

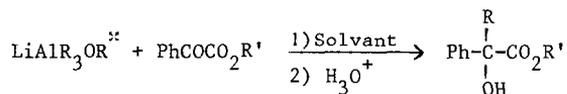
HAUTS RENDEMENTS OPTIQUES OBTENUS DANS LA SYNTHÈSE D' $\alpha$ -ALKYL- $\alpha$ -HYDROXYESTERS PAR  
 RÉACTION D'ALKOXYTRIALKYLALUMINATES ENCOMBRES AVEC LE PHENYLGLYOXALATE DE MENTHYLE.

A. Deberly, G. Boireau et D. Abenhaïm

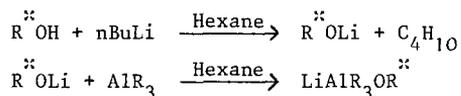
Laboratoire de Chimie Organométallique, Université de Paris-Sud  
 Centre d'Orsay - 91405 ORSAY FRANCE

**Abstract.** Enantiomeric purities in alkylation of (+) and (-) menthyl esters of phenylglyoxilic acid by complexes derived from  $AlEt_3$  and the lithium salts of (+) and racemic Darvon alcohol are depending upon the only stereochemistry of the menthyl group in ester. These results suggest that the observed stereoselectivity is to be related to the bulkiness of the organometallic reagent, which overcomes the asymmetric induction due to the chiral center of the alkoxy moiety. Accordingly, use of complexes from  $AlEt_3$  and non chiral alcohols of increasing sizes leads to increasing stereoselectivity.

Nous avons montré précédemment (1), (2) que la réaction des alkoxytrialkylaluminates  $LiAlR_3OR''$  avec les  $\alpha$ -cétoesters est totale et conduit de façon univoque aux  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -hydroxyesters correspondants, même en présence d'un grand excès du réactif organométallique et avec de bons rendements optiques :



Nous avons également décrit (1), (2) une préparation simple de ces "ates" complexes par le mélange, en quantités équimoléculaires, de l'alcoolate alcalin d'un aminoalcool chiral et d'un trialkylaluminium :

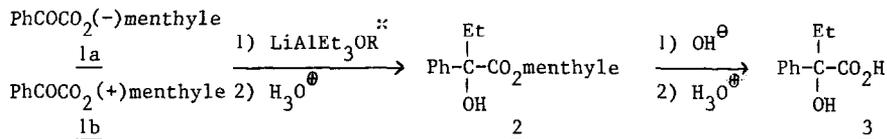


Lorsque l' $\alpha$ -cétoester est lui-même chiral, on peut observer une double induction asymétrique, dont l'influence se manifeste de façon spectaculaire par exemple dans la réaction du phénylgyoxalate de (-) menthyle avec les alkoxytrialkylaluminates obtenus à partir des N-méthyléphédrines. Avec la (-)N-méthyléphédrine, l'excès d'énantiomère atteint 49% ( $R=C_2H_5$ ), alors qu'il devient négligeable avec l'énantiomère (+) de l'aminoolcool. Le réactif organométallique chiral peut même imposer le sens de l'induction asymétrique ( $R=CH_3$ ) (2).

Ces résultats nous ont amenés à entreprendre une étude plus systématique

que de l'influence du groupe alkoxy dans les alkoxytrialkylaluminates. Nous avons essayé un nombre important d'alcools ou d'aminoalcools chiraux et opposé les "ates" complexes obtenus à partir de ceux-ci aux phénylglyoxalates de (+) et de (-) menthyle (Schéma I).

SCHEMA I



Nous reportons présentement les résultats obtenus avec le (+)-(2S,3R)-diméthylamino-4 diphényl-1,2 méthyl-3 butanol-2 : alcool Darvon (3), pour lequel les plus hauts rendements optiques ont été observés (Tableau I).

TABLEAU I

exp.	cétoester	R OH	Solvant	Rdt% <u>3</u>	$[\alpha]_D^{22}$ <u>3</u> (C, éthanol)	e.e. <sup>b</sup> %	e.e. <sup>c</sup> %	Conf.abs. <sup>3</sup> (4)
1	1a	alcool (+) Darvon	Hexane/éther 75/100	73	- 23 (1)	69	77	R
2	1a	alcool (+) Darvon	Hexane/éther 30/100	76	- 25 (1,05)	75	82	R
3	1b	alcool (+) Darvon	Hexane/éther 75/100	74	+ 23 (1,5)	69	73	S
4	1a	alcool Darvon racémique	Hexane/éther 30/100	77	- 24 (1)	72	79	R
5	1a	alcool Darvon racémique	Ether	74	- 26 (1)	78	84	R

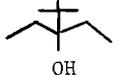
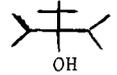
- a) Réactions conduites à -50°C pendant 4 h., puis à température ambiante pendant 16 h.  
Concentration en  $\text{LiAlEt}_3\text{OR}^\oplus$  : 0,1 M ; rapport  $\text{LiAlEt}_3\text{OR}^\oplus$  / cétoester : 4/3.
- b) Excès d'énantiomère déterminé à partir de l' $[\alpha]_D$  de l'hydroxyacide 3 énantiomériquement pur (4).
- c) Evalué en RMN à partir des signaux correspondant aux OH des deux diastéréoisomères de 2.

L'examen du tableau fait ressortir une particularité remarquable, liée à la présence du groupe alkoxy dérivé de cet aminoalcool : le sens de l'induction asymétrique est, dans tous les cas, imposé par le radical menthyle, conformément à la règle prédictive de Prelog (5). En outre, les taux d'induction obtenus à partir de l'un ou l'autre isomère du cétoester sont tout à fait comparables (exp.1,2,3).

A partir de ces observations, on peut supposer que cette grande sélectivité est liée à la taille du réactif organométallique. Cette hypothèse est renforcée par les résultats des expériences 4 et 5 du tableau : d'excellents rendements optiques sont obtenus à partir de l'alcool racémique, supprimant dans ce cas la nécessité d'une double induction.

Afin de préciser l'influence de ces effets stériques, nous avons fait réagir les phényl-glyoxalates de (+) et de (-) menthyle avec des triéthylaluminates obtenus à partir d'alcools d'encombrement croissant (Tableau II).

TABLEAU II<sup>a</sup>

exp.	cétoester	R OH	Rdt% <u>3</u>	$[\alpha]_D^{22}$ <u>3</u> (C, éthanol)	e.e. <sup>c</sup> %	e.e. <sup>d</sup> % <sup>RMN</sup>	Conf.abs. (4)
1	1a	b	71	- 7 (1,2)	21	23	R
2	1b	b	76	+ 8 (1,13)	24	25	S
3	1a		71	- 13 (1)	39	47	R
4	1a		72	- 18 (1,4)	54	60	R
5	1a		75	- 23 (1,6)	69	71	R

- a) Réactions conduites à - 50°C pendant 4 h. puis à température ambiante pendant 16 h. Concentration en LiAlEt<sub>3</sub>OR<sup>''</sup>; 0,15 M. Rapport LiAlEt<sub>3</sub>OR<sup>''</sup>/cétoester : 4/3. Solvant:hexane sauf pour exp. 5 ; hexane/éther 75/100.
- b) Réactions effectuées avec LiAlEt<sub>4</sub>.
- c) Excès d'énantiomère déterminé à partir de l' $[\alpha]_D$  de l'hydroxyacide 3 énantiomériquement pur (4).
- d) Evalué en RMN à partir des signaux correspondant aux OH des deux diastéréoisomères de 2.

Les résultats montrent un parallélisme évident entre la taille du groupe alkoxy et le taux d'induction observé. Celui-ci atteint une valeur maximum, voisine de celle obtenue avec le Darvon, quand le radical alkoxy devient particulièrement volumineux (R OH = diméthyl-2,4 tertbutyl-3 pentanol-3, exp. 5). On peut noter également que, dans tous les cas, l'énantiomère prépondérant est celui prédit par la règle de Prelog (5). Il apparaît ainsi que la taille du réactif organométallique peut devenir le facteur dominant dans la sélectivité de ce réactif.

#### CONCLUSION.

La réaction des alkoxytrialkylaluminates avec les α-cétoesters peut constituer une bonne synthèse d'α-alkyl-α-hydroxyesters (ou acides) chiraux. Récemment, d'excellents niveaux d'induction asymétrique ont été signalés dans la synthèse d'α-hydroxyacides à partir d'α-cétoesters du phényl-8 menthol (6). On peut toutefois remarquer que la difficulté de préparation de cet auxiliaire chiral, et particulièrement du (+) phényl-8-menthol,

risque d'en limiter quelque peu le champ d'application. Aussi pensons-nous que l'emploi du menthol, peu coûteux, présente un intérêt dans la mesure où les cétoesters qui en dérivent sont d'un accès facile et peuvent, avec d'excellents rendements optiques, conduire indifféremment aux hydroxyacides R ou S selon le radical menthyle, quand la taille du réactif organométallique devient suffisamment importante.

C'est dans cette perspective d'une meilleure efficacité dans la sélectivité que nos travaux se poursuivent, par la recherche de synthèses d'alkoxytrialkylaluminates dérivés d'alcools ou d'aminoalcools très encombrés.

#### Bibliographie

1. D. Abenħaĭm, G. Boireau, B. Sabourault, *Tetrahedron Letters*, 21, 3043 (1980)
2. G. Boireau, D. Abenħaĭm, A. Deberly, B. Sabourault, *Tetrahedron Letters*, 23, 1259 (1982)
3. (a) A. Pohland, H.R. Sullivan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 3400 (1955)  
(b) S. Yamaguchi, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 38, 1870 (1973)  
(c) R.S. Brinkemeyer, V.M. Kapoor, *J. Amer. Chem. Soc.*, 99, 8339 (1977)  
(d) N. Cohen, R.J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.*, 45, 582 (1980)
4. A.I. Meyers, J. Slade, *J. Org. Chem.* 45, 2912 (1980)
5. J.D. Morisson, H.S. Mosher "Asymmetric organic reactions", Prentice Hall Inc. (1971) Sec. 2
6. J.K. Whitesell, D. Deyo, A. Bhattacharya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 802 (1983)

(Received in France 29 October 1983)