

PREFERENCE CONFORMATIONNELLE DANS L'ETAT DE TRANSITION.
APPLICATION A LA REDUCTION DE CETONES PAR LiAlH_4 .

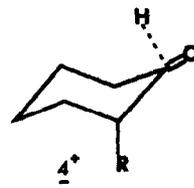
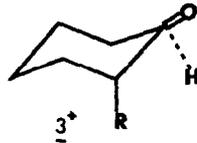
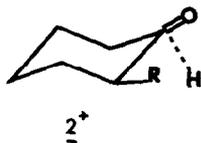
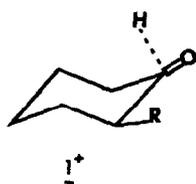
Jean-Michel CENSE

(Equipe de Recherche du C.N.R.S. n° 11, associée au Laboratoire de Recherches de Chimie Organique, E.N.S.C.P., 11, rue Pierre et Marie Curie, 75 PARIS 5ème)
(Received in France 17 April 1972; received in UK for publication 21 April 1972)

Depuis l'article de Dauben, Fonken et Noyce (1), la réduction des cétones par les hydrures complexes a suscité de nombreuses études stéréochimiques et cinétiques. L'intérêt s'est vite cristallisé autour de la position de l'état de transition sur la coordonnée de réaction (2, 3). La tendance actuelle est d'invoquer un état de transition plus ou moins avancé suivant la cétone étudiée et d'éviter la généralisation d'un nucléophile à un autre (4,5). Nous présentons une étude stéréochimique de la réduction de cétones cyclohexaniques par LiAlH_4 dans l'éther, qui repose sur l'effet α -alcoyl cétone (6) et qui indique que l'état de transition paraît proche des produits.

En faisant l'hypothèse que les quatre H de LiAlH_4 jouent le même rôle, le bilan stéréochimique de la réduction d'une cyclohexanone α -substituée peut être relié aux concentrations c_1^+ , c_2^+ , c_3^+ , c_4^+ des états de transition possibles 1^+ , 2^+ , 3^+ , 4^+ par la relation (I) où "cis" et "trans" sont les configurations relatives de l'hydroxyle et du substituant R dans les alcools obtenus (+).

$$\text{cis/trans} = (c_2^+ + c_4^+) / (c_1^+ + c_3^+) \quad (\text{I})$$



(+) Nous supposons que les deux conformères de la cétone de départ sont en équilibre rapide devant la vitesse de réduction ($\Delta H^\ddagger = 3,7 \text{kcal/mole}$ pour l'inversion de la cyclohexanone(7)).

Dans le cas général, la relation (I) est difficilement utilisable, mais elle peut être simplifiée en relation (II), quand l'un des états de transition (3^+) a une concentration négligeable devant la concentration de l'autre état de transition menant au même produit (1^+)^(*).

$$\text{cis/trans} = c_2^+/c_1^+ + c_4^+/c_1^+ \quad (\text{II})$$

Si par ailleurs, on étudie la réduction d'un composé modèle (5), où le substituant R est bloqué en position équatoriale, le rapport c_2^+/c_1^+ s'exprime par le bilan (cis/trans), observé dans ce cas.



TABLEAU

Pourcentage de l'alcool minoritaire formé à différentes températures

Cétone réduite	<u>6</u>		<u>5</u>	<u>7</u>
T°C	% OH axial	T°C	% OH cis	% OH cis
31	8,3 ± 0,3	30	19,5 ± 0,5	28,6 ± 0,5
0	6,8 ± 0,3	-1	17,0 ± 0,5	25,0 ± 0,5
-38	5,0 ± 0,3	-31	14,3 ± 0,4	22,2 ± 0,5
-68	3,7 ± 0,3	-70	12,2 ± 0,4	16,3 ± 0,5

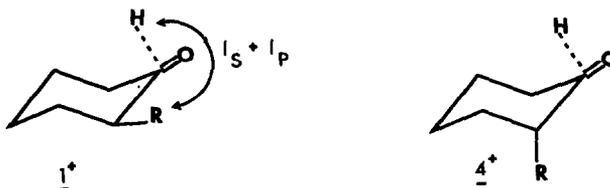
Si G_1^+ et G_4^+ sont les enthalpies libres des états de transition 1^+ et 4^+ , on obtient après une transformation classique de (II) la relation (III) :

$$G_1^+ - G_4^+ = RT \text{ Log } \{ (\text{cis/trans}) - (\text{cis/trans})_0 \} \quad (\text{III})$$

En opérant à différentes températures, on peut obtenir $H_1^+ - H_4^+$ différence d'enthalpie des états de transition 1^+ et 4^+ (courbe 1).

Si H_R^+ est l'enthalpie conformationnelle du substituant R dans l'état de transition et si I_S et I_P sont les interactions stériques et polaires entre l'hydrure et le substituant R dans l'état de transition 1^+ , on peut écrire la relation (IV)

$$H_4^+ - H_1^+ = -H_R^+ - (I_S + I_P) \quad (\text{IV})$$



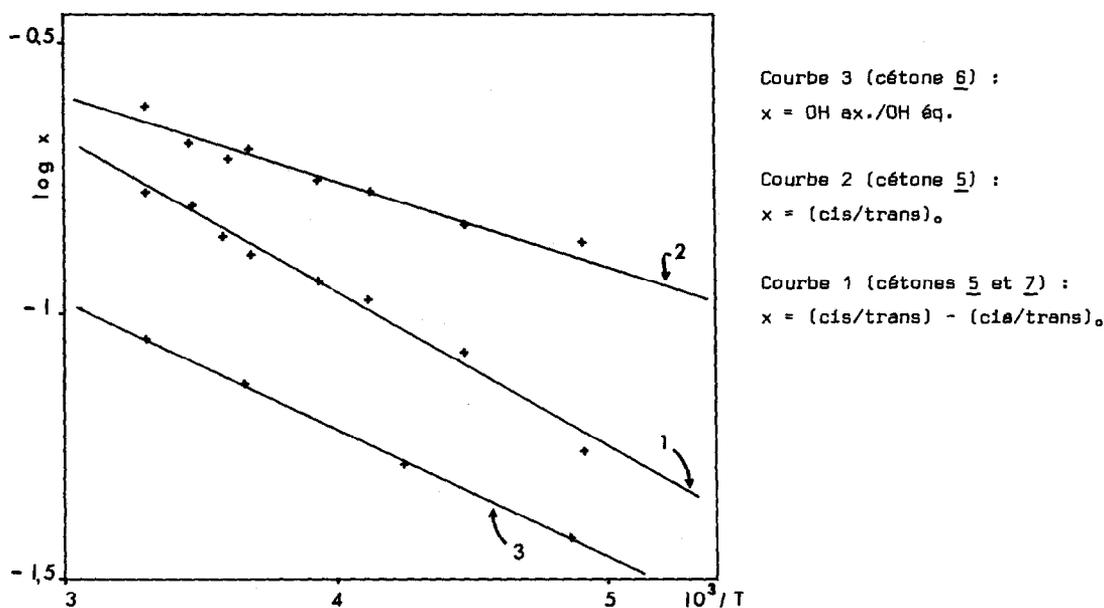
(*) Ceci a été vérifié en prenant comme modèle la cétone 8 dont la réduction par LiAlH_4 ne donne qu'un seul alcool, dans les limites de précision de la chromatographie en phase vapeur.

Une estimation par défaut de la quantité ($I_S + I_P$) est obtenue en comparant les bilans de réduction des cétones 5 et 6 (Tableau).

Si on porte $R \text{ Log (cis/trans)}$, en fonction de $1/T$ (cétone 5), on obtient une droite de pente $H_1^+ - H_2^+$ (courbe 2). Si on porte de même $R \text{ Log(OH ax./OH éq.)}$ en fonction de $1/T$ (cétone 6), on obtient une droite de pente $H_a^+ - H_e^+$ (courbe 3). La différence de ces deux quantités peut être prise comme valeur minimale de $I_S + I_P$.

$$I_S + I_P \approx (H_e^+ - H_a^+) - (H_2^+ - H_1^+) \quad (V)$$

En réduisant la cétone 7 (Tableau), il est possible d'estimer l'enthalpie conformationnelle H_R^+ du substituant R dans l'état de transition, ce qui permet de situer cet état de transition sur la coordonnée de réaction.



Courbe 3 (cétone 6) :
x = OH ax./OH éq.

Courbe 2 (cétone 5) :
x = (cis/trans).

Courbe 1 (cétone 5 et 7) :
x = (cis/trans) - (cis/trans).

Des résultats rassemblés dans le Tableau et représentés graphiquement par les courbes 1, 2 et 3, on déduit, par les procédés indiqués plus haut, les valeurs suivantes (en cal/mole):

$H_a^+ - H_e^+ = -1140$; $H_1^+ - H_2^+ = -670$; $H_1^+ - H_4^+ = -1280$, à partir desquelles on calcule :

$$I_S + I_P = 1140 - 670 = 470 \text{ et } -H_R^+ = 1280 + 470 = \underline{1750}$$

Si l'état de transition est proche des réactifs, l'enthalpie conformationnelle du groupe isopropyle doit être de $-0,4$ kcal/mole (6,8). Si l'état de transition est proche des produits, l'estimation de cette enthalpie est rendue plus délicate par la présence d'un groupement oxymétallique en α . L'examen des valeurs obtenues pour un isopropyle porté par

un cyclohexane (9, 10) et des résultats d'équilibration des alcools dérivant de 6 par divers complexes aluminiques (11, 12) indique une valeur proche de -1,7 kcal/mole. La valeur que nous avons obtenue (-1750 cal/mole) plaide en faveur d'un état de transition proche des produits, conclusion semblable à celle proposée dans le cas de la réduction par NaBH_4 (5).

La conclusion à laquelle nous avons abouti ne concerne qu'une attaque de type axial sur une cyclohexanone, mais la méthode utilisée ne permet pas de conclure à propos d'une attaque de type équatorial. En revanche, les résultats présentés par CALVET et LEVISALLES (13) conduisent à la même conclusion pour une attaque de type équatorial.

Nous pensons qu'il est possible d'étendre cette méthode à d'autres substituants (par exemple des halogènes) et à des réactions d'addition à une double liaison exocyclique (en utilisant la tension allylique 1,3 (14)).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) W.G. Dauben, G.J. Fonken et D.S. Noyce, J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).
- (2) M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, Tetrahedron Letters, 2199 (1968).
E.L. Eliel et Y. Senda, Tetrahedron, 26, 2411 (1970).
- (3) M.G. Combe et H.B. Henbest, Tetrahedron Letters, 404, (1961).
H. Kwart et T. Takashita, J. Am. Chem. Soc., 84, 2833 (1962).
- (4) D.C. Wigfield et D.J. Phelps, Chem. Comm., 1152 (1970).
- (5) P. Geneste, G. Lamaty et J.P. Roque, Tetrahedron Letters, 5007, 5011 (1970).
- (6) W.D. Cotterill et M.J.T. Robinson, Tetrahedron 20, 777 (1964).
- (7) F.R. Jensen et B.H. Beck, J. Am. Chem. Soc., 90, 1066 (1968).
- (8) N.L. Allinger et H.M. Blatter, J. Am. Chem. Soc., 83, 994 (1961).
- (9) N.L. Allinger et S. Hu, J. Org. Chem., 27, 3417 (1962).
- (10) E.L. Eliel, S.H. Shroeter, T.J. Brett, F.J. Biros et J.C. Richer, J. Am. Chem. Soc., 88, 5492 (1966).
- (11) E.L. Eliel et S.H. Shroeter, J. Am. Chem. Soc., 87, 5031 (1965).
- (12) E.L. Eliel et T.J. Brett, J. Am. Chem. Soc., 87, 5039 (1965).
- (13) A. Calvet et J. Levisalles, Communication conjointe.
- (14) F. Johnson et S.K. Malhotra, J. Am. Chem. Soc., 87, 5492 (1965).