

SYNTHESE D' α -HYDROXYACIDES OPTIQUEMENT ACTIFS PAR ADDITION D'ORGANOZINCIQUES SUR LE PHENYL-GLYOXALATE DE (-) MENTHYLE

G. Boireau, A. Deberly, D. Abenham

Institut de Chimie Moléculaire d'Orsay

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

91405 ORSAY FRANCE

(Received in Belgium 12 June 1989)

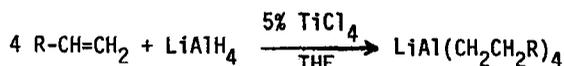
ABSTRACT - Organozinc compounds readily obtained in situ from Grignard reagents and solutions of $ZnCl_2$ or $ZnBr_2$ in diethylether or THF add selectively to the keto group of (-) menthyl phenylglyoxalate. A variety of α -substituted mandelic acids of known absolute configurations were obtained in high yields by this route, with in most cases high levels of enantiomeric excess.

RESUME - Les organozinciques obtenus par échange in situ entre un réactif de Grignard et une solution de $ZnCl_2$ ou $ZnBr_2$ dans le diéthyléther ou le THF, s'additionnent sélectivement au carbonyle du phénylglyoxalate de (-) menthyle. Une variété d'acides mandéliques α -substitués de configurations absolues connues sont ainsi obtenus avec de bons rendements et, dans la majorité des cas, une bonne induction asymétrique.

INTRODUCTION.

La synthèse d' α -hydroxyesters ou acides chiraux par addition de réactifs de Grignard sur des α -cétosters chiraux a fait l'objet de nombreux travaux (1,2). Ses applications ont toutefois été souvent limitées par des rendements chimiques et des niveaux d'induction asymétrique trop faibles pour qu'elles soient envisageables d'un point de vue pratique. Des études récentes ont cependant montré que l'addition de réactifs de Grignard sur des esters du phényl-8 menthol pouvait conduire à d'intéressants résultats (3,4,5).

Nous avons montré précédemment (6,7,8) que les tétraalkylaluminates et les alkoxy-trialkylaluminates de lithium réagissent aisément avec les α -cétosters du menthol pour conduire aux α -alkyl α -hydroxyesters correspondants avec, dans certains cas, de bons niveaux d'induction asymétrique. Nous avons montré plus récemment (9) que les tétraalkylaluminates obtenus par hydroalumination de composés vinyliques selon :



s'additionnent aux carbonyles des phénylglyoxalate, pyruvate et glyoxalate de (-) menthyle avec une diastéréosélectivité voisine de 70%, mais cette méthode est limitée au seul transfert de groupes du type $-CH_2CH_2R$.

La présente étude porte sur la réaction avec le phénylglyoxalate de (-) menthyle de

différents organozinciques, aisément obtenus par échange in situ entre un réactif de Grignard et une solution d'halogénure de zinc et qui conduisent à une addition sélective sur la fonction carbonyle (10).

RESULTATS et DISCUSSION.

La réaction des organozinciques étudiés avec le phénylglyoxalate de (-) menthyle 1 est résumée dans le schéma I :

Schéma I

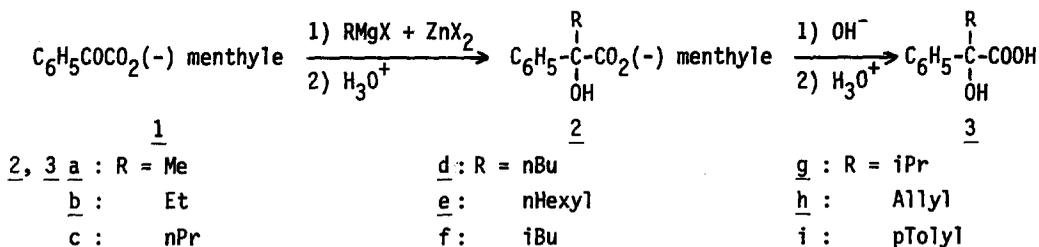


Tableau I

exp.	RMgX	Rdt% <u>2</u>	ed% <u>2</u> ^d	ed% <u>2</u> ^e	Rdt% <u>3</u>	$[\alpha]_D^{22}$ <u>3</u> (c, EtOH)	Conf ^h abs.
1 ^a	MeMgBr	87	22	25	78	- 8°(2,5)	R
2 ^a	EtMgBr	88	71	75	80	- 24°(0,8)	R
3 ^b	nPrMgBr	93	76	78	80	- 21°(2)	R
4 ^a	nBuMgBr	93	84	82	84	- 19°(2,2)	R
5 ^a	nHexylMgBr	92	84	88	83	- 17°(2,2)	R
6 ^c	iBuMgCl	87	84	85	79	- 16°(2)	R
7 ^{c,i}	iPrMgBr	95	83	84	81	- 34°(2)	R
8 ^{a,f}	AllylMgBr	94	0				
9 ^b	pTolylMgBr	94	68		81	- 1,6°(5) ^g	S

Réactions conduites dans l'éther (sauf exp.9:éther/THF 1/1), à partir de solutions (0,6-1M) de ZnCl₂, (1,35-1,8M) de RMgX et 0,5M de cétoester. Rapports ZnCl₂/RMgX/cétoester: a) 1/1/0,45; b) 0,75/1/0,45; c) 1/1/0,25; d) Excès diastéréoisomériques déterminés en CPG; cf. Partie expérimentale. e) Excès diastéréoisomériques évalués en RMN à partir des signaux correspondant aux OH de 2. f) Excès diastéréoisomériques déterminés en CPG après hydrogénation catalytique (Pd/C) du groupe vinyle. g) Pouvoir rotatoire à 546 nm. h) Configurations absolues attribuées en appliquant la règle prédictive de Prelog (1,2) et confirmées (exp. 1,2,3,6,7,9) par les mesures des $[\alpha]_D$ des acides mandéliques α -substitués 3 obtenus après saponification de 2 (11). i) Résultats des expériences réalisées ultérieurement à celles de la communication préliminaire (10).

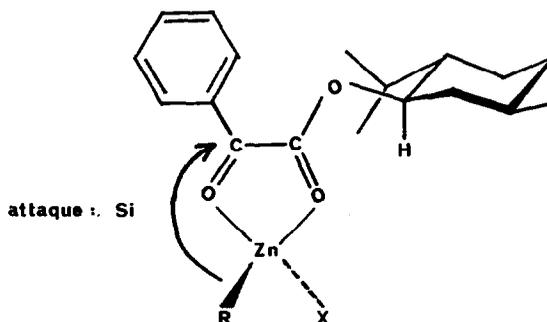
Les résultats rassemblés dans le tableau I montrent que les réactions se font avec d'excellents rendements chimiques et conduisent dans la plupart des cas à des excès diastéréoisomériques importants, contrairement à ce qui a été décrit pour les réactifs de Grignard (1,2). Les médiocres pourcentages enregistrés pour R = Me et allyl (exp.1,8) sont très vraisemblablement liés au faible encombrement de ces groupes (7), mais on peut noter que, dans ces deux cas particuliers, des voies d'accès aux hydroxyacides correspondants ont

été décrites, avec d'excellents niveaux d'induction asymétrique (4,12,13,14).

Les rapports $ZnCl_2/RMgX/cétoester$ ont été choisis afin d'obtenir des réactions complètes et univoques. L'emploi d'un très large excès d'organométallique est rendu nécessaire dans les cas où $R = iBu$ et iPr (exp.6,7), afin de rendre négligeable la réaction de réduction du carbonyle. Dans ces conditions, toutes les réactions sont complètes après 3h à $-78^\circ C$ et 1h à la température ambiante. D'autre part, la méthanolyse effectuée au bout de 3h à $-78^\circ C$ ($R = nBu, iBu$; exp. 4,6) montre que les réactions correspondantes sont complètes alors qu'on observe seulement 50% d'addition avec $R = iPr$ (exp. 7).

Par ailleurs, toutes les réactions conduisant à des acides mandéliques α -substitués 3 de configurations absolues connues ont permis de conclure à une addition prédominante conforme à celle prédite par la règle de Prelog (1,2).

On peut rationaliser ces résultats en prenant en compte les hypothèses de Whitesell (5) sur la géométrie de l'état de transition dans les réactions d'addition de nucléophiles sur les glyoxalate, pyruvate et phénylglyoxalate du phényl-8 menthol. Selon cet auteur, les deux carbonyles sont en relation de syn-coplanarité, d'une part entre eux par chélation avec l'atome de métal et d'autre part avec le H en -1 du groupe menthyle :



Un tel modèle met en évidence le rôle du substituant isopropyle en -2 du groupe menthyle qui, par sa position et son volume, rend l'une des faces du carbonyle beaucoup moins accessible que l'autre. Ainsi se trouvent expliquées non seulement l'attaque préférentielle marquée sur la face Si lorsque le nucléophile est suffisamment volumineux, mais aussi les faibles inductions observées dans le cas contraire d'un nucléophile d'encombrement réduit (7).

Influence de la nature des halogénures et du solvant. (Tableau II)

Nous avons établi que la réaction du diéthylzinc exempt d'halogénures métalliques ne conduit qu'à de très faibles rendements en alcools d'addition ($\approx 20\%$) et avec une induction asymétrique atteignant tout au plus 55%. Le produit majoritaire ($\approx 75\%$) est constitué par le mélange des alcools diastéréoisomériques résultant de la réduction du carbonyle. L'organozincique préparé in situ se comporte d'une manière radicalement différente, en conduisant dans tous les exemples étudiés aux alcools diastéréoisomériques d'addition.

Exception faite du cas où $R=iBu$ et où l'organomagnésien utilisé au départ dérive du

Tableau II

exp.	X dans ZnX_2	RMgX	Rdt% <u>2</u>	ed% ^c <u>2</u>	ed% ^d <u>2</u>
1	Cl	MeMgBr	87	22	25
2	Br	MeMgBr	85	19	21
3	Cl	MeMgI	87	22	22
4	Cl	EtMgBr	88	71	75
5	Br	EtMgBr	90	66	70
6	Cl	nBuMgCl	96	75	77
7	Cl	nBuMgBr	93	84	82
8	Cl	nBuMgI	91	85	85
9	Br	nBuMgCl	95	83	84
10 ^{a,b}	Br	nBuMgCl	87	78	81
11 ^a	Br	nBuMgCl	90	81	80
12	Cl	nHexylMgBr	92	84	88
13	Br	nHexylMgCl	95	87	91
14 ^b	Cl	iBuMgCl	95	84	85
15 ^b	Cl	iBuMgBr	62 ^e	86	

Réactions conduites 3h à -78°C puis 1h à la température ambiante. Solvant : éther sauf a): THF/éther 1/1. Rapport ZnX_2 /RMgX/cétoester 1/1/0,45 sauf b): 1/1/0,25. c) Excès diastéréoisomériques déterminés en CPG. d) Excès diastéréoisomériques déterminés en RMN. e) Evalué en CPG, les autres produits étant essentiellement les alcools diastéréoisomériques provenant de la réduction du groupe carbonyle.

Tableau III

exp.	Rapport $\frac{ZnCl_2}{nBuMgBr}$	Rdt% <u>2</u>	ed ^b % <u>2</u>
1	0,5/1	59 ^a	77
2	0,6/1	90	80
3	0,75/1	90	83
4	1/1	93	84
5	1,5/1	63 ^a	79
6	2/1	31 ^a	66

Réactions conduites dans l'éther 3h à -78°C, puis 1h à la température ambiante, à partir de solutions 1M de $ZnCl_2$ et 1,5M de nBuMgBr; rapport nBuMgBr/cétoester : 1/0,45. a) Réactions incomplètes; rendements évalués en CPG, l'autre produit étant le cétoester de départ. b) Excès diastéréoisomériques déterminés en CPG.

bromure d'isobutyle, les résultats reportés dans le tableau II montrent que la nature de l'halogène dans ZnX_2 (X=Cl, Br) aussi bien que dans RMgX (X=Cl, Br, I) n'exerce pas d'influence significative sur le rendement chimique et sur le niveau de l'induction asymétrique.

Par ailleurs, il apparaît (exp. 10,11) que le remplacement de l'éther comme solvant

par le mélange éther-THF dans le rapport 1/1 ne s'accompagne d'aucune modification significative des résultats.

Influence du rapport $ZnX_2/RMgX$. (Tableau III)

Lorsque des quantités stoechiométriques de ZnX_2 et de $RMgX$ sont mises en jeu pour l'obtention de l'organozincique (exp.1), la réaction est incomplète: dans ce cas l'organozincique est nécessairement sous forme symétrique R_2Zn cohabitant avec des halogénures de magnésium du fait de l'équation d'échange :



Par contre, un excès de ZnX_2 entraîne un accroissement considérable de la réactivité (exp. 2,3,4). L'organozincique n'existe plus alors exclusivement sous la forme symétrique. En effet, il s'établit dans ces conditions un équilibre de type Schlenk :



qui est déplacé vers la droite dans des solvants tels que le diéthyléther ou le THF (15,16, 17). La forme mixte $RZnX$ ainsi présente constitue dans ce cas l'entité la plus réactive. On remarquera que les meilleurs excès diastéréoisomériques sont atteints pour les rapports 0,75/1 et 1/1: ainsi l'espèce la plus réactive $RZnX$ est aussi la plus sélective.

Enfin, en présence d'un large excès de ZnX_2 (exp. 5,6), la réaction devient à nouveau incomplète, ce qui peut s'interpréter par la compétition entre $RZnX$ et ZnX_2 pour la complexation des carbonyles du cétoester.

Conclusion.

Les résultats décrits plus haut montrent que les organozinciques s'additionnent avec d'excellents rendements au phénylglyoxalate de (-) menthyle en conduisant aux α -alkyl- α -hydroxyesters correspondants avec une bonne induction asymétrique dans la majorité des cas. Les réactifs organométalliques s'obtiennent sans difficulté par échange in situ entre un réactif de Grignard et un halogénure de zinc et le cétoester lui-même obtenu à partir de l'acide phénylglyoxalique et du (-) menthol. On accède ainsi à une variété d'acides mandéliques α -substitués de configurations absolues connues, les acides de configurations opposées étant par ailleurs obligatoirement obtenus en choisissant comme agent chiral le (+) menthol.

PARTIE EXPERIMENTALE

APPAREILLAGE.

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer à 90 MHz pour les hydroxyesters 2 et Bruker à 250 MHz pour les hydroxyacides 3, dans $CDCl_3$ et avec le TMS comme référence interne.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Carlo-Erba 4130 équipé d'une colonne capillaire en silice fondue OVI 25 m; \varnothing 0,32 mm; épaisseur du film 0,1-0,15 μ ; gaz vecteur H_2 ; pression d'entrée 0,5 bar. Les temps de rétention t_r sont exprimés en minutes.

Les excès diastéréoisomériques sont désignés par les lettres e.d.

Les pouvoirs rotatoires des hydroxyacides 3 ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 241.

SOLVANTS - REACTIFS.

Le diéthyléther et le THF ont été distillés sur $LiAlH_4$ et sous atmosphère d'argon

avant leur emploi.

Les solutions 1M de $ZnCl_2$ dans le diéthyléther et 1M de diéthylzinc dans l'hexane sont des produits commerciaux (Aldrich).

Les solutions de $ZnBr_2$ dans le diéthyléther ou le THF ont été préparées à partir d'une masse précise d'halogénure de zinc fraîchement sublimé et amenées à la concentration désirée par addition du solvant en boîte à gants sous atmosphère d'argon. La concentration de ces solutions a été confirmée par dosage des halogénures par le nitrate d'argent.

Le phénylglyoxalate de (-) menthyle 1 a été préparé à partir de l'acide phénylglyoxalique et du (-) menthol (18). $T_f = 72^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$ ($c = 4,1$ EtOH)

EXPERIENCES.

Les réactions d'addition conduisant aux hydroxyesters 2 ont été effectuées dans un ballon muni d'un barreau aimanté, fermé par un septum et relié, par l'intermédiaire d'une seringue, à un ballon gonflable rempli d'argon. Tous les réactifs sont introduits au moyen d'une seringue.

Les réactions de saponification conduisant aux hydroxyacides 3 ont été effectuées en tenant compte des précautions décrites (1) propres à ne pas altérer la valeur de l'excès énantiomérique de l'hydroxyacide formé.

Les solutions des hydroxyesters 2 dans 10 ml de méthanol et 1 ml d'eau ont été portées au reflux en présence de 4 équivalents de KOH pendant 4h. sauf pour les composés 2f ($R = iBu$) où le temps de réaction est de 6h. et 2g ($R = iPr$) : 12h.

Phényl-2 hydroxy-2 propanoate de (-) menthyle 2a (exp. 1, tableau I).

A 9ml (9 mmol.) d'une solution 1M de $ZnCl_2$ dans le diéthyléther et maintenue à $0^\circ C$, on ajoute 6ml (9 mmol.) d'une solution 1,5M de CH_3MgBr dans le diéthyléther. Après 15 minutes d'agitation à la température ambiante, le ballon est refroidi à $-78^\circ C$. On additionne alors lentement (en 10 minutes) une solution de 1,17g (4,05 mmol.) du cétoster 1 dans 5ml de diéthyléther. Le mélange réactionnel est maintenu à $-78^\circ C$ pendant 3 heures, puis à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est ensuite hydrolysé (HCl 2N) et extrait au diéthyléther. Après évaporation du solvant, on isole 1,07g (Rdt 87%) d'hydroxyester 2a de pureté supérieure à 95% (déterminée par CPG et RMN).

CPG ($140^\circ C$) : e.d. = 22%; tr = 17,8 (diastéréoisomère majoritaire), 19,2 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : $\delta = 7,7-7,2$ (m, 5H aromatiques); 4,7 (m, 1H, O-CH); 4,05 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,9 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,2-0,4 (m, 21H). e.d. = 25%.

Acide phényl-2 hydroxy-2 propanoïque 3a.

RMN¹H : $\delta = 7,65-7,5$ (m, 2H aromatiques); 7,45-7,3 (m, 3H aromatiques); 6,4-4,7 (m, 2H, OH, COOH); 1,8 (s, 3H, CH_3).

Anal. $C_9H_{10}O_3$. Calc. % C 65,05, H 6,07, O 28,89; Trouvé C 64,55, H 6,15, O 29,10, $[\alpha]_D^{22} = -8^\circ$ ($c = 2,5$, EtOH). Lit. $[\alpha]_D^{25} = +36,3^\circ$ ($c = 2,7$, EtOH) pour l'isomère S (11)

Phényl-2 hydroxy-2 butanoate de (-) menthyle 2b (exp. 2, tableau I).

Préparé à partir de 10 mmol de $ZnCl_2$ (10ml de solution 1M), 10 mmol. de EtMgBr (6,5 ml de solution 1,55M) et de 4,5 mmol. (1,296g) de cétoster; Rdt 88%.

CPG : ($150^\circ C$) : e.d. = 71%; tr = 14,8 (diastéréoisomère majoritaire), 16 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : $\delta = 7,7-7,2$ (m, 5H aromatiques); 4,7 (m, 1H, O-CH); 3,95 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,85 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,45-0,4 (m, 23H); e.d. = 75%.

Acide phényl-2 hydroxy-2 butanoïque 3b.

RMN¹H : $\delta = 7,7-7,65$ (m, 2H aromatiques); 7,45-7,2 (m, 3H aromatiques); 7,2-2,8 (m, 2H, OH, COOH); 2,4-2 (m, 2H, CH_2); 0,95 (t, 3H, CH_3).

Anal. $C_{10}H_{12}O_3$. Calc. % C 66,69, H 6,72, O 26,65; Trouvé C 66,55 H 6,86 O 26,66 $[\alpha]_D^{22} = -24^\circ$ ($c = 0,8$, EtOH). Lit. $[\alpha]_D^{25} = +33,3^\circ$ ($c = 0,87$, EtOH) pour l'isomère S (11).

Phényl-2 hydroxy-2 pentanoate de (-) menthyle 2c (exp. 3, tableau I).

Préparé à partir de 9 mmol de $ZnCl_2$ (9ml de solution 1M); 12 mmol de nPrMgBr (8ml de solu-

tion 1,51M) et de 5,4 mmol. (1,555g) de cétostère. Rdt 93%.

CPG (150°C): e.d = 76%; tr = 20,6 (diastéréoisomère majoritaire); 21,8 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : δ = 7,7-7,1 (m, 5H aromatiques); 4,7 (m, 1H, O-CH); 4 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,9 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,4-0,4 (m, 25H). e.d = 78%

Acide phényl-2 hydroxy-2 pentanoïque 3c.

RMN¹H : δ = 7,65-7,55 (m, 2H aromatiques); 7,4-7,2 (m, 3H aromatiques); 6,4-5,2 (m, 2H, OH, COOH); 2,3-1,9 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,25 (m, 2H, CH₂); 0,95 (t, 3H, CH₃).

Anal. C₁₁H₁₄O₃. Calc. % C 68,02, H 7,27, O 24,71. Trouvé C 67,59, H 7,29, O 24,15 $[\alpha]_D^{22} = -21^\circ$ (c = 2, EtOH). Lit. $[\alpha]_D^{25} = +21,6^\circ$ (c = 2,5, EtOH) pour l'isomère S (11).

Phényl-2 hydroxy-2 hexanoate de (-) menthyle 2d (exp. 4, tableau I)

Préparé à partir de 6 mmol. de ZnCl₂ (10 ml de solution 0,6M), 6 mmol. de nBuMgBr (4 ml de solution 1,5M) et de 2,7 mmol. (0,778g) de cétostère. Rdt 93%.

CPG (160°C): e.d = 84%; tr = 19,5 (diastéréoisomère majoritaire), 20,4 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : δ = 7,8-7,1 (m, 5H aromatiques); 4,65 (m, 1H, O-CH); 3,92 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,82 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,4-0,4 (m, 27H): e.d = 82%

Acide phényl-2 hydroxy-2 hexanoïque 3d.

RMN¹H : δ = 7,7-7,55 (m, 2H aromatiques); 7,4-7,2 (m, 3H aromatiques); 6,5-3,2 (m, 2H, OH, COOH); 2,45-1,95 (m, 2H, CH₂); 1,5-1,2 (m, 4H, (CH₂)₂); 0,9 (t, 3H, CH₃).

Anal. C₁₂H₁₆O₃. Calc. % C 69,20, H 7,74, O 23,05; Trouvé C 69,01, H 7,97, O 22,79 $[\alpha]_D^{22} = -19^\circ$ (c = 2,2, EtOH).

Phényl-2 hydroxy-2 octanoate de (-) menthyle 2e (exp. 5, tableau I)

Préparé à partir de 10 mmol. de ZnCl₂ (10 ml de solution 1M), 10 mmol. de nhexylMgBr (7,4ml de solution 1,35M) et de 4,5 mmol. (1,296g) de cétostère. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétone 4/1) afin d'éliminer le produit de duplication provenant de la synthèse magnésienne. Rdt 92%.

CPG (170°C) : e.d = 84%; tr = 25,2 (diastéréoisomère majoritaire), 26,2 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : δ = 7,7-7,2 (m, 5H aromatiques); 4,7 (m, 1H, O-CH); 3,92 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,83 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,4-0,5 (m, 31H). e.d = 88%.

Acide phényl-2 hydroxy-2 octanoïque 3e.

RMN¹H : δ = 7,7-7,55 (m, 2H aromatiques); 7,45-7,2 (m, 3H aromatiques); 9,5-6,5 et 4,8-2,7 (2m, 2H, OH, COOH); 2,3-1,95 (m, 2H, CH₂); 1,6-1,2 (m, 8H, (CH₂)₄); 0,9 (t, 3H, CH₃).

Anal. C₁₄H₂₀O₃. Calc. % C 71,16, H 8,53, O 20,31; Trouvé C 70,92, H 8,47, O 20,30 $[\alpha]_D^{22} = -17^\circ$ (c = 2,2, EtOH).

Phényl-2 hydroxy-2 méthyl-4 pentanoate de (-) menthyle 2f (exp. 6, tableau I).

Préparé à partir de 10 mmol. de ZnCl₂ (10 ml de solution 1M), 10 mmol. de tBuMgCl (6,7 ml de solution 1,5M) et de 2,5 mmol. (0,72g) de cétostère. Rdt 87%.

CPG (135°C): e.d = 84%; tr = 53,2 (diastéréoisomère majoritaire); 54,8 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H : δ = 7,7-7,15 (m, 5H aromatiques); 4,7 (m, 1H, O-CH); 3,95 (s, 1H, OH diastéréoisomère majoritaire); 3,85 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,5-0,5 (m, 27H). e.d = 85%.

Acide phényl-2 hydroxy-2 méthyl-4 pentanoïque 3f.

RMN¹H : δ = 7,7-7,6 (m, 2H aromatiques); 7,4-7,25 (m, 3H aromatiques); 6,5-3 (m, 2H, OH, COOH); 2,25-2,0 (m, 2H, CH₂); 1,95-1,75 (m, 1H, CH); 1,05-0,85 (2d, 6H, 2 CH₃).

Anal. C₁₂H₁₆O₃. Calc. % C 69,20, H 7,74, O 23,05; Trouvé C 69,08, H 7,72, O 22,73 $[\alpha]_D^{22} = -16^\circ$; (c = 2, EtOH). Lit. $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ (c = 2, EtOH) pour l'isomère S (11).

Phényl-2 hydroxy-2 méthyl-3 butanoate de (-) menthyle 2g (exp. 7, tableau I)

Préparé à partir de 14,2 mmol. de ZnCl₂ (14,2 ml de solution 1M), 14,2 mmol. de iPrMgBr (10 ml de solution 1,42M) et de 3,55 mmol. (1,022g) de cétostère. Rdt 95%.

CPG (140°C): e.d = 83%; tr = 28,8 (diastéréoisomère majoritaire); 30,0 (diastéréoisomère minoritaire).

RMN¹H: δ = 7,70 - 7,15 (m, 5H aromatiques); 4,65 (m, 1H, O-CH); 3,82 (s, 1H OH diastéréoisomère majoritaire); 3,72 (s, 1H, OH diastéréoisomère minoritaire); 2,7 (m, 1H, CH); 2,1-0,35 (m, 24H). e.d = 84%.

Acide phényl-2 hydroxy-2 méthyl-3 butanoïque 3g.

RMN¹H: δ = 7,7-7,55 (m, 2H aromatiques); 7,5-7,2 (m, 3H aromatiques); 11,5-9,0 et 5,2-3,0 (2m, 2H, OH, COOH); 2,65 (m, 1H, CH); 1,1 (d, 3H, CH₃); 0,7 (d, 3H, CH₃).
Anal. C₁₁H₁₄O₃. Calc. % C 68,02, H 7,27, O 24,71; Trouvé C 67,91, H 7,33, O 24,61 [α]_D²² = -34° (c = 2, EtOH). Lit. [α]_D²⁵ = + 32,5° (c = 2, EtOH) pour l'isomère S (11).

Phényl-2 hydroxy-2 pentène-4 oate de (-) menthyle 2h (exp. 8, tableau I).

Préparé à partir de 10 mmol. de ZnCl₂ (10 ml de solution 1M), 10 mmol. de allylMgBr (7,4 ml de solution 1,35M) et de 4,5 mmol. (1,296g) de cétostère. Rdt 94%.

RMN¹H: δ = 7,7-7,2 (m, 5H aromatiques); 5,75 (m, 1H, -CH=); 5,35-4,95 (m, 2H, = CH₂); 4,7 (m, 1H, O-CH); 4,0 (m, 1H, OH diastéréoisomériques non résolus); 3,15-2,6 (m, 2H, CH₂); 2,15-0,4 (m, 18H).

Par hydrogénation du groupe vinyle (Pd/C dans AcOEt), le composé 2h conduit quantitativement au phényl-2 hydroxy-2 pentanoate de (-) menthyle 2c.

CPG (150°C) : e.d = 0%.

Phényl-2 (méthyl-4 phényl)-2 hydroxy-2 éthanoate de (-) menthyle 2i (exp. 9 tableau I).

Préparé à partir de 9 mmol. de ZnCl₂ (9 ml de solution 1M), 12 mmol. de ptolyMgBr (8,2 ml de solution 1,46M) et, après addition de 10 ml de THF pour solubiliser le réactif, de 5,4 mmol. (1,555g) de cétostère. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluants : hexane/acétone 9/1, puis 4/1) afin d'éliminer le produit de duplication provenant de la synthèse magnésienne. Rdt. 94%.

CPG (180°C) : e.d = 68%, tr = 27,5 (diastéréoisomère minoritaire), 28,8 (diastéréoisomère majoritaire).

RMN¹H: δ = 7,6-7,0 (m, 9H aromatiques); 4,75 (m, 1H, O-CH); 4,4 (m, 1H, OH diastéréoisomériques non résolus); 2,4-0,4 (m, 21H).

Acide phényl-2 (méthyl-4 phényl)-2 hydroxy-2 éthanoïque 3i

RMN¹H: δ = 7,55-7,1 (m, 9H aromatiques); 6,4-5,6 (m, 2H, OH, COOH); 2,35 (s, 3H, CH₃).
Anal. C₂₁H₁₈O₃. Calc. % C 74,36, H 5,83, O 19,81; Trouvé C 73,85, H 5,77, O 19,54 [α]_D²⁸ = -1,6° (c = 5, EtOH). Lit. [α]_D²⁵ = -2,4° (c = 5, EtOH) (11).

Bibliographie

- Morisson, J.D.; Mosher, H.S. "Asymmetric Organic reactions", Printice Hall Inc., 1971, Sec.2, 50-83.
- Ffäud, J.C.; Horeau, A.; Kagan, H.B. "Stereochemistry, Fundamentals and Methods", Verlag, Stuttgart, 1977, Vol.3.
- Whitesell, J.K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 988-989.
- Whitesell, J.K.; Deyo, D.; Bhattacharya, A. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983, 802
- Whitesell, J.K. Acc. Chem. Res., 1985, 18, 280-284
- Boireau, G.; Abenham, D.; Deberly, A.; Sabourault, B. Tetrahedron Lett., 1982, 1259-1262.
- Deberly, A.; Boireau, G.; Abenham, D. Tetrahedron Lett., 1984, 655-658.
- Vegh, D.; Boireau, G.; Henry-Basch, E. Organomet. Chem., 1984, 267, 127-131
- Boireau, G.; Korenova, A.; Deberly, A. Abenham, D. Tetrahedron Lett., 1985, 4181-4182
- Boireau, G.; Deberly, A.; Abenham, D. Tetrahedron Lett., 1988, 2175-2176
- Meyers, A.I.; Slade, J. J. Org. Chem., 1980, 45, 2912-2914
- Meyers, A.I.; Slade, J. Synth. Commun., 1976, 6, 601-608
- Frater, G.; Müller, U.; Günther, W. Tetrahedron Lett., 1981, 4221-4224.
- Elie, E.L.; Morris-Natschke, S. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 2937-2947
- Abraham, M.H.; Rolfe, P.H. J. Organomet. Chem., 1967, 7, 35-43
- Evans, D.F.; Wharf, I. J. Chem. Soc., (A), 1968, 783-787
- Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W. "Comprehensive Organometallic Chemistry" Pergamon Press, 1982, 2, 823-862.
- Matsumoto, K.; Harada, K. J. Org. Chem., 1966, 31, 1956-1958.