

SUR LE ROLE FONDAMENTAL DU CATION ALCALIN DANS LES REDUCTIONS PAR LES HYDRURES METALLIQUES—UTILISATION DE COORDINATS MACROCYCLIQUES—IV^a

REGIOSELECTIVITE ET REDUCTION DES ENONES CONJUGUEES

H. HANDEL et J. L. PIERRE*

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)

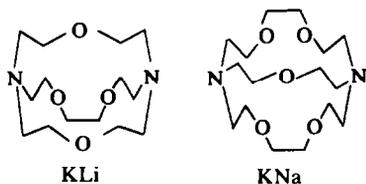
Abstract—The competition between 1,2 and 1,4-addition in the metal hydride reduction of conjugated cyclohexenones and cyclopentenones in aprotic media is affected by solvent, nature of cation (Li^+ or Na^+), and of anion (AlH_4^- or BH_4^-). In protic media, effects of salt concentration, and the nature of the salt are observed. Three competitive reaction pathways are proposed to account for the results and methods for the selective reduction of conjugated enones are proposed. Some reactions were run free of alkaline cation by use of macrocyclic ligands.

Le problème de la régiosélectivité dans la réduction des α -énones par les hydrures métalliques a fait l'objet de plusieurs études [Réf. 2 et Réf. cit.]. Les rationalisations les plus récentes utilisent le principe de Pearson (dureté-mollesse des réactants). L'influence de divers facteurs a été mise en évidence et discutée: nature de l'énone, du réactif, sens de l'addition et stoechiométrie.²⁻⁸

Cependant, il semble qu'il n'y ait eu aucune étude systématique du rôle du cation alcalin associé à l'hydrure. Nous avons abordé ce point dans le cadre d'une étude générale de la réduction des cétones.^{1,9}

Choix des substrats. La différence de comportement observée de façon générale entre les cyclohexénones et les cyclopenténones² impliquait l'étude parallèle de ces deux cétones. Ce choix était également motivé par des considérations de synthèse organique, le squelette de ces deux cétones intervenant dans de très nombreuses substances naturelles, stéroïdes et prostaglandines en particulier.

Choix des réactifs et milieu réactionnel. Nous avons utilisé LiAlH_4 , NaAlH_4 , LiBH_4 et NaBH_4 qui restent les hydrures réducteurs les plus usuels, opérant toujours avec un excès d'hydrure par rapport à la cétone, ce qui permet de ne pas envisager l'intervention des hydrures substitués ($\text{MAIH}_n\text{OR}_{4-n}$), en faisant tomber la cétone dans la solution d'hydrure. Nous avons utilisé comme milieu aprotique le DME, éventuellement l'éther ordinaire, et comme milieu protique le méthanol. Il est connu que des coordinats macrobicycliques sont susceptibles de mettre totalement en cage les cations alcalins, de façon spécifique [Réf 10 et Réf. cit.]. Nous avons utilisé pour ce faire le tétraoxa-4,7,13,18 diaza-1,10 bicyclo[8.5.5] eicosane qui forme un cryptate avec Li^+ ; nous le désignerons par KLi ; et le pentaœxa-4,7,13,16,21 diaza-1,10 bicyclo[8.8.5] tricosane qui forme un cryptate avec Na^+ ; nous le désignerons par KNa .



D'autre part, Li^+ ou Na^+ peuvent être ajoutés au milieu sous forme de LiBr ou NaBr .

RESULTATS

On obtient en général un mélange d'alcool insaturé et d'alcool saturé (et éventuellement de cétone saturée qui est alors comptée avec l'alcool saturé) et les pourcentages relatifs de ces deux produits mesurent les taux relatifs d'addition 1-2 et 1-4 (dont le total est toujours 100%).

Milieu aprotique

Les produits sont dosés par CPV après hydrolyse. La constatation d'une réaction avant hydrolyse est empirique (échauffement; dégagement gazeux, modification visuelle du milieu) mais ne fait aucun doute. Le tableau 1 regroupe nos résultats obtenus dans le DME, sauf précision contraire. Nous avons d'autre part mis en évidence que les résultats n'étaient pratiquement pas modifiés si on changeait le sens de l'addition ou encore si on modifiait la température.

On constate tout d'abord que le cation alcalin est nécessaire à la réaction de LiAlH_4 ou NaAlH_4 , aussi bien 1-2 que 1-4 sur laquelle il exerce un rôle catalytique (comparer A1, A2, A3 ou B1, B2): si l'on soustrait le cation à la réaction grâce au coordinat macrocyclique, celle-ci n'a plus lieu; elle peut "redémarrer" par adjonction de sel de Li^+ ou de Na^+ .

Avec LiBH_4 ou NaBH_4 , aucune réaction n'est observée avant hydrolyse si on soustrait le cation alcalin par le coordinat macrocyclique, mais l'hydrolyse provoque la réaction qui s'effectue alors selon le mécanisme du milieu protique (catalyse par H^{+8}), ce qui est démontré par la régiosélectivité identique à celle observée en milieu protique (cf. Tableau 2). Les réactions normales 1-2 et 1-4 avec les borohydrures en milieu aprotique ont lieu avant hydrolyse, également catalysées par le cation alcalin.

Nous avons mis ces phénomènes en évidence à propos de l'addition à un carbonyle isolé.⁹

Aucun effet de la quantité de cation n'intervient sur la régiosélectivité (A_1 , A_4 , A_5 ou C_1 , C_3 , C_4).

La nature du cation alcalin joue un rôle important sur la régiosélectivité: pour un anion donné, Li^+ favorise relativement l'addition 1-2, par rapport à Na^+ (comparer A_1 et B_1 et B_1 ou C_1 et D_1). Cet effet avait été prévu (mais

*Partie III Tetrahedron. Partie II, Ref. 1.

Tableau 1.*

Expérience	Réactif (équivalents)	% 1-4		Remarques
				
A ₁	LiAlH ₄ (2)	18	83	Réactions avant hydrolyse
A ₂	LiAlH ₄ (2) + K _{Li} (2)	—	—	LiAlH ₄ passe entièrement en solution; la cétone initiale est récupérée; il n'y a aucune réaction, ni avant ni à l'hydrolyse
A ₃	LiAlH ₄ (2) + K _{Li} (2) + LiBr(2)	18	83	réaction normale
A ₄	LiAlH ₄ (2) + LiBr(10)	18	83	l'adjonction de quantités croissantes
A ₅	LiAlH ₄ (2) + LiBr(20)	18	83	de Li ⁺ est sans effet.
B ₁	NaAlH ₄ (2)	40	91	réaction avant hydrolyse.
B ₂	NaAlH ₄ (2) + K _{Na} (2)	—	—	mêmes remarques que pour A ₂
C ₁	LiBH ₄ (2)	35	76	réaction avant hydrolyse
C ₂	LiBH ₄ (2) + K _{Li} (2)	77	98	réaction provoquée par l'hydrolyse
C ₃	LiBH ₄ (2) + LiBr(10)	35	76	
C ₄	LiBH ₄ (2) + LiBr(20)	35	76	idem A ₄ , A ₅
D ₁	NaBH ₄ (2)	45	81	réaction avant hydrolyse
D ₂	NaBH ₄ (2) + K _{Na} (2)	77	98	réaction provoquée par l'hydrolyse
E ₁	dans Et ₂ O: LiAlH ₄ (2)	2	11	
E ₂	dans Et ₂ O: LiBH ₄ (2)	3	35	réaction avant hydrolyse

*On utilise toujours un équivalent de cétone.

non mis en évidence expérimentalement)³ et ainsi justifié: "Li⁺ étant plus dur que Na⁺, on peut penser que, par effet symbiotique LiBH₄ est plus dur et donne plus d'addition 1-2 que NaBH₄". Le même raisonnement peut évidemment être appliqué aux aluminohydrures. Il faut à ce stade rappeler que dans une énone, le carbone-2 constitue un site plus dur que le carbone-4 et que, par suite, plus le réactif est dur, plus il attaque C₂, plus il est mou, plus il attaque C₄.^{2,3} Nous pensons que l'association du carbonyle à un cation alcalin accroît le contrôle des charges; Li⁺ ayant un pouvoir de solvation supérieur à Na⁺, l'effet observé est logique puisque plus on accroît le contrôle des charges par rapport au contrôle frontalier, plus l'addition 1-2 est favorisée. Ce raisonnement, s'il n'est pas foncièrement différent de celui de Réf 2, implique toutefois que le cation alcalin ne joue pas seulement un rôle sur la dureté du réactif auquel il est initialement lié, mais modifie en fait la répartition électronique du substrat auquel il est associé.

Pour un cation donné, le passage de AlH₄⁽⁻⁾ à BH₄⁽⁻⁾ accroît le taux de réaction 1-4 avec la cyclohexenone, mais le diminue avec la cyclopentenone (A₁, C₁ et B₁, D₁). Le principe établi dans Réf 3 n'est donc pas vérifié systématiquement ("les borohydrures, plus mous que les aluminohydrures doivent donner plus d'addition 1-4 que ces derniers"). Ceci nous donne à penser soit que les facteurs orbitaux ne sont pas dominants, soit que la théorie des perturbations utilisée n'est pas assez précise.

Il faut cependant noter que dans l'éther (E₁, E₂) le principe est vérifié; le passage du DME à l'éther provoque une modification très importante des résultats, accroissant considérablement dans tous les cas examinés le taux d'addition 1-2. Dans l'éther, les réactifs LiAlH₄ et LiBH₄ ne sont pratiquement pas dissociés alors qu'ils le sont fortement dans le DME.¹¹

Ici encore la théorie des perturbations telle qu'elle a été appliquée dans Réfs 2 et 3 nous semble insuffisante pour justifier le phénomène: on pourrait en effet penser que plus le réactif est dissocié, plus il y a addition 1-2 par

accroissement du contrôle des charges. C'est l'inverse qui est observé. Nous proposons sous toutes réserves l'hypothèse suivante qui semble justifier l'effet de solvant observé; dans l'éther c'est le réactif entier (non dissocié) qui solvate par son pôle Li⁻ l'oxygène cétonique et l'addition 1-2 est favorisée par le facteur entropique. Dans le DME, le réactif est dissocié, le cation alcalin proprement dit solvate le carbonyle; c'est alors l'anion libre qui attaque en C₂ ou C₄ (selon les facteurs orbitaux qui pour un réactif donné dépendent intrinsèquement de l'énone considérés) (Fig. 1).

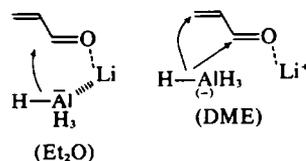


Fig. 1. (LiAlH₄ ou LiBH₄).

La différence intrinsèque de comportement entre les deux cétones (toujours plus d'addition 1-2 avec la cyclohexenone) est globalement justifiée dans Réf. 2. Nous ne reviendrons donc pas sur ce point.

En conclusion, il semble que des calculs plus raffinés que ceux de Réfs 2 et 3 doivent être abordés dans l'esprit suivant: le "réactif" ne doit pas être considéré indépendamment de son solvant; et le "substrat" doit être considéré comme perturbé par la solvation avec le cation alcalin que doit modifier les répartitions de charges et les niveaux d'énergie.

Milieu protique (MeOH)

Il n'est plus nécessaire d'hydrolyser en fin de réaction; seuls les borohydrures peuvent être utilisés car les aluminohydrures réagissent plus vite avec le solvant qu'avec la cétone. Les expériences F1 et F2 effectuées en l'absence de cation alcalin ont conduit aux résultats

suivants (on utilise toujours un équivalent de cétone):

F1: LiBH_4 (2 equiv) + K_Li (2 equiv) \rightarrow 75% d'addition 1-4 avec la cyclohexenone

98% d'addition 1-4 avec la cyclopentenone

F2: NaBH_4 (2 equiv) + K_Na (2 equiv) \rightarrow mêmes résultats qu'en F1.

Comme cela a été constaté dans le cas d'un carbonyle isolé,⁹ le cation alcalin n'est plus nécessaire à la réaction qui est catalysée par le solvant. Ceci est vrai aussi bien pour l'addition 1-2 que pour l'addition 1-4. La régiosélectivité observée est celle intervenant en milieu aprotique lorsque le cation est crypté et la réaction provoquée par l'hydrolyse (C2 et D2). H_2O et MeOH conduisant à la même régiosélectivité, il ne semble pas que le solvant intervienne par son "acidité" ou sa polarité. La réaction en milieu protique implique le maximum d'addition 1-4. Pour justifier ce phénomène, on peut avancer les hypothèses suivantes: le milieu protique modifie le réactif le rendant plus mou, et le milieu protique, par les solvatations qu'il implique, modifie les niveaux d'énergie du substrat, modification qui entraînerait un accroissement de l'attaque sur le carbone-4.

Pour vérifier ces hypothèses, les calculs théoriques effectués dans Réf. 3 devraient être raffinés. Le carbonyle est solvato par le solvant protique ce qui, toutes choses égales par ailleurs, gêne stériquement la réaction 1-2. Cette hypothèse semble confortée par l'expérience F3 effectuée sur la cyclohexenone: F3: LiBH_4 (2 équivalents) + K_Li (2 équivalents) dans l'isopropanol conduit à 95% d'addition 1-4.

L'utilisation d'un solvant protique plus encombrant que MeOH a permis d'accroître fortement le taux d'addition 1-4 (75% avec MeOH en l'absence de cation).

Etudes quantitatives (milieu protique)

Les expériences du Tableau 2 mettent en évidence l'influence de la quantité de réactif. Il est important de noter que la quantité de solvant est constante (1 ml) ainsi que celle de cétone (0.1 mmole = 1 équivalent relatif).

Globalement, l'accroissement de quantité de réactif implique une diminution linéaire du taux d'addition 1-4, nettement plus sensible avec LiBH_4 que avec NaBH_4 , d'une part, nettement plus sensible avec la cyclohexenone qu'avec la cyclopentenone d'autre part. Nous avons, pour préciser le phénomène, effectué les expériences complémentaires des Tableaux 3 et 4, en fixant le rapport $[\text{MBH}_4]/[\text{cétone}]$ à 2 (0.2 mmole de MBH_4 ; 0.1 mmole de cétone).

On peut tirer des Tableaux 2-4 les remarques suivantes (a) la régiosélectivité ne varie pratiquement pas avec la quantité de réactif, de cation ou de solvant, dans le cas de la cyclopentenone. (b) la régiosélectivité varie largement avec ces paramètres, pour la cyclohexenone. La comparaison des Tableaux 2 et 4 prouve que la variation de régiosélectivité avec la quantité de réactif est un effet de cation: en effet, dans les expériences du tableau 4, alors que la quantité de $\text{BH}_4^{(-)}$ est constante, la régiosélectivité varie exactement comme au sein du Tableau 2 où l'on modifiait globalement la quantité de réactif (Courbe 1). Il faut noter également que la nature du cation joue un rôle, Li^+ impliquant des variations plus marquées que Na^+ .

Le Tableau 3 montre qu'intervient un effet de concentration du cation: plus la solution est concentrée, plus il y a diminution d'addition 1-4. Le cation intervient

Tableau 2. (Expérience G1 et G2)

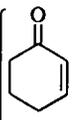
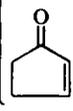
[MBH_4] [cétone]	LiBH_4 (G1)			NaBH_4 (G2)		
	2	4	8	2	4	8
	73	67	61	74	73	69
% 1-4						
	97	96	94	97	95	95

Tableau 3. (Effet de concentration—expérience H)

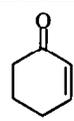
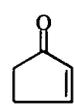
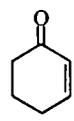
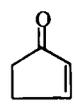
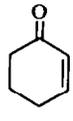
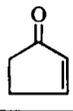
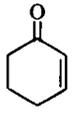
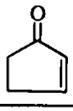
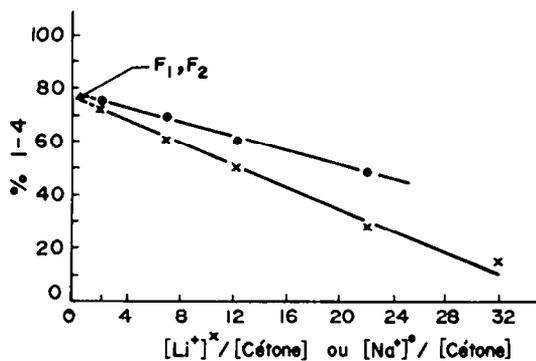
Volume de solvant		2 ml	1 ml	0.5 ml	0.25 ml	
% 1-4	LiBH_4 (H1)		75	73	66	60
			97	97	96	95
	NaBH_4 (H2)		75	74	70	66
			97	97	95	95

Tableau 4. (Effet de cation^a—expérience I)

		2	7	12	22	32	
% 1-4	(Li^+)		73	60	50	30	18
	(Li^+)		97	95	95	94	92
% 1-4	(Na^+)		74	71	60	50	^b
	(Na^+)		97	96	95	95	^b

^a On opère avec 0.2 mmole de MBH_4 , 0.1 mmole de cétone et on ajoute MBR (en mmole); la quantité de solvant est constante (1 ml).

^b NaBr est insuffisamment soluble.



Courbe 1. Cyclohexenone.

donc par sa concentration et non par la stoechiométrie cation-cétone.†

Nous remarquons enfin que les points F1 et F2 sont l'extrapolation des courbes d'effet de cation (Tableau 4) au point zéro, représentant la régiosélectivité intrinsèque des deux cétones étudiées en milieu protique.

Lorsque la quantité de cation est faible, ou ce qui revient au même, lorsque la solution est diluée, la réaction catalysée par le solvant est essentiellement orientée en 1-4 (avec pour cas limites F1 et F2), ce qui est un effet intrinsèque. Le réactif est entièrement dissocié et le métal solvaté (ou krypté). Si on concentre la solution, ou ce qui revient au même, si on ajoute du cation, la solvation du cation n'est plus totale et intervient de la réaction catalysée par le cation ce qui accroît le taux d'addition 1-2. Plus il y a de cation, plus on se rapproche de la réaction en milieu aprotique.

† Ainsi dans le Tableau 2, lorsque le rapport $[MBH_4]/[cétone]$ est multiplié par 4, le taux d'addition passe de 73 à 61%; dans le Tableau 3, ce rapport étant constant, si l'on concentre 4 fois, le taux d'addition 1-4 passe de 73 à 60%. Accroître la concentration revient à ajouter du cation.

Dans le cas de la cyclopentenone, les conclusions ci-dessous ne sont pas infirmées par la faible variation de régiosélectivité observée puisque, en milieu aprotique, l'addition 1-4 est déjà très majoritaire.

CONCLUSIONS

Trois mécanismes limites sont susceptibles d'intervenir et d'entrer en compétition (Fig. 2).

Du point de vue synthèse organique, si les taux d'addition 1-2 et 1-4 dépendent intrinsèquement de l'énone considérée (et peuvent à ce niveau être partiellement prévus par la théorie des perturbations), il apparaît que, pour un substrat donné, le maximum d'addition 1-2 sera obtenu avec $LiAlH_4$ dans l'éther et le maximum d'addition 1-4 sera obtenu avec $NaBH_4$ ou $LiAlH_4$ en milieu protique (iPrOH plutôt que MeOH) en l'absence de cation alcalin, c'est-à-dire en présence du coordinat macrocyclique convenable.

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. Durand, Nguyen Trong Anh et J. Huet, *Tetrahedron Letters* 2397 (1974).
- ³J. Bottin, O. Eisenstein, C. Minot et Nguyen Trong Anh, *Tetrahedron Letters* 3015 (1972).
- ⁴M. Johnson et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* 35, 1041 (1970).
- ⁵W. L. Dilling et R. A. Plepys, *Ibid.* 35, 2971 (1970).
- ⁶H. C. Brown et H. M. Hess, *Ibid.* 34, 2206 (1969).
- ⁷W. R. Jackson et A. Zurqiah, *J. Chem. Soc.* 5280 (1965).
- ⁸G. Cueille et R. Jullien, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 306 (1972).
- ⁹J. L. Pierre et H. Handel, *Tetrahedron Letts.* 2317 (1974).
- ¹⁰C. Kappenstein, *Bull. Soc. Chim.* 89 (1974).
- ¹¹N. G. Gaylord, *Reduction with complex metal hydrides*, Wiley-Interscience, New York (1956).

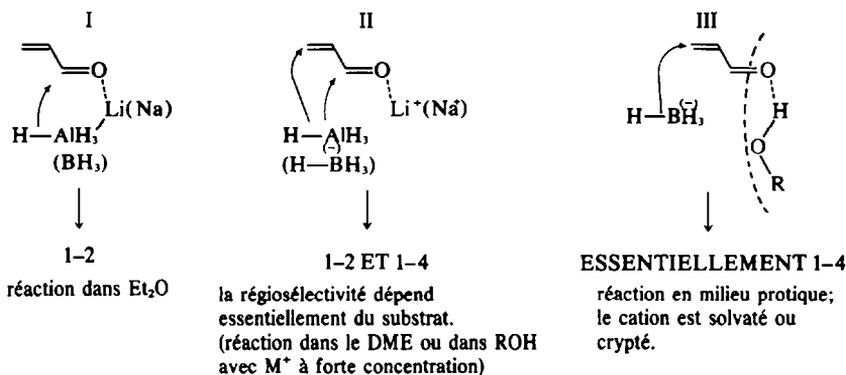


Fig. 2. L'aptitude à la solvation de Li^+ est supérieure à celle de Na^+ qui implique donc relativement une évolution de gauche à droite.