

Préparation sélective d'alcools benzyliques substitués à partir de substrats aromatiques complexés dans la β -cyclodextrine

Joël Doussot^{1*}, Alain Guy¹, Robert Garreau¹, Annie Falguières¹,
Janine Cossy^{2*}, Claude Amsterdamsky²

¹ Laboratoire de chimie organique, Cnam, associé au CNRS UA 476,
292, rue Saint-Martin, 75141 Paris cedex 03;

² Laboratoire de chimie organique, ESPCI, associé au CNRS UA 476,
10, rue Vauquelin, 75231 Paris cedex 05, France

(Reçu le 11 septembre 1995; accepté le 22 décembre 1995)

Résumé — La réduction régio- et énantiosélective d'époxydes styréniques et de cétones aromatiques substitués, en présence de β -cyclodextrine est décrite. La régiosélectivité dépend du caractère hydrophobe du substrat qui régit sa pénétration à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine et est favorable à l'ouverture en β des époxydes. La stéréosélectivité observée au cours de la réduction dépend principalement des interactions non-covalentes entre le substrat inclus et la couronne supérieure de la cyclodextrine. La chimiosélectivité observée dans la réduction des céto-esters est due à la formation d'un alcoxyborohydrure formé intermédiairement dans la première étape de la réaction.

β -cyclodextrine / complexe d'inclusion / régiosélectivité / énantiosélectivité / synthèse en milieu aqueux / alcool benzylique

Summary — Selective synthesis of substituted benzylic alcohols from aromatic substrates included in β -cyclodextrin. The regio- and enantioselective reduction of substituted styrenic epoxides and aromatic ketones by borohydride in the presence of β -cyclodextrin is described. The regioselectivity is related to the hydrophobicity of the substrate, which governs its penetration inside the cavity of the cyclodextrin and is favorable to the β -opening of the epoxide. The stereoselectivity observed during the reduction is mainly dependent on the non-covalent interactions between the upper rim of the cyclodextrin and the substrate included in it. The chemoselectivity observed during the reduction of ketoester is assumed to be dependent on an alkoxyborohydrate intermediate formed in the first step of the reaction.

β -cyclodextrin / inclusion complex / regiocontrol / stereocontrol / synthesis in aqueous medium / benzylic alcohol

Introduction

L'importance grandissante des composés chiraux dans tous les domaines de la chimie organique fine, a donné naissance à ce que l'on nomme désormais les chirotechnologies [1].

Au cours de ces dernières années les phénomènes d'inclusion ont attiré l'attention des chimistes, et de nombreux efforts ont été déployés pour contrôler les réactions chimiques à l'aide de complexes supramoléculaires. Parmi les molécules hôtes douées de chiralité et capables de former de tels complexes, les cyclodextrines possèdent des propriétés particulièrement bien adaptées à la préparation de composés chiraux. Ce sont des oligomères cycliques du glucose caractérisés par une taille, une forme et une chiralité bien déterminées, elles sont solubles dans l'eau et peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules organiques [2]. Ces propriétés ont été appliquées entre au-

tre dans des domaines de l'industrie comme la pharmacie [3] et l'analyse [4]. Sur le plan du contrôle des réactions, les cyclodextrines peuvent être considérées comme des microréacteurs par le fait que ces réactions se déroulent à l'intérieur de leur cavité hydrophobe. Modifiées par des fonctions adéquates, les cyclodextrines peuvent conduire à une augmentation de la vitesse et de la sélectivité des réactions chimiques et peuvent être considérées alors comme des enzymes artificiels permettant la catalyse de certaines réactions [5].

Les premiers travaux sont dus à Breslow. Celui-ci a montré que les cyclodextrines permettaient d'augmenter la régiosélectivité de la chloration en *para* de l'anisole par l'acide hypochloreux [6]. D'autres réactions de substitution électrophile aromatique régiosélectives ont été décrites. Elles impliquent généralement un complexe ternaire formé par la cyclodextrine, le substrat et l'entité électrophile [7]. C'est le cas par exemple des réac-

* Correspondance et tirés à part

tions de formylation, de carbonylation, de dihalogénéation, d'alkylation et de carboxylation [8, 9].

Des reconnaissances de «faces» sont également possibles. Un contrôle de la diastéréosélectivité des réactions de Diels-Alder (rapport des cycloadduits *endo/exo*) [10], de Wittig (rapport *E/Z* de l'oléfine formée) [11] ou de réduction de cétones à l'état solide (addition *syn/anti*) [12] a été observé.

Récemment, des réactions énantiosélectives d'époxydation d'oléfines [13], d'halogénéation et d'hydrohalogénéation du styrène [14] ou de la réduction asymétrique de composés carbonyles [15] ont été réalisées grâce à l'utilisation de β -cyclodextrine. Cependant dans toutes ces réactions les excès énantiomériques obtenus restent faibles [16] ce qui est probablement dû :

- à une pénétration partielle de la molécule organique dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine, dont il est souvent difficile de chasser les molécules de solvant.
- à des interactions non covalentes faibles entre le substrat et les fonctions présentes sur les extrémités de la cyclodextrine.
- à des phénomènes de dynamique moléculaire conduisant à des orientations difficilement prévisibles.
- à des interactions entre la molécule complexée et la cyclodextrine (interactions polaires, hydrophobes, stériques) qui peuvent être opposées au niveau de l'orientation et de la position de la molécule complexée au sein de la cavité.

Résultats et discussion

Dans le présent travail nous avons choisi d'étudier l'influence des facteurs structuraux tels que la substitution du noyau aromatique et la présence de fonctions polaires sur la chimio-, régio- et stéréosélectivité de la réduction par les borohydrures d'acétophénone et d'époxydes substitués, en présence de β -cyclodextrine (β -CD), pour obtenir des alcools benzyliques optiquement actifs.

Réduction des acétophénone substituées

La réduction d'acétophénone substituées incluses dans la cavité de la β -CD a été examinée dans le but de mettre en évidence une relation entre les substituants et la sélectivité énantiofaciale.

Des acétophénone possédant différents groupements R [CH_3 ou $(\text{CH}_2)_n \text{CO}_2\text{R}'$] et dont le noyau aromatique est substitué par différents substituants en *para* et *méto* (H, F, Cl, Br) ont été étudiées (schéma 1).

Dans le cas des cétoesters de type **1**, les composés sont dissous dans l'éthanol absolu et 1,4 équivalent de β -CD

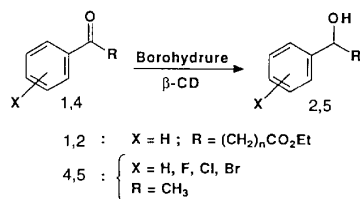


Schéma 1

sont additionnés à la solution. Après 1 heure, 4 équivalent de KBH_4 sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 40 °C (schéma 2).

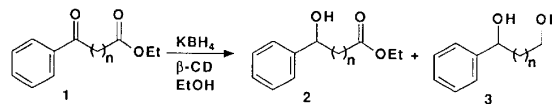


Schéma 2

Suivant la valeur de n , un hydroxyester **2** et/ou un diol **3** peu(ven)t être isolé(s).

Les résultats sont consignés dans le tableau I.

Tableau I. Réduction des cétoesters **1** par KBH_4 en présence de β -CD.

Substrat 1 (n)	β -CD	Rdt en 2 %	Rdt en 3 %	Rapport 2/3
1a (0)	oui	0	55	0,0
	non	53	14	4,0
1b (1)	oui	25	55	0,4
	non	78	10	7,8
1c (2)	oui	85	—	—
	non	80	—	—
1d (3)	oui	82	—	—
	non	95	—	—

La réduction du benzoylacétate d'éthyle **1b** ($n = 1$) permet d'isoler l'alcool **2b** (25 %) et le diol **3b** (55 %). Il faut signaler que la réduction de **1b** par KBH_4 sans β -CD conduit principalement au produit de réduction **2b** (78 %) et au produit de biréduction **3b** avec un rendement de l'ordre de 10 % ; dans le but de comprendre le rôle de la β -cyclodextrine dans la réduction des β -cétoesters, les composés **1a** ($n = 0$), **1c** ($n = 2$) et **1d** ($n = 3$) ont été étudiés.

Quand l' α -cétoester **1a** ($n = 0$) est traité par KBH_4 en présence de β -CD, le diol **2a** ($n = 0$) est le seul produit formé (55 %). Tandis que sans β -CD **2a** et **3a** sont isolés avec des rendements respectifs de 53 % et 14 %.

Quand les composés **1c** et **1d** sont réduits en présence ou en l'absence de β -CD, les seuls produits isolés sont les alcools **2c** et **2d**. Ces résultats montrent que la β -CD induit une double réduction seulement quand $n = 0$ et $n = 1$ et non quand $n = 2$ et $n = 3$.

Il faut également signaler que le 3-phénylpropanoate d'éthyle en présence de β -CD n'est pas réduit par KBH_4 . D'autre part, dans le cas de l'utilisation de β -CD perméthylée, seul le produit **2b** est formé lors de la réduction de **1b**.

Normalement, les fonctions esters ne sont pas réduites par les borohydrures [17] sauf lorsqu'ils sont associés à d'autres réactifs [18] ou en forçant les conditions réactionnelles [19]. L'augmentation de la réactivité de KBH_4 en présence de β -CD peut s'expliquer par le fait qu'il y a probablement formation d'un alcoxyborohydrure de type **C**, dérivé de la β -CD (fig 1).

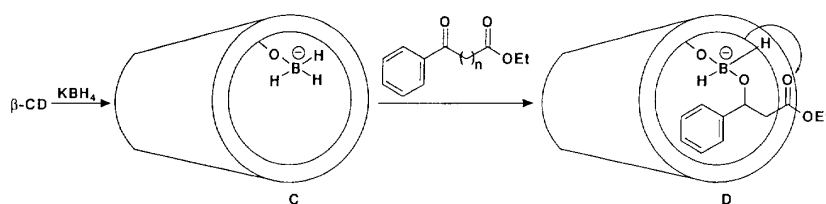


Fig 1. Effet catalytique de la cyclodextrine.

Un alcoxyborohydrure étant un agent de réduction plus puissant que KBH_4 , une fonction ester proche de l'hydrure peut être attaquée par celui-ci [20].

Il faut signaler que tous les produits obtenus sont racémiques.

Les cétoesters **1** peuvent former des complexes d'inclusion de type **E** ou **F** (fig 2).

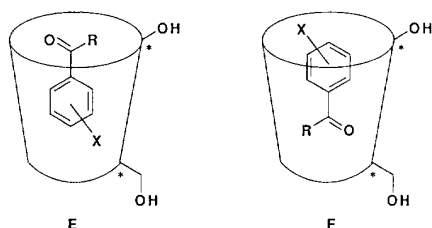


Fig 2. Orientation des substrats carbonylés **1,4** dans la β -CD.

Comme l'induction asymétrique est due à la participation préférentielle des hydroxyles secondaires dans la partie supérieure de la β -CD plutôt qu'à celle des hydroxyles primaires de la partie inférieure de la β -CD, il semble que les cétoesters forment préférentiellement un complexe d'inclusion de type **F** (fig 2) ce qui explique l'obtention de produit racémique.

Lorsque le noyau aromatique est substitué par des halogènes, des interactions non covalentes entre ces halogènes et les hydroxyles primaires de la β -CD peuvent être créées et conduire à des orientations différentes du substrat à l'intérieur de la cavité de la β -CD.

Dans le cas d'acétophénonnes halogénées sur le noyau aromatique le complexe **E** devrait être prépondérant et conduire à une augmentation de l'énantiosélectivité lors de la réaction de réduction. Afin de vérifier cette hypothèse les acétophénonnes halogénées **4a-g** ont été étudiées (schéma 3). Les résultats sont reportés dans le tableau II.

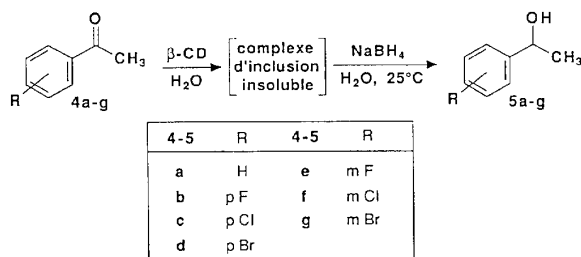


Schéma 3

Tableau II. Réduction des acétophénonnes halogénées **4a-g**.

Substrat 4	Stœchiométrie du complexe 4 / β -CD isolé ^a	Résultats 5	
		Rdt (%)	ee ^b (configuration) ^d
4a	1	80	3,5 (S)
4b	1,22	88	9 (S)
4e	1,03	79	0
4c	0,48	67	3,3 (S)
4f	0,66	68	11 (S)
4d	0,71	72	21 (S) ^c
4g	0,70	66	17 (S)

^a Déterminé par RMN ^1H après dissolution du complexe dans $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^b Les ee sont déterminés par CLHP chirale ou par RMN ^1H après dérivation en (R)-MPTA ester (voir partie expérimentale). ^c Essai réalisé à 4 °C au lieu de 25 °C pour tous les autres. ^d Dédite de la comparaison de leur pouvoir rotatoire spécifique aux données de la littérature [28].

Les complexes acétophénone/ β -CD ont été formés, isolés et identifiés par RMN proton. Les dérivés fluoré et bromé forment des complexes cétone/ β -CD ≈ 1 , alors que le dérivé chloré forme des complexes cétone/ β -CD $\approx 0,5$.

Ces complexes sont réduits quantitativement par NaBH_4 . Les alcools isolés possèdent des excès énantiomériques (ee) compris entre 0 et 21 %.

Il faut signaler que :

- les ee des alcools ne varient pas au cours du temps de la réaction,
- les ee dépendent de la nature des substituants sur le noyau aromatique $\text{Br} > \text{Cl} > \text{H} > \text{F}$
- les ee augmentent lorsque la température diminue (comme les réactions se font dans l'eau, la plus basse température étudiée a été 4 °C),
- les ee sont peu dépendants de la position du brome sur le noyau aromatique alors qu'une variation des ee est observée dans le cas des atomes de fluor et de chlore.

D'après ces résultats, et vu les faibles excès énantiomériques obtenus, il semble que quelque soit le groupement polaire fixé sur le noyau aromatique de l'acétophénone, la polarité de la fonction cétone favoriserait une orientation de la molécule dans laquelle le carbonyle est dirigé vers les groupements hydroxyles primaires de la β -CD. La formation du complexe **F** serait donc encore favorisée.

Tableau III. Réduction des époxydes styréniques halogénés **6a-d**.

Substrat 6	Conditions expérimentales		Résultats ^a					Sélect β^c
	β -CD/ 6 (équival)	Durée (h)	6 Rdt (%)	6^b ee (config) ^b	7^b Rdt (%)	5 Rdt (%)	5 ee (config) ^d	
6a	—	48	83	—	11	6	—	35
	0,2	48	17	25(<i>S</i>)	17	66	15(<i>S</i>)	80
	2	72	49	31(<i>S</i>)	3	48	48(<i>S</i>)	94
6b	—	48	70	—	13	17	—	56,5
	0,2	65	33,5	—	14	52,5	30(<i>S</i>)	79
	1	65	32	28(<i>S</i>)	16	52	33,6(<i>S</i>)	76,5
	2	65	41	—	13,5	45,5	27(<i>S</i>)	77
6c	—	72	>95	—	traces	traces	—	—
	0,2	67	66,5	1(<i>S</i>)	8	25,5	10,5(<i>S</i>)	76
	1	67	23,6	6,6(<i>S</i>)	7,5	69	11(<i>S</i>)	90
	2	72	55	—	—	45	28(<i>S</i>)	100
6d	—	48	99	—	—	—	—	0
	0,2	48	78	—	—	22	8(<i>S</i>)	100
	2	48	47	—	—	53	5(<i>S</i>)	100

^a Déterminé par dosage RMN ^1H . ^b Les ee de **5** et **6** sont déterminés par CLHP chirale ou par RMN ^1H après dérivation en (*R*)-MPTA ester (voir partie expérimentale). ^c Select $\beta = 5/5 + 7(\%)$. ^d Déduite de la comparaison de leur pouvoir rotatoire spécifique aux données de la littérature [28].

Réduction des époxydes

Parallèlement à la réduction des acétophénone, la réduction des époxydes **6** par NaBH_4 en présence de β -CD a été étudiée.

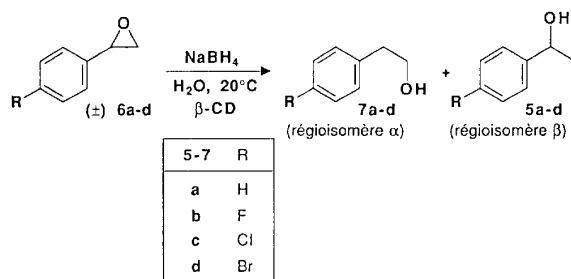


Schéma 4

Les époxydes **6b-d** ont été obtenus à partir des benzaldéhydes correspondants selon la méthode de Corey [21]. Leur ouverture a été réalisée par NaBH_4 en milieu aqueux en absence ou en présence de β -cyclodextrine (schéma 4). L'influence de la cyclodextrine s'exerce de deux façons et ceci quelle que soit la nature du substituant (tableau III).

• Contrôle de la régiosélectivité

La régiosélectivité de l'attaque est inversée par rapport à une réaction sans cyclodextrine. L'ouverture des époxydes par NaBH_4 en milieu aqueux en absence de cyclodextrine est une réaction lente qui conduit majoritairement au produit d'ouverture en α .

La réaction effectuée en présence de cyclodextrine même en quantité catalytique est accélérée et la

régiosélectivité est inversée en conduisant par exemple dans le cas du (4-bromophényl)oxirane **6d** au 1-(4-bromophényl)éthanol **5d** avec une régiosélectivité β de 100 %. Par contre l'emploi d'un excès de cyclodextrine, diminuant la mobilité du milieu réactionnel hétérogène, ralentit la vitesse d'ouverture des époxydes.

Pour rendre compte de cet effet catalytique, la présence de l'alcoxyborohydrure formé intermédiairement entre la β -CD et l'époxyde peut être envisagée comme dans le cas des acétophénone substituées.

Takahashi a observé un phénomène analogue dans le cas de l'oxyde de styrène **6a** [22]. En présence de β -cyclodextrine l'ouverture peut se produire soit à l'extérieur de celle-ci et conduire principalement au régioisomère α ou soit à l'intérieur en privilégiant cette fois une ouverture en β . Le principal facteur responsable de ce renversement de régiosélectivité semble être le degré d'enfoncement du noyau aromatique à l'intérieur de la cyclodextrine qui conduit à une ouverture en β grâce à un effet de microenvironnement dû au caractère hydrophobe de la cavité. De nombreux auteurs ont rapporté que l'interaction entre cette cavité hydrophobe et un substrat aromatique dépend fortement de la nature de la substitution du noyau aromatique [7].

Dans une étude récente Sanemasa a montré dans le cas de la β -cyclodextrine que l'association des différents halogénobenzènes suivait l'ordre : $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{H} > \text{F}$ [23] qui correspond bien à la variation du caractère hydrophobe du noyau aromatique, cette même séquence se répète pour les 1,4-dihalogénobenzènes [24]. Lorsque le substrat est inclus moins profondément dans cette cavité, l'attaque de l'époxyde se déroule dans un environnement bien plus polaire soit à l'extérieur de la cavité de la cyclodextrine, soit à proximité des fonctions hydroxyle, qui par une assistance électrophile favorise une ouverture en α (fig 3).

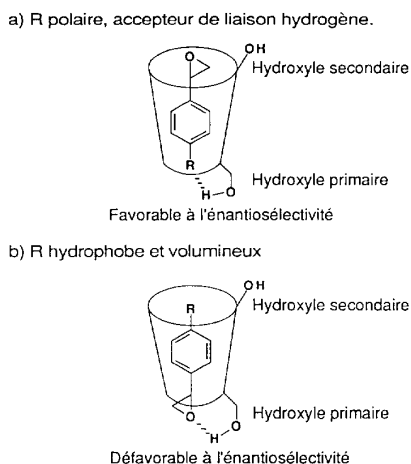


Fig 3. Orientations des époxystyrènes **6a-d** dans la cavité de la β -cyclodextrine.

Ce phénomène s'observe d'une façon concordante en comparant l'évolution parallèle de la régiosélectivité de l'attaque en β des oxiranes substitués par les halogènes aux valeurs des constantes d'association décrites par Sanemasa pour une substitution identique du noyau aromatique. Ces résultats sont parfaitement concordants avec la régiosélectivité que nous avons observée dans le cas de la réaction d'ouverture de ces époxydes par LiN_3 en présence de β -cyclodextrine [25]. L'inclusion d'un substrat dans la cyclodextrine est un phénomène d'échange rapide, des phénomènes de dynamique moléculaire difficile à mettre en évidence jouent donc aussi probablement un rôle déterminant sur le contrôle de la sélectivité de cette réaction. L'encombrement stérique du substituant et donc du noyau aromatique qui va de pair avec l'augmentation du caractère hydrophobe défavorise ces phénomènes d'échange. Ceci permet une amélioration du contrôle de la régiosélectivité, comme le montre les résultats obtenus à partir des époxydes **6c** et **6d** qui présentent le caractère hydrophobe le plus important et sont donc a priori les moins rapides à s'échanger.

• Contrôle de l'énantiosélectivité

L'étude de l'induction asymétrique obtenue au cours de la réduction par NaBH_4 de ces époxydes conforte l'hypothèse avancée pour expliquer les variations observées sur la régiosélectivité. Il est connu que l'induction asymétrique résultant de la présence de la cyclodextrine est due à une participation préférentielle des hydroxyles secondaires de la partie supérieure plutôt qu'à celle des hydroxyles primaires de la partie inférieure [26]. Dans le cas de l'ouverture des époxydes, comme cela a été montré récemment par Deratani pour la réduction des acétophénonnes substituées [15b], des liaisons hydrogène avec les hydroxyles primaires peuvent conduire à des orientations différentes du substrat à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine. Parmi ces orientations, celles cumulant les interactions hydrophobes et les liaisons hydrogène à l'intérieur de la cyclodextrine et permettant la catalyse électrophile de l'ouverture de l'époxide sont à considérer (fig 3). Dans le cas de la substitution par

un groupement hydrophobe, non donneur de liaison hydrogène comme Cl ou Br, l'orientation selon la figure 2b conduit à une ouverture au voisinage des hydroxyles primaires peu favorable à l'énantiosélectivité. La présence de substituants à caractère moins hydrophobe et donneur de liaison hydrogène implique par contre une orientation selon la figure 3a qui est alors plus favorable à l'énantiosélectivité de la réduction grâce à la proximité des hydroxyles secondaires et de la fonction époxide. La variation de l'énantiosélectivité que nous avons observée au cours de la réduction des époxydes est en accord avec ce modèle proposé. L'excès énantiomérique atteint 30 % en énantiomère de configuration *S* pour l'isomère *para*-fluoré **5b**, provenant de la réduction de l'époxide le plus polaire et le moins hydrophobe. Dans le cas de l'époxide *para*-chloré **6c**, l'alcool *S* **5c** est obtenu avec un ee de 10,5 %. L'énantiosélectivité la plus faible étant observée pour l'époxide *para*-bromé **6d**, le moins polaire et le plus hydrophobe où l'on obtient l'alcool benzylique *S* **5d** avec un ee de 8 %.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été obtenus avec un spectromètre Bruker AC 200. Les analyses de chromatographie liquide haute performance (CLHP) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Waters 590, associé à un détecteur UV Varian de type Vari-chrom. Le polarimètre utilisé est le modèle 241, Perkin-Elmer.

Réduction des cétoesters **1a-d**

Une solution de cétoester **1** (2,5 mmol) dans l'éthanol absolu (50 mL) est préparée; de la β -cyclodextrine (3,97 g; 3,5 mmol) lui est ajoutée et la suspension résultante est immergée dans un bain à 40 °C et agitée durant 10 min. Le borohydrure de potassium est alors ajouté à l'état solide, par fractions (0,135 g; 2,5 mmol) toutes les heures et ce durant 4 h. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite, le filtrat obtenu est concentré à l'évaporateur rotatif, additionné d'eau (15 mL) et extrait à l'éther ou à l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation le mélange obtenu est chromatographié sur silice Merck avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane.

Les réactifs de départ ainsi que les hydroxyesters **2a-d** et les diols **3a-b** obtenus sont soit commerciaux, soit déjà connus dans la littérature.

Réduction des acétophénonnes halogénées **4a-g**

• Préparation des complexes d'inclusion **4/β-CD**

A une solution aqueuse saturée en β -cyclodextrine (6 g dans 250 mL d'eau) est ajoutée sous vive agitation la cétone **4** (4 mmol), éventuellement dissoute dans un minimum d'éther lorsqu'elle est solide. Après 12 h d'agitation le complexe blanc qui a précipité est récupéré par filtration sur verre fritté, puis lavé trois fois avec 15 mL d'éther éthylique et enfin séché sous vide pendant deux jours.

• Procédure générale de réduction par NaBH_4 des complexes d'inclusion **4/β-CD**

Du borohydrure de sodium (60,5 mg; 1,6 mmol) est ajouté à une suspension vigoureusement agitée de complexe **4/β-CD** (0,8 mmol) dans une solution de carbonate de sodium 0,2 M (10 mL). La température est maintenue soit à l'ambiante ou à 4 °C par un bain d'eau glacée. Après 24 h d'agitation on ajoute 10 mL d'eau distillée. Le milieu réactionnel est

Tableau IV. Conditions et résultats des analyses CLHP.

<i>Composés</i>	<i>5c^b</i>	<i>5d^b</i>	<i>5f^b</i>	<i>5g^b</i>	<i>6a^{c,d}</i>	<i>6b^{c,e}</i>	<i>6c^{c,d}</i>	<i>6d^{c,d}</i>	
Temps de rétention ^a (min)	<i>S</i>	19,41	16,70	19,28	14,87	10,83	11,75	11,29	11,92
	<i>R</i>	20,92	18,25	21,65	17,19	10,51	11,25	10,66	11,16

^a détection à 220 nm. ^b Colonne Chiralcel OJ ; phase mobile : hexane/isopropanol 91/9 (débit 0,5 mL/min).^c Colonne Chiralpack AD de Daicel ; débit 0,4 mL/min. ^d Phase mobile : hexane/éthanol 80:20 ; ^e Phase mobile : hexane/éthanol 93:17.

alors extrait à l'éther (3 × 15 mL). Les phases éthérées sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 70:30).

Les rendements isolés sont indiqués dans le tableau II. Les caractéristiques des alcools benzyliques **5a-g** obtenus sont conformes aux données de la littérature. Leur pureté énantiomérique est déterminée par CLHP chirale (tableau IV) ou par RMN ¹H après dérivation en (*R*)-MTPA ester [27]. Leur configuration absolue est déduite de la comparaison de leur pouvoir rotatoire spécifique aux données de la littérature [28]. Le tableau II regroupe les différents résultats.

Réduction des époxydes styréniques halogénés **6a-d**

• Procédure générale

Une suspension de β-CD (le nombre d'équivalent est indiqué dans le tableau III) et d'époxyde **6** (1 mmol) dans de l'eau distillée (10 mL) est vigoureusement agitée 2 h à la température ambiante. Du borohydrure de sodium (2 mmol) est alors ajouté par petites fractions. Après les temps indiqués, la réaction est interrompue en versant la suspension sur un mélange de DMSO (50 mL) et d'eau glacée (30 mL). Les produits sont extraits à l'éther éthylique (3 × 20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et évaporées pour donner un brut qui est chromatographié sur colonne de silice à l'aide du mélange éluant heptane/acétate d'éthyle 70:30. La pureté énantiomérique de **5** et **6** est déterminée par CLHP chirale (tableau IV) ou par RMN ¹H après dérivation en (*R*)-MPTA ester [27]. Le tableau III regroupe les différents résultats.

Références

- 1 Stinson SC, *C & EN* (Sept 28, 1992) 46 ; (Sept 27, 1993) 38 ; (Sept 19, 1994) 38
- 2 a) Bender ML, Komiyama M, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, New York, 1978
b) Szejtli J, *Cyclodextrin and their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest, 1982
- 3 Szejtli J, *J Inclusion Phenom* (1992) 14, 25
- 4 Li S, Purdy WC, *Chem Rev* (1992) 92, 1457
- 5 Wenz G, *Angew Chem Int Ed Engl* (1994) 33, 803
- 6 Breslow R, Campbell P, *Bioorg Chem* (1971) 140
- 7 Kano K, *Bioorg Chem Front* 3 (1993) 1
- 8 Komiyama M, Hirai H, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 174
- 9 Hirai H, Mihori H, *Chem Lett* (1992) 1523
- 10 Schneider HJ, Sangwan NK, *Angew Chem Int Ed Engl* (1987) 26, 896
- 11 Westman G, Wennerström O, Raston H, *Tetrahedron* (1993) 49, 483
- 12 Mehta G, Khan FA, Lakshmi KA, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 7977
- 13 a) Hu Y, Harada A, Takahashi S, *Synth Commun* (1988) 18, 1607
b) Banfi S, Colonna S, Julia S, *Synth Commun* (1983) 13, 1049
- 14 Sakuraba H, Ishizaki H, *J Inclusion Phenom* (1987) 5, 449
- 15 a) Hattori K, Takahashi K, Sakai N, *Bull Chem Soc Jpn* (1992) 65, 2690
b) Deratani A, Renard E, *Chirality* (1994) 6, 658
- 16 Blaser HU, *Tetrahedron: Asymmetry* (1991) 2, 843
- 17 Gaylord NG, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience, New York (1956) p 607
- 18 Soai K, Oyamada H, *Synthesis* (1984) 605
- 19 Kasturi TR, Pragnacharyulu PVP, *Tetrahedron* (1992) 48, 4431
- 20 Brown HC, Mead EJ, Shoaf CJ, *J Am Chem Soc* (1956) 78, 3616
- 21 Corey EJ, Chaykovsky MJ, *J Am Chem Soc* (1965) 87, 1353
- 22 a) Hu Y, Uno M, Harada A, Takahashi S, *Chem Lett* (1990) 797
b) Hu Y, Uno M, Harada A, Takahashi S, *Bull Soc Chem Jpn* (1991) 64, 1884
- 23 Sanemasa I, Wu Y, Koide Y, Shigenaga M, Ishibashi K, Deguchi T, *Bull Soc Chem Jpn* (1993) 66, 1424
- 24 Takuma T, Deguchi T, Sanemasa I, *Bull Soc Chem Jpn* (1991) 64, 480
- 25 a) Guy A, Doussot J, Garreau R, Godefroy-Falguières A, *Tetrahedron: Asymmetry* (1992) 3, 247
b) Guy A, Doussot J, Dallamaggiore A, Garreau R, *Can J Chem* (1995) 73, 599
- 26 a) Vanetten RL, Sebastian JF, Clowes GA, Bender ML, *J Am Chem Soc* (1967) 89, 3242 et (1967) 89, 3253
b) Van Hooideonk C, Breebart-Hansen JCAE, *Recl Trav Chim Pays-Bas* (1970) 89, 289
- 27 Dale JA, Dull DL, Mosher HS, *J Org Chem* (1989) 54, 2543
- 28 a) Mathre DJ, Thompson AS, Douglas AN, Hoogsteen K, Carrol JD, Corley EG, Grabowski EJJ, *J Org Chem* (1993) 58, 2880
b) Brown HC, Cho BT, Park WS, *J Org Chem* (1988) 53, 1231