

STEREOCHIMIE—LII. CONTROLE ORBITALAIRE DE LA STEREOCHIMIE DES REACTIONS—III^a

EFFETS DES GROUPES β -FLUORO ET β -CYANO SUR LA STEREOCHIMIE ET LA CINETIQUE DE LA REDUCTION DE CYCLOHEXANONES PAR LE TRITERTIOBUTOXYALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

C. AGAMI,* A. KAZAKOS, J. LEVISALLES et A. SEVIN

Université Paris VI, Laboratoires de Chimie Organique^b et de Chimie Organique Théorique,^c
Tour 45, 4 Place Jussieu, Paris 5^e, France

(Received in France 29 October 1979)

Abstract The respective influences of β -fluoro and β -cyano groups on the reduction of ketones by $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ on the stereoselectivities of the reduction with and without added cryptands, and with and without added alkyl fluoride and nitrile, were compared with *ab initio* calculations using the frontier orbitals of analogous carbonyl compounds to give energy values.

Un travail récent¹ a décrit l'influence de groupes nitriles axiaux et équatoriaux situés en β d'un carbonyle sur la réduction de celui-ci. Des expériences de cinétique compétitive montraient une augmentation notable de la vitesse d'attaque équatoriale par le tritertio-butoxyaluminiumhydrure de lithium (TBAL), indépendamment de la position axiale ou équatoriale du groupe cyano. Ce fait a été attribué alors à un effet attracteur du cyano.

Bien que s'amortissant très rapidement, l'effet inductif d'un CN peut en effet se transmettre^{2,3} à travers deux liaisons C-C et avoir alors deux conséquences (a) abaisser l'énergie des orbitales σ^* des liaisons C-H axiales qui contrôlent^{4,5} la stéréochimie de la réduction; (b) appauvrir le carbonyle en électrons et augmenter la vitesse de l'attaque nucléophile. Il avait cependant déjà été rapporté⁶ qu'un groupe fluoro, pour lequel on peut aussi s'attendre à ce même type d'influence (σ_1^+ pour CN et F sont respectivement² égaux à 3.04 et 2.57), a un effet diamétralement opposé en ralentissant considérablement la réaction et en diminuant la stéréosélectivité. La partie cinétique de cette étude,⁶ portant sur les cyano-5 α et fluoro-5 α cholestanone-3, apparaît cependant critiquable à la lumière du travail de Wigfield et Gowland⁷ qui ont montré que le mode de dosage de l'hydrure utilisé est inadapté.

Une action possible du groupe fluoro est de complexer le cation lithium⁸ associé à l'hydrure: on sait que ce type de réduction est conditionné⁹ par l'étape préalable de complexation carbonyle-cation lithium. Cette étape peut donc éventuellement être concurrencée par cet du fluoro, ce qui se traduirait par une diminution de la vitesse. De plus, il a été montré^{10,11} que le cation alcalin avait une influence non seulement sur la vitesse mais aussi sur la stéréochimie de la réduction.

L'étude stéréochimique rapportée dans le présent travail montre qu'en effet la capture du cation lithium par un cryptant entraîne une diminution importante de la stéréosélectivité dans le cas de l'hydrure TBAL. L'étude cinétique démontre cependant que d'une part le rôle du groupe fluoro n'est pas de complexer le cation et d'autre part que, si le groupe CN entraîne bien une augmentation de la vitesse, le groupe F n'a pas un effet notable sur elle. Une étude par calcul *ab initio* des orbitales moléculaires de substrats modèles permet d'expliquer ces phénomènes par des effets orbitaux.^{1,4,20}

Séréosélectivités en présence de cryptant

L'influence très importante du cation métallique sur le mécanisme de la réduction des cétones n'est plus à démontrer.¹² L'addition au milieu réactionnel de complexants du cation entraîne une très forte diminution de la vitesse de réduction.^{9,13,14}

Afin de savoir si la stéréosélectivité de la réduction par l'hydrure TBAL de la fluoro-5 α cholestanone-3 (55% d'attaque équatoriale, alors que la cholestanone-3 (5 α) présente 11% de cette même attaque) était due à une complexation avec le cation, des expériences de réduction de diverses cétones en présence du cryptant (2.1.1), spécifique¹⁵ de Li^+ , ont été entreprises (Tableau 1).

On constate que, dans tous les cas, la complexation de Li^+ par le cryptant se traduit par une diminution de la stéréosélectivité; cet effet est particulièrement important avec la cholestanone-3 qui, lorsque le cation Li^+ est soustrait du milieu, présente la même stéréochimie de réduction que son homologue fluoré en position 5 α .

Cinétique des réductions

Afin d'examiner plus avant l'hypothèse, qui concorde avec l'étude stéréochimique ci-dessus, d'une complexation de Li^+ par l'atome de fluor d'une β -fluorocétone, les vitesses de réduction de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 1 ont été mesurées en présence et en l'absence de fluorure d'octyle. Dans le cas où, en

^aArticle précédent dans cette série: Réf. 1.

^bEquipe de Recherche Associée au CNRS (ERA 127).

^cEquipe de Recherche Associée au CNRS (ERA 549).

Tableau 1. Effet du cryptant (2.1.1) sur la stéréosélectivité de la réduction des cétones. Température: 25°. l'hydrure est en excès de 50% (TBAL) ou de 400% (LiAlH₄) par rapport à la cétone (0.02 mol l⁻¹), le cryptant est en excès de 10% par rapport à l'hydrure

Cétone	Hydrure	Solvant	Temps	Cryptant	Rdt %	Alcool axial %
Cholestanone-3 (5 α)	Li(<u>t</u> -BuO) ₃ AlH	THF	5 min	-	100	11
"	"	"	2 h	2.1.1.	100	51
Méthyl-5 α cholestanone-3	"	"	30 min	-	100	83 réf.1
"	"	"	40 h	2.1.1.	30	62
Méthyl-1 α cholestanone-3	"	"	5 h	-	100	70 réf.1
"	"	"	72 h	2.1.1.	50	61
<u>t</u> -butyl-4 cyclohexanone	"	"	5 min	-	100	11
"	"	"	20 h	2.1.1.	70	30
"	LiAlH ₄	Et ₂ O	5 min	-	100	9
"	"	"	2 h	2.1.1.	100	20

effet, le groupe fluoro entre en compétition avec le carbonyle pour complexer le cation alcalin, on devrait observer une diminution de la vitesse de réduction d'une cétone en présence d'un fluorure d'alkyle.

Le problème technique principal dans ce type d'étude est l'homogénéité des solutions de l'hydrure TBAL dans le THF; ce problème a ici été résolu en préparant directement cet hydrure par addition de *tert*iobutanol à LiAlH₄ dans le tétrahydrofurane.¹⁶ Les résultats sont alors parfaitement reproductibles et en bon accord, dans le cas de la réduction de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone sans adjuvant, avec ceux rapportés par ailleurs.^{17,18}

Ces cinétiques sont déterminées dans des conditions de pseudo-premier ordre avec un rapport de concentration hydrure/cétone = 10, des concentrations en cétone dans le THF voisines de 1,5.10⁻³ mol l⁻¹ et à une température de 25°.

Les constantes de vitesses, ramenées à une cinétique d'ordre deux, sont rassemblées dans le Tableau 2.

Les résultats cinétiques montrent qu'il n'y a aucune différence sensible de vitesse lorsque le fluorure d'octyle est présent lors de la réduction de la cétone 1, qu'il soit en quantité égale ou très supérieure à celle de l'hydrure. On a vérifié de même que la présence d'un cyanure d'alkyle ne modifie pas la constante de vitesse de la réduction. Par ailleurs, le bilan stéréochimique de cette réaction est toujours identique: formation de 89% d'alcool axial.

Ces données infirment donc l'hypothèse avancée plus haut expliquant les différences de stéréosélectivités observées avec des β -cyano et des β -fluoro cétones par un rôle de complexation de l'atome de fluor.

Dans le but de connaître exactement les constantes de vitesses absolues, pour chaque attaque équatoriale, dans une série homologique comprenant une cétone et ses dérivés β -fluoro et β -cyano, l'étude cinétique des réductions de la cétone 1 et des cyano-3 et fluoro-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanones 2 et 3 a été entreprise.

La cyano-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanone 2 a été préparée par action de KCN, en milieu DMF/eau et en présence de NH₄Cl, sur l'isophorone; le spectre RMN montre clairement que le groupe CN y occupe une position axiale (*cf* les déplacements chimiques, Fig. 1).

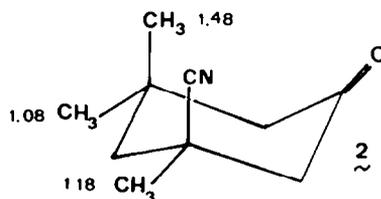
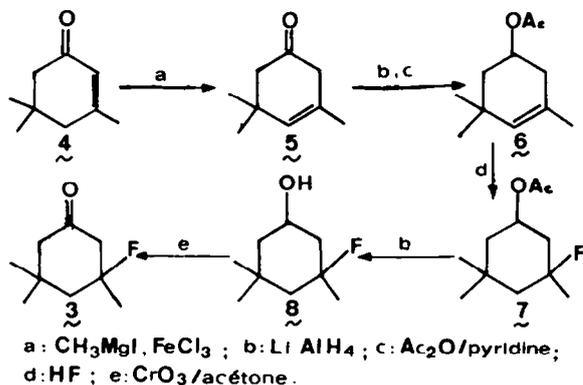


Fig. 1. Déplacements chimiques (ppm) en RMN des groupes méthyles de la cyanocétone 2.

Tableau 2. Constantes de vitesse de réduction à 25° de la triméthylcyclohexanone 1 en présence de fluorure et de cyanure d'alkyle

[cétone] (mole.l ⁻¹)	[C ₈ H ₁₇ F] (mole.l ⁻¹)	[CH ₃ CN] (mole.l ⁻¹)	k . 10 ³ l.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0.00123	-	-	184 ± 11
0.00156	0.0152	-	137 ± 8
0.00124	0.120	-	134 ± 11
0.00224	-	0.211	132 ± 7



Schema 1.

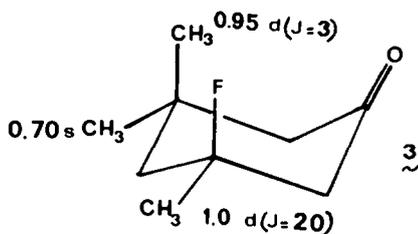


Fig. 2. Déplacements chimiques (ppm) et constantes de couplages (Hz) en RMN des groupes méthyles de la fluoro-cétone 3.

La fluoro-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanone 3 a été préparée, selon le Schéma 1, à partir de l'isophorone 4.

Ici aussi le spectre de RMN (Fig. 2) démontre la position axiale du fluor dans la cétone 3.

Les mesures ont été faites dans les mêmes conditions que les cinétiques ci-dessus mais à une température plus basse (-10°C) du faite de la très grande réactivité de la β -cyanoacétone 2 (cf Tableau 3).

A cause de l'encombrement du méthyle en position axiale,¹⁹ le produit prédominant de la réduction est l'alcool axial dont l'étude cinétique montre qu'il est formé avec des vitesses sensiblement identiques à partir de la cétone 1 et de son dérivé fluoré 3; mais il confirme qu'en effet la présence d'un groupe cyano en β accélère la vitesse de la réduction.

L'égalité entre les vitesses de réduction des cétones 1 et 3 concorde bien avec le fait que l'atome de fluor n'agit pas comme complexant du cation associé à l'hydrure. La faible stéréosélectivité observée dans la réduction de la fluoro-5 cholestanone-3, ne peut donc s'expliquer de cette façon.

INTERPRETATION DES RESULTATS

A—Stéréosélectivités en présence de cryptant

La diminution de la stéréosélectivité observée en présence de cryptant est à rapprocher des théories de Nguyen Trong Anh et Eisenstein⁴ qui prévoient un angle d'attaque de l'hydrure différent selon que le carbonyle est complexé par un cation métallique. D'après ces auteurs, cette complexation a pour effet de redresser l'attaque afin de la rendre plus proche de la perpendicularité. Dans la structure cyclique examinée ici, l'effet inverse (entraîné par la capture de Li^+ par le cryptant) se produisant, l'angle d'attaque augmente; cela cause une répulsion stérique plus importante avec les liaisons axiales en β du carbonyle.

B Réactivité comparée des cétones β -cyanée et β -fluorée

Le fait important est l'effet accélérateur du groupe cyano alors que, dans la même position, le groupe fluoro ne semble pas modifier la réactivité du groupe carbonyle.

(a) Non-transmission de l'effet inductif. Ainsi qu'il a été dit plus haut, un effet attracteur classique (effet inductif) devrait se manifester aussi bien avec F qu'avec CN. Or les calculs décrits ci-dessous donnent, entre autres renseignements, les charges partielles portées par le carbone carbonyle et il apparaît qu'elles sont bien indépendantes de la nature du groupe en β . Ces charges sont en effet respectivement: $+0,138$ (H), $+0,140$ (F) et $0,138$ (CN). Il en ressort que dans ce cas des différences d'effet inductif ne peuvent être invoquées pour rendre compte des résultats cinétiques.

(b) Calculs relatifs aux orbitales moléculaires. L'analyse perturbationnelle de la réactivité de ces systèmes a été effectuée sur les substrats modèles décrits dans la Fig. 3. La conformation choisie est celle qui correspond à une cyclohexanone chaise.

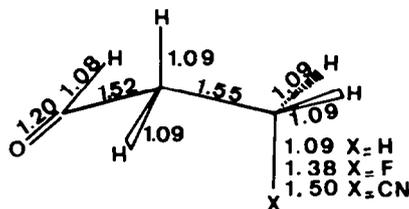


Fig. 3. Conformation et longueurs de liaisons (Å) des substrats modèles soumis aux calculs *ab initio*.

Tableau 3. Constantes de vitesse de réduction (en $\text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) à -10° des cétones 1, 2 et 3

	[cétone] (mole.l ⁻¹)	alcool axial (%)	$k_{ax} \cdot 10^3$	$k_{\text{éq}} \cdot 10^3$
1 X = H	0.00229	89	1.5 ± 0.2	11.5 ± 1
2 X = CN	0.00259	94	15 ± 3	235 ± 18
3 X = F	0.00264	88	0.7 ± 0.1	5.3 ± 0.4

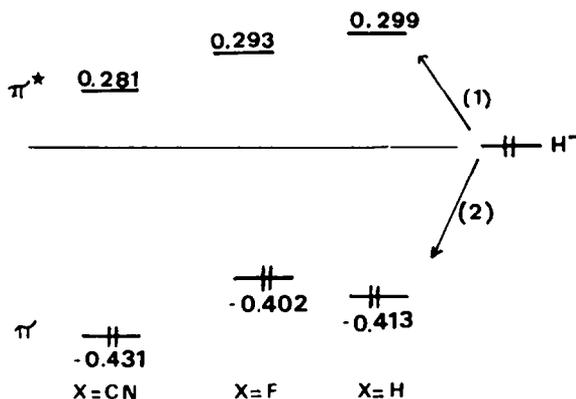


Fig. 4. Disposition énergétique des orbitales frontières: les valeurs sont en unités atomiques (1 u.a. = 627 kcal mol⁻¹).

Il s'agit de calculs *ab initio* en base minimale STO 3G, à l'aide du programme GAUSS 70. Sont prises en considération les orbitales moléculaires π_{CO} et π_{CO}^* des cétones; l'orbitale π_{CO}^* est la plus basse vacante (BV) et son interaction (stabilisante) avec la plus haute occupée (HO) de l'hydrure dépendra de son niveau énergétique dont l'abaissement est un facteur favorable et de sa forme afin que les recouvrements soient optimums. En revanche, l'interaction de l'orbitale occupée HO de la cétone, orbitale moléculaire π_{CO} , est répulsive (terme à quatre électrons). L'orbitale de type p du carbonyle, plus haute en énergie, porteuse d'une paire libre, n'intervient pas dans ce schéma pour raison de symétrie.

La position énergétique de diverses orbitales considérées est donnée dans la Fig. 4.

On constate deux phénomènes. D'une part, les interactions répulsives (interaction selon 2) entre π_{CO} et HO de l'hydrure (cette dernière est essentiellement non-liante, ce qui explique sa place dans le diagramme) sont de peu d'importance. D'autre part, l'interaction selon 1 entre π_{CO}^* (BV) de la cétone et HO de l'hydrure montre que, sur le plan énergétique, elle est très favorisée avec la cétone cyanée qui présente la BV la plus basse. Par ailleurs, il faut noter que la forme spatiale de cette orbitale BV est invariable (*cf* Fig. 5) quelle que soit la cétone, ce qui permet de considérer, en première approximation, les recouvrements comme constants.

Il ressort donc que dans le cas où $X = CN$ les répulsions sont minimales (interaction de type 2) et, surtout, les stabilisations maximales (interaction de type 1) alors que les cétones où $X = F$ ou H montrent des positions très comparables pour π_{CO} et π_{CO}^* .

Ces conclusions concordent parfaitement avec les résultats présentés ci-dessus.

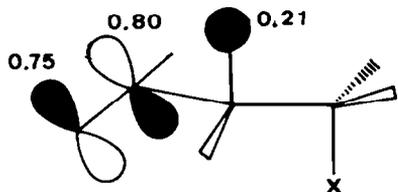


Fig. 5. Orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés, en solution dans $CDCl_3$, sur appareil Jeol C 60 HL; les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et les largeurs à mi-hauteur (Γ) en Hz. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans $CHCl_3$ sur appareil Beckman 4240 (les nombres d'ondes sont données en cm^{-1}). Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats micro-analytiques à $\pm 0.3\%$, de la théorie, pour les éléments indiqués.

Etude stéréochimique

Les réductions se font en introduisant la cétone dans une suspension d'hydrure TBAL dans du THF anhydre, fraîchement distillé, sous atmosphère d'azote. Pour les réactions en présence de cryptant (Kryptofix 2.1.1. fourni par Merck), celui-ci est placé en quantité équimolaire dans la suspension d'hydrure une demi-heure avant l'adjonction de cétone. Le traitement habituel du produit réactionnel comprend les opérations suivantes: versement dans l'eau glacée, extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, les alcools stéroïdes sont chromatographiés sur une colonne de gel de silice et identifiés par comparaison avec la littérature¹ et les produits de réduction de la *tert*butyl-4 cyclohexanone sont analysés par chromatographie en phase vapeur (appareil Girdel 75, colonne Carbowax 20 M, 152°).

Etude cinétique

Les solutions d'hydrure TBAL dans le THF sont faites selon la méthode de Brown;¹⁶ elles sont préparées et conservées sous atmosphères d'argon; toutes les expériences sont faites au moyen d'une rampe à vide, permettant l'exclusion d'air et d'eau. Ces solutions sont dosées selon le procédé préconisé par Wigfield⁷ qui consiste à réduire une cétone en proportion connue) la concentration en cétone se fait quantitativement, et à mesurer par CPV (préalablement étalonnée avec des mélanges d'alcool et de cétone en proportion connue) la concentration en cétone restante et en alcool obtenu. Toutes les cinétiques ont été réalisées avec des solutions d'hydrure en concentration 10 fois supérieure à celle de la cétone qui y est opposée; les prélèvements en cours de réaction sont analysés, après hydrolyse, par CPV (colonne Carbowax 20 M, 125°).

Cyano-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanone 2

L'isophorone (6,5 g) est ajoutée à une solution diméthylformamide-eau (10:1) de cyanure de potassium (4,7 g) et de chlorure d'ammonium (3,5 g). Après chauffage à reflux pendant 5 jours et traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'isoler (éther de pétrole EP:éther E = 65:35) la cyanocétone 2 (5,1 g) F = 68° IR: 2240 (f), 1725 (FF). RMN: Fig. 1. $C_{10}H_{15}NO$.

Cyano-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanol

La cétone 2 (0,5 g) est mise en contact avec une suspension d'hydrure TBAL (2,5 g) dans le THF (20 ml) pendant 1 hr à 25°, sous atmosphère d'argon. Le traitement habituel permet d'isoler l'alcool axial de réduction (0,45 g) après chromatographie sur gel de silice (EP:E = 60:40), F: 70°, IR: 3635 (m), 2240 (f) RMN: singulets (3 H) à 0,97, 1,27 et 1,43, massif (1 H) à 4,0 ($\Gamma = 13$ Hz) $C_{10}H_{17}NO$. L'alcool équatorial, obtenu en très faible quantité, n'a pas pu être isolé et sa proportion a été estimée par CPV.

Triméthyl-3,5,5 cyclohexène-3 one-1 5

L'isomère déconjugué 5 de l'isophorone a été obtenu à partir de l'isophorone selon une méthode déjà décrite²¹ en substituant le bromure de méthylmagnésium par l'iodure correspondant.

Acétoxy-1 triméthyl-3,5,5 cyclohexène-3 6

La cétone 5 (6,6 g) est ajoutée à une suspension de $LiAlH_4$ (0,6 g) dans l'éther éthylique (55 ml). Après 1 hr d'agitation à

25°. Le traitement habituel permet d'isoler le triméthyl-3,5,5 cyclohexène-3 ol-1 (6,1 g). IR: 3620 (m). Cet alcool est traité par l'anhydride acétique (13 g) dans la pyridine (20 ml); après 12 hr à 20°, le traitement habituel conduit au dérivé acétylé **6** (7 g). IR: 1730 (FF). RMN: singulets (6 H) à 0,90, singulets (3 H) à 1,40 et 1,65. $C_{11}H_{18}O_2$.

Acétoxy-1 fluoro-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexane 7

On ajoute à -80°, l'acétate **6** (2,9 g) à une solution de fluorure d'hydrogène (30 ml) dans le chlorure de méthylène (50 ml); on agite 1 hr à -80° puis verse avec précaution dans 1 litre d'eau saturée de NaHCO₃; après neutralisation, on extrait à l'éther de la manière habituelle puis isole le dérivé fluoré **7** (1,8 g). IR: 1740 (FF), 1030 (FF). RMN: singulets (3 H) à 0,73 et 1,65, doublets (3 H) à 1,06 (J = 2 Hz) et 1,0 (J = 20 Hz). $C_{11}H_{19}FO_2$.

Fluoro-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanol-1 8

L'acétate fluoré **7** (1,3 g) est traité par LiAlH₄ (0,52 g), dans l'éther éthylique (30 ml) pendant 30 min à 25°. On isole, après traitement habituel, l'alcool fluoré **8** (0,9 g). F: 58°C. IR: 3620 (m), 1040 (FF), RMN: singulets (3 H) à 0,76, doublets (3 H) à 1,05 (J = 2 Hz) et 1,1 (J = 20 Hz), massif (1 H) à 4,0 (Γ = 20 Hz), correspondant à un alcool équatorial comportant un atome de fluor en position axiale.

Fluoro-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanone-1 3

L'alcool fluoré **8** (0,5 g) est oxydé par 1,5 ml d'une solution standard du réactif de Jones à 0°C. Le traitement habituel conduit à la cétone **3** (0,48 g). IR: 1715 (FF). RMN: Fig. 2. $C_9H_{15}FO$.

Calculs ab initio

Les calculs ont été effectués au centre CIRCE de l'Université d'Orsay sur programme Gauss 70 (STO 3G).²²

Remerciements—Les auteurs remercient vivement pour de fructueuses discussions les Dr. A. Loupy et G. Soussan, sans oublier un rapporteur de *Tetrahedron* dont les critiques très constructives ont été appréciées.

BIBLIOGRAPHIE

¹C. Agami, M. Fadlallah, A. Kazakos et J. Levisalles, *Tetrahedron* **35**, 969 (1979).
²C. A. Grob, *Angew. Chem. Int. Ed.* **15**, 569 (1976).
³J. D. Roberts et W. T. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2167 (1953).
⁴Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1**, 61 (1977).
⁵J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 159 (1976).
⁶A. Calvet et J. Levisalles, *Ibid.* 2157 (1972).
⁷D. C. Wigfield et F. W. Gowland, *Can. J. Chem.* **55**, 3616 (1977).
⁸J. F. Garst, dans *Solute Solvent Interactions* (Edité par J. F. Coetzee et C. D. Ritchie), Chap. 8. Eds. Dekker, New York (1969).
⁹J. L. Pierre et H. Handel, *Tetrahedron Letters* 2317 (1974).
¹⁰M. P. Doyle, C. C. McOsker, N. Ball et C. T. West, *J. Org. Chem.* **42**, 1922 (1977).
¹¹E. C. Ashby et J. R. Boone, *Ibid.* **41**, 2890 (1976).
¹²D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979).
¹³K. E. Wiegiers et S. G. Smith, *J. Org. Chem.* **43**, 1126 (1978).
¹⁴A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 2571 (1978).
¹⁵J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **11**, 49 (1978).
¹⁶H. C. Brown et R. F. McFarlin, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5372 (1958); H. C. Brown et C. J. Shoaf, *Ibid.* **86**, 1079 (1964).
¹⁷J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron Letters* 6127 (1968).
¹⁸M. Cherest et P. Tacheau, Résultats inédits.
¹⁹H. Felkin et M. Cherest, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968).
²⁰J. Klein, *Ibid.* 4307 (1973).
²¹J. Meinwald et L. Hendry, *J. Org. Chem.* **36**, 1446 (1971).
²²W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton et J. A. Pople, *Quantum Chemistry Program Exchange* No. 236, Indiana University, Bloomington.