

ANALYSE CONFORMATIONNELLE A L'AIDE DE LA NOTATION DES ANGLES DE TORSION—III

CONTROLE CONFORMATIONNEL DE CERTAINES REACTIONS DE TYPE S_N2' OU S_N1' DE DERIVES CYCLOHEXENIQUES FAISANT INTERVENIR UN DEPLACEMENT ALLYLIQUE DE L'OLEFINE

E. TOROMANOFF

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 102 route de Noisy, Romainville, France

(Received in France 14 February 1977; Received in the UK for publication 22 November 1977)

Abstract—To take place stereoselectively S_N2' reactions of cyclohexene derivatives require an axial leaving group either on a half-chair (suprafacial reaction) or on a 1,3-diplanar form or a boat (antarafacial reaction). These conclusions appear generally relevant to concerted reactions of cyclohexenic derivatives involving an allylic migration of the olefinic bond.

Dans une précédente publication nous avons montré l'existence d'un facteur conformationnel accommodant les exigences stéréoélectroniques de l'ouverture, avec déplacement allylique, d'époxy-3,4 cyclohexènes par divers réactifs. Le plus souvent l'anion est introduit préférentiellement *anti* par rapport à l'époxyde et l'addition de réactifs sur un tel système place simultanément les deux groupes (anion du réactif et hydroxyle provenant de l'époxyde) dans une orientation axiale ou quasiaxiale sur le conformère primaire de réaction.¹

En série cyclohexénique de nombreuses réactions s'effectuent stéréosélectivement avec déplacement allylique de l'oléfine mais la stéréochimie de telles réactions, habituellement rangées dans les catégories S_N2' et S_N1' , est souvent masquée par une inversion du conformère primaire de réaction ou par l'isomérisation, dans les conditions de la réaction, du groupe introduit axialement sur la conformation primaire.^{2,3}

Pour la détermination du cours stérique de telles réactions s'effectuant de manière plus ou moins concertée nous opérons de la manière suivante: Nous admettons d'abord qu'il existe une relation directe entre l'énergie des états de transition et celle des chemins réactionnels correspondants: l'état de transition de plus faible énergie correspondra au chemin réactionnel de moindre énergie. Or l'évaluation des chemins réactionnels peut être réalisée aisément à l'aide de la notation des angles de torsion.⁴ Nous avons donc procédé à une analyse des réactions S_N2' - S_N1' à l'aide de cette méthode graphique et nous avons, alors, confronté nos prévisions théoriques aux résultats expérimentaux. Dans tous les cas où il s'agissait de résultats cinétiques nous avons constaté un excellent accord entre les résultats expérimentaux et les prévisions théoriques et il devient possible de rationaliser l'ensemble des résultats dans le domaine.⁵

Rappelons pour la compréhension des figures et des exemples indiqués dans cette communication que la séquence des signes des angles de torsion, prise, avant et après un carbone du cycle, dans le sens des aiguilles d'une montre, détermine l'orientation du substituant axial sur ce carbone. Si la séquence est (+, -) ou à la rigueur (+, 0) ou (0, -) le substituant est axial dans l'orientation

β (axial au-dessus du plan moyen du cycle). Si la séquence est (-, +) ou à la rigueur (-, 0) ou (0, +) le substituant est axial dans l'orientation α (axial au-dessous du plan moyen du cycle). Cette règle s'applique aussi bien au substituant allylique (halogène, tosylate, acétate, hydrogène) déplacé avec migration de la double liaison qu'au substituant fixé axialement sur l'oléfine par addition perpendiculaire. Cette règle et le principe de moindre déformation structurale des conformères au cours de la réaction permettent de déterminer les conformations réactives de l'état initial et de l'état final primaire qui se correspondent et qui sont compatibles avec les exigences stéréoélectroniques formulées ci-dessus (voir Ref. 1).

On admet que dans une réaction de type S_N2' ou S_N1' il y a maintien du recouvrement des orbitales pour le groupe entrant et le groupe partant avec celles de l'oléfine au cours de la réaction, ce qui, en d'autres termes, revient à dire que l'orientation préférée de ces deux groupes dans l'intermédiaire de transition sera axiale *syn* ou *anti*. On peut alors analyser a priori ce type de réaction comme indiqué sur la Fig. 1 pour les isomères *cis* et *trans* d'un cyclohexène disubstitué en 3 par un groupe partant X et en 4 par un alcoyle R.

Pour la série *cis*, le groupe X doit être axial et le groupe R équatorial, la réaction de déplacement allylique fixe sélectivement le groupe entrant Y axialement en *syn* par rapport au groupe partant: la réaction sera syn-faciale.⁶

Pour la série *trans*, à condition que les deux groupes X et R puissent être axiaux tous les deux (R = Me, *i*Pr) il peut encore y avoir une réaction de déplacement syn-faciale. Par contre, si R = *tert*-butyle une inversion du conformère demi-chaîne où R est équatorial en la demi-chaîne inverse où R est axial est peu probable. Cependant le groupe X peut encore prendre l'orientation axiale requise, le reste R se maintenant équatorial, en adoptant une forme 1,3-diplanaire; dans ce cas, le groupe entrant Y doit avoir une relation *anti* par rapport au groupe partant X.⁷

De l'examen de la Fig. 1 on peut donc conclure qu'en général les réactions du type S_N2' ou S_N1' obéiront à une

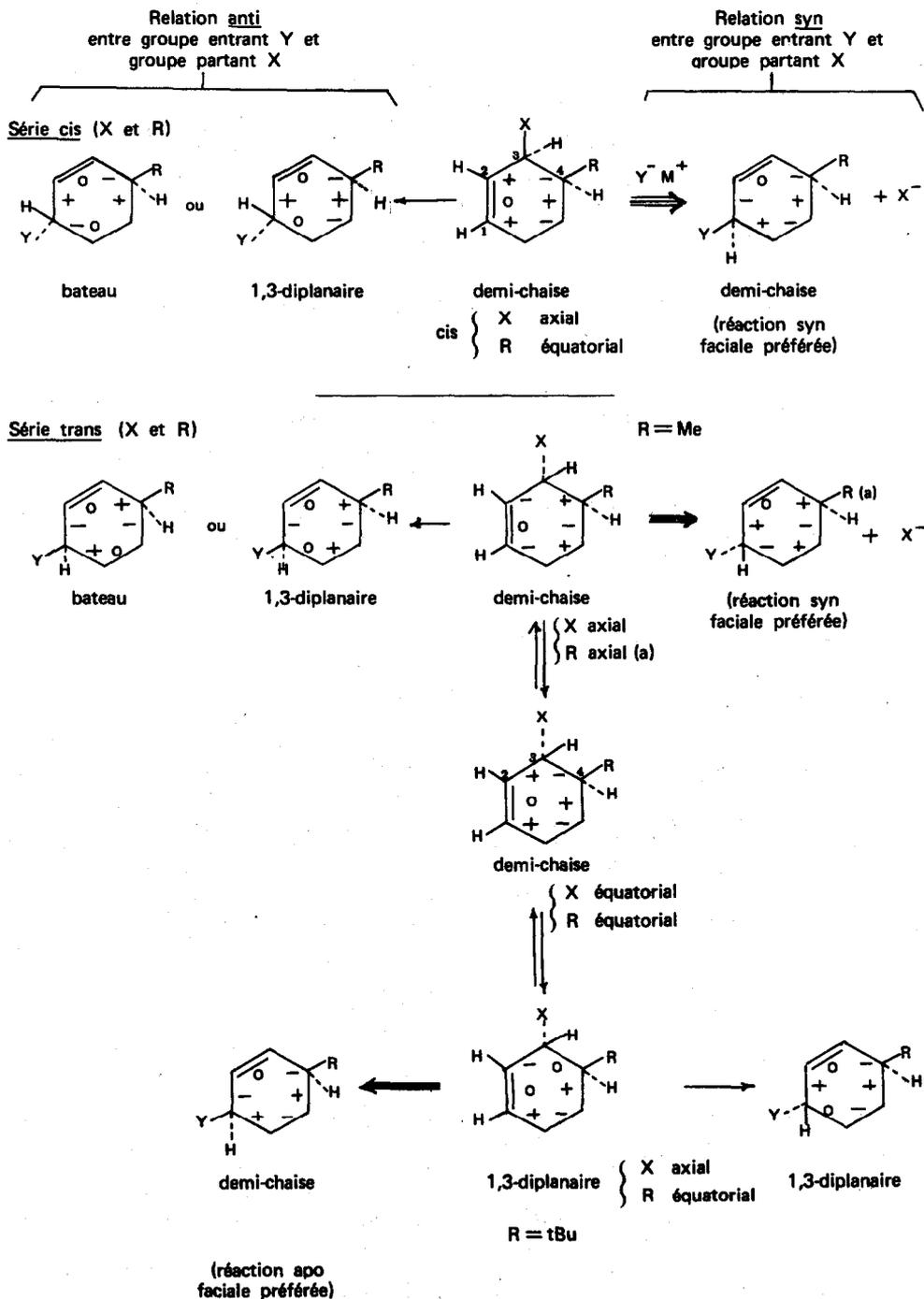


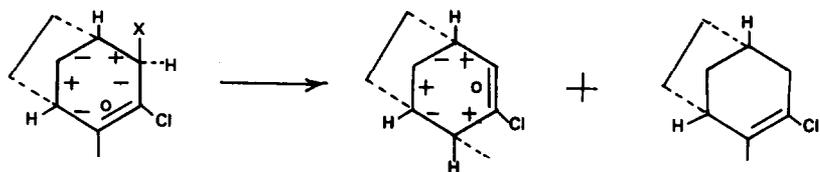
Fig. 1.

stéréochimie synfaciale préférentielle lorsque le groupe partant peut prendre facilement une orientation axiale ou quasi-axiale sur une conformation demi-chaise, car les chemins réactionnels correspondants sont ceux de moindre énergie (demi-chaise \rightarrow demi-chaise plutôt que demi-chaise \rightarrow 1,3-diplanaire ou bateau, exemples, Fig. 2, Réfs. 8-13).

Par contre, lorsque le groupe partant est équatorial sur une demi-chaise et que cette demi-chaise ne peut donner au groupe partant l'orientation axiale requise que par un passage à une forme 1,3-diplanaire ou bateau, l'anion sera introduit *anti* par rapport au groupe partant et la

réaction concertée sera apofaciale.⁶ Il en sera évidemment de même lorsque le groupe partant est axial sur une forme 1,3-diplanaire ou bateau, conformationnellement rigide, ce qui est le cas de certains dérivés de la codéine ou de la morphine: là encore la réaction concertée fixe l'anion *anti* par rapport au groupe partant (exemples Fig. 3.¹⁴⁻¹⁶

Dans l'exemple a de la Fig. 3, cas classique de S_N2' *trans* dû à Satoh,¹⁴ la conformation demi-chaise initiale de l'énol Δ^2 de la cétone en 3, comportant le brome en 4 dans l'orientation équatoriale, ne se prête pas à un déplacement allylique concerté. Le passage de cette

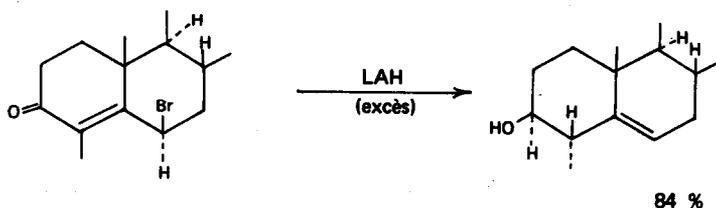


LAH (excès) éther rfx (73 %) 4

Bu₃SnH (excès) 80° (56 %) 1

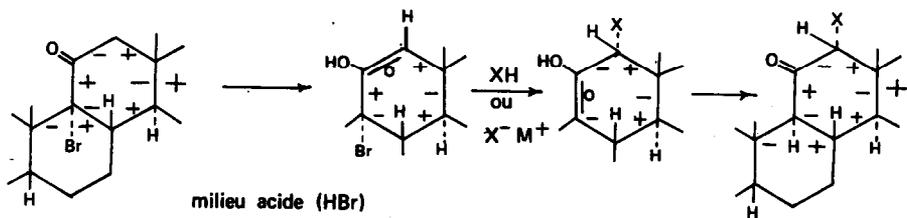
X = Cl, Br

(8)



(9)

84 %



milieu acide (HBr)

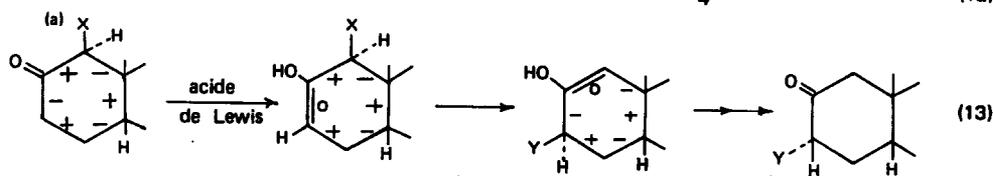
basique (MeONa)

HOH

X = { OMe, OH, Br, H (LAH ou BH₄Na) }

(11)

(12)



X = Br, Cl

Y = Br, OAc, Cl

produit primaire

(13)

Fig. 2.

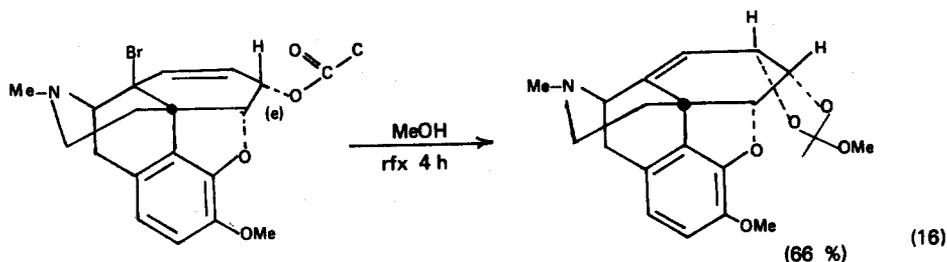
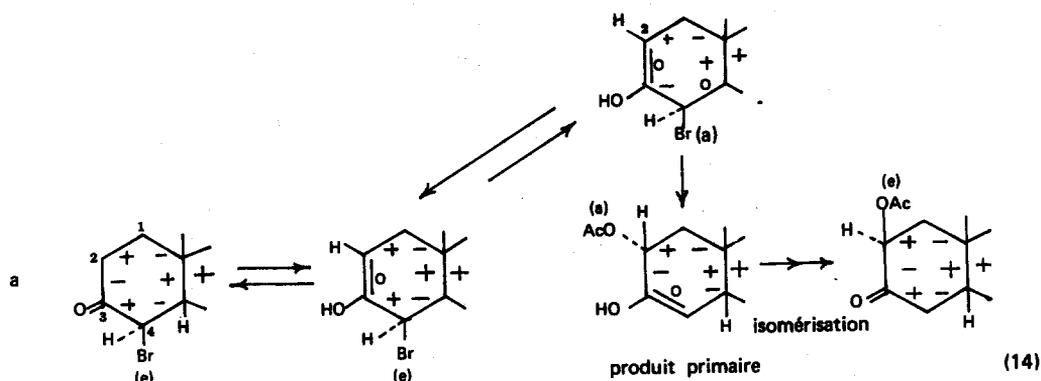
forme demi-chaîse à la forme 1,3-diplanaire correspondante où, maintenant, le brome en 4 est quasi-axial [séquence, dans le sens des aiguilles d'une montre, des signes avant et après le carbone 4: (0, -), ce qui correspond à un substituant axial β -orienté] permet alors le déplacement allylique concerté de l'halogène 4 β axial par un reste acétate se fixant anti dans l'orientation α -axiale sur la position oléfinique 2.

L'interprétation des exemples b et c de la Fig. 3, se rapportant au cycle insaturé de la codéine se fait de manière tout à fait analogue. Au cours de ces déplacements allyliques le reste anionique est introduit du côté α , *anti*, par rapport au brome axial β orienté.^{15,16}

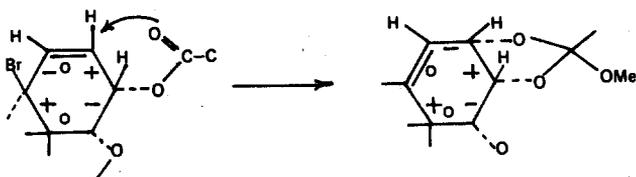
Ces règles stéréochimiques, et nous insisterons sur ce point, ne sont valables que pour les réactions du type S_N2' ou S_N1' ayant un certain degré de concentration entre la formation de la liaison avec le groupe entrant et

la rupture de la liaison avec le groupe partant.¹⁷ Dans ce qui suit nous examinons l'application de règles précédentes à la formation de glycosides à partir des glycols et au cours stérique du réarrangement des éthers vinyloxydans dans la série du cyclohexadiène-1,3.

Formation de glycosides à partir de glycols. Dans la mesure où il s'agit d'une réaction cinétique concertée, la formation de O-glycosides à partir de glycols par la méthode de Ferrier¹⁸ peut être assimilée à une réaction de type S_N2'. La formation de O-glycosides à partir de 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal est schématisée sur la Fig. 4. La forme ⁴H₂ où le 3-O-acetyl est équatorial n'est pas la forme réactive qui peut être la forme 1,3-diplanaire où le 3-O-acetyl est axial. La forme ⁴H₁ pourrait conduire directement au β -O-glycoside si le reste alcooïque n'est pas trop volumineux car il existe une interaction stérique entre le substituant axial en 5 et le



b



c

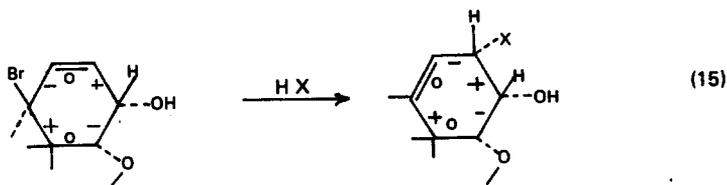


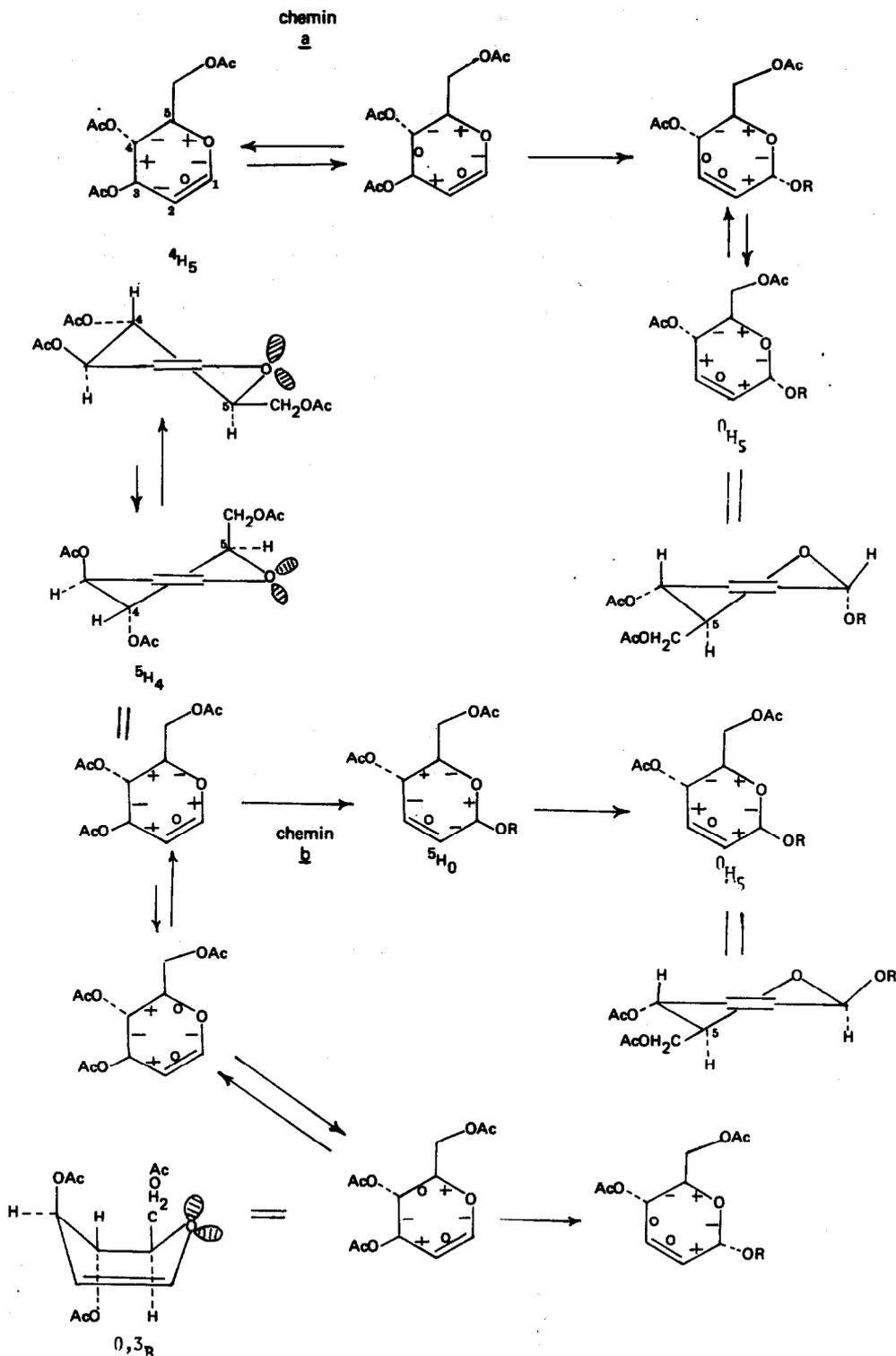
Fig. 3.

groupe entrant axial en 1. La formation stéréosélective de l' α -O-glucoside s'explique par ce schéma [Fig. 4, R = Et α/β : 85/15¹⁸] que nous détaillons ci-dessous. Pour faciliter la lecture de texte et de la Fig. 4, nous rappelons, d'abord, les conventions utilisées et le mode de raisonnement.

La caractérisation des formes insaturées des glycols et de leurs dérivés suit la nomenclature recommandée,¹⁹ H pour la demi-chaise et B pour le bateau. Les chiffres accolés à la lettre, caractéristique de la conformation, se réfèrent, s'ils sont en haut, à gauche aux atomes du cycle (carbone ou oxygène) situés au-dessus du plan moyen du cycle et s'ils sont en bas à droite aux atomes du cycle situés en-dessous du plan moyen du cycle. Ainsi, sur la Fig. 4 la forme ⁴H₅ correspond à la demi-chaise ayant le carbone 4 au-dessus et le carbone 5 en-dessous du plan

moyen du cycle et ^{0,3}B correspond à un bateau dans lequel l'oxygène et le carbone 3 sont au-dessus du plan des autres carbones.

La notation des angles de torsion s'applique aux hétérocycles du type dihydro-pyranne ou tétrahydro-pyranne et dans ce cas les substituants de l'oxygène sont les doublets libres: la séquence des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre, avant et après un carbone ou l'oxygène du cycle caractérise l'orientation axiale d'un substituant du carbone ou d'un doublet libre de l'oxygène [dans la forme ⁴H₅ de la Fig. 4 la séquence (+, -) indique que le doublet libre de l'oxygène qui est axial a l'orientation β ; dans la demi-chaise inverse ⁵H₄ le doublet libre de l'oxygène qui est axial a l'orientation α puisque la séquence des signes avant et après cet atome est (-, +): cette forme en milieu



suffisamment acide peut conduire directement à l'oxonium 1,3-diplanaire correspondant.²⁰

Nous admettons, ici encore, que le départ du 3-acétate β -orienté, en position allylique et la fixation du groupe alcoyle en 1, sur la liaison oléfinique du glucal ont lieu en respectant le maintien du recouvrement des orbitales depuis le conformère de départ jusqu'au conformère final primaire et avec le minimum de déformation structurale

du conformère de départ au cours de la réaction. Cette dernière exigence se traduit, comme sur les autres figures, par le changement minimum du signe des angles de torsion depuis le conformère initial jusqu'au conformère final primaire.

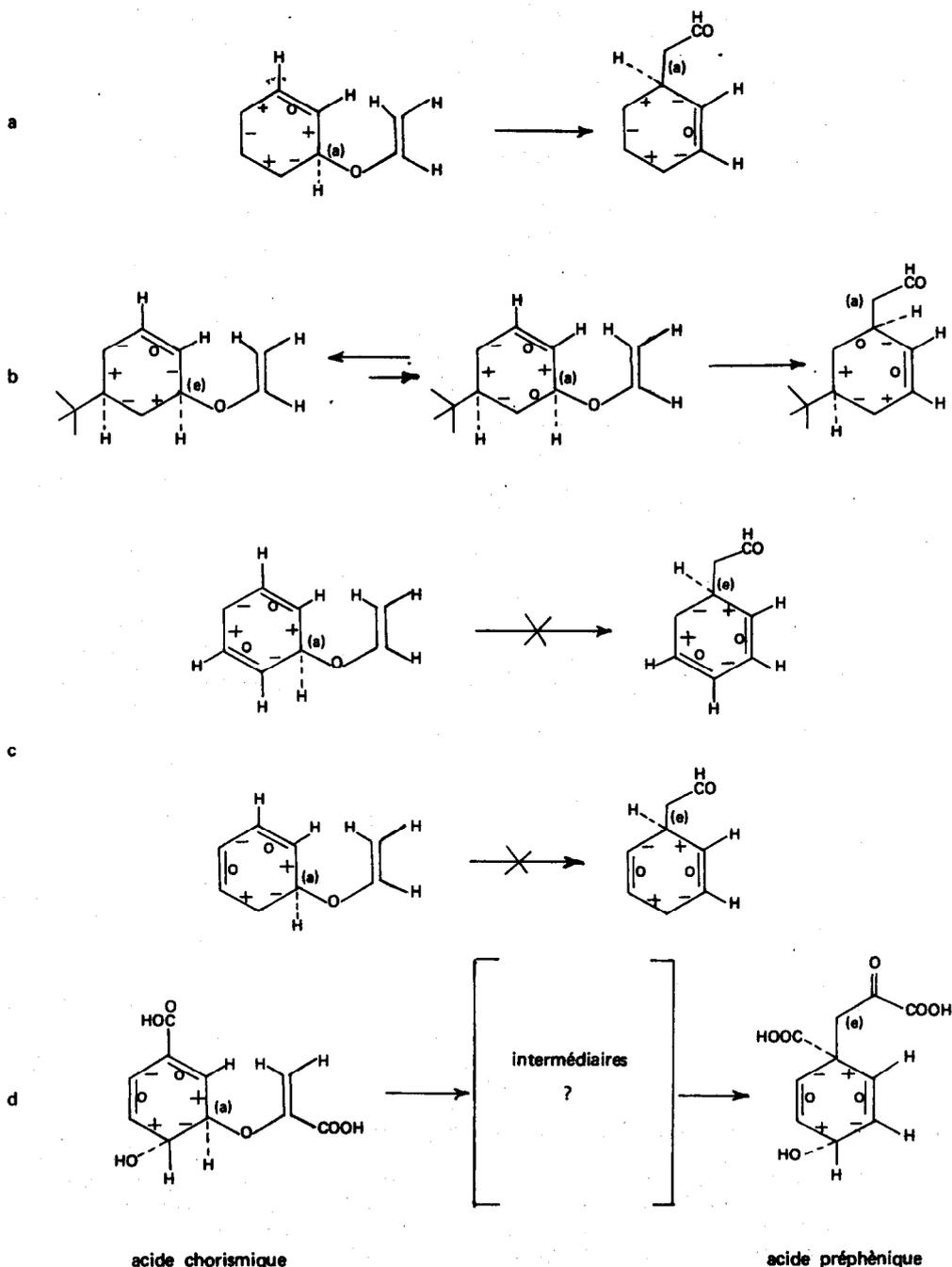
On considère donc chacune des formes demi-chaînes 4H_3 et 5H_4 et compte tenu des exigences stéréoelectroniques (groupe entrant et groupe partant axiaux tous

les deux) et de moindre déformation structurale on détermine les chemins réactionnels correspondant au passage de chaque forme initiale à la forme finale primaire, compatibles avec les exigences précédentes et on évalue leur niveau énergétique les uns par rapport aux autres.

La forme 4H_5 qui a l'acétoxyde en 3 dans l'orientation β -équatoriale ne peut donner lieu à une réaction de glycosidation concertée en présence d'un alcool et de trifluorure de bore. Le passage de cette forme 4H_5 à la forme 1,3-diplanaire de la Fig. 4 (chemin a, en haut de la Fig. 4) où l'acétoxyde 3β est maintenant dans l'orientation axiale, permet une addition anti du reste d'alcool

en 1a, avec migration allylique de l'oléfine et départ de l'acétate en 3, conduisant à une forme 1,2-diplanaire de basse énergie ou à la forme demi-chaise 0H_3 équivalente.

La conformation inverse de la demi-chaise 4H_5 , c'est-à-dire la forme 3H_4 a le groupe 3β acétoxyde axial; par addition synfaciale d'alcool elle conduit directement à la demi-chaise 3H_0 comportant le reste d'alcool en 1 dans l'orientation β axiale (chemin b, Fig. 4). La conformation primaire 3H_0 peut de nouveau s'inverser en la demi-chaise 0H_3 plus stable, mais dans laquelle le groupe OR en 1 est équatorial. Dans le chemin b l'approche perpendiculaire de l'alcool sur la position oléfinique 1 du côté β est gênée par le groupe axial volumineux en 5. Comme



de plus les substituants volumineux de la forme 5H_6 sont tous axiaux, ce chemin réactionnel paraît énergétiquement moins favorable que celui qui correspond au chemin a. Il existe, enfin, à partir de la forme 5H_4 un autre chemin réactionnel pour une glycosidation concertée apofaciale faisant intervenir une forme 1,3-diplanaire et le bateau ${}^{0,3}B$ (en bas de la Fig. 4). La contribution de ce dernier chemin réactionnel est probablement négligeable par rapport à celle du chemin a qui conduit aussi au dérivé 1α -glycosidique. D'après notre analyse le résultat final doit refléter les niveaux d'énergie relatifs des deux chemins réactionnels principaux a et b conduisant à la fixation axiale du reste OR dans les orientations respectives α et β .

Comme la forme 1,3-diplanaire dans le chemin a est certainement d'énergie égale sinon inférieure à celle de la forme 5H_4 où tous les substituants sont axiaux et que le conformère final primaire du chemin a est d'énergie plus faible que le conformère final primaire du chemin b on peut admettre que l'état de transition correspondant au chemin a sera de plus faible énergie que celui correspondant au chemin b et donc que le dérivé α -glycosidique doit prédominer si la réaction est concertée.

Une analyse de ce type permet donc de prévoir l'utilisation de conformères bloqués dans une conformation favorable à l' α ou la β -O-glycosidation stéréosélective voire stéréospécifique.

Réarrangement des éthers vinyliques de cyclohexadiénols. Le réarrangement des éthers vinyliques de cyclohexénols peut être considéré comme la version

cycle (Fig. 5a). On peut analyser à priori, les divers cas de la Fig. 5 qui ne paraissent pas avoir fait l'objet d'une étude dans la littérature, de la manière suivante. Lorsque l'hydroxyle allylique est équatorial sur une demi-chaise qui ne peut pas passer à la forme demi-chaise inverse (Fig. 5b) une réaction intramoléculaire synfaciale reste encore possible et met en jeu deux formes 1,3-diplanaires dans lesquelles chacune des liaisons allyliques créée et rompue est axiale. Dans le cas des éthers vinyliques de cyclohexadiénols (Fig. 5c) la réaction synfaciale correspondant au réarrangement des éthers vinyl-allyliques ne peut avoir lieu sans une dépense considérable d'énergie car à une rupture de la liaison allylique axiale correspond la formation d'une liaison carbone-carbone équatoriale dans le conformère 1,3-diplanaire ou bateau, produit primaire final de la réaction. Une réaction intramoléculaire concertée ne paraît pas réalisable car elle devrait correspondre à la fixation anti du fragment carboné, ce qui paraît géométriquement difficile même si une réaction concertée intermoléculaire de ce type paraît possible. Cette remarque a une incidence directe sur le mécanisme et l'existence d'intermédiaires dans certains processus biochimiques. En particulier il est souvent admis dans la littérature²¹ que le réarrangement de l'acide chorismique en acide préphénique (Fig. 5d) correspond à un réarrangement intramoléculaire. L'analyse précédente conduit à supposer que ce réarrangement n'est pas concerté et qu'il passe par un ou plusieurs intermédiaires discrets ou bien qu'il s'agit d'une réaction intermoléculaire.

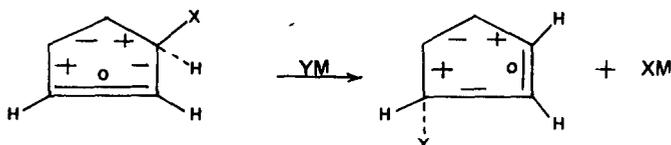


Fig. 6.

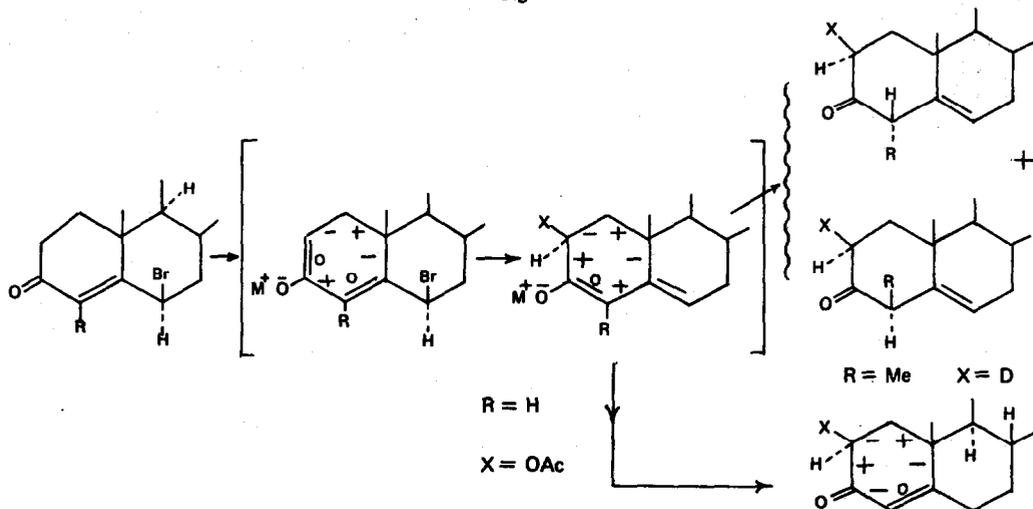


Fig. 7.

intramoléculaire de la réaction S_N2' et obéit lorsque la conformation du cyclohexène est en demi-chaise, à stéréochimie synfaciale: Il y a rupture de la liaison allylique axiale et création d'une liaison carbone-carbone axiale du même côté du plan moyen du

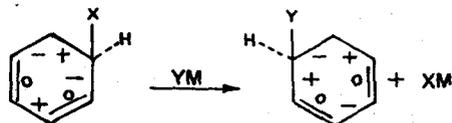


Fig. 8.

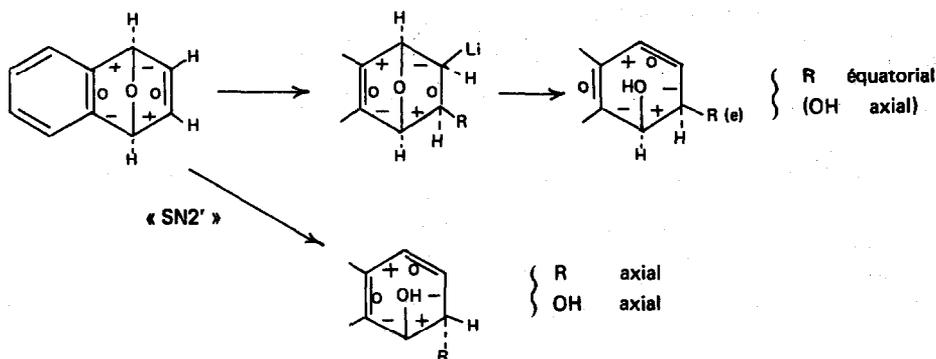


Fig. 9.

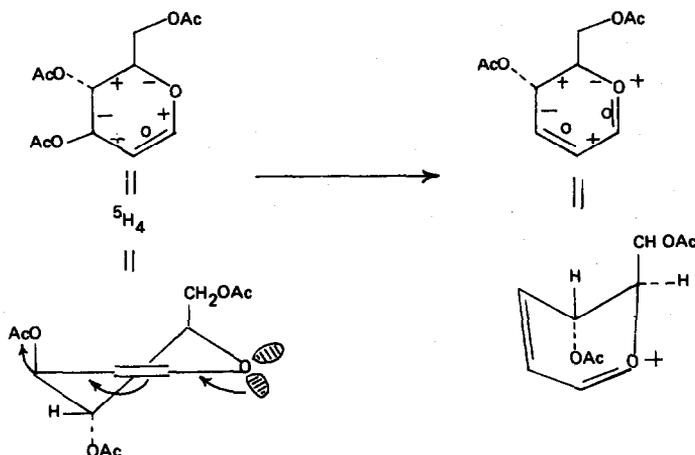


Fig. 10.

La méthode d'analyse utilisée dans cette communication est générale, elle s'applique en particulier aux dérivés cyclopenténiques pour lesquels on peut prévoir qu'en l'absence d'effets stériques ou polaires dominants une réaction concertée de type S_N2' devrait fixer l'anion préférentiellement *anti* par rapport au groupe partant²² (Fig. 6).

En conclusion, à l'aide d'hypothèses simples mettant en jeu le maintien du recouvrement d'orbitales et la déformation minimum des conformations au cours de la réaction, il est possible, grâce à la notation des angles de torsion, d'interpréter ou de prévoir le cours stérique des réactions de type S_N2' de composés cycliques.

REFERENCES

- ^{1a}E. Toromanoff, Communication précédente. ^bUne partie du contenu de cette communication a fait l'objet d'une note, *C.R. Acad. Sci. Paris* **284** (C), 113 (1977).
²Revue critique des réactions du type S_N2' - S_N1' . ^aR. H. de Wolfe et W. G. Young, In *The Chemistry of Alkenes* (Edited by S. Patai), p. 688 et seq. Interscience, New York (1964); ^bF. G. Bordwell, *Accounts Chem. Res.* **3**, 281 (1970); ^cR. A. Sneen, *Accounts Chem. Res.* **6**, 46 (1973).
³Aspects théoriques. ^aW. Drenth, *Rec. Trav. Chim.* **86**, 318 (1967); ^bN. T. Anh, *Chem. Commun.* 1089 (1968); ^cC. L. Liotta, *Tetrahedron Letters* 523 (1975); ^dR. L. Yates, N. D. Epiotis et F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6615 (1975).
^{4a}E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976); ^bR. Bucourt, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 8, p. 159. Wiley, Interscience, New York (1974).

⁵Il faut inclure dans le domaine la réaction d'oxydation photosensibilisée d'oléfinés qui n'est pas considérée habituellement comme une réaction de types S_N2' ou S_N1' (voir à ce sujet l'excellente revue de R. W. Denny et A. Nickon. Dans *Organic Reactions*, Vol. 20, p. 133. Wiley, New York, 1973). Les conclusions concernant le cours stérique des réactions de type S_N2' ou S_N1' s'appliquent intégralement à l'oxydation photosensibilisée d'oléfinés cycliques si on admet que le groupe partant est un hydrogène et le groupe entrant un reste hydroperoxyde.

⁶Selon la terminologie proposée dans *Helv. Chim. Acta* **54**, 1691 (1971).

⁷Cette conclusion est en opposition avec le résultat indiqué par G. Stork et W. N. White, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4609 (1956), mais les méthodes de séparation et d'identification des isomères à cette époque étaient différentes de ce qu'elles sont actuellement. Les résultats expérimentaux récents de G. Stork et A. F. Kreft, III, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3850 et 3851 (1977) sur la stéréochimie de la réaction S_N2' de systèmes cyclohexéniques sont compatibles avec notre interprétation.

⁸C. W. Jefford, A. Sweeney et F. Delay, *Helv. Chim. Acta* **55**, 2214 (1972).

⁹F. F. Knapp et G. J. Schroepfer, Jr., *J. Org. Chem.* **39**, 3247 (1974). L'obtention par ces auteurs de 4a et 4β-méthylcholesténone, lors de l'utilisation d'autres conditions expérimentales, pourrait correspondre à une réaction cinétique de type S_N2' , du type indiqué ci-dessous, suivie d'une protonation de l'énolate, voir Réf. 10.

¹⁰R. L. Clarke, K. Dobriner, A. Mooradian et C. E. Martini, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 661 (1955). La réaction S_N2' apparaît en général compatible avec une stéréochimie synfaciale.

¹¹J. S. G. Cox, *J. Chem. Soc.* 4508 (1960); et réfs. indiquées.

- ¹²E. R. H. Jones et D. J. Wluka, *J. Chem. Soc.* 907 (1959). L'ion hydrure est probablement introduit en 12 α mais l'orientation de l'hydrogène provenant de l'addition d'hydrure n'a pas été déterminée de manière univoque.
- ¹³J. Y. Satoh, C. A. Horiuchi et A. Hagitani, *Chem. Letters* 995 (1972).
- ¹⁴J. Y. Satoh et T. T. Takahashi, *Chem. Commun.* 1714 (1970).
- ¹⁵K. Abe, Y. Nakamura, M. Onda et S. Okuda, *Tetrahedron* 27, 4495 (1971).
- ¹⁶K. Abe, M. Onda et S. Okuda, *J. Chem. Soc. Perkin I* 316 (1973).
- ¹⁷Pour un exemple d'addition non concertée sur une forme bateau, voir R. Caple, G. M. S. Chen et J. D. Nelson, *J. Org. Chem.* 36, 2874 (1971). L'interprétation des auteurs: addition exo-cis de l'organolithien suivie d'isomérisation nous paraît correcte. Une réaction concertée de type S_N2' conduirait à l'isomère trans.
- ^{18a}R. J. Ferrier et N. Prasad, *J. Chem. Soc. C*, 570 (1969);^bR. J. Ferrier, *Fortschritte der Chem. Forsch.* Vol. 14, p. 389 Springer Verlag, Berlin (1970).
- ¹⁹*Chem. Commun.* 505 (1973).
- ²⁰L'orientation favorable du doublet α axial de l'oxygène et de l'acétate β axial en 3 de la forme ⁵H₄ doit autoriser la formation aisée d'oxonium 1,3-diènique selon la Fig. 10.
- ²¹R. J. Iff, L. F. Ball, P. Lowe et E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1776 (1976).
- ²²Il ne semble pas y avoir eu d'étude de cette réaction mais certains résultats expérimentaux de la littérature peuvent être interprétés comme une réaction S_N2' antarafaciale. C'est le cas par exemple pour l'addition en 16 β de méthoxyle, lors du traitement par le méthylate en méthanol de l'énolate d'un 17 α -bromo 16-céto-stéroïde, observée par W. F. Johns, *J. Org. Chem.* 28, 1616 (1963).