

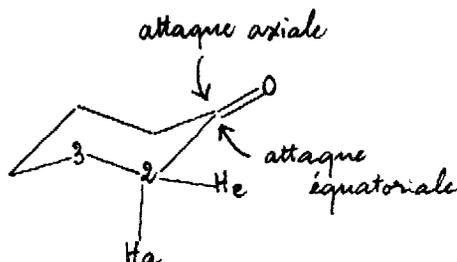
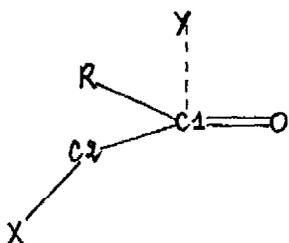
DEUX FACTEURS CONTROLANT L'ATTAQUE AXIALE OU EQUATORIALE D'UNE CYCLOHEXANONE

J. HUET, Y. MARONI-BARNAUD, NGUYEN TRONG ANH (\*) et J. SEYDEN-PENNE

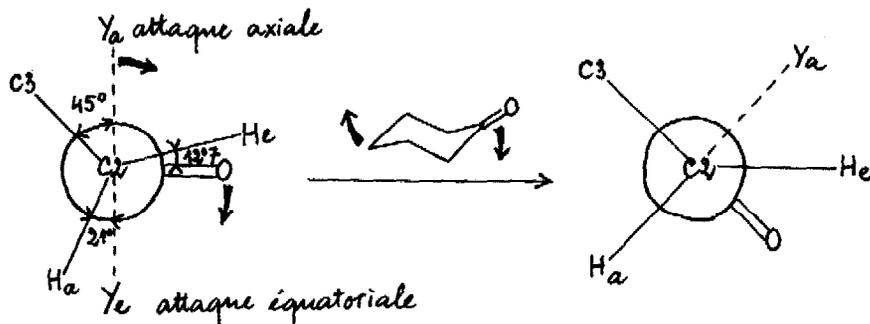
- Laboratoire de Chimie Organique IV, ESCIL, 69621 VILLEURBANNE
- E. R. 13 du C. N. R. S., associée à l'Université P. Sabatier, 31077 TOULOUSE
- Laboratoire de Chimie Théorique, 91405 ORSAY
- B. R. 12 du C. N. R. S., B. P. 28, 94320 THIAIS.

(Received in France 6 October 1975; received in UK for publication 9 December 1975)

L'étude du modèle de Felkin<sup>1</sup> suggère que lors d'une addition nucléophile sur un groupe carbonyle, l'état de transition est fortement stabilisé s'il existe une liaison voisine C2-X antipériplanaire à la liaison partielle C1-Y, Y étant le nucléophile. La stabilisation est d'autant plus forte que  $\sigma_{C2-X}^*$  est plus basse en énergie ; en particulier si X = C, la stabilisation est meilleure que si X = H.



Appliquons cette règle au cas d'une cyclohexanone conformationnellement bloquée, par exemple la t-butyl-4-cyclohexanone. Supposons que Y attaque à 90° (une valeur supérieure de l'angle O=C1...Y ne change pas l'argumentation). Initialement, il n'y a pas d'antipériplanéité parfaite ni pour l'attaque axiale, ni pour l'attaque équatoriale. Toutefois, compte tenu de la valeur de 12°7 pour l'angle dièdre O=C1-C2-He, l'écart à l'antipériplanéité n'est que de 21° pour l'attaque axiale, alors qu'il est de 45° pour l'attaque équatoriale.<sup>2</sup>

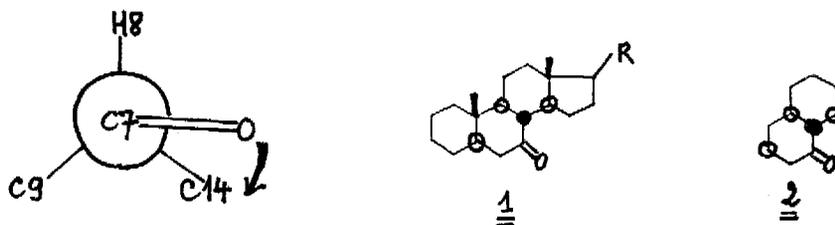


Le laboratoire de Chimie Théorique est associé au C. N. R. S. (ERA n°549).

Aplatissons maintenant le cycle en abaissant l'oxygène et en remontant le carbone C4 : la figure montre que les liaisons C1-Ya et C2-Ha tendent à devenir antipériplanaires. Au contraire, remonter l'oxygène est impossible sans rupture du cycle<sup>3</sup>. Aplatir le cycle est donc un mécanisme favorisant uniquement l'attaque axiale<sup>4</sup>. Illustrons notre règle par un exemple (d'autres seront discutés dans l'article définitif).

La réduction à LAH des céto-3-stéroïdes donne 10% d'attaque de la face  $\beta$ , celle des céto-7-stéroïdes en donne 55%<sup>5</sup>. L'accroissement sensible du pourcentage des attaques  $\beta$  est difficilement explicable par les théories classiques.

Etant donné qu'une forme non-chaise du cycle B des stéroïdes est peu vraisemblable, l'attaque  $\beta$  en C7 est équatoriale. Or il est communément admis que les répulsions torsionnelles défavorisent les attaques équatoriales<sup>6</sup> : elles ne peuvent donc expliquer cet accroissement. Lors de l'attaque  $\beta$ , la liaison O=C7 passe devant C8-C14 : les effets de compression<sup>7</sup> devraient aussi être défavorables. Quant aux arguments stériques, ils ne justifient pas non plus l'évolu-



tion constatée, la face  $\beta$  devant être au moins aussi encombrée en C7 qu'en C3. Il a été suggéré<sup>8, 9</sup> que l'attaque  $\beta$  en C7 est aussi facile qu'en C3 mais que l'attaque  $\alpha$  en C7 est gênée par l'hydrogène axial 14 $\alpha$ . Cet argument est contredit par l'expérience : la réduction à LAH de 2 - qui a pourtant le même environnement stérique que 1 - fournit 90-95% d'attaque  $\alpha$ <sup>10</sup>.

La règle d'aplatissement par contre permet une rationalisation facile : le cycle B étant lié à 2 autres cycles, est moins flexible que le cycle A. L'attaque axiale ( $\alpha$ ) devient donc plus difficile puisque l'aplatissement nécessite plus d'énergie.

Ceci serait en bon accord avec les résultats de Wheeler et Mateos<sup>9</sup> qui ont comparé les vitesses de réduction au  $\text{NaBH}_4$ . D'après ces auteurs, quand on passe des céto-3 aux céto-7-stéroïdes, l'attaque  $\beta$  serait à peine ralentie ( $k_{7\beta} = 48 \cdot 10^{-4}$  contre  $k_{3\beta} = 60 \cdot 10^{-4}$ ) alors que l'attaque  $\alpha$  serait nettement moins rapide ( $k_{7\alpha} = 64 \cdot 10^{-4}$  contre  $k_{3\alpha} = 340 \cdot 10^{-4}$ ).

Notre interprétation est également en accord avec les résultats expérimentaux de Suzuki et al.<sup>11</sup> En traitant la t-butyl-4-cyclohexanone, la trans-décalone-2 et la trans-décalone-1 par 2 équivalents de  $\text{AlMe}_3$ , ces auteurs ont obtenu respectivement 86%, 82% et 60% d'attaque axiale : plus le cycle est flexible au niveau de la cétone, plus l'attaque axiale est facile.

Aplatir le cycle n'est pas le seul moyen d'accéder à l'antipériplanéité. La pyramidalisation du carbonyle (càd le changement d'hybridation du carbone qui passe à un état intermédiaire entre  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}^3$ ) en est une autre possibilité. Comme on peut pyramidaliser d'un côté aussi bien que de l'autre, ce mécanisme facilite à la fois les attaques axiale et équatoriale. Toutefois, comme l'orbitale  $\text{C}_{\text{CC}}^*$  est plus basse en énergie que l'orbitale  $\text{C}_{\text{CH}}^*$ , l'attaque équatoriale est légèrement favorisée.

La pyramidalisation demande de l'énergie. Cette énergie est mieux récupérée si la liaison qui se forme est de type covalent c'est à dire si le réactif nucléophile est "mou"<sup>12</sup>. On retrouve ainsi la règle déjà proposée par deux d'entre nous<sup>13</sup> : toutes choses égales par ailleurs, le pourcentage d'entrée axiale (équatoriale) augmente avec le contrôle de charge (contrôle frontalier).

Cette règle permet de rationaliser plusieurs résultats expérimentaux difficilement explicables autrement. Jusqu'ici, il était admis que seul un réactif "petit" pouvait attaquer la face axiale<sup>14</sup>. Or, en traitant  $\text{CH}_3\text{-COOtBu}$  par un magnésien, on obtient une espèce C-métallée ( $\text{XMgCH}_2\text{-COOtBu}$ ) 3 si le solvant est le HMPT, et un mélange d'espèces C-métallée 3 et O-métallée ( $\text{CH}_2\text{=C(OMgX)-OtBu}$ ) 4 si le solvant est l'éther. Sur la t-butyl-4-cyclohexanone, on obtient 96% d'attaque équatoriale dans l'éther et 81% d'attaque axiale dans le HMPT<sup>15</sup>. Il est pourtant difficile de considérer 3 comme petit, d'autant plus qu'il doit être solvato assez fortement par le HMPT<sup>16</sup>. Mais cette même solvato rend la liaison C-Mg plus ionique et durcit 3. Ceci est confirmé par le fait que sur les énones conjuguées, les réactifs C-métallés donnent plutôt l'addition 1-2, alors que les énolates magnésiens "mous", donnent plutôt l'addition 1-4<sup>13</sup>. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Corey<sup>17</sup>, qui a observé que les ylures de sulfonium (sulfoxonium) donnent l'addition 1-2 (1-4) avec la benzalacétone et l'attaque axiale (équatoriale) sur la 4-t-butylcyclohexanone<sup>18</sup>.

Pour terminer, nous voudrions souligner deux points :

1) D'autres auteurs ont déjà vu l'importance de l'attaque antipériplanaire, en particulier Valls, Toromanoff et Mathieu<sup>19</sup>. Pour ces auteurs, l'attaque antipériplanaire est avantageuse parce qu'elle conduit à un état de transition "préchaîné". Par conséquent tout facteur tendant à éloigner l'état de transition de cette géométrie doit être plutôt défavorable. Au contraire, ce qui compte, d'après nous, c'est l'antipériplanéité. Si, pour l'atteindre, on doit s'éloigner de la géométrie "préchaîné", il faut le faire : c'est ce qui justifie notre "règle de l'aplatissement".

2) Il peut paraître décevant de devoir tenir compte d'au moins 4 facteurs (flexibilité du cycle, "dureté" du nucléophile, facteurs stériques et torsionnels) pour discuter de la compétition des attaques axiale et équatoriale. Nous tenons à souligner qu'il est vain d'espérer rationaliser tous les cas à l'aide d'un seul facteur. En effet, la différence d'énergie entre les états de transition diastéréoisomères est de l'ordre de 1-2 kcal/mole : de nombreuses causes physiques peuvent induire une telle variation. On peut toutefois établir une certaine hiérarchie en distinguant entre les effets qui favorisent (ou défavorisent) une seule attaque et sont sans influence sur l'autre, et les effets qui influent à la fois sur les deux attaques. Appartiennent à la première catégorie : la flexibilité du cycle et la compression qui favorisent uniquement l'attaque axiale. Appartiennent à la deuxième catégorie la pyramidalisation et les répulsions torsionnelles. Quant aux effets stériques, ils dépendent bien évidemment de la cétone considérée.

1. Nguyễn Trong Anh et O. Eisenstein, communication précédente.
2. F. Metras, Communication personnelle. Ces angles ont été déterminés par rayons X.
3. Les formes flexibles ne favorisent pas plus l'attaque équatoriale.
4. Au cours de l'aplatissement, la liaison C1-Ya se rapproche de C2-He : les répulsions torsionnelles augmentent. L'antipériplanéité n'est donc pas équivalente au minimum des répulsions torsionnelles.
5. L. F. Fieser et M. Fieser, *Steroids*, Reinhold 1959, p.269.
6. M. Chérest et H. Felkin, *Tet. Lett.*, 2205 (1968).
7. P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 701 (1967) ; J. Laemmle, E. C. Ashby et P. V. Rolling, *J. Org. Chem.*, **38**, 2526 (1973).
8. W. G. Dauben, E. J. Blanz Jr., J. Jui et R. Micheli, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3752 (1956).
9. O. H. Wheeler et J. L. Mateos, *Can. J. Chem.*, **36**, 1049 (1958).
10. W. Hüchel, D. Maucher, O. Fechtig, J. Kurz, M. Heinzl et A. Hubele, *Liebigs Ann. Chem.*, **645**, 115 (1961) ; C. A. Grob et S. W. Tam, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1317 (1965) ; I. Moritani, S. Nichida et M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3420 (1959).
11. T. Suzuki, T. Kobayashi, Y. Takegami et Y. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **47**, 1971 (1974)
12. La règle suivante permet de définir une échelle empirique de "dureté" : sur une cétone conjuguée, plus un réactif est "dur" ("mou"), plus il donne d'addition 1-2 (1-4). Voir : O. Eisenstein, J. M. Lefour, C. Minot, Nguyễn Trong Anh et G. Soussan, *C. R. Acad. Sci.*, (C) **274**, 1310 (1972) ; J. Bottin, O. Eisenstein, C. Minot et Nguyễn Trong Anh, *Tet. Lett.*, 3015 (1972) ; B. Deschamps, Nguyễn Trong Anh et J. Seyden-Penne, *ibid.*, 527 (1973) ; J. Durand, Nguyễn Trong Anh et J. Huet, *ibid.* 2397 (1974).
13. Y. Maroni-Barnaud, M. C. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *ibid.*, 3129 (1974) et références citées.
14. J. C. Richer, *J. Org. Chem.*, **30**, 324 (1965) ; J. A. Marshall et R. D. Carroll, *ibid.*, **30**, 2748 (1965).
15. N. Idriss, M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Tet. Lett.*, 4447 (1973). Les pourcentages indiqués sont des pourcentages cinétiques. Nous avons attribué à l'espèce O-métallée la plus grande réactivité dans l'éther. Notons aussi que l'espèce C-métallée doit être moins solvatée - donc moins "dure" - dans l'éther que dans le HMPT.
16. J. Ducom, *Bull. Soc. Chim. France*, 3523 (1971) ; J. Ducom et B. Denise, *J. Organomet. Chem.* **26**, 305 (1971).
17. E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353 (1965). Notons cependant que les réactions avec les ylures de sulfoxonium sont réversibles : (C. R. Johnson et C. W. Schroeck, *ibid.*, 93, 5303 (1971)).
18. Le renversement de stéréosélectivité en fonction de la quantité d' $\text{AlR}_3$  observé par Ashby (*J. Org. Chem.*, **40**, 1469 (1975) peut également s'interpréter par notre approche en tenant compte de la complexation du carbonyle, plus importante avec un excès d' $\text{AlR}_3$ , ce qui entraîne une augmentation du contrôle de charge.
19. J. Valls et E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. France*, 758 (1961) ; E. Toromanoff, *ibid.*, 708, (1962) ; J. Mathieu et J. Valls, *Chem. Weekblad*, **63**, 21 (1967).