

PARTICIPATION D'ENTITES REDUCTRICES INTERMEDIAIRES A LA REDUCTION
D' α -AMINOCYCLANONES

C. BENARD, Mlle M.T. MAURETTE et A. LATTES ⁺

Laboratoire des Composés Azotés Polyfonctionnels - E.R.A. n° 264
Université Paul Sabatier - 31077 TOULOUSE CEDEX (FRANCE)

(Received in France 7 June 1973; received in UK for publication 12 June 1973)

Dans une précédente note (1) nous avons signalé que l'entrée cis de l'hydrure lors des réductions des N,N-diméthylamino-2 et N,N-dipropylamino-2 cyclohexanones par NaBH₄ et LiAlH₄ est favorisée lorsque le réducteur est en excès.

Afin de confirmer, et éventuellement de généraliser ces résultats, nous avons repris cette étude à l'aide de deux cétones d'encombrement voisin : la N,N-diméthylamino-2 et l'isopropyl-2 cyclohexanone, pour diverses valeurs du rapport r du nombre de moles de réducteur au nombre de moles de cétone. La proportion d'entrée trans en fonction de r est représentée par les courbes de la figure 1 (2).

Ces courbes montrent que, lors des réductions que nous avons effectuées, la proportion d'entrée trans du réducteur décroît lorsque r augmente dans un intervalle compris entre 0,25 et 1 à 2,5 suivant les cas, et garde ensuite une valeur sensiblement constante. De façon curieuse, la réduction de l'isopropyl-2 cyclohexanone par NaAlH₄ dans le THF montre le phénomène inverse, avec toutefois une intensité moindre. Cette exception mise à part, ce phénomène suggère fortement la participation à la réaction d'entités réductrices du type M(RO)_nAlH_(4-n) ou M(RO)_nBH_(4-n). En effet tant que l'hydrure n'est pas en excès, plus d'un hydrogène doit être utilisé à partir de chaque molécule de réactif, ce qui suppose l'intervention des complexes indiquées ci-dessus (4,5). Leur taille importante justifierait alors l'accroissement de la proportion de l'entrée trans observé.

Jusqu'alors, la participation de telles entités réactionnelles était fortement mise en doute par de nombreux auteurs, surtout lorsque R est un groupement secondaire (6,7,8). Pourtant les récents travaux de Rickborn (9) ont montré une diminution de l'attaque cis en fonction de l'avancement de la réaction de réduction de la méthyl-2 cyclohexanone par NaBH₄. Ce résultat est en accord avec les nôtres puisque, lorsque la réaction commence, le réducteur est en excès. Son interprétation vient d'être précisée par Wuesthoff (10) qui a mis en évidence le rôle important joué par l'entité réactionnelle (RO)₃BH⁻ sur le cours stérique de la réaction de réduction de la cis diméthyl-3,5 cyclohexanone par NaBH₄.

Nous avons essayé de confirmer nos observations en réduisant les deux cétones étudiées par le bis (méthoxy-2 éthoxy) aluminohydrure de sodium (Redal), réducteur du même type, connu pour sa stabilité (11). Ce réducteur encombrant aurait dû favoriser largement l'entrée trans de l'hydrure par rapport à celle observée avec NaAlH₄. Or, si c'est bien ce que nous avons obtenu avec l'isopropyl-2 cyclohexanone (35% au lieu de 30%), la N,N-diméthylamino-2 cyclohexanone conduit au résultat inverse (40% au lieu de 55%). Une explication à cette anomalie pourrait résider

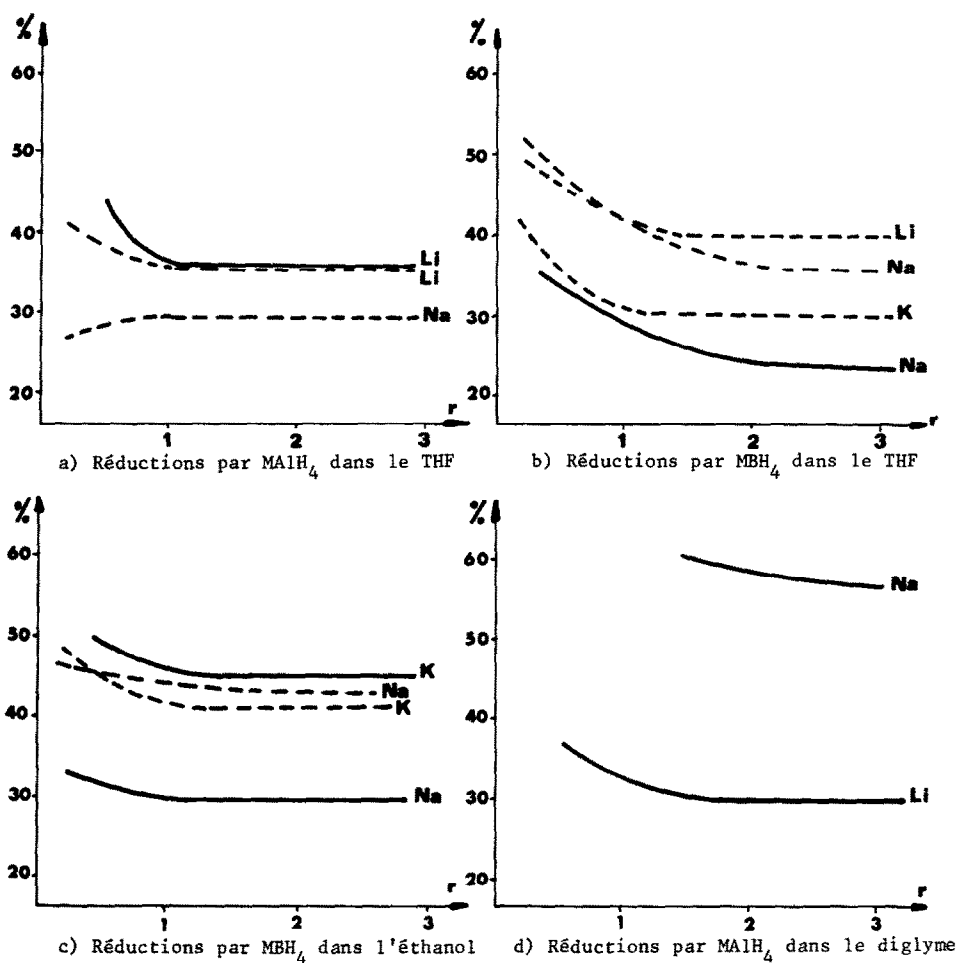


Fig. 1 - Proportion d'entrée trans du réducteur en fonction de r .
 Les résultats relatifs à la N,N -diméthylamino-2 cyclohexanone
 sont figurés en trait plein et ceux relatifs à l'isopropyl-2
 cyclohexanone par des tirets. La précision des mesures peut
 être évaluée à 2 à 3%.

dans la formation d'un complexe entre l'azote de l'aminocétone et l'aluminium suivie d'une réduction intramoléculaire selon House (12) et Yamada (13). Dans ces modèles l'entrée cis est favorisée par suite de l'interaction stérique avec les hydrogènes axiaux en 2 et 6. Signalons également que ce réducteur a été utilisé en solution benzénique commerciale et qu'un effet de solvant a pu perturber nos résultats.

Le Redal étant préparé à partir d'alcools de nature différente des aminoalcools formés dans les réductions, les entités réductrices intermédiaires sont elles-mêmes différentes. Afin de nous rapprocher le plus possible des conditions d'une réduction par étapes successives, nous avons modifié préalablement le réducteur en additionnant à LiAlH_4 des quantités variables, mais connues, de l' aminoalcool que produit la réaction. Les résultats que nous avons obtenus sont rapportés ci-dessous (tableau I).

Additif	moles additif moles LiAlH_4	Structure supposée du réducteur initial	r	% entrée trans ⁺
néant (LiAlH_4 seul)		LiAlH_4	1	37
aminoalcool trans pur	1/1	$\text{Li}(\text{RO})\text{AlH}_3$	4/3	46
"	2/1	$\text{Li}(\text{RO})_2\text{AlH}_2$	2	64
70% trans + 30% cis	2/1	$\text{Li}(\text{RO})_2\text{AlH}_2$	2	62

Tableau I - Réduction de la N,N-diméthylamino-2 cyclohexanone par LiAlH_4 en présence de N,N-diméthylamino-2 cyclohexanol, en proportions diverses dans le THF.

+ En présence d'une relativement grande quantité d' aminoalcool introduit préalablement dans le milieu, le dosage des diastéréoisomères formés par la réaction perd beaucoup de sa précision. L'erreur relative peut alors largement atteindre 5%.

Ces résultats confirment nettement nos hypothèses puisque l'entrée trans est alors fortement favorisée lorsque la stoechiométrie de la réaction est propice à la formation d'entités réductrices les plus encombrantes.

REFERENCES

- 1) - C. BENARD, M.T. MAURETTE et A. LATTES, *Comptes Rendus*, 273(C), 426 (1971)
- 2) - Nous avons également réduit l'aminocétone par NaAlH_4 , LiBH_4 et KBH_4 dans le THF ainsi que LiBH_4 dans l'alcool. Malheureusement, ces réactions ont toujours été incomplètes aux faibles valeurs de r et nous n'avons pas réussi à doser les aminoalcools diastéréoisomères formés, en présence de l'aminocétone résiduelle. C'est pourquoi nous n'avons pas donné les courbes correspondantes qui sont amputées de la partie proche de l'origine qui nous intéresse seule ici. Nous rapportons par ailleurs ces résultats (réf. 3) en commentant l'ensemble des effets de cation mis en évidence:
- 3) - C. BENARD, M.T. MAURETTE et A. LATTES, *Tetrahedron Letters*, sous presse
- 4) - D.J. CRAM et E.D. GREENE, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 6005 (1953)
- 5) - W.M. JONES et H.E. WISE, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 997 (1962)
- 6) - H. HAUBENSTOCK et E.L. ELIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2363 (1962)

- 7) - E.L. ELIEL et H. HAUBENSTOCK, Abstracts of Papers at A.C.S. Meeting, Washington 1962, 11-0
- 8) - S.R. LANDOR et J.P. REGAN, J. Chem. Soc. (C), 1159 (1967)
- 9) - B. RICKBORN et M.T. WUESTHOFF, J. Am. Chem. Soc., 92, 6894 (1970)
- 10) - M.T. WUESTHOFF, Tetrahedron, 29, 791 (1973)
- 11) - V. VAZANT, M. CAPKA, M. CERNY, V. CHVALOVSKY, K. KOCHLOEFL, M. KRAUS et J. MALEK, Tetrahedron Letters, 3303 (1968)
- 12) - H.O. HOUSE, H.C. MULLER, C.G. PITT et P.P. WICKHAM, J. Org. Chem., 28, 2407 (1962)
- 13) - S. YAMADA et K. KOGA, Tetrahedron Letters, 1711 (1967)