

SUR LE ROLE FONDAMENTAL DU CATION ALCALIN DANS LES REDUCTIONS PAR LES HYDRURES METALLIQUES. UTILISATION DE COORDINATS MACROCYCLIQUES—III*

ETUDE DE DIVERS GROUPEMENTS FONCTIONNELS REDUITS PAR LiAlH₄.

J. L. PIERRE,* H. HANDEL et R. PERRAUD

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale, BP 53, 38041 Grenoble-Cedex, France

(Received in France 12 May 1975; Received in the UK for publication 19 June 1975)

Abstract—The reactions of the following functional groups with LiAlH₄ in Et₂O or DME were studied: ketone, aldehyde, carboxylic acid, amide, ester, nitrile, oxime, tosylate, epoxide, acyl chloride and alkyl bromide. All these reductions are catalysed by Li⁺, as shown by the use of a specific macrocyclic ligand allowing the reaction to be run free of Li⁺. Moreover, in the cases of acyl chloride and alkyl bromide the reaction (free of Li⁺) is catalysed by AlX₃, which is generated in situ. Several new mechanistic features are revealed for reductions by LiAlH₄.

Dans une publication précédente,² nous avions montré que, en l'absence du cation alcalin, soustrait à la réaction par le tétraoxa-4, 7, 13, 18 diaza-1,10 bicyclo[8.5.5]eicosane (noté κ_{Li} dans la suite de ce travail), la cyclohexanone ne réagissait pas avec LiAlH₄ et était intégralement récupérée après hydrolyse. Par contre, la réaction pouvait être réalisée normalement en présence de κ_{Li}, par adjonction d'une quantité suffisante de LiBr. Le rôle catalytique de Li⁺ dans la réduction des cétones par LiAlH₄ a été par la suite mis en évidence de la même manière sur divers autres composés cétoniques (Fig. 1).

aucun produit de réduction n'est décelé après deux heures. Pour chaque composé étudié, dans chaque solvant, nous avons réalisé trois réactions correspondant à l'utilisation des trois "réactifs": A: LiAlH₄; B: LiAlH₄ - κ_{Li}; C: LiAlH₄ - κ_{Li}, +LiBr.

Les substrats examinés correspondent à des exemples arbitraires représentatifs des diverses fonctions réductibles par LiAlH₄.³ La Planche I résume tous les résultats qui se sont avérés identiques. Le cas des halogénures et des chlorures d'acides dont le comportement s'est avéré particulier sera examiné ensuite. La

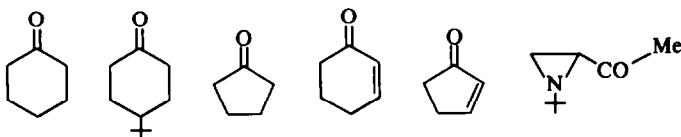


Fig. 1.

Dans le présent travail, effectué dans le même esprit, nous avons examiné le rôle de Li⁺ dans la réduction par LiAlH₄ de divers groupements fonctionnels. Toutes nos expériences ont été faites dans l'éther d'une part, dans le DME d'autre part, à température ordinaire. Nous avons toujours utilisé une mole de substrat pour deux moles de LiAlH₄, en faisant tomber le substrat dans la solution d'hydrure (de ce fait le réactif est toujours LiAlH₄ et non un hydrure substitué). En pratique, nous avons opéré avec 1 ml de solution contenant 10⁻³ mole/litre de substrat et 2 × 10⁻³ mole/litre d'hydrure. Le produit de la réaction est examiné après hydrolyse. κ_{Li} est utilisé en quantité stoechiométrique avec LiAlH₄; on rajoute environ dix moles de LiBr.[†] Le rendement de la réaction est pratiquement quantitatif au bout de deux heures pour les réactions les plus lentes. La réaction ne se fait pas si

réaction avec A, dans l'éther comme le DME, a toujours conduit au produit attendu.^{2,3} Avec l'acide, l'amide, l'époxyde, la réaction est particulièrement lente dans Et₂O, nettement plus rapide dans le DME.

Avec le réactif B aucune réaction n'est observée et après hydrolyse le substrat est récupéré intégralement sauf dans le cas de l'ester pour lequel on récupère un peu d'éthanol formé par saponification [H₂O-Al(OH)₃].

Avec le réactif C qui est soit utilisé "en bloc" soit successivement sous forme du réactif B puis adjonction ultérieure de LiBr au mélange réactionnel, on observe le résultat de la réaction normale (réactif A). Avec le second processus, la réaction "démarré" toujours plus facilement dans le DME que dans l'éther, sans nul doute du fait de la solubilité bien supérieure de LiBr dans le DME.

DISCUSSION

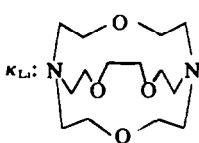
Comme dans le cas des cétones, le cation alcalin est indispensable et catalyse la réduction par LiAlH₄ des groupements fonctionnels aldéhyde, acide, ester, amide, nitrile, oxime, époxyde et tosylate.

*Partie II, Réf. 1.

[†]Une trace de LiBr suffit pour observer les résultats décrits ci-après. L'utilisation d'un excès de LiBr implique seulement une réaction plus rapide.

Planche I

- A: LiAlH_4 (2 équivalents/substrat).
 B: $\text{LiAlH}_4 - \kappa_{\text{Li}}$ (2 équivalents/substrat).
 C: $\text{LiAlH}_4 - \kappa_{\text{Li}} - 5 \text{ LiBr}$ (2 équivalents/substrat).



Substrats	Produit normal (réactif A)	Réactif B	Réactif C
$\text{Et}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH}$		
$\text{Et}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH}$		
$\text{Et}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OEt}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH} + \text{EtOH}$		
$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}(\text{Me})_2$	$\text{Me}_2\text{N}-\text{Et}$		
$\text{Et}-\text{CN}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{NH}_2$		
			Hormis l'ester qui est saponifié, le substrat est toujours récupéré intégralement après hydrolyse.
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OTs}$	C_8H_{18}		

La cryptation du cation par κ_{Li} ,⁴ connue pour exalter la réactivité de l'anion initialement associé, inhibe les réductions ci-dessus. Le rôle indispensable de Li^+ ne semblait pas avoir été établi ni reconnu de façon explicite; il n'en n'est pas fait mention dans³ qui constitue la mise au point la plus récente sur le sujet. La phase initiale des réductions ci-dessus peut se schématiser selon la Fig. 2.[†]

Reduction des chlorures d'acide

Le chlorure de propanoyle conduit rapidement au propanol avec le réactif A [équation (A)]. On obtient également du propanol avec le réactif B: le cation alcalin n'est pas indispensable à la réduction d'un chlorure d'acide [équation (B)].

Afin d'interpréter ce résultat (et d'en déduire des réductions sélectives) nous avons utilisé comme substrat (avec le réactif B) une quantité équimoléculaire de chlorure de propanoyle et de butanal ou encore de

[†]Suivant le solvant, Li^+ peut également être coordonné à $\text{AlH}_4^{(-)}$ (cf. mémoire suivant).

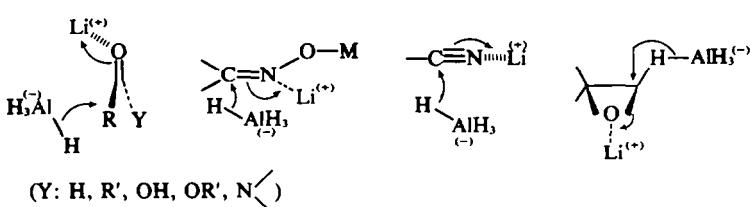
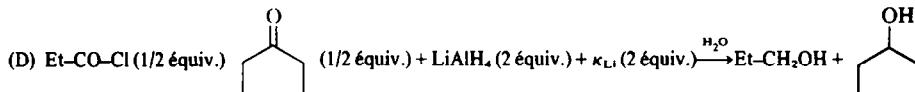
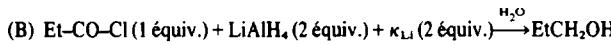
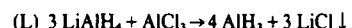


Fig. 2.

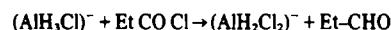
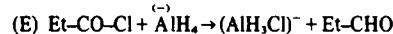
chlorure de propanoyle et de cyclopentanone. Dans les deux cas, non seulement le chlorure d'acide a été réduit, mais également l'aldéhyde ou la cétone [équations (C) et (D)]. Or nous avons vu que l'aldéhyde comme la cétone, en l'absence du chlorure d'acide, n'était pas réduit dans ces conditions.

effectivement la réduction d'un chlorure d'acide.

Une interprétation un peu différente peut être avancée également: il est connu que, dans l'éther en présence de AlCl_3 , LiAlH_4 engendre de l'hydrure d'aluminium:



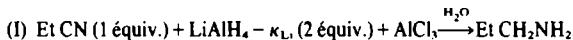
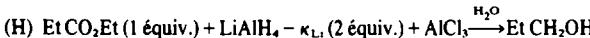
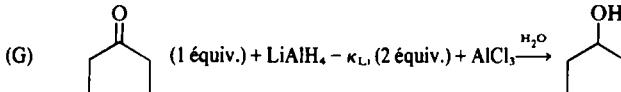
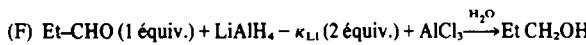
Il se forme donc lors de la réduction du chlorure d'acide un "catalyseur" ou même un "réactif" qui permet la réduction et du chlorure d'acide, et de n'importe quel composé carbonylé présent, malgré la cryptation de Li^+ . Le "catalyseur" doit être AlCl_3 , formé lentement de la façon suivante:[†]



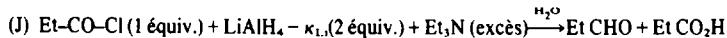
... etc



AlCl_3 est effectivement susceptible de catalyser la réduction des composés carbonylés comme le montrent les expériences suivantes que nous avons réalisées en utilisant un excès de AlCl_3 :



Notre interprétation est également confortée par l'expérience suivante dans laquelle la réduction du chlorure d'acide, en l'absence de cation alcalin, n'a pas lieu en présence de triéthyl amine (il est bien connu que celle-ci forme un complexe avec AlCl_3), mais dans laquelle on décèle la formation d'aldéhyde:



L'acide est le produit d'hydrolyse du chlorure d'acide qui n'a pas réagi.

Par contre, en présence de cation alcalin et de triéthyl amine, la réaction a lieu normalement:

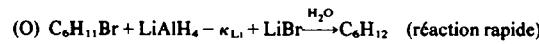
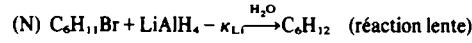
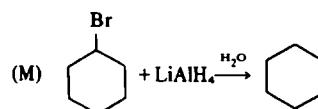


Dans les conditions normales de réduction, Li^+ catalyse

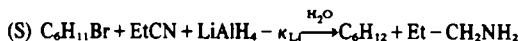
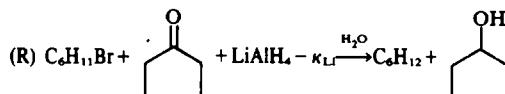
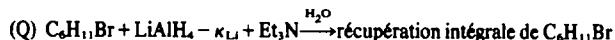
Reduction des halogénures d'alkyle

Les réactions étant particulièrement lentes dans Et_2O , nous avons effectué nos expériences dans le DME. Ici encore, nous constatons que le cation alcalin n'est pas indispensable à la réaction, bien que celle-ci soit nettement plus rapide en sa présence. Nous avons réalisé les

expériences suivantes:



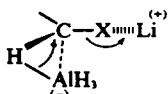
[†]Une fois formé, AlCl_3 catalyse toutes ces réactions de formation ainsi que les réductions proprement dites. La réaction va donc de plus en plus vite mais elle implique un temps d'induction que nous avons effectivement observé.



Les résultats mettent en évidence l'analogie de comportement entre chlorure d'acide et halogénure d'alkyle. Dans le cas de la réduction sans cation alcalin, les mêmes hypothèses peuvent être avancées (formation de $AlBr_3$ et catalyse par $AlBr_3$ ou AlH_3).

Il est important de remarquer qu'il ne s'est jamais formé de cyclohexanol, même dans la réaction (N). La réaction, même lente, a bien lieu avant hydrolyse.

Le schéma réactionnel normal doit être du type suivant:



Le caractère S_N2 de cette réaction (inversion de configuration—cinétique du second ordre) avait été démontré mais sans préciser le rôle catalytique du cation Li^+ .³ En l'absence de cation la réaction implique l'intervention de $AlBr_3$, qui soit la catalyse, soit engendre AlH_3 . La première hypothèse semble ici bien plus probable que la seconde (ce qui doit alors être vrai également pour le cas du chlorure d'acide). Brown a montré que la réduction du bromure de cyclohexyle par AlH_3 (dans le THF à 25°) était considérablement plus lente que la réduction par $LiAlH_4$. Or la réaction (P) qui soit implique la catalyse directe par $AlCl_3$, soit la réduction par AlH_3 formé *in situ*, est aussi rapide que la réaction (M).

Les résultats observés avec l'halogénure d'alkyle militent en faveur d'une catalyse directe par $AlBr_3$, lorsque Li^+ est crypté.

CONCLUSIONS

Le rôle catalytique de Li^+ s'avère général dans les réductions par $LiAlH_4$. Cependant la réduction en l'absence de Li^+ (crypté par un coordinat macrocyclique) a lieu avec les chlorures d'acide et les halogénures d'alkyle du fait de la formation *in situ* d' AlX_3 , qui catalyse la réaction. $AlCl_3$, catalysant toutes les réductions par $LiAlH_4$, il ne peut être envisagé de réductions sélectives nouvelles en utilisant les coordinats macrocycliques. Ce travail a apporté des précisions nouvelles sur les mécanismes des réactions de réduction par $LiAlH_4$.

Remerciements—Ce travail a été effectué avec l'aide financière de la D.G.R.S.T. que nous remercions (ASCO No. 75.7.0559).

REFERENCES

- ¹H. Handel et J. L. Pierre, *Tetrahedron* **31**, 997 (1975).
- ²J. L. Pierre et H. Handel, *Tetrahedron Letters* **2317** (1974).
- ³H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, New York, p. 71 (1972).
- ⁴C. Kappenstein, *Bull. Soc. Chim.* (1974), 1ère partie (et réf. cit.).
- ⁵H. C. Brown et N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1464 (1966).
- ⁶N. M. Yoon et H. C. Brown, *Ibid.* **90**, 2927 (1968).