

## 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 $\text{LiAlH}_4$

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  $\text{LiAlH}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  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  $\text{Li}^+$ , as shown by the use of a specific macrocyclic ligand allowing the reaction to be run free of  $\text{Li}^+$ . Moreover, in the cases of acyl chloride and alkyl bromide the reaction (free of  $\text{Li}^+$ ) is catalysed by  $\text{AlX}_3$  which is generated in situ. Several new mechanistic features are revealed for reductions by  $\text{LiAlH}_4$ .

Dans une publication précédente,<sup>2</sup> nous avons 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  $\kappa_{\text{Li}}$  dans la suite de ce travail), la cyclohexanone ne réagissait pas avec  $\text{LiAlH}_4$  et était intégralement récupérée après hydrolyse. Par contre, la réaction pouvait être réalisée normalement en présence de  $\kappa_{\text{Li}}$ , par adjonction d'une quantité suffisante de  $\text{LiBr}$ . Le rôle catalytique de  $\text{Li}^+$  dans la réduction des cétones par  $\text{LiAlH}_4$  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:  $\text{LiAlH}_4$ ; B:  $\text{LiAlH}_4 - \kappa_{\text{Li}}$ ; C:  $\text{LiAlH}_4 - \kappa_{\text{Li}}, +\text{LiBr}$ .

Les substrats examinés correspondent à des exemples arbitraires représentatifs des diverses fonctions réductibles par  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>3</sup> 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

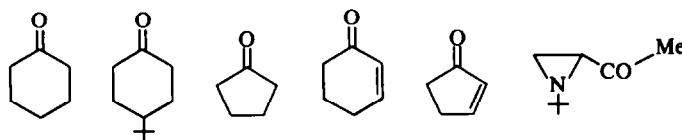


Fig. 1.

Dans le présent travail, effectué dans le même esprit, nous avons examiné le rôle de  $\text{Li}^+$  dans la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  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  $\text{LiAlH}_4$ , en faisant tomber le substrat dans la solution d'hydruure (de ce fait le réactif est toujours  $\text{LiAlH}_4$  et non un hydruure substitué). En pratique, nous avons opéré avec 1 ml de solution contenant  $10^{-3}$  mole/litre de substrat et  $2 \times 10^{-3}$  mole/litre d'hydruure. Le produit de la réaction est examiné après hydrolyse.  $\kappa_{\text{Li}}$  est utilisé en quantité stoechiométrique avec  $\text{LiAlH}_4$ ; on rajoute environ dix moles de  $\text{LiBr}$ .† 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.<sup>4b</sup> Avec l'acide, l'amide, l'époxyde, la réaction est particulièrement lente dans  $\text{Et}_2\text{O}$ , 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 [ $\text{H}_2\text{O}-\text{Al}(\text{OH})_3$ ].

Avec le réactif C qui est soit utilisé "en bloc" soit successivement sous forme du réactif B puis adjonction ultérieure de  $\text{LiBr}$  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  $\text{LiBr}$  dans le DME.

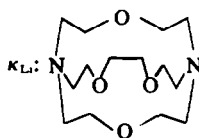
#### DISCUSSION

Comme dans le cas des cétones, le cation alcalin est indispensable et catalyse la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  des groupements fonctionnels aldéhyde, acide, ester, amide, nitrile, oxime, époxyde et tosylate.

\*Partie II, Réf. 1.

†Une trace de  $\text{LiBr}$  suffit pour observer les résultats décrits ci-après. L'utilisation d'un excès de  $\text{LiBr}$  implique seulement une réaction plus rapide.

## Planche I

A:  $\text{LiAlH}_4$  (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
$\text{Et}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH}$	Hormis l'ester qui est saponifié, le substrat est toujours récupéré intégralement après hydrolyse.	On obtient exactement le même résultat qu'avec le réactif A
$\text{Et}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH}$		
$\text{Et}-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{OH} + \text{EtOH}$		
$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Me})_2$	$\text{Me}-\text{N}(\text{Me})-\text{Et}$		
$\text{Et}-\text{CN}$	$\text{Et}-\text{CH}_2\text{NH}_2$		
$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{OTs}$	$\text{C}_6\text{H}_{18}$		

La cryptation du cation par  $\kappa_{\text{Li}}$ ,<sup>4</sup> connue pour exalter la réactivité de l'anion initialement associé, inhibe les réductions ci-dessus. Le rôle indispensable de  $\text{Li}^+$  ne semblait pas avoir été établi ni reconnu de façon explicite; il n'en n'est pas fait mention dans<sup>3</sup> 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.†

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

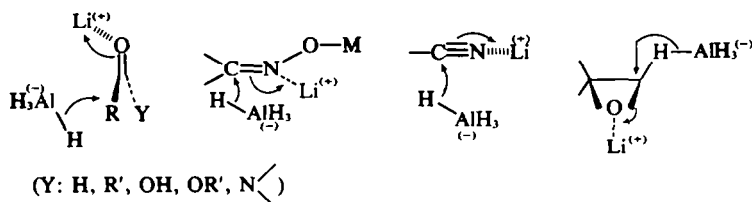


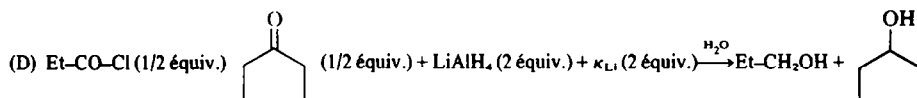
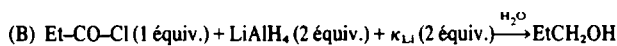
Fig. 2.

*Reduction des chlorures d'acide*

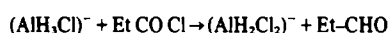
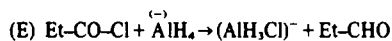
Le chlorure de propanoyle conduit rapidement au propanol avec le réactif A [équation (A)]. On obtient également du propanol avec le réactif B: le cation alcalin n'est pas indispensable à la réduction d'un chlorure d'acide [équation (B)].

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

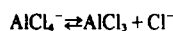
chlorure de propanoyle et de cyclopentanone. Dans les deux cas, non seulement le chlorure d'acide a été réduit, mais également l'aldéhyde ou la cétone [équations (C) et (D)]. Or nous avons vu que l'aldéhyde comme la cétone, en l'absence du chlorure d'acide, n'était pas réduit dans ces conditions.



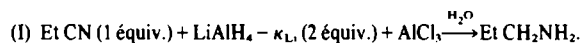
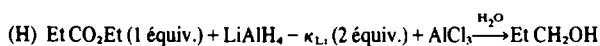
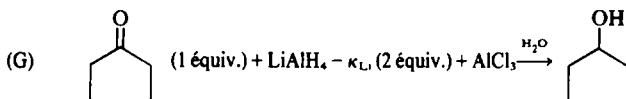
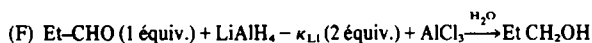
Il se forme donc lors de la réduction du chlorure d'acide un "catalyseur" ou même un "réactif" qui permet la réduction et du chlorure d'acide, et de n'importe quel composé carbonyle présent, malgré la cryptation de  $\text{Li}^+$ . Le "catalyseur" doit être  $\text{AlCl}_3$ , formé lentement de la façon suivante:†



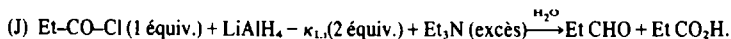
... etc .....



$\text{AlCl}_3$  est effectivement susceptible de catalyser la réduction des composés carbonyles comme le montrent les expériences suivantes que nous avons réalisées en utilisant un excès de  $\text{AlCl}_3$ :

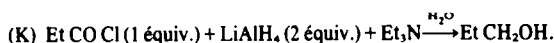


Notre interprétation est également confortée par l'expérience suivante dans laquelle la réduction du chlorure d'acide, en l'absence de cation alcalin, n'a pas lieu en présence de triéthyl amine (il est bien connu que celle-ci forme un complexe avec  $\text{AlCl}_3$ ), mais dans laquelle on décèle la 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:

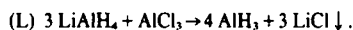


Dans les conditions normales de réduction,  $\text{Li}^+$  catalyse

†Une fois formé,  $\text{AlCl}_3$  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.

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  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{LiAlH}_4$  engendre de l'hydrure d'aluminium:

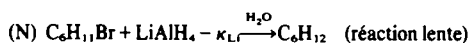
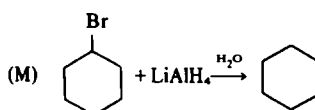


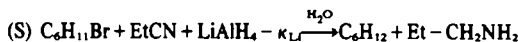
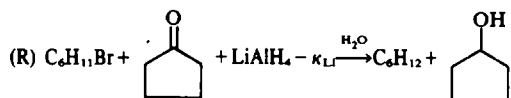
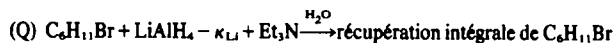
Or  $\text{AlH}_3$  réduit aisément les chlorures d'acide.<sup>5</sup> Par suite, en l'absence de cation alcalin, il se forme lentement  $\text{AlCl}_3$  (d'où un temps d'induction) qui soit catalyse directement les réductions par  $\text{AlH}_4^-$ , soit implique la formation de  $\text{AlH}_3$  suivi de la réduction par ce dernier. L'expérience (J) n'est pas contradictoire avec cette seconde hypothèse car il est connu que  $\text{AlH}_3$  ne réduit pratiquement plus les fonctions carbonyles en présence de triéthyl amine.<sup>6</sup> Il ne semble pas possible expérimentalement de choisir entre les deux hypothèses qui reposent toutes deux sur la formation initiale de  $\text{AlCl}_3$ : la première phase de réduction (E) du chlorure d'acide permet (lentement) d'obtenir de l'aldéhyde, en l'absence de cation alcalin. La formation de  $\text{AlH}_3$  implique la formation de  $\text{LiCl}$  (L) qui étant insoluble précipite et déplace la réaction. Malheureusement, en présence de  $\kappa_{\text{Li}}$ ,  $\text{LiCl}$  est solubilisé et par suite on ne peut déceler son précipité (ce qui aurait validé la seconde hypothèse).

#### Reduction des halogénures d'alkyle

Les réactions étant particulièrement lentes dans  $\text{Et}_2\text{O}$ , 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:

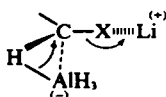




Les résultats mettent en évidence l'analogie de comportement entre chlorure d'acide et halogénure d'alkyle. Dans le cas de la réduction sans cation alcalin, les mêmes hypothèses peuvent être avancées (formation de  $\text{AlBr}_3$  et catalyse par  $\text{AlBr}_3$  ou  $\text{AlH}_3$ ).

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  $\text{S}_{\text{N}}2$  de cette réaction (inversion de configuration—cinétique du second ordre) avait été démontré mais sans préciser le rôle catalytique du cation  $\text{Li}^+$ .<sup>3</sup> En l'absence de cation la réaction implique l'intervention de  $\text{AlBr}_3$  qui soit la catalyse, soit engendre  $\text{AlH}_3$ . 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  $\text{AlH}_3$  (dans le THF à 25°) était considérablement plus lente que la réduction par  $\text{LiAlH}_4$ . Or la réaction (P) qui soit implique la catalyse directe par  $\text{AlCl}_3$  soit la réduction par  $\text{AlH}_3$  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  $\text{AlBr}_3$  lorsque  $\text{Li}^+$  est crypté.

#### CONCLUSIONS

Le rôle catalytique de  $\text{Li}^+$  s'avère général dans les réductions par  $\text{LiAlH}_4$ . Cependant la réduction en l'absence de  $\text{Li}^+$  (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' $\text{AlX}_3$  qui catalyse la réaction.  $\text{AlCl}_3$  catalysant toutes les réductions par  $\text{LiAlH}_4$ , 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  $\text{LiAlH}_4$ .

*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

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