

SYNTHESE ASYMETRIQUE DE  $\beta$ -HYDROXYESTERS  
PAR REACTION DE REFORMATSKY EN PRESENCE  
DE (-) SPARTEINE.

Marguerite Guetté, Jean-Paul Guetté et Joël Capillon  
(Laboratoire de Chimie Organique des Hormones)  
Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, Paris V°

(Received in France 23 June 1971; received in UK for publication 25 June 1971)

Le grand pouvoir complexant des diamines tertiaires vis-à-vis des métaux alcalins ou alcalino-terreux a été mis à profit au cours de synthèses à l'aide d'organométalliques (1).

Utilisant la (-) spartéine, diamine tertiaire naturelle optiquement active, des chimistes japonais (2) ont décrit des condensations asymétriques d'organolithiens ou magnésiens sur des dérivés carbonylés prochiraux, les puretés optiques des carbinols obtenus sont comprises entre 6 et 22%. Ces mêmes auteurs ont également utilisés avec succès la spartéine pour réaliser la lithiation asymétrique du ferrocène (3) (4).

Ces divers résultats nous ont incités à employer la (-) spartéine comme agent complexant du zinc dans la réaction de Réformatsky. De cette façon il nous paraissait possible d'obtenir aisément des  $\beta$ -hydroxyesters de bonne pureté énantiomérique et aussi d'éclaircir le mécanisme de la réaction.

Nous avons donc fait réagir de l' $\alpha$ -bromoacétate de méthyle ou d'éthyle sur quelques dérivés carbonylés  $C_6H_5-CO-R$  en présence de zinc et de (-) spartéine dans divers solvants.

Le mode opératoire de ces condensations est évidemment différent de celui de la réaction de Réformatsky classique. Pour éviter la quaternisation de la spartéine par les esters  $\alpha$ -bromés, l'alcaloïde est ajouté au fur et à mesure de la formation du dérivé zincique (technique A) ou postérieurement à la préparation de celui-ci (technique B) (5). La condensation du complexe ainsi obtenu avec le dérivé carbonylé est effectuée à la température ordinaire pendant 15 heures environ. Si on élève la température le rendement chimique augmente mais la pureté optique des  $\beta$ -hydroxyesters diminue nettement. Après réaction, l'hydrolyse à l'acide sulfurique dilué et les traitements usuels permettent l'isolement des  $\beta$ -hydroxyesters.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau. La pureté optique des  $\beta$ -hydroxyesters varie de 35 à 98% suivant les cas. Le rendement optique de la condensation selon la technique B est plus élevé mais le rendement chimique est alors plus faible, ce qui peut sans doute s'expliquer par la duplication du réactif. Il faut noter que l'emploi du méthylal préconisé par Gaudemar (6) améliore non seulement le rendement chimique mais aussi le rendement optique (98%). La configuration absolue de tous les  $\beta$ -hydroxyesters obtenus en présence de (-) spartéine est S.

Par saponification de ces  $\beta$ -hydroxyesters on obtient des  $\beta$ -hydroxyacides de pureté optique légèrement différente. Dans la plupart des cas cette dernière est plus faible ce qui est dû sans doute à une racémisation au cours de la saponification (7).

Nous avons également réalisé la condensation de l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle sur le benzaldéhyde selon la technique B dans le méthylal. On obtient 65% d'hydroxyester dont la pureté optique est 39% (8). Nous en avons déterminé la configuration absolue R (-) (acide acétique) par corrélation avec le phényl-*t*-butylcarbinol S (-) (acétone) (9).

Le mécanisme de la réaction de Réformatsky est encore mal connu et il est prématuré de tirer de nos observations des conclusions précises concernant la géométrie de cet état de transition. Cependant le rendement optique très élevé obtenu en présence de (-) spartéine permet de supposer que le réactif préparé à partir du bromoacétate réagit sous forme de carbéniate. Dans cette forme,

le zinc complexé asymétriquement se trouve en effet plus proche des carbones entre lesquels la liaison énantiogène s'établit.

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-R	R =	R' =	Solvant	Technique	φ -CHOH-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> R'		φ-CHOH-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	
					Rdt. Chim	Conf. absolue		Pureté opt.
H	H	CH <sub>3</sub>	(1)	A	33%	S(-) (10)	66% (10)	61% (8)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(1)	A	30%	S(+) (14)	34%	39% (15)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(1)	A	30%	S(+) (10)	39%	46% (16)
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	(1)	A	10%	S(+) ?	$\alpha_D^{22} = +0.57$ (a)	$[\alpha]_D^{22} = 0.95$ (b)
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(1)	B	17,5%	S(-)	84,5%	66%
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(1)	A	20,5%	S(-)	94%	79%
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(2)	B	46%	S(-)	98% (100%)	80%
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(3)	B	26%	S(-)	89%	72%
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(1)	B	16%	S(+)	$\alpha_D^{22} = 3.05$ (a)	38%
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(2)	B	47%	S(+)	$\alpha_D^{22} = 1.55$ (a)	10,7%

(1) benzène pur, (2) méthylal (3) benzène éther (2/3, 1/3)

(a) liquide (b) éthanol c=2

BIBLIOGRAPHIE

- 1) D.J.Cram, D.R.Wilson, J.Amer.Chem.Soc. , 85, 1245 (1963).
- 2) H.Nozaki, T.Aratani, T.Toraya, R.Noyori, Tetrahedron , 27, 905 (1971).
- 3) T.Aratani, T.Gonda, H.Nozaki, Tetrahedron Letters, 2265 (1969).
- 4) G.Gokel, P.Hoffmann, H.Kleimann, H.Klusacek, D.Marquading, I.Ugi, Tetrahedron Letters, 17771 (1970).
- 5) Nous avons vérifié que le réactif de Réformatsky, préparé ex-temporaneamente dans le benzène pur, réagit sur le benzaldéhyde pour conduire (avec un assez mauvais rendement) au  $\beta$ -hydroxyester attendu. Ce résultat est en contradiction avec une observation antérieure (Tetrahedron Letters), 1709 (1970).
- 6) M.Gaudemar, J.Curé, C.R.Acad.Sci. , 262 p.213 C (1966).
- 7) Si l'on saponifie pendant 1h30 l'hydroxy-3 phényl-3 propionate d'éthyle de pureté optique 98%, celle de l'acide isolé n'est que de 80% et diminue jusqu'à 74,5% après saponification pendant 6 heures.
- 8) M.Matell, Arkiv För kemi, 53 455 (1950).
- 9) D.Clark, M.S.Mosher, J.Org.Chem. , 35 1114 (1970).
- 10) C.Schöpf, W.Wüst, Ann, 626 150 (1959).
- 11) La pureté optique a été calculée en prenant  $[\alpha]_D^{22} = 18,9^\circ$  éthanol (12) comme base et non  $[\alpha]_D^{22} = 21,1^\circ$  (13) car une détermination de pureté optique nous a montré que cette dernière valeur est trop élevée.
- 12) J.Kenyon, H.Phillips, G.R.Shutt, J.Chem.Soc. 1663 (1935).
- 13) S.G.Cohen, S.Y.Weinstein, J.Amer.Chem.Soc. , 86 725 (1964).
- 14) S.Mitsui, Y.Kudo, M.Kobayashi, Tetrahedron, 25 1921 (1969).
- 15) J.A.Reid, M.M.Palmer, J.Chem.Soc. , 3694 (1950).
- 16) S.Mitsui, Y.Kudo, Tetrahedron, 23, 4271 (1967).