

SUR LE ROLE FONDAMENTAL DU CATION ALCALIN DANS LA REDUCTION  
 PAR LES HYDRURES METALLIQUES - UTILISATION DE COORDINATS MACROCYCLIQUES V\*  
 La stéréodirection dans la réduction d'une cétone assujettie au modèle dipolaire.

Henri HANDEL et Jean-Louis PIERRE

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble  
 B.P. 53 - 38041 GRENOBLE-CEDEX - FRANCE.

(Received in France 5 January 1976; received in UK for publication 27 January 1976)

L'introduction d'un halogène sur le carbone chiral en  $\alpha$  induit une stéréosélection dans les réactions d'addition au groupement carbonyle qui est rationalisée par le "modèle dipolaire" (2)(3) ou par le modèle de FELKIN (4) [Figure I], modèles qui prévoient qualitativement le même résultat.

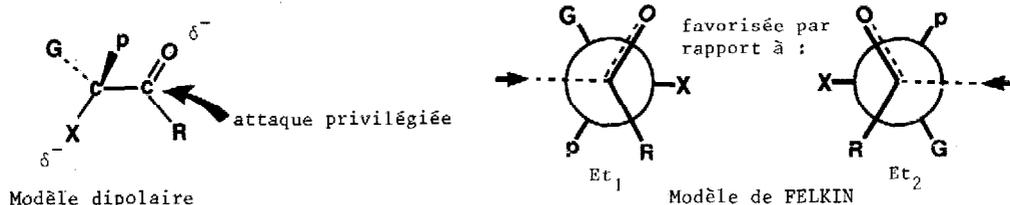


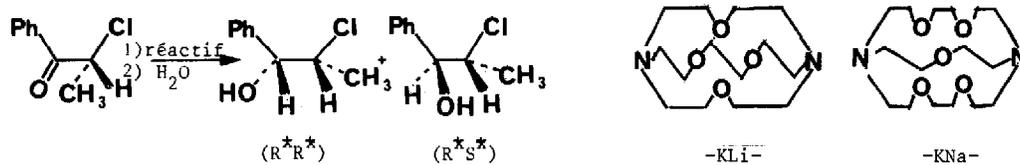
Figure I

Une étude générale du problème a été effectuée par BODOT (5). Le modèle dipolaire qui implique une conformation exclue par la barrière de rotation normale du composé, est rejeté. L'état de transition dans lequel il y aurait éclipse halogène-carbonyle, est également rejeté ne permettant pas l'attaque anti du réactif bien qu'il corresponde au conformère généralement favorisé de la cétone initiale. Il faut également signaler une étude théorique récente (6), du modèle dipolaire.

Dans la ligne générale de nos travaux, nous avons voulu examiner le rôle du cation alcalin associé à l'hydrure, dans le cas de la réduction de l' $\alpha$ -chloropropiophénone choisie comme substrat type, et qui avait été étudiée par BODOT (7). Nos réactions ont été effectuées à 35°C, en utilisant deux équivalents de réactif pour un équivalent de cétone, celle-ci étant ajoutée au réactif (ce procédé permet de ne pas envisager l'interaction des hydrures substitués). Le cation alcalin peut être soustrait au milieu par formation d'un cryptate avec le coordinat macrocyclique spécifique (noté KLi ou KNa)(8). Nos résultats sont groupés dans le Tableau I.

\* Partie IV : référence (1).

TABLEAU I



Expérience	Réactif-solvant	% R <sup>*</sup> R <sup>*</sup>	% R <sup>*</sup> S <sup>*</sup>
-A-	LiAlH <sub>4</sub> -Et <sub>2</sub> O	72	28
-B-	LiBH <sub>4</sub> -Et <sub>2</sub> O	68	32
-C-	LiAlH <sub>4</sub> -DME	94	6
-D-	LiBH <sub>4</sub> -DME	91	9
-E-	LiAlH <sub>4</sub> -DME-KLi (2 équivalents)	Pas de réaction	
-F-	LiBH <sub>4</sub> -DME-KLi (2 équivalents)	Réaction provoquée à l'hydrolyse	
		86	14
-G-	NaAlH <sub>4</sub> -DME	90	10
-H-	NaBH <sub>4</sub> -DME	88	12
-I-	NaAlH <sub>4</sub> -DME-KNa (2 équivalents)	Pas de réaction	
-J-	NaBH <sub>4</sub> -DME-KNa (2 équivalents)	Réaction provoquée à l'hydrolyse	
		85	15
-K-	LiAlH <sub>4</sub> -DME-LiBr (5 équivalents)	94	6
-L-	NaBH <sub>4</sub> -DME-NaBr (5 équivalents)	85	15
-M-	NaBH <sub>4</sub> -MeOH	85	15
-N-	NaBH <sub>4</sub> -MeOH-NaBr (5 équivalents)	85	15

Discussion : Le stéréoisomère majoritaire est toujours celui prévu par les modèles.

. On retrouve un certain nombre de résultats généraux déjà établis dans nos études précédentes [(1) et réf. cit.] :

- Le cation alcalin est indispensable à la réduction par un aluminohydrure ; avec un borohydrure, en milieu aprotique, la réaction est provoquée par l'hydrolyse si le cation est crypté ; sinon elle est normalement catalysée par le cation (comparer C, E ou D, F ou G, I ou H, J).

- En milieu protique, la réaction est catalysée par le solvant (la stéréosélectivité est alors celle de la réaction provoquée par hydrolyse (comparer F, J, M).

. Il n'y a pas d'effet de quantité de cation sur la stéréosélection, au contraire de ce que nous avons montré avec le modèle cyclique (9) (comparer C, K ou H, L ou M, N). La comparaison de C et G ou de D et H indique un effet (assez faible) de la nature du cation alcalin :  $\text{Na}^+$  est moins "sélectivisant" que  $\text{Li}^+$ , phénomène déjà constaté dans l'étude du modèle cyclique (9).

La comparaison de A et B ou de C et D ou de G et H met en évidence un léger effet de la nature de l'anion sur la stéréosélection, l'aluminohydrure, plus gros étant plus sélectif que le borohydrure, phénomène également constaté dans l'étude du modèle cyclique (9).

. L'effet le plus remarquable sur la stéréosélection est l'effet de solvant aprotique (comparer A et C ou B et D). Cet effet n'est pas cohérent avec le modèle dipolaire ; le DME étant plus polaire que l'éther devrait impliquer une diminution de population du conformère anti donc une diminution du taux d'alcool  $\text{R}^*\text{R}^*$  ; c'est le contraire qui est observé. De plus, la "polarité des états de transition" de FELKIN est sensiblement la même ; l'effet de solvant observé n'est donc pas un effet de polarité sur la conformation de l'état de transition.

C'est donc, à notre sens, un effet de solvant sur le "réactif" qu'il faut envisager. Dans l'éther,  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{LiBH}_4$  ne sont pas dissociés, alors qu'ils le sont dans le DME. L'anion libre agirait essentiellement selon  $\text{Et}_1$  dans le DME. Dans l'éther, le réactif est lié en entier au carbonyle et l'attaque selon  $\text{Et}_1$  est gênée par le substituant G alors que l'attaque selon  $\text{Et}_2$  ne subit pas cette contrainte ;  $\text{Et}_1$  resterait favorisé mais moins nettement que dans le DME.

Si ces remarques ne sont que des hypothèses, il reste certain que les modèles usuels sont insuffisants car ne tenant pas compte du réactif au sens large, c'est-à-dire de l'ensemble réactif-solvant. Notre étude semble permettre de rejeter le modèle dipolaire et étayer le modèle de FELKIN. Elle permet de dégager le "mode opératoire" le plus stéréosélectif.

- (1) H. HANDEL, J.L. PIERRE, Tetrahedron 1975, 31, 2799.
- (2) H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions (Benjamin 1972) p. 54,
- (3) J.D. MORRISON, H.S. MOSHER, Asymmetric Organic Reactions (Prentice-Hall 1971) p.98
- (4) M. CHEREST, H. FELKIN, N. PRUDENT, Tetrah. Letters 1968, 2199.
- (5) H. BODOT, J.A. BRAUN, J. FEDIERE, Bull. Soc. Chim., 1968, 3253 et réf. cit.
- (6) NGUYEN TRONG ANH, O. EISENSTEIN, J.M. LEFOUR, M.E. TRAN HUU DAU, J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 6146.
- (7) H. BODOT, E. DIEUZEDE, J. JULLIEN, Bull. Soc. Chim. 1960, 1086.
- (8) J.L. PIERRE, H. HANDEL, Tetrah. Letters 1974, 2317.
- (9) H. HANDEL, J.L. PIERRE, Tetrahedron 1975, 31, 997.

Cette étude a été effectuée avec l'aide financière de la D.G.R.S.T. que nous remercions (ASCO 75-7-0559).