

ANALYSE CONFORMATIONNELLE : LA DETERMINATION DES CONFORMERES PRIMAIRES DE REACTION
A L'AIDE DE LA NOTATION DES ANGES DE TORSION

E.TOROMANOFF et R.BUCOURT
Centre de Recherches Roussel-UCLAF Romainville - France

(Received in France 14 June 1976; received in UK for publication 12 August 1976)

Les essais de prévision ou d'interprétation du cours stérique des réactions se heurtent à diverses difficultés dont l'une se trouve être l'absence de méthode sûre de description des produits primaires de réaction.

Dans le domaine des composés cycliques non aromatiques à six chaînons une des rares méthodes existantes, capable de fournir une représentation graphique simple et précise des conformations est la méthode des angles de torsion élaborée par l'un de nous (1).

Nous avons trouvé que cette méthode peut être adaptée à l'aide de quelques hypothèses simples (2), à l'analyse conformationnelle des produits primaires de réaction et, par voie de conséquence, à l'interprétation ou à la prévision de certains types de réactions concernant les cyclohexanones, cyclohexénones, cyclohexadiénones, cyclohexènes et cyclohexadiènes.

La méthode utilisée repose sur l'observation suivante : l'addition perpendiculaire des éléments d'un réactif sur un dièdre nul d'un cycle (double liaison ou époxyde) entraîne, suivant la direction d'approche dans l'espace, des modifications géométriques du cycle facilement traduisibles sur les dièdres environnants, ce qui permet de saisir les conformations primaires impliquées dans la réaction. Déjà le simple examen de ces conformères primaires autorise une évaluation du niveau énergétique des états de transition correspondants. Les notions élémentaires que nous empruntons à la méthode des angles de torsion sont :

- les séquences des signes des dièdres caractérisant les formes chaise (alternance régulière + - + - + -) et flexible (+ - + + - +) du cyclohexane, demi-chaise (- + - + - ou + - + - +) et 1,3-diplanaire (voir figures 2 et 3) du cyclohexène ;
- la séquence +, - (ou à la rigueur +, 0 et 0, -), dans le sens des aiguilles d'une montre, autour d'un carbone dont le substituant axial est situé sur la face supérieure (β , axial) ou introduit axialement sur la face β ;
- la séquence -, + (ou à la rigueur -, 0 et 0, +) dans le cas de l'orientation axiale α d'un substituant ou lorsque le réactif est introduit axialement sur la face α .

Nous donnons ci-après divers exemples d'application de cette méthode d'analyse conformationnelle.

I OUVERTURE DES EPOXYDES DE CYCLOHEXENE ET DE CYCLOHEXADIENE

L'addition d'anions divers (ions hydrure, énolates, etc...) sur un époxyde de cyclohexène correspond à l'addition perpendiculaire du réactif à l'arrière de l'une ou l'autre des liaisons carbone-époxyde du cycle. L'addition des éléments du réactif sur l'époxyde a pour résultat primaire une disposition trans-diaxiale du groupe introduit (à l'arrière de l'époxyde avec inversion de la configuration du carbone) et de l'hydroxyle (retenant la configuration initiale de l'époxyde). L'utilisation de la notation des angles de torsion conduit aux deux états primaires de la figure 1.

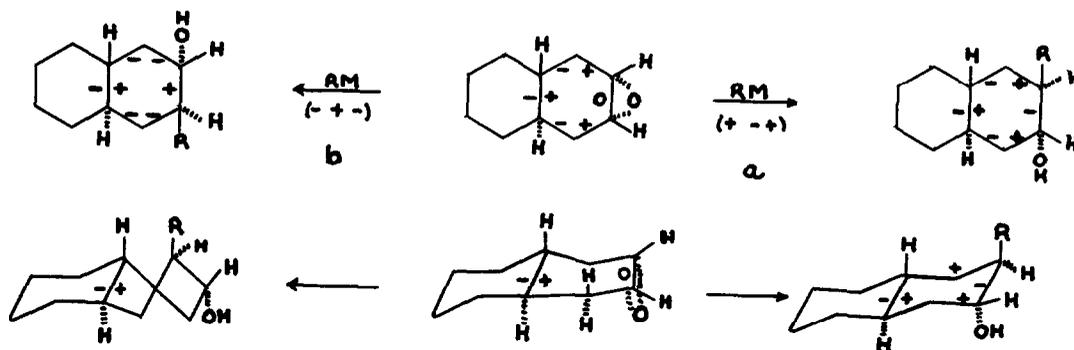


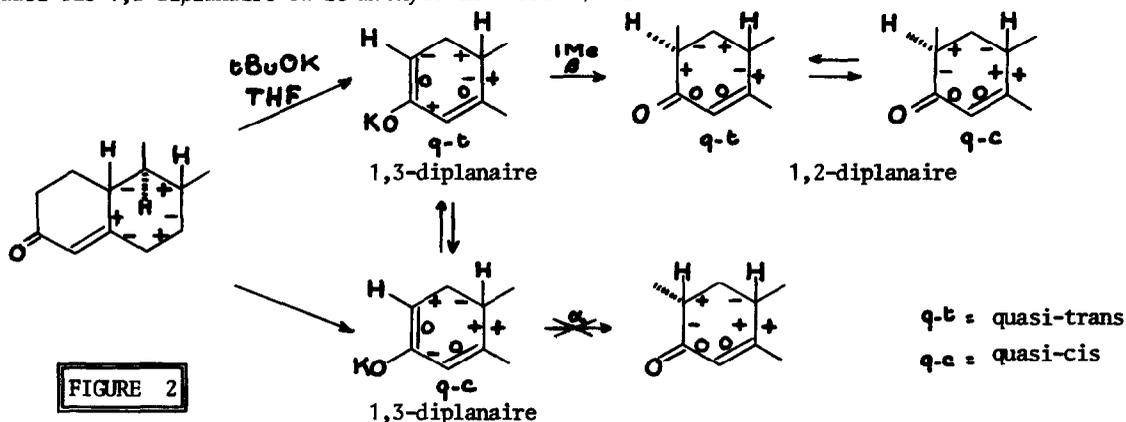
FIGURE 1

Dans le cas a/ (séquence des signes des angles de torsion + - +) il en résulte une addition trans diaxiale sur une conformation primaire en chaise (un dièdre nul est devenu négatif : minimum de déformation depuis le conformère de départ jusqu'au produit primaire). Dans le cas b/ (séquence - + -) l'addition correspond encore à une disposition trans diaxiale des substituants R et OH mais cette fois-ci sur une conformation primaire qui est une forme flexible (changements de signe de deux dièdres et le dièdre nul devient positif). Les deux états de transition correspondants satisfont tous deux aux exigences stéréoelectroniques mais si on applique le principe de moindre déformation celui qui correspond à la formation de la demi-chaise doit être largement préféré par rapport à l'autre ce qui est conforme aux résultats expérimentaux (3,4 R = anion malonate, 5).

II ALCOYLATION D'ENOLATES DE CYCLOHEXANONES ET CYCLOHEXENONES

La notation des angles de torsion a déjà été appliquée à l'interprétation du cours stérique des alcoylations d'énolates de cyclohexanones (6). Un autre exemple d'interprétation est donné figure 2 pour le cours stérique de la méthylation de l'énolate cinétique de la 3-céto- Δ^4 -19-nortestostérone (7).

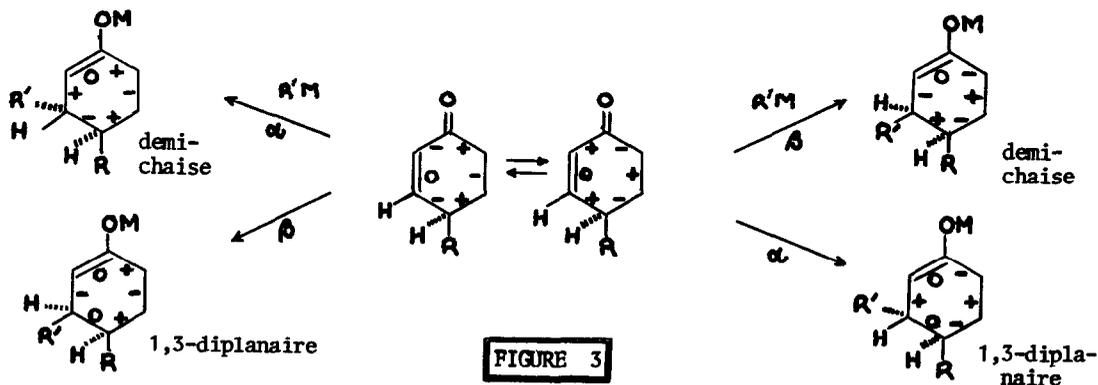
Les deux énolates cinétiques quasi-trans et quasi-cis 1,3-diplanaires peuvent donner chacun un produit de méthylation via un état de transition pré-1,2-diplanaire. D'une part les formes quasi-trans sont généralement plus stables que les formes quasi-cis (1), d'autre part, la concavité de la forme quasi-cis est un obstacle à l'addition sur la face α , il en résulte une réaction prépondérante via l'état de transition quasi-trans pré-1,2-diplanaire. Le conformère cinétique primaire où le 2-méthyle est axial peut verser dans l'autre conformère quasi-cis-1,2-diplanaire où le méthyle en 2 est équatorial.



III ADDITION CONJUGUEE CINETIQUE D'ANIONS SUR LES CYCLOHEXENONES, CYCLOHEXADIENONES

A. Additions d'anions (magnésiens, cuprates, cyanures, etc...)

Il est possible d'interpréter, et, très souvent de prévoir, le cours stérique de l'addition conjuguée cinétique d'anions sur les cyclohexénones substituées mono ou polycycliques à l'aide des principes précédemment énoncés (2,8). Sur la figure 3 on a représenté les divers produits primaires correspondants aux quatre modes possibles d'addition conjuguée d'anions sur une 4-alcylcyclohexénone et donc aux quatre états de transition autorisés.



Les deux états de transition pré-1,3-diplanaires sont certainement de plus haut niveau d'énergie que ceux qui correspondent aux deux pré-demi-chaîses, au moins pour des réactifs dont les exigences stériques ne sont pas trop grandes. Les produits principaux correspondront aux deux états de transition, pré-demi-chaîses. Le résultat expérimental (trans plus ou moins prépondérant) dépendra de la taille de l'anion R' et du substituant R (9), la taille de R pouvant influencer l'équilibre conformationnel de départ (effet A^{1,2}, 10).

B. Réduction de cyclohexénones par le Lithium en ammoniac

Les résultats expérimentaux de la réduction des cyclohexénones par le lithium en ammoniac liquide peuvent être aisément interprétés ou prévus en considérant qu'il s'agit d'une addition conjuguée d'ions hydrure à partir d'un donneur peu volumineux (8). La réduction de l'isopropylcyclohex-2-énone de la figure 4 en cis-décalone (11) apparaît comme une conséquence normale de la destabilisation de la forme quasi-trans demi-chaîse au profit de la forme quasi-cis correspondante dans laquelle le substituant isopropyle est équatorial.

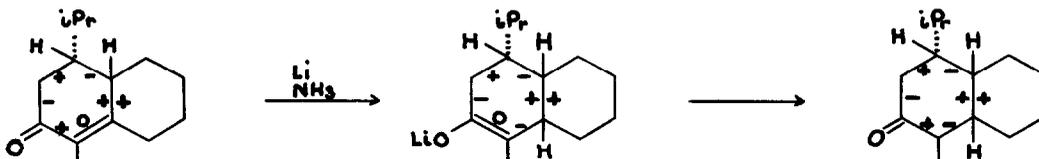


FIGURE 4

REFERENCES

1. R.Bucourt "The Torsion Angle Concept in Conformational Analysis" in *Topics in Stereochemistry*, vol.8, E.L.Eliel and N.L.Allinger, Ed., Interscience, New York 1974 p.159.
2. Hypothèses : 1/ addition perpendiculaire 2/ maintien du recouvrement continu des orbitales au cours de la réaction depuis la conformation de départ jusqu'au conformère final primaire correspondant 3/ moindre déformation de la structure au cours de la réaction. Ces hypothèses ont déjà été utilisées antérieurement : E.Toromanoff *Topics in Stereochemistry* vol.2 p.162 (1967).
3. S.J.Angyal *Chem.Ind. (London)* 1954, 1230.
4. W.S.Johnson, W.J.Bauer, J.L.Margrave, M.A.Frisch, L.H.Dreger et W.H.Hubbard, *J.Amer.Chem.Soc.*, 83, 606, (1961).
5. J.G.Buchanan et H.Z.Sable : *Stereoselective Epoxide Cleavages in Selective Organic Transformations*, vol.2, B.S.Thyagarajan ed.Wiley-Interscience 1972 p.1.
6. R.Bucourt *Bull.Soc.Chim.*, 1964, 2080.
7. L.Nédélec, J.C.Gasc et R.Bucourt *Tetrahedron* 30, 3263 (1974).
8. E.Toromanoff "Le cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur des cyclohexénones dans des conditions cinétiques", 1976, à paraître.
9. H.Rivière et J.Tostain *Bull.Soc.Chim.* 1969, 568.
10. F.Johnson et S.K.Malhotra *J.Amer.Chem.Soc.*, 87, 5492 (1965).
11. E.Piers, W.M.Phillips-Johnson et C.Berger *Tetrah.Letters* n°29, 2915 (1972).