

REDUCTION 1,2 OU 1,4 DE CARBONYLES CONJUGUES PAR LES HYDRURES.
UNE TENTATIVE D'EXPLICATION.

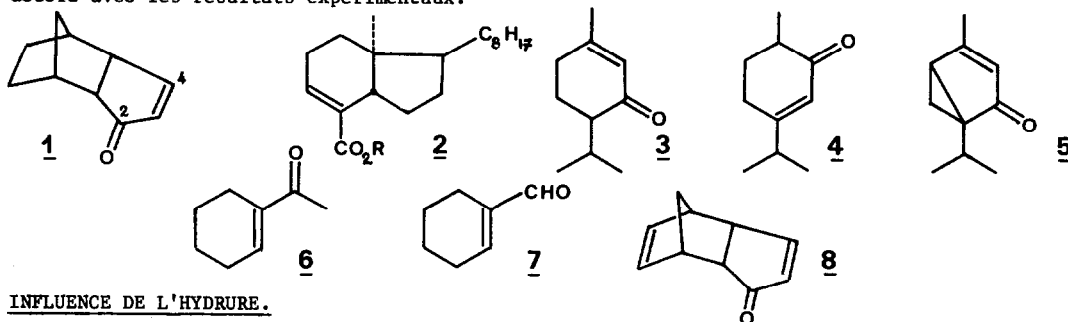
J.Bottin, O.Eisenstein, C.Minot et Nguyễn Trong Anh (*)
Laboratoire de Stéréochimie, Bâtiment 420, Centre d'Orsay,
Université Paris-Sud, 91405 Orsay (France)

(Received in France 15 June 1972; received in UK for publication 19 June 1972)

Nous avons récemment suggéré⁽¹⁾ que le principe de Pearson⁽²⁾ permet d'interpréter l'orientation 1,2 ou 1,4 des additions d'organométalliques, de cyanure de potassium et d'anions conjugués (réaction de Michael) sur les carbonyles conjugués. Le présent article étend cette interprétation aux réductions par les hydrures. Les hypothèses faites⁽³⁾ sont toujours les mêmes :

- 1) Sur le carbonyle conjugué, C-4 est plus mou que C-2 ;
- 2) Plus la liaison X-H est covalente, plus l'hydrure est mou et plus il donne d'addition conjuguée (addition 1,4).

La discussion suivante montre que les conséquences de ces hypothèses sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.



INFLUENCE DE L'HYDRURE.

1°) Comparaison de LiAlH₄ et de ses dérivés. MeO⁻ étant plus dur que H⁻, LiAlH(OMe)₃ doit être plus dur que LAH et donner par conséquent moins de réduction conjuguée. Cette déduction est en accord avec les résultats de Brown et Hess⁽⁴⁾ résumés ci-dessous :

	Cétone <u>1</u>	Cyclopenténone
LAH	uniquement 1,4	14% de 1,2 ; 86% de 1,4
LiAlH(OMe) ₃	42% de 1,2 13% de 1,4	90,5% de 1,2 9,5% de 1,4

t-BuO⁻ étant plus mou que MeO⁻, le pourcentage de réduction conjuguée doit croître en passant de LiAlH(OMe)₃ à LiAlH(O-tBu)₃. C'est bien ce qui a été observé dans un cas⁽⁴⁾. Notons cependant que l'interprétation des résultats obtenus avec ce dernier réactif est souvent délicate, les facteurs stériques pouvant favoriser suivant le cas, soit l'addition 1,2 soit l'addition 1,4.

L'addition d'alcool, qui entraîne le remplacement des hydrogènes de l'hydrure par

des groupes alcoxy, doit favoriser la réduction 1,2 aux dépens de la réduction 1,4. Effectivement, Davidson et al. ⁽⁵⁾ ont trouvé qu'en rajoutant un équivalent d'éthanol lors de la réduction de 2 par LAH, on supprime la formation d'alcool saturé.

2°) Comparaison des borohydrures avec LAH. L'application de la formule de Klopman ⁽⁶⁾ montre que B^+ est plus mou que Al^+ ou Li^+ . Il en résulte que la liaison B-H doit être plus covalente que Al-H ou Li-H ⁽⁷⁾ et par suite, les borohydrures doivent être plus mous que LAH. Un réactif dur (par ex. : H^+ , centre C-2 d'un carbonyle conjugué) sera moins réactif vis à vis des borohydrures que de LAH.

Expérimentalement, il est bien connu que l'eau et les alcools (sources de H^+) sont relativement inertes envers les borohydrures. Sur un carbonyle conjugué, le pourcentage de réduction 1,2 est plus faible avec ces derniers qu'avec LAH. Ainsi, la réduction de la pipéritone 3 par LAH donne 100% d'alcool allylique alors que la réduction par $LiBH_4$ n'en donne que 48,5% ⁽⁸⁾.

3°) Comparaison des borohydrures et de leurs dérivés. Un raisonnement analogue à celui du 1°) permet de prévoir que les alcoxyborohydrures donnent plus d'alcools allyliques que les borohydrures correspondants. Effectivement, la réduction de la cholesténone dans le THF bouillant ⁽⁹⁾ conduit à un rapport (réduction 1,4/réduction 1,2) de 2/98 avec $NaBH(OMe)_3$; de 26/74 avec $NaBH_4$ ⁽¹⁰⁾.

En revanche, l'addition d'amine, qui stoppe la réaction après le transfert du premier H^- et empêche la formation d'alcoxyborohydrures ^(9,11), doit favoriser la réduction conjuguée. Jackson et Zurqiyah ⁽⁹⁾ ont trouvé que dans la réduction de la carvenone 4 par $NaBH_4$, l'addition d'une quantité équimoléculaire de pyridine fait passer le rapport (1,4/1,2) de 64/36 à 100/0. Cette variation n'est pas due à l'apparition dans le milieu réactionnel de pyridine-borine, les auteurs ayant montré dans une expérience de contrôle que son addition ne modifie pas le rapport (1,4/1,2).

Enfin, Li^+ étant plus dur que Na^+ , on peut penser que, par effet symbiotique, $LiBH_4$ est plus dur et donne plus d'addition 1,2 que $NaBH_4$. A notre connaissance, il n'y a pas eu jusqu'ici de comparaison rigoureuse de ces deux réactifs. Notons cependant que Wheeler et Chung ⁽⁸⁾ ont observé des différences assez marquées, qui vont dans le sens de notre prédiction

	Pipéritone <u>3</u>	Umbellulone <u>5</u>
$LiBH_4$ (éther)	48,5% de 1,2	62% de 1,2
	28,5% de 1,4	36% de 1,4
$NaBH_4$ (MeOH-H ₂ O)	22,5% de 1,2	5% de 1,2
	18% de 1,4	78% de 1,4

INFLUENCE DU CARBONYLE CONJUGUE

Toutes choses égales par ailleurs, la réduction conjuguée doit être plus facile pour une cétone que pour un aldéhyde ayant même squelette. Cette déduction ⁽¹⁾ est confirmée par les résultats de Johnson et Rickborn ⁽¹²⁾. Ainsi, dans la réduction par $NaBH_4$, le rapport (1,4/1,2) est de 43/57 pour la méthylvinylcétone, il est seulement de 15/85 pour l'acroléine. Mousseron et al. ⁽¹³⁾ ont aussi constaté que la réduction de la cétone 6 fournit un mélange d'alcools allylique et saturé, alors que celle de l'aldéhyde correspondant 7 ne conduit qu'à l'alcool

allylique.

INFLUENCE DU MODE OPERATOIRE

Au cours de la réaction, les hydrogènes de l'hydrure sont progressivement remplacés par des groupes alcoxy provenant du carbonyle réduit. Le réactif devient donc de plus en plus dur. Cet effet de durcissement est évidemment accru si dans le mélange réactionnel, la concentration en composé carbonylé est supérieure à la concentration en hydrure. On peut donc favoriser la réduction 1,2 de deux façons :

1°) En diminuant la quantité d'hydrure. Effectivement, dans la réduction de 1, le rapport (1,2/1,4) est de 6 si on utilise 0,667 mole de AlH_3 , ce rapport passe à 7,5 si on utilise 0,33 mole de réactif⁽⁴⁾. Dans la réduction de 3 par $NaBH_4$, ce rapport passe de 26/43 à 22,5/18,5 quand la quantité d'hydrure utilisée passe de 3/4 à 1/3⁽⁸⁾. En réduisant la progestérone par une mole de $NaBH_4$, on obtient essentiellement l'alcool allylique. On peut obtenir cependant jusqu'à 60% de produit saturé simplement en doublant la quantité d'hydrure⁽¹⁴⁾.

2°) En versant goutte à goutte l'hydrure dans une solution du composé à réduire (addition "inverse"). La réduction de l'aldéhyde cinnamique par LAH est, à ce point de vue, exemplaire: l'addition normale donne 87% d'alcool saturé, l'addition inverse 90% d'alcool allylique⁽¹⁵⁾. Pour les cétones, l'effet est moins spectaculaire. Dans la réduction de la cyclopentenone par AlH_3 , l'addition normale conduit à 83,8% de 1,2 et 16,2% de 1,4 et l'addition inverse à 90% de 1,2 et 10% de 1,4⁽⁴⁾. La réduction de 8 par LAH⁽¹⁶⁾ fournit respectivement 35% et 26% d'addition 1,4 suivant le mode opératoire⁽¹⁷⁾.

Cette différence de comportement entre aldéhydes et cétones peut se comprendre si on admet, avec Eliel et Haubenstock⁽¹⁸⁾, que les alcoxyaluminohydrures dérivés d'alcools primaires (cas de la réduction des aldéhydes) sont stables tandis que ceux dérivés d'alcools secondaires (réduction des cétones) se dismutent en $LiAl(OR)_4$ et LAH⁽¹⁹⁾. De plus, dans le cas de l'aldéhyde cinnamique, la conjugaison avec le phényle augmente le contrôle frontalier et magnifie encore les effets d'orientation⁽¹⁹⁾.

En combinant l'addition inverse et un défaut de LAH, Mousseron et al.⁽¹³⁾ ont réussi à renverser les proportions d'alcools allylique et saturé provenant de la réduction de 6. Enfin, lors de la réduction du phénylpropiolate de méthyle, pour éviter de toucher à la triple liaison, il est nécessaire, d'après Jorgensen⁽²⁰⁾, de faire l'addition inverse et d'utiliser juste la quantité stoechiométrique de LAH.

Nous remercions M. le Professeur M. Fétizon pour l'intérêt qu'il a apporté à ce travail et le Rapporteur pour d'intéressantes remarques.

- 1^o O.Eisenstein, J.M.Lefour, C.Minot, Nguyễn Trong Anh et G.Soussan, Comptes-rendus Acad.Sciences 274, 1310 (1972)
- 2^o R.G.Pearson, J.Chem.Ed., 45, 581, 643 (1968) ; J.Seyden-Penne, Bull.Soc.Chim.France, 3871(1968)
- 3^o Une justification de ces hypothèses est fournie dans la référence 1
- 4^o H.C.Brown et H.M.Hess, J.Org.Chem., 34, 2206 (1969)
- 5^o R.S.Davidson, W.H.H.Günther, S.M.Waddington-Feather et B.Lythgoe, J.Chem.Soc., 4907 (1964)
- 6^o G.Klopman, J.Am.Chem.Soc., 90, 223 (1968)
- 7^o Ce qui est raisonnable, étant donné que Al et Li sont des métaux et B un métalloïde.
- 8^o J.W.Wheeler et R.H.Chung, J.Org.Chem., 34, 1149 (1969)
- 9^o W.R.Jackson et A.Zurqiyah, J.Chem.Soc., 5280 (1965)
- 10^o En fait, les temps de réaction ne sont pas identiques. Il paraît cependant peu probable que le plus grand pourcentage de produit 1,4 obtenu avec NaBH₄ soit dû uniquement à un temps de réaction plus prolongé. En effet, les auteurs ont montré d'une part, que les réductions dans le THF, le diglyme et l'isopropanol donnent le même rapport (1,4/1,2) et d'autre part, que dans l'isopropanol et le diglyme, les alcools allyliques sont stables vis à vis d'un excès de NaBH₄.
- 11^o W.M.Jones et H.E.Wise, J.Am.Chem.Soc., 84, 997 (1962)
- 12^o M.R.Johnson et B.Rickborn, J.Org.Chem., 35, 1041 (1970)
- 13^o M.Mousseron, R.Jacquier, M.Mousseron-Canet et R.Zagdoun, Bull.Soc.Chim.France, 1042(1952)
- 14^o D.Kupfer, Tetrahedron, 15, 193 (1961)
- 15^o F.A.Hochstein et W.G.Brown, J.Am.Chem.Soc., 70, 3484 (1948)
- 16^o W.L.Dilling et R.A.Plepys, J.Org.Chem., 35, 2971 (1970)
- 17^o Lors de l'addition inverse, les auteurs ont utilisé une quantité plus faible de LAH (0,079 M contre 0,087 M). La variation en produit d'addition 1,4, due au mode d'addition normale ou inverse, est donc en réalité inférieure à 9%.
- 18^o H.Haubenstock et E.L.Eliel, J.Am.Chem.Soc., 84, 2363 (1962)
- 19^o Nous remercions vivement le Rapporteur d'avoir attiré notre attention sur ce point.
- 20^o M.J.Jorgensen, Tetrahedron Letters, 559 (1962)