

SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE  $\beta$ -HYDROXYACIDES PAR CONDENSATION ALDOLIQUE  
Rectification de données antérieures

E.B. Dongala, D.L. Dull, C. Mioskowski et G. Solladié\*

(Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie - Université Louis Pasteur - Boîte Postale 296/R8 - 67008 Strasbourg)

(Received in France 23 October 1973; received in UK for publication 2 November 1973)

Les synthèses asymétriques de  $\beta$ -hydroxyacides soit par réaction de Réformatsky soit par des condensations du type aldol, ont déjà fait l'objet d'un certain nombre de publications (1).

Des résultats remarquables dans ce domaine ont été rapportés par Mitsui et ses collaborateurs (2). En étudiant la condensation aldolique entre l'acétophénone et l'acétate de (-) menthyle en présence de bromure de diméthylaminomagnésium (réaction qui procède vraisemblablement par l'intermédiaire de l'anion énolate de l'acétate) ces auteurs ont obtenu (schéma I) l'acide (+) S hydroxy-3 phényl-3 butyrique, 4 R=Me, avec une pureté optique de 93%. Dans les mêmes conditions la propiophénone conduit à l'acide (+) S hydroxy-3 phényl-3 valérique, 4 R=Et, avec une pureté optique de 70% (3,4).

Nous avons repris l'étude de cette synthèse asymétrique en vue de préciser l'influence de la nature du groupe R sur le rendement optique dans le cas de phénylcétones du type 1.

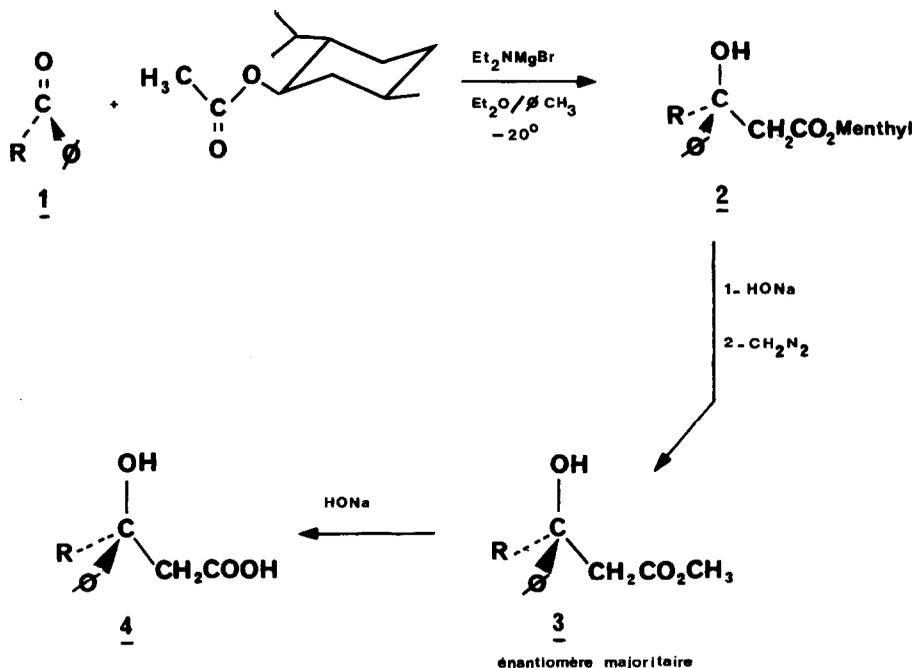
Les conditions expérimentales de la condensation, c'est à dire de la première étape, sont les mêmes que celles décrites par Mitsui (2), la température de réaction étant de  $-20^{\circ}$ . Les  $\beta$ -hydroxyesters menthylés 2 bruts sont hydrolysés par la soude (aucune détermination de rendement optique ne peut être faite au niveau des esters 2 bruts car le spectre RMN du produit brut n'est pas analysable et toute purification se traduit par un enrichissement) et les acides bruts sont estérifiés par le diazométhane. Nous avons vérifié qu'il n'y avait pas d'hydrolyse préférentielle d'un des diastéréoisomères 2 (8) en laissant l'hydrolyse se poursuivre pendant 3 jours. La variation du pouvoir rotatoire de l'ester 3 (R=Me) ainsi obtenu n'excède pas 3%.

---

\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

La purification est effectuée au stade des esters méthyliques 3 par distillation ou mieux par chromatographie. Nous avons vérifié d'ailleurs que les 2 méthodes n'entraînent aucun enrichissement.

SCHEMA 1



La pureté énantiomérique des esters 3 a été déterminée par RMN en présence d'un complexe d'Europium chiral, le tris (trifluorométhylhydroxyméthylène)-3 camphorato-d Europium III, (5).

Les configurations absolues des  $\beta$ -hydroxyacides 4 étaient connues pour R=Me et R=Et (2,4). Nous avons déterminé par voie chimique celles de l'acide  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -phényl  $\beta$ -trifluorométhyl propionique, 4 R=CF<sub>3</sub>, (6) et de l'acide  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -phényl isocaproïque 4 R=i.Pr, (7).

La détermination de la configuration absolue de l'acide 4 R=t. Bu est en cours.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau I.

TABLEAU I

R	Rdt en <u>3</u>	$[\alpha]_D$ EtOH <u>3</u>	$[\alpha]_D$ EtOH <u>4</u>	% de synthèse asymétrique (Litt.)	configuration absolue de <u>4</u> (Réf.)
CH <sub>3</sub>	50%	- 4,96° c = 3,8	+ 6,0° c = 3	58%   93% (2)	(+) <u>S</u> (2)
Et	39%	+ 1,80° c = 12	+ 15° c = 3	58%   70% (3,4)	(+) <u>S</u> (3,4)
i-Pr	55%	+ 4,50° c = 3,10	+ 19,1° c = 3,30	48%	(+) <u>R</u> (7)
t-Bu	68%	+ 8,80° c = 3,3	+ 22,9° c = 3	42%	
CF <sub>3</sub>	55%	- 1,70° c = 2,10	+ 6,77° c = 3,06 (CHCl <sub>3</sub> )	30%	(+) <u>S</u> (6)

L'examen du tableau I met en évidence que les rendements optiques que nous avons obtenus pour R = Me et Et, 58%, sont nettement inférieurs à ceux de Mitsui (93% et 70% respectivement). Mais il ressort de l'analyse de la publication de Mitsui (2) que le  $\beta$ -hydroxyacide issu de la synthèse asymétrique a été recristallisé dans le benzène avant que la mesure du pouvoir rotatoire n'ait été effectuée. Or il est bien connu que la recristallisation de composés partiellement dédoublés est une source éventuelle d'enrichissement. Nous avons pu montrer en effet qu'une seule recristallisation dans le benzène de l'hydroxyacide 4, R = CH<sub>3</sub>, modifie considérablement la composition du mélange d'énantiomères : ainsi 2,5 g. d'acide,  $[\alpha]_D = + 7,04^\circ$ , conduit en une seule recristallisation à 1 g. d'acide  $[\alpha]_D = + 9,2^\circ$ , l'évaporation des eaux mères permettant d'obtenir un acide  $[\alpha]_D = + 6,2^\circ$ . L'on peut donc penser que le chiffre de 93% annoncé par Mitsui ne reflète pas le taux de synthèse asymétrique.

De plus la forte influence de la température sur le rendement optique que ces auteurs signalent : 93% à - 20° et 63% à 0°, est vraisemblablement lié au point précédent c'est à dire à un enrichissement variable et fortuit par recristallisation. En effet, pour notre part, nous avons constaté une variation beaucoup moins importante du rendement optique en fonction de la température : 48% à 0° ( $[\alpha]_D = - 4,14^\circ$  pour 3) et 58% à - 20°, et peu de variation entre - 20° et - 45°.

Les résultats du tableau I mettent en évidence que la diminution de rendement optique ne devient significative qu'à partir de R = Et. Il est également à noter que le groupe trifluorométhyl, comparativement à CH<sub>3</sub>, abaisse considérablement le taux de synthèse asymétrique.

Si l'on excepte l'acide 4 R = t-Bu, dont la configuration absolue n'est pas encore connue, il apparaît que, comme l'indique le schéma I, les énantiomères majoritaires obtenus dans cette synthèse asymétrique ont même chiralité.

#### Références

- (1) J.D. MORRISON et H.S. MOSHER "Asymmetric Organic Reactions" Prentice Hall 1971, p.142  
M. GUETTE, J.P. GUETTE et J. CAPILLON, Tetrahedron Letters 1971, 2863.
- (2) S. MITSUI, K. KONNO, I. ONUMA, K. SHIMIZU, Nippon Kagaku Zasshi 1964, 85, 440.
- (3) L. VERBIT, S. MITSUI, Y. SENDA, Tetrahedron 1966, 22, 753.
- (4) S. MITSUI, Y. KUDO, Tetrahedron 1967, 23, 4271.
- (5) E.B. DONGALA, A. SOLLADIE-CAVALLO, G. SOLLADIE, Tetrahedron Letters 1972, 4233.
- (6) C. MIOSKOWSKI, G. SOLLADIE, Tetrahedron sous presse.
- (7) E.B. DONGALA, C. MIOSKOWSKI, A. SOLLADIE-CAVALLO, G. SOLLADIE, C.R. Acad. Sci. 1973, 277 C, 251.
- (8) J.C. FIAUD et A. HOREAU, Tetrahedron Letters 1972, 2565.