

## SELECTIVITE DE LA REDUCTION DE CYCLOHEXEN-2 ONES PAR $\text{NBu}_4\text{BH}_4$ DANS DIVERS SOLVANTS ET PAR $\text{NaBH}_4$ DANS DES CONDITIONS DE TRANSFERT DE PHASE

E. D'INCAN et A. LOUPY

G.R. N° 12 du C.N.R.S., 2 à 8 rue H. Dunant, 94320-Thiais, France

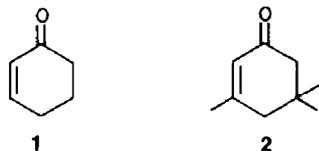
(Received in France 29 April 1980)

**Abstract**—The 2-cyclohexenone **1** and isophorone **2** reductions with  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  in aprotic solvents lead to a highly preferential 1-4 attack; i.e. 85% with **1** and 96% with **2** in THF. These regioselectivities are nearly the same as those observed with  $\text{LiBH}_4$  in the presence of [2.1.1] cryptand confirming thus the cation influence. This method which is inexpensive and easy to work up, seems to constitute a general way to reduction of  $\alpha$ -enones to saturate alcohols while other reagents such as  $\text{K}(\text{sec Bu})_3\text{BH}$  are not able to reduce the carbon-carbon double bond of isophorone.

Phase transfer catalysis conditions are not useful for selective reduction: large amounts of allylic alcohols are formed in liquid-liquid phase transfer conditions (60% in toluene-water); a good regioselectivity is only obtained when a cryptand is used as a transfer agent in solid-liquid conditions.

L'étude de la réduction sélective de la double liaison de cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques a fait l'objet de nombreux travaux. L'hydrogénation catalytique<sup>1</sup> ( $\text{H}_2$ -Pd/C) ou les réductions par les métaux dissous<sup>2</sup> ( $\text{Na-NH}_3$ , liq.) sont les méthodes le plus couramment utilisées; elles présentent cependant l'inconvénient d'être relativement difficiles à mettre en oeuvre ou de donner des rendements moyens. Récemment, les recherches se sont orientées vers l'utilisation de nouveaux réactifs tels que le K-sélectride [ $\text{K}(\text{sec Bu})_3\text{BH}$ ],<sup>3</sup> des amino-aluminohydrides<sup>4</sup> ou des cuprohydrides de lithium.<sup>5-7</sup> Deux types de réactifs semblent plus particulièrement appropriés à la réduction sélective de la double liaison carbone-carbone: le cuprohydride " $2 \text{ LiAlH}(\text{OCH}_3)_3 + \text{Cu Br}$ "<sup>7</sup> et la base complexe " $\text{NaH-tAmONa-Ni}(\text{OAc})_2\text{-Li I}$ "<sup>8</sup>. Cependant, ces réactifs présentent des désavantages liés soit à leur préparation,<sup>7,8</sup> soit à la réduction compétitive du groupe carbonyle qui apparaît dans un certain nombre de cas, notamment quand la cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique possède deux substituants en  $\beta$ .<sup>4</sup>

Nous nous proposons ici de déterminer des conditions expérimentales faciles à mettre en oeuvre pour réduire la double liaison de deux  $\alpha$ -énones cycliques caractéristiques: la cyclohexén-2 one **1** et l'isophorone **2**



Nous avons précédemment montré que la régiosélectivité d'attaque d'un nucléophile anionique sur une  $\alpha$ -énone est essentiellement liée à la possibilité d'interaction de l' $\alpha$ -énone avec le cation associé au nucléophile.

Dans le cas où l'interaction  $\overset{4}{\text{C}}=\overset{3}{\text{C}}-\overset{2}{\text{C}}=\overset{1}{\text{O}} \dots \text{Li}^+$  est importante l'attaque du carbone 2 est favorisée tandis que l'attaque du carbone 4 est prédominante lorsque cette interaction est affaiblie.<sup>9</sup> C'est ainsi que par addition du

cryptand [2.1.1] spécifique du lithium, le site de réduction par  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{LiBH}_4$  est inversé.<sup>10</sup>

La réduction sélective de la double liaison est alors envisageable lorsque l'interaction  $\alpha$ -énone-cation est faible, ce qui est notamment le cas avec un cation ammonium quaternaire.

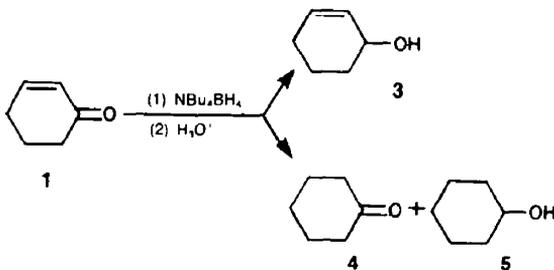
Nous utiliserons, à cet effet, comme réactif le borohydure de tétrabutyl-ammonium  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$ . Il a déjà été préconisé pour la réduction de cétones aliphatiques ou aromatiques<sup>11</sup> et il présente l'intérêt d'être soluble dans de nombreux solvants organiques et, en particulier, dans les hydrocarbures.<sup>12</sup> Nous envisagerons également ces réductions dans des conditions de catalyse par transfert de phase avec  $\text{NaBH}_4$  en présence de sels d'ammonium quaternaire, conditions douces et économiques déjà utilisées pour la réduction de diverses cétones.<sup>13-15</sup>

### RESULTATS

#### Effets de solvants sur la réduction de la cyclohexén-2 one **1** par $\text{NBu}_4\text{BH}_4$

Les réductions sont effectuées à température ambiante par addition rapide de l'énone **1** à la solution de borohydure d'ammonium. Des prélèvements sont faits au cours du temps et la réaction est bloquée par traitement acide<sup>16</sup> [l'hydrolyse en l'absence d'acide n'arrête pas la réduction<sup>17</sup>]. La solution est neutralisée puis reprise à l'éther. Après relavage par NaCl, l'analyse des produits est effectuée par chromatographie en phase gazeuse.<sup>10</sup> La précision des mesures est de  $\pm 3\%$ . Les rendements estimés par CPG en fin de réaction sont  $> 95\%$ .

Le bilan réactionnel est le suivant:



En prolongeant le temps de réaction lorsque la cétone 1 est intégralement consommée, et bien que l'agent réducteur soit encore présent, le bilan final après hydrolyse 3/4 + 5 reste constant. Par conséquent, 3 est le produit d'addition 1-2 alors que 4 + 5 sont ceux résultant de l'addition 1-4, comme l'ont suggéré Dilling et Plepys.<sup>18</sup>

Nous avons étudié cette réaction dans une série de 8 solvants aprotiques et dans 3 solvants susceptibles de former des liaisons hydrogène. Nous donnons dans le Tableau 1 les principaux résultats obtenus en fin de réaction ainsi que les valeurs estimées des temps de demi-réaction.

De ces résultats, il ressort que: la régio-sélectivité en faveur de l'attaque du carbone 4 est très peu affectée par la nature du solvant aprotique, le bilan réactionnel (1-2/1-4) est sensiblement constant et voisin de 10/90 pour les 8 solvants aprotiques considérés.

Il faut noter que la réduction de 1 par NaBH<sub>4</sub> dans la pyridine, milieu où le cation est fortement solvato, conduit à une proportion importante de produit 1-4, comparable à celle que nous obtenons.<sup>22,23</sup> Une régiosélectivité très voisine est observée lors de la réduction par LiBH<sub>4</sub> en présence de cryptand [2.1.1] dans le tétrahydrofurane [THF] (1-2/1-4 = 12/88).<sup>10</sup>

Dans les solvants susceptibles de donner des liaisons

hydrogène avec le composé carbonyle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH ou H<sub>2</sub>O), l'importance relative de l'addition 1-2 est nettement accrue. Nos résultats sont très voisins de ceux obtenus par divers auteurs lors de la réduction de 1 par NaBH<sub>4</sub> en milieu alcoolique.<sup>17,24,25</sup>

La vitesse globale de la réaction varie notablement avec la nature du solvant; en milieu aprotique, le temps de demi-réaction diminue avec le pouvoir accepteur (A.N) du solvant.<sup>19†</sup>

Nous avons examiné l'évolution de la réaction en effectuant des prélèvements au cours du temps et en étudiant la composition du mélange réactionnel après hydrolyse acide. Dans le Tableau 2, nous avons mentionné, à titre d'exemple, les résultats obtenus pour deux solvants: le nitrométhane et le toluène. Dans les autres solvants, les mêmes types de tendances sont observées.

On peut remarquer que: le bilan 1-2/1-4 n'est pas constant; la proportion de produits 1-4 augmente avec l'avancement de la réaction. Une observation analogue a été faite lors de la réduction de deux cyclohexénones par LiBH<sub>4</sub> dans le THF.<sup>16</sup> La proportion de cétone saturée 4 diminue au profit de l'alcool saturé 5.

### Réduction de l'isophorone 2

(a) Réduction par NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> dans le toluène ou le THF. Des études de la réduction de la cyclohexén-2 one 1 par NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub>, il découle que les meilleures conditions de réduction de la double liaison C=C sont celles effectuées en milieu aprotique. Nous avons ainsi choisi le THF ou le toluène dont les nombres accepteurs (A.N.) sont très voisins et faibles et dans lesquels les réactions sont relativement rapides.

Tableau 1. Effets de solvants sur la réaction de 1 avec NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> (stoechiométrie 1-1) en solution 0.08 M à température ambiante

SOLVANT	a)			BILAN FINAL 1-2 / 1-4	t 1/2 mn
	ε	DN	AN		
Et <sub>2</sub> O <sup>b)</sup>	4.3	19.2	3.9	12 - 88	120
T.H.F.	7.2	20.0	8.0	15 - 85	3
Toluène	2.4	0.1	8.2	7 - 93	4
D.M.E.	7.2	24.0	10.2	11 - 89	10
H.M.P.T.	29.6	38.8	10.6	7 - 93	15
Dioxanne	2.2	14.8	10.8	14 - 86	15
CH <sub>3</sub> CN	37.5	14.1	18.9	7 - 93	90
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	35.9	2.7	20.5	10 - 90	90
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	9.1	0.0	20.4	31 - 69	90
CH <sub>3</sub> OH <sup>c)</sup>	32.7	19.0	41.3	57 - 43	< 5
H <sub>2</sub> O <sup>d)</sup>	80	33.0	54.8	40 - 60	7

(a) Constantes diélectriques ε, nombres donneurs DN et accepteurs AN des solvants selon référence.<sup>19</sup>

(b) Le sel n'est que partiellement soluble dans l'éther.

(c) 2 équivalents de NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> sont nécessaires; avec un seul équivalent, la réaction est bloquée vers 60% de rendement (1-2/1-4 = 44-56), par suite de la réaction  $\text{CH}_3\text{OH} + \text{BH}_4^- \rightarrow (\text{CH}_3\text{O})_2\text{B}^- + \text{H}_2$ .<sup>20</sup>

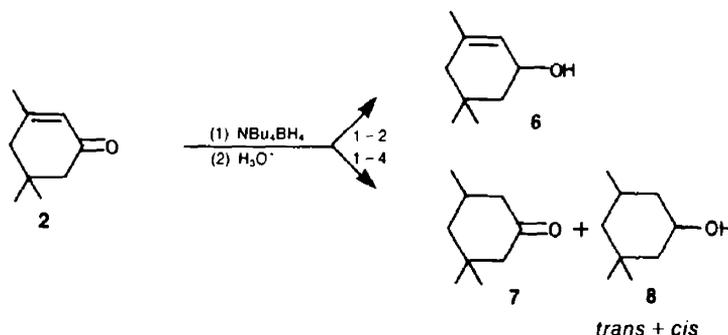
(d) Les résultats avec LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub> ou NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> sont très voisins: respectivement 1-2/1-4 = 35-65, 32-68 et 40-60, avec des temps de demi-réaction très proches, de l'ordre de 7 mn; NaBH<sub>4</sub> et NMe<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> ont des réactivités très voisines vis-à-vis de cétones dans l'eau.<sup>21</sup>

Tableau 2. Evolution au cours du temps de la réaction  $\text{NBu}_4^+\text{BH}_4^- + 1$ 

SOLVANT	Temps	Rdt a)	% 4	% 5	% 3	1-2 / 1-4
TOLUENE	2 mn	30 %	34	46	20	20 - 80
	5 mn	56 %	38	50	12	12 - 88
	15 mn	88 %	33	58	9	9 - 91
	30 mn	> 98 %	16	77	7	7 - 93
$\text{CH}_3\text{NO}_2$	15 mn	16 %	30	29	41	41 - 59
	30 mn	25 %	33	34	33	33 - 67
	120 mn	90 %	47	41	12	12 - 88
	240 mn	> 98 %	45	45	10	10 - 90
	20 h	100 %	30	60	10	10 - 90

(a) Rendement en 3 + 4 + 5 par rapport à la matière première 1.

Le bilan réactionnel est le suivant:



Les principaux résultats sont donnés dans le Tableau 3.

De ce tableau, il ressort que: comme dans le cas de la cyclohexènone 1, le rapport 1-2/1-4 diminue avec l'avancement de la réaction. En fin de réaction, il y a formation très prédominante des produits d'addition 1-4 (7 + 8) [96% de réduction 1-4 dans le THF à 60°C]. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Semmelhack<sup>7</sup> et Caubère<sup>8</sup> qui observent 98% de réduction 1-4 menant à la seule cétone saturée 7. Contrairement aux résultats de ces auteurs, nous observons ici la formation très prédominante des alcools saturés 8 en fin de réaction.

Les proportions relatives des alcools saturés 8 (*trans* et *cis*) sont du même ordre de grandeur que celles que nous avons précédemment indiquées<sup>10</sup> en utilisant  $\text{LiBH}_4 + [2.1.1]$  soit *trans/cis* = 75/25. Dans le THF, la stéréosélectivité est même plus marquée: *trans/cis* = 86/14; elle est différente de celle relevée lors de la réduction de la cétone 7 par  $\text{LiBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$ : *trans/cis* = 55/45.<sup>10,27,28</sup>

(b) *Conditions de transfert de phase.* Contrairement à la cyclohexènone 1, l'isophorone 2 est très peu soluble dans l'eau ce qui permet d'envisager des réductions dans des conditions de transfert de phase.

(i) *Transfert de phase liquide-liquide*

Nous avons étudié la régiosélectivité de la réduction

de l'isophorone par  $\text{NaBH}_4$  dans un mélange eau-toluène en présence de différents sels d'ammonium quaternaire, conditions voisines de celles utilisées antérieurement pour la réduction de cétones.<sup>13-15,29</sup> Nous avons, en particulier, utilisé un sel de méthyltriocetylammmonium,<sup>12</sup> connu pour être très hydrophobe, et un analogue de sels de méthyl-éphédrinium, décrits pour augmenter remarquablement les vitesses de réduction de cétones.<sup>13-15</sup>

Nos principaux résultats sont donnés dans le Tableau 4.

Il apparaît à la lecture de ce Tableau que d'importantes quantités de produits d'addition 1-2 sont formées dans ces conditions.

Le sel d'ammonium comportant les substituants hydroxyéthyle est celui qui conduit à la plus grande proportion d'alcool allylique 6.

La réaction la plus rapide est celle effectuée en présence de chlorure de méthyltriocetylammmonium ( $\text{N}^+\text{MeOct}_3, \text{Cl}^-$ ). Avec  $\text{NBu}_4\text{Br}$ , la réaction est très lente; notons que l'utilisation du sel préformé,  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  en milieu eau-toluène ne conduit pas à de meilleurs résultats.

(ii) *Transfert de phase solide-liquide*

$\text{NaBH}_4$  étant soluble dans le THF mais, par contre, très peu dans le toluène,<sup>30</sup> nous avons effectué plusieurs essais de transfert de phase solide-liquide dans ce der-

Tableau 3. Effets de solvants sur la réaction de 2 avec  $\text{NBu}_3\text{BH}_4$  (stoechiométrie 1:1) en solution 0.08 M à diverses températures

SOLVANT	TEMPERATURE	TEMPS DE REACTION	Rdt %	7	8	6	8 trans / 8 cis	1 - 2 / 1 - 4
T. H. F.	20 ° C	4 Jours	36	9	72	19	66 - 34	19 - 81
		8 Jours	67	2	81	17	72 - 28	17 - 83
	60 ° C	a) 15 mn	14	46	34	20	75 - 25	20 - 80
		6 h.	90	8	88	4	86 - 14	4 - 96
		20 h.	100	0	96	4	86 - 14	4 - 96
	TOLUENE	50 ° C	1 h.	17	32	23	45	93 - 7
2 h.			22	28	34	38	80 - 20	38 - 62
		20 h.	100	2	79	19	70 - 30	19 - 81
		65 h.	100	1	87	12	70 - 30	12 - 88
95 ° C		b) 1 h.	37	24	50	26	76 - 24	26 - 74
		5 h.	80	5	85	10	74 - 26	10 - 90
	20 h.	90 <sup>c)</sup>	4	96 <sup>c)</sup>	0	67 - 33	0 - 100	

a) Concentration 0,8 M  
 b) Des quantités appréciables de  $\text{Bu}_3\text{N}$ , croissant au cours du temps, sont caractérisées.  
 c) La réaction est totale avec 2 équivalents de  $\text{NBu}_3\text{BH}_4$  (rendement 100% en 5 h) : bilan 1-7/1-4 = 7-93 ; le mélange laissé à 95°C évolue et seuls les alcools 8 sont isolés par suite de la consommation de 6.

Tableau 4. Conditions de transfert de phase liquide-liquide dans le mélange toluène-eau (1-1 en volumes)  $2 + NaBH_4 + NR_4^+X^-$  (stoechiométries 1:1:1)

$NR_4^+ X^-$	TEMPERATURE	TEMPS DE REACTION	RENDEMENT %	% 2	% 8	% 6	8 trans / 8 cis	1-2 / 1-4
$N^+MeOct_3, Cl^-$	20 ° C	1 h	27	11	31	58	77 - 23	58 - 42
		5 h	55	4	43	53	72 - 28	53 - 47
		22 h	80	0	47	53	72 - 28	53 - 47
$C_{16}H_{33}N(CH_2CH_2OH)_2 + Br^-$	20 ° C	1 h. a)	70	2	38	60	68 - 32	60 - 40
		20 h	60	0	27	73	70 - 30	73 - 27
$N^+Bu_4 Br^-$ b)	95 ° C	20 h	5	traces traces >90			-	-

a) En prolongeant le temps de réaction à 20 h, le bilan et le rendement de la réaction sont constants. Une quantité importante d'amine 3<sup>re</sup> est caractérisée par suite de la décomposition partielle du sel d'ammonium 4<sup>re</sup>. Une nouvelle addition de  $NaBH_4$  conduit ensuite à une réaction totale.

b) Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant le sel  $NBu_4BH_4$  préformé.

nier solvant; nous avons opéré en présence de sels d'ammonium quaternaire, d'éther-couronne 18-6<sup>30</sup> ou du cryptand [2.2.1] spécifique du sodium.<sup>31</sup>

Nos résultats sont consignés dans le Tableau 5.

Dans les conditions de transfert de phase solide-liquide en présence de sels d'ammonium quaternaire, les réactions sont très lentes. En revanche, nous avons constaté qu'avec Me Oct, NCl comme agent de transfert, l'addition de très petites quantités d'eau accélère considérablement la réaction et une quantité importante d'alcool allylique est formée. L'addition d'éther couronne donne une réaction plus rapide (rendement quantitatif en 1 heure) mais conduit néanmoins à une forte proportion d'alcool allylique (30%).

La meilleure régiosélectivité est obtenue par addition

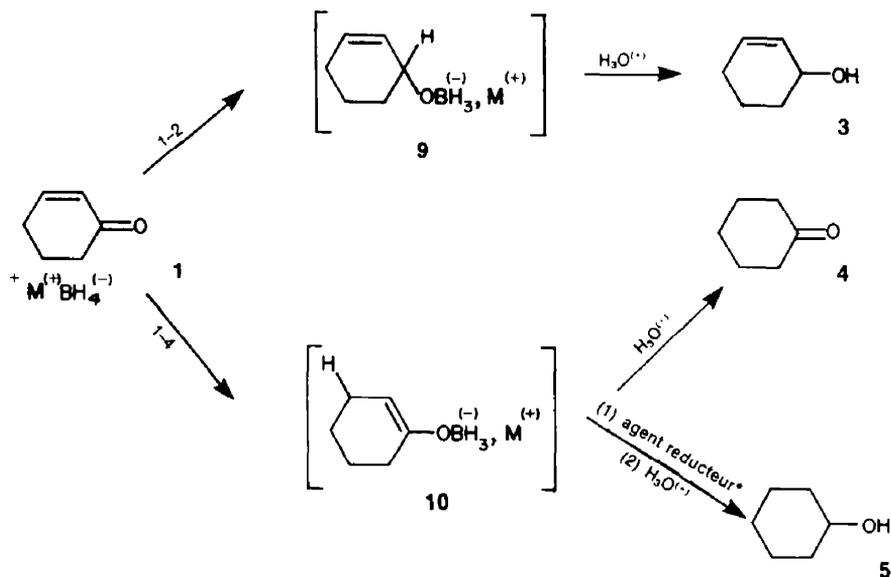
du cryptand [2.2.1]: 95% de réduction 1-4. Notons que cette plus grande efficacité du cryptand par rapport à l'éther-couronne ou aux sels d'ammonium quaternaire dans le toluène a déjà été signalée pour d'autres réactions effectuées dans des conditions de transfert de phase solide-liquide.<sup>32</sup>

On retrouve, par addition de cryptand [2.2.1] à NaBH<sub>4</sub> de la toluène, la même régiosélectivité qu'avec NBu<sub>4</sub>BH<sub>4</sub> dans le toluène ou le THF (Tableau 3).

#### DISCUSSION

##### Nature des espèces intermédiaires réactives

(a) Formation des produits. Le schéma global d'addition de BH<sub>4</sub><sup>-</sup> est le suivant (dans le cas de 1, à titre d'exemple):



\*L'agent réducteur doit être un alcoxyborohydrure ou un énoxyborohydrure, intermédiaires connus pour être plus réactifs que BH<sub>4</sub><sup>-</sup> (*vide infra*).

Tableau 5. Conditions de transfert de phase solide-liquide dans le toluène à 95° 2 + NaBH<sub>4</sub> + agent de transfert (stoechiométrie: 1-1-1)

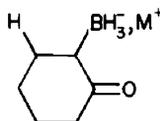
AGENT DE TRANSFERT	TEMPS DE REACTION	RENDEMENT %	% 7	% 8	% 6	8 trans/ 8 cis	1-2/ 1-4
Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> , Br <sup>-</sup> a)	20 h	23	23	57	20	70 - 30	20 - 80
MeOct <sub>3</sub> N <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>  + ≈ 0.5% H <sub>2</sub> O  toluène saturé de H <sub>2</sub> O	20 h	< 5	-	-	-	-	-
	1 h	37	22	54	24	70 - 30	24 - 76
	2 h 30	48	15	63	22	70 - 30	22 - 78
	1 h 30	80	1	62	37	68 - 32	37 - 63
5 h	95	1	65	34	66 - 34	34 - 66	
Dicyclohexyl-18 couronne-6.	1 h	100	0	70	30	70 - 30	30 - 70
Cryptand [2.2.1]	1 h	83	15	79	6	80 - 20	6 - 94
	2 h	100	5	90	5	80 - 20	5 - 95

a) Les rendements sont encore plus faibles si on utilise Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> (<2%) ou Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> I<sup>-</sup> (8%) dans les mêmes conditions.

En milieu aprotique, le produit d'addition 1-2 est l'alcoxyborohydrure 9 qui, après hydrolyse, mène à l'alcool allylique 3.

Le produit primaire d'addition 1-4 est vraisemblablement l'énoxyborohydrure 10 qui conduit, après hydrolyse, à la cétone saturée 4.<sup>33</sup> La formation de l'alcool saturé 5 peut être envisagée par une réduction ultérieure: le fait que le rapport 5/4 augmente au cours du temps montre que l'énoxyborohydrure 10 serait facilement réduit. Des réductions d'énolates alcalins par  $\text{NaBH}_4$  ou d'acétates d'énoles par  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$  ont déjà été signalées.<sup>34,35</sup> La formation des mêmes produits pourrait également se justifier en considérant une addition primaire 3-4 conduisant au céto-borohydrure 11; son hydrolyse conduirait à la cétone 4, sa réduction ultérieure suivie d'hydrolyse mènerait à l'alcool 5.

En milieu protique, l'addition 1-2 mène directement à l'alcool allylique 3 alors que l'addition 1-4 conduit à la cétone saturée 4 puis à l'alcool 5.

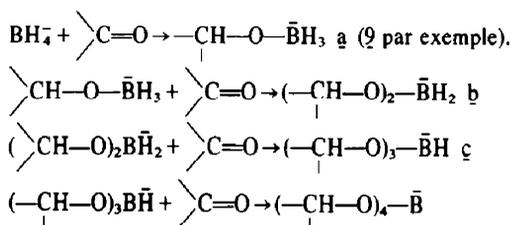


11

Dans tous les cas, nous avons vérifié que les produits d'addition 1-2 ne sont pas ultérieurement réduits dans le milieu réactionnel pour conduire aux alcools saturés 5 ou 8.<sup>18</sup> Cependant, après 20 heures dans le toluène à 95° une telle transformation peut se produire sous l'action de boranes alors présents dans le milieu, ceux-ci provenant de la décomposition de sels d'ammonium quaternaire. Ce phénomène sera décrit dans une note ultérieure.

(b) *Intervention de borohydrures intermédiaires réactifs.* Les variations des rendements relatifs en produits de réduction 1-2 et 1-4 avec le degré d'avancement de la réaction traduisent le changement de nature de l'agent réducteur avec le taux de transformation puisque nous avons montré qu'il n'y a pas d'évolution du produit 1-2.

La régiosélectivité finale est alors la résultante des régiosélectivités de réduction de divers alcoxyborohydrures<sup>†</sup>:



L'intervention de ces intermédiaires a, b et c a été démontrée dans la littérature<sup>36-38</sup> et il a été notamment souligné que la stéréochimie de réduction de cyclohexanones résulte des réactions de  $\text{BH}_4^-$  et des alcoxyborohydrures intermédiaires.<sup>38,39</sup>

<sup>†</sup>Nous donnons ici, à titre d'exemple, les intermédiaires successifs possibles pour l'addition sur  $\text{>C=O}$ ; des espèces analogues peuvent être envisagées pour l'addition sur la double liaison (énoxyborohydrures tels que 10).

Ces alcoxyborohydrures conduisent à une très forte proportion d'addition 1-4 (quasiment exclusive car il semble que le produit 1-2 ne se forme plus après 25 à 30% d'avancement de réaction) (Tableaux 2 et 3). Cette régiosélectivité peut être attribuée à la taille croissante de ces réactifs qui favorise ainsi l'attaque 1-4, site pour lequel les phénomènes de répulsion sont moindres que sur le carbone 2.<sup>47</sup> Par conséquent, la régiosélectivité d'attaque de l'espèce  $\text{BH}_4^-$  ne peut pas être déduite du bilan final 1-2/1-4, ainsi que cela a été déjà signalé par Accary *et al.*<sup>16</sup> lors de réductions de cyclohexénones par  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF.

#### Effets de milieux sur la réduction de 1 et de 2

##### (a) Effets de solvation spécifique en milieu homogène.

Les régiosélectivités observées lors de la réduction de 1 dans le THF sont très voisines avec  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  ou  $\text{LiBH}_4 + [2.1.1]$ , ce qui indique que les interactions entre le cation et l'énone sont faibles dans ces deux cas. En l'absence de complexation du cation alcalin par l' $\alpha$ -énone, l'attaque de la double liaison C=C est nettement augmentée: ainsi que le suggère une étude théorique<sup>9</sup> elle doit être maximale quand l'énone n'est ni complexée ni solvatée.

La régiosélectivité de la réduction de 1 ou 2 par  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  est quasiment indépendante de la nature du solvant aprotique. Une telle observation s'oppose aux prévisions théoriques de Royer<sup>41</sup> qui envisage un accroissement de l'attaque du carbone 4 quand la constante diélectrique  $\epsilon$  du solvant augmente.

En revanche, la vitesse de ces réductions dépend notablement de la nature du solvant: la réaction est d'autant plus rapide que le nombre accepteur du solvant (A.N.)<sup>19</sup> est plus faible. Ceci semble indiquer que la solvation de l'anion  $\text{BH}_4^-$  régit la vitesse de la réaction: plus les anions ( $\text{BH}_4^-$ , alcoxy- ou énoxyborohydrures) sont solvatés (pouvoir accepteur des solvants croissant), plus les réactions sont lentes. Une interprétation analogue a déjà été proposée par Haubenstock et Eliel<sup>38</sup> et Brown *et al.*<sup>42</sup> pour rendre compte des réactivités différentes de  $\text{BH}_4^-$  dans le THF et l'éther.

Dans les milieux susceptibles de donner des liaisons hydrogène tels que  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou les solvants hydroxylés les proportions de produit 1-2 augmentent notablement. Elles sont différentes selon le milieu ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) contrairement aux observations antérieures.<sup>17</sup> Bien que la nature des espèces réactives puisse être différente (methoxy-borohydrures dans  $\text{CH}_3\text{OH}$  ou hydroxyborohydrures dans  $\text{H}_2\text{O}$ ) il semble cependant que l'orientation de la réduction soit liée à une interaction entre l' $\alpha$ -énone et le solvant. Celle-ci peut intervenir, d'une part dans l'état initial comme l'ont suggéré les calculs<sup>9</sup>, d'autre part dans l'état de transition dont la stabilisation par solvation pour le processus 1-2, à charge localisée, est supérieure à celle correspondant au processus 1-4. Une telle interprétation a déjà été avancée par Hutchins et Kandasamy<sup>43</sup> à propos de la réduction d'énoles dans le HMPT en présence d'acides.

##### (b) Conditions de transfert de phase liquide-liquide.

Lors de la réduction de l'isophorone 2 dans des conditions de transfert de phase liquide-liquide (Tableau 4), on note une nette augmentation de l'attaque 1-2 (1-2/1-4 de l'ordre de 60-40), par rapport aux réductions effectuées en milieu aprotique (1-2/1-4  $\approx$  10-90). Cette observation est à rapprocher de l'effet de solvant constaté lors de la réduction de la cyclohexénone 1 dans l'eau et les solvants aprotiques (Tableau 1: 1-2/1-4  $\text{H}_2\text{O} = 40/60$ , milieux aprotiques  $\approx 10/90$ ).

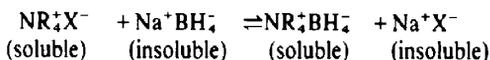
Ces résultats suggèrent qu'une interaction entre l'isophorone et l'eau serait responsable de l'importance de l'addition 1-2 dans les conditions de transfert de phase. Par conséquent ils indiquent qu'une certaine quantité d'eau passe dans la phase organique, conformément à ce qui a été observé dans d'autres cas.<sup>44,45</sup>

Si les conditions de transfert de phase liquide-liquide (eau-toluène) sont aisément utilisables pour la réduction de cétones par  $\text{BH}_4^-$ ,<sup>13,14,46</sup> elles sont à proscrire pour la réduction des doubles liaisons de cétones  $\alpha, \beta$  éthyléniques.

Il faut souligner (Tableau 4) que c'est avec le sel d'ammonium  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{Br}$  que la plus grande proportion d'alcool allylique est obtenue (73% 1-2). Ceci est certainement dû à une forte interaction entre le carbonyle de 2 et le groupement OH du catalyseur. Une telle interaction  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{—HO}$  (catalyseur) a été envisagée pour interpréter la grande activité catalytique des sels d'éphédrinium lors de la réduction de cétones;<sup>13</sup> le changement d'orientation que nous avons observé étaye cette interprétation.

La réduction par  $\text{NaBH}_4 + \text{NBu}_4\text{Br}$  n'a pas lieu, le coefficient de partage de  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  entre l'eau et le toluène devant être en faveur de l'eau ainsi qu'en témoignent les réactivités très comparables de  $\text{NBu}_4\text{Br} + \text{NaBH}_4$  et de  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  dans les conditions eau-toluène 1:1. En revanche, la réaction rapide provoquée par l'addition de  $\text{N Me}(\text{Oct})_3\text{Cl}$  est en accord avec la très grande hydrophobie du cation déjà signalée par Sullivan et Hinckley,<sup>12</sup> le transfert du sel  $\text{N Me}(\text{Oct})_3\text{BH}_4$  en phase organique étant alors favorisé.

(c) *Conditions de transfert de phase solide-liquide.* La réduction par  $\text{NaBH}_4$  en présence de sel d'ammonium quaternaire n'a pas lieu dans le toluène anhydre à 95°. Les échanges d'ions selon l'équilibre



conduisant à la formation de  $\text{NR}_4\text{BH}_4$ , doivent vraisemblablement être défavorisés par suite de l'importance de l'énergie réticulaire de  $\text{NaBH}_4$ . L'addition d'eau, en faibles quantités, diminue probablement cette énergie, permet les échanges d'ions et la réduction peut alors avoir lieu. Cependant, elle donne des proportions notables de produits 1-2 croissant avec la quantité d'eau présente (Tableau 5).

L'addition de coordinats macrocycliques permet le transfert de l'ion  $\text{BH}_4^-$  en phase organique où la réaction a lieu. L'addition de cryptand [2.2.1] spécifique de  $\text{Na}^{+31}$  conduit à la meilleure régiosélectivité (95% de réduction 1-4). L'addition d'éther-couronne, la dicyclohexyl-18 couronne-6, mène à une moindre régiosélectivité (70% de réduction 1-4). Ceci peut se justifier par une interaction entre l'isophorone et le cation couronné, d'autant plus probable qu'il reste deux sites de solvatation autour de  $\text{Na}^+$  couronné. Nous avons déjà observé de telles différences entre cryptand [2.1.1] et éther-couronne 12-4 lors de la réduction de la cyclohexène 1 par  $\text{LiAlH}_4$  dans l'éther ou le THF.<sup>10</sup>

#### CONCLUSION

Lors de la réduction de la cyclohexène-2 one 1 et de l'isophorone 2, l'utilisation de  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  dans des solvants aprotiques, à température peu élevée, conduit à une attaque 1-4 très préférentielle: 85% avec 1 et 96%

avec 2 dans le THF. Les régiosélectivités observées sont comparables à celles obtenues lors de la réduction par  $\text{LiBH}_4$  en présence de cryptand [2.1.1] dans le même solvant.

Cette réaction présente l'avantage d'être facile à mettre en oeuvre et d'être peu coûteuse. De plus, elle constitue une méthode générale de réduction 1-4 d' $\alpha$ -énones donnant accès aux alcools saturés: alors que Ganem<sup>3</sup> en utilisant le "K-sélectride" observe l'addition 1-4 avec la cyclohexène-2 one 1 mais, par contre, la réduction 1-2 avec l'isophorone 2, nous obtenons dans ces deux cas d'excellents rendements en produits de réduction 1-4.

Les conditions de transfert de phase liquide-liquide se prêtent peu à la réduction de doubles liaisons C=C des cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques par les borohydrures. L'intervention de l'eau en milieu organique entraîne une formation importante d'alcool allylique. Les conditions de transfert de phase solide-liquide ne s'avèrent guère plus avantageuses; seule l'utilisation de cryptand spécifique comme agent de transfert conduit à une excellente régiosélectivité (95% de réduction de 1-4 avec 2).

Nous poursuivons cette étude avec des  $\alpha$ -énones polycycliques fonctionnelles dans le but de préciser la régiosélectivité et la stéréochimie de la réaction.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

$\text{NaBH}_4$ , ainsi que les sels d'ammonium quaternaire, sont des produits commerciaux Fluka de pureté supérieure à 98%. La cyclohexène-2 one et l'isophorone sont des produits purs Merck. Les solvants ont été purifiés et séchés selon les techniques habituelles.

Les analyses sont effectuées par Chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareil GIRDEL 75-FS 1. Les conditions d'analyse, l'identification et les temps de rétention des différents produits ont été décrits dans une publication antérieure.<sup>10</sup> Les rendements sont de l'ordre de 95% (étalon interne: méthyl-3 cyclohexène-2 one).

*Méthode générale de réduction par  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  dans les solvants organiques.* A une solution de 625 mg de  $\text{NBu}_4\text{BH}_4$  ( $2.5 \times 10^{-3}$  mole) dans 30 cm<sup>3</sup> de solvant anhydre, on ajoute rapidement, sous agitation,  $2.5 \times 10^{-3}$  mole d'énone. La réaction est conduite à température ambiante pour la cyclohexène-2 one et à température plus élevée pour l'isophorone. Les parties aliquotes, prélevées au cours du temps, sont versées dans une solution aqueuse d'acide acétique dilué puis neutralisées par une solution aqueuse de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$ . Après relargage par  $\text{NaCl}$  (et addition éventuelle de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou d'éther), la phase organique est séparée puis séchée par  $\text{SO}_3\text{Na}_2$ , avant d'être analysée par CPG.

*Réduction dans les conditions de transfert de phase liquide-liquide.* On dissout  $\text{NaBH}_4$  et le sel d'ammonium quaternaire dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute ensuite, sous forte agitation, 30 cm<sup>3</sup> de toluène puis la quantité requise d'énone. On opère alors comme précédemment.

*Réductions dans les conditions de transfert de phase solide-liquide.* L'énone est ajoutée à une suspension de 95 mg de  $\text{NaBH}_4$  ( $2.5 \times 10^{-3}$  mole) et de  $2.5 \times 10^{-3}$  mole de sel d'ammonium quaternaire dans 30 cm<sup>3</sup> de toluène. Des conditions opératoires analogues aux précédentes sont alors utilisées.

*Remerciements*—Nous remercions bien vivement M<sup>me</sup> Seyden, M<sup>lle</sup> Tchoubar et M<sup>me</sup> Viout pour les fructueuses discussions que nous avons eues avec elles.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>R. L. Augustine et al., *J. Org. Chem.* **34**, 1074 (1969).
- <sup>2</sup>H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, p. 173. Benjamin, Menlo Park, Calif. (1972).
- <sup>3</sup>B. Ganem, *J. Org. Chem.* **40**, 146 (1975).
- <sup>4</sup>E. C. Ashby et J. J. Lin, *Tetrahedron Letters* 3365 (1976).

- <sup>5</sup>R. K. Boeckman, Jr. et R. Michalak, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1623 (1974).
- <sup>6</sup>E. C. Ashby, J. J. Lin et A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **43**, 185 (1978).
- <sup>7</sup>M. F. Semmelhack et R. D. Stauffer, *Ibid.* **40**, 3619 (1975).
- <sup>8</sup>L. Mordenti, J. J. Brunet et P. Caubere, *Ibid.* **44**, 2203 (1979).
- <sup>9</sup>J. M. Lefour et A. Loupy, *Tetrahedron* **34**, 2597 (1978).
- <sup>10</sup>A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 2571 (1978); *Tetrahedron* **36**, 1937 (1980).
- <sup>11</sup>D. J. Raber et W. C. Guida, *J. Org. Chem.* **41**, 690 (1976).
- <sup>12</sup>E. A. Sullivan et A. A. Hinckley, *Ibid.* **27**, 3731 (1962).
- <sup>13</sup>S. Colonna et R. Fornasier, *Synthesis* 531 (1975); *J. C. S. Perkin Trans. I* 371 (1978).
- <sup>14</sup>C. Innis et G. Lamaty, *Nouveau J. Chim.* **1**, 503 (1977).
- <sup>15</sup>J. Masse et E. Parayre, *Bull. Soc. Chim., Fr. II* 395 (1978).
- <sup>16</sup>M. T. Langin-Lanteri, Y. Infarnet et A. Accary, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C* **288**, 293 (1979).
- <sup>17</sup>H. Handel et J. L. Pierre, *Tetrahedron* **31**, 2799 (1975).
- <sup>18</sup>W. L. Dilling et R. A. Plepys, *J. Org. Chem.* **35**, 2971 (1970).
- <sup>19</sup>V. Gutman, *Chem. Tech.* **7**, 255 (1977); C. Reichardt, In *Solvent Effects in Organic Chemistry*, pp. 17-20, 270-2. Verlag Chemie, New York (1979).
- <sup>20</sup>H. C. Brown In *Organic Synthesis via Boranes*. Wiley, New York (1975).
- <sup>21</sup>C. Adams et V. Gold, *J. C. S. Perkin II* 1466 (1976).
- <sup>22</sup>W. R. Jackson et A. Zurqiyah, *J. Chem. Soc.* 5280 (1965).
- <sup>23</sup>K. Iqbal et W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. (C)* 616 (1968).
- <sup>24</sup>M. R. Johnson et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **35**, 1041 (1970).
- <sup>25</sup>J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2226 (1978).
- <sup>26</sup>K. E. Wiegers et S. G. Smith, *Ibid.* **99**, 1480 (1977).
- <sup>27</sup>D. C. Wigfield, *Can. J. Chem.* **55**, 646 (1977).
- <sup>28</sup>D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979).
- <sup>29</sup>C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 195 (1971).
- <sup>30</sup>T. Matsuda et K. Koida, *Bull. Chem. Soc. Japan* **46**, 2259 (1960).
- <sup>31</sup>J. M. Lehn, *Accounts Chem. Res.* **11**, 49 (1978).
- <sup>32</sup>L. Artaud, J. Seyden-Penne et P. Viout, *Tetrahedron Letters* **21**, 613 (1980).
- <sup>33</sup>S. Masamune, S. Mori, D. Van Horn et D. W. Brooks, *Ibid.* 1665 (1979).
- <sup>34</sup>P. L. Southwick, N. Latif, B. M. Fitzgerald et N. M. Zaczek, *J. Org. Chem.* **31**, 1 (1966).
- <sup>35</sup>W. G. Dauben et J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3260, 4463 (1951); *Ibid.* **75**, 1718 (1953).
- <sup>36</sup>E. R. Garrett et D. A. Lyttle, *Ibid.* **75**, 6051 (1953).
- <sup>37</sup>H. C. Brown, E. J. Mead et C. J. Shoaf, *Ibid.* **78**, 3616 (1956).
- <sup>38</sup>H. Haubenstock et E. L. Eliel, *Ibid.* **84**, 2368 (1962).
- <sup>39</sup>B. Rickborn et M. T. Wuesthoff, *Ibid.* **92**, 6894 (1970).
- <sup>40</sup>M. T. Wuesthoff, *Tetrahedron* **29**, 791 (1973).
- <sup>41</sup>J. Royer, *Chem. Phys. Letters* **64**, 367 (1979).
- <sup>42</sup>H. C. Brown, E. J. Mead et P. A. Tierney, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5400 (1957).
- <sup>43</sup>R. O. Hutchins et D. Kandasamy, *J. Org. Chem.* **40**, 2530 (1975).
- <sup>44</sup>D. Landini, A. M. Maia, F. Montanari et F. M. Parisi, *J. C. S. Chem. Comm.* 950 (1975).
- <sup>45</sup>E. D'Incan, *Tetrahedron* **33**, 951 (1977).
- <sup>46</sup>L. Horner et W. Birch, *Ann.* 710 (1978).
- <sup>47</sup>A. Loupy, J. -M. Lefour, B. Deschamps et J. Seyden-Penne, *Nouv. J. Chim.* **4**, 121 (1980).