

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

Jean-Louis Pierre et Henri Handel

Laboratoire de Chimie Organique

Université Scientifique et Médicale Cedex 53 38041 Grenoble, France

(Received in France 16 May 1974; received in UK for publication 20 May 1974)

Des résultats spectaculaires, montrant l'influence du cation alcalin sur la stéréochimie de la réduction des cétones aziridiniques (1), nous ont conduits à entreprendre une étude fondamentale du rôle de ce cation dans la réduction des cétones par les hydrures usuels  $\text{LiAlH}_4$  et  $\text{NaBH}_4$ .

Un très grand nombre de travaux ont été effectués, concernant le mécanisme de ces réductions [(2) et ref. cit]. Dans ce mémoire nous apportons quelques éléments nouveaux et, surtout, une preuve expérimentale à diverses hypothèses précédemment émises, qui n'avaient pu être rigoureusement démontrées.

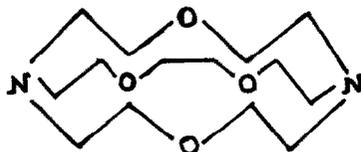
Il nous a semblé que la cyclohexanone constituait un substrat type convenable. Nous avons utilisé comme milieu aprotique le diglyme, pour des raisons de vitesse de réaction et de solubilité des réactifs utilisés. Ce solvant, s'il est capable de dissimuler partiellement les cations, ne peut cependant les soustraire totalement à la réaction.

Il est connu que les coordinats macrocycliques sont susceptibles de mettre totalement en cage les cations alcalins, de façon spécifique [(3) et ref. cit].

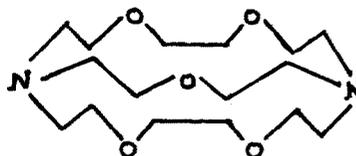
Nous avons respectivement utilisé :

- Le tétraoxa-4,7,13,18 diaza-1,10 bicyclo [8.5.5] eicosane qui forme un cryptate avec  $\text{Li}^+$  (4). Nous le désignerons par  $\kappa_{\text{Li}}$ .

- Le pentaoxa-4,7,13,16,21 diaza-1,10 bicyclo [8.8.5] tricosane qui forme un cryptate avec  $\text{Na}^+$  (4). Nous le désignerons par  $\kappa_{\text{Na}}$ .



$\kappa_{\text{Li}}$



$\kappa_{\text{Na}}$

*Etude de LiAlH<sub>4</sub> dans le diglyme* : Nous avons effectué les réactions suivantes (la constatation ou non de la réaction est purement empirique - échauffement, dégagement gazeux, modification visuelle de la solution - mais ne présente aucun doute ; la caractérisation des produits de la réaction est faite par C. P. V.) :

A - Cyclohexanone (1 équivalent) + LiAlH<sub>4</sub> (2 équivalents)  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$  cyclohexanol  
La réaction est totale et s'effectue avant hydrolyse.

B - Cyclohexanone (1) + LiAlH<sub>4</sub> (1/4)  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$  cyclohexanol  
La réaction est totale et s'effectue avant hydrolyse.

C - Cyclohexanone (1) + LiAlH<sub>4</sub> (2) + K<sub>Li</sub> (2)  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$  cyclohexanol  
LiAlH<sub>4</sub> passe entièrement en solution ; la cétone est retrouvée inchangée même après hydrolyse.

D - Cyclohexanone (1) + LiAlH<sub>4</sub> (2) + K<sub>Li</sub> (2) + LiI (25)  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$  cyclohexanol  
La réaction a lieu avant hydrolyse ; elle est totale.

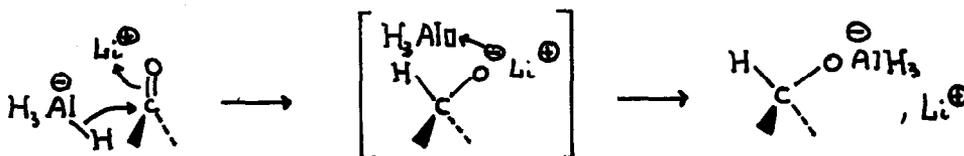
E - Le même résultat est observé que pour D, si on ajoute NaI au lieu de LiI.

On tire de ces expériences les conclusions suivantes :

*Le cation alcalin est nécessaire à la réaction.* Si on le soustrait du milieu, la réaction n'a pas lieu (comparer A et C). Si le cation apporté par le réactif est soustrait du milieu, et si on introduit par ailleurs soit Na<sup>+</sup> soit Li<sup>+</sup>, la réaction a lieu normalement (comparer C avec D et E).

L'expérience B montre que *le cation intervient en quantité catalytique*, puisque la réaction a lieu avec un quart de Li<sup>+</sup> pour un équivalent de cétone.

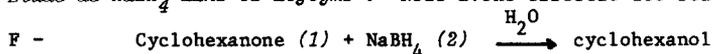
Le rôle de Li<sup>+</sup> dans les réductions par LiAlH<sub>4</sub> semble bien avoir été pressenti par divers auteurs, et le mécanisme décrit par ROUSE fait effectivement intervenir Li<sup>+</sup> (2) (toutefois il ne s'agissait que d'un schéma présumé, au dire même de l'auteur) :



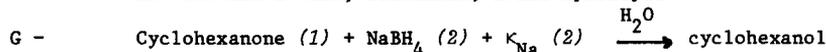
La nécessité du cation n'avait jamais été prouvée. Le fait que les composés carbonyles et AlH<sub>3</sub> réagissent ensemble dans l'éther ou le diglyme (5) n'infirme pas nos conclusions : AlH<sub>3</sub> est un électrophile et peut s'associer au carbonyle, ce que ne peut faire AlH<sub>4</sub><sup>-</sup> dans lequel Al est tétracoordiné (il faut d'ailleurs signaler que la réduction avec AlH<sub>3</sub> est fortement ralentie en présence de Et<sub>3</sub>N qui s'associe au réactif).

La catalyse électrophile est bien indispensable à la réduction par LiAlH<sub>4</sub>.

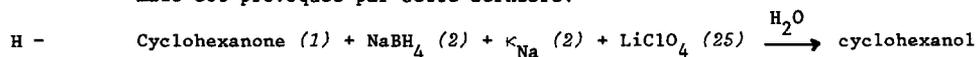
*Etude de NaBH<sub>4</sub> dans le diglyme* : Nous avons effectué les réactions suivantes :



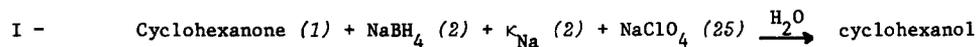
La réaction a lieu, lentement, avant hydrolyse.



NaBH<sub>4</sub> passe entièrement en solution ; la réaction n'a pas lieu avant hydrolyse mais est provoquée par cette dernière.



La réaction a lieu, très rapide, avant hydrolyse. C'est en fait LiBH<sub>4</sub> qui est le réactif.

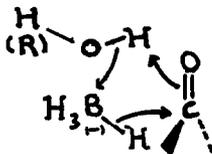


La réaction a lieu, lentement, avant hydrolyse.

Il apparaît que le comportement de NaBH<sub>4</sub> diffère de celui de LiAlH<sub>4</sub> (comparer C et G). L'effet intrinsèque du cation alcalin semble comparable puisqu'en l'absence de celui-ci la réaction n'a pas lieu avant hydrolyse. La catalyse par le cation Li<sup>+</sup> avait été mise en évidence par BROWN (6). Ceci est confirmé en comparant G et H. Toutefois la réaction n'avait jamais été réalisée en l'absence de cation. Contrairement à ce qu'avait dit BROWN, la réaction peut être également catalysée par Na<sup>+</sup> qui est toutefois moins efficace (I).

En l'absence de cation, la réaction a toujours lieu lors de la phase d'hydrolyse (G). La différence de comportement se justifie bien : H<sub>2</sub>O détruit LiAlH<sub>4</sub> trop vite pour qu'il ne réagisse, alors que la réaction de NaBH<sub>4</sub> sur H<sub>2</sub>O est plus lente que la réaction de NaBH<sub>4</sub> sur la cétone, réaction catalysée par l'eau.

La catalyse par l'eau peut se décrire comme la catalyse en milieu protique (2) :



L'effet de cation comparé dans les expériences H et I indique que l'anion ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> ne joue pas un rôle catalytique comparable à celui de l'eau (attaque nucléophile sur le bore). Le point essentiel de la catalyse par l'eau doit être la catalyse électrophile (fixation de H<sup>+</sup> sur l'oxygène cétonique).

*Etude de NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol* : L'utilisation de ce solvant ne nécessite pas d'hydrolyse finale. La réaction a lieu et est totale avec ou sans la présence de K<sub>Na</sub> (expériences J et K).

Deux mécanismes différents interviennent donc dans les réductions par BH<sub>4</sub><sup>-</sup> :

- catalyse par  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Li}^+$  en milieu aprotique,  $\text{LiBH}_4$  étant beaucoup plus réactif.
- catalyse par le solvant en milieu protique (ou par  $\text{H}_2\text{O}$  en milieu aprotique quand le cation est crypté).

L'utilisation d'un coordinat macrocyclique modifie donc les mécanismes réactionnels, ce qui peut être capital pour des problèmes de stéréochimie (1).

Notre travail a apporté une série de preuves expérimentales aux conclusions essentielles de BROWN et a mis en évidence la nécessité absolue du cation alcalin dans les réactions avec  $\text{LiAlH}_4$ .

#### REFERENCES :

- (1) H. HANDEL, J. L. PIERRE, *sous presse*.
- (2) H. O. HOUSE, *Modern Synthetic Reactions* (2e ed. - Benjamin 1972) p. 45 à 54.
- (3) C. KAPENSTEIN, *Bull. Soc. Chim.*, 1974, 1ère partie, p. 89.
- (4)  $\kappa_{\text{Li}}$  Kryptofix 211 (MERCK) ;  $\kappa_{\text{Na}}$  Kryptofix 221 (MERCK).
- (5) D. C. AYRES, D. N. KIRK, R. SAWDAYE, *J. Chem. Soc.*, 1970 - B - 505.
- (6) a - H. C. BROWN, E. J. MEAD, B. C. SUBRA RAO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 6209.  
b - H. C. BROWN, K. ICHIKAWA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4372.