

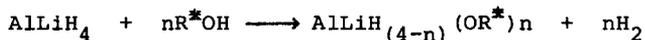
SYNTHESE ASYMETRIQUE : EMPLOI D'UN ALCOXYALUMINOHYDRURE
CHIRAL SIMPLE POUR PREPARER DES ALCOOLS SECONDAIRES OPTIQUEMENT
ACTIFS DE GRANDE PURETE OPTIQUE.

I. Jacquet et J.P. Vigneron

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones
Collège de France, 11, Place Marcelin Berthelot - 75231 Paris Cedex 05

(Received in France 25 April 1974; received in UK for publication 2 May 1974)

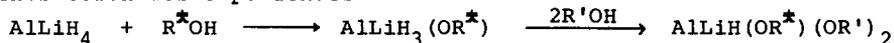
La réduction de dérivés carbonylés prochiraux par des alcoxyaluminohydrures chiraux est une méthode classique pour préparer des alcools secondaires optiquement actifs sans avoir recours au dédoublement (1). L'agent réducteur asymétrique est obtenu en faisant réagir sur l'hydrure de lithium aluminium un alcool chiral selon une stoechiométrie convenable :



Toutefois un réactif chiral très accessible et capable de réduire une grande variété de dérivés carbonylés avec des rendements optiques élevés reste à découvrir. En effet, jusqu'à maintenant seuls quelques réactifs réduisent des arylalkylcétones avec des stéréosélectivités élevées, celles-ci diminuant d'ailleurs nettement dans le cas des cétones aliphatiques (2) (3).

En fixant tous les paramètres dont dépend la stéréosélectivité de la réduction et, en particulier, à partir d'un agent chiral donné nous avons étudié l'influence, sur le rendement optique de la réduction, de légères modifications de la géométrie du complexe réducteur.

Pour cela nous avons examiné la valeur des synthèses asymétriques obtenues lors de la réduction de l'acétophénone par une série de réducteurs chiraux du type $\text{ALiH}(\text{OR}^*)(\text{OR}')_2$ préparés en ajoutant à une mole d' ALiH_4 un équivalent d'alcool chiral puis deux équivalents d'alcool ou de phénol achiraux différents selon les expériences :



R^* fixe, R' variable.

Une série d'essais systématiques, que nous exposerons dans une publication ultérieure, montre que, pour un auxiliaire chiral donné, le rendement optique peut varier considérablement avec la nature du partenaire achiral utilisé pour former le complexe réducteur.

Nous exposons dans le tableau I les résultats que nous avons observés en réduisant une série d'aryllalkylcétones par le complexe obtenu en faisant réagir une mole de (-) N-méthyléphédrine puis deux moles de 3-5 xylénol sur une mole d'aluminohydrure de lithium :

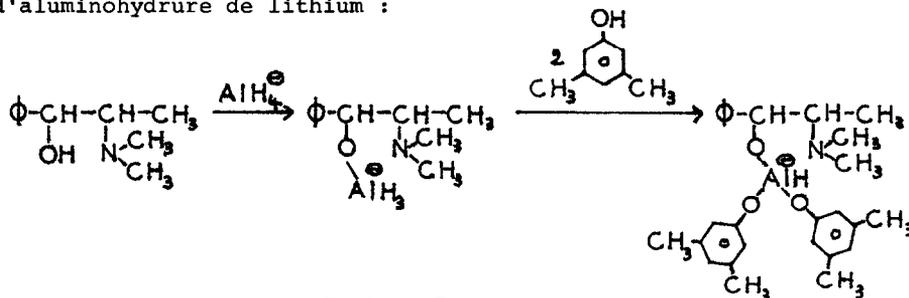


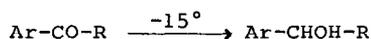
Tableau I
Ar-CO-R $\xrightarrow{O^{\ominus}}$ Ar-CHOH-R

Ar	R	Pouvoir rotatoire des carbinols	Pouvoir rotatoire maximum	Rendement optique
C ₆ H ₅	CH ₃	$[\alpha]_D^{22} = +32,02^\circ$ (liq.)	$[\alpha]_D^{21} = 43,5^\circ$ (liq.) (6) (10)	73,6%
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{22} = +22,03^\circ$ (liq.)	$[\alpha]_D^{22} = 28,1^\circ$ (liq.) (7) (10)	78,4%
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	$[\alpha]_D^{22} = +36,73^\circ$ (c=6,61,bz)	$[\alpha]_D = 45,9^\circ$ (benz,c=6) (8)	80%
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	$\alpha_D^{22} = +15,30^\circ$ (liq.l=1)	$\alpha_D^{20} = 20^\circ$ (liq.l=1) (9)	76,5%
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	$[\alpha]_D^{20} = +7,56^\circ$ (éther c=6,97)	$[\alpha]_D^{20} = 47,7$ (éther c=7) (10)	15,8%
C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	$[\alpha]_D^{22} = +4,90^\circ$ (heptane c=17,2)	$[\alpha]_D^{26} = 32,3^\circ$ (heptane c=16,6) (10)	14,4%
pCH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	$\alpha_D^{22} = +37,58^\circ$ (liq.l=1)	$\alpha_D^{22} = 56,0^\circ$ (liq.l=1) (11)	67%
pC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	CH ₃	$\alpha_D^{22} = +34,00^\circ$ (liq.l=1)	$\alpha_D^{22} = 54,5^\circ$ (liq.l=1) (11)	62%

Mode opératoire : La (-) N-méthyléphédrine F=86-87°, $[\alpha]_D^{22} = -30,6^\circ$ (c=2,61 CH₃OH) est préparée par la méthode de Eschweiler-Clarke (4) à partir de l'éphédrine naturelle lévogyre commerciale $[\alpha]_D^{22} = -3,31^\circ$ (c=2,77 C₂H₅OH). La cétone (0,05 mole dans 20 cm³ d'éther anhydre) est ajoutée, à 0°, en une heure, au réactif obtenu en traitant 62 cm³ d'une solution étherée d'AlLiH₄ 0,975 M (0,06 mole) par 10,74 g (0,06 mole) de N-méthyléphédrine (-) dissous dans 200 cm³ d'éther puis par 14,64 g (0,12 mole) de 3-5 xylénol dissous dans 70 cm³ d'éther anhydre. Au bout d'une heure la réduction est complète exceptée pour les cétones à chaîne ramifiée qui demandent un temps de réaction plus long. Pour récupérer facilement les composants du réactif réducteur on hydrolyse à la soude diluée (5). Les rendements en carbinol dépassent toujours 90 %. Le pouvoir rotatoire de la (-) N-méthyléphédrine récupérée quantitativement est inchangé.

Les rendements optiques du tableau I ne sont pas optimisés car il existe une température de réaction idéale qui se situe, pour l'acétophénone, aux environs de -15°. La vitesse d'addition de la cétone et la concentration du réactif ont aussi une certaine influence. En modifiant légèrement le mode expérimental précédent, la température de la réaction étant ramenée à -15°, le temps d'addition de la cétone porté à 2 heures et la solution légèrement plus diluée, nous obtenons les résultats préliminaires exposés dans le tableau II.

Tableau II



Ar	R	Pouvoir rotatoire des carbinols	Rendement optique
C ₆ H ₅	CH ₃	$[\alpha]_D^{22} = +36,19^\circ$ (liq.)	83,2 %
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{22} = +23,90^\circ$ (liq. l=1)	85 %
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	$[\alpha]_D^{22} = +40,67$ (benzène, c=6,6)	88,6 %
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	$\alpha_D^{22} = +15,62$ (liq. l=1)	78,1 %

Les puretés optiques des carbinols obtenus, tous de configuration R, sont particulièrement bonnes lorsque la chaîne aliphatique est linéaire : par exemple le rapport des énantiomères formés lors de la synthèse du propylphényl carbinol est de 94,3/5,7. Il n'en est plus de même lorsqu'elle est ramifiée (tableau I) mais en modifiant convenablement le réactif réducteur il devrait être possible de mettre rapidement au point un réactif adapté à la réduction des cétones correspondantes.

Une étude systématique des facteurs susceptibles d'influer sur la valeur du rendement optique est en cours.

Préparé très facilement à partir de produits commerciaux bon marché entièrement récupérables, le réactif que nous venons de décrire ne nécessite aucun dédoublement préalable et permet donc la préparation aisée de grosses quantités de carbinols optiquement actifs de grande pureté optique.

L'éphédrine (+) étant aussi commerciale il est possible d'obtenir à volonté les carbinols de configuration absolue R ou S.

D'autre part, l'utilisation de l'aminodeutériure de lithium doit conduire à des alcools deutériés de bonne pureté optique.

Références

1. J.D. Morrison et H.S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions" Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. (1970) pages 202-215.
2. S.R. Landor, B.J. Miller et A.R. Tatchell, J.Chem.Soc., C, 197(1967).
3. a S. Yamaguchi, H.S. Mosher et A. Pohland, J.Am.Chem.Soc., 94, 9254(1972).
b S. Yamaguchi et H.S. Mosher, J.Org.Chem., 38, 1870(1973).
4. Moore, Org.Reactions, 5, 307(1949).
5. V.M. Micovic et M.L.J. Mihailovic, J.Org.Chem., 18, 1190(1953).
6. E. Downer et J. Kenyon, J.Chem.Soc., 1156(1939).
7. R.M. Pickard et J. Kenyon, J.Chem.Soc., 99, 45(1911).
8. K. Mislow et C.L. Hamermesh, J.Am.Chem.Soc., 77, 1593(1955).
9. A. Horeau, J.P. Guetté et R. Weidmann, Bull.Soc.Chim.Fr., 3513(1966).
10. R. Mc. Leod, F.J. Welch et H.S. Mosher, J.Am.Chem.Soc., 82, 876(1960).
11. P. Briaucourt, thèse d'université, Paris Juin 1973.