester, nitrile, nitro, amide, en font des réactifs particulièrement intéressants pour créer un carbone asymétrique sur des molécules polyfonctionnelles.

C'est ainsi que récemment, nous avons montré que les tétraalkylaluminates, de même que les alkoxytrialkylaluminates, sont des réactifs de choix pour la préparation d' α -alkyl- α -hydroxyesters à partir d' α -céto-esters selon éq. 2.



(M = Li, Na, K; R = Me, Et, n-Bu; R' = Me, (-)-menthyle)

La réaction est univoque et même en large excès du réactif organométallique nous n'avons jamais observé de réaction sur la fonction ester [2,3].

Si le groupement alkoxy du réactif organométallique est chiral, la réaction permet la préparation d' α -hydroxyesters optiquement actifs.

Nous avons également montré qu'il était possible dans ce cas d'utiliser des "ates" complexes modifiés obtenus de façon plus simple, en mélangeant en quantités équimoléculaires l'alcoolate alcalin d'un aminoalcool chiral et un trialkylaluminium.

A partir de ces résultats, il était intéressant d'étudier le comportement des alkoxytrialkylaluminates chiraux vis-à-vis d' α -cétoesters eux-mêmes optiquement actifs. En effet, l'induction asymétrique peut être, dans ce cas, déterminée à la fois par la partie asymétrique de l' α -cétoester et par le réactif organométallique.

Notons que des travaux antérieurs avaient déjà montré l'efficacité de la double induction dans le cas de la réduction du phénylglyoxalate de (-)-menthyle au moyen de LiAlH_4 modifié par des alcools ou des aminoalcools chiraux [4].

Pour notre part, en opposant des alkoxytrialkylaluminates chiraux à un α -cétoester lui-même chiral, le phénylglyoxalate de (-)-menthyle, nous avons constaté que la double induction asymétrique permet alors la préparation d' α -alkyl- α -hydroxyacides avec un excès d'énantiomère allant jusqu'à 53% [3].

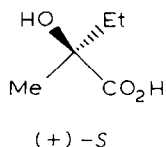
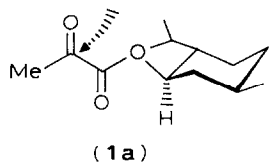
Résultats et discussion

Dans le présent travail nous décrivons les résultats obtenus en opposant différents $\text{LiAlEt}_3\text{OR}^*$ chiraux respectivement au pyruvate de (-)-menthyle **1a** et au pyruvate de (+)-menthyle **1b**, selon le Schéma 1.

L'examen des résultats rassemblés dans le Tableau 1 fait apparaître tout d'abord que le radical menthyle du cétoester impose dans tous les cas le sens de l'induction asymétrique et ceci conformément à la règle prédictive de Prélog [6], Schéma 2.

L'influence du radical alkoxy chiral du réactif organométallique sur l'induction asymétrique est moins spectaculaire que celle que nous avons observée lors de la

SCHEMA 2



même réaction vis-à-vis du phénylglyoxylate de (-)-menthyle [3]. Cette influence existe cependant et les rendements optiques les plus élevés sont obtenus avec la (-)-*N*-méthyléphédrine ou le (+)-menthol vis-à-vis du cétoester **1a** exp 1,5,7,10. Tandis que la (+)-*N*-méthyléphédrine ou le (-)-menthol permettent les plus hauts rendements optiques avec le cétoester **1b** exp. 11 et 13.

Conclusion

Récemment d'excellents niveaux d'induction asymétrique ont été signalés lors de la synthèse d' α -hydroxyacides par réaction de réactifs de Grignard sur des α -cétoesters du (-)-phényl-8-menthol [7]. Cependant, les résultats que nous avons obtenus sont encourageants. En effet par le choix convenable d'un alkoxytrialkylaluminat chiral, on peut accéder indifféremment aux α -hydroxyacides *R* ou *S* à partir des α -cétoesters du (-)- ou du (+)-menthol dont la préparation est aisée.

Etant donné l'intérêt en synthèse organique des α -hydroxyesters ou acides chiraux [8–10], nos efforts se portent principalement maintenant sur l'amélioration de l'efficacité de notre réactif d'alkylation asymétrique notamment par le choix de nouveaux auxiliaires chiraux.

Partie expérimentale

Appareillage

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin–Elmer à 90 MHz dans CDCl_3 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (référence interne TMS). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un spectropolarimètre Perkin–Elmer 241.

Réactifs

Organométalliques. *n*-BuLi et Et_3Al sont des produits commerciaux.

LiAlEt_4 est préparé en boîte à gants, sous atmosphère d'argon, par mélange de quantités équimoléculaires de EtLi en solution 0.65 *M* dans le benzène et de Et_3Al en solution 0.913 *M* dans l'hexane. Le ate-complexe formé, qui précipite, est ensuite essoré sur verre fritté, lavé au pentane, puis séché sous vide (3 h, 50°C, 0.1 mmHg).

Aminoalcools. La (-)-*N*-méthyléphédrine $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 29.5^\circ$ ($c = 4.5$ méthanol) est obtenue à partir de la (-)-éphédrine $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 41^\circ$ ($c = 5$ HCl 1 *N*) par la méthode de Eschweiler–Clarke [11]. Par la même méthode, à partir de la (+)-éphédrine $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 41^\circ$ ($c = 5$ HCl 1 *N*) on obtient la (+)-*N*-méthyléphédrine $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 29.5$ ($c = 5$ méthanol).

Cétoesters. Des quantités équimoléculaires d'acide pyruvique et de (-)-menthol $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 50^\circ$ ($c = 10$ éthanol) et catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (1%) dans

le benzène sont soumis à la distillation azéotropique. Après traitement habituel et distillation on obtient le pyruvate de (-)-menthyle $[\alpha]_D^{22} - 90.5$ (liquide $l = 1$). Litt. $[\alpha]_D^{22} - 93.1$ [13]. A partir du (+)-menthol $[\alpha]_D^{23} + 48^\circ$ ($c = 10$ éthanol) on obtient de la même manière le pyruvate de (+)-menthyle $[\alpha]_D^{22} + 87.5^\circ$ (liquide $l = 1$).

Manipulation type (exp. 7)

A 8 mmol de (-)-*N*-méthyléphédrine (1.43 g) recouverts de 20 ml d'hexane, on ajoute successivement 8 mmol de *n*-BuLi (sol. 1.6 *M* dans l'hexane); 8 mmol de Et_3Al (sol. 0.913 *M* dans l'hexane) et 5 ml de diéthyléther. Au réactif refroidi à -50°C on ajoute 4 mmol (0.904 g) de pyruvate de (-)-menthyle dans 15 ml de diéthyléther, le mélange réactionnel est laissé pendant 12 h à la température ambiante, puis hydrolysé avec HCl 2 *N* (5 équivalents), extrait à l'éther et lavé avec HCl pour extraire complètement l'aminoalcool. Après traitement habituel et évaporation du solvant, l'hydroxyester est saponifié (1 g KOH, 20 ml d'éthanol, 2 ml d'eau, reflux 4 h). Après évaporation du solvant, extraction à l'éther du menthol, acidification (HCl 5 *N*) et extraction à l'éther, on obtient 0.339 g (72%) d'acide hydroxy-2 méthyl-2 butanoïque $[\alpha]_D^{22} + 5.54$ ($c = 2.2$ CHCl_3). IR (CHCl_3 ν_{max} 1715 cm^{-1}). RMN (CDCl_3) δ 0.8–1.1 (3H, t), 1.45 (3H, s), 1.5–2 (2H, m), 7.2 (2H, s) ppm. Données spectrales identiques à celles indiquées dans la littérature [12].

Bibliographie

- 1 G. Boireau, D. Abenhaim et E. Henry-Basch, *Tetrahedron*, 35 (1979) 1457.
- 2 D. Abenhaim, G. Boireau et B. Sabourault, *Tetrahedron Letters*, 21 (1980) 3043.
- 3 G. Boireau, D. Abenhaim, A. Deberly et B. Sabourault, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 1259.
- 4 A. Horeau, H.B. Kagan et J.P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim.*, (1968) 3795.
- 5 Terashimas, Sang-Sup Jew, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 1005.
- 6 J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric organic reactions*, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J. 1971, Sec. 2.
- 7 J.K. Whitesell, D. Deyo et A. Bhattacharya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1983) 802.
- 8 A.I. Meyers et J. Slade, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 2785 et références citées.
- 9 M.M. Midland et P.E. Lee, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 3933.
- 10 F. Frater, U. Muller et W. Günther, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 4221.
- 11 M.L. Moore, *Organic React.*, 5 (1949) 301.
- 12 Sang-Sup Jew, S. Terashima et K. Koga, *Tetrahedron*, 35 (1979) 2337.
- 13 S. Misui, *Kania Nippon Kagaku Zasshi*, 87 (1966) 179; *Chem. Abstr.*, 65 (1966) 17006.