

PROPRIETES CHIROPTIQUES DE BENZHYDROLS SUBSTITUÉS—I^a

ROTATIONS SPECIFIQUES ET CONFIGURATIONS ABSOLUES DE BENZHYDROLS MONOSUBSTITUES EN 4, ET DE BENZHYDROLS DISUBSTITUES EN 4,4'

J. CAPILLON

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones,^b Collège de France, 75231 Paris Cedex 05, France

et

JEAN-PAUL GUETTÉ*

Laboratoire de Chimie Organique C.N.A.M., 292, rue Saint-Martin, 75141 Paris Cedex 03, France

(Received in France 19 July 1978)

Résumé—Le dédoublement des benzhydrols monosubstitués $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CHOH-C}_6\text{H}_5$ ($X = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{CF}_3$) a été réalisé. Leur configuration absolue ainsi, que celle des benzhydrols disubstitués $p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CHOH-C}_6\text{H}_4\text{-Y-p'}$ ($Y = \text{Br}, \text{CH}_3$) ont été déterminées.

Abstract—The resolution of monosubstituted benzhydrols $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-CHOH-C}_6\text{H}_5$ ($X = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{CF}_3$), and the absolute configuration of these and of disubstituted benzhydrols $p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CHOH-C}_6\text{H}_4\text{-Y-p'}$ ($Y = \text{Br}, \text{CH}_3$) are reported.

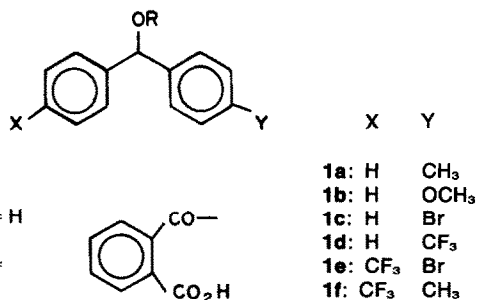
A l'occasion d'une étude de l'influence des effets électroniques sur le cours des synthèses asymétriques, nous avons été amenés à réduire asymétriquement des benzophénones mono ou disubstituées en para à l'aide d'organomagnésiens aromatiques chiraux. Ces réductions conduisent aux benzhydrols **1a**–**1f** optiquement actifs.¹ Pour déterminer le sens et l'importance de l'induction asymétrique au cours de ces réductions, il nous fallait connaître les rotations spécifiques et les configurations absolues de ces benzhydrols.

Différents auteurs ont décrit les dédoublements des benzhydrols **1a**²⁻⁴ et **1b**,⁴⁻⁵ mais, à notre connaissance, les puretés optiques et les configurations absolues de ces alcools n'ont pas été déterminées. Nous n'avons rien relevé dans la littérature à propos des propriétés chiroptiques des benzhydrols **1e** à **1f**. Nous avons donc entrepris d'établir les rotations spécifiques et les configurations absolues des six benzhydrols **1a** à **1f**.

Rotations spécifiques

Les benzhydrols **1a** à **1d** optiquement actifs ont été obtenus par réduction à l'aide de LiAlH_4 des phtalates acides **2a** à **2d** eux-mêmes dédoublés par l'intermédiaire de leurs sels d'alcaloïdes.

Le phtalate **2a** a été dédoublé selon Goering et Hopf⁴ en recristallisant les sels de quinidine dans l'acétone. Après trois recristallisations, on libère le phtalate **2a** en le précipitant afin d'éviter la racémisation rapide qu'il subit en solution.⁵ Par réduction par LiAlH_4 , le phtalate **2a** fournit le benzhydrol **1a** présentant une pureté optique de 70% (déterminée par RMN en présence d'un complexe chiral de lanthanide.⁶ Ce benzhydrol partiellement dédoublé a été soumis à la méthode microcalorimétrique de détermination de la pureté de Jacques et Fouquey.⁷ Il s'est révélé d'une pureté optique suffisante pour qu'on puisse l'obtenir optiquement pur par recristallisation.²⁰ De même. Les phtalates **2b** à **2d** ont été partiellement dédoublés, **2b** selon Kenyon⁵ **2c** par recristallisation sels de quinidine dans un mélange des chlorure de méthylène-éther et **2d** par recristallisation des sels de quinidine dans l'acétone. Les benzhydrols correspondants ont été obtenus optiquement purs en suivant la même méthode que ci-dessus. Nous n'avons pas entrepris le dédoublement des benzhydrols disubstitués. La composition énantiomérique d'échantillons partiellement dédoublés de ces benzhydrols obtenus par synthèse asymétrique,¹ a été déterminée par RMN en présence de complexes chiraux de lanthanide.⁶ Les valeurs des rotations spécifiques des benzhydrols énantiomériquement purs sont regroupées dans le Tableau 1. Nous y avons joint les valeurs des rotations spécifiques maximales des phtalates que l'on peut calculer si l'on admet qu'il n'y a pas de racémisation au cours de leurs réduction par LiAlH_4 .



^aCe travail a fait l'objet d'une communication préliminaire, *Tetrahedron Letters* 2411 (1974).

^bGroupe de Recherche No. 20 du CNRS.

Tableau 1. Rotations spécifiques maximales des énantiomères *s* des benzhydrols et de leurs phtalates

Benzhydrol et Phtalate	Solvant, Concentration, Température		λ			
			589	578	546	436
<u>1a</u> ^a	C ₆ H ₆	C=5 22°	-10,3	-10,7	-12,3	-21,8
	CS ₂	C=1,4 22°	-25,4	-27	-31,2	-58,4
<u>1b</u> ^b	C ₆ H ₆	C=5 22°	-18,8	-19,5	-22,4	-40,6
	CS ₂	C=2,1 13°	-47,7	-50,1	-58,0	-110,8
<u>1c</u>	C ₆ H ₆	C=5 22°	+19,8	+20,6	+23,6	+42,8
<u>1d</u>	C ₆ H ₆	C=5 22°	+40,4	+42,6	+47,2	+87,2
<u>1e</u>	C ₆ H ₆	C=5 22°	-25,3	-27,3	-32,0	-58,7
<u>1f</u>	C ₆ H ₆	C=5 22°	+44,6	+45,9	+52,4	+93,5
<u>2a</u> ^c	C ₆ H ₆	C=1,5 22°	-23,2	-23,7	-26,8	-51,1
<u>2b</u> ^d	C ₆ H ₆	C=2,5 18°	-45,1	-47,4	-55,0	-105,3
<u>2c</u>	CH ₂ Cl ₂	C=3,9 22°	+ 4,2	+ 4,5	+ 4,3	+ 7,9
<u>2d</u>	C ₆ H ₆	C=5 22°	+25,4	+26,5	+30,3	+54,4

^aLit.² $[\alpha]_D^{22} = 26,9^\circ$ (c = 1,378, CS₂). ^bLit.⁵ $[\alpha]_D^{13} = 47,85^\circ$ (c = 2,4, CS₂). ^cLit.² $[\alpha]_D^{22} = 18,5^\circ$ (c = 1,5, C₆H₆).
^dLit.⁵ $[\alpha]_D^{17} + 51^\circ$ (c = 2,487, C₆H₆).

Configurations absolues

Benzhydrols monosubstitués. Nous avons tenté d'utiliser la méthode d'Horeau¹⁰ pour déterminer les configurations absolues des quatre benzhydrols monosubstitués. Comme il était prévisible, étant donnée la faible différence d'"encombrement" entre les deux noyaux aromatiques, le rendement optique du dédoublement partiel est très faible (3%) quelle que soit la nature du substituant. Pour pouvoir appliquer cette méthode, il convenait de relier les benzhydrols à des alcools secondaires pour lesquels la différence d'"encombrement" est plus nette. Adamson *et al.*¹¹ ont montré qu'il était possible d'hydrogéner un seul des deux noyaux aromatiques du groupe benzhydryle en utilisant le platine Adams comme catalyseur. Nous avons hydrogéné de cette façon les benzhydrols monosubstitués. Dans le cas du *p*-bromobenzhydrol, nous avons observé l'hydrogénolyse du brome. Pour les trois autres benzhydrols, la réduction du noyau monosubstitué s'effectue avec un rendement suffisant car en plus de la réduction du noyau monosubstitué, on observe également la réduction du noyau disubstitué et la réduction totale. On observe également une

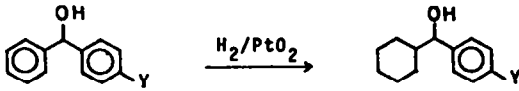
légère racémisation au niveau du carbone benzylique (Tableau 2).

La méthode d'Horeau, nous a permis d'établir la configuration des alcools 3. En effet dans la série des phénylalkyl-méthanol: C₆H₅-CHOH-R, Weidmann et Horeau¹² ont montré que le noyau aromatique paraît toujours plus encombrant que le reste alkyle même lorsque celui-ci est un reste cyclohexyle. Toutefois, nous avons tenu à nous assurer que la présence des substituants sur le noyau aromatique ne modifiait pas cet ordre d'encombrement. A cette fin, la configuration absolue d'un des alcools 3 a été établie par filiation chimique.

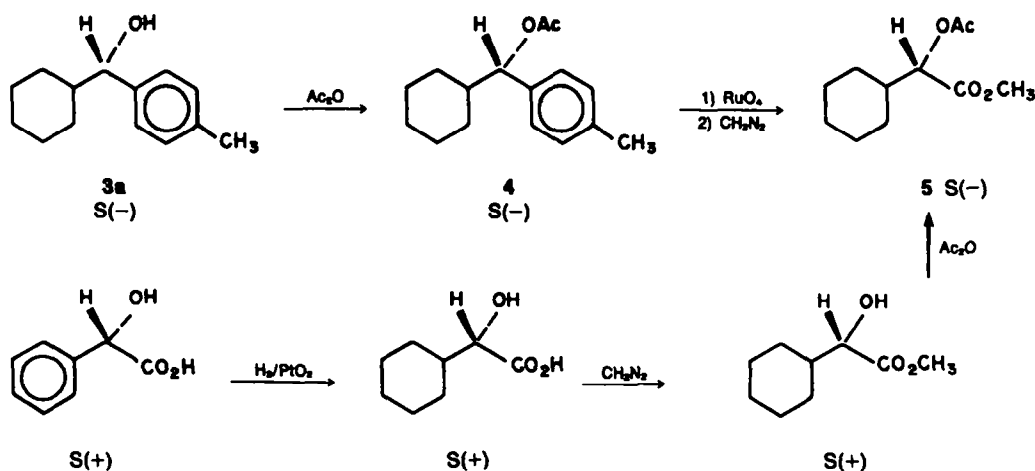
L'alcool 3a, lévogyre est transformé en acétate 4 qui est dégradé par RuO₄ selon Caspi.¹³ Après estérification, on obtient l'acétylhexahydromandélate de méthyle lévogyre 5. Ce même composé lévogyre a été obtenu à partir de l'acide mandélique S-(+) par réduction du noyau aromatique, estérification et acétylation (Schéma 1). Cette filiation conduit à attribuer la configuration S(-) à l'alcool 3a.

Pour pouvoir appliquer la méthode d'Horeau à l'alcool

Tableau 2. Hydrogénation des benzhydrols

							
	$[\alpha]_D^{22}$ †	P.O. %		Rdt. Chim. %	$[\alpha]_D^{22}$ †	P.O. %	
<u>1a</u> Y=CH ₃	- 1,7	17		3a 51	-2,6	11	
<u>1b</u> Y=OCH ₃	- 8	43		3b 52	-9,6	35	
<u>1d</u> Y=CF ₃	+12,4	31		3d 40	-3	29	

†C = 5, C₆H₆. ‡Produit isolé. §Par RMN avec Eu (tfc)₃⁶.



3_m de configuration connue, il faut considérer que le noyau aromatique substitué est plus encombrant que le groupe cyclohexyle. Nous retrouvons donc bien là l'ordre d'"encombrement" défini par Horeau et Weidmann¹² dans le cas de l'alcool non substitué C₆H₅-CHOH-C₆H₁₁. Par analogie, nous avons admis qu'il devait en être de même dans le cas des autres substituants. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par un travail publié récemment par Horeau et ses collaborateurs¹⁴ les auteurs montrent en effet que la substitution en para du noyau aromatique des mandélates de méthyle par des halogènes ne modifie ni l'origine de "l'encombrement" ni le rendement optique.¹⁴

Ces observations permettent d'appliquer la méthode d'Horeau aux alcools 3_b et 3_c ce qui conduit à leur attribuer la configuration S(-). Les benzhydrols 1_a, 1_b et 1_c ont donc la même configuration que les alcools 3 qui en dérivent c'est-à-dire respectivement S(-), S(-) et S(+). (Tableau 3).

Nous pouvons remarquer que dans le cas des benzhydrols 1, la méthode d'Horeau tend à montrer que le groupe le plus "encombrant" est le noyau aromatique non substitué. S'il en est bien ainsi, il est possible d'établir sur cette même base la configuration S(+). Etant donnée la fragilité de ces hypothèses reposant sur des dédoublements partiels

s'effectuant avec des rendements optiques très faibles, nous avons confirmé cette attribution de configuration du p-bromobenzhydrol 1_c en le reliant au benzhydrol 1_a.

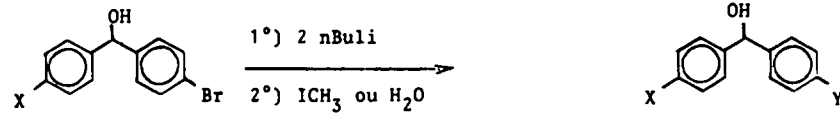
La présence des deux noyaux aromatiques labilise l'hydrogène benzylique des benzhydrols ce qui rend ces alcools secondaires assez facilement racémisables. Si l'on peut augmenter la densité électronique au niveau du carbone benzylique, celui-ci devient moins facilement racémisable et dans le cas du p-bromobenzhydrol, la mobilité du brome se trouve augmentée. La première étape de la synthèse des éthers selon Woodward¹⁵ est la formation d'un alcoolate qui réagit dans un second temps avec un halogénure d'alkyle. Cette réaction ne conduit à aucune racémisation même si l'on engage un alcool benzylique. Cela nous a incités à "protéger" la fonction alcool sous forme d'alcoolate. L'addition de deux équivalents de n-butyllithium au p-bromobenzhydrol conduit dans un premier temps à l'alcoolate correspondant puis dans un deuxième temps à la métallation du noyau aromatique. Par action de l'iode de méthyle (qui s'est révélé être le meilleur agent d'alkylation), on obtient le p-méthylbenzhydrol avec un bon rendement. A partir du p-bromobenzhydrol 1_c dextrogyre (p.o. 32%), on obtient le p-méthylbenzhydrol S(-) (p.o. 31%), la configuration absolue de 1_c est donc bien S(+). (Tableau 4) et cette filiation chimique confirme l'attribution résul-

Tableau 3. Dédoublements partiels de l'anhydride α-phénylbutyrique par les benzhydrols et les phénylcyclohexylméthanol

	alcools		acide α-phénylbutyrique			
	[α] _D ²² †	P.O.	Rdt. ester. %	[α] _D ²² C ₆ H ₆	Rdt. ‡ opt. %	C.A. alcools
3 _a	-2,6	11	100	-1,1	32	S
3 _b	-9,6	35	96	-3,1	34	S
3 _d	-3	29	100	-3,9	40	S
1 _a	-4,8	47	100	+0,5	3,4	S
1 _b	-9,7	66	100	+0,7	3,1	S
1 _c	+12,9	65	100	+0,5	2,5	S
1 _d	+40,4	100	100	+0,8	2,6	S

†C = 5, C₆H₆. ‡Corrigé de la pureté optique de l'alcool et du rendement d'estérification.

Tableau 4. Configuration absolue du p-bromobenzhydryol et des benzhydryols disubstitués

											
		$[\alpha]_D^{22}$	P.O. %	C.A.		Rdt. chim.	$[\alpha]_D^{22}$	P.O. %	C.A.		
<u>1c</u>	X=H	+6,3	32	S	1) n BuLi 2) ICH ₃	<u>1a</u>	X=H Y=CH ₃	74	-3,2	31	S
<u>1e</u>	X=CF ₃	+3,8	15	R(16)	1) n BuLi 2) H ₂ O	<u>1b</u>	X=CF ₃ Y=H	45	+5,1	13	S
<u>1e</u>	X=CF ₃	+3,8	15	R(16)	1) n BuLi 2) ICH ₃	<u>1f</u>	X=CF ₃ Y=CH ₃	55	+5,3	12	S

RMN Eu(dcm)₃ (8).

tant de l'application de la méthode d'Horeau sur la base des observations relatives plus haut.

Benzhydryols disubstitués. Les configurations absolues du p-bromo p'-trifluorométhylbenzhydryol **1e** et p-méthyl p'-trifluorométhylbenzhydryol **1f** ont été déterminées par des filiations chimiques du même type que celle que nous avons utilisée dans le cas du p-bromobenzhydryol **1c**.

Après traitement du benzhydryol **1e** dextrogyre par le n-butyl-lithium on obtient par hydrolyse le p-trifluorométhyl benzhydryol **1d** S(+). Le benzhydryol **1c** possède donc la configuration R(+).¹⁶

L'action de l'iodure de méthyle sur le produit résultant de la métallation du benzhydryol **1e** dextrogyre par le n-butyl-lithium conduit au p-méthyl p'-trifluorométhyl benzhydryol **1f** dextrogyre. La configuration absolue de ce benzhydryol est donc S(+).

Les résultats de ces expériences (rendements chimiques, pureté optique et configurations absolues) sont regroupés dans le Tableau 4.

CONCLUSION

Les résultats de la présente étude nous ont permis d'analyser les phénomènes d'induction asymétrique observés au cours de la réduction de benzophénones mono ou disubstituées en para par des magnésiens aromatiques chiraux.¹ Ces résultats constituent également une contribution à l'étude du chromophore aromatique asymétriquement perturbé et nous décrivons dans un autre mémoire nos observations concernant la relation entre le dichroïsme circulaire des benzhydryols **1a** à **1f**, leur configuration absolue et la nature des substituants qu'ils portent.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141M et, sauf indication contraire, nous avons utilisé des solutions dans le benzène (Uvasol Merck) à c=5. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian HA 100 (100 MHz) en solution dans CCl₄ 0,2 M. Les mesures microcalorimétriques ont été effectuées sur un Differential Scanning Calorimeter (DSC2) Perkin-Elmer. Les chromatographies ont été réalisées sur gel de silice.

Les benzhydryols **1a**, **1b** et **1c** racémiques ont été obtenus par réduction par LiAlH₄ des benzophénones disponibles commercialement et purifiés par cristallisation. Les benzhydryols disubstitués proviennent de la réduction asymétrique des benzophénones correspondantes.¹

S(-)-p-Méthylbenzhydryol 1a

A une solution de 74,9 g (0,23 mol) de phtalate du p-méthylbenzhydryol **2a** F = 124–125°, litt.⁵ 121,5–123°, dans 1,6 l d'acétone on ajoute 79,3 g (0,23 mol) de quinidine. Le sel obtenu après une nuit à 0° est recristallisé trois fois dans le minimum d'acétone. Le sel (12 g) en suspension dans l'acétone est traité par HCl dilué et froid, il précipite 4,6 g de phtalate **2a** $[\alpha]_D^{22} - 15,8^\circ$ (c = 1,5, C₆H₄). Après réduction par LiAlH₄ et chromatographie (éluant CH₂Cl₂) on isole **1a** (2,1 g) $[\alpha]_D^{22} - 7,0^\circ$ (c = 5, EtOH) p.o. 68%. 0,9 g sont recristallisés 2 fois dans le minimum de cyclohexane, on obtient (-)-**1a** (0,4 g) optiquement pur F = 68,5° (D.S.C.), $[\alpha]_D^{22} - 10,3^\circ$ (c = 5, C₆H₄), $[\alpha]_D^{22} - 8,8^\circ$ (c = 5, EtOH), litt.³ $[\alpha]_D - 8,02^\circ$.

S(-)-p-Méthoxybenzhydryol 1b

Dans 110 cm³ d'acétate d'éthyle chaud on dissout 18,1 g (0,05 mol) de phtalate **2b** F = 107–108° litt.⁵ 102–103° et 14,7 g (0,05 mol) de cinchonidine. Le sel obtenu est recristallisé trois fois dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 1/1. Libéré par HCl dilué et froid, le phtalate **2b**, 1,15 g $[\alpha]_D^{22} - 34,3^\circ$ (c = 2,5, C₆H₄), est réduit par LiAlH₄ dans l'éther. Après chromatographie (éluant CH₂Cl₂), on obtient 0,7 g de benzhydryol $[\alpha]_D^{22} - 14,2^\circ$ (p.o. 76%) qui est recristallisé 2 fois dans le minimum de cyclohexane pour donner (-)-**1b** (0,27 g) optiquement pur F = 78° (D.S.C.) $[\alpha]_D^{22} 18,8^\circ$.

S(+)-Bromobenzhydryol 1c

48,4 g (0,12 mol) de phtalate acide, préparé de manière habituelle et recristallisé dans le mélange éther-pentane 2/1, rdt. 83% F = 156–158°, et 38,15 g (0,12 mol) de quinidine sont dissous à chaud dans 150 cm³ de CH₂Cl₂ et on ajoute à cette solution 150 cm³ d'éther. Six recristallisations fournissent après acidification 6 g de phtalate **3c** $[\alpha]_D^{22} - 3,0^\circ$ (c = 3,9, CH₂Cl₂), celui-ci réduit par LiAlH₄ et chromatographié (éluant CH₂Cl₂) donne après chromatographie 2,4 g de benzhydryol **1c** $[\alpha]_D^{22} + 14,0^\circ$ (p.o. 71%). Deux recristallisations dans le cyclohexane conduisent au benzhydryol **1c** (1,6 g) optiquement pur F = 78° (D.S.C.) $[\alpha]_D^{22} 19,8^\circ$.

(±)-p-Trifluorométhylbenzhydryol 1d

Au magnésien du p-trifluorométhylbromobenzène, préparé à partir de 112,5 g (0,5 mol) de dérivé bromé et de 15,6 g (0,65 atg.)

de magnésium dans 500 cm³ d'éther, on ajoute à la température ordinaire, 53 g (0.5 mol) de benzaldéhyde dans 150 cm³ d'éther. Après 24 h au reflux, on hydrolyse par HCl dilué et extrait à l'éther. Le produit brut est distillé Eb_{0,35} 115° et on obtient 94.5 g (75%) de benzhydrol F 61–62°C, litt.⁷ 61–63°.

S(+)-p-Trifluorométhylbenzhydrol 1d

111 g (0.23 mol) de phthalate 3d, préparé à partir du benzhydrol 1d et de l'anhydride phthalique dans la pyridine rdt: 91%, F 129°, et 90 g (0.28 mol) de quinidine sont dissous à chaud dans 500 cm³ d'acétone. Quatre cristallisations dans le minimum d'acétone donnent 17.3 g de sel. A partir de 10 g de sel on libère par HCl 4.9 g de phthalate acide [α]_D²² + 25.4°. Après réduction par LiAlH₄ dans l'éther, chromatographie (éluant CHCl₃) et recristallisation dans le cyclohexane on obtient 2.1 g de benzhydrol 1d optiquement pur F 87° (D.S.C.) [α]_D²² 40.4°.

Phénylcyclohexylcarbinols 3

A 1 g de benzhydrol dissous dans 5–10 cm³ CH₃CO₂H anhydre, on ajoute 0.5 g de platine Adams. Après absorption de la quantité d'hydrogène nécessaire pour réduire un seul noyau, le mélange est filtré et l'acide acétique chassé. Le produit est chromatographié (3a éluant: CHCl₃; 3b éluant: C₆H₁₂-AcOEt 8/2; 3d éluant: C₆H₁₂-MeOH 97/3). La pureté chimique est contrôlée par CPV (Carbowax 20 M 10%). La pureté optique est déterminée par RMN avec Eu(tfc)₃ (Tableau 2).

Acétylhexahydromandélate de méthyle 5

L'acide mandélique S(+), [α]_D²² + 155.5° (c = 2.5, H₂O) (p.o. 100%), 2.25 g (14 mmol) est hydrogéné comme ci-dessus pour donner l'acide hexahydromandélique, [α]_D²⁰ + 23.1° (c = 1, CH₃CO₂H), (p.o. 91%). Après recristallisation dans un mélange éther-pentane 1/1, on récupère 1.5 g d'acide optiquement pur⁹ [α]_D²² + 23.7° (c = 1, CH₃CO₂H), litt.¹⁸ [α]_D²² + 25.5° (c = 1, CH₃CO₂H). F 130° (D.S.C.) litt.¹⁹ 129.7°. Cet acide est estérifié par CH₂N₂ pour donner l'hexahydromandélate de méthyle [α]_D¹⁹ + 23.6 (liq, l = 1), litt.¹⁹ [α]_D¹⁹ + 24.3° (liq, l = 1) qui est ensuite acétylé par l'anhydride acétique dans la pyridine pour donner 1.7 g (97%) de composé S(–) 5 pur (CPV). [α]_D²² – 22.1° (c = 4.8, C₆H₆), [α]_D²⁰ – 15.5° (liq, l = 1) litt.¹⁹ [α]_D²⁰ – 13.8° (liq, l = 1).

L'alcool 3a 4.3 g (0.021 mol) [α]_D²² – 2.6° (p.o. 11%) est acétylé dans la pyridine anhydre pour donner 4, 4.9 g (95%) [α]_D²² – 8.2° qui est dégradé de la manière suivante: RuO₄ est formé à partir de 1.73 g de RuCl₃ dissous dans 200 cm³ d'acétone auquel on ajoute 13 g de NaIO₄ dissous dans 70 cm³ d. cou. On additionne en 2 hr une solution de 4 dans 400 cm³ d'acétone puis une solution de NaIO₄ dans un mélange eau-acétone 1/1 jusqu'à ce que la phase liquide reste jaune. L'excès de RuO₄ est alors décomposé par addition d'alcool isopropylique. La suspension brune est filtrée sur Célite et l'acétone est chassée. Les produits organiques sont extraits à l'éther. Le résidu, estérifié par CH₂N₂ est chromatographié (éluant CH₂Cl₂) pour donner S(–) 5 [α]_D²² + 2.5° (p.o. 11%), Rdt. 83% (CPV).

S(–)-p-Méthylbenzhydrol 1a par alkylation du S(–)-p-bromobenzhydrol 1e

Dans un tricol maintenu sous atmosphère anhydre par un courant d'azote, on dissout dans 5 cm³ d'éther anhydre 526 mg (2 mmol) de p-bromobenzhydrol [α]_D²² + 6.3° (p.o. 32%). La solution est refroidie à –78°. On ajoute à la seringue 2.4 cm³ (4 mmol) de n-BuLi dans l'hexane (1.7 M; Merck). quand la température atteint 0–5°, le dérivé lithié précipite. Le mélange est agité pendant 15 min à 0–5° et on ajoute 0.6 cm³ (6 mmol) d'iodure de méthyle. Le précipité se dissout. Après une nuit, la solution est hydrolysée par HCl 0.1 N et est traitée de la manière

habituelle. Le produit brut est chromatographié (éluant CH₂Cl₂) pour donner 224 mg (57%) de S(–)-p-méthylbenzhydrol 1a [α]_D²² – 3.2° (p.o. 31%).

S(+)-p-trifluorométhylbenzhydrol 1d à partir du R(+)-p-bromo p'-trifluorométhylbenzhydrol 1e

De la même manière que ci-dessus, on obtient le dérivé lithié à partir de 637 mg (2 mmol) de p-bromo p'-trifluorométhylbenzhydrol [α]_D²² + 3.8° (p.o. 15%) et 2.4 cm³ (2 mmol) de n-BuLi 1.7 M dans 5 cm³ d'éther. On prélève 2 cm³ de cette suspension qui est hydrolysée par HCl 0.1 N pour donner après chromatographie (éluant CH₂Cl₂) 55 mg (45%) de S(+)-p-trifluorométhylbenzhydrol [α]_D²² + 5.1° (p.o. 13%).

S(+)-p-méthyl p'-trifluorométhylbenzhydrol 1f à partir du R(+)-p-bromo p'-trifluorométhylbenzhydrol 1e

Au reste de la suspension de dérivé lithié préparée ci-dessus, on ajoute 0.3 cm³ (5 mmol) de ICH₃. Après hydrolyse et chromatographie (éluant C₆H₆/CH₃OH 1%, 4 éluations) on isole 220 mg (55%) de S(+)-p-méthyl p'-trifluorométhylbenzhydrol [α]_D²² + 5.3° (p.o. 12%).

Remerciements—Nous remercions vivement Madame M. Leclercq pour les mesures calorimétriques et Madame L. Lacombe pour l'enregistrement des spectres RMN.

REFERENCES

- J. Capillon et J. P. Guetté, *Tetrahedron* 35, 1807 (1979).
- A. G. Davies, J. Kenyon, B. J. Lyons et T. A. Rohan, *J. Chem. Soc.* 3474 (1954).
- J. Jarousse et M. T. Regnier, *Ann. Pharm. Franç.* 9, 321 (1955).
- H. L. Goering et H. Hopf, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1224 (1971).
- M. P. Balfe, M. A. Doughty, J. Kenyon et R. Poplett, *J. Chem. Soc.* 605 (1942).
- La pureté optique de tous les benzhydrols étudiés peut être déterminée par RMN avec soit le complexe Eu (tfc)₃⁸ en comparant les signaux dédoublés de l'hydrogène benzylique soit le complexe Eu (dcd)₃⁹ en comparant les signaux des hydrogènes aromatiques.
- H. L. Goering, J. N. Eikenberry et G. S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5913 (1971).
- M. D. McCreery, D. W. Lewis, D. L. Wernick et G. M. Whitesides, *Ibid.* 96, 1038 (1974).
- C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron* 23, 4009 (1967); C. Fouquey et M. Leclercq, *Ibid.* 26, 5637 (1970).
- A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 605 (1961); *Ibid.* 965 (1962); A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964).
- D. W. Adamson, P. A. Barrett et S. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 52 (1951).
- R. Weidmann et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 117 (1967).
- D. M. Piatk, G. Herbst, J. Wicka et E. Caspi, *J. Org. Chem.* 34, 116 (1969).
- A. Schoofs, R. Weidmann, A. Collet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2031 (1976).
- D. Lemal, P. D. Pacht et R. B. Woodward, *Tetrahedron* 18, 1275 (1962).
- Le passage de 1e à 1f se fait avec rétention de configuration. Le changement de dénomination provient du fait que dans la règle R–S, on a l'ordre des groupes C₆H₅Br, C₆H₅CF₃, C₆H₅CH₃.
- C. Vander Stelt, A. B. H. Funcke et W. T. Nanta, *Arzneimitt. Forsch.* 14, 964 (1964).
- H. Lettre, H. Barnbeck et H. Staman, *Ber.* 69, 1594 (1936).
- K. Freudenberg et L. Markert, *Ibid.* 58, 1753 (1925).
- A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 127 (1972).