

REDUCTION DES ALCOYLIDENE-MALONATES ET -CYANACETATES PAR LES COMPLEXES LiAlH_4 /AMINOALCOOLS CHIRAUX

D. CABARET et Z. WELVART

Centre National de la Recherche Scientifique, B.P. 28, 94320 Thiais (France)

(Reçu le 8 avril 1974)

Summary

The reduction of alkylidenemalononitriles by Cervinka's reagent (LiAlH_4 complexes of chiral amino alcohols) yields the same asymmetric induction as the reduction of ketones. But the reduction by these same reagents of the *Z* and *E* isomers of alkylidenecyanoacetic esters gives opposite induction. These last results suggest the formation of an intermediate complex between the electrophilic reagent, the hydride and the chiral amino alcohol.

Résumé

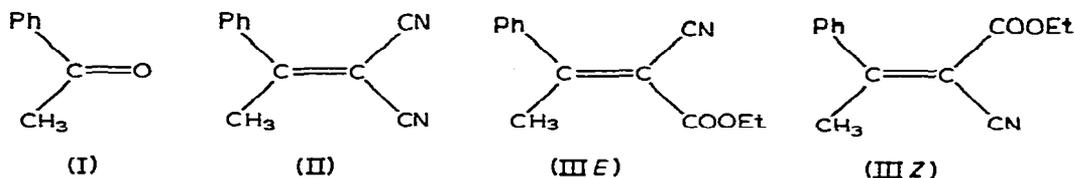
La réduction de l'alcoylidène malononitrile par les réactifs LiAlH_4 /aminoalcools chiraux suit la corrélation empirique établie par Cervinka pour la réduction des cétones. L'induction asymétrique de sens opposé obtenue pour la réduction des deux isomères *Z* et *E* de l'alcoylidène cyanacétate indique une complexation entre l'hydrure et le réactif électrophile.

Cervinka a montré qu'il est possible d'obtenir une induction asymétrique dans la réduction des cétones par les complexes LiAlH_4 /aminoalcools chiraux [1] et a établi une corrélation reliant la configuration de l'alcool obtenu à celle de l'aminoalcool utilisé comme inducteur. Bien que cette corrélation présente des exceptions [2], elle est cependant applicable à la réduction de cétones très variées: aliphatiques, aromatiques [3] et vinyliques [4].

Nous nous sommes proposés d'utiliser ces réducteurs chiraux pour la réduction des esters et nitriles alcoylidène maloniques et cyanacétiques, composés dont la double liaison éthylénique est réduite facilement par les hydrures réducteurs [5,6]. En effet, une corrélation éventuelle entre la stéréochimie de la réduction de la double liaison $\text{C}=\text{O}$ d'une part, et de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ d'autre part, peut permettre la détermination de la configuration d'un carbone asymétrique à l'intérieur d'une chaîne hydrocarbonée.

Nous avons reproduit les expériences de réduction de l'acétophénone I effectuées par Cervinka, à l'aide des complexes formés par LiAlH_4 avec les trois aminoalcools suivants: la quinine (A), la quinidine (B) qui présentent des configurations opposées sur les carbones portant les fonctions amine et alcool, et la cinchonidine (C) [1,7].

Nous avons comparé la stéréochimie de la réduction de l'acétophénone à celle des composés éthyléniques en dérivant: le dinitrile II et les cyanoesters isomères III Z et III E . Ces deux derniers composés permettant de déterminer le rôle éventuel de l'isomérisation géométrique: dans de telles réductions, les deux isomères géométriques peuvent conduire à des résultats très différents [8,9].

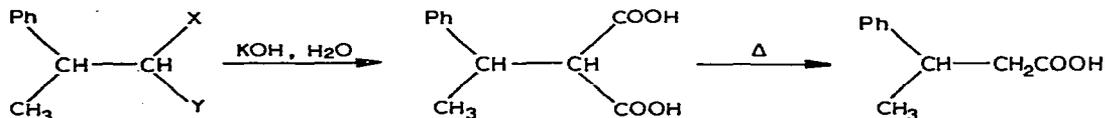


Résultats

Le déroulement stérique des réductions par ces hydrures complexés étant très sensibles aux conditions expérimentales (proportion hydrure/alcool chiral, âge du réactif [7,10]), il nous a paru indispensable d'effectuer simultanément, avec des modes opératoires strictement identiques la réduction de la cétone I et des éthyléniques II et III, pour effectuer des comparaisons valables et observer dans le cas de I s'il y avait concordance entre nos résultats et ceux de Cervinka. Le complexe réducteur est préparé suivant la méthode de Cervinka, les rapports molaires en réactifs sont: aminoalcool/hydrure/substrat 1/1/1. L'hydrolyse du milieu réactionnel est effectuée après 3 h à 0° . L'étude des produits bruts de la réaction montre que dans les conditions expérimentales utilisées, il se forme uniquement le produit de réduction 1-4 de la double liaison, et que la fonction ester, comme on pouvait s'y attendre, n'est pas touchée [6].

Les produits de réduction des composés éthyléniques II et III ont été dégradés par saponification et décarboxylation suivant la méthode décrite par Prout [11] en acide phényl-3 butyrique (Schéma 1).

SCHEMA 1



X et Y = CN ou COOEt

Nous avons antérieurement montré que ces réactions n'entraînaient pas de racémisation au niveau du "carbone asymétrique" formé [9].

Stéréochimie de la réduction

Dans le Tableau 1 nous avons rassemblés les résultats des réductions asy-

TABLEAU 1

STEREOCHIMIE DE LA RÉDUCTION DE L'ACÉTOPHÉNONE I ET DES ETHYLENIQUES CORRESPONDANTS II ET III PAR LES COMPLEXES LiAlH_4 /AMINOALCOOL A, B OU C

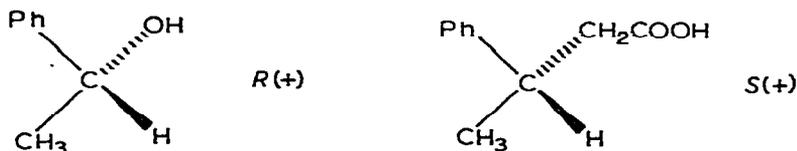
Substrat	Aminoalcool	$[\alpha]_{546}^{25}$ acide	$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ alcool	Configuration	Rdt. optique
I	A		+ 19.2	R	42 48 ^a
I	B		-11.4	S	25 23 ^a
I	C		+ 15.5	R	34 12.5 ^a
II	A	+ 4.02		S	5.8
II	B	-5.75		R	8.3
II	C	+ 2.27		S	3.3
III E	A	+ 1.44		S	2.1
III E	B	-8.48		R	12.3
III E	C	+ 1.96		S	2.8
III Z	A	-7.24		R	10.5
III Z	B	+ 0.62		S	0.9
III Z	C	-0.59		R	0.9

^a Résultats obtenus par Cervinka [1,15].

métriques. Les rendements optiques ont été calculés dans le cas de la réduction de l'acétophénone I en comparant le pouvoir rotatoire de l'alcool obtenu aux valeurs fournies par Huisgen $[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 45.5^\circ$, *c* 4.9 (méthanol) [12] et dans le cas de la réduction des composés II et III en comparant le pouvoir rotatoire de l'acide phényl-3 butyrique obtenu à celui de l'acide optiquement pur $[\alpha]_{546}^{25} - 68.9^\circ$, *c* 2.7 (benzène) [13].

Il convient de remarquer que la distribution spatiale des groupements analogues pour l'alcool *R* (+) est la même que celle qui correspond à l'acide *S* (+), et que ces deux distributions correspondent donc à l'attaque du réactif réducteur sur la même face *si* selon la nomenclature de Hanson [14].

SCHEMA 2



Dans le cas de l'acétophénone nous observons une concordance aux erreurs expérimentales près avec les résultats de Cervinka lorsque les réactifs réducteurs sont les complexes LiAlH_4 /quinine et LiAlH_4 /quinidine. Par contre on observe une divergence dans le cas de la réduction par le complexe LiAlH_4 /cinchonidine: les résultats stéréochimiques pouvant varier considérablement avec les conditions expérimentales, nous discuterons l'ensemble des résultats en fonction du rendement optique que nous avons obtenu.

D'après les résultats exposés dans le Tableau 1, nous pouvons faire trois constatations:

(a) la stéréochimie de la réduction des composés II et III E est la même que celle de la réduction de l'acétophénone et correspond à l'approche du réactif réducteur sur les faces analogues; seul le composé III Z se comporte différemment en donnant l'orientation inverse;

(b) les composés III E et III Z , isomères géométriques, conduisent toujours à des produits de configuration opposée, avec des rendements optiques très différents;

(c) dans tous les cas les rendements optiques sont beaucoup plus faibles pour la réduction des éthyléniques conjugués que pour la réduction de la cétone.

Discussion

Les résultats obtenus nous amènent à discuter des deux points a et b précédents, en fonction de la corrélation empirique proposée par Cervinka [1,3], et en fonction de nos résultats antérieurs concernant la réduction des cyanoesters menthyles par les hydrures et les magnésiens [8].

Facteurs influençant la stéréochimie de la réduction

Cervinka après avoir effectué la réduction d'alcoyl-aryl, de dialcoyl et de diaryl cétones par LiAlH_4 complexé avec une dizaine d'aminoalcools chiraux a pu établir une règle empirique qui lui permet d'attribuer la configuration aux alcools de réduction ainsi obtenus [1,3]. L'orientation n'est pas toujours prévisible d'une manière simple, mais elle correspond à l'orientation que l'on obtient par la réduction du type "Meerwein-Ponndorf-Verley" de la cétone par l'aminoalcool en présence de *t*-butylate de potassium [7], bien que cette réaction n'ait pas lieu dans le milieu réactionnel comme l'a montré Cervinka en utilisant des molécules marquées par du deutérium [1]. Les principaux critères proposés par cet auteur pour expliquer l'orientation sont les suivants:

Il admet la complexation de l'aluminium à la fois par l'oxygène et par l'azote de l'aminoalcool, ce qui explique la stéréochimie opposée des produits de réduction quand on utilise deux aminoalcools ayant des carbones portant les fonctions amine et alcool, de configurations opposées (quinine et quinidine), les différences de rendement optique étant liées à la configuration des autres carbones asymétriques de l'aminoalcool.

La structure de la cétone à réduire intervient également, les groupements alcoyle orientent par leurs effets inductifs et stériques, le groupement phényle augmentant le rendement optique du fait de sa possibilité de coordination: ainsi les complexes d'aminoalcools ayant la même configuration que la quinine (carbone de l'alcool *R*, carbone de l'amine *S*), réduisent les méthylalkylcétones pour donner l'alcool de réduction *S*, les méthylarylcétones et les cyclohexylarylcétones conduisant à l'alcool de réduction *R*.

Stéréochimie de la réduction de l'alcoylidène malononitrile

La stéréosélectivité de la réduction de l'alcoylidène malononitrile II est compatible avec les critères proposés par Cervinka. En effet, la réduction par les complexes LiAlH_4 /quinine et quinidine, conduit à des produits de stéréochimie opposée, avec des rendements optiques différents, et la réduction par le complexe formé à partir de la cinchonidine conduit également toujours à la même orientation que le complexe LiAlH_4 /quinine; l'orientation du réactif réducteur est la même que pour la réduction de l'acétophénone.

Cependant, il faut remarquer que les rendements optiques sont toujours très inférieurs à ceux obtenus pour la réduction de l'acétophénone, ce qui indique un

effet important des groupements électrophiles de la double liaison éthylénique. Cette différence peut être attribuée aussi bien aux effets stériques de ces groupements qui peuvent modifier l'orientation du complexe réducteur, qu'à une coordination différente de celle envisagée par Cervinka entre le substrat et le réactif réducteur.

Influence de l'isométrie géométrique sur la stéréochimie de la réduction

L'orientation du réactif réducteur d'après la corrélation empirique de Cervinka laisserait prévoir la formation de produits de réduction de même stéréochimie à partir de l'acétophénone et des éthyléniques II, III*E* et III*Z*. La configuration opposée pour les produits de réduction des alcoylidène cyanoesters isomères III*Z* et III*E* observée dans tous les cas, va à l'encontre de cette prévision. Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux obtenus dans la réduction des cyanoesters menthyliques *Z* et *E* correspondants et pour lesquels on obtient également des produits de réduction de configuration opposée [8]. Dans le cas présent, tout se passe comme si l'inducteur d'asymétrie était fixé sur un des groupements électroattracteurs (CN ou COOEt), introduisant alors un centre d'asymétrie au sein d'un complexe dont la structure et la réactivité deviendraient comparables à celles des esters chiraux tels que les esters menthyliques. En effet, la même complexation sur les deux isomères *Z* et *E* doit orienter la réduction vers la formation des énantiomères. Ce résultat est en accord avec notre interprétation précédente, où nous avons fait intervenir une complexation entre l'hydrure et le cyanoester éthylénique pour expliquer les résultats stéréochimiques de la réduction [8].

La différence de rendement optique observée pour la réduction des deux isomères géométriques *Z* et *E* est un phénomène tout-à-fait général [8,9,16]. On sait par exemple que la conformation du phényle (donc sa "grosseur" relative) peut varier considérablement suivant son environnement. Cependant cette différence n'est certainement pas suffisante pour expliquer les variations observées quand on passe d'un aminoalcool à un autre.

En conclusion

La réduction des composés éthyléniques par les complexes LiAlH₄/aminoalcool chiral, nous a permis de montrer que la corrélation empirique de Cervinka s'applique pour la réduction de l'alcoylidène malononitrile. Par conséquent, il est possible d'envisager une corrélation entre la stéréochimie de la réduction de ce type de composés et celle de la réduction des cétones.

D'autre part, l'inversion de stéréochimie observée entre la réduction des alcoylidène cyanoesters *Z* et *E*, indique une complexation entre le substrat et le réactif réducteur, ce qui est en faveur de notre interprétation précédente selon laquelle lors de la réduction des alcoylidènes cyanacétates par LiAlH₄, ce réactif doit se complexer avec l'un au moins des groupements électroattracteurs [8].

Partie expérimentale

Généralités

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A60 avec le TMS comme référence interne.

La CPG analytique a été effectuée sur un appareil Girdel 75 FS avec détecteur à ionisation de flamme et la CPG préparative sur un appareil Aerograph 700 avec détecteur à catharomètre.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin—Elmer 141M.

Préparation des solutions d'hydrure complexé

Une solution de LiAlH_4 dans l'éther est préparée par agitation pendant une journée sous atmosphère d'azote. La solution décantée est ensuite dosée par iodométrie [17]. Les solutions utilisées sont toujours de l'ordre de 0.15 M.

Les réactifs réducteurs ont été préparés suivant la méthode de Cervinka [15].

L'ainoalcool chiral est ajouté directement à la solution d'hydrure maintenue sous atmosphère d'azote (addition mole à mole). Le réactif ainsi préparé est chauffé au reflux de l'éther avec agitation pendant 10 minutes, puis refroidi à 0° avant l'addition du substrat en solution dans l'éther anhydre. La même technique a été utilisée dans les trois cas avec la quinine, la quinidine et la cinchonidine.

Le réactif est préparé simultanément, dans les mêmes conditions, pour effectuer la réduction des 4 composés I, II, III \bar{E} et III \bar{Z} . Le réactif électrophile est additionné lentement en solution dans l'éther ou réactif réducteur refroidi à 0°. L'agitation est maintenue 3 h à 0° avant hydrolyse par H_2O et HCl 10%.

Les aminoalcools utilisés sont des produits Fluka ayant les caractéristiques suivantes: (—)-quinine (A): F 175°, $[\alpha]_{546}^{20} - 154^\circ$, c 1.5 (chloroforme); (+)-quinidine (B): F 169—172°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 244^\circ$, c 0.8 (éthanol) et (—)-cinchonidine (C): F 201—204°, $[\alpha]_{546}^{20} - 127.5^\circ$, c 5 (éthanol) (contenant 1% de (—)-quinine).

Extraction des produits de réduction

Quel que soit l'ainoalcool et le substrat utilisés, nous opérons de la même manière: après hydrolyse par H_2O , la phase étherée est lavée plusieurs fois avec une solution de HCl 10% pour éliminer les aminoalcools qui sont ensuite récupérés dans les eaux de lavage et d'extraction.

Les produits de réaction ont été analysés par CPG: Réduction du dinitrile: Colonne SE 30 à 10% sur chromosorb 60/80 à 140°. Réduction du cyanacétate: Même colonne à 180°. Réduction de l'acétophénone: Colonne carbowax 20M à 15% sur chromosorb 60/80, à 140°.

Les temps de rétention des divers produits ont été rapportés dans un travail précédent [8].

Dans tous les cas, l'analyse par CPG et par RMN n'indique aucun autre produit que le produit de réduction et le produit de départ.

En ce qui concerne la saponification, la purification des acides et la détermination du rendement optique des réductions, nous avons suivi la méthode décrite précédemment [8], la purification des acides a été effectuée par CPG préparative. Les rendements en acide obtenus dans chaque cas sont rapportés dans le Tableau 2.

Réduction de l'acétophénone

Après avoir effectué l'hydrolyse et les mêmes extractions que précédemment, l'alcool de réduction a été purifié par chromatographie sur plaque de

TABLEAU 2
 PRODUITS DE REDUCTION OBTENUS DES ETHYLENIQUES II ET III

Substrat	Aminoalcool	Produits de réduction/départ	Rdt. en acide
I	A	60/40	
I	B	67/33	
I	C	100/0	
II	A	100/0	67
II	B	90/10	69
II	C	100/0	80
III E	A	95/5	71
III E	B	75/25	67
III E	C	95/5	74
III Z	A	95/5	72
III Z	B	67/33	60
III Z	C	95/5	68

sûlice avec comme éluant un mélange pentane/acétate d'éthyle 80/20. La pureté est vérifiée par CPG analytique sur une colonne de Carbowax 20M 15% à 140°.

Les rendements optiques ont été calculés d'après les valeurs données pour le phényl-1 éthanol par Huisgen et Rùchardt $[\alpha]_D^{23} - 45.5^\circ$, c 4.9 (méthanol) [12].

Rendements en produits de réduction et en acide après saponification et décarboxylation

Dans le Tableau 2 nous rapportons le pourcentage en produit de réduction évalué par CPG, ainsi que le rendement global en acide après dégradation des produits de réduction des éthyléniques II et III.

Remerciements

Nous remercions vivement Mesdames M. Charpentier et J. Seyden ainsi que Monsieur J.P. Guetté pour les critiques constructives lors de la lecture de ce manuscrit.

Références

- O. Cervinka et O. Belovsky, Coll. Czech. Chem. Commun., 32 (1967) 3897, et réf. citées.
- P. Briaucourt, J.P. Guette et A. Horeau, C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C, 268 (1969) 2342.
- O. Cervinka et J. Fusek, Coll. Czech. Chem. Commun., 38 (1973) 441 et réf. citées.
- O. Cervinka et O. Kriz, Coll. Czech. Chem. Commun., 38 (1973) 294.
- J.A. Marshall et R.D. Carroll, J. Org. Chem., 30 (1965) 2748.
- P. Desaulles et J.P. Fleury, Bull. Soc. Chim. Fr., (1967) 1849.
- J.D. Morrison et H.S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1971, Chap. 5-3.
- D. Cabaret et Z. Welvart, J. Organometal. Chem., sous presse (voir note préliminaire, C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C. 274 (1972) 1200).
- D. Cabaret et Z. Welvart, J. Organometal. Chem., sous presse (voir note préliminaire, Chem. Commun., (1970) 1064).
- S. Yamaguchi, H.S. Mosher et A. Pohland, J. Amer. Chem. Soc., 94 (1972) 9254; J. Org. Chem., 38 (1973) 1870; R. Andrisano, A.S. Angeloni et S. Marzocchi, Tetrahedron, 29 (1973) 913.
- F.S. Prout, J. Amer. Chem. Soc., 74 (1952) 5915.
- R. Huisgen et C. Rùchardt, Ann., 601 (1956) 21.
- J. Almy et D.J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., 91 (1969) 4459 et réf. citées.
- K.R. Hanson, J. Amer. Chem. Soc., 88 (1966) 2731.
- O. Cervinka, Coll. Czech. Chem. Commun., 30 (1965) 1684.
- H.C. Brown, N.R. Ayyangar et G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc., 86 (1964) 1071.
- H. Felkin, Bull. Soc. Chim. Fr., (1961) 347.