

REDUCTION PAR  $\text{NaBH}_4$  ET  $\text{NaBD}_4$  D'INDANONES-1 CHROME TRICARBONYLE SUBSTITUEES  
EN ENDO. ANALYSES STRUCTURALES R-X ET POSITION DE L'ETAT DE TRANSITION

par B. CARO\*, E. GENTRIC\*, D. GRANDJEAN\* et G. JAOUEN\*

\* "Stéréochimie des Eléments de Transition", Laboratoire de Chimie des Organométalliques,  
E.R.A. C.N.R.S. 477

\* Laboratoire de Cristallographie, L.A. C.N.R.S. 254  
Université de Rennes, 35042 Rennes (France)

Le mécanisme de réactions aussi importantes et simples d'apparence que la réduction de cétones en alcools à l'aide d'hydrures métalliques continue, malgré des progrès récents, de provoquer un certain nombre d'interrogations fondamentales<sup>1</sup>. Si l'on considère, par exemple, le cas du mode d'action du borohydrure de sodium, qui demeure l'un des nucléophiles de ce genre les mieux connus, on note quelques certitudes ponctuelles au niveau de la cinétique (ordre de la réaction, étape lente<sup>2</sup>) et de la réactivité (influence du cation<sup>3</sup> et du solvant<sup>4</sup>) associées à une incertitude profonde sur un point essentiel de cette réaction, à savoir celui de la géométrie de l'état de transition et en particulier l'importance du transfert d'hydrure à ce niveau. En effet, cette question a engendré des prises de position contradictoires au cours de ces dernières années<sup>5</sup>. Une analyse de ces résultats fait apparaître un débat relatif à la réalité de l'hypothèse d'un état de transition immuablement proche des réactifs ou au contraire situé du côté des produits ou bien même à position variable en fonction de facteurs internes à la réaction<sup>6</sup>. Le choix de bons substrats modèles, à la fois pour des études cinétiques et cristallographiques, conditionne la possibilité d'apporter un nouvel élément de réponse indiscutable à cette interrogation. Les indanones chrome tricarbonyle conjuguent les avantages d'une attaque par  $\text{NaBH}_4$  toujours stéréospécifique en exo<sup>7</sup> au bon pouvoir cryogène du groupe  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ .

Nous présentons ici l'étude cinétique, associée à l'analyse structurale d'un couple de produits diastéréoisomères clés, de la réduction par  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{NaBD}_4$  dans l'alcool isopropylique d'une série d'indanones chrome tricarbonyle  $\alpha$ - et  $\beta$ - substituées par des groupes alkyles en position "endo". Cette sélection de substrats offre la possibilité de préciser l'influence sur l'effet isotopique de substituants opposés au sens de l'attaque et qui, de ce fait, interféreraient non pas au niveau de l'approche du réactif mais lors du développement de la réaction. Tandis que les données cristallographiques obtenues sur les indanols permettent de mieux évaluer les diverses interactions au sein de ces produits.

Les constantes de vitesse, déterminées par UV à 22°C selon la méthode déjà décrite<sup>8</sup> figurent au tableau I. Il apparaît, à la lecture de ce tableau, que l'effet isotopique ( $k_H/k_D$ ) présente une valeur, directe ou légèrement inverse, proche de l'unité pour la réduction des cétones 1, 2, 3 substituées en  $\beta$ . Cet état de fait est compatible avec un transfert d'hydrure important dans l'état de transition<sup>9</sup>. Il rejoint, et confirme, certaines conclusions que nous avons avancées pour des cétones peu encombrées autour du centre réactionnel<sup>11</sup>. Par contre, il convient de remarquer la mesure de  $k_H/k_D$  (importante et directe) pour 4, 5, 6, car elle ne

saurait relever de la même interprétation. Elle révèle l'importance, méconnue généralement, sur le déroulement de la réaction d'un substituant  $\alpha$ -alkyle situé en "trans" du sens d'attaque. Ce résultat s'interprète, sur la base de prédictions théoriques<sup>10</sup>, par l'occurrence d'un état de transition alors plus symétrique, et donc plus précoce, que dans 1, 2 ou 3. La diminution sensible de la constante de vitesse, contrôlée par l'enthalpie d'activation<sup>6d</sup>, lorsqu'on passe de 4 à 5 puis 6 signifie que le maximum d'interaction sur le chemin réactionnel est dû en grande partie à un accroissement, consécutif à l'encombrement croissant du substituant alkyle, de l'interaction entre les groupes C—O (en évolution) et C—R.

Tableau I

	Cétone	$k_H$ mole <sup>-1</sup> minute <sup>-1</sup>	$k_D$ mole <sup>-1</sup> minute <sup>-1</sup>	$k_H/k_D$
<u>1</u>	$R_2 = H$ ; $R_1 = CH_3$	17,7	17	1,04
<u>2</u>	$R_2 = H$ ; $R_1 = C_2H_5$	15,6	18,6	0,84
<u>3</u>	$R_2 = H$ ; $R_1 = CH(CH_3)_2$	20,48	22	0,93
<u>4</u>	$R_1 = H$ ; $R_2 = CH_3$	3,44	1,26	2,73
<u>5</u>	$R_1 = H$ ; $R_2 = C_2H_5$	2,02	0,87	2,32
<u>6</u>	$R_1 = H$ ; $R_2 = CH(CH_3)_2$	0,56	0,202	2,77

Il était, dès lors, intéressant de tenter de mieux cerner la valeur et la nature de cette interaction. A cet effet, la structure RX de l'"endo"  $\alpha$ -méthyl indanol-1 chrome tricarbonyle a été enregistrée. Quelques éléments de cette structure figurent au schéma 2, les détails complets feront l'objet d'une publication ultérieure<sup>12</sup>. Pour ce qui nous concerne ici, il y a lieu de noter que le méthyle occupe dans le solide une position quasi-axiale. Ceci autorise à exclure, dans l'hypothèse où l'extrapolation à la solution est justifiée, un chemin réactionnel dans lequel il y aurait éclipse totale des liaisons C—O et C—CH<sub>3</sub>. Sans préjuger de la valeur réelle de l'angle dièdre C—O, C—CH<sub>3</sub> dans l'état de transition, la situation pourrait y être comparable à celle existant dans l'indanol du schéma 2. En ce dernier cas, l'angle trouvé (31°12') associé à une distance oxygène-carbone (du méthyle) de 2,72 Å, est l'indice d'une interaction très nette entre les groupements OH et CH<sub>3</sub>. La possibilité, ainsi démontrée, d'une interaction à ce niveau, conforte l'interprétation des données cinétiques du tableau.

A titre de comparaison, l'analyse structurale RX de l'indanol Cr(CO)<sub>3</sub> diastéréoisomère du précédent, méthyle en "exo", a été effectuée. Le schéma 4 permet de constater des différences significatives au niveau de la conformation des substituants et de leur interaction qui est nettement diminuée. En effet, le groupe méthyle occupe ici une position pseudo équatoriale, l'angle dièdre est plus ouvert (79°43') et la distance oxygène-carbone du méthyle est allongée à 3,21 Å. Il est bien sûr délicat de comparer l'énergie de deux états de transition dans lesquels le transfert d'hydrure n'est pas identique, pourtant la différence d'interaction mise ici en évidence pourrait suffire pour rendre compte de la vitesse de réduction plus grande, de l'isomère cétonique "exo" substitué ("exo"  $\alpha$ -méthyl indanone Cr(CO)<sub>3</sub> :  $k_H = 4,08$  mole<sup>-1</sup> minute<sup>-1</sup> ;  $k_H/k_D = 0,86$ ).

Devant l'apport de l'outil structural, curieusement peu développé jusqu'ici dans ce genre de problème, les indanones Cr(CO)<sub>3</sub> correspondantes devront être étudiées en complément du présent travail. Pourtant, d'ores et déjà, il nous a permis d'étayer les données cinétiques de façon non ambiguë en renforçant l'hypothèse d'un déplacement de l'état de transition d'une

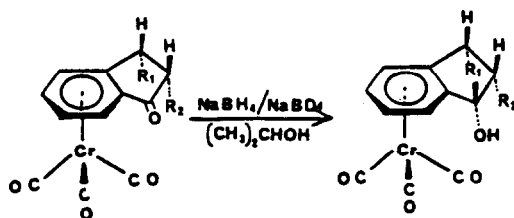


Schéma 1

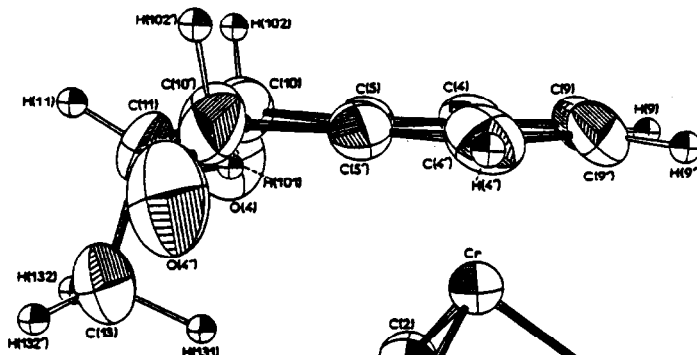


Schéma 2

$C_{13}O_4H_{12}Cr$  endo  
 Pbcma  $a = 17,845(9)$ ,  $b = 6,585(2)$ ,  
 $c = 10,607(3)$ .  
 $R = 0,072$  pour 1484 réflexions.  
 $\langle Cr-C(CO) \rangle = 1,835(4)$  ;  
 $Cr-cycle = 1,720(3)$  ;  
 $\langle Cr-C(cycle) \rangle = 2,221(3)$  ;  
 $\langle C-C(cycle) \rangle = 1,404(3)$ .

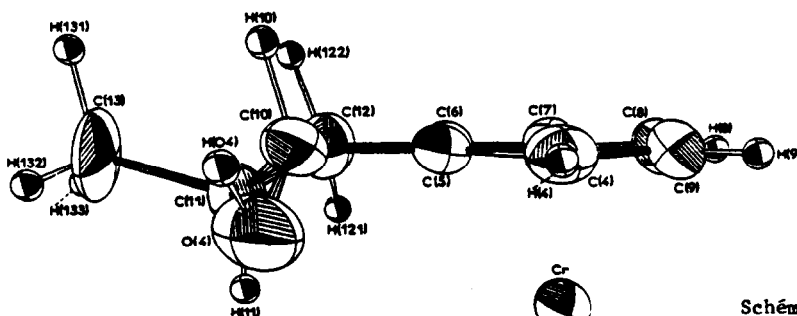


Schéma 4

$C_{13}O_4H_{12}Cr$  exo  
 Pbcma  $a = 12,892(3)$ ,  $b = 12,639(4)$ ,  
 $c = 15,273(3)$ .  
 $R = 0,058$  pour 1617 réflexions.  
 $\langle Cr-C(CO) \rangle = 1,824(5)$  ;  
 $Cr-cycle = 1,714(1)$  ;  
 $\langle Cr-C(cycle) \rangle = 2,213(5)$  ;  
 $\langle C-C(cycle) \rangle = 1,401(6)$ .

position extrême (proche des produits) à une situation plus médiane sur le chemin réactionnel en fonction de substituants en  $\alpha$  "trans" au sens de l'attaque du réactif. Ce facteur devra désormais être pris en compte, parmi d'autres, pour l'interprétation des phénomènes d'induction asymétrique lors de la réduction de cétones<sup>15</sup>.

### Bibliographie et renvois

1. Pour une bibliographie exhaustive jusqu'en 1969, voir : J.D. MORRISON and H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New-Jersey, 1971, 84-132.
2. H.C. BROWN, O.H. WHELLER et K. ICHIKAWA, *Tetrahedron*, 214 (1957).
3. a) J.L. PIERRE et H. HANDEL, *Tetrahedron Letters*, 2317 (1974).  
b) H. HANDEL et J.L. PIERRE, *Tetrahedron Letters*, 741 (1976).  
c) H. HANDEL et J.L. PIERRE, *Tetrahedron Letters*, 2029 (1976).
4. a) B. RICKBORN et M. WUESTHOFF, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6894 (1970).  
b) D.C. WIEGFELD et F.W. GOWLAND, *Tetrahedron Letters*, 3373 (1976).
5. Pour quelques exemples significatifs d'une interprétation diversifiée des phénomènes d'effets isotopiques, voir :  
a) P. GENESTE et G. LAMATY, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 669 (1968).  
b) P. LAZLO et Z. WELWART, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2412 (1966).  
c) E.A. HILL et S.A. MILOVEVICH, *Tetrahedron Letters*, 3013 (1976).  
d) E.C. ASHBY et J.R. BOONE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 5524 (1976).  
e) D.C. WIEGFELD et D.J. PELCH, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1157 (1970).  
f) D.C. WIEGFELD, D.J. PELCH, R.F. POTTIE et R. SANDER, *J.A.C.S.*, 97, 897 (1975).  
g) E.A. HALEVI, *Prog. Phys. Org. Chem.*, Interscience Publishers, New-York (1963), vol. 1, p. 214-216.
6. Pour une mise en situation récente de ces différents aspects, cf. par exemple  
a) J. HUET, Y. MARONI-BARNANO, NGUYEN TRONG ANH et J. SEYDEN-PENNE, *Tetrahedron Letters*, 159 (1976) et références citées.  
b) P. GENESTE, G. LAMATY et J.P. ROQUE, *Tetrahedron Letters*, 5007 (1970).  
c) A. CALVET et J. LEVISALLES, *Tetrahedron Letters*, 2157 (1972).  
d) B. CARO et G. JAUQUEN, *Tetrahedron Letters*, 3539 (1974).
7. B. CARO et G. JAUQUEN, *Tetrahedron Letters*, 1229 (1974).
8. B. CARO et G. JAUQUEN, *Tetrahedron Letters*, 2061 (1974).
9. D'après plusieurs études théoriques<sup>10</sup>, un état de transition symétrique donnera un effet isotopique "maximum" tandis qu'un état de transition moins symétrique, soit proche des produits ou des réactifs, donnera un effet isotopique faible (plus proche de l'unité).
10. a) F.H. WESTHEIMER, *Chem. Rev.*, 265 (1961).  
b) J. BIGELEISEN, *Pure Appl. Chem.*, 217 (1964).  
c) K.B. WIBERG, *Chem. Rev.*, 713 (1955).
11. B. CARO et G. JAUQUEN, *J.C.S. Chem. Comm.*, 655 (1976).
12. E. GENTRIC, D. GRANDJEAN et G. LE BORGNE, à paraître.
13. Bien que plusieurs géométries d'état de transition soient envisageables<sup>4b</sup>, celui à 6 centres proposé par HOUSE<sup>14</sup> demeure, comme nous l'avons déjà signalé<sup>6d</sup>, l'un des plus probables.
14. H.O. HOUSE "Modern Synthetic Reactions" (4e édition), W.A. BENJAMIN, Inc. (1972) p. 45 et sq.
15. Il a été récemment rapporté, dans le cas de la réduction de cétones cycliques rigides avec  $\text{LiAlH}_4$ , qu'un effet inductif anisotropique des groupes alkyles pouvait être considéré (M. CHEREST, H. FELKIN, P. TACHEAU, J. JACQUES et D. VARECH, *J.C.S. Chem. Comm.*, 372 (1977)). Cette influence ne paraît pas déterminante dans les exemples étudiés ici et toute tentative de corrélation des données cinétiques en fonction des  $\sigma^*$  de TAFT est inopérante.

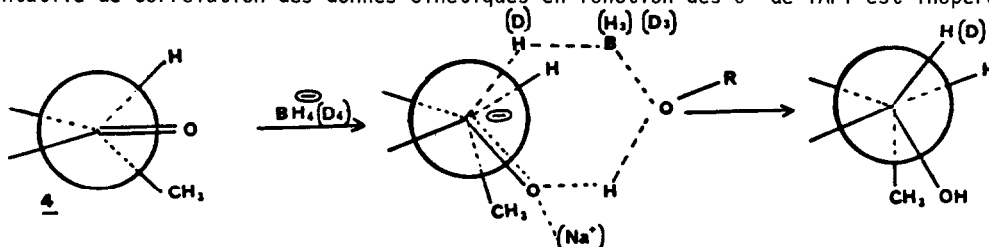


Schéma 3. Etat de transition dans la réduction de la cétone 4 par  $\text{NaBH}_4$  et  $\text{NaBD}_4$ <sup>13</sup>.

(Received in France 3 April 1978; received in UK for publication 16 June 1978)