

COORDINATION ET SELECTIVITE DANS LES REDUCTIONS DES AMINO-2 CYCLOPENTANONES

M. T. MAURETTE, C. BENARD et A. LATTES*

Laboratoire des Composés azotés polyfonctionnels, E.R.A. n° 264, Université Paul Sabatier,
118 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

(Received in France 25 April 1974; Received in the UK for publication 20 May 1974)

Résumé—A l'inverse des réactions de réduction des amino-2 cyclohexanones, celles des amino-2 cyclopentanones conduisent à une entrée trans préférentielle de l'hydrogène. Un effet de cation est également observé, mais celui-ci est parfois opposé dans les deux groupes et est lié au sens de la stéréochimie de la réduction. Une hypothèse est avancée à partir de deux chemins réactionnels compétitifs impliquant soit un intermédiaire cyclique soit un état de transition dipolaire.

Abstract—Contrary to reduction of amino-2 cyclohexanones, those for amino-2 cyclopentanones proceed via preferential trans attack of the hydrogen atom. A cation effect is also observed, but this effect is opposite for the two sets of compounds, and depends on the reduction stereochemistry. An interpretation is suggested with two competitive paths, implying either a cyclic intermediate, or a dipolar transition state.

Nous avons, dans un précédent mémoire,¹ étudié l'induction asymétrique due au groupe amino lors de la réduction par les hydrures complexes de N,N-alkylamino-2 cyclohexanones. Nous avons pu montrer que, par rapport aux cyclohexanones α -substituées par un groupe alkyle d'encombrement voisin, la présence de l'hétéroatome facilite l'entrée cis du réactif. Le rôle du cation qui accompagne l'hydruire a également été mis en évidence: le lithium conduit à une stéréosélectivité plus élevée que le sodium.

Ces résultats nous ont alors conduit à postuler la compétition entre les deux mécanismes suivants: (a) formation d'un complexe cyclique dans lequel l'élément central du réducteur et le cation sont coordonnés respectivement à l'azote (en conformation quasi-équatoriale) et à l'oxygène du carbonyle. Réduction, ensuite, par un processus intramoléculaire orienté sélectivement sur la face axiale du site réactionnel par les interactions de torsion² qui gênent l'attaque équatoriale (Schéma 1).

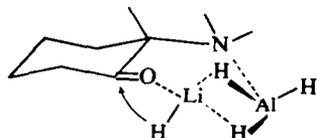


SCHÉMA 1

(b) attaque directe de l'hydruire sur le carbonyle, dont l'orientation trans par rapport au substituant est justifiée à la fois par les facteurs stériques et polaires.

Dans cette hypothèse, la stéréochimie globale observée montre que le premier processus est favorisé pour les N,N-dialkylamino-2 cyclohexanones, ce qui nous semble résulter pour une grande part, de l'augmentation de la réactivité du réducteur lorsqu'il est complexé.³

RESULTATS

Le travail que nous rapportons ici vise à tester la validité de ce modèle vis-à-vis des réductions des N,N-dialkylamino-2 cyclopentanones. Les résultats que nous avons obtenus (Tableau 1) avec les N,N-diméthylamino-2 et pipéridino-2 cyclopentanones montrent que la stéréosélectivité de ces réductions est généralement inverse de celle que nous avons observée avec leurs homologues cyclohexaniques: l'entrée trans du réactif est en effet sensiblement favorisée ici.

Une telle inversion de stéréochimie constitue un phénomène nouveau: pour bien le mettre en évidence, nous avons résumé dans le Tableau 2 l'orientation générale des entrées nucléophiles des magnésiens et des hydrures sur les cyclohexanones et cyclopentanones substituées en α par un groupe alkyle, méthoxyle ou N,N-dialkylamino. On voit que si l'entrée du magnésien est toujours trans, l'entrée de l'hydruire est cis sur les deux cétones alkylées mais trans sur les deux cétones méthoxylées. Ce dernier résultat a été interprété sur la base de répulsions électrostatiques. De manière curieuse, l'entrée de l'hydruire sur les aminocyclohexanones est cis en série cyclohexanique mais trans en série cyclopentanique.

Dans le cadre de l'hypothèse que nous avons

Tableau 1. Proportions d'entrée trans du réducteur

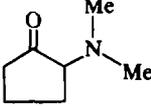
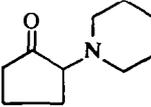
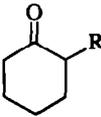
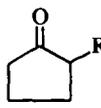
cétone et réducteur										
	LiAlH ₄	NaAlH ₄	LiBH ₄	NaBH ₄	KBH ₄	LiAlH ₄	NaAlH ₄	LiBH ₄	NaBH ₄	KBH ₄
THF	80	70	79	79	68	58	70	75	78	56
Ethanol			75	53	42			84	60	67
Acétonitrile			60	62	63			66	70	65

Tableau 2. Orientation des attaques nucléophiles par rapport au substituant

substrat						
	R =			R =		
nucléophile	Alkyle	Méthoxyle	Dialkylamino	Alkyle	Méthoxyle	Dialkylamino
R' de R'MgX	trans ⁽⁴⁾	trans ⁽⁵⁾	trans ⁽⁶⁾	trans ⁽⁸⁾	trans ⁽⁷⁾	
H de LiAlH ₄	cis ⁽⁴⁾	trans ⁽⁵⁾	cis ⁽¹¹⁾	cis ⁽⁹⁾	trans ⁽⁷⁾	trans

*La stéréochimie peut être inversée si R est assez volumineux (tBu).

formulée précédemment de la compétition entre un intermédiaire cyclique favorisant l'entrée cis intramoléculaire du réactif et un état de transition dipolaire conduisant à son entrée trans intermoléculaire, nous devons conclure de manière empirique, que le second processus est favorisé en série cyclopentanique.

Nous pensons que la géométrie du substrat peut en être, au moins indirectement, la cause. En effet, les amino-2 cyclopentanones sont conformationnellement plus homogènes que les amino-2 cyclohexanones correspondantes: les amino-2 cyclohexanones sont telles que la géométrie relative du groupe amino par rapport au plan du carbonyle peut, au moins en théorie, varier à l'intérieur d'un domaine beaucoup plus important que pour les amino-2 cyclopentanones. Il existe, plus spécialement, une conformation particulière du cyclohexane telle que le groupe amino est presque dans le plan du carbonyle. C'est celle que nous avons précédemment adoptée pour réaliser le complexe cyclique. Aucune torsion du cyclopentane ne permet d'envisager que le substituant se rapproche ainsi du site réactionnel. Plus précisément, si l'on se réfère à un modèle moléculaire, on voit que l'angle dièdre formé par les plans des liaisons C₁-C₂-N et C₂-C₁-O ne peut guère s'écarter de la valeur 60° théoriquement prévisible.

Une première explication de nos résultats pourrait être trouvée là, si l'on admet que cette

conformation du substrat est défavorable à l'établissement du complexe cyclique. Il nous semble pourtant que cela n'est pas une raison suffisante pour justifier cet empêchement et qu'il soit nécessaire d'invoquer également la réactivité du complexe vis-à-vis de la réduction intramoléculaire. On constate en effet sur des modèles moléculaires que lorsque l'on écarte le substituant du carbonyle il en découle une déformation du cycle du complexe qui éloigne conjointement l'hydrogène réducteur du carbone sp² (Schéma 2). La réduction intramoléculaire, qui, seule, peut être favorable à l'entrée cis du réactif, est donc cinétiquement défavorisée au profit du processus intermoléculaire.

Dans ces conditions, l'entrée cis est normalement défavorisée par les interactions électrostatiques et stériques. Ces dernières sont d'ailleurs vraisemblablement accrues par la complexation de l'hydrure sur le groupe amino comme l'a récemment montré Senda⁹ (Schéma 3).

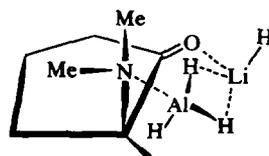


SCHÉMA 2

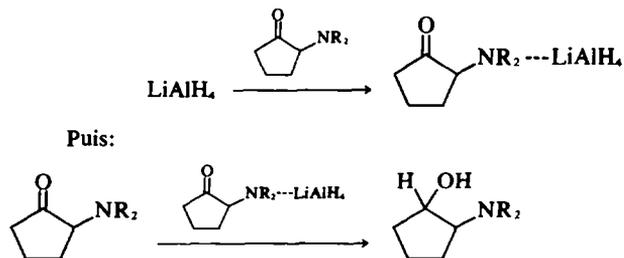


SCHÉMA 3

Effet de Cation

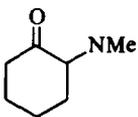
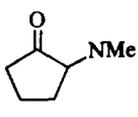
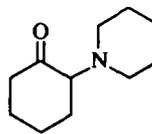
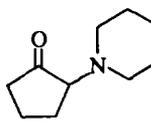
Les résultats que nous avons rapportés dans le Tableau 1 montrent que, comme en série cyclohexanique, la stéréochimie de ces réductions est étroitement dépendante de la nature du cation qui accompagne l'hydrure. Afin de faire apparaître plus clairement l'effet observé, nous avons porté dans le Tableau 3 les variations Δ des proportions des entrées trans des réducteurs en fonction de la nature du cation, en rappelant les résultats relatifs aux réductions des homologues cyclohexaniques.

Les effets observés avec les borohydrures sont relativement faibles dans le THF et quasiment nuls dans l'acétonitrile.

stéréochimie des réductions par LiAlH_4 , dans le THF, nous pouvons observer que l'accroissement de la proportion de l'entrée trans dû au remplacement de LiAlH_4 par NaAlH_4 est d'autant plus intense que la réduction par LiAlH_4 conduit à davantage d'entrée cis.

Pour mieux le montrer, nous avons représenté l'allure de ce phénomène sur les schémas 4 et 5 relatifs respectivement aux aluminohydrures et aux borohydrures; sur ces graphiques, nous avons porté en ordonnées les variations Δ de la proportion de l'entrée trans du réducteur lorsqu'on remplace Li^+ par Na^+ , en regard de la proportion de l'entrée trans observée avec le même réducteur accompagné de

Tableau 3. Evolution des proportions Δ des entrées trans des réducteurs en fonction du cation qui les accompagne

				
$\text{LiAlH}_4 \rightarrow \text{NaAlH}_4$	{ THF 35 \nearrow 55	{ 80 \searrow 70	25 \nearrow 62	58 \nearrow 70
$\text{LiBH}_4 \rightarrow \text{NaBH}_4 \rightarrow \text{KBH}_4$	{ THF 22 \rightarrow 25 \rightarrow 26	{ 79 \rightarrow 79 \searrow 68		75 \rightarrow 78 \searrow 56
	{ éthanol 23 \nearrow 30 \nearrow 41	{ 75 \searrow 53 \searrow 42		84° \searrow 60° \nearrow 67°
	{ acétonitrile 25 \rightarrow 25	{ 60 \rightarrow 62 \rightarrow 63		66 \rightarrow 70 \rightarrow 65

* La difficulté du dosage chromatographique des diastéréoisomères obtenus explique certainement pour une large part l'anomalie apparente que présentent ces résultats: la précision des dosages n'est en effet certainement pas inférieure à 5%.

Par contre une tendance extrêmement nette apparaît lorsque la réaction est conduite avec les aluminohydrures dans le THF ou les borohydrures dans l'éthanol: dans les deux cas, prendre un cation alcalin de numéro atomique plus élevé entraîne une augmentation de la proportion de l'entrée trans en série cyclohexanique et au contraire sa diminution en série cyclopentanique.* Ce résultat curieux suggère que l'effet de cation est lié en signe et en intensité au sens de la stéréochimie de la réduction.

Si nous prenons comme référence la

Li^+ , et ceci pour les différents substrats que nous avons étudiés. (Les droites que nous avons tracées ne visent qu'à matérialiser le sens du phénomène; elles n'ont, bien entendu, aucune signification physique).

La corrélation que nous mettons ainsi en évidence semble montrer que les deux chemins réactionnels dont nous avons postulé la concurrence sont tous les deux soumis à un effet de cation, mais qui s'exerce en sens inverse: (a) dans le cas de l'intermédiaire cyclique, la stabilité du complexe est d'autant plus grande que le cation montre plus d'affinité pour le carbonyle, et donc qu'il est plus dur; l'entrée cis que cet intermédiaire provoque préférentiellement est donc plutôt favorisée par Li que par Na; (b) l'état de transition dipolaire qui

*Remarquons que pour des variations trop importantes (cas du dérivé pipéridinique) l'effet est simplement tamponné; il varie dans le même sens mais avec une intensité moindre.

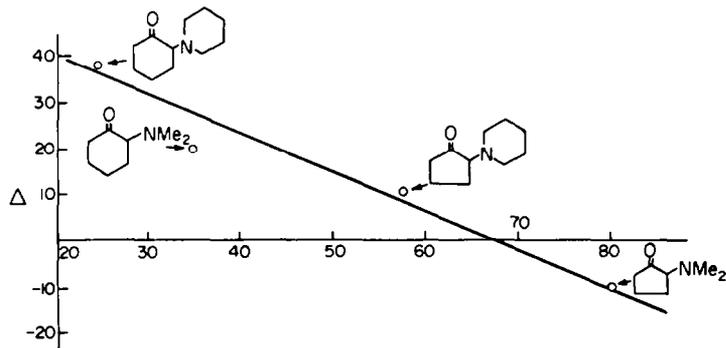


SCHÉMA 4. Variation Δ de la proportion d'entrée trans du réducteur lorsque l'on remplace LiAlH_4 par NaAlH_4 , en fonction de la proportion de l'entrée trans observée avec LiAlH_4 (dans le THF)

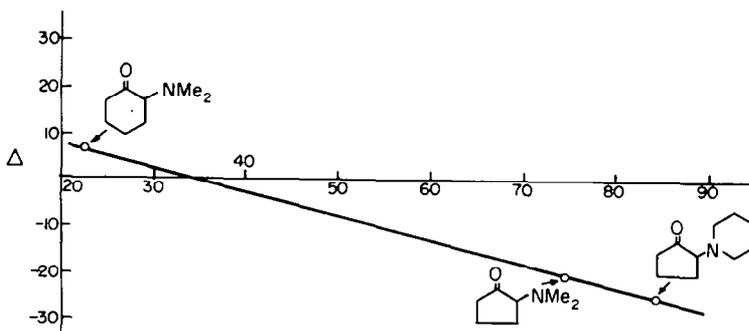


SCHÉMA 5. Variation Δ de la proportion d'entrée trans du réducteur lorsque l'on remplace LiBH_4 par NaBH_4 , en fonction de la proportion de l'entrée trans observée avec LiBH_4 (dans l'éthanol)

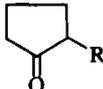
conduit surtout à l'entrée trans, sera d'autant plus probable que le réactif sera plus ionisable; ce modèle sera donc favorisé par un cation volumineux et donc plutôt par Na que par Li.

Conclusion

Les résultats que nous venons d'exposer permettent ainsi de formuler les règles suivantes: (a) la formation de l'intermédiaire cyclique est favorisée par un cation dur; la réactivité potentielle de l'hydrogène réducteur s'en trouve accrue, mais elle ne peut se manifester que si la géométrie du substrat lui permet une proximité suffisante du site réactif; lorsque toutes ces conditions se trouvent réalisées, l'entrée de l'hydrure est dirigée en cis préférentiellement par les interactions de torsion; et (b) si, au contraire, le cation moins dur déstabilise ce complexe, ou si dans ce dernier l'orientation de l'hydrogène n'est pas favorable à la réaction, le processus prépondérant sera intermoléculaire; dans ce cas, plus le réactif sera ionique, plus la participation du modèle dipolaire sera grande, entraînant l'entrée trans préférentielle de l'hydrure.

PARTIE EXPERIMENTALE

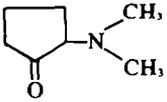
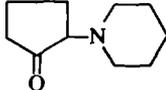
Synthèses. Les N,N-diméthylamino-2 et pipéridino-2 cyclopentanones ont été synthétisées suivant la méthode décrite par Friess.¹⁰ Nous avons amélioré le rendement par l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant. Ces aminocétones sont peu stables à l'air et doivent être conservées sous argon en tube scellé.

	Eb°C/mm Hg	n_D^{25}
$R = -N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	72/10 84/24 ¹⁰	1,462 ₆ 1,459 ₂ ¹⁰
$R = -N \begin{matrix} \text{C}_5\text{H}_{10} \end{matrix}$	120/8 93/3 ¹¹	1,498 ₆ 1,4959 ¹¹

Les hydrogénations sont effectuées sous argon, à température ambiante, dans les conditions suivantes: on réduit 10^{-3} mole de cétone dans 20 ml de solvant par 10^{-3} mole d'hydrure. Les réactions sont alors reproductibles à

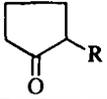
5% près. L'addition inverse des réactifs conduit au même pourcentage d'aminoolcools. Enfin, la réduction en présence de $MgBr_2$ (utilisé dans le but d'obtenir une complexation compétitive) n'apporte aucun changement dans les proportions des alcools obtenus mais on observe un ralentissement considérable de la réaction.

Remarque. Les réductions de ces aminocétone dans les conditions standard utilisées, sont assez lentes (3 semaines à 1 mois). Si on réalise l'hydrogénation en solution très concentrée (10 fois plus) et en présence d'un excès d'hydrure, la réaction est terminée, en deux heures. Dans ce cas, nous n'observons plus d'effet de cation comme le montre le Tableau suivant:

Composé	Pourcentage d'entrée trans du réactif			
	hydrure	LiBH ₄	NaBH ₄	KBH ₄
		80	80	75
		80	80	70

Ceci s'explique sans doute par une variation de stéréosélectivité due à l'intervention de différentes entités réductrices comme nous l'avons observé en série cyclohexanique.¹²

Dosage. Le dosage des aminoolcools est réalisé par chromatographie en phase vapeur, sur colonne Ucon Polar 3% KOH 6%, Chromosorb P d'une longueur de 3 m. Les temps de rétention sont donnés dans le Tableau suivant:

	T en °C colonne	Temps de rétention en mn	
		Aminoalcool cis	Aminoalcool trans
R = 	100	8	26
R = 	120	10	20

Le débit est de 120 ml/min. Le rapport des réponses des deux diastéréoisomères a été trouvé égal à 1. L'identification de l'aminoolcool trans est faite par comparaison avec le composé obtenu par ouverture de l'époxycyclopentane et en accord avec les résultats de la littérature.¹⁰

D'autre part, les spectres IR, RMN et de masse de ces composés sont conformes à leur structure.

Pour les N,N-diméthylamino-2 cyclopentanols, leur dosage est également possible par RMN: les protons du groupe $-N(CH_3)_2$ de l'aminoolcool cis résonnent à un champ plus faible que ceux du diastéréoisomère trans.

Essais d'équilibration

Les aminoolcools cis et trans purs abandonnés 5 semaines dans les conditions de réduction (c'est à dire, en particulier, à température ambiante) ne s'isomérisent pas. Nous avons en outre procédé à des prises d'essai à intervalles de temps différents au cours de nos expériences et dans aucun cas nous n'avons observé de différences sensibles par rapport aux mesures effectuées en fin de réduction.

Des essais d'équilibration en présence de Ni Raney et d'un excès de cétone montrent que l'équilibre thermodynamique est difficile à atteindre. En effet, après 60 h de reflux dans l'alcool, il se forme seulement 2 à 3% d'aminoolcool trans, à partir de l'isomère cis pur, et 5 à 6% de composé cis à partir de l'isomère trans pur.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹C. Benard, *Thèse d'état*, Toulouse, 1974; M. T. Maurette, *Thèse d'état*, Toulouse, 1974
- ²M. Cherest et H. Felkin, *Tetrahedron Letters*, 2205 (1968)
- ³W. M. Jones et H. E. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 997 (1962); ⁴H. O. House, H. C. Muller, C. G. Pitt et P. P. Wickham, *J. Org. Chem.* **28**, 2407, (1963); ⁵E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **32**, 3531 (1967)
- ⁶A. V. Kamernitskii et A. A. Akhrem, *Tetrahedron* **18**, 705 (1962)
- ⁷J. P. Battioni et W. Chodkiewicz, *Comptes Rendus (C)* **269**, 1556 (1969)
- ⁸C. Benard, M. T. Maurette et A. Lattes, à paraître
- ⁹D. Guillerm-Dron, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *Comptes Rendus (C)*, 273, 759 (1971)
- ¹⁰J. P. Battioni, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 978 (1969)
- ¹¹Y. Senda, S. Mitsui, R. Ono et S. Hosokawa, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **44**, 2737 (1971)
- ¹²S. L. Friess et H. D. Balchidge, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2482 (1956)
- ¹³H. Walter, W. Treibs, K. Michaelis, *Chem. Ber.* **89**, 609 (1956)
- ¹⁴C. Benard, M. T. Maurette, et A. Lattes, *Tetrahedron Letters*, 2763 (1973)