

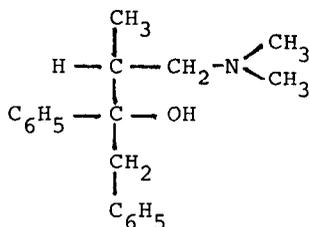
REDUCTION ASYMETRIQUE DE CETONES  $\alpha$ -ACETYLENIQUES PAR UN  
ALUMINOHYDRURE CHIRAL DERIVE DE LA N-METHYLEPHEDRINE.

par J.-P. VIGNERON et V. BLOY

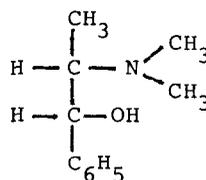
Laboratoire de Chimie Organique des Hormones,\*  
Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot  
75231 Paris Cedex 05.

Abstract. The asymmetric reduction of  $\alpha$ -acetylenic ketones with the chiral complex  $[\text{LiAlH}_4, \text{N-methylephedrine}, 3,5\text{-dimethylphenol}]$  provides propargylic carbinols with 75 to 90 % enantiomeric excess.

Brinkmeyer et Kapoor ont récemment préparé des alcools secondaires  $\alpha$ -acétyléniques optiquement actifs en réduisant les cétones correspondantes par l'aluminohydrure de lithium complexé par le "Darvon" (1). Les excès énantiomériques des alcools ainsi obtenus sont compris entre 62 et 84%.



(+) "Darvon"

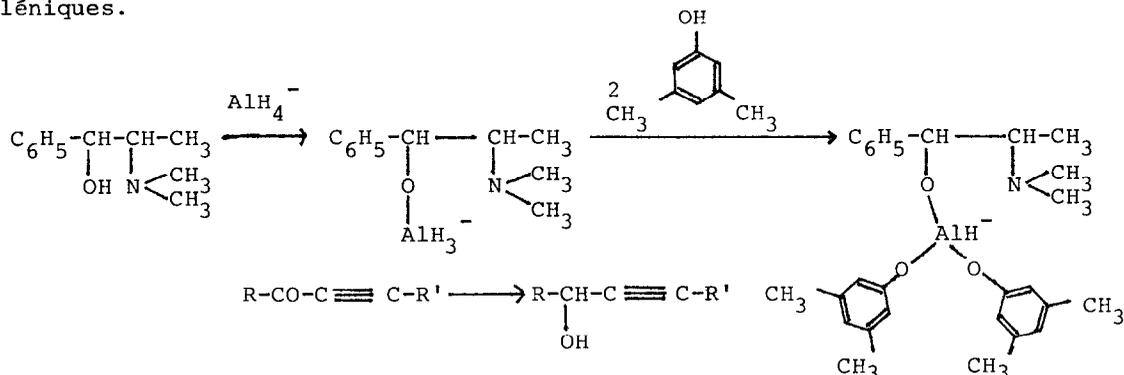


(-) N-méthyléphédrine

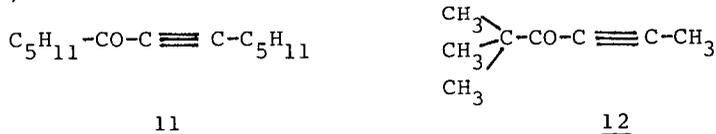
Nous avons nous-mêmes montré (2) que le complexe asymétrique obtenu en traitant l'aluminohydrure de lithium par un équivalent de N-méthyléphédrine puis par deux équivalents de diméthyl-3,5 phénol réduit les aryl-

\* Groupe de recherche N°20 du C.N.R.S.

alkylcétones et les dialkylcétones avec des rendements optiques souvent supérieurs à ceux obtenus avec le complexe  $[\text{LiAlH}_4\text{-Darvon}]$ . Nous avons donc examiné s'il en était de même dans le cas de la réduction des cétones  $\alpha$ -acétyléniques.



Les cétones  $\alpha$ -acétyléniques sont préparées en oxydant par le réactif de Jones (3) les alcools correspondants, eux-mêmes obtenus par addition des acétylures de lithium sur les aldéhydes appropriés (4,5). La réduction est effectuée à  $-15^\circ\text{C}$  selon le mode opératoire décrit dans nos travaux précédents (2). Cependant l'obtention de rendements chimiques corrects et reproductibles nécessite l'emploi d'un excès de réactif (3 équivalents) et le mélange réactionnel est hydrolysé 15 minutes après la fin de l'addition de la cétone. Dans ces conditions la réduction des cétones acétyléniques vraies (n°1-9, tableau I) et de la méthyl-5 hexyne-2 one-3 (n°10) est totale, sans formation d'alcool éthylénique pouvant provenir d'une réduction ultérieure de l'alcool acétylénique (6); la réduction des cétones 11 et 12 est par contre incomplète (75 et 50%).



Les rendements chimiques en carbinols purifiés par distillation sont compris entre 70 et 90% sauf dans les expériences n°1 et 2 où les difficultés rencontrées pour isoler les alcools à l'état pur les abaissent aux environs de 30 et 50%. Les puretés optiques ont toutes été déterminées par analyse en CPV des esters de l'acide méthoxytrifluorométhylphénylacétique  $R(+)$  (7); cela nous a permis de rectifier certaines valeurs des pouvoirs rotatoires maximum données dans la littérature. Nos résultats sont exposés dans le tableau I.

La configuration absolue des alcools 1,2,4,6 et 10 étant connue (9-12), le signe du pouvoir rotatoire de l'échantillon obtenu nous permet de leur attribuer la configuration  $R$ . D'autre part Mori et Akao (8) ont observé qu'en C.P.V. le temps de rétention des esters de l'acide méthoxytrifluorométhylphénylacétique  $R(+)$  et des alkynols  $R$  sont plus courts que ceux dérivant des alcools  $S$  et que les signaux de R.M.N. des groupes  $-\text{OCH}_3$  des mêmes esters ap-

Tableau I

N°	Carbinol	e.e. %	$[\alpha]_D^{25}$ observé	$[\alpha]_D^{max}$ littérature	$[\alpha]_D^{25}$ $max$ calculé
1	$CH_3-CHOH-C \equiv CH$	79	+41,1° (diox.c=2,3)	$[\alpha]_D^{24}$ +40,3° (diox.c=3,2) (9)	52° (diox.c=2,3)
2	$C_2H_5-CHOH-C \equiv CH$	86	$[\alpha]_{546}^{25}$ +35,6° (éther c=2) +23,15° (diox.c=2)	$[\alpha]_{546}^{20}$ +36,8° (éther c=2,5) (10)	$[\alpha]_{546}^{25}$ 41,4° (éther c=2) 26,9° (diox.c=2)
3	$C_4H_9-CHOH-C \equiv CH$	85	+17,4° (diox.c=3)		20,5° (diox.c=3)
4	$C_5H_{11}-CHOH-C \equiv CH$	84	+17,6° (éther c=2) +13,3° (diox.c=2)	$[\alpha]_D$ +20,5° (éther c=2) (11)	21° (éther c=2) 15,8° (diox.c=2)
5	$i-C_3H_7-CHOH-C \equiv CH$	86	+13,8° (diox.c=2)		16° (diox.c=2)
6	$t-C_4H_9-CHOH-C \equiv CH$	90	$\alpha_D^{25}$ +16° (liq. (l=1dm) -35,6° (diox.c=3)	$\alpha_D^{22}$ +17,2° (liq. (l=1dm) (9)	$\alpha_D^{25}$ 17,8° (liq. (l=1dm) 39,6° (diox.c=3)
7	$i-C_4H_9-CHOH-C \equiv CH$	88	+28,8° (diox.c=3)		32,7° (diox.c=3)
8	$C_6H_{13}-CHOH-C \equiv CH$	83	+11,1° (diox.c=2)		13,4° (diox.c=2)
9	$C_{11}H_{23}-CHOH-C \equiv CH$	75	+6,75° (diox.c=2)		9° (diox.c=2)
10	$i-C_4H_9-CHOH-C \equiv C-CH_3$	88	+12,6° (CHCl <sub>3</sub> c=4,9 ) +22° (diox.c=3)	$[\alpha]_D$ +13,5° (CHCl <sub>3</sub> c=4,9) (12)	14,3° (CHCl <sub>3</sub> c=4,9) 25° (diox.c=3)

e.e.=excès énantiomérique  
diox.=dioxane

paraissent à un champ plus fort en présence du complexe  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Comme ces phénomènes se retrouvent dans nos dix expériences, tous les carbinols obtenus sont de configuration *R*. Il est intéressant de noter qu'ils sont tous dextrogyres dans le dioxanne à l'exception du *t*.butyléthynylcarbinol. Celui-ci l'est cependant à l'état liquide; sa configuration absolue a été déterminée sans ambiguïté (9).

Les forts rendements optiques que nous observons semblent dus à la présence du nuage électronique du groupement acétylénique qui jouerait le rôle du groupement phényle des arylalkylcétones qui sont elles aussi réduites avec de forts rendements optiques (2); cela expliquerait le fait que la réduction du benzoylacétylène conduise à un carbinol pratiquement racémique.

Les deux antipodes de l'éphédrine étant commerciaux, le système  $[\text{LiAlH}_4, N\text{-méthyléphédrine, diméthyl-3,5 phénol}]$  constitue un réactif simple pour obtenir à volonté des alcools propargyliques optiquement actifs de configuration *R* ou *S*. Ces alcools étant des intermédiaires de synthèse particulièrement utiles, des travaux sont en cours au laboratoire afin d'exploiter ces résultats.

Remerciements. Nous remercions vivement J.M. Blanchard à qui nous devons la préparation d'une partie des cétones que nous avons utilisées.

#### REFERENCES ET NOTE

- (1) R.S. Brinkmeyer et V.M. Kapoor, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 8339 (1977).
- (2) a I. Jacquet et J.P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.*, 2065 (1974).  
b J.P. Vigneron et I. Jacquet, *Tetrahedron*, **32**, 939 (1976).
- (3) a K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones et B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946).  
b A. Nobuhara, *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 1264 (1969).
- (4) M.M. Midland, *J. Org. Chem.*, **40**, 2250 (1975).
- (5) Les propriétés spectrales des nouveaux produits sont conformes aux structures attribuées.
- (6) B. Grant et C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **39**, 968 (1974) et références citées dans cet article.
- (7) a J.A. Dale, D.L. Dull et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969).  
b J.A. Dale et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973).
- (8) K. Mori et M. Akao, *Tetrahedron Lett.*, 4127 (1978).
- (9) R. Weidmann, A. Schoofs et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. France*, 645 (1976).
- (10) F. Bohlmann et G. Grau, *Chem. Ber.*, **98**, 2608 (1965).
- (11) R. Pappo, P. Collins et C. Jung, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 64 (1971).
- (12) K.K. Chan, N. Cohen, J.P. De Noble, A.C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.*, **41**, 3497 (1976).

(Received in France 17 April 1979)