

SYNTHESE D' $\alpha$ -HYDROXY ACIDES OPTIQUEMENT ACTIFS

G. Boireau<sup>\*\*</sup>, D. Abenham, A. Deberly et B. Sabourault

Laboratoire de Chimie Organométallique, Université de Paris-Sud, Centre d'ORSAY

91405 ORSAY FRANCE

Abstract : The reaction of chiral  $MAlR_3OR''$  ( $M = Li, Na, K$  ;  $R = Me, Et$  ;  $OR''$  from  $R''OH = (-)N$ -methylephedrine) with  $C_6H_5COCO_2$  (-)-menthyl provide a good synthesis of  $\alpha$ -alkyl mandelic acids with enantiomeric excess (e.e.) up to 53%. Asymmetric induction due to both the chiral centers of the (-)-menthyl group and the  $OR''$  group may be invoked to account for the higher stereoselectivity observed in the reaction.

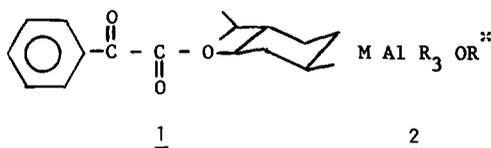
Dans un précédent travail (1), nous avons montré que les tétraalkylaluminates de lithium et de sodium, modifiés par des aminoalcools chiraux, réagissent avec le benzaldéhyde ou l'acétophénone pour conduire à des alcools optiquement actifs, avec un excès d'énantiomère (e.e.) atteignant 44 %.

Plus récemment (2), nous avons décrit une application intéressante de ces réactifs, qui, par réaction avec le phénylglyoxalate de méthyle, permettent la synthèse de l' $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -hydroxy ester correspondant avec un excès d'énantiomère atteignant 43%.

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 alkoxy-trialkylaluminates chiraux vis-à-vis d' $\alpha$ -cétoesters eux-mêmes optiquement actifs. En effet l'induction asymétrique peut être, dans ce cas, déterminée à la fois par le radical asymétrique de l' $\alpha$ -cétoester et par le réactif organométallique.

Dans le présent travail, nous avons fait réagir le phénylglyoxalate de (-)-menthyle 1 avec différents alkoxytrialkylaluminates chiraux 2 :



## Schéma 1

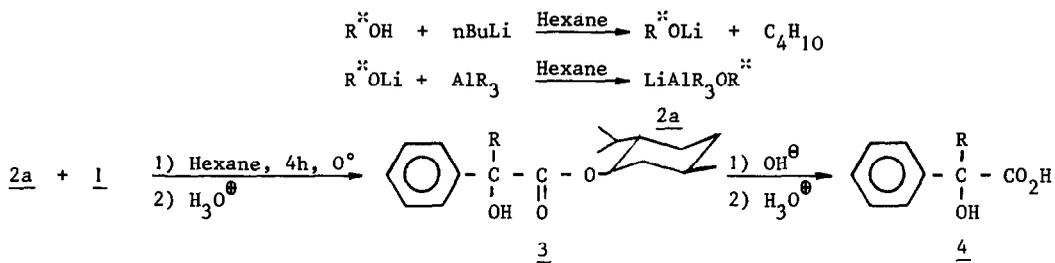


Tableau I

exp	R*OH	R	$\frac{4}{R} \%$ <sup>a</sup>	$\frac{4}{D} [\alpha]_D^{22}$ (c, éthanol)	e.e. %	Conf. abs
1	t. Butanol	CH <sub>3</sub>	76	- 9,1 (2,1)	25	R
2	(-)-N-Me.éphédrine	CH <sub>3</sub>	77	- 13,9 (2,05)	38	R
3	(+)-N-Me.éphédrine	CH <sub>3</sub>	69	+ 6,1 (2,2)	17	S
4	t. Butanol	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76	- 9,1 (1,1)	27	R
5	(-)-N-Me.éphédrine	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	- 16,2 (1,07)	49	R
6	(+)-N-Me.éphédrine	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75	- 0,1 (1,9)	0,2	R

a : rendements calculés par rapport à 1 en utilisant un excès de 20% de 2

b : excès d'énantiomères déterminées à partir des  $[\alpha]_D$  des hydroxyacides énantiomériquement purs (3)

L'observation des résultats obtenus à partir des réactifs 2a (schéma 1) confirme l'influence déterminante d'une double induction asymétrique (tableau 1).

Les rendements optiques les plus élevés s'observent avec les réactifs obtenus à partir de la (-)-N-méthyléphédrine (exp. 2 et 5); Au contraire, lorsque le groupe alkoxy du "ate" complexe provient de la (+)-N-méthyléphédrine (exp. 3 et 6), on constate une baisse spectaculaire du rendement optique. Le réactif chiral 2a peut même imposer le sens de l'induction asymétrique (exp. 3).

Notons enfin qu'un alkoxytrialkylaluminat non chiral (exp. 1 et 4) conduit de façon prédominante à l'énantiomère prédit par la règle de Prélog (4).



Au cours de nos précédents travaux nous avons observé que l'induction asymétrique dépend, dans certains cas, du mode de préparation du "ate" complexe chiral 2 (2).

Afin d'étudier l'éventualité d'une telle dépendance dans le cas présent, nous avons fait réagir sur l'ester 1, les "ates" complexes 2c obtenus à partir des tétraethylaluminates de sodium et de lithium et de la (-)-N-méthyléphédrine (schéma 3 et tableau 3).

Lorsque M = Na (exp. 12) les rendements optiques sont très voisins de ceux obtenus avec le réactif 2b préparé selon le schéma 2 (tableau 2, exp. 7). Par contre lorsque M = Li (exp. 10) l'induction asymétrique est faible comparée à celle observée avec le réactif 2a préparé à partir du triéthylaluminium (tableau 1, exp. 5). Ainsi, lorsque le métal alcalin est le lithium et l'agent chiral la (-)-N-méthyléphédrine, le réactif montre, comme dans l'alkylation d' $\alpha$ -cétoesters achiraux (2) une efficacité qui dépend de son mode de préparation.

Notons enfin que les tétraalkylaluminates non modifiés conduisent de façon prédominante à l'énantiomère prédit par la règle de Prélog (exp 9 et 11) comme nous l'avions déjà observé pour les alkoxytrialkylaluminates non chiraux (exp. 1 et 4).

Les  $\alpha$ -hydroxy acides chiraux, en tant que synthons, présentent un intérêt grandissant comme en témoignent les nombreuses synthèses de ces précurseurs proposées récemment (5,6,7). La méthode que nous décrivons nous semble prometteuse, puisqu'elle permet d'accéder à certains de ces composés avec d'excellents rendements et que, par le choix de nouveaux auxiliaires chiraux, il est permis d'espérer de plus hauts rendements optiques.

#### Bibliographie

- 1) G. Boireau, D. Abenhaïm et E. Henry-Basch, Tetrahedron 35, 1457 (1979).
- 2) D. Abenhaïm, G. Boireau et B. Sabourault, Tetrahedron letters, 21, 3043 (1980)
- 3) A.I. Meyers et J. Slade, J. org. chem., 45, 2912 (1980)
- 4) J.D. Morisson, H.S. Mosher "Asymmetric organic reactions", Prentice Hall Inc. (1971) Sec.2
- 5) A.I. Meyers et J. Slade (et références citées), J. org. chem., 45, 2785 (1980)
- 6) M.M. Midland, P.E. Lee, J. org. chem., 46, 3933 (1981)
- 7) G. Fräter, U. Müller, W. Günther, Tetrahedron letters, 22, 4221 (1981)

(Received in France 1 December 1981)