

VITESSES DE REDUCTION DE CETO-3 STEROIDES
PAR LE TRI-TERBUTOXY-HYDRURO ALUMINATE DE LITHIUM

A. CALVET et J. LEVISALLES

Laboratoire de Chimie Organique, Université de PARIS VI

11, Quai St-Bernard F - 75 - PARIS 5ème

(Equipe de Recherche Associée au CNRS)

(Received in France 17 April 1972; received in UK for publication 21 April 1972)

Il semble maintenant généralement admis ¹⁻⁶ que l'état de transition, lors de la réduction des cétones par les hydrures métalliques, ressemble davantage aux réactifs qu'aux produits, c'est-à-dire que la réaction est plutôt régulée cinétiquement (steric approach control) que thermodynamiquement (product development control) ⁷. Les résultats de la présente communication indiquent que cette hypothèse n'est pas nécessairement justifiée.

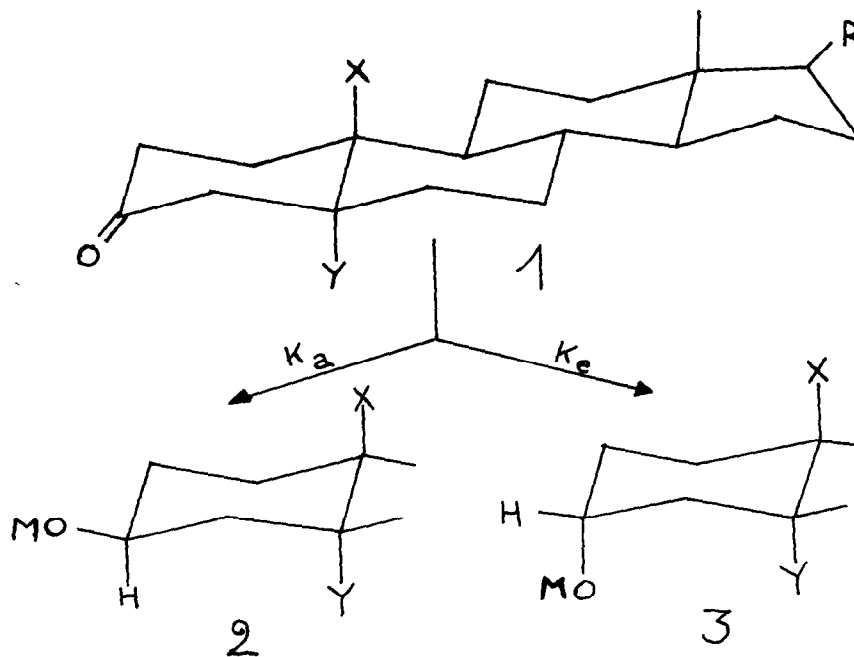
KLEIN et alii ⁸ ont examiné la cinétique de réduction de quelques cyclohexanones par le triterbutoxy hydruro aluminate de lithium (TBHAL). En mesurant les vitesses de réaction par spectroscopie U.V, ils ont montré que la réaction était d'ordre un en cétone et un en hydrure. TBHAL est un réactif de choix pour de telles études, car il est monomère en solution dans le THF ⁹ et n'a qu'un seul hydrure à transférer. On évite ainsi les réactions de redistribution qui compliquent l'interprétation des résultats obtenus avec NaBH₄ par exemple.

Dans le présent travail, on a réduit par TBHAL dans le THF une série de céto-3 (5 α) stéroïdes 1, portant divers substituants en C-5 et C-10, en mesurant la vitesse de réaction par dispersion rotatoire.

Tableau 1

Vitesses absolues de réduction des cétones 1

Cétone	Substituants			$k \times 10^4$ (l.mole ⁻¹ sec ⁻¹)	$k_a \times 10^4$ (l.mole ⁻¹ sec ⁻¹)	$k_e \times 10^4$ (l.mole ⁻¹ sec ⁻¹)
	R	X	Y			
<u>1a</u>	H	H	H	19400 ± 1000	14700	4700
<u>1b</u>	"	CH ₃	"	15700 ± 1100	14400	1300
<u>1c</u>	C ₈ H ₁₇	"	"	16100 ± 600	14700	1400
<u>1d</u>	"	"	CH ₃	107 ± 3	18	89
<u>1e</u>	"	"	F	430 ± 30	190	240
<u>1f</u>	"	"	Cl	89 ± 2	44	45
<u>1g</u>	"	"	CN	2530 ± 170	290	2240



Les proportions d'alcools produits 2 et 3 ont été déterminées par chromatographie sur silice et pesée et sont en accord avec les données antérieures¹⁰. Les produits qui n'étaient pas encore décrits, ont été caractérisés et seront décrits dans le mémoire définitif. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1. Parmi les nombreux commentaires que l'on pourrait faire, on ne retiendra que les deux suivants :

- 1) L'attaque axiale k_a est considérablement ralentie par des substituants axiaux en C-5, comme on pouvait s'y attendre⁷;
- 2) L'attaque équatoriale k_e est fortement ralentie par un substituant axial trans en C-5. Ce ralentissement, que l'on ne peut dégager de façon nette à partir des données de KLEIN et alii⁸ (à cause de la variété des squelettes carbonés utilisés), est inattendu, car il ne peut être attribué à un quelconque empêchement de l'approche de l'hydrure. Le tableau montre clairement l'existence d'interactions diaxiales 1-3 entre atomes non-liés (cf 1c et 1d ou 1e et 1f) et aussi l'existence d'interactions diaxiales 1-3 électrostatiques (cf 1c et 1e ou 1d et 1f), provoquées dans 3 par le groupe OM chargé et volumineux (M=métal).

Le substituant CN (1g) est remarquable: bien que sa constante σ^* (1.3)¹¹ et son énergie conformationnelle (0,15Kcal/mole)¹² soient comparables à celles du fluor (1.1 et 0.17 respectivement), c'est le seul substituant qui en fait accélère l'attaque équatoriale.

On peut interpréter cette observation en admettant que l'état de transition conduisant à 3 ressemble au produit. Dans ce cas, l'atome de carbone du groupe CN dans 3g et l'atome de fluor dans 3e sont à peu près à la même distance de l'atome d'oxygène chargé négativement. Le fluor, extrémité négative d'un dipôle doit repousser l'oxygène et ralentir la réaction, alors que le carbone du groupe CN, extrémité positive d'un dipôle, doit attirer cet oxygène et accélérer la réaction.

Cette analyse schématise probablement trop la réalité; elle montre cependant que, au moins dans la réduction avec TBHAL, l'état de transition pour l'attaque équatoriale n'est pas nécessairement proche des réactifs. Une démonstration analogue pour l'attaque axiale est apportée dans la communication conjointe par M. CENSE¹³. Il faut donc en conclure qu'il n'est pas possible de situer ces états de transition sur la seule base de résultats stéréochimiques, comme on l'a généralement fait jusqu'à maintenant, et que des mesures cinétiques, absolues ou relatives, sont indispensables.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J.C. RICHER, *J. Org. Chem.*, 30, 324 (1965).
- 2 - G.J. KARABATSOS, *Tetrahedron Letters*, p. 4911 (1967).
- 3 - M. CHEREST, H. FELKIN et N. PRUDENT, *Ibidem*, p. 2199 (1968);
M. CHEREST et H. FELKIN, *ibidem*, p. 2205 (1968).
- 4 - J. MATHIEU et J. WEILL-RAYNAL, *Bull. Soc. Chim. France*, p. 1211 (1968).
- 5 - E. ELIEL et Y. SENDA, *Tetrahedron*, 26, 2411 (1970).
- 6 - J. NASIPURI, C.K. GOSH, P.R. MUKHERJEE et S. VENKATARAMAN, *Tetrahedron Letters*, p. 1587 (1971).
- 7 - W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN et D.S. NOYCE, *J. amer. Chem. Soc.*, 78, 2579 (1956).
- 8 - J. KLEIN, E. DUNKELBLUM, E.L. ELIEL et Y. SENDA, *Tetrahedron Letters*, p. 6127 (1968).
- 9 - E.C. ASHBY, J.P. SEVENAIR et F.R. DOBBS, *J. Org. Chem.*, 36, 197 (1971).
- 10 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim. France*, p. 1649 (1967).
- 11 - R.W. TAFT, jr, dans M.S. NEWMAN, *Steric effects in Organic Chemistry*, J. Wiley and Sons, New York, p. 586 (1960).
- 12 - E. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Interscience, New York, p. 436 (1965).
- 13 - J.M. CENSE, Communication conjointe.