

## EFFETS DE SUBSTITUANTS EN SERIE DIALKYL-1,2 CYCLOHEXANIQUE—II

### MODIFICATIONS CONFORMATIONNELLES LIÉES À LA SYMÉTRIE DES SUBSTITUANTS

A. PONST et J. P. CHAPAT\*

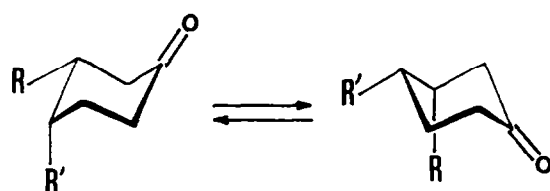
Laboratoire de Chimie organique pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, 15, av. Ch. Flahault 34060 Montpellier-Cedex France

(Received in France 8 October 1979)

**Abstract**—The conformational equilibria of *cis*-3,4-dialkyl cyclohexanones are very dependent on the nature and the orientation of the alkyl substituents. The lack of spherical symmetry of ethyl group takes a very important part, leading to a destabilization of the conformer which present this substituent in an axial position. This entropic effect is indirectly revealed from isomerization equilibria of the *cis* and *trans* isomers and confirmed by a kinetic study of ketone reductions with NaBH<sub>4</sub> and by an NMR study with lanthanide shift reagents. This NMR method must be used with discretion. In this special case, the 3-alkyl ketone effect disappears under the action of the carbonyl complexation, leading to erroneous positions of equilibria.

Nous avons montré précédemment que la nature (méthyle ou éthyle) des substituents influe notablement sur les valeurs des paramètres thermodynamiques des équilibres d'isomérisation des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans* et des équilibres conformationnels des isomères *trans*.<sup>1</sup> La différence d'encombrement stérique de ces deux groupements,<sup>2</sup> exaltée par la présence d'un substituant vicinal, est à l'origine de perturbations conformationnelles se traduisant par une contribution accrue du conformère *trans* diaxial, seule forme ne présentant pas d'interactions gauches entre les substituents.

Nous abordons maintenant l'étude des équilibres conformationnels des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* 1a-d.



R R'  
1a: Me Me  
1b: Me Et  
1c: Et Me  
1d: Et Et

Fig. 1.

Ces équilibres ne sont pas régis par les mêmes facteurs que ceux qui déterminent les équilibres conformationnels des isomères *trans*.

En effet, les interactions stériques entre les substituents vicinaux R et R' n'interviennent pas sur la position de ces équilibres puisqu'elles se manifestent de la même manière pour l'un et l'autre des conformères (chacun d'eux présente un substituant axial et l'autre équatorial).

#### Analyse indirecte

Les paramètres thermodynamiques des équilibres conformationnels sont évalués indirectement à partir des énergies d'interaction les mieux adaptées à l'interprétation des données expérimentales des équilibres *cis-trans*. Ces valeurs sont discutées dans l'article précédent.<sup>1</sup>

Les résultats (Tableau 1) font apparaître des différences importantes dans la position de ces équilibres. Le terme enthalpique varie faiblement d'une série à l'autre. Il favorise toujours le conformère R-3(ax) R'-4 (éq). Le paramètre entropique, au contraire, varie fortement et a des effets inverses ou nuls selon la série. Ce paramètre est essentiellement à l'origine des écarts observés au niveau de la différence d'enthalpie libre  $\Delta G$ .

La position de ces équilibres est donc régie par la combinaison de deux effets (a) d'un point de vue enthalpique, le conformère dans lequel le substituant axial

Tableau 1. Paramètres énergétiques calculés des équilibres conformationnels des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis*

SERIE	$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta G$ 298°K	% 3-a, 4-e
R R'	(kcal.mole <sup>-1</sup> )	(u.e.)	(kcal.mole <sup>-1</sup> )	(298°K)
Me Me	- 0,50	0,00	- 0,50	70
Me Et	- 0,62	+ 0,92	- 0,89	82
Et Me	- 0,38	- 0,92	- 0,10	54
Et Et	- 0,50	+ 0,01	- 0,50	70

occupe la position 3 est stabilisé par l'effet alkyl-3 cétone<sup>3</sup> par rapport à celui portant le substituant axial en position 4. Cet effet est indépendant de la nature méthyle ou éthyle du substituant; et (b) d'un point de vue entropique par contre, la nature du substituant est primordiale. Les arrangements rotationnels du groupement éthyle étant moins favorables en position axiale qu'en position équatoriale<sup>4</sup> une stabilisation entropique intervient en faveur du conformère qui présente le groupement éthyle en position équatoriale.

Par rapport à la position de l'équilibre conformationnel déterminée en série diméthyl-3,4 cyclohexanique<sup>5</sup> le conformère R-3 (ax) R'-4 (eq) est stabilisé en série méthyl-3 éthyl-4 cyclohexanique, les deux effets étant synchrones. Il est par contre destabilisé en série éthyl-3 méthyl-4 cyclohexanique dans laquelle ces effets sont antagonistes.

En série diéthyl-3,4 cyclohexanique, chaque conformère présente un substituant éthyle en orientation axiale. L'effet de destabilisation entropique s'annule donc et la position de l'équilibre ne dépend plus que de l'effet alkyle-cétone. Ceci se traduit par une position de l'équilibre identique à celle déterminée pour R = R' = Me.

L'asymétrie de révolution du substituant éthyle joue donc un rôle primordial sur la position de ces équilibres conformationnels.

#### Etude cinétique

Au cours d'une étude cinétique des réductions d'alkylcyclohexanones par NaBH<sub>4</sub>, Rickborn et Wuesthoff ont quantifié l'effet des substituants alkyle par des facteurs caractéristiques de leur position et de leur orientation sur le cycle.<sup>6</sup> A partir de la vitesse globale de réduction d'une cétone présentant un équilibre conformationnel et des vitesses de réaction estimées de chaque conformère, la position de l'équilibre est déterminée par la relation:

$$k_{obs.} = N_1 \cdot k_1 + N_2 \cdot k_2$$

Dans le cas de la diméthyl-3,4 cyclohexanone *cis* **1a**, une valeur de 0.55 kcal.mole<sup>-1</sup> est ainsi obtenue pour  $\Delta G$  à 0° dans l'isopropanol<sup>6</sup> en excellent accord avec celle issue de l'équilibration.

Une approche cinétique similaire a été appliquée pour

vérifier les positions des équilibres conformationnels des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis*. Les cinétiques sont suivies par spectrophotométrie UV à 280 nm. Les mesures sont effectuées à 25° dans un milieu eau/dioxanne 1/1 en volume.<sup>7</sup>

Cette détermination concerne essentiellement la mesure de l'influence des substituants alkyle axiaux en position 3 et 4 sur le cycle.

Dans ce but, les vitesses de réduction des alkyl-10 et alkyl-9 décalones-2 *trans* **4** et **5** sont comparées à celles de la décalone-2 *trans* **3**.

Les éthyl-10 et éthyl-9 décalones-2 *trans* sont préparées selon une méthode analogue à celle décrite pour l'obtention de leurs homologues méthylés<sup>10</sup> (Fig. 3).

Les résultats obtenus avec les cétones **3** et **4** (Tableau 2) mettent en évidence un effet de ralentissement sur la vitesse de réduction lors de l'introduction d'un substituant alkyle axial en position 4.

L'étude de la stéréochimie de réduction de ces cétones montre que seule la vitesse d'attaque par la face équatoriale de **4** est affectée. Ce phénomène est attribué à un effet purement stérique.<sup>8</sup>

La comparaison des résultats des cétones **3** et **5a** montre que, en position 3, un substituant axial exerce une influence très importante sur la vitesse globale de réduction. Cette influence se traduit par un facteur de ralentissement supérieur à 100.

L'encombrement stérique de la face axiale est, en effet, très fortement ressenti par le nucléophile. Toutefois, un autre facteur doit aussi être pris en considération: un fort ralentissement est observé sur la vitesse d'addition du nucléophile par la face équatoriale. Ce résultat traduit, une position de l'état de transition très proche des produits en accord avec les interprétations les plus récentes concernant le mécanisme d'action de ce réactif.<sup>9</sup>

Ces valeurs sont à rapprocher de celles récemment publiées par Wigfield et Phelps concernant les vitesses d'attaque des cholestanones-2 et -3 à 25°C<sup>10</sup> (Fig. 4).

Pour l'estimation des vitesses de chaque conformère des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* **1**, nous avons choisi comme base la vitesse de réduction de la diméthyl-3,4 cyclohexanone *trans* **2**.

Les vitesses de réduction des conformères 3-e, 4-a et 3-a, 4-e, sont évaluées par comparaison aux cétones

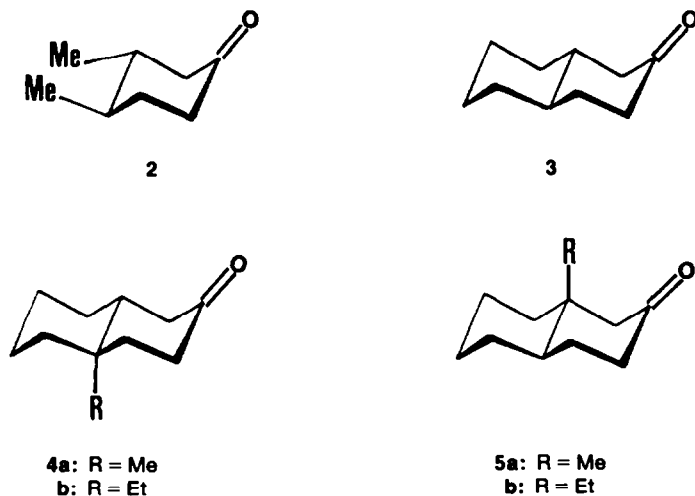


Fig. 2.

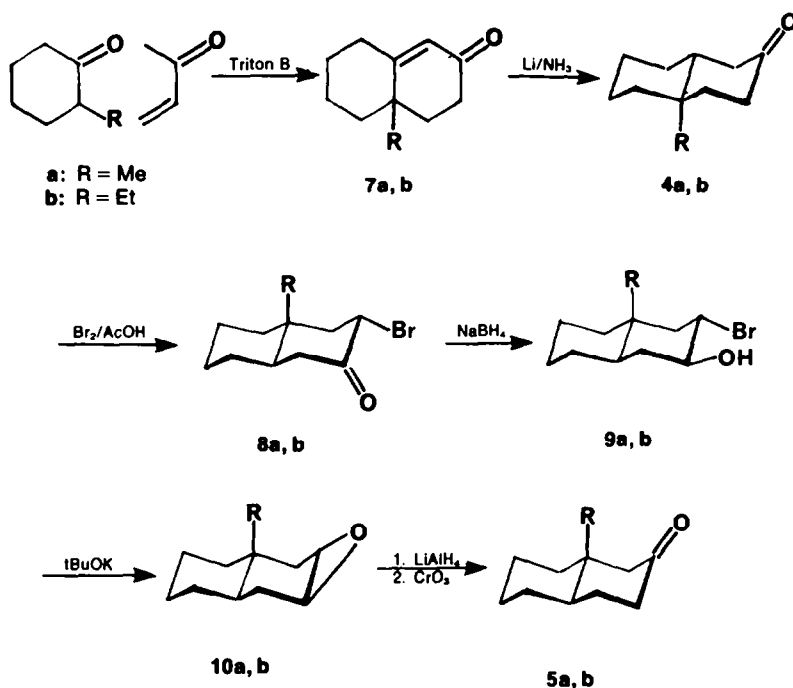


Fig. 3.

Tableau 2. Cinétiques et stéréochimie de réduction des cétones modèles par le borohydride de sodium

Cétone	k l.mole <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Stéréochimie %OHéq / % OHax	k <sup>ax</sup>	k <sup>eq</sup>
Diméthyl-3,4 cyclohexanone trans <u>2</u>	7,60	-	-	-
Décalone-2 trans <u>3</u>	6,12	89 / 11	5,44	0,68
Méthyl-10 décalone-2 trans <u>4a</u>	5,06	94 / 6	4,76	0,30
Ethyl-10 décalone-2 trans <u>4b</u>	4,26	-	-	-
Méthyl-9 décalone-2 trans <u>5a</u>	5,84 x 10 <sup>-2</sup>	45 / 55	2,6 x 10 <sup>-2</sup>	3,2 x 10 <sup>-2</sup>

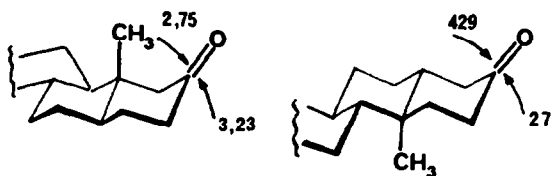


Fig. 4.

approche cinétique (Tableau 3) sont en accord très satisfaisant avec les valeurs évaluées indirectement à partir des équilibres d'isomérisation *cis-trans*. Les effets entropiques et enthalpiques mis en évidence au cours de cette analyse sont ainsi confirmées.

Tableau 3. Cinétiques de réduction des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et proportions de conformère 3-a, 4-e déduites de ces résultats

SERIE R R'	k obs l.mole <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	N <sup>ae</sup> (%)
Me Me	2,38	63
Me Et	1,20	83
Et Me	2,68	58
Et Et	2,20	66

modèles 2, 3 et 4a, par les relations:

$$k^{ea} = (k^{4a}/k^3) \cdot k^2 = 6,28 \quad k^{ae} = (k^{5a}/k^3) \cdot k^2 = 7,24 \times 10^{-2}$$

A partir de ces valeurs et des vitesses de réduction des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis*, les positions des équilibres conformationnels sont déterminées selon l'équation:

$$N^{ae} = (k^{ea} - k^{obs}) / (k^{ea} - k^{ae})$$

Les positions des équilibres déterminées par cette

### Analyse RMN

En raison de la barrière d'interconversion peu élevée entre les conformères des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et des faibles différences de déplacement chimique que présentent les atomes dans l'environnement stéréochimique de chaque conformère, les phénomènes de coalescence n'ont pu être atteints par abaissement de la température en RMN protonique et du  $^{13}\text{C}$ .

Récemment Servis *et al.* ont décrit une méthode d'étude de l'équilibre conformationnel de composés présentant une inversion de cycle rapide par RMN en présence de chélates de lanthanides.<sup>11</sup>

Ces auteurs ont mis à profit les propriétés des déplacements induits relatifs  $\Delta_i^\circ$  des protons ou groupes de protons d'une molécule.

Le paramètre  $\Delta_i^\circ$  dont la valeur est caractéristique de l'orientation du proton  $\text{H}_i$  dans la molécule, est défini par l'expression:

$$\Delta_i^\circ = \Delta\text{H}_i/\Delta\text{H}_i + \Delta\text{H}_j$$

et correspond à la pente de la droite représentant la variation de  $\delta_{\text{obs}}^{\text{H}_i}$  en fonction de  $\delta_{\text{obs}}^{\text{H}_i} + \delta_{\text{obs}}^{\text{H}_j}$  pour différentes concentrations en chélate:

$$\delta_{\text{obs}}^{\text{H}_i} = \Delta_i^\circ (\delta_{\text{obs}}^{\text{H}_i} + \delta_{\text{obs}}^{\text{H}_j}) + \text{Cte.}$$

Si la molécule étudiée présente un équilibre conformationnel entre 2 formes, le proton  $\text{H}'$  n'occupe pas la même région de l'espace dans les 2 conformères. Son déplacement induit relatif est alors fonction des paramètres standards caractéristiques de ces 2 orientations.

pente observée [ $\delta^{\text{H}_i} = f(\delta^{\text{H}_i} + \delta^{\text{H}_j})$ ]

$$n(\text{pente standard 1}) + (1 - n)(\text{pente standard 2})$$

Ainsi, dans le cas des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* (Fig. 5) les protons  $\text{H}_{5\text{I}}$  et  $\text{H}_{5\text{II}}$  portés par le carbone 5 présentant successivement des orientations opposées axiales et équatoriales dans chaque conformère, leurs déplacements induits relatifs  $\Delta_{5\text{I}}^\circ$  et  $\Delta_{5\text{II}}^\circ$  correspondent à la moyenne pondérée des valeurs  $\Delta_{5\text{a}}^\circ$  et  $\Delta_{5\text{e}}^\circ$  caractéristiques des orientations purement axiale et équatori-

ale sur cette position.

$$\Delta_{5\text{I}}^\circ = \text{N}'_{\text{ea}} \cdot \Delta_{5\text{a}}^\circ + \text{N}'_{\text{ae}} \cdot \Delta_{5\text{e}}^\circ$$

$$\Delta_{5\text{II}}^\circ = \text{N}'_{\text{ea}} \cdot \Delta_{5\text{e}}^\circ + \text{N}'_{\text{ae}} \cdot \Delta_{5\text{a}}^\circ$$

La connaissance des déplacements induits relatifs des protons  $\text{H}_{5\text{e}}$  et  $\text{H}_{5\text{a}}$ , établis sur des molécules rigides servant de modèles, permet alors de déterminer la position de l'équilibre conformationnel de la cétone étudiée.

Si on admet que les déplacements induits de ces protons sont indépendants de l'orientation des substituants  $\text{R}$  et  $\text{R}'$ , un seul modèle est nécessaire à la détermination des déplacements induits relatifs standards  $\Delta_{5\text{a}}^\circ$  et  $\Delta_{5\text{e}}^\circ$ .<sup>11</sup> Par contre, si on considère des environnements différents pour ces protons dans les deux conformations, un système à deux modèles doit être utilisé.<sup>12</sup>

Ces deux possibilités sont envisagées dans notre étude. Dans l'hypothèse où un modèle unique suffit pour représenter les deux conformères, trois structures possibles sont retenues: la diméthyl-3,4 cyclohexanone *trans* 2, la décalone-2 *trans* 3, et la *t*-butyl-4 cyclohexanone 6.

Pour satisfaire à l'hypothèse d'un environnement stéréochimique différent dans les 2 conformères, les alkyl-10 décalones-2 *trans* 4a et 4b ont été retenues pour représenter la conformation *R*-3 (éq), *R'*-4 (ax) et les alkyl-9 décalones-2 *trans* 5a et 5b pour le conformère *R*-3 (ax), *R'*-4 (éq).

Les déplacements chimiques des protons considérés sont déterminés à 100 MHz sur des solutions de cétone dans le chloroforme deutérié, auxquelles on ajoute des quantités connues de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ .

La *t*-butyl-4 cyclohexanone 6 ayant été étudiée en détail par Servis *et al.* nous avons utilisé les valeurs déterminées par ces auteurs:  $\Delta_{5\text{a}}^\circ = 0.607$ ,  $\Delta_{5\text{e}}^\circ = 0.393$ .<sup>11</sup> Pour toutes les autres cétones, les identifications des protons reposent sur les arguments suivants: (a) influence sur le déplacement chimique de la distance du proton considéré au site de complexation; (b) confirmation par découplage homonucléaire et (ou) par deutériation.

Les déplacements induits relatifs sont évalués en appliquant la méthode des moindres carrés aux déplace-

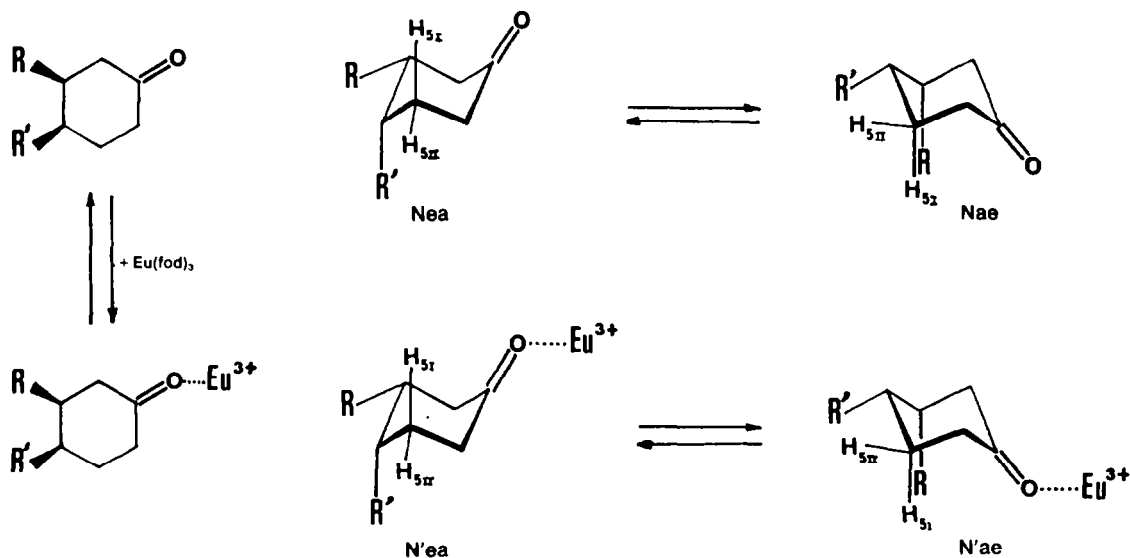


Fig. 5.

Tableau 4. Déplacements induits relatifs des protons caractéristiques des orientations axiales et équatoriales

Modèle	$\Delta^\circ\text{Se}$	$\Delta^\circ\text{Sa}$	Modèle	$\Delta^\circ\text{Se}$	$\Delta^\circ\text{Sa}$
<u>2</u>	0,405	0,596	<u>4b</u>	0,411	0,589
<u>3</u>	0,394	0,606	<u>5a</u>	0,389	0,611
<u>4a</u>	0,396	0,604	<u>5b</u>	0,396	0,604

Tableau 5. Déplacements induits relatifs des protons en C-5 des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis*

SERIE R R'	$\Delta\text{H}_5^{\text{I}} / \Delta\text{H}_5^{\text{I}} + \Delta\text{H}_5^{\text{II}}$	$\Delta\text{H}_5^{\text{II}} / \Delta\text{H}_5^{\text{I}} + \Delta\text{H}_5^{\text{II}}$	Proportion moyenne de conformère 3-a,4-e à l'équilibre
Me Me	0,500	0,500	48
Me Et	0,564	0,436	80
Et Me	0,432	0,568	16
Et Et	0,500	0,500	48

ments chimiques déterminés à partir d'un minimum de 5 concentrations de lanthanide (Tableaux 4 et 5). Les coefficients de corrélation correspondants sont tous supérieurs à 0,995.

Les valeurs des déplacements induits relatifs des protons H5a et H5e des divers modèles présentent une forte similitude. L'orientation des substituants R et R' n'influe donc pratiquement pas sur la valeur des déplacements induits relatifs des protons en C-5.

Les positions des équilibres évaluées selon les deux hypothèses sont donc pratiquement identiques (moins de 3% de variations). De ce fait, nous ne rapportons dans le Tableau V que les valeurs moyennes obtenues.

Cependant, par rapport aux positions des équilibres déterminées soit à partir des résultats des équilibres, soit par la méthode cinétique des différences considérables sont observées: tous les équilibres sont déplacés vers le conformère dans lequel le substituant R en position 3 occupe une orientation équatoriale. Ainsi, alors que les paramètres thermodynamiques  $\Delta\text{H}^\circ$  et  $\Delta\text{S}^\circ$  théorique conduisent à une proportion relative minoritaire de ce conformère dans toutes les séries à température ambiante, cette méthode spectrométrique aboutit à un résultat inverse excepté en série méthyl-3 éthyl-4 cyclohexanique.

Une certaine analogie ressort toutefois avec les valeurs issues des deux études précédentes. C'est ainsi qu'une même position est obtenue lorsque les substituants R et R' sont identiques (méthyle ou éthyle). Celles déterminées dans les deux autres séries se situent également de part et d'autre de ces valeurs. L'effet entropique attribué au substituant éthyle est donc confirmé.

Il faut noter enfin, qu'en plus des résultats déjà cités, l'équilibre conformationnel de la diméthyl-3,4 cyclohexanone *cis* a fait l'objet de deux autres études. Des calculs semi-empiriques selon la méthode de Westheimer conduisent à une proportion de conformère 3-a, 4-e égale à 64% à l'équilibre.<sup>13,14</sup> Par dichroïsme circulaire optique<sup>15</sup> sa proportion est estimée à 70%. L'ac-

cord entre ces valeurs et celles que nous avons déterminées par équilibration et par l'étude cinétique met en doute la validité des résultats obtenus par cette méthode RMN.

Nous attribuons l'origine de ces écarts à la nature même des équilibres étudiés. En effet, cette méthode spectrométrique ne permet pas de mesurer les populations relatives Nea et Nae des conformères des dialkyl-3, 4 cyclohexanones *cis* libres mais celles des cétones complexées par le lanthanide N'ea et N'ae (*cf.* Fig. 5).

On conçoit alors que la stabilisation enthalpique du conformère possédant son substituant R en 3 en position axiale dans la cétone libre (effet alkyl-3 cétone) puisse disparaître dans la cétone complexée en raison de l'apparition d'interactions de non liaison entre ce substituant et le chélate.

En conclusion, l'asymétrie de révolution d'un substituant peut jouer un rôle important sur la position d'un équilibre conformationnel. Contrairement à ce que nous avons constaté en série dialkyl-3,4 cyclohexanique *trans*<sup>1</sup> ce facteur entropique a un effet déterminant sur la stabilité relative des conformères en équilibre en série *cis*.

Cette étude constitue en outre un préalable nécessaire à un prochain mémoire concernant les mécanismes des réactions d'addition nucléophiles sur le carbonyle. Les dialkyl-3,4 cyclohexanones constituent en effet d'excellents modèles pour aborder ces problèmes et, en particulier, pour déterminer la position de l'état de transition sur le chemin réactionnel. La connaissance de leurs équilibres conformationnels est indispensable pour interpréter les divers résultats stéréochimiques et cinétiques.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) ont été déterminés au banc Kofler en instantané et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Leitz ou Beckman IR 8. Les spectres RMN ont été réalisés au Laboratoire de RMN de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc avec un appareil Varian HA 100 ou Bruker WP 80. Les déplacements

chimiques sont exprimés en  $\delta$ (ppm) par rapport au TMS pris comme référence interne. Les abréviations habituelles sont utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet. Les constantes de couplage  $J$  sont déterminées en première approximation et exprimées en Hz. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse des produits de réactions ont été effectuées sur appareil Girdel 75 FH à ionisation de flamme sur colonnes capillaires Carbowax 20 M de 100 m avec un débit d'azote de 2.5 ml/min. L'étude cinétique par spectrophotométrie UV a été réalisée au laboratoire de Chimie Physique Appliquée de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier avec un appareil Gilford. La synthèse des dialkyl-3,4 cyclohexanones *cis* et *trans* a été publiée.<sup>20</sup> La décalone-2 *trans*<sup>21</sup> et les méthyl-9 et méthyl-10 décalones-2 *trans*<sup>16</sup> sont préparées selon des méthodes déjà décrites. Les nouveaux composés décrits ont des compositions centésimales conformes à celles attendues pour les éléments C et H à 0.3% près.

#### Synthèse des Ethyl-10 et Ethyl-9 Décalones-2 *trans*

Le mode opératoire suivi est identique à celui décrit<sup>16</sup> pour l'obtention des homologues méthylés. Ethyl-10 bicyclo[4.4.0]décène-1-one-3 **7b**. Eb<sub>0.5</sub> = 130°C, Rdt = 40%. IR: 6.01  $\mu$  ( $\nu$ C=O) 6.22  $\mu$  ( $\nu$ C=C). Ethyl-10 décalone-2 *trans* **4b**. Eb<sub>20</sub> = 140°C, Rdt = 70%. IR: 5.85  $\mu$  ( $\nu$ C=O). RMN: cf. étude RMN ci-après. Bromo-3(e) éthyl-10 décalone-2 *trans* **8b**. F = 107°C, Rdt = 40%. Bromo-3(e) éthyl-10 décalol-2(e) *trans* **9b** est séparée de son stéréoisomère présentant l'hydroxyle en orientation axiale par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole 98-éther 2. Le bromo-3(e) éthyl-10 décalol-2(e) ne cristallise pas, Rdt = 60%.

Epoxy-2(a), 3(e) éthyl-9 décaline *trans* **10b** obtenu selon la méthode décrite par Girard *et al.*<sup>17</sup> Eb<sub>20</sub> = 125°C, Rdt = 80%, Ir:

12.42  $\mu$  ( $\nu$ C $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ C). Ethyl-9 décalone-2 *trans* **5b**. Eb<sub>20</sub> = 140°C

Rdt = 80%. IR: 5.48  $\mu$  ( $\nu$ C=O). RMN: cf. étude RMN ci-après.

#### Réductions par NaBH<sub>4</sub>

*Etude cinétique par spectrophotométrie UV.* Les mesures ont été effectuées à 25  $\pm$  0.5°C dans l'eau-dioxanne 50/50 en volume. La technique utilisée est basée sur une méthode spectrophotométrique<sup>7</sup>. On étudie la variation de densité optique de la bande d'absorption que présentent les cétones vers 280 nm (transition  $n \rightarrow \pi^*$ ).

La loi de vitesse de la réduction est:

$$-\frac{1}{4} \frac{d \left[ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{CO} \right]}{dt} = k \left[ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C=O} \right] [\text{BH}_4^-]$$

soit, dans des conditions de pseudo-premier ordre, (excès de BH<sub>4</sub><sup>-</sup>):

$$v = k_{\text{exp}} \left[ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C=O} \right] \text{ avec } k_{\text{exp}} = 4k [\text{BH}_4^-].$$

La concentration en cétone utilisée est de l'ordre de 5.10<sup>-3</sup>M.

La solution de borohydure est obtenue par dissolution de la quantité nécessaire de NaBH<sub>4</sub> dans un mélange 50/50 en volume de dioxanne et de soude 0.1N. Cette solution est dégazée et dosée par iodométrie selon le procédé de Lytle<sup>18</sup> modifié par Geneste.<sup>19</sup> Nous nous sommes placés dans des conditions de concentration telles que le rapport  $[\text{H}^-]/\left[ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C=O} \right]$  soit supérieur à 15.

Tableau 6. Valeurs des déplacements chimiques pour les cétones modèles en présence de Eu(fod)<sub>3</sub>-d<sub>27</sub>

Eu(fod) <sub>3</sub> / $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C=O}$	H5-ax	H5-éq	$\Sigma$
Diméthyl-3,4 cyclohexanone <i>trans</i> <b>2</b>			
0,06	1,68	2,15	3,83
0,12	2,09	2,40	4,49
0,22	2,68	2,84	5,52
0,29	3,12	3,10	6,22
0,36	3,50	3,48	6,98
0,46	4,03	3,78	7,81
0,58	4,55	4,14	8,69
0,72	4,81	4,32	9,13
0,87	5,24	4,62	9,86
Décalone-2 <i>trans</i> <b>3</b>			
0,07	1,80	2,18	3,98
0,18	2,42	2,57	4,99
0,26	2,90	2,90	5,80
0,35	3,37	3,28	6,65
0,47	3,93	3,68	7,61
0,64	4,73	4,19	8,92
0,78	5,23	4,49	9,72
0,94	5,71	4,78	10,49
1,10	6,04	4,95	10,99
Méthyl-10 décalone-2 <i>trans</i> <b>4a</b>			
0,21	2,62	2,44	5,06
0,32	3,21	2,80	6,01
0,41	3,68	3,11	6,79
0,63	4,61	3,71	8,32
0,89	5,42	4,24	9,66
Ethyl-10 décalone-2 <i>trans</i> <b>4b</b>			
0,18	2,11	2,50	4,61
0,34	3,03	2,91	5,94
0,55	3,99	3,73	7,72
0,77	4,82	4,23	9,05
0,94	5,28	4,53	9,81
1,22	5,78	4,86	10,64
Méthyl-9 décalone-2 <i>trans</i> <b>5a</b>			
0,19	2,46	2,38	4,84
0,33	3,16	2,84	6,00
0,42	3,69	3,16	6,85
0,57	4,39	3,60	7,99
0,63	4,84	3,90	8,74
0,89	5,57	4,38	9,95
Ethyl-9 décalone-2 <i>trans</i> <b>5b</b>			
0,13	2,34	2,19	4,53
0,25	2,99	2,62	5,61
0,43	3,79	3,15	6,94
0,60	4,46	3,58	8,04
0,72	4,84	3,83	8,67
0,90	5,26	4,15	9,41
1,03	5,61	4,32	9,93

Les solutions de cétone et de réactif sont maintenues à la température de la cinétique dans un bain thermostaté.

Un millilitre de chaque solution est introduit dans une cuve UV thermostatée. Après avoir mélangé les solutions par agitation, on enregistre la courbe de variation de la densité optique en fonction du temps, son équation est de la forme:  $D = D_{\infty} + (D_0 - D_{\infty})e^{-kt}$ , soit  $\ln(D - D_{\infty}) = -kt + \ln(D_0 - D_{\infty})$ .

La valeur de la constante  $k$  est obtenue par un lissage de cette droite par la méthode des moindres carrés.

#### Etude stéréochimique

La réaction est effectuée sur 0.7 mmole de cétone dans des conditions identiques à celles de l'étude cinétique (solvant, température, rapport  $H^-/C=O$ ). Lorsque l'addition de la cétone est terminée, le mélange est maintenu sous agitation magnétique pendant 2 h puis décomposé par addition d' $H_2SO_4$  10%. Après extraction à l'éther et évaporation du solvant, le résidu est traité par l'anhydride acétique dans la pyridine à chaud pendant une demi-heure. Après refroidissement et dilution à l'eau, les acétates formés sont extraits puis analysés en CPG sur colonne capillaire Carbowax 20 M. Sur cette phase polaire, les stéréoisomères qui présentent le groupement acétoxy équatorial sont plus retenus que leurs épimères à groupement acétoxy axial.

#### Etude RMN

L'identification des protons des dialkyl-3,4 cyclohexanones cis et des cétones conformationnellement homogènes choisies comme modèles des conformères est effectuée à partir du spectre RMN d'une solution de cétone dans  $CDCl_3$  contenant suffisamment de réactif de déplacement ( $Eu(fod)_3 \cdot d_{27}$ ) pour que le spectre obtenu à 80 MHz soit bien résolu.

Les attributions sont alors basées sur l'éloignement relatif des protons du site de complexation, les modifications observées par découplage homonucléaire, les modifications provenant de la deutériation des protons, situés en  $\alpha$  du carbonyle.

**Diméthyl-3, 4 cyclohexanone trans 2:** Les attributions sont effectuées dans les conditions suivantes: [cétone] = 0.21 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.216 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 11.55 (d,  $J$  = 14 Hz, H2-éq. et H6-éq.).  $\delta$  = 10.5 (d,  $J$  = 16 Hz, de d,  $J$  = 14 Hz, de d,  $J$  = 6.5 Hz, H6-ax).  $\delta$  = 10.2 (t élargi,  $J$  = 14 Hz, H2-ax).  $\delta$  = 5.67 (m, H3-ax et H5-ax).  $\delta$  = 4.75 (m, H4-ax et H5-éq.).  $\delta$  = 2.77 (d,  $J$  = 6.5 Hz,  $CH_3$  en 3).  $\delta$  = 2.55 (d,  $J$  = 6.5 Hz,  $CH_3$  en 4).

L'irradiation du signal à  $\delta$  = 4.75 perturbe le doublet à  $\delta$  = 2.55 qui apparaît sous forme de singulet et le sextuplet à  $\delta$  = 10.5 sous forme d'un doublet ( $J$  = 16 Hz) dédoublé ( $J$  = 14 Hz).

L'irradiation du signal à  $\delta$  = 5.67 se traduit par un affinement du doublet à  $\delta$  = 11.55, par une perturbation des signaux à  $\delta$  = 10.5 et 10.2 et par une simplification du doublet à  $\delta$  = 2.77 sous forme d'un singulet. Enfin, l'irradiation du doublet à  $\delta$  = 11.5 perturbe les signaux à  $\delta$  = 10.5 5.67 et 4.75, le triplet à  $\delta$  = 10.2 apparaissant sous forme d'un doublet ( $J$  = 14 Hz).

Les spectres RMN des diverses décalones-2 trans sont interprétés suivant le même principe. Pour faciliter la lecture, nous avons conservé la même numérotation que celle indiquée pour composé 2.

**Décalone-2 trans 3.** Conditions: [cétone] = 0.41 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.45 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 12.75 (d élargi,  $J$  = 15 Hz, H6-éq.);  $\delta$  = 12.59 (d élargi,  $J$  = 15 Hz, H2-éq.);  $\delta$  = 11.36 (m, H6-ax);  $\delta$  = 11.05 (t élargi,  $J$  = 15 Hz, H2-ax);  $\delta$  = 6.07 (m, H3-ax et H5-ax);  $\delta$  = 4.95 (m, H4-ax et H5-éq.).

**Méthyl-10 décalone-2 trans 4a.** Conditions: [cétone] = 0.185 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.164 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 11.34 (d élargi,  $J$  = 16 Hz, H6-éq.);  $\delta$  = 11.08 (d élargi,  $J$  = 16 Hz, H2-éq.);  $\delta$  = 10.59 (m, H6-ax);  $\delta$  = 10.11 (t élargi,  $J$  = 16 Hz, H2-ax);  $\delta$  = 5.73 (m, H3-ax);  $\delta$  = 5.42 (d,  $J$  = 5 Hz et t,  $J$  = 13 Hz, H5-ax);  $\delta$  = 4.24 (d,  $J$  = 13 Hz, de d,  $J$  = 7 Hz, H5-éq.);  $\delta$  = 3.33 (s,  $-CH_3$ ).

**Ethyl-10 décalone-2 trans 4a.** Conditions: [cétone] = 0.20 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.244 mole.  $l^{-1}$ . L'allure générale de ce spectre et l'ordre de déplacement des divers protons étant identiques à ceux décrits pour la cétone 4a, nous ne mentionnons que la particularité observée sur le signal du groupement éthyle; la non-équivalence des protons H et H' du méthylène.  $\delta$  = 5.27 (d,

$J^{gem} = 14$  Hz, de q,  $J$  = 7.5 Hz,  $-CH-$ )  $\delta$  = 2.84 (d,  $J^{gem} = 14$  Hz, de q,  $J$  = 7.5 Hz,  $-CH-$ )  $\delta$  = 2.46 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $-CH_3$ ).

Une irradiation à 2.46 ppm entraîne une simplification des signaux à  $\delta$  = 5.27 et 3.84: ils apparaissent sous forme de doublets ( $J^{gem} = 14$  Hz). Enfin, lorsqu'on irradie le signal à  $\delta$  = 3.84, le  $-CH_3$  apparaît sous la forme d'un doublet et le signal à  $\delta$  = 5.27 sous la forme d'un quartet ( $J^{CH_3} = 7.5$  Hz).

**Méthyl-9 décalone-2 trans 5a.** Conditions: [cétone] = 0.178 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.158 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 11.22 (d élargi,  $J$  = 14 Hz, H6-éq.);  $\delta$  = 11.05 (d,  $J$  = 14 Hz, H2-éq.);  $\delta$  = 10.16 (m, H6-éq.);  $\delta$  = 9.65 (d,  $J$  = 14 Hz, H2-ax);  $\delta$  = 5.57 (q,  $J$  = 13.5 Hz, de d,  $J$  = 4.5 Hz, H5-ax);  $\delta$  = 4.90 (m, H4-ax);  $\delta$  = 4.41 (s,  $-CH_3$ );  $\delta$  = 4.38 (m, H5-éq.).

**Ethyl-9 décalone-2 trans 5b.** L'allure générale du spectre est identique à celle de son homologue 5a. Comme dans son isomère 4b, les protons méthyléniques H et H' du substituant éthyle présentent une non équivalence magnétique. Conditions: [cétone] = 0.283 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.292 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 6.79 (sextuplet,  $J$  = 7 Hz,  $-CH-$ );  $\delta$  = 4.11 (m,  $-CH-$ )  $\delta$  = 3.05 (t,  $J$  = Hz,  $-CH_3$ ).

Ces attributions sont confirmées par découplage homonucléaire: les résultats sont semblables à ceux décrits pour l'isomère de position 4b.

**Diméthyl-3,4 cyclohexanone cis 1a.** Conditions: [cétone] = 0.28 mole.  $l^{-1}$  [ $Eu(fod)_3$ ] = 0.24 mole.  $l^{-1}$ .  $\delta$  = 10.6 (m, H2 et H6);  $\delta$  = 5.55 (m, H3);  $\delta$  = 5.12 (q élargi, H5I et H5II);  $\delta$  = 4.83 (m, H4);  $\delta$  = 3.40 (d,  $J$  = 7.1 Hz,  $-CH_3$  en 3);  $\delta$  = 2.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz,  $-CH_3$  en 4). La deutériation des protons situés en  $\alpha$  du carbonyle se traduit par la disparition du massif à  $\delta$  = 10.6 par un affinement

Tableau 7. Valeurs des déplacements chimiques pour les dialkyl-3,4 cyclohexanones cis en présence de  $Eu(fod)_3 \cdot d_{27}$

$Eu(fod)_3 \cdot d_{27} / \delta = 0$	$H_{5I}$	$H_{5II}$	$\Sigma$
Diméthyl-3,4 cyclohexanone cis 1a			
0,14	2,44	2,44	4,88
0,30	3,13	3,13	6,26
0,44	3,70	3,70	7,40
0,60	4,34	4,34	8,68
0,78	4,85	4,85	9,70
0,85	5,14	5,14	10,28
Méthyl-3 éthyl-4 cyclohexanone cis 1b			
0,20	2,63	2,63	5,26
0,41	3,60	3,46	7,06
0,59	4,33	3,86	8,19
0,80	4,84	4,31	9,15
1,02	5,30	4,72	10,02
1,29	5,65	5,00	10,65
Ethyl-3 méthyl-4 cyclohexanone cis 1c			
0,14	2,35	2,30	4,65
0,29	3,08	2,95	6,03
0,47	3,96	3,55	7,51
0,63	4,60	4,07	8,67
0,83	5,20	4,54	9,74
1,06	5,72	4,92	10,64
Diéthyl-3,4 cyclohexanone cis 1d			
0,24	2,80	2,80	5,60
0,43	3,52	3,52	7,04
0,71	4,36	4,36	8,72
0,95	4,86	4,86	9,72
1,31	5,34	5,34	10,68

du massif à  $\delta = 5.55$  et par une modification du signal situé à  $\delta = 5.12$ , sous la forme d'un doublet élargi ( $J = 6.5$  Hz). Ce signal apparaît sous forme d'un singulet élargi lorsqu'on irradie le massif à  $\delta = 4.83$ .

Méthyl-3 éthyl-4 cyclohexanone *cis* 1b. Conditions: [cétone] = 0.21 mole. l<sup>-1</sup> [Eu(fod)<sub>3</sub>] = 0.27 mole. l<sup>-1</sup>  $\delta = 11.3$  (m, H2 et H6);  $\delta = 5.62$  (m, H3 et H5I);  $\delta = 5.0$  (m, H4 et H5II);  $\delta = 4.0$  (d,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CH}_3$  en 3);  $\delta = 3.32$  (m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ );  $\delta = 2.20$  (d, 7.5 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ). Cétone tétradeutériée: affinement des massifs à  $\delta = 5.62$  et 5.0. L'irradiation du doublet à  $\delta = 4.0$  produit une perturbation du signal à  $\delta = 5.62$ . L'irradiation du massif à  $\delta = 3.32$  perturbe le massif à  $\delta = 5.0$  et le triplet à  $\delta = 2.20$  apparaît sous forme d'un singulet.

Ethyl-3 méthyl-4 cyclohexanone *cis* 1c. Conditions: [cétone] = 0.28 mole. l<sup>-1</sup> [Eu(fod)<sub>3</sub>] = 0.30 mole. l<sup>-1</sup>  $\delta = 10.9$  (m, H2 et H6);  $\delta = 5.80$  (m, H3 et H5I);  $\delta = 4.90$  (m, H4 et H5II);  $\delta = 3.16$  (d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CH}_3$  en 4);  $\delta = 2.20$  (t,  $J = \text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

Les protons méthyléniques du substituant éthyle en 3 présentent une non-équivalence magnétique. Leurs signaux apparaissent sous forme de sextuplets à  $\delta = 3.90$  et 3.45.

Diéthyl-3,4 cyclohexanone *cis* 1d. Conditions: [cétone] = 0.16 mole. l<sup>-1</sup> [Eu(fod)<sub>3</sub>] = 0.21 mole. l<sup>-1</sup>  $\delta = 11.1$  (m, H2 et H6);  $\delta = 5.65$  (m, H3);  $\delta = 5.35$  (q élargi, H5I et H5II);  $\delta = 4.75$  (m, H4);  $\delta = 3.50$  (m,  $-\text{CH}_2$ -éthyle en 4);  $\delta = 2.50$  (t,  $J = 7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  en 3);  $\delta = 2.25$  (t,  $J = 7.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  en 4).

Seuls les protons méthyléniques du substituant éthyle en position 3 présentent une non-équivalence magnétique suffisamment marquée pour être différenciés. Leurs signaux apparaissent à  $\delta = 4.75$  et 3.50. L'irradiation de ces massifs entraîne une simplification du triplet à  $\delta = 2.50$  sous forme de doublet ( $J = 7.5$  Hz). Comme pour le composé 1a, le quartet à  $\delta = 5.35$  apparaît sous forme de doublet ( $J = 5.7$  Hz) sur le spectre de la cétone deutériée en  $\alpha$  du carbonyle. Ce signal apparaît sous forme de singulet par irradiation à  $\delta = 4.75$ .

L'étude des déplacements induits par Eu(fod)<sub>3</sub> des protons portés par le C-5 est effectuée à 100 MHz. Leurs déplacements chimiques en fonction des rapports de concentration

(Eu(fod)<sub>3</sub>)/C=O sont donnés dans les Tableaux 6 et 7.

cinétiques, et Monsieur H. Viols pour l'aide technique qu'il nous a apportée.

## REFERENCES

- <sup>1</sup>A. Pons et J. P. Chapat, *Tetrahedron* **36**, 2219 (1980).
- <sup>2</sup>E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*. Interscience, New York (1965); <sup>b</sup>M. Hanack, *Conformation theory*. Academic Press, New York et Londres (1965).
- <sup>3</sup>aP. A. Robins et J. Walker, *Chem. Ind.* 772 (1955); <sup>b</sup>P. A. Robins et J. Walker, *J. Chem. Soc.* 1789 (1955); <sup>c</sup>W. Klyne, *Experientia* **12**, 119 (1956).
- <sup>4</sup>N. L. Allinger et S. E. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 370 (1962); <sup>b</sup>N. L. Allinger et S. E. Hu, *J. Org. Chem.* **27**, 3417 (1962); <sup>c</sup>E. L. Eliel et T. J. Brett, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5039 (1965).
- <sup>5</sup>R. Granger, J. P. Chapat, F. Simon, J. P. Girard, et J. Crassous, *Compt. Rend., Acad. Sci. Paris* **270**, C 869 (1970).
- <sup>6</sup>B. Rickborn et M. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6894 (1970).
- <sup>7</sup>P. Geneste et G. Lamaty, *Bull. Soc. Chim. Fr* 669 (1968).
- <sup>8</sup>D. C. Wigfield et F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **42**, 1108 (1977).
- <sup>9</sup>D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979).
- <sup>10</sup>D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *J. Org. Chem.* **41**, 2396 (1976).
- <sup>11</sup>aK. L. Servis, D. J. Bowler et C. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 73 (1975); <sup>b</sup>K. L. Servis et D. J. Bowler, *Ibid.* **97**, 80 (1975).
- <sup>12</sup>D. J. Bennett, A. C. Craig, B. P. Mundy, G. W. Dirks, et K. Lipkowitz, *J. Org. Chem.* **41**, 469 (1976).
- <sup>13</sup>N. L. Allinger, M. T. Tribble, et M. A. Miller, *Tetrahedron* **28**, 1173 (1972).
- <sup>14</sup>N. L. Allinger, Communication privée.
- <sup>15</sup>J. C. Milhavet, C. Sablayrolles et J. P. Chapat, *J. Chem. Res.* (sous presse)
- <sup>16</sup>A. Casadevall, E. Casadevall et M. Lasperas, *Bull. Soc. Chim. Fr* 4506 (1968).
- <sup>17</sup>J. P. Girard, J. C. Rossi, R. Escalé, S. Vasickova et M. Tichy, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **42**, 90 (1977).
- <sup>18</sup>D. A. Lytle, E. H. Jensen et W. A. Struck, *Analyt. Chem.* **24**, 1843 (1952).
- <sup>19</sup>P. Geneste, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Montpellier (1967).
- <sup>20</sup>A. Pons, J. C. Milhavet et J. P. Chapat, *Bull. Soc. Chim* 381 (1979).
- <sup>21</sup>aM. J. T. Robinson, *Tetrahedron* **21**, 2475 (1965); <sup>b</sup>R. Granger, J. P. Chapat, J. Crassous et F. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr* 4265 (1968).

**Remerciements**—Nous remercions Monsieur R. Durand pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués lors de la réalisation des