

ADDITION DIASTEREOSELECTIVE D'ORGANOZINCIQUES SUR LE PHENYLGLYOXALATE DE (-) MENTHYLE

G. Boireau, A. Deberly, D. Abenham

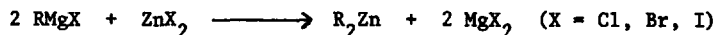
Laboratoire de Chimie Organométallique, Université de Paris-Sud, Centre d'ORSAY
 91405 ORSAY FRANCE

Organozinc compounds (from Grignard reagents and ZnCl_2 or ZnBr_2 in diethylether or THF) add selectively to the keto group of (-) menthyl phenylglyoxalate, to give α -substituted (-) menthyl mandelates in high yields and in most cases high levels of asymmetric induction.

La première addition diastéréosélective d'un organomagnésien sur un α -cétoester chiral a été décrite par Mc Kenzie en 1904 et ses résultats ont été repris par Prelog avec, pour aboutissement, l'énoncé de sa règle prédictive (1, 2). Toutefois, l'emploi des réactifs de Grignard ne constitue pas une méthode générale d'accès aux α -alkyl- α -hydroxyacides ou esters chiraux à partir des esters d' α -cétoacides et d'alcools chiraux car les rendements chimiques et l'induction asymétrique sont souvent faibles (1, 2).

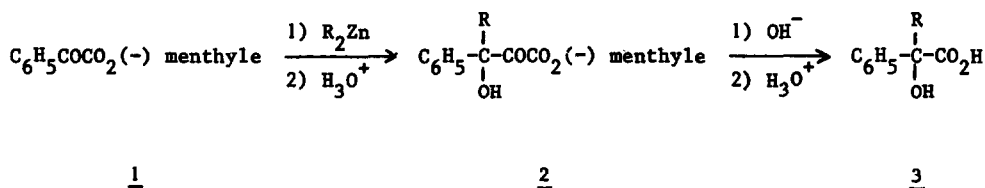
Nous avons montré récemment (3) que les tétraalkylaluminates s'additionnent aux carbonyles des phénylglyoxalate, pyruvate et glyoxalate de (-) menthyle avec une diastéréosélectivité voisine de 70% et de bons rendements chimiques. Cette méthode est cependant limitée par la nécessité d'utiliser au départ des composés vinyliques, imposant le transfert de groupes du seul type $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$.

Dans le présent travail, nous avons étudié la réaction avec le phénylglyoxalate de (-) menthyle de différents organozinciques, inertes vis-à-vis de la fonction ester et faciles à obtenir par échange in situ entre un réactif de Grignard et une solution d'halogénure de zinc dans le diéthyléther ou le THF selon :



Résultats et discussion.

Le tableau rassemble les résultats obtenus dans les réactions des organozinciques préparés in situ, avec le phénylglyoxalate de (-) menthyle :



exp.	RMgX	Rdt% <u>2</u> ^c	ed% <u>2</u> ^d	ed% <u>2</u> ^e	Rdt% <u>3</u> [α] _D ²² (C, EtOH)	Conf ^g abs ^g
1 ^a	MeMgBr	87	22	25	78 - 8°(2,5)	R
2 ^a	EtMgBr	88	71	75	80 -24°(0,8)	R
3 ^a	nBuMgBr	93	84	82	84 -19°(2,2)	R
4 ^a	nHexylMgBr	92	84	88	83 -17°(2,2)	R
5 ^b	iBuMgCl	87	84	85	79 -16°(2)	R
6 ^b	iPrMgBr	96	72	71	85 -23°(2)	R
7 ^{a,f}	AllylMgBr	94	0			

Réactions conduites dans l'éther à partir de solutions (0,6-0,8M) de ZnCl₂ (1,5-1,8M) de RMgX et (0,5 M) de cétoester. Rapports ZnCl₂/RMgX/cétoester: a) 1/1/0,45; b) 1/1/0,25. c) Rendements en 2 isolés directement à partir des mélanges réactionnels, l'analyse en CPG et en RMN indiquant une pureté supérieure à 95%. d) Excès diastéréoisomériques déterminés en CPG. Colonne capillaire silice fondue OV1 25m; Ø 0,32 mm; épaisseur du film 0,1-0,15 µ; gaz vecteur H₂ (0,5 bar); températures °C: 140 (exp. 5,6), 150 (exp. 1,2,7), 160 (exp. 3), 170 (exp. 4). 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 vinylique; g) Configurations absolues attribuées en appliquant la règle prédictive de Prelog (1,2) et confirmées (exp. 1,2,5,6) par les mesures des [α]_D des acides mandéliques α -substitués 3 obtenus après saponification de 2 (4).

Les excès diastéréoisomériques observés atteignent des valeurs importantes dans la majorité des cas, les médiocres pourcentages enregistrés pour R=Me et allyl (exp. 1,7) étant probablement liés au faible encombrement de ces groupes (5). Différentes expériences ont montré que le niveau de l'induction asymétrique n'est pas affecté de façon significative par une modification des natures du solvant (THF au lieu d'éther) et de l'halogène dans ZnX₂ (X=Cl, Br) et dans RMgX (X=Cl, Br, I). Le choix du rapport RMgX/cétoester=1/0,45 a été déterminé afin d'obtenir des réactions complètes et univoques. Lorsque R=iBu et iPr (exp. 5,6), il est nécessaire d'utiliser un large excès d'organométallique (RMgX/cétoester=1/0,25) afin de rendre négligeable la réaction de réduction du carbonyle. Dans ces conditions, toutes les réactions sont complètes après 3h à -78°C et 1h à la température ambiante. Si les réactions sont stoppées au bout de 3h à -78°C (méthanolyse), l'addition est complète pour R=nBu et iBu mais n'est que de 50% pour R=iPr.

Conclusion. Il apparaît que la réaction des organozinciques avec le phénylglyoxalate de (-) menthyle conduit aux α -alkyl- α -hydroxyesters correspondants avec d'excellents rendements chimiques et avec, dans la majorité des cas, de bons niveaux d'induction asymétrique. La méthode présente le double avantage de mettre en jeu d'une part des réactifs organométalliques aisément obtenus in situ, et d'autre part des cétoesters d'accès facile à partir d'un agent chiral peu coûteux: le (-) menthol (6). La saponification des hydroxyesters 2 conduit à une variété d'acides mandéliques α -substitués de configurations absolues connues, l'emploi du (+) menthol permettant d'accéder aux acides de configurations absolues nécessairement opposées.

Bibliographie. 1)- J.D. Morisson, H.S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall Inc., 1971. 2)- J.C. Fiaud, A. Horeau, H.B. Kagan, "Stereochemistry, Fundamentals and Methods", Vol. 3, H.B. Kagan ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977. 3)- G. Boireau, A. Korenova, A. Deberly, D. Abenham, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4181. 4)- A.I. Meyers, J. Slade, J. Org. Chem., 1980, 45, 2912. 5)- A. Deberly, G. Boireau, D. Abenham, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 655. 6)- K. Matsumoto, K. Harada, J. Org. Chem., 1966, 31, 1956.