

SELECTIVITE DE LA REDUCTION D' α -ENONES POLYCYCLIQUES PAR LES BOROHYDRURES: EFFET DE L'ADDITION DE TETRAMETHYL- ETHYLENEDIAMINE AU BOROHYDRURE DE TETRABUTYLAMMONIUM

E. D'INCAN, A. LOUPY, A. MAIA,[†] J. SEYDEN-PENNE et P. VIOUT
Groupe de Recherche No. 12, CNRS, BP 28, 94320-Thiais, France

(Received in France 29 December 1981)

Abstract— $\Delta^{1,9}$ -octalone, $\Delta^{1,9}$ -10-methyl octalone and testosterone were reduced by NBu_4BH_4 , alone or in the presence of tetramethylethylenediamine (TMEDA), in THF and in toluene. With TMEDA, the first step of the reduction is the regioselective 1,4 attack by BH_4^- which leads either to the saturated ketones or to the corresponding saturated alcohols. The results observed under different conditions were interpreted by the intervention of various reductive species: diborane, enoxyborohydrides in the absence of TMEDA, amine-borane in its presence.

La réduction de la cyclohexèn-2 one et de l'isophorone par le borohydrure de tétrabutylammonium dans un solvant aprotique polaire nous a permis d'obtenir sélectivement les alcools saturés correspondants, résultant d'une attaque initiale de la double liaison.¹ Dans le cas de la $\Delta^{1,9}$ -octalone-2, où NBu_4BH_4 donne une réaction secondaire, la même sélectivité a été atteinte en utilisant le borohydrure de sodium dans le THF, en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA).²

L'effet de l'amine peut être double:

Complexation du cation Na^+ qui affaiblit l'interaction carbonyle Na^+ , et défavorise l'attaque 1, 2.³

Augmentation de la nucléophilie de BH_4^- .^{4,5}

Afin de préciser le rôle de la TMEDA lors de la réduction des α -énones par BH_4^- , nous nous sommes proposé d'utiliser le borohydrure de tétrabutylammonium avec lequel la complexation du cation n'a pas lieu.

Les α -énones polycycliques qui ont été choisies sont la $\Delta^{1,9}$ -octalone-2, 1, son dérivé méthylé en position 10, 2, et la testostérone, 3.

RÉSULTATS

Réduction de la $\Delta^{1,9}$ -octalone-2, 1

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

L'alcool insaturé 5 formé (exp. 3, 5 et 6) résulterait d'une énolisation suivie de la réduction du diénolate intermédiaire.²

Alors que l'addition de TMEDA au borohydrure de sodium dans le THF conduit directement aux alcools saturés 7 (exp. 2), l'addition de cette même amine au borohydrure de tétrabutylammonium, dans des conditions analogues, conduit aux cétones saturées 6, avec un rendement à peu près quantitatif (exp. 4).

Si on prolonge le temps de réaction, les alcools saturés 7 sont les seuls produits identifiés.

L'effet de la TMEDA est beaucoup plus net dans le THF que dans le toluène où la proportion d'alcool insaturé 5 reste notable (exp. 6).

Réduction de la $\Delta^{1,9}$ -méthyl-10 octalone-2, 2, et de la testostérone, 3

En l'absence de TMEDA, dans le THF comme dans le toluène, la réduction de 2 et 3 par NBu_4BH_4 conduit à une proportion non négligeable d'alcools allyliques, 8 et 11 (= 20 à 30%, exp. 7, 9, 10, 15, 17, 18) à l'exclusion de tout alcool β , γ -éthylénique résultant de l'arrachement d'un proton dans le cycle B.

On obtient exclusivement les alcools saturés 10 et 12 en opérant:

Soit dans le THF, par addition de TMEDA (exp. 8 et 16).

Soit dans le toluène, par chauffage prolongé à 100° (exp. 10).

La formation de cétone 9 est observée en début de réaction à partir de 2 dans le THF, à côté des alcools 10 (exp. 7 et 8). Contrairement aux résultats obtenus avec l'octalone 1, l'addition de TMEDA au borohydrure de sodium ne supprime pas l'attaque 1, 2 sur l'octalone 2, mais elle ralentit la réaction (exp. 12).

Comme dans le cas des cyclohexénones,¹ les conditions de transfert de phase conduisent à la formation prépondérante d'alcool allylique, même si la solution aqueuse est saturée de Na_2SO_4 pour minimiser le transfert de l'eau dans la phase organique (exp. 13).

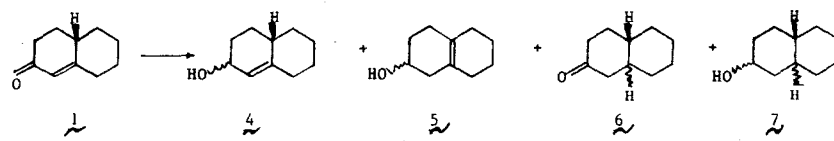
DISCUSSION

Influence des facteurs stériques

Le ralentissement de la réduction, observé dans tous les cas lorsqu'on passe de l'octalone 1 à la méthyl-10 octalone 2 ou à la testostérone 3, fait apparaître la gêne stérique à l'approche de l'agent réducteur apportée par le méthyle angulaire. Ce phénomène a pour conséquence de provoquer l'attaque du carbonyle en même temps que l'attaque de la double liaison: il se forme respectivement environ 30 et 20% d'alcool allylique à partir de 2 et 3 en l'absence de TMEDA, alors qu'il ne s'en forme pas à partir de 1. Ces différences de vitesse et de régiosélectivité pour les réductions de 1 et 2 sont analogues à celles que nous avons observées en comparant les résultats obtenus avec la cyclohexèn-2 one et l'isophorone.¹ La sensibilité aux facteurs stériques de l'addition 1, 4 d'un hydrure a déjà été mise en évidence:⁶ (sec. Bu)₃BH K⁺ donne sélectivement le produit d'attaque 1, 4 à partir de

[†]Détachée du laboratoire du Prof. Montanari, Université de Milan. Ce travail a été soutenu par l'A.T.P. Internationale du C.N.R.S.

Tableau 1. Réduction de l'octalone 1



N° exp.			temps réaction (h)	Rdt%	%	4	5	6	7 ^{c)}
1	NaBH ₄	THF	5	> 98	2	58 ^{a)}	0	0	42
2	" 2,5 TMEDA	"	4	75	2	< 1	0	0	99
3	NBu ₄ BH ₄	"	3	> 98		2	38	0	60
4	" 2,5 TMEDA	"	5	95		0	0	100 ^{b)}	0
			24	100		0	0	0	100
5	NBu ₄ BH ₄	Toluène	2	98		2	51	0	47
6	" 2,5 TMEDA	"	2	74		0	30	0	70
			20	100					

^{a)} $\beta/\alpha = 67/33$ Cette stéréochimie de réduction est identique à celle obtenue avec LiAlH₄/Et₂O au reflux, Dauben, *J. Org. Chem.* **37**, 1212 (1972).

^{b)} Cétones *cis/trans* = 73/27.

^{c)} Les 4 alcools stéréoisomères, à jonction de cycle *cis* et *trans* et à OH axial ou équatorial, sont formés lors de la réduction. Ils n'ont pu être dosés mais, après analyse par C.P.G. des produits d'oxydation, on peut déterminer le rapport *cis/trans* = 75/25.

la cyclohexénone et le produit d'attaque 1, 2 à partir de 2. Dans le cas présent, le résultat est moins spectaculaire, vraisemblablement par suite de la petite taille de BH₄⁻, espèce réductrice initiale. Cependant, l'évolution des produits au cours de la réaction montre que cet anion n'est pas la seule entité à intervenir au cours du processus de réduction.

Influence de la nature des agents réducteurs

En l'absence de TMEDA.

La réduction par BH₄⁻ d'un groupe carbonyle conduit à la formation d'alcoxyborohydrures: ROBH₃⁻, (RO)₂BH₂⁻, (RO)₃BH⁻. Il est connu que ces espèces ont un pouvoir réducteur plus élevé que BH₄⁻ et que, par conséquent, elles participent au processus de réduction.^{4,5,7} Lors de la réduction des α -étones, chacune de ces entités réagit avec une vitesse et une sélectivité propres, ce qui nous a permis d'expliquer l'accélération observée au cours du temps, et l'enrichissement en produits de réduction 1, 4.¹

En outre, lorsqu'on utilise le borohydrure de tétra-butylammonium, on peut envisager l'intervention d'autres espèces provenant de sa décomposition, par exemple:



Cette décomposition avait été mise en évidence dans le dichloréthane,⁸ et nous avons confirmé la formation de NBu₃ par chauffage de NBu₄BH₄ dans le toluène.¹ Le borane formé au cours de cette décomposition pourrait également intervenir dans le processus de réduction, notamment en réduisant le produit intermédiaire résultant d'une attaque 1, 2.⁹ En effet, nous avons montré que cette réduction n'est pas possible avec BH₄⁻ ou les alcoxy-ou enoxy-borohydrures.¹

L'évolution de la réaction vers l'alcool saturé pourrait donc s'expliquer par une attaque initiale par BH₄⁻, soit en 1, 2, soit en 1, 4, suivie d'une nouvelle réduction par les autres agents réducteurs formés en cours de réaction. Le schéma général serait alors le suivant:

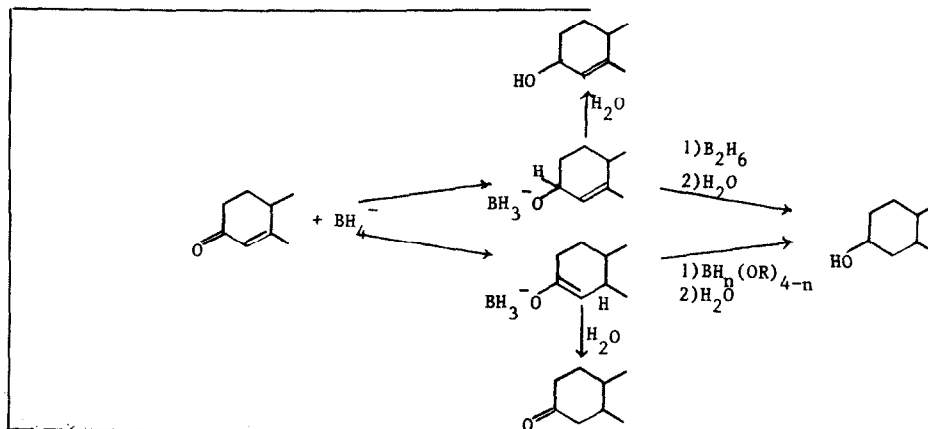
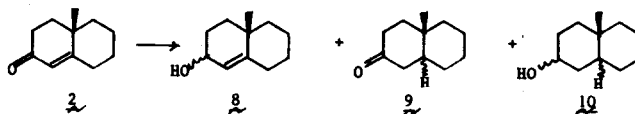


Tableau 2. Réduction de la méthylcétone 2

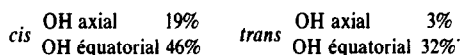


N° exp.		temps réaction (h)	Rdt ^{b)}	Σ 8 ^{a)}	Σ 9	Σ 10
7	NBu ₄ BH ₄	THF 50°C	28	33	8	59
			70	31	2	67
			100	13	2	87
			100			
8	NBu ₄ BH ₄ + 2.5eq TMEDA	"	2	38	0	27
			6	85	32	68
			20	100	0	100
9	NBu ₄ BH ₄	Toluène 50°C	20	97	2	64
10	"	" 100°C	2,5	98	0	78
			20	100	0	>98 ^{c)}
11	NaBH ₄	THF 50°C	4	63	0	38
			20	100		
12	" + 10 eq TMEDA	"	20	58	0	45
13	NaBH ₄ + NBu ₄ Br eau saturée Na ₂ SO ₄	Toluène 50°C	2	100	0	25

^{a)} $\beta/\alpha = 5.3$.

^{b)} Complément à 100% = matière première 2.

^{c)} Les 4 alcools stéréoisomères sont formés (caractérisation et dosage par RMN).



Après oxydation par Na₂Cr₂O₇; 2 cétones *cis/trans* = 65/35.

En présence de TMEDA.

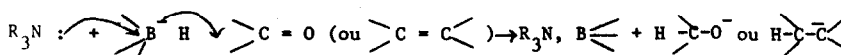
La présence de TMEDA entraîne une augmentation de la proportion des produits de réduction 1,4, et tout particulièrement la formation de cétone saturée, plus marquée dans le THF.

Plusieurs auteurs ont signalé que l'addition d'amine à un borohydrure alcalin arrête la réduction après le transfert du premier hydrure et la formation d'amineborane.^{4,5,7}

L'assistance nucléophile par l'amine à la rupture de la liaison B-H a pour conséquence d'induire un état de transition "précoce", ce qui conduit à une meilleure régiosélectivité d'attaque. De plus, la réduction ultérieure de l'énolate intermédiaire ne peut alors avoir lieu que par les amine-boranes qui réagissent très lentement.

Le mécanisme de réduction des α -énones en présence de TMEDA pourrait ainsi mettre en jeu 2 étapes:

Une attaque rapide et exclusive de la double liaison



Le pouvoir réducteur de BH₄⁻ (transfert du premier hydrure) est ainsi exalté, mais il se forme simultanément une amine-borane, agent réducteur beaucoup moins puissant que BH₄⁻ et, 'a fortiori' que les alcoxyborohydrures.^{10,11}

par NBu₄BH₄, TMEDA, celle-ci ayant déjà été mise en évidence avec NaBH₄ dans la pyridine.^{7,12}

Une réduction lente de l'intermédiaire ainsi formé, par l'amineborane BH₃, TMEDA, qui justifie la formation de cétones, très importante voire quantitative, pour des temps de réaction relativement courts

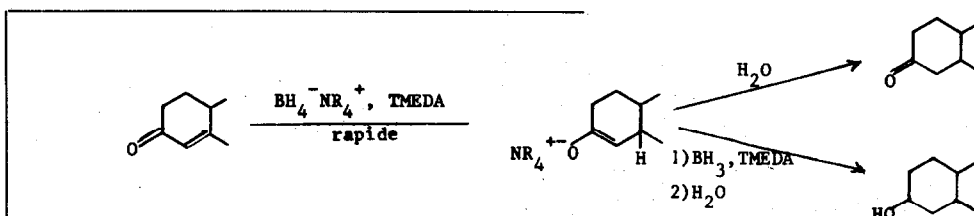
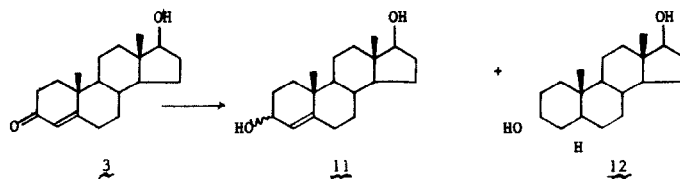


Tableau 3. Réduction de la testostérone 3



N° exp			% 11 ^{a)}	% 12 ^{a)}	temps réaction h	rendement %
14	LiAlH ₄	THF reflux	100	0	1	> 98
15	NBu ₄ BH ₄	THF 60°C	18	82	15	> 98
16	NBu ₄ BH ₄ +2,5 TMEDA	"	0	100 ^{b)}	20	> 98
17	2eq NBu ₄ BH ₄	Toluène 60°C	20	80	6	> 98
18	"	"100°C	20	80	5	> 98

^{a)}Dosages effectués après oxydation par C₅H₅N, CrO₃, HCl.¹⁹

^{b)}cis/trans = 70/30.

Tableau 4.

Composé	Solvant	δ _H (CHOH)	δ _H (OH)	J _{H-HO}	δ _H (CH=)	δ _H (CH ₃)	
4	α	DMSO					
		CDCl ₃	4,43(d)	6	5,51(d)		
β	DMSO	4,52(d)	5,5		5,39(s)		
	CDCl ₃						
5		DMSO-d ⁶	4,50(d)	4,5			
7	trans	α	CDCl ₃	4,09			
		β	"	3,59	4,5		
		DMSO-d ⁶	4,42(d)				
2		C ₆ D ₆			5,87(s)	0,86	
8	α	DMSO-d ⁶	5,62(s)	4,52(d)		1,03	
		"	5,17(s)	"		"	
9	cis	C ₆ D ₆				0,92	
		"				0,72	
10	cis	α	DMSO-d ⁶	4,25(d)	3,7	0,95	
		β	"	3,33	4,41(d)	0,91	
		α	"	3,78	4,17(d)	3,1	0,78
		β	"	3,49	4,51(m)		0,78
			δ _H (C ₁₇)		δ _H (CH=)	δ _H (CH ₃)	
					C ₁₈	C ₁₉	
3		C ₆ D ₆	3,53		5,93	0,80	0,82
Androstène-3 dione-3,17	a)	C ₆ D ₆			5,92	0,66	0,75
Androstanedione-3,17	β	C ₆ D ₆				0,67	0,74
Androstanedione-3,17	α	C ₆ D ₆				0,62	0,68

^{a)}Résulte de l'oxydation de 11.

^{b)}Résulte de l'oxydation de 12 cis.

^{c)}Résulte de l'oxydation de 12 trans.

L'effet de la TMEDA sur la régiosélectivité de la réduction est plus marquée dans le THF que dans le toluène. Dans un solvant polaire tel que le THF, les espèces ioniques $\text{NR}_4^+\text{BH}_4^-$ sont plus dissociées que dans le toluène où elles existent essentiellement sous forme de paires d'ions ou d'agrégats ioniques.¹⁴ Dans ce dernier cas, l'attaque de l'amine sur le borohydrure est vraisemblablement plus difficile. Les espèces réductrices seraient alors principalement celles qui réagissent en l'absence de TMEDA.

Séréochimie

La réduction de la double liaison conduit à une stéréosélectivité peu satisfaisante: le rapport des cétones ou alcools saturés cis/trans est voisin de 70/30. Elle est du même ordre de grandeur que celle antérieurement obtenue dans certains cas avec des hydrures complexes^{15,16} ou des hydrogénations catalytiques avec Pd ou Pt.¹⁷ L'intervention de diverses espèces réductrices peut être un des facteurs qui défavorisent une bonne stéréosélectivité.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail montrent que $\text{BH}_4^-\text{NBu}_4^+$ en présence de TMEDA attaque en premier lieu la double liaison des cétones polycycliques étudiées. Les cétones saturées cis et trans sont obtenues de manière parfaitement régiosélective à partir de l'octalone-1 dans le THF. Lorsque la réduction est plus lente, comme dans le cas des composés 2 et 3, elle conduit finalement aux seuls alcools saturés.¹⁸

Les différences observées en l'absence et en présence de TMEDA ont été interprétées par l'intervention d'espèces réductrices différentes du borohydrure de départ: diborane, énoxyborohydrures dans le premier cas, amine-boranes dans le second. Ces divers agents réducteurs expliqueraient d'autre part, l'évolution de la composition des produits réactionnels au cours du temps.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les borohydrures de sodium et de tétrabutylammonium sont des produits commerciaux Fluka de pureté supérieure à 98%. Les solvants sont purifiés et séchés selon les méthodes habituelles. Le THF est distillé sur LiAlH_4 sous courant d'azote. Le toluène est séché sur tamis moléculaire.

Les analyses chromatographiques sont effectuées sur un appareil Girdel 75-FS1. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 157. Les spectres RMN ont été effectués par Mme. M. Ourevitch, sur un appareil Varian T 60 ou Brücker WH 90 (δ ppm TMS référence interne).

Les octalones ont été préparées selon la méthode décrite dans *Org. Synth.*, (Collect. Vol. V, 869). Nous avons vérifié qu'elles ne contenaient pas de cétone isomère $\beta\gamma$ -éthylénique.

Mode opératoire

A 2.5 mmoles d' α -énone dissoutes dans 50 cc de solvant on ajoute 2.5 mmoles de borohydrure de sodium ou de tétrabutylammonium, et le cas échéant, 6.25 mmoles de TMEDA. On chauffe ensuite sous agitation à la température et pendant les temps indiqués dans les tableaux. Le mélange refroidi est alors versé dans une solution aqueuse d'acide acétique, puis extrait à l'éther. La phase organique décantée est lavée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis à l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium.

Oxydation du mélange réactionnel

Méthyl-10 $\Delta^{1,9}$ -octalone. Le mélange réactionnel est traité par le bichromate de sodium en présence d'acide sulfurique concentré, selon le procédé habituel.

Testostérone. Le mélange réactionnel est ajouté à une solution

de chlorochromate de pyridinium en suspension dans le chlorure de méthylène, selon la méthode de Corey.¹⁹

Analyse C.P.G.

$\Delta^{1,9}$ -octalone Colonne: Carbowax 4 m. Chromosorb: 15%. Granulométrie: 016,020; t° four: 150°; $p\text{N}_2$: 3 bars.

Temps de rétention en minutes: 1: 35.3; 4 α : 21.5; 4 β : 24.5; 5: 25.5; 6 cis: 18.0; 6 trans: 13.5; 7 cis: α et β : 22.5; 7 trans α : 15.6; β : 18.0.

$\Delta^{1,9}$ méthyl-10 octalone. Colonne: Carbowax 4 m. Chromosorb WAW: 15%. Granulométrie 020-025; t° four: 150°; $p\text{N}_2$: 3 bars.

Temps de rétention en minutes: 2: 67; 8 α : 48.8; 8 β : 58.4; 9 cis: 33.8; 9 trans:²⁰ 33.0; 10 cis: α : 49.5; β : 52; 10 trans:²¹ α : 45.8; β : 54.0.

Testostérone. Colonne OV 17: 3 m. Chromosorb WAW: 5%; t° four: 220°; $p\text{N}_2$: 2.7 kg; 3: 35.5; 11 α et β : pics larges entre 8 et 12.

Spectres IR

ν_{CO} d'une Δ^4 -énone-3: 1660 cm^{-1} ; ν_{CO} en position 17 de la testostérone: 1700 cm^{-1} .

Spectres RMN

L'analyse RMN est basée sur les données antérieures relatives aux décalones et décalols²²⁻²⁵ et aux cétones alcools stéroïdiques.²⁶⁻²⁸

BIBLIOGRAPHIE

- E. D'Incan et A. Loupy, *Tetrahedron* **37**, 1171 (1981).
- E. D'Incan, A. Loupy et A. Maia, *Tetrahedron Letters* **22**, 941 (1981).
- M. Lefour et A. Loupy, *Tetrahedron* **34**, 2597 (1978); A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 2571 (1978); *Tetrahedron* **36**, 1937 (1980).
- H. C. Brown, E. J. Meado et B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6209 (1955).
- W. M. Jones et H. E. Wise Jr, *Ibid.* **84**, 997 (1962).
- B. Ganem, *J. Org. Chem.* **40**, 146 (1975).
- W. R. Jackson et A. Zurquiyah, *J. Chem. Soc.* 5280 (1965).
- D. J. Raber et W. C. Guida, *J. Org. Chem.* **41**, 690 (1976).
- J. Klein et E. Dunkelblum, *Tetrahedron* **24**, 5701 (1968).
- W. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2528 (1960).
- C. F. Lane, *The borane-amine complexes*, *Aldrichima Acta*, **6**, 51 (1973) et réf. citées.
- D. Kupfer, *Tetrahedron* **15**, 193 (1961).
- La TMEDA peut former des complexes amine-borane 1/1 ou 1/2, analogues à ceux obtenus à partir d'éthylénediamine et de diborane. (H. C. Kelly et J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4842 (1960).
- D. Landini, A. Maia et F. Montanari, *Ibid.* **100**, 2796 (1978) et réf. citées.
- J. P. Collman, R. G. Finke, P. L. Matlock, R. Wahren, R. G. Komoto et J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1119 (1978).
- H. O. House et J. C. Dubose, *J. Org. Chem.* **40**, 788 (1975).
- R. L. Augustine, *J. Org. Chem.* **23**, 1853 (1958); **28**, 152 (1962).
- Au cours de la rédaction de ce travail, la réduction conjuguée sélective de dithioacétals d' α -cétocétènes, par l'hydrure de disobutylaluminium (DIBAL) additionné de tréthylamine, a été signalée (R. B. Gammill, D. M. Sobieray et P. M. Gold, *J. Org. Chem.* **46**, 3555 (1981).
- E. J. Corey et J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters* 2647 (1975). E. J. Corey et H. E. Ensley et J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **41**, 380 (1976).
- R. S. Monson, D. Przbycien et A. Baraze, *Ibid.* **35**, 1700 (1970).
- A. Casadevall, E. Casadevall et M. Lasperas, *Bull. Soc. Chim. France* 4506 (1968).
- D. Meakins, R. K. Percy, E. E. Richards et R. N. Young, *J. Chem. Soc. C* 1106 (1968).
- W. G. Dauben et T. J. Dietsche, *J. Org. Chem.* **37**, 1212 (1972).
- E. Casadevall et Y. Pouet, *Tetrahedron Letters* 2841 (1976).
- F. M. Miller et R. A. Lohr Jr., *J. Org. Chem.* **43**, 3388 (1978).
- R. F. Zurcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).
- K. Jankowski et H. Seeye, *Steroids* **19**, 189 (1972).
- M. Paglialonga Paradisi, G. Pagani Zecchini et A. Romeo, *Tetrahedron Letters* 2369 (1977).