

SUR LE ROLE FONDAMENTAL DU CATION ALCALIN DANS LA REDUCTION DES CETONES PAR LES HYDRURES METALLIQUES. UTILISATION DE COORDINATS MACROCYCLIQUES—II^a

LA STEREOSELECTION DANS LE CAS OU INTERVIENT LE MODELE CYCLIQUE (ETUDE D'UNE CETONE AZIRIDIQUE^b).

H. HANDEL^c et J. L. PIERRE†

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble. B. P. 53. 38041 Grenoble-Cédex, France

(Received in France 3 July 1974; Received in the UK for publication 28 August 1974)

Abstract—Dramatic changes in the stereoselectivity in the course of the reduction of N-tert-butyl 2-acetyl aziridine are observed when altering experimental procedures. Ratios 98% of the S*R* isomer and 75% of the R*R* isomer can be obtained. This phenomenon is controlled by the alkaline cation (Na⁺ or Li⁺). Utilization of macrocyclic ligands allows the reaction to be run free of the alkaline cation.

Nous avons précédemment mis en évidence le rôle fondamental joué par le cation alcalin dans les réactions de réduction des cétones par LiAlH₄ ou NaBH₄.¹ D'autre part, nous avons dans une étude générale de la stéréochimie de la réduction des cétones α-aziridiniques,² démontré que, lorsque la configuration à l'azote le permettait (doublet de l'azote et groupement carbonyle cis l'un de l'autre), le stéréosélection était réglée, en milieu aprotique, par l'établissement d'un chélate avec le réactif (Schéma I).

Ce modèle est un cas particulier du modèle cyclique de Cram usuellement employé pour interpréter les réductions stéréosélectives d'amino-cétones, par exemple.³

Il nous a semblé intéressant d'entreprendre une étude du rôle du cation alcalin dans ce type de stéréosélection. Nous avons choisi comme substrat type la N-tertiobutyl

acétyl-2 aziridine qui présente l'avantage d'être de configuration à l'azote connue, bloquée, permettant l'établissement du chélate cyclique.²

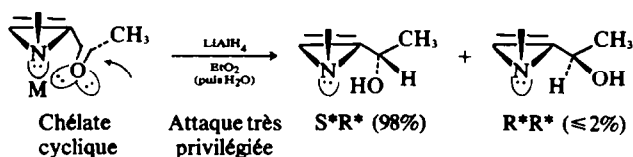
RESULTATS

Nous avons choisi comme milieu protique le méthanol et comme milieu aprotique le diglyme pour des raisons de solubilités des réactifs et de vitesses des réactions. Ce dernier solvant, s'il est susceptible de dissimuler partiellement les cations, ne peut cependant les soustraire à la réaction. Il est connu que les coordinats macrocycliques sont susceptibles de mettre en cage les cations alcalins, de façon spécifique et de les soustraire totalement à la réaction.⁴

Nous avons respectivement utilisé le tétra oxa-4,7,13,18 diaza-1,10 bicyclo[8.5.5]eicosane qui forme un cryptate avec Li⁺ (nous le désignerons par κ_L); et le penta oxa-4,7,13,16,21 diaza-1,10 bicyclo[8.8.5]tricosane qui forme un cryptate avec Na⁺ (nous le désignerons par κ_{Na}).

Au contraire, les cations Li⁺ ou Na⁺ peuvent être rajoutés au milieu réactionnel sous forme d'iodures ou de perchlorates (LiClO₄ réagit avec LiAlH₄ et avec ce réactif on doit utiliser LiI; bien que bon nucléophile I⁽⁻⁾ ne réagit pas avec l'aziridine dans les conditions de la réaction).

La réaction du Schéma I a été réalisée dans un certain



(les faces du carbonyle sont diastéréotopiques)

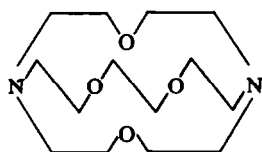
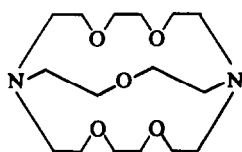
SCHÉMA I. Modèle cyclique de réduction diastéréosélective des α-aziridinyl cétone (cas de la N-tertiobutyl acétyl-2 aziridine).

^aPartie précédente: référence.¹

^bCe mémoire est également le dixième d'une série de travaux intitulés "Stéréochimie en série aziridine", le neuvième étant la référence.²

^cCe travail constitue une partie de la thèse de Doctorat de M. Handel.

†A qui adresser toute correspondance.

 κ_{Li}  κ_{Na}

nombre de conditions expérimentales. On utilise toujours un équivalent relatif de cétone. On observe la réaction avant hydrolyse (échauffement, dégagement gazeux, modification visuelle du milieu) et on dose par CPV le mélange réactionnel après hydrolyse (en milieu protique l'hydrolyse est inutile). Dans tous les cas où elle a lieu, la réaction est totale, ne conduisant qu'aux deux alcools aziridiniques épimères.

Nous avons réalisé les expériences A à S (Tableaux I à III).

Expérience P: (dans MeOH). Nous avons examiné l'influence de la quantité de NaBH_4 dans la réaction "cétone plus NaBH_4 ". (Tableau II).

Expérience Q: (dans MeOH). Nous avons examiné l'influence d'une quantité croissante de Li^+ lorsque le rapport $[\text{NaBH}_4]/[\text{cétone}]$ est fixé à 25. (Tableau III).

Expérience R: (dans MeOH). Cétone (1) + NaBH_4 (25) + NaClO_4 (100) \rightarrow 65% d'alcool S*R*.

Tableau II

$\frac{[\text{NaBH}_4]}{[\text{cétone}]}$	2	3	6	25	35
% Alcool S*R* obtenu	40	45	50	60	65

Ce tableau permet d'établir la courbe P.

Tableau III

$\frac{[\text{LiClO}_4]}{[\text{cétone}]}$	0	0.1	1	10	100
% Alcool S*R* obtenu	60	62	66	87	90

Ce tableau permet d'établir la courbe Q.

Expérience S: (dans MeOH). A titre comparatif, nous avons effectué deux réactions avec une cétone aziridinique de configuration à l'azote bloquée, ne permettant pas l'établissement du chélate cyclique [cf.²]; Fig. 1.

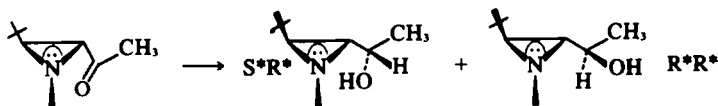
DISCUSSION

Effet sur la réaction proprement dite, indépendamment de la stéréo-sélection

Les conclusions tirées à ce niveau sont les mêmes que

Tableau I

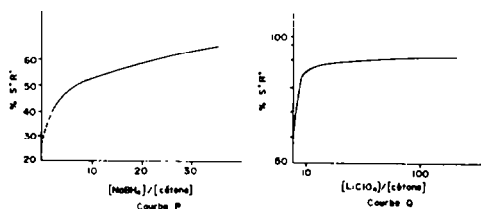
Expérience	Solvant	Réactif (nombre d'équivalents)	% Alcool S*R* obtenu	Remarques
A	diglyme	LiAlH_4 (1)	≥ 98	La réaction a lieu avant hydrolyse.
B	diglyme	LiAlH_4 (1/4)	90	La réaction est toujours totale.
C	diglyme	LiAlH_4 (2) + κ_{Li} (2)	—	La cétone initiale est récupérée. Il n'y a aucune réaction même après hydrolyse.
D	diglyme	LiAlH_4 (2) + κ_{Li} (2) + NaI (25)	80	La réaction a lieu avant hydrolyse.
E	diglyme	LiAlH_4 (2) + κ_{Li} (2) + LiI (25)	≥ 98	La réaction a lieu avant hydrolyse.
F	diglyme	NaBH_4 (2)	70	La réaction a lieu, mais lentement, avant hydrolyse.
G	diglyme	LiBH_4 (2)	92	La réaction a lieu avant hydrolyse.
H	diglyme	NaBH_4 (2) + κ_{Na} (2)	35	La réaction n'a pas lieu avant hydrolyse. C'est l'hydrolyse qui provoque la réaction.
I	diglyme	NaBH_4 (1) + κ_{Na} (2) + NaClO_4 (1)	35	Mêmes remarques que pour l'expérience H.
J	diglyme	NaBH_4 (2) + κ_{Na} (2) + NaClO_4 (25)	70	La réaction démarre avant hydrolyse.
K	diglyme	NaBH_4 (2) + κ_{Na} (2) + LiClO_4 (25) (en fait le réactif sera LiBH_4)	90	La réaction démarre avant hydrolyse, plus rapide que précédemment.
L	MeOH	NaBH_4 (2)	40	La réaction est rapide et totale dans tous les cas.
M	MeOH	NaBH_4 (2) + κ_{Na} (2)	25	
N	MeOH	NaBH_4 (2) + NaClO_4 (30)	65	
O	MeOH	NaBH_4 (2) + LiClO_4 (30)	90	



cétone (1) + NaBH₄ (2) → 86% S*R*

cétone (1) + NaBH₄ (2) + LiClO₄ (20) → 75% S*R*

Fig. 1



celles obtenues à propos de la réduction de la cyclohexanone.¹

Le cation alcalin est indispensable à la réduction d'une cétone par LiAlH₄ (réduction qui ne peut être effectuée qu'en milieu aprotique car LiAlH₄ réagit plus vite avec un solvant protique qu'avec une cétone, au contraire de NaBH₄). Cette conclusion apparaît en comparant les expériences A, C, D et E.

Le cation alcalin intervient en quantité catalytique (comparer A et B).

Avec NaBH₄ (ou LiBH₄) en milieu aprotique le cation n'est plus indispensable à la réaction qui peut être provoquée par l'hydrolyse. (Comparer F, G, H, I, J, K). En présence du cation la réaction a lieu avant hydrolyse et le mécanisme d'action doit être comparable à celui de LiAlH₄, catalysé par le cation alcalin. Li⁺ semble plus efficace que Na⁺ (comparer F et G ou J et K). L'analogie du résultat entre H et I est particulièrement démonstrative. Lorsque le cation est soustrait à la réaction sous forme de cryptate, la réaction est provoquée par l'hydrolyse et le mécanisme doit être le mécanisme observé en milieu protique, ce qui sera confirmé par l'examen de la stéréosélection.

Les conditions opératoires sont donc susceptibles de modifier radicalement le mécanisme réactionnel. Ce résultat avait été pressenti par plusieurs auteurs et nous l'avons discuté et démontré précédemment¹ (Schéma II). Ce phénomène peut jouer un rôle capital sur la stéréosélection comme nous allons le discuter.

Effet de cation sur la stéréosélection

Milieu aprotique. Selon le Schéma II la stéréochimie de

la réaction est fixée dès le premier stade de la réaction en milieu aprotique.

La comparaison entre A et D ou (ce qui revient au même) entre D et E fait apparaître un effet intrinsèque de la nature du cation alcalin sur la stéréosélection: Li⁺ implique une sélectivité bien supérieure à Na⁺. Le même effet est observé avec le borohydrure (comparer F et G ou J et K). Cet effet qui est de même sens que l'effet qualitativement observé sur la réactivité, se justifie aisément par le fait que le pouvoir solvant de Li⁺ est très supérieur au pouvoir solvant de Na⁺.

Le cation intervient de façon catalytique; il intervient sur la stéréosélection qui est fixée dès la première étape du mécanisme du Schéma II) prouvant que le chélate cyclique se forme avec le cation alcalin et non avec Al ou B.

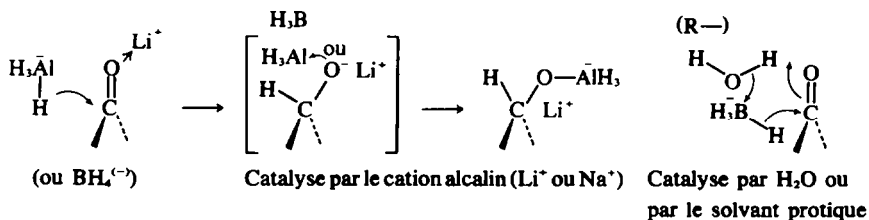


Ce résultat évident est cependant contraire au modèle cyclique usuellement décrit.⁶⁻¹¹ Il faut noter que l'effet global observé (comparaison de Na⁺ et Li⁺) sur la stéréosélectivité est comparable à celui observé par Lattes⁵ lors de l'étude de l'induction asymétrique dans la réduction d' α -amino-cétones.

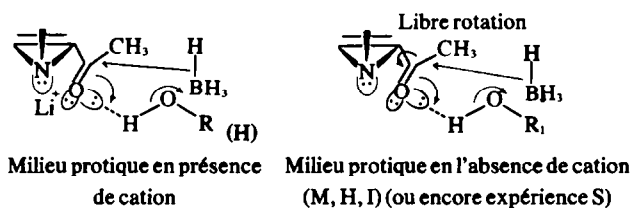
Enfin l'effet propre de la nature de l'hydrure est faible (comparer A et G ou D et F); AlH₄⁻ est plus gros que BH₄⁻ et doit donc être un peu plus sélectif.

Milieu protique. La comparaison de H ou I avec L et M montre bien qu'en milieu aprotique, en l'absence de cation, le mécanisme de la réaction (alors provoquée par l'hydrolyse) est le même mécanisme qu'en milieu protique. Nous avons conclu à ce point¹ qui est ainsi prouvé grâce à la "sonde stéréochimique".

Il n'est pas moins vrai qu'il intervient en milieu protique un effet de cation important sur la stéréosélectivité, et ce, à deux niveaux: (a) effet de la nature du cation (comparer N et O); et (b) effet de la



SCHEMA II: Mécanisme de réduction par les hydrures.



quantité de cation (comparer L et M ou L et N ou encore M et N).

On retrouve l'effet de Li^+ qui implique une sélectivité supérieure. Le cas M (absence de cation) met en évidence la stéréosélectivité intrinsèque du mécanisme avec catalyseur par le solvant protique.

L'expérience S (modèle cyclique impossible) montre bien par comparaison que, lorsque le modèle cyclique est possible, il s'établit même en milieu protique où il y a compétition entre la solvation du cation par l'azote et l'oxygène du substrat (formation du chélate) et la solvation par le milieu. Ceci justifie une sélectivité globalement diminuée, mais le modèle cyclique intervient encore en partie.

En milieu protique, le cation alcalin n'a plus d'effet catalytique mais conserve un rôle stéréorégulateur

Effets quantitatifs. Si l'on considère la seule expérience P, l'accroissement de sélectivité avec la quantité de NaBH_4 peut être du soit à BH_4^- , soit à Na^+ . L'expérience N montre bien que l'effet est dû à Na^+ (il y a autant de cation mais moins d'hydrure et l'effet reste le même); la sélectivité croît avec la quantité de cation alcalin (la saturation du phénomène apparaît dans R).

L'expérience M constitue exactement l'extrapolation de la courbe P à l'abscisse zéro: en l'absence de cation alcalin la stéréosélectivité intrinsèque de la réaction en milieu protique permet d'obtenir 75% d'alcool R^*R^* . Il est donc possible dans le cas considéré d'établir un mode opératoire permettant de préparer l'alcool R^*R^* de façon nettement prépondérante.

D'autre part, l'effet quantitatif montre bien que, même en milieu protique, le cation conserve un rôle stéréorégulateur.

L'expérience Q montre que même en milieu protique, on peut—par simple adjonction de LiClO_4 , par rapport à la réaction usuelle (L)—obtenir une haute stéréosélectivité. Elle montre de nouveau que Li^+ est plus "sélectivisant" que Na^+ : on atteint 90% au lieu de 65% d'alcool S^*R^* .

L'expérience O montre, comparativement, que la quantité d'hydrure n'a pas d'influence.

CONCLUSIONS

Nous avons montré que le cation alcalin jouait un rôle fondamental dans la stéréochimie de la réduction par les hydrures d'une cétone permettant l'établissement du modèle cyclique. Ce rôle stéréorégulateur persiste en milieu protique où le mécanisme réactionnel est cependant modifié. Il a été entièrement rationalisé et il est par suite possible de l'utiliser à des fins de synthèses organiques: en milieu aprotique ou en milieu protique avec adjonction de LiClO_4 une haute sélectivité est observée en faveur de l'alcool S^*R^* ; en milieu protique et en kryptant le cation, une forte sélectivité est obtenue en faveur de l'alcool R^*R^* .

Ce travail a été effectué avec l'aide financière de la D.G.R.S.T. que nous remercions (A.S.C.O. 73-7-1830/650740).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés utilisés ou obtenus ont été décrits et identifiés dans.² Le mode opératoire utilisé et le mode opératoire usuel des réactions de réduction par les hydrures, les réactifs annexes (sels, etc) étant simplement ajoutés à la solution contenant l'hydrure, dans laquelle on rajoute la cétone.

Tous les dosages ont été effectués par CPV, les coordinats macro-cycliques utilisés sont commerciaux (Merck).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. L. Pierre et H. Handel, *Tetrahedron Letters* 2317 (1974)
- ²J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Tetrahedron* 30, 3213 (1974)
- ³J. D. Morrison and H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, pp. 94 and 599, Prentice-Hall, 1971
- ⁴C. Kapenstein, *Bull. Soc. Chim.* 89 (1974)
- ⁵C. Bernard, T. M. Maurette et A. Lattes, *Tetrahedron Letters* 2305 (1973)
- ⁶H. O. House, *Modern Synthetic Reactions* (2e éd.), p. 58, Benjamin, 1972
- ⁷L. Duhamel, P. Duhamel et P. Siret, *Bull. Soc. Chim.* 2460 (1973)
- ⁸A. Daniel et A. A. Pavia, *Bull. Soc. Chim.* 1060 (1971)
- ⁹P. S. Portoghese and D. A. Williams, *Tetrahedron Letters* 6299 (1966)
- ¹⁰S. Yamada et K. Koga, *Tetrahedron Letters* 1711 (1967)
- ¹¹K. Koga et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. Japan* 20, 526, 539 (1972)