

OBTENTION DE CYANO-CETONES OU LE GROUPE CN EST EN POSITION
EQUATORIALE LORS DE L'HYDROCYANATION NON-ANGULAIRE D'OCTALONES

C. AGAMI* , M. FADLALLAH et J. LEVISALLES

Laboratoire de Chimie Organique , Equipe de Recherche Associée au CNRS ,
Université Paris VI, 4 place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

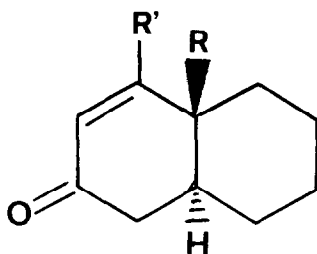
Contrary to current statement, non-angular hydrocyanation of cyclic α , β -ethylenic ketones does not yield only axial cyano group in the final cyano-ketones.

La cyanation non-angulaire d'étones polycycliques est réputée¹ conduire stéréosélectivement à des composés où le groupement cyano est axial. Les résultats non ambigus qui soutiennent cette thèse sont en fait très peu nombreux ; l'exemple le plus connu est l'hydrocyanation de la cholestène-2 one-3 pour laquelle S.JULIA et coll.² ont montré que l'on obtenait uniquement la cyano-1 α cholestanone-3. Mc LEAN et coll.³ ont ensuite corroboré cette constatation en synthétisant par une autre voie l'épimère 1 β (CN équatorial) et en vérifiant l'attribution des configurations par corrélation chimique; ils ont notamment observé l'équivalence totale des H en C-1 et C-2 pour l'épimère à CN équatorial

Bien que la réaction d'hydrocyanation faite par action de KCN en milieu DMF-eau et en présence de NH₄Cl soit considérée comme "essentiellement cinétique"¹, il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'une épimérisation de la cyano-cétone formée ni surtout de négliger l'interaction défavorable entre le groupe CN en position équatoriale et le méthylène en C-11, en série stéroïdique.

La présente publication rapporte des résultats en série trans-décalinique . Les conditions opératoires sont les suivantes : chauffage à reflux (150°C environ) avec des durées variables (1 : 2 h , 2 : 1 h , 3 : 5 h) de l'octalone dans une solution DMF-eau (9:1) de KCN et de NH₄Cl (tous deux en excès de 50 % par rapport à la cétone). Les produits sont isolés après chromatographie sur gel de silice, l'épimère à CN équatorial étant le moins

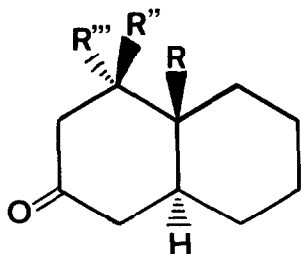
retenu. Les configurations sont attribuées par analyse des spectres de RMN à 250 MHz (appareil Cameca)⁴.



- 1 : R = CH₃ , R' = H
2 : R = H , R' = H
3 : R = CH₃ , R' = CH₃

L'examen des possibilités d'épimérisation a été entrepris en mettant chaque produit dans les conditions expérimentales de l'hydrocyanation. Par ailleurs, l'utilisation de K¹³CN permet de constater qu'il y a dans tous les cas intervention d'une réaction de rétro-hydrocyanation, la spectrométrie de (¹³C)RMN démontrant la présence de ¹³CN, en abondance non naturelle, dans les cyano-cétones après les essais d'épimérisation. L'utilisation de D₂O et de ND₄Cl conduit à des cyano-cétones polydeutériées sans que la RMN permette de démontrer, dans le cas des produits dérivés de 1 et de 2, la présence ou l'absence de deutérium en position 1.

Ces réactions d'hydrocyanation conduisent aux résultats ci-dessous :



- 4 : R=CH₃, R''=CN, R'''=H , 5 : R=CH₃, R''=H, R'''=CN
6 : R=H , R''=CN, R'''=H , 7 : R=H , R''=H, R'''=CN
8 : R=CH₃, R''=CN, R'''=CH₃, 9 : R=CH₃, R''=CH₃, R'''=CN

Octalone 1 : La réaction conduit aux deux cyano-cétones isomères⁵ : cyano-1β 4 (CN équatorial) (F : 58°C), RMN⁶ : s à 2,62 (H en 1α, 2β et 2β) et cyano-1α 5 (CN axial) (F : 98°C), RMN : dd à 2,85 (J = 7 et 2) (H en 1β), dd à 2,75 (J = 15 et 7) (H en 2β) et dt à 2,62 (J = 2, 2 et 15) (H en 2α). Les proportions respectives sont de 60% de 4 et 40% de 5. L'équilibration conduit à un rapport 1:1 des deux épimères.

Octalone 2 : Là aussi on obtient les deux épimères : cyano-1β 6 (F : 87°C), RMN : td à 2,70 (J = 15, 15 et 4) Γ = 30 Hz (H en 1α), massif

à 2,55-2,62 (H en 2 α et 2 β) et cyano-1 α 7 (F : 117°C), RMN: massif à 3,15 (H en 1 β) $\Gamma = 14$ Hz, dd à 2,57 (J = 15 et 7) (H en 2 β), dt à 2,68 (J = 2, 2 et 15) (H en 2 α). Les proportions respectives sont de 25 % de 6 et de 75 % de 7. Le composé 7 à CN axial ne s'épimérise pas dans les conditions expérimentales alors que la cyano-cétone 6 à CN équatorial conduit à un mélange en proportions voisines des deux épimères.

Octalone 3 : La réaction conduit à un seul stéréoisomère : le composé 8 où le groupe CN est en position équatoriale (F:118°C), RMN: d à 2,59 (J = 15) (H en 2 β) et dd à 2,61 (J = 15 et 2) (H en 2 α). Ce composé mis dans les conditions de la réaction d'hydrocyanation conduit à un mélange inséparable de 8 et 9 dont les proportions sont données par (^{13}C)RMN : 23 et 77 % respectivement.

Un calcul approximatif des stabilités relatives des différents épimères effectué selon NAGATA et coll.⁷, donne une valeur de 0,1 kcal.mol⁻¹ en faveur des épimères 4 et 6 par rapport à 5 et 7 respectivement et de 0,75 kcal.mol⁻¹ en faveur de 9 par rapport à 8. Cela est en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Ces faits montrent qu'avec les composés 1 et 2, la stéréosélectivité est faible, avec fixation notable de CN sur la face β conduisant à une position équatoriale du groupe nitrile dans le produit final (en conformation chaise, la plus probable) et que le composé 3 donne un seul produit cinétique, provenant d'une attaque exclusive sur la face β .

Ce dernier résultat peut s'expliquer par la présence d'une interaction stérique entre les méthyles en C-1 β et en C-10 β dans l'énolate qui résulterait de la fixation de CN sur la face α (fig. 1).

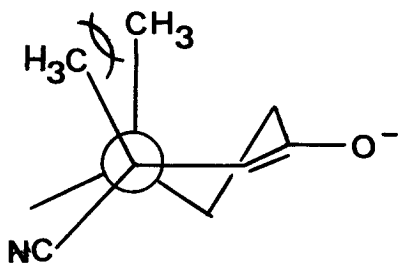


fig. 1

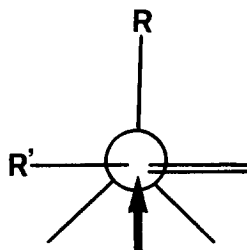


fig. 2

L'état de transition de l'hydrocyanation est donc proche des produits, ce qui permet de comprendre pourquoi la stéréochimie de cette attaque nucléophile ne conduit pas au produit découlant d'un modèle dérivé de celui de FELKIN⁸ (fig. 2).

En tenant compte du faible encombrement stérique de CN et du caractère peu marqué de son enthalpie libre conformationnelle, la non-stéréosélectivité de l'attaque sur les cétones 1 et 2 (qui montre qu'en effet la stéréosélectivité remarquable de l'hydrocyanation de la cholestène-2 one-3 est due au méthylène en C-11 et non au méthyle angulaire en C-10 encombrant la face β) se rationalise assez bien. Il faut cependant noter que les règles de TOROMANOFF et BUCOURT⁹ démontrent avec clarté que, en l'absence de tout autre facteur (stérique ou orbitalaire par exemple) celui de moindre déformation conformationnelle prévoit une attaque prépondérante sur la face α , ce qui n'est pas observé ici.

Les spectres de RMN à 250 MHz et de (¹³C)RMN sont dûs à l'obligeance des Dr J.Y.LALLEMAND et D.MASURE respectivement ; les auteurs les remercient bien vivement.

1. W.NAGATA et M.YOSHIOKA, Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds, dans Organic Reactions, Wiley, New-York, vol. 25, 255 (1977).
2. S.JULIA, H.LINARES et P.SIMON, Bull. Soc. Chim. Fr. 2471 (1963).
3. A.T.GLEN, W.LAWRIE et J.Mc LEAN, J. Chem. Soc. C. 661 (1966).
4. A.GAUDEMER, Determination of Configurations by NMR Spectroscopy, dans Stereochemistry, H.B.KAGAN Edit., Thieme, Stuttgart, vol.1, 44 (1977).
5. Tous les composés sont des racémiques, un seul énantiomère étant représenté ; la numérotation et la nomenclature α/β correspondent aux conventions adoptées pour les stéroïdes.
6. Les déplacements chimiques (δ) apparents sont donnés en p.p.m. par rapport au TMS et les constantes de couplage en Hz (solvant : CDCl₃).
7. W.NAGATA, M.YOSHIOKA et T.TERASAWA, J. Amer. Chem. Soc. 94 4672 (1972).
8. M.CHEREST, H.FELKIN et N.PRUDENT, Tetrahedron Letters, 2201 (1968).
9. E.TOROMANOFF et R.BUCOURT, Tetrahedron Letters, 3523 (1976).

(Received in France 29 January 1979)