

SYNTHESES ASYMETRIQUES DE β -HYDROXYACIDES PAR CONDENSATION D'ANIONS ENOLATES D'ESTERS α -SULFINYLE CHIRAUX SUR DES COMPOSES CARBONYLES

CHARLES MIOSKOWSKI et GUY SOLLADIE*

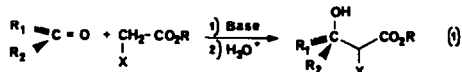
Laboratoire† de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Université Louis Pasteur, BP 298/R6,
 67008 Strasbourg, France

(Received in France 16 January 1979)

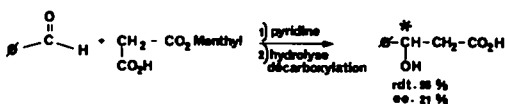
Résumé—Après la description d'une synthèse stéréospécifique du p-tolylsulfinyl acétate de t-butyle (+)R, **2** il est montré que ce réactif permet de réaliser, par une condensation du type aldol, des synthèses asymétriques de β -hydroxyacides avec des rendements chimiques de l'ordre de 80% et des taux d'induction asymétrique généralement élevés (80 à 90%). La détermination des configurations absolues des produits a permis de discuter le mécanisme de la réaction et de préciser le rôle de la base magnésinée nécessaire à la condensation.

Abstract—A stereospecific synthesis of (R)-(+)-t-butyl p-tolylsulfinyl acetate **2** is described. The aldol-type condensation of this reagent leads to β -hydroxyacids in good chemical and optical yields. The determination of the absolute configurations of the condensation products allowed the discussion of the reaction mechanism. Finally the importance of t-BuMgBr as base for the condensation is discussed.

L'utilisation des condensations du type aldol pour des synthèses asymétriques de β -hydroxyacides a été largement décrite dans la littérature depuis près d'un demi-siècle.¹ En général la chiralité inductrice était introduite au niveau du groupe R de la fonction ester (Réaction 1), bien que l'on puisse également envisager l'utilisation d'un groupement X chiral ou bien d'une base optiquement active.



Les premiers travaux dans ce domaine sont dus à McKenzie² qui a utilisé une condensation malonique:



Par la suite c'est la réaction de Réformatsky qui a été la plus étudiée.¹ L'induction asymétrique observée lors de la condensation du bromo-acétate de menthyle sur le benzaldéhyde ou l'acétophénone est en général de l'ordre de 15%.

Plus récemment Guetté³ a étudié la réaction de Réformatsky en présence de (-)-spartéine qui, se complexant sur l'atome de zinc, conduit à un réactif organozincique chiral. Le benzaldéhyde ainsi condensé avec le bromoacétate d'éthyle conduit au β -hydroxyacide correspondant avec une induction asymétrique de 95% pour un rendement chimique de 38%. La réaction ne conduit pas cependant à des résultats satisfaisants dans le cas des arylcétone.

Enfin Mitsui⁴ d'une part et nous mêmes⁵ d'autre part avons étudié la condensation directe de l'acétate de menthyle sur divers composés carbonyles en présence de diéthylamidure de magnésium. Les taux de synthèse asymétrique sont dans ce cas de l'ordre de 50% à partir de phénylalkylcétone et les rendements chimiques sont du même ordre.

L'ensemble de ces résultats montrent que d'une part aucune tentative n'avait été faite pour introduire la chiralité sur un autre site que la fonction ester (au niveau du substituant X notamment) et que d'autre part ils se limitent aux aldéhydes et cétones aromatiques. Il faut même ajouter que dans le cas de la condensation de l'acétate de menthyle, qui conduit à des taux de synthèse asymétrique plus élevés que la réaction de Réformatsky, les rendements chimiques sont généralement faibles dans le cas des aldéhydes aromatiques (benzaldéhyde : 6% bien que l'excès énantiomérique⁶ soit de 82%) et de dialkylcétone (méthylcyclohexylcétone⁶ 30%, ee 66%).

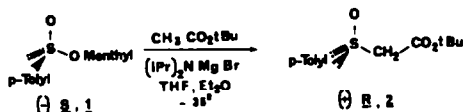
Nous avons donc envisagé, dans le but de généraliser la réaction 1, d'activer le méthylène par un groupement sulfoxyde. Le groupement sulfoxyde présente en effet le double avantage d'être une fonction activante et chirale et de pouvoir être éliminé en fin de réaction.

Nos résultats ont déjà fait l'objet de deux communications préliminaires.^{7,15}

Synthèse stéréospécifique du p-tolylsulfinyl acétate de t-butyle (+)-R

Nous avons dans un premier temps mis au point une synthèse stéréospécifique du p-tolylsulfinyl acétate de t-butyle (+)-R, **2**, par déplacement du groupement O-menthyle du sulfinate de menthyle

† Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. No. 687.

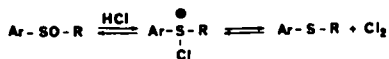


(-)- $\underline{\text{S}}$, 1, par l'anion énoilate de l'acétate de *t*-butyle:⁷ Cette réaction procède avec une totale inversion de configuration⁷ et le rendement en ester α -sulfinyle est de 90%.

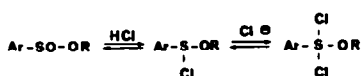
Cependant, le point faible de cette synthèse concernait l'obtention du sulfiniate de menthyle optique pur. En effet l'accès proposé par Mislow⁸ repose sur la séparation par cristallisation fractionnée des deux diastéréoisomères obtenus par action du menthol sur le chlorure de l'acide *p*-tolylsulfinique. Cette méthode conduit ainsi à un rendement de l'ordre de 30% en diastéréoisomère (-)- $\underline{\text{S}}$. En utilisant l'épimérisation des sulfinates^{9,10} en milieu acide, phénomène connu depuis longtemps, nous avons pu mettre au point l'obtention du diastéréoisomère (-)- $\underline{\text{S}}$ avec un rendement de 90%.

Pour mieux comprendre cette épimérisation il est nécessaire de revenir sur les travaux de Mislow concernant la racémisation des sulfoxydes. En effet, les sulfoxydes, thermiquement stables [$\Delta H^\ddagger \approx 35\text{--}40$ kcal/mole]¹¹, se racémisent très rapidement en milieu acide chlorhydrique.^{8,12}

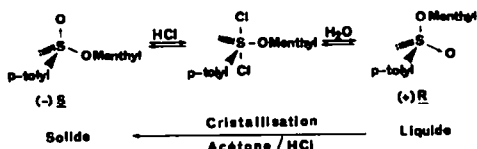
De très récents résultats¹³ basés sur des études cinétiques, expliquent cette racémisation par la formation d'un ion chlorosulfonium qui s'équilibre très rapidement avec un sulfure achiral.



Dans le cas des sulfinates de menthyle, il est raisonnable de penser, en accord avec les résultats cinétiques de Oae,¹⁴ que l'épimérisation résulte de la formation d'un intermédiaire dichloré, achiral par suite de sa structure de bipyramide trigonale.



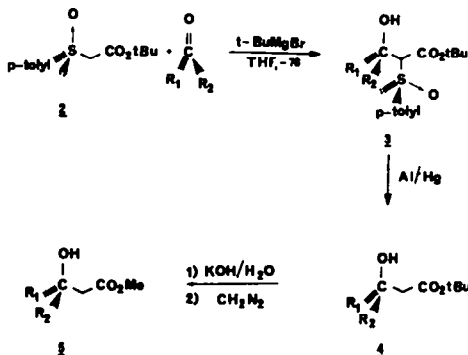
Comme dans notre cas le diastéréoisomère (-)- $\underline{\text{S}}^*$ est solide tandis que le (+)- $\underline{\text{R}}$ est liquide, il nous a été possible, en travaillant dans l'acétone en présence d'acide chlorhydrique, de déplacer totalement l'équilibre vers la forme (-)- $\underline{\text{S}}$ qui précipite lentement de la solution et d'obtenir ainsi un rendement de 90%.



Condensation de l'anion-énoilate du *p*-tolylsulfinyle acetate de *t*-butyle (+) $\underline{\text{R}}$ sur des composés carbonyles

Nous avons ensuite étudié l'addition de l'anion-énoilate de l'ester α -sulfinyle (+)- $\underline{\text{R}}$ 2 sur divers

composés carbonyles. En utilisant comme base le réactif de Grignard, *t*-BuMgBr, qui peut être employé en excès car à -78° il ne s'additionne pas sur l'ester α -sulfinyle ni sur les composés carbonyles, nous avons pu réaliser cette condensation avec des rendements chimiques de 80%. Le Schéma 1 résume le détail des opérations.¹⁵



Schema 1.

Comme il était important de déterminer la pureté optique des produits en évitant de modifier le pourcentage de stéréoisomères lors des étapes de purification, nous n'avons effectué aucune purification au niveau des esters 3 diastéréoisomères mais par contre nous avons désulfuré le produit brut de la réaction de façon à effectuer la purification au niveau des esters 4, mélange d'énantiomères, dont on ne modifie pas la composition si on évite toute opération de recristallisation.

La désulfuration a été réalisée par l'amalgame d'Aluminium dans un mélange eau-THF¹⁶ entre 15 et 20° après avoir éliminé, dans le cas des arylcétones, par une rapide filtration sur silice la cétone de départ pour éviter le couplage pinacolique.¹⁷ On a montré que le pourcentage de diastéréoisomères n'était pas modifié durant cette étape de purification en comparant les rendements chimiques de la réaction avant la purification (par RMN des esters bruts : les protons *t*-butyles donnent des singulets ayant des déplacements chimiques nettement différents dans l'ester de départ et dans les produits, ce qui permet de déterminer le rendement) et après la purification (par la quantité d'esters isolés après purification).

Les esters *t*-butyliques sont ensuite transformés en esters méthyliques de configuration absolue connue. Les taux de synthèse asymétrique ont été obtenus soit à partir des pouvoirs rotatoires, soit par dosage RMN en présence d'un complexe d'Europium chiral.¹⁸

Les résultats du Tableau 1 mettent bien en évidence que dans tous les cas les rendements chimiques sont élevés. En particulier dans le cas du benzaldéhyde, du *n*-octanal et de la méthylcyclohexylcétone les taux de synthèse asymétrique ainsi que les rendements chimiques ont les valeurs les plus élevées jamais obtenues pour des condensations du type aldol.

Dans le cas de l'acétophénone, nous constatons un taux de synthèse asymétrique de 68%, soit 10% de plus que dans la condensation avec l'acétate de menthyle.⁵

* La nomenclature $\underline{\text{R}}$ et $\underline{\text{S}}$ utilisée suppose un caractère de simple liaison à la liaison S \rightarrow O.⁸

Tableau 1. Synthèses asymétriques de β -hydroxyacides par condensation du p-tolylsulfinyl acétate de t-butyle

4 R = t-Bu
5 R = CH₃
6 R = H

R ₁	R ₂	Rdt. chimi que en 4	[α] _D EtOH 5	[α] _D EtOH 6	% Excès éantiomérique	Config. absolue de 5
H	ϕ	85%	-16.6 c = 5.45	+16.4 c = 4.67	91%	(-) \S
CH ₃	ϕ	75%	-5.8 c = 3.59	+7.2 c = 3.23	68%	(-) \S
ϕ	CF ₃	75%	+1.15 c = 2.25	+3.57 ^a c = 2.05	20%	(+) \mathcal{R}
H	n-C ₇ H ₁₅	80%	-15.7 c = 2.06	+2.66 C = 1.65	86%	(-) \mathcal{R} Litt. (15)
CH ₃	cyclo- hexyl	88%	-7.93 c = 2.65		95% ^b	(-) \S Litt. (15)
CH ₃	CO ₂ Et	80%	pour R = Et C = 2.38		8,5%	(+) \mathcal{S} Litt. (19)
CH ₃	(CH ₂) ₂ OAc	90%			40%	

^a) Solvant CHCl₃^b) Un seul énantiomère a été détecté par RMN en présence du complexe d'Europium.

Par contre dans le cas de la trifluorométhylcétone, le taux de synthèse asymétrique est faible (20%).

Si l'on tente comme Mosher²⁰ et Pirkle²¹ une comparaison entre les groupes méthyle et trifluorométhyle, il est possible de mettre en évidence l'inversion du sens d'approche du réactif en passant de l'acétophénone à la trifluorométhylphényl cétone (Schéma 2) Par contre on peut remarquer que, si l'on choisit, par convention, de dessiner les aldéhydes et les cétones de départ en plaçant en avant dans le plan σ , le substituant prioritaire selon la nomenclature de Cahn, Ingold, Prélog, le sens d'approche du réactif est le même dans toute la série (Schéma 3).

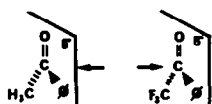


Schéma 2.

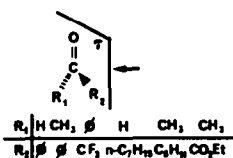


Schéma 3.

Les deux dernières lignes du Tableau 1 rapportent deux exemples qui n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants. Tout d'abord le pyruvate d'éthyle a conduit à l'acide citramalique avec seulement 8% d'induction asymétrique alors que Brandänge¹⁹ avait obtenu environ 20% d'induction par condensation de l'acétate de menthyle.

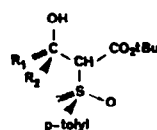
Ensuite l'acétoxy-4 butanone-2 a seulement conduit à un rendement optique de 40% en un ester précurseur de la mévalolactone. Très récemment Sih²² a appliqué cette même synthèse asymétrique à la synthèse de la mévalolactone optiquement active. La cétone de départ était l'OTHP-4 butanone-2 et le taux d'induction asymétrique

observé fut de 17%, valeur inférieure à la notre par suite vraisemblablement du remplacement du groupe OAc par un groupe OTHP.

Ces derniers résultats montrent bien l'influence d'une deuxième fonction plus ou moins proche du centre réactionnel sur la stéréochimie de la réaction.

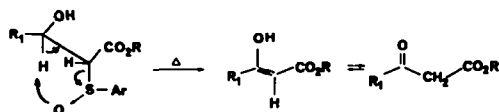
Détermination de la configuration absolue du centre en α du groupement sulfoxyde

La détermination de la configuration absolue du centre en α du groupe sulfoxyde n'a un sens que si



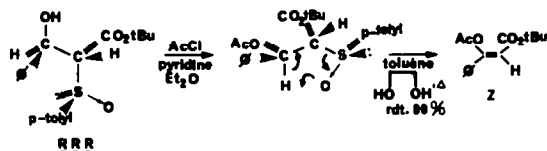
l'on est sûr que le milieu réactionnel n'épimérise pas ce carbone par suite de l'acidité du proton. Pour vérifier ce point nous avons décomposé le milieu réactionnel par D₂O et constaté par RMN que l'incorporation du deutérium se faisait uniquement au niveau de l'hydroxyle. Cet essai a été réalisé dans le cas où R₁ = H et R₂ = C₆H₅, car comme nous allons le voir la méthode utilisée pour déterminer la chiralité du deuxième centre nécessite que R₁ ou R₂ = H.

Il est connu que la pyrolyse des α -sulfinyle β -hydroxyesters constitue un moyen de synthèse des β -cétosters:²³



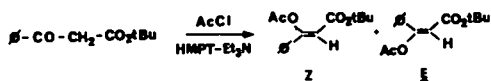
L'élimination pyrolytique des sulfoxydes est en effet bien connue, et Cram et Kingsbury²⁴ ont

montré qu'il s'agissait d'une cis-élimination, mécanisme confirmé depuis.^{25,26} Si l'on veut utiliser cette réaction pour déterminer la configuration relative des deux centres il est donc nécessaire de bloquer le produit sous forme énol (en protégeant l'hydroxyle sous forme d'acétate) dont on déterminera ensuite la stéréochimie. La réaction a été appliquée au produit de condensation du



benzaldéhyde sur l'ester α -sulfinyle. Le rendement de la pyrolyse est en général mauvais si l'on utilise le toluène comme solvant. En effet le pH acide résultant de la formation d'acide p-toluène sulfonique décompose le produit de la réaction. Trost²⁶ avait palié à cet inconvénient en utilisant du carbonate de calcium en suspension dans le milieu réactionnel. Nous avons préféré utiliser l'éthylène glycol qui supprime toute décomposition ultérieure du produit et permet d'obtenir un rendement de 90% en acétate d'énol facilement identifié par RMN du proton. En particulier le proton vinylique conduit à deux signaux à 6.18 ppm et 5.82 ppm dans le rapport 90/10 correspondants aux deux stéréoisomères.

Dans le but d'identifier la stéréochimie de ces acétates d'énol, un mélange des isomères E et Z a été préparé par une méthode standard:



Le mélange ainsi obtenu est constitué par une proportion 70/30 des deux isomères caractérisés en RMN par le proton vinylique : 6.18 ppm (70%) et 5.82 ppm (30%).

L'identification de la stéréochimie E et Z a été effectuée par effet Overhauser nucléaire.

Comme le montrent les spectres ci-dessous (Fig. 1), lors de l'irradiation des protons aromatiques l'on constate que le signal d'un des protons vinyliques subit une augmentation d'intensité de 26% par suite d'un effet Overhauser nucléaire. Cela permet de conclure à la relation cis des protons aromatiques et du proton vinylique dans l'isomère caractérisé par un signal à 6.18 ppm; qui est donc l'isomère Z.

Par conséquent l'énolacétate obtenu par pyrolyse de l'acétate issu de la synthèse asymétrique est un mélange 90%Z-10%E. Le stéréochimie cis de la pyrolyse permet de déduire que la configuration absolue du deuxième centre créé est R dans le diastéréoisomère majoritaire.

En conclusion la synthèse asymétrique appliquée au benzaldéhyde a donc conduit à 90% de diastéréoisomère RRR pour 10% du SSR.*

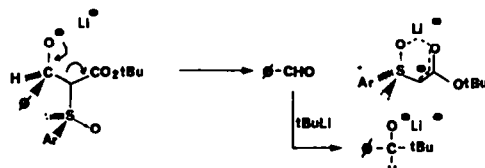
* Signalons que le résultat obtenu par Nokami et Kunieda²⁷ en série racémique à partir du t-butylsulfinyl acétate d'éthyle est en accord avec notre résultat quant à la stéréochimie relative des deux centres.

Influence de la nature de la base sur la condensation de l'anion enolate de l'ester sulfinyle (+)2 sur les composés carbonyles

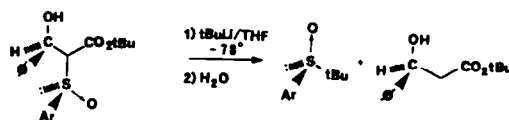
Kunieda²⁸ qui avait été le premier à étudier cette condensation sur des composés racémiques avait déjà signalé la nécessité d'employer comme base un organomagnésien. En effet avec des bases telles que HNa ou RLi, l'anion-énolate est bien formé mais il semble ne pas réagir sur les composés carbonyles puisqu'on récupère la totalité des produits de départ.

Nous avons voulu vérifier ce point en étudiant la condensation avec le benzaldéhyde, qui ne présentant pas d'H énolisable, ne peut conduire à des produits secondaires en présence de tBuLi. Effectivement nous n'avons pas observé la formation du produit d'addition.

Pour savoir si en fait en présence de cette base il n'y avait pas une réaction de rétroaldolisation nous avons mis le β -hydroxy α -sulfinyl ester en présence de t-BuLi. Lorsque la base est en excès ([t-BuLi]/[ester] = 10), nous avons observé, à -78° , deux réactions compétitives: rétroaldolisation suivie d'addition de la base sur l'aldéhyde:



et échange des substituants au niveau du sulfoxyde:



Les deux réactions se faisant dans des proportions respectives de 40/60.

Si par contre on utilise une quantité stoechiométrique de t-BuLi, on observe en 30 minutes 80% de rétroaldolisation pour 20% d'échange de substituants.

Par contre l'ester β -hydroxy α -sulfinyl est parfaitement stable en présence de t-BuMgBr en excès.

Ces résultats démontrent donc l'importance prépondérante du métal dans cette condensation.

Nous avons cependant tenu à vérifier si l'influence du métal ne se traduisait pas éventuellement par une structure différente de l'anion-énolate.

Une étude de RMN du ^{13}C des anions lithiés et magnésiés, effectuée sur des échantillons enrichis en ^{13}C ²⁹ nous a conduit à des résultats tout à fait compatibles avec des espèces O-métallées, aucun détail spectral ne demandant une forme C-métallée pour être expliqué.

Cette conclusion est tout à fait en accord avec les résultats de la littérature. Ainsi Rathke³⁰ a isolé l'énolate de lithium de l'acétate de t-butyle et montré clairement par IR et RMN sa structure O-métallée. De même dans le cas des cétones, les travaux de House³¹ de Dubois³² et de Maroni³³

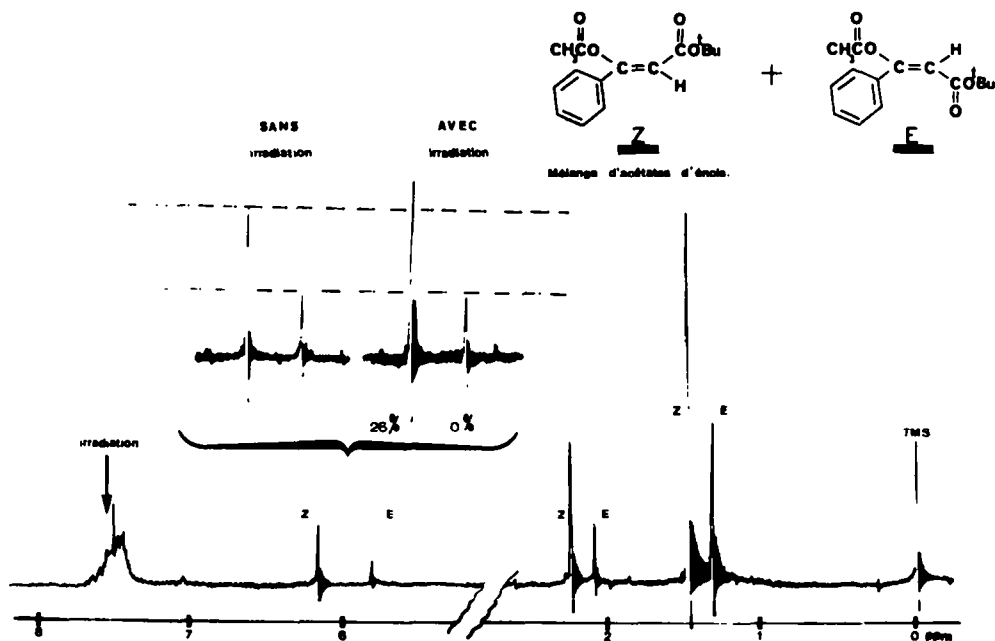
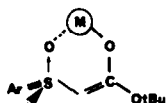


Fig. 1. Effet overhauser nucleaire sur l'hydrogene vinylique lors de l'irradiation des protons aromatiques (solvant: CS₂, dégazé, 20°).

concluent à l'existence de formes énoles dans le cas du lithium et du magnésium.

Par analogie avec les β -cétoesters et en l'absence d'arguments spectroscopiques opposés, il est donc



raisonnable d'admettre pour l'anion énoles de l' α -sulfinyl ester la structure O-métallée ci-dessous quel que soit le métal envisagé.

Il faut donc chercher, comme nous allons le voir, et comme la rétroaldolisation le montre, la différence de réactivité des espèces lithiées et magnésiées dans la nature même de la liaison O-métal.

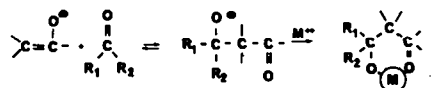
Discussion des résultats de la synthèse asymétrique

Il faut rappeler tout d'abord que d'une façon générale les carbanions en α de sulfoxydes chiraux conduisent à une faible induction asymétrique lors d'addition sur des groupements carbonyles. Ainsi Kunieda³⁴ et Tsuchihashi⁴⁴ avec le méthyltolylsulfoxyde et Kingsbury³⁵ avec le phénylbenzylsulfoxyde ont constaté, en présence d'une base lithiée, une induction asymétrique inférieure à 10%.

La fonction ester doit donc notre cas jouer un rôle important au niveau de l'état de transition.

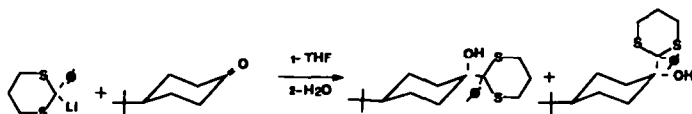
Le caractère équilibré des condensations aldoliques est bien connu. Il arrive souvent que le pro-

duit de condensation soit moins stable que les produits de départ. Plusieurs facteurs peuvent alors intervenir pour déplacer les équilibres. House³⁶ a ainsi montré que l'addition de sels de métaux divalents tels ZnBr₂ ou MgBr₂ permet d'obtenir le produit de condensation avec un rendement de 80%, le stéréoisomère formé préférentiellement étant celui qui correspond au chélate cyclique le plus stable.

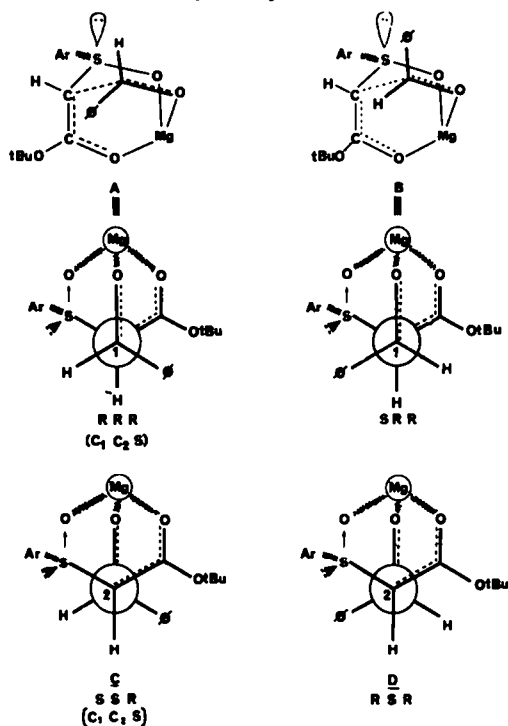


En l'absence d'une telle chélation, le solvant peut avoir aussi un rôle prépondérant. Ainsi récemment, Eliel,³⁷ en étudiant l'addition du lithio-2 phényl-2-dithiane 1,3 sur des composés carbonyles a montré que dans le THF, on observait l'addition normale alors que dans le HMPT il n'y avait pas de réaction. En fait comme ces auteurs l'ont constaté, le produit de condensation traité par n-BuLi dans l'HMPT donne la réaction de rétroaldolisation; d'autre part, dans l'HMPT, le lithio-2 phényl-2 dithiane-1,3 conduit uniquement à l'énoles de la cétone.

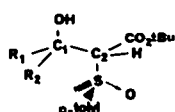
On est donc dans ce cas en présence d'un équilibre totalement déplacé vers les produits de départ ou vers les produits de condensation selon la nature du solvant.



Dans notre cas, le contrôle cinétique de la réaction n'est pas certain; mais l'interprétation en termes d'états de transition que nous proposons ci-dessous est transposable à un contrôle thermodynamique, comme nous le signalons plus loin, et repose sur les points suivants: (a) la nature plus covalente de la liaison O-métal dans le cas du magnésium que dans le cas du lithium défavorise la réaction de rétroaldolisation. Le produit de condensation est en quelque sorte "piégé" par le métal dans le cas du magnésium soit au niveau des états de transition soit au niveau d'un chélate intermédiaire. Il est, de plus, probable que le rôle du magnésium se situe également au niveau d'une meilleure assistance électrophile lors de l'approche du composé carbonyle. (b) la présence de la fonction ester apporte un site de chélation supplémentaire qui conduit à des états de transition plus organisés lors de l'addition sur la fonction carbonyle, ce qui est tout à fait favorable à une bonne synthèse asymétrique.



Cependant il faut souligner que la présence de trois centres asymétriques, et de quatre états de transition diastéréoisomères possibles, rend dans notre cas la discussion particulièrement complexe; discussion qui ne peut se faire qu'après une étude complète comprenant notamment la connaissance des configurations absolues des deux centres créés.



	C ₁	C ₂	S
A	R	R	R
B	S	R	R
C	S	S	R
D	R	S	R

C'est la raison pour laquelle nous commencerons par le cas du benzaldéhyde qui, rappelons le, conduit au diastéréoisomère RRR de façon très prédominante (90%).

En tenant compte des sites de chélation signalés plus, haut, il est possible de dessiner un modèle pour l'état de transition préférentiel A.

Si l'on tient compte de l'assistance électrophile du magnésium à l'approche du benzaldéhyde, cette approche peut se faire sur les deux faces de l'énolate.

Dans les schémas A et B, l'approche se fait sur la face la moins encombrée de l'énolate, c'est à dire du côté du doublet du soufre. Dans les schémas C et D cette approche se fait du côté du noyau aromatique.

Le résultat expérimental obtenu montre que A est plus favorable que B, C et D. Cela met en évidence que d'une part la face la moins encombrée, comme on pouvait s'y attendre, est celle qui correspond au doublet du soufre, et d'autre part que la relation gauche entre le phényl et le groupement ester est plus favorable, que celle entre le noyau aromatique et le groupement sulfoxyde.

Il faut ajouter que bien que ce modèle ait une structure proche des réactifs (hybridation et longueurs des liaisons non modifiées), on aurait les mêmes interactions pour un modèle d'états de transition proche des produits (début de rehybridation et longueurs de liaisons modifiées).

On peut remarquer qu'un raisonnement semblable au niveau des produits dans le cas éventuel d'un contrôle thermodynamique conduirait au même résultat.

Il est vraisemblable que ce modèle reste valable pour le n-octanal, l'acétophénone et la méthylcyclohexylcétone. Toutefois aussi longtemps que la configuration absolue et la pureté optique du centre en α du sulfoxyde ne seront pas connues, il sera difficile de mieux comprendre ces résultats et en particulier le très faible taux de synthèse asymétrique dans le cas du pyruvate d'éthyle.

La forte diminution de l'induction asymétrique dans le cas de la trifluorométhylphénylcétone est comme nous l'avons déjà signalé due au comportement particulier de CF₃ qui présente de fortes interactions répulsives avec le doublet libre du sulfoxyde,²¹ l'état de transition A étant ainsi fortement défavorisé.

PARTIE EXPERIMENTALE

(-)-Sulfinate de menthyle, 1

Le sulfinate de sodium commercial est débarrassé de son eau par chauffage à 140°C sous vide (pompe à palette) et pendant une nuit. 18 g de ce sulfinate sont additionnés à 20 ml de chlorure de thionyle pendant une heure et à 0°C. Après addition, on laisse réagir une heure supplémentaire à 0°C. L'excès de chlorure de thionyle est chassé par distillation azéotropique avec du benzène à 25°/30°C sous pression réduite (3 × 100 ml de benzène sec). Le chlorure de sulfinyle obtenu est dilué avec 50 ml d'éther et la suspension blanche (due à NaCl qui précipite) est additionnée à une solution de 15.6 g de menthol dans la pyridine (14 ml) à 0°C. L'addition terminée, on laisse agiter 2 h. à température ambiante, puis on décompose avec de l'eau. La phase étherée est lavée avec HCl 20%. On sèche sur sulfate de sodium et on chasse l'éther. L'huile jaunâtre est dissoute dans 30-35 ml d'acétone à chaud puis refroidie au réfrigérateur. Les cristaux blancs formés sont séparés par filtration sur buchner et lavés à l'éther de pétrole froid. On chasse le solvant

du filtrat et on redissout le solide pâteux dans le minimum d'acétone à chaud; on laisse refroidir à nouveau pour récupérer de nouveaux cristaux. On répète l'opération trois fois, puis on ajoute deux gouttes d'HCl concentré avant chaque recristallisation. On répète l'opération jusqu'à épuisement du filtrat. L'ensemble des cristaux obtenus sont rassemblés et recristallisés dans le minimum d'acétone à chaud. Rendement en sulfinate de menthyle 90%. $F = 110^\circ$ Litt.³⁸: 110°C . $[\alpha]_D^{20} -202^\circ$ (acétone, c 2.1), Litt.³⁸ $[\alpha]_D^{20} -201^\circ$ (acétone, c 2.0). RMN (CDCl_3): $\delta = 0.6-2.4$ (m, 16 H aliphatiques), 2.42 (s, CH_3 benzylique), 3.9-4.5 (m, H au pied de O) 7.2-7.8 ppm (m, 4H Ar). IR (CCl_4): $\nu = 1135(\text{S} \rightarrow \text{O})$ 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ Ar)

(+) R *p*-Tolylsulfanyl acetate de *t*-butyle

On prépare un magnésien à partir de 2.7 g de magnésium, 12.2 g de bromure d'éthyle et 150 ml d'éther. A ce magnésien on ajoute goutte à goutte 10.3 g de diisopropylamine. Ensuite on chauffe sous reflux pendant 30 min puis refroidi à $-35/-40^\circ\text{C}$ et ajoute 10 ml de THF puis goutte à goutte un mélange de 8 g d'acétate de *t*-butyle, 10 g de sulfinate de menthyle, 100 ml d'éther et 10 ml de THF. On laisse agir 1 nuit à $-35/-40^\circ\text{C}$ puis décompose avec une solution saturée de chlorure d'ammonium; décante puis extrait 2 fois au chloroforme, sèche sur sulfate, puis évapore sous pression réduite. On obtient une huile jaune sentant fortement le menthol. Par chromatographie sur silice: éluant éther/éther de pétrole 50/50 ($R_f \sim 0.4$) on obtient 7.7 g d'ester α -sulfanyl. Rendement: 90%. Liquide jaune pâle. $[\alpha]_D^{20} +149^\circ$ (EtOH, c 2.25). DOR (EtOH), $c = 2.25$ de 400-340; 0.74 de 340-290; 0.35 de 290-250 nm. (Tableau II) RMN (CDCl_3): $\delta = 1.4$ (s, 9H *t*-Bu), 2.32 (s, CH_3 benzylique), 3.57/3.78 (syst. AB, CH_2 , $J_{AB} = 13\text{ Hz}$), 7.2-7.7 ppm (m, 4H Ar.). IR (CCl_4): $\nu = 1725(\text{C}=\text{O})$, 1055 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$). Microanalyse: calculé C, 61.4; H, 7.1; trouvé C, 60.7; H, 7.1%.

Méthodes générales d'obtention des β -hydroxyesters par synthèse asymétrique

Nous décrivons successivement les modes opératoires communs utilisés pour tous les types de dérivés carbonylés: condensation, désulfuration, hydrolyse, estérification. Nous décrivons ensuite les dérivés obtenus dans chaque cas.

Condensation de l'anion énolate sur les dérivés carbonylés. On dissout 1.5 g d'ester α -sulfanyl dans 400 ml de THF -78°C . On additionne ensuite goutte à goutte sur une période de 20 minutes 40 cm^3 de *t*-butyl-Grignard préparé à partir de 3 g de magnésium, 20 g de bromure de *t*-butyle et 50 ml d'éther. On attend 30 min puis on ajoute goutte à goutte 2 g de cétone dissous dans 30 ml de THF. On agite 1 nuit à -78°C . On décompose par une solution saturée en chlorure d'ammonium, décante, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate et évapore sous pression réduite. Le brut réactionnel est un

solide blanc. Le spectre RMN du brut permet de connaître le rendement de la réaction: le dosage se faisant au niveau des pics *t*-butyle qui sont nettement différents pour le composé de départ et le composé d'addition. Les déplacements chimiques pour les pics pMe ne varient pas.

Désulfuration par l'amalgame d'aluminium. Purification du brut de la condensation: avant de traiter par l'amalgame, il est nécessaire d'éliminer la cétone de départ. Pour cela on chromatographie le brut sur silice éluant éther/éther de pétrole 50-50. On rassemble toutes les fractions contenant le groupement sulfoxyde (facilement repérable en RMN au niveau des pics pMe et *t*-Bu). Ces fractions ont un R_f compris entre 0.3 et 0.4. Le dérivé carbonyle de départ s'élimine très facilement: il sort en tête de colonne: R_f 0.9. Ces fractions contenant les sulfoxydes sont dissous dans 400 ml de THF + 40 ml d'eau. En maintenant la température entre 15 et 20°C On additionne 20 g d'aluminium amalgamé (en quatre fractions de 5 g).¹⁶ L'ensemble est agité mécaniquement pendant 1 nuit. On filtre, lave au chloroforme, sèche sur sulfate puis évapore sous pression réduite. Purification: chromatographie sur silice: éluant éther/éther de pétrole 20/80: rendement de la désulfuration 95%.

Hydrolyse des β -hydroxy esters de *t*-butyle. On chauffe les esters à reflux pendant 6 heures dans 6 ml d'éthanol, 10 cm^3 d'eau et 1.5 g de potasse. L'acide est isolé avec des rendements de 70-80%.

Estérification par le diazométhane. On traite l'acide dissous dans 20 ml d'éther par une solution étherée de diazométhane à 0°C , Cette solution étant obtenue à partir de 2.5 g de nitrosométhylurée et de 4 g de potasse dans 10 ml d'eau et 25 ml d'éther à 0°C . Purification: chromatographie sur silice: éluant éther/éther de pétrole 20/80. Rendement 95%.

Cas de l'acetophenone

α -(*p*-Tolylsulfanyl) β -hydroxy β -phényl *n*-butanoate de *t*-butyle $3(R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5)$. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 9H *t*Bu), 1.8 (s, CH_3 au pied du OH) 2.4 (s, CH_3 benzylique), 3.85 (s, 1H au pied du sulfoxyde), 5.2 (massif OH), 7.2-7.7 ppm (m, 9H, Ar.) IR (CHCl_3): $\nu = 3650$ (O-H non lié), 3300-3600 (O-H lié), 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

(-) β -Hydroxy β -phényl *n*-butanoate de *t*-butyle, $4(R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5)$. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, 9H *t*Bu), 1.5 (s, CH_3), 2.66/2.82 (syst. AB, CH_2 , $J_{AB} = 13\text{ Hz}$), 4.4 (massif OH), 7.1-7.6 ppm (m, 5H Ar). IR (CHCl_3): $\nu = 3300-3600$ (OH large) 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_D^{20} -4.58$ (EtOH, c 2.92).

Acide β -hydroxy β -phényl *n*-butanoïque (+) S, $6(R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, R = \text{H})$. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.5$ (s, CH_3), 2.77/2.93 (syst. AB, CH_2 , $J_{AB} = 15\text{ Hz}$), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar), 7.6 ppm (massif OH, 2H). IR (CHCl_3): $\nu = 3600-3000$ (O-H acide) 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_D^{20} + 7.22$ (EtOH, c 3.23). $F = 83-4^\circ$.

(-) β -Hydroxy β -phényl *n*-butanoate de méthyle S ($R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \phi$). RMN (CDCl_3): $\delta = 1.52$ (s, CH_3 au pied du OH), 2.76/2.92 (syst. AB, CH_2 , $J_{AB} = 15\text{ Hz}$),

TABLEAU II

λ	400	390	380	370	360	350	340	330	320	310
$[\alpha]_D^{20}$	533	610	685	775	890	1035	1225	1490	1860	2430
	300	290	275	270	268	260	255	254	252	250
	3380	6330	9500	10650	10350	8050	1435	0	-4030	-9200
				λ_{max} nm	274	243	223			
UV (EtOH) c 0,0348 g/l				ϵ	876	3470	6060			

3.55 (s, CH₃, Me ester), 4.25 (massif OH), 7.1–7.5 ppm (m, 5H, Ar). IR (CHCl₃): $\nu = 3400\text{--}3700$ (O—H large) 1715 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 5.78$ (EtOH, c = 3.59), (-)-§ Litt.⁵

Cas du Benzaldehyde

α -(*p*-Tolylsulfinyl) β -hydroxy β -phényl propionate de *t*-butyle 3 (R₁ = H, R₂ = C₆H₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.25$ (s, 9H, tBu), 2.4 (s, CH₃ benzylique), 3.7 (d, J_{AX} = 6 Hz, H au pied du sulfoxyde) 3.95 (d, J_{AX} = 8 Hz, OH échangeable par D₂O), 5.15 (m, 1H au pied du OH, après traitement par D₂O, doublet J_{AX} = 6 Hz), 7.2–7.8 ppm (m, 9H, Ar).

(-) β -Hydroxy β -phényl propionate de *t*-butyle, 4 (R₁ = H, R₂ = C₆H₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.4$ (s, 9H tBu), 2.5 (d, CH₂, J_{AX} = 7 Hz), 3.6 (massif OH), 5.05 (t, H au pied du OH J_{AX} = 7 Hz), 7.2–7.4 ppm (m, 5H Ar). IR (CHCl₃): $\nu = 3300\text{--}3600$ (O—H lié) 1705 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 9.1$ (EtOH, c 2.46).

(-) β -Hydroxy β -phényl propanoïque (-) §, 6 (R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R = H). RMN (CDCl₃): $\delta = 2.8$ (d, CH₂, J_{AX} = 6 Hz), 5.15 (t, H au pied du OH, J_{AX} = 6 Hz), 7.0 (massif OH), 7.2–7.5 ppm (m, 5H, Ar). IR (CDCl₃): $\nu = 3000\text{--}3600$ (bande caractéristique des acides) 1705 cm⁻¹ (C=O). F = 110°C, Litt.³⁹ F = 110°C. [$\alpha_D^{20} - 16.45$ (EtOH c 4.67); pureté optique, 87%, (-)-§. Litt.³⁹ [$\alpha_D^{20} + 18.9$ (EtOH, c 5.15), (+)-R optiquement pur.

(-) β -Hydroxy β -phényl propanoate de méthyle, 5 (R₁ = H, R₂ = C₆H₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 2.6$ (d, CH₂, J_{AM₂} = 7 Hz), 3.3 (d, OH, J_{AX} = 3 Hz échangeable par D₂O) 3.62 (s, 3H Me ester) 5.0 (t dédoublé, H au pied de l'hydroxyle, J_{AX} = 3 Hz, J_{AM₂} = 7 Hz; après traitement par D₂O, t, J_{AM₂} = 7 Hz), 7.2–7.8 ppm (m, 5H, Ar). IR (CHCl₃): $\nu = 3400\text{--}3700$ (O—H lié) 1705 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 16.45$ (EtOH c 4.67); pureté optique, 87%, (-)-§. Litt.³⁹ [$\alpha_D^{20} + 18.9$ (EtOH, c 5.15), (+)-R optiquement pur.

Cas de la trifluorométhylphényl cétone

α -(*p*-Tolylsulfinyl) β -hydroxy β -phényl β -trifluorométhyl propanoate de *t*-butyle, 3, (R₁ = C₆H₅, R₂ = CF₃). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.32$ (s, 9H, tBu), 2.4–2.45 (s, large CH₃ benzylique), 4.0–4.25 (m, H au pied du sulfoxyde).

R β -Hydroxy β -phényl β -trifluoro propanoate de *t*-butyle 4 (R₁ = C₆H₅, R₂ = CF₃). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.35$ (s, 9H, tBu), 3.1 (s, CH₂), 5.42 (s, OH), 7.35–7.85 ppm (m, 5H, Ar) IR (CHCl₃): $\nu = 3200\text{--}3600$ (O—H large) 1705 cm⁻¹ (C=O).

Acide β -hydroxy β -phényl β -trifluorométhyl propanoïque (-) R, 6 (R₁ = C₆H₅, R₂ = CF₃, R = H). RMN (CDCl₃): $\delta = 3.2$ (s, CH₂), 6.6–7.2 (massif large, 2H, OH), 7.25–7.65 ppm (m, 5H, Ar). IR (CHCl₃): $\nu = 3000\text{--}3600$ (large, acide) 1700 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 3.57$ (CHCl₃, c 2.05), F = 105°C.⁴¹

(+) R β -Hydroxy β -phényl β -trifluorométhyl propanoate de méthyle, 5 (R₁ = C₆H₅, R₂ = CF₃). RMN (CDCl₃): $\delta = 3.1$ (s, CH₂), 3.55 (s, CH₃, Me ester), 5.22 (s, 1H, OH), 7.2–7.65 ppm (m, 5H, Ar) IR (CHCl₃): $\nu = 3100\text{--}3600$ (O—H lié) 1715 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} + 1.15$ (EtOH, c 2.25), pureté optique: 20%. Litt.⁵ [$\alpha_D^{20} - 1.70$ (EtOH c 2.1), (-) §, pureté optique 30%.

Cas du *n*-octanal

α -(*p*-Tolylsulfinyl) β -hydroxy *n*-décanoate de *t*-butyle, 3 (R₁ = H, R₂ = *n*-C₇H₁₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.7\text{--}1.7$ (massif aliphatique 24H), 1.35 (s, tBu), 2.4 (s, CH₃ benzylique), 3.35–4 (massif, 3H, OH, H au pied du sulfoxyde, H au pied du OH), 7.25–7.7 ppm (m, 4H, Ar)

(+) R β -hydroxy *n*-décanoate de *t*-butyle, 4 (R₁ = H, R₂ = *n*-C₇H₁₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.15\text{--}1.5$ (massif H aliphatique, 15H), 1.5 (s, 9H, tBu), 2.4 (syst. AB

dédoublé, CH₂), 4.0 (t déformé H au pied du OH), 3.0 ppm (s large OH). IR (CHCl₃): $\nu = 3200\text{--}3700$ (O—H lié) 1710 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} + 0.465$ (EtOH, c 3.01).

Acide β -hydroxy décanoïque (+) R, 6 (R₁ = H, R₂ = *n*-C₇H₁₅, R = H). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.5\text{--}1.8$ (massif H aliphatique, 15H), 2.45 (syst. AB dédoublé, CH₂), 4.0 (t déformé, H au pied du OH), 6.8 ppm (s large, 2H, OH). IR (CHCl₃): $\nu = 3000\text{--}3600$ (bande caractéristique des acides) 1705 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} + 2.66$ (EtOH, c = 1.65), F = 43°C.

(-) R β -Hydroxy *n*-décanoate de méthyle, 5 (R₁ = H, R₂ = *n*-C₇H₁₅). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.5\text{--}1.5$ (massif H aliphatique, 15H), 2.45 (syst. AB dédoublé, CH₂), 3.0 (s large OH) 3.68 (s, 3H, Me ester), 4.0 ppm (m, H au pied de l'hydroxyle). IR (CHCl₃): $\nu = 3300\text{--}3700$ (O—H lié) 1725 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 15.7$ (CHCl₃, c 2.06) (-) R, pureté optique 86%. Litt.⁴⁰ [$\alpha_D^{20} 18.3$ (CHCl₃) optiquement pur.

Cas de la méthylcyclohexylcétone

α -(*p*-Tolylsulfinyl) β -hydroxy β -cyclohexyl *n*-butanoate de *t*-butyle, 3 (R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₁₁). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.15\text{--}1.3$ (massif H aliphatiques 14H), 1.3 (s, 9H tBu), 2.4 (s, CH₃ benzylique), 3.45 (s, 1H, au pied du sulfoxyde), 7.1–7.7 ppm (m, 4H, Ar)

(-) β -Hydroxy β -cyclohexyl *n*-butanoate de *t*-butyle 4 (R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₁₁). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.5\text{--}2.0$ (massif H aliphatique cyclohexyle), 1.0 (s, CH₃, Me au pied de l'hydroxyle), 1.35 (s, 9H, tBu), 2.2 (syst. AB, CH₂, J_{AB} = 12 Hz), 3.55 ppm (massif OH). IR (CHCl₃): $\nu = 3400\text{--}3600$ (O—H liés) 1700 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 1.84$ (EtOH, c 3.21).

Acide β -hydroxy β -cyclohexyl *n*-butanoïque S, 6 (R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₁₁, R = H). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.8\text{--}2.6$ (massif H aliphatique), 2.90–3.05 (syst. AB, CH₂, J_{AB} = 8 Hz). IR (CHCl₃): $\nu = 3000\text{--}3600$ (bande caractéristique des acides) 1700 cm⁻¹ (C=O).

(-) S β -Hydroxy β -cyclohexyl butanoate de méthyle, 5, (R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₁₁). RMN (CDCl₃): $\delta = 0.9\text{--}2.1$ (massif H aliphatique), 1.15 (s, CH₃, Me au pied de l'hydroxyle), 2.45 (syst. AB, CH₂, J_{AB} = 11 Hz), 3.65 ppm (s, CH₃, Me ester). IR (CHCl₃): $\nu = 3500$ (O—H large) 1715 cm⁻¹ (C=O). [$\alpha_D^{20} - 7.93$ (EtOH, c 2.65). Le pouvoir rotatoire, sans solvant, de ce composé est également lévogyre ce qui permet de lui attribuer la configuration (-) § en accord avec la littérature. 'Pureté optique: 95% déterminée par RMN¹H en présence d'eupropium chiral. Les conditions de mesure de spectre ont été mises au point sur un échantillon racémique synthétisé par condensation de l'acétate de *t*-butyle sur la méthyl cyclohexyl cétone en présence de diéthylamide de magnésium. L'ester obtenu est transformé en ester méthylique. Conditions de mesure: solvant CDCl₃, rapport molaire complexe/hydroxyester = 0.3. Me au pied de l'hydroxyle: $\Delta\delta = 30$ Hz, $\delta\delta = 12$ Hz.

Cas de l'acide citramalique

Composé 3 (R₁ = CH₃, R₂ = CO₂Et). La condensation se fait avec 1.5 g d' α -(*p*-tolyl *R*-sulfinyl) acétate de *t*-butyle dans les conditions habituelles. Avec 2 g de pyruvate d'éthyle nous obtenons un rendement de 50%, alors qu'avec 5 g de pyruvate le rendement est de 80%. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.35$ (s, 9H, tBu), 3.40 (s, CH₃ benzylique), pics caractéristiques du produit de condensation dans le spectre du brut de réaction. IR (CHCl₃): $\nu = 3500$ cm⁻¹ (large), 1715 cm⁻¹ (C=O).

Carbéthoxy-3, hydroxy-3 butanoate de *t*-butyle 4 (R₁ = CH₃, R₂ = CO₂Et). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.25$ (t, 3H, CH₃ éthyl ester, J_{AX} = 8 Hz), 1.42 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 9H, tBu), 2.55/2.80 (syst. AB, CH₂, J_{AB} = 15 Hz), 3.8 (s, large, OH) 4.2 ppm (q, 2H, CH₂ éthyl ester). IR (CHCl₃): $\nu = 3500$ (O—H large), 1725 cm⁻¹ (C=O) liquide incolore. Pureté optique 10%, déterminée par RMN¹H en présence d'eupropium chiral. Les conditions de mesure ont

été mises au point sur un échantillon racémique obtenu par condensation de l'acétate de t-butyle avec le pyruvate d'éthyle en présence de diéthyl amidure de magnésium, rapport molaire complexe/ β -hydroxyester $\sim 2.5:1$. Me au pied de l'hydroxyle $\Delta\delta = 5$ Hz CH_2 syst. AB, solvant CDCl_3 . Ce résultat sera confirmé par la suite par mesure du pouvoir rotatoire du diéthylcitramalate d'éthyle.

Acide carbéthoxy-3, hydroxy-3 butanoïque 6 ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$, $\text{R} = \text{H}$). L'hydrolyse sélective de l'ester t-butyle conduit à ce dérivé. L'hydrolyse se fait à reflux de benzène en présence de traces d'acide p-toluène sulfonique pendant 1 h. On chasse le benzène sous pression réduite. La RMN montre que le rendement est quantitatif. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, CH_3 éthyl ester), 1.40 (s, CH_3 , Me au pied de l'hydroxyle), 2.70/2.91 (syst. AB, CH_2 , $J_{\text{AB}} = 17$ Hz), 4.15 ppm (q, CH_2 , éthyl ester). Ce produit n'est pas purifié et l'acide p-toluène sulfonique sert comme catalyseur dans l'étape suivante: la réestérification de l'acide.

Diéthyl citramalate 5 ($\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2\text{Et}$). L'acide décrit précédemment est dissous dans 150 ml d'éthanol anhydre. On porte à reflux pendant 2 h, chasse l'éthanol sous pression réduite, puis on purifie par chromatographie sur silice. (éluant 30/70 éther/éther de pétrole). Le rendement est pratiquement quantitatif. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, CH_3 éthyl ester $J_{\text{AX}} = 6$ Hz), 1.28 (t, CH_3 éthyl ester $J_{\text{AX}} = 6$ Hz), 1.3 (s, 3H, Me au pied de l'hydroxyle), 2.6/2.8 (syst. AB, CH_2 , $J_{\text{AB}} = 16$ Hz), 3.6 (s, large O—H), 4.05 (q, 2H, CH_2 éthyl ester, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz), 4.2 ppm (q, 2H, CH_2 éthyl ester, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz). IR (CHCl_3): $\nu = 3500$ (O—H large), 1725 cm^{-1} (C=O). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.66$ (CHCl_3 , c 2.38), % e.e. = 8.5%, (+) S Litt $[\alpha]_{\text{D}}^{20} 19.4$ (CHCl_3 , c 2.2) (+) S , p.o. 100%.

Cas de l'acide mevalonique

Acétoxy-4 butanone-2. La synthèse du composé carbonyle de départ a été faite par addition de l'acide acétique sur la méthylvinylcétone selon la méthode décrite par Cornforth.⁴² RMN (CDCl_3): $\delta = 2.0$ (s, 3H, Me acétate), 2.18 (s, 3H, Me en α de la cétone), 2.75 (t, 2H, CH_2 en α de la cétone, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz), 4.3 ppm (t, 2H, CH_2 en β de la cétone, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz). IR (CHCl_3): $\nu = 1740$ – 1715 cm^{-1} (C=O large). $\text{Eb}_{15} = 80^\circ\text{C}$ Litt⁴² $\text{Eb}_{15} = 80^\circ\text{C}$. Liquide incolore.

Condensation avec l'ester sulfinyloxy, composé 3 ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{CH}_3$, CH_2 — CH_2 —OAc). La condensation avec l' α -(p-tolyl sulfinyloxy) acétate de t-butyle se fait comme dans le cas général, en utilisant 1.5 g de sulfinyloxy ester et 3 g d'acétoxy-4 butanone-2: rendement: 85–90%. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, CH_3 au pied de l'hydroxyle), 1.3 (s, 9H, tBu), 2.0 (s, Me acétate) 2.4 (s, CH_3 benzylique), 4.25 (t, 2H, CH_2 en δ de l'ester t-butyle), 7.2–7.6 (m, 4H aromatiques).

β -Hydroxy, β -méthyl, β -oxoacétate, pentanoate de t-butyle, 4, ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{CH}_3$; CH_2 — CH_3 —OAc). La désulfuration du produit de condensation se fait dans ce cas sur le brut réactionnel dans les conditions habituelles. Purification par chromatographie sur silice: éluant éther/éther de pétrole 30/70. Rendement global 75%. RMN (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (s, 3H, Me au pied de l'hydroxyle), 1.48 (s, 9H, tBu), 1.88 (t, $\text{CH}_2\alpha$, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz) 2.02 (s, 3H, Me acétate), 2.40 (s, $\text{CH}_2\alpha$) 3.82 (s, large OH), 4.2 ppm (t, $\text{CH}_2\delta$, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz). IR (CHCl_3): $\nu = 3480$ (O—H large) 1700 – 1730 cm^{-1} (C=O large). Pureté optique: 40% déterminée par RMN ^1H en présence d'euro-pium chiral. Les conditions de mesure ont été mises au point sur un échantillon racémique synthétisé par condensation de l'acétate de t-butyle sur l'acétoxy-4 butanone-2 en présence de diéthylamidure de magnésium. Conditions de mesure: solvant CDCl_3 ; rapport molaire complexe/hydroxyester $\sim 0.25:1$. Me de l'acétate: $\Delta\delta = 4$ Hz, Me au pied de l'hydroxyle: $\Delta\delta = 7$ Hz, CH_2 en de l'ester tBu: $\Delta\delta = 10$ Hz.

Etude de l'influence de la nature de la base sur l'addition des esters α -sulfinyloxy sur les composés carbonyles

Réaction de rétroaldolisation. Cas du magnésium. On prépare tBuMgBr à partir de 3 g de magnésium, 20 g de bromure de t-Butyle et 50 ml d'éther. On ajoute 2 cm^3 ($\sim 1.4 \cdot 10^{-3}$ mole) de ce Grignard à 105 mg ($3.2 \cdot 10^{-4}$ mole) d' α -(p-tolyl sulfinyloxy) β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle **3** ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \phi$) à 0°C et à -78° . On décompose la réaction après des temps de 2 minutes et 15 minutes par une solution de NH_4Cl saturée. La RMN montre que le produit obtenu après extraction à l'éther est identique au produit de départ.

Cas du lithium. A une solution de 165 mg ($5 \cdot 10^{-4}$ mole) d' α -(p-tolyl sulfinyloxy) β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle **3** ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \phi$), dans 10 ml de THF à -78°C on ajoute rapidement 5 cm^3 ($7 \cdot 10^{-3}$ mole) de n-BuLi 1.4 M (dosé par l'acide diphenylacétique); la solution brunie rapidement et on la décompose après 2 min par une solution saturée de NH_4Cl . Le spectre RMN du brut obtenu montre la présence de 60% de produit de rétroaldolisation (ester α -sulfinyloxy); identifié par les protons t-butyle $\delta = 1.40$ ppm, 40% de produit issu d'un échange de substituants au niveau du sulfoxyde (β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle) $\delta_{\text{tBu}} = 1.45$ ppm, pas de produit de départ ($\delta_{\text{tBu}} = 1.2$ ppm), le produit d'addition du t-BuLi sur le benzaldéhyde (phényl t-Butylcarbinol) $\delta_{\text{tBu}} = 1$ ppm.

A 125 mg ($2.5 \cdot 10^{-4}$ mole) d' α -(p-tolyl sulfinyloxy) β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle **3** ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) dans 5 ml de THF à -78°C , on ajoute rapidement 2 cm^3 de tBuLi 1.4 M ($2.8 \cdot 10^{-3}$ mole). Après 2 minutes on décompose par une solution de NH_4Cl . La RMN du brut montre 60% de produit de rétroaldolisation (ester α -sulfinyloxy) et 40% de produit d'échange au niveau du sulfoxyde (β -hydroxy β -phényl propionate de t-Butyle. Il n'y a plus traces du produit de départ.

A 0.5 g ($1.4 \cdot 10^{-3}$ mole) d' α -(p-tolyl sulfinyloxy) β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle **3** ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) dans 50 cm^3 de THF à -78°C on additionne goutte à goutte 1 ml de t-BuLi 1.4 M ($1.4 \cdot 10^{-3}$ mole): la solution se colore en jaune pâle. On décompose après 30 minutes par une solution saturée de NH_4Cl . Le spectre RMN du brut montre 80% de produit de rétroaldolisation et 20% de produit d'échange au niveau du sulfoxyde.

Détermination de la configuration du centre en α du sulfoxyde

Acétylation. L' α -(p-tolyl sulfinyloxy) β -hydroxy β -phényl propionate de t-butyle **3** ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \phi$) obtenu à partir de 1.5 g d'ester α -sulfinyloxy et 2 g de benzaldéhyde est acétylé dans 100 cm^3 d'éther et 10 ml de pyridine par 5 ml de chlorure d'acétyle. Après la décomposition habituelle le brut est chromatographié sur silice (éluant éther/éther de pétrole 30/70) en veillant à récupérer toutes les fractions contenant du sulfoxyde. Rendement 95%. IR (CCl_4): $\nu = 1730$ – 1750 cm^{-1} large (C=O esters). RMN (CCl_4): $\delta = 1.30$ (s, 9H, t-Bu), 1.95 (s, 3H, CH_3 acétate), 2.38 (s, 3H, CH_3 p-tolyl), 3.72 (d, 1H, $J_{\text{AX}} = 10$ Hz H en β du sulfoxyde), 7.2–7.6 ppm (m, 5H, Ar)

Pyrolyse. 1.26 g d'Acétate sont dissous dans 240 ml de toluène. On ajoute 9 g d'éthylène glycol et on chauffe 24 h sous reflux. On chasse ensuite le solvant sous pression réduite pour isoler l'acétate d'énol brut. Rendement 90%. IR (CHCl_3): $\nu = 1640$ (C=O), 1705 (C=O ester t-butyle), 1770 cm^{-1} (C=O acétate). RMN (CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 9H, tBu isomère E, 10%), 1.48 (s, 9H, tBu isomère Z 90%), 2.15 (s, 3H, CH_3 acétate isomère Z), 5.82 (s, 1H vinylique isomère E), 6.18 (s, 1H vinylique isomère Z) et 7.2–7.7 (m, 5H aromatiques).

Synthèse du mélange d'acétates d'énoles E+Z. On synthétise tout d'abord le benzoylacétate de t-butyle en oxydant le β -hydroxy β -phényl acétate de t-butyle par CrO_3 /pyridine, 2.5 g d'alcool sont oxydés par le complexe CrO_3 /pyridine préparé à partir de 12 g de CrO_3 que l'on

ajoute doucement à 90 ml pyridine à une température inférieure à 15°C. On laisse 15 min à 0°C, on filtre puis on lave à l'éther de pétrole. Le complexe est ajouté doucement à l'alcool dissous dans 0.5 l de CH₂Cl₂. Décomposition par H₂O; on obtient 1.3 g de produit pur que l'on transforme en acétates d'énols.

A un mélange de 1.3 g de céto-ester, 5 ml d'HMPT et 1.2 g de triéthylamine on additionne 0.95 g de chlorure d'acétylène à 0°C. On continue à agiter 2 heures à température ambiante puis on décompose par H₂O. On extrait à l'éther, et on lave la phase organique successivement à HCl, à l'eau, au bicarbonate et à l'eau. Le brut obtenu (~ 10/90 en acétate E/Z) est chromatographié sur silice (éluant éther/éther de pétrole 20/80). On obtient un mélange E/Z = 30/70.⁴³

IR identique à celui de l'acétate d'énol issu de la pyrolyse. RMN (CDCl₃): On a une superposition des spectres E+Z. Seules les intensités relatives des signaux diffèrent par rapport au spectre du produit issu de la pyrolyse.

Stabilité thermique des acétates d'énols E+Z. Nous avons vérifié, d'une part que le mélange E+Z était stable thermiquement en le chauffant 3 jours à reflux de toluène, et d'autre part que le mélange E+Z était stable dans le milieu réactionnel de la pyrolyse des sulfoxydes (en effectuant la pyrolyse du sulfoxyde en présence d'un mélange d'acétates d'énols E+Z).

Remerciements—Ce travail a été réalisé grâce à l'aide financière de la DGRST (contrat ASCO No. 76-7-0364). Les auteurs remercient le Dr. Arlette Solladié-Cavallo pour les études structurales et les discussions constructives concernant les états de transition.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, 142 (1971).
- ²E. B. Abbot, E. W. Christie et A. McKenzie, *Ber.* **71B**, 9 (1938).
- ³M. Guette, J. Capillon et J. P. Guette, *Tetrahedron* **29**, 3659 (1973).
- ⁴S. Mitsui, K. Kondo, I. Onuma et K. Shimizu, *Nippon Kagaku Zasshi* **85**, 440 (1964).
- ⁵E. B. Dongala, D. L. Dull, C. Mioskowski et G. Solladié, *Tetrahedron Letters* 4983 (1973).
- ⁶Y. Kudo, M. Iwasawa, K. Kobayashi, Y. Senda et S. Mitsui, *Tetrahedron Letters* 2125 (1972).
- ⁷C. Mioskowski et G. Solladié, *Tetrahedron Letters* 3341 (1975).
- ⁸M. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons et A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1958 (1965).
- ⁹H. Phillips, *J. Chem. Soc.* **127**, 2552 (1925).
- ¹⁰H. F. Herbrandson, R. T. Dickerson et J. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2576 (1956).
- ¹¹D. R. Rayner, A. J. Gordon et K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4854 (1968).
- ¹²K. Mislow, T. Simmons, J. T. Melillo et A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1452 (1964).
- ¹³M. Cioni, E. Ciuffarin, S. Gambarotta, M. Isola et L. Senatore, *J. Chem. Research (S)*, 270, 272 et 274 (1978).
- ¹⁴J. Drabowicz et S. OAE, *Tetrahedron* **34**, 63 (1978).
- ¹⁵C. Mioskowski et G. Solladié, *J.C.S. Chem. Comm.* 163 (1977).
- ¹⁶E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1639 (1964).
- ¹⁷E. J. Corey, R. L. Danheiser et S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **41**, 260 (1976).
- ¹⁸E. B. Dongala, A. Solladié-Cavallo et G. Solladié, *Tetrahedron Letters* 4233 (1972).
- ¹⁹S. Brandänge, S. Josephson et S. Vallen, *Acta Chem. Scand.* **27**, 1084 (1973).
- ²⁰J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall 190 (1971).
- ²¹W. H. Pirkle, M. H. Hoekstra et W. H. Miller, *Tetrahedron Letters* 2109 (1976).
- ²²E. Abushanab, D. Reed, F. Susuki et C. J. Sih, *Tetrahedron Letters* **37**, 3415 (1978).
- ²³J. Nokami, N. Kunieda et M. Kinoshita, *Tetrahedron Letters* 2841 (1975).
- ²⁴C. A. Kingsbury et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1810 (1960).
- ²⁵D. N. Jones, D. R. Hill et D. A. Lewton, *Tetrahedron Letters* 2235 (1975).
- ²⁶B. A. Trost, T. N. Salzmann et K. Hirois, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4887 (1976).
- ²⁷J. Nokami, N. Kunieda et M. Kinoshita, *Tetrahedron Letters* 2179 (1975).
- ²⁸K. Kunieda, J. Nokami et M. Kinoshita, *Tetrahedron Letters* 3997 (1974).
- ²⁹C. Mioskowski, Thèse d'Etat, Strasbourg, 1978.
- ³⁰M. W. Rathke et D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3050 (1973).
- ³¹H. O. House, R. A. Auerbach, M. Gall et N. Peet, *J. Org. Chem.* **38**, 514 (1973); H. O. House, A. V. Prabhu et W. V. Phillips, *J. Org. Chem.* **41**, 1209 (1976).
- ³²P. Fellmann et J. E. Dubois, *Tetrahedron Letters* 247 (1977); J. E. Dubois et P. Fellmann, *C. R. Acad. Sci.* **274**, 1307 (1972).
- ³³Y. Maroni-Barnaud, J. Bertrand, F. Ghosland, L. Gorrichon-Guignon, Y. Kouksi et P. Maroni, *C. R. Acad. Sci.* **280**, 221 (1975).
- ³⁴M. Kunieda, M. Kinoshita, J. Nokami, *Chem. Letters* 289 (1977).
- ³⁵C. A. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **37**, 102 (1972).
- ³⁶H. O. House, D. S. Crumine, A. Y. Teranishi et M. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3310 (1973).
- ³⁷E. Juaristi et E. L. Eliel, *Tetrahedron Letters* 543 (1977).
- ³⁸K. K. Andersen, *Tetrahedron Letters* 93 (1962).
- ³⁹C. Schopf et W. Wust, *Ann. Chem.* **626**, 150 (1959).
- ⁴⁰W. L. Parker et M. L. Rathnum, *J. Antibiotics* 379 (1973).
- ⁴¹C. Mioskowski et G. Solladié, *Tetrahedron* **29**, 3669 (1973).
- ⁴²J. W. Conforth, R. H. Conforth, A. Pelter, M. G. Horning, et G. Popjak, *Tetrahedron* 311 (1959).
- ⁴³C. P. Casey, D. Marten, *Tetrahedron Letters* 925 (1974).
- ⁴⁴G. I. Tsuchihashi, S. Iriuchijima et M. Ishibashi, *Tetrahedron Letters* 4605 (1972).