

ANALYSE CONFORMATIONNELLE A L'AIDE DE LA NOTATION DES ANGLES DE TORSION—IV INTERPRETATION ET PREVISION DU COURS STERIQUE DE L'ADDITION CONJUGUEE D'ANIONS SUR LES CYCLOPENTEN-2 ONES

E. TOROMANOFF

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

(Received in France 28 November 1977; Received in the UK for publication 24 January 1978)

Abstract—With the help of the torsion angle notation the steric course of anion conjugate addition to cyclopentenones can be interpreted or predicted, taking into account the maintenance of orbital overlap and the least amount of structural distortion during the reaction.

Résumé—L'utilisation de la notation des angles de torsion permet d'interpréter et de prévoir le cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur les cyclopenténones en tenant compte des hypothèses de maintien du recouvrement des orbitales et de moindre déformation structurale au cours de la réaction.

L'interprétation ou la prévision du cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur les cyclohexèn-2 ones peut être réalisée aisément à l'aide de la notation des angles de torsion et de l'hypothèse d'addition perpendiculaire de l'anion à l'extrémité de l'oléfine conjuguée: le produit principal de la réaction correspond au chemin réactionnel de moindre énergie,¹ c'est à dire, en général, à celui qui fait intervenir la moindre déformation conformationnelle au cours de la réaction, depuis la conformation initiale de basse énergie jusqu'à la confor-

mation primaire finale. Ainsi dans le cas de la méthyl-5 cyclohexèn-2 one (Fig. 1, R = H) le chemin réactionnel pré-demi-chaîse, correspondant à la fixation 3 α -axiale de l'anion R sera préféré aux autres chemins réactionnels pré-1,3-diplanaires ou pré-bateaux et à l'autre chemin réactionnel pré-demi-chaîse comportant le méthyle en 5 dans l'orientation axiale. La déstabilisation de ce dernier chemin réactionnel est liée à la difficulté d'approche perpendiculaire de l'anion au niveau de la position 3 du cycle, en raison de l'interaction *syn*-diaxiale avec le

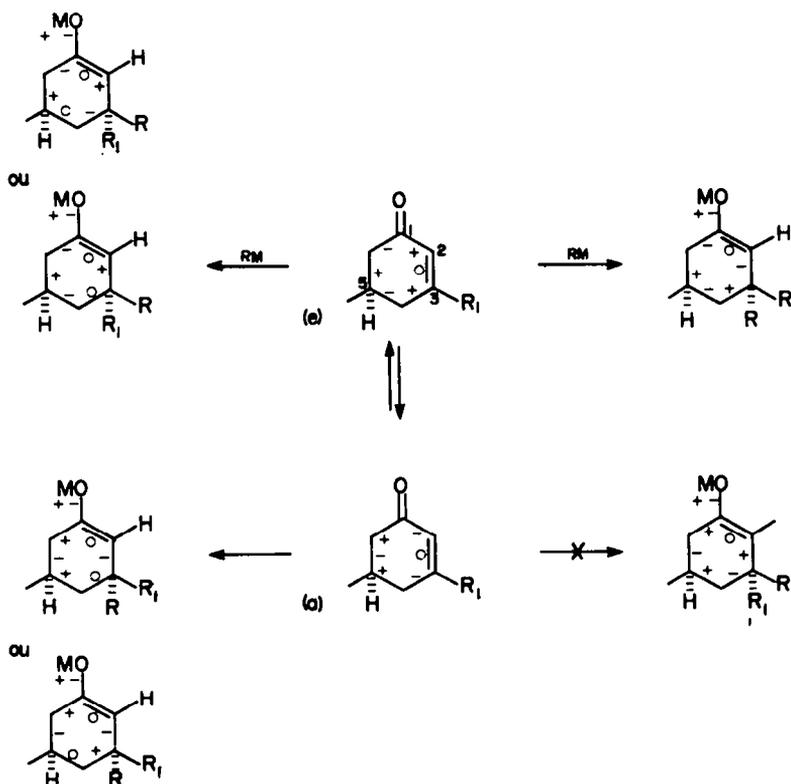


Fig. 1.

méthyle 5β axial dans cette conformation du cycle. Cette interprétation qui est conforme aux résultats expérimentaux,²⁻⁸ s'applique également aux résultats de réduction de cyclohexèn-2 one par le lithium dans l'ammoniac liquide: sans préjuger du mécanisme de cette réaction, tout se passe comme si on avait affaire à une addition 1,4 d'hydrure à partir d'un petit donneur; ainsi la réduction avec le lithium dans l'ammoniac de la diméthyl-3,5 cyclohexènone (Fig. 1, $R_1 = \text{CH}_3$) conduit sélectivement à la *cis*-diméthyl-3,5 cyclohexanone.³

Le mode de raisonnement qui a permis l'interprétation ou la prévision du cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur les cyclohexèn-2 ones est général et il peut être étendu aux cycles insaturés homologues et notamment aux cyclopentèn-2 ones.

Cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur les cyclopentèn-2 ones

L'addition conjuguée cinétique d'anions sur une cyclopentènone substituée^{9a} supposée se trouver comme le cyclopentène correspondant^{9b} dans la conformation enveloppe se traduit par le passage de la conformation

enveloppe initiale à la forme enveloppe de l'énolate primaire (Fig. 2). On peut noter, à ce propos, que l'interconversion, par l'intermédiaire d'une forme plane, des deux formes enveloppes du cyclopentène ne met en jeu qu'une faible barrière d'énergie de l'ordre de 0.5 kcal/mole.^{9c} De plus, la présence du carbone trigonal de la cétone dans la cyclopentènone doit aussi contribuer à abaisser les barrières d'interconversion entre les deux formes enveloppes possibles et la forme plane. On doit donc s'attendre à ce que la stéréosélectivité des réactions d'addition sur les cyclopentènone conformationnellement mobiles soit moindre que celle qui a été observée avec les cyclohexènone homologues en raison de la diminution des barrières d'interconversion entre conformères de basse énergie lorsqu'on passe de la série cyclohexènone à la série cyclopentènone. La situation est tout autre lorsque la géométrie de la cyclopentènone est fixée, comme dans les exemples *a*,^{10,11} *b*,¹² *c*¹¹ et *d*^{13,14} de la Fig. 3, empruntés à la chimie des stéroïdes: il y a un sens d'addition cinétique privilégié des réactifs qui peut être prévu de la manière suivante.

Dans les exemples *a* et *b* de la Fig. 3 la conformation

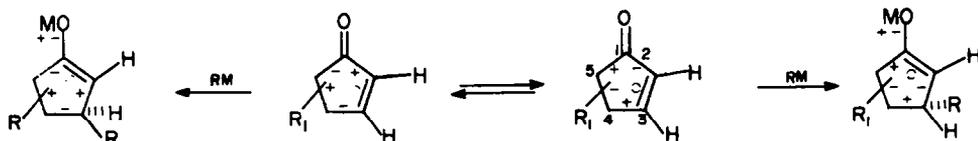


Fig. 2.

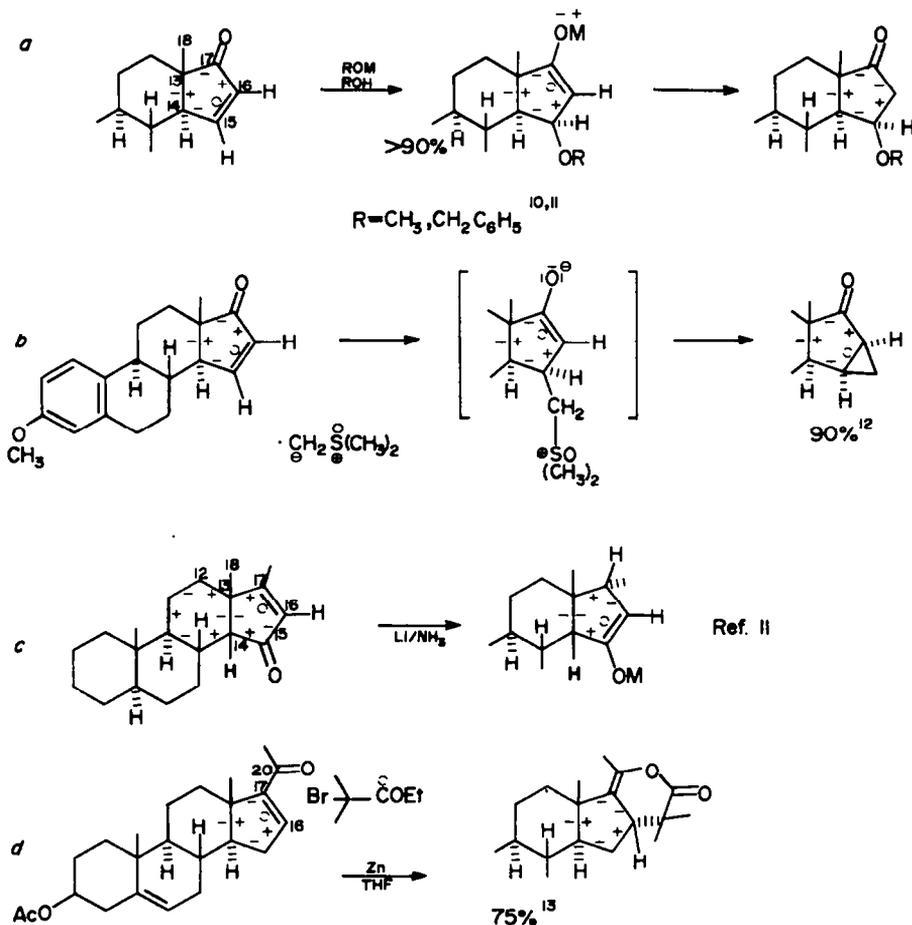


Fig. 3.

enveloppe de la cyclopenténone, correspondant au cycle pentagonal D insaturé, est déterminée, sans ambiguïté, par la nature *trans* de la jonction des cycles C, D. L'orientation axiale du méthyle angulaire 18 β -orienté, substituant du carbone 13, et de l'hydrogène angulaire α -orienté du carbone 14 fixe de manière univoque la séquence des signes des angles de torsion de la cyclopenténone: cette séquence, prise dans le sens des aiguilles d'une montre, avant et après les carbones 13 et 14 est, respectivement, pour le substituant β -axial en 13(+,-) et pour l'hydrogène angulaire α -axial en 14(-,+). Le respect du maintien du recouvrement des orbitales et le principe de moindre déformation conformationnelle au cours de la réaction imposent, alors, l'addition conjuguée d'anion en 15 β (addition β -axiale: séquence +,-) ce qui correspond au trajet réactionnel de moindre énergie puisqu'on passe de la forme enveloppe initiale du produit de départ à un énolate primaire final dans la forme enveloppe correspondante sans changement du signe d'aucun des angles de torsion par rapport à la forme initiale (un dièdre positif s'annule et un dièdre nul devient positif lors du passage de la conformation initiale à la conformation primaire finale). Le trajet réactionnel correspondant à l'addition conjuguée de l'anion sur le position 15 en α peut être exclu car il ferait intervenir pour l'énolate final primaire une forme non remarquable de haute énergie du cyclopentène: la séquence des signes dans l'énolate primaire serait (O-+-).

On peut noter que la direction de l'addition conjuguée dans une cyclopenténone maintenue dans une conformation enveloppe déterminée est implicite dans la conformation initiale: dans les exemples *a* et *b* de la Fig. 3 la séquence des signes des angles de torsion au niveau du carbone éthylénique 15 est (O,-) ce qui correspond à une addition β -axiale (+,-) dans l'énolate primaire final.

Une interprétation, analogue à celle qui vient d'être exposée, peut être donnée pour l'exemple *d* de la Fig. 3, même si, dans ce cas, on passe d'une forme enveloppe de cyclopentène à une conformation primaire finale du cycle D en demi-chaise. Ici encore, le point essentiel à souligner est qu'au cours de la réaction il n'y a aucun changement de signe des angles de torsion du cycle pentagonal (un dièdre nul est devenu négatif) ce qui correspond à un trajet réactionnel de faible énergie.

L'autre trajet réactionnel correspondant à l'addition conjuguée de l'anion en β sur la position 16 nécessiterait, par rapport à la forme initiale en enveloppe du cycle D, l'inversion de plusieurs angles de torsion et aboutirait à un énolate primaire final de plus haute énergie que la forme demi-chaise correspondant à l'addition en 16 α .

Enfin, dans l'exemple *c* de la Fig. 3, la jonction *cis* des cycles C, D, fait intervenir l'hydrogène angulaire du carbone 14, dans l'orientation β -axiale et la liaison C₁₂C₁₃ α -axiale par rapport au cycle D, ce qui correspond au méthyle angulaire 18 dans l'orientation équatoriale. Cette jonction *cis* détermine la conformation enveloppe de la cyclopenténone et, du même coup, la séquence des signes des angles de torsion. Là encore, le trajet réactionnel de moindre énergie, correspondant à la moindre déformation conformationnelle de la forme initiale à la forme primaire finale, impose l'addition conjuguée d'hydrure en β sur la position 17: il n'y a, au cours de la réduction, aucune inversion du signe d'un dièdre du cycle pentagonal, mais un dièdre nul devient négatif et un dièdre négatif s'annule lors du passage de la forme enveloppe initiale de la cyclopenténone à la forme

enveloppe de l'énolate primaire final. En dehors de toute considération d'ordre énergétique, l'addition d'hydrure en α sur la position 17 est stériquement empêchée par la difficulté d'approche des réactifs à l'intérieur de la concavité formée par la pliure résultant de la jonction *cis* des cycles C, D, ce qui exclut le trajet réactionnel correspondant.

Dans le cas de cycles isolés le cours stérique de la réaction d'addition conjuguée d'anions sur les cyclopentènes dépendra de la nature et de la taille des substituants du cycle et notamment de la présence de substituants volumineux ou polaires en 3, 4 et 5 (Fig. 2).

L'effet de tension allylique,¹⁵ d'autant plus marqué que le substituant en position allylique est volumineux, peut se manifester soit sur la cyclopenténone de départ soit sur l'énolate primaire final correspondant et se traduire par une orientation "axiale"¹⁶ préférentielle du substituant allylique. On peut donc s'attendre assez souvent à une addition conjuguée cinétique de l'anion en *trans* par rapport au reste en position allylique qui peut être un alkyle, un aryle ou un groupe polaire [exemples des Figs. 4^{17,18} et 5^{19,21}].

Par exemple (Fig. 4a) le produit principal de l'addition conjuguée de l'anion méthyllique ou vinylique sur la cyclopenténone substituée en position allylique par le groupe R₂ volumineux correspond à une *trans*-addition de l'anion par rapport au groupe R₂ sur la conformation enveloppe de la cyclopenténone sur laquelle le groupe R₂ est axial.

Dans l'exemple *b* de la Fig. 4, tout se passe comme si le produit de réduction de la cyclopenténone par le lithium dans l'ammoniac correspondait à l'addition conjuguée d'hydrure en *trans* par rapport au phényle 4, sur la forme enveloppe de la cyclopenténone dans laquelle le phényle en 4 a l'orientation axiale.

La présence d'un acyloxy ou d'un alkoxy en 4 de la cyclopenténone (exemples Fig. 5) peut donner lieu à une compétition entre deux effets s'exerçant dans des directions opposées: d'une part un effet d'orientation *cis*, par complexation de l'organométallique, effet plus ou moins prononcé suivant la nature du métal de l'organométallique, d'autre part un effet inducteur d'attraction des électrons tendant à imposer l'addition de l'anion du côté opposé à l'acyloxy ou à l'alkoxy [cf Fig. 5, exemple *c*, où les deux énolates isomères sont formés dans le rapport 1.3:1²¹]. De nombreux exemples de cet effet inducteur sur le cours de l'addition d'anions ont été observés dans les synthèses de prostaglandines mettant en oeuvre des cyclopenténones substituées.²²

Sur la Fig. 5a, l'addition *trans* prépondérante de l'anion du nitrométhane par rapport au groupe carbométhoxyse a lieu sur la forme enveloppe de la cyclopenténone où le groupe ester est axial. L'effet inducteur et l'effet de tension allylique conjuguent ici leurs effets.

Dans l'exemple *b* de la Fig. 5 le produit principal de l'addition conjuguée d'anion malonate correspond à l'entrée *trans* de l'anion par rapport au reste acyloxy en 4, orienté axialement sur la conformation enveloppe réactive.

Enfin, dans l'exemple *c* de la Fig. 5, l'effet inducteur de l'alkoxy est probablement compensé par un effet de complexation de l'organométallique ce qui est reflété par la formation des deux isomères possibles au cours de la réaction avec une faible stéréosélectivité en faveur du produit d'addition *trans* par rapport au groupe alkoxy inducteur.

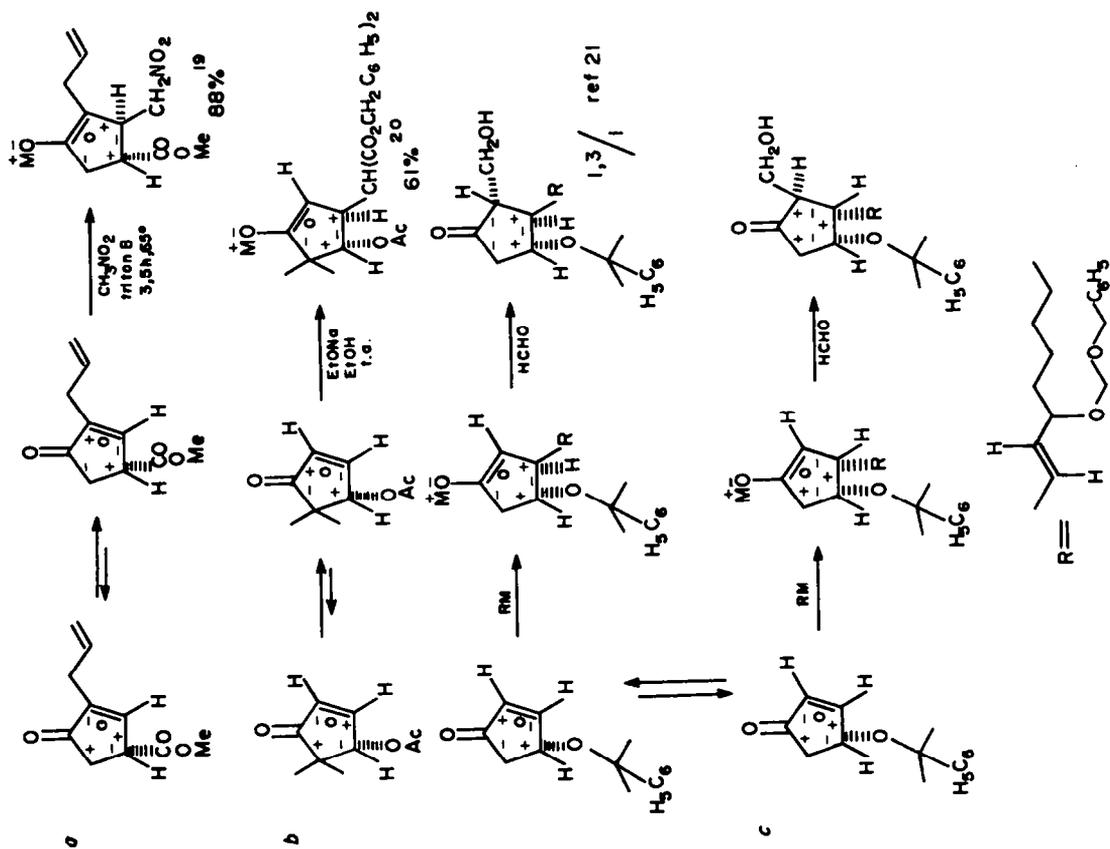


Fig. 5.

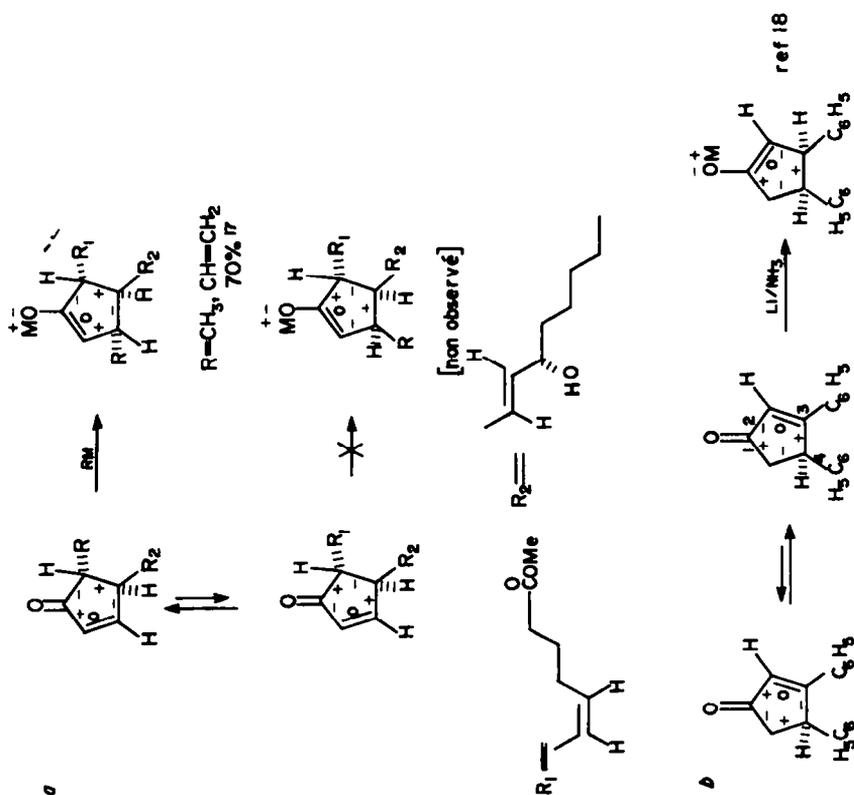


Fig. 4.

Dans le cas où le groupe en 4 de la cyclopenténone est un hydroxyle on peut prévoir un effet d'orientation du réactif par l'hydroxyle, effet qui peut devenir dominant suivant la nature du métal de l'organométallique utilisé pour l'addition conjuguée [exemples Fig. 6^{23,25}].

Là encore les exemples de la littérature, en série prostaglandine, suggèrent qu'il est possible, suivant la nature du métal et les conditions expérimentales, d'exalter ou de réduire l'effet d'orientation pour aboutir au résultat désiré.

Ainsi dans l'exemple *a* de la Fig. 6, emprunté à la chimie des prostaglandines, l'utilisation de l'aluminique dans l'addition conjuguée conduit au seul dérivé de type A tandis qu'avec la même cyclopenténone de départ, c'est le dérivé de type B qui est principalement obtenu lorsqu'on utilise le réactif complexe issu du mélange de vinylithium avec le phosphite de méthyle et le cyanure cuivreux. Comme on l'a indiqué sur la Fig. 6 le cuprate conduit à un mélange des deux isomères sans grande sélectivité.

Dans l'exemple *b* de la Fig. 6, si on admet que dans la réduction par le lithium dans l'ammoniac tout se

passé comme s'il y avait une addition conjuguée d'hydrure, on observe que le produit principal de la réduction de la cyclopenténolone correspond à l'introduction de l'hydrure en *cis* par rapport à l'hydroxyle orienté équatorialement sur la forme enveloppe: dans ce dernier cas un effet d'orientation par complexation du réactif avec l'hydroxyle ne peut être exclu.

On peut étendre la méthode d'analyse à l'interprétation ou à la prévision du cours stérique de certaines cycloadditions d'éthers d'énols ou d'ynamines sur des doubles liaisons de cyclopentènes substitués, lorsque la création de la première liaison saturée correspond à une réaction de Michaël (Fig. 7).

Ainsi l'addition thermique du *n*-propyl éther énolique *cis* du propionaldéhyde sur le formyl-1, méthyl-5 cyclopentène a lieu sur la position 2, de manière apparemment préférentielle du côté opposé au méthyle en 5.²⁶ On peut donner l'interprétation suivante de ce résultat (voir Fig. 7, exemple *a*). Dans l'orientation équatoriale du méthyl-5 il ne peut y avoir de coplanéité aisée de la forme énolique du formyle, dans l'intermédiaire présumé de la réaction, en raison des interactions stériques entre le

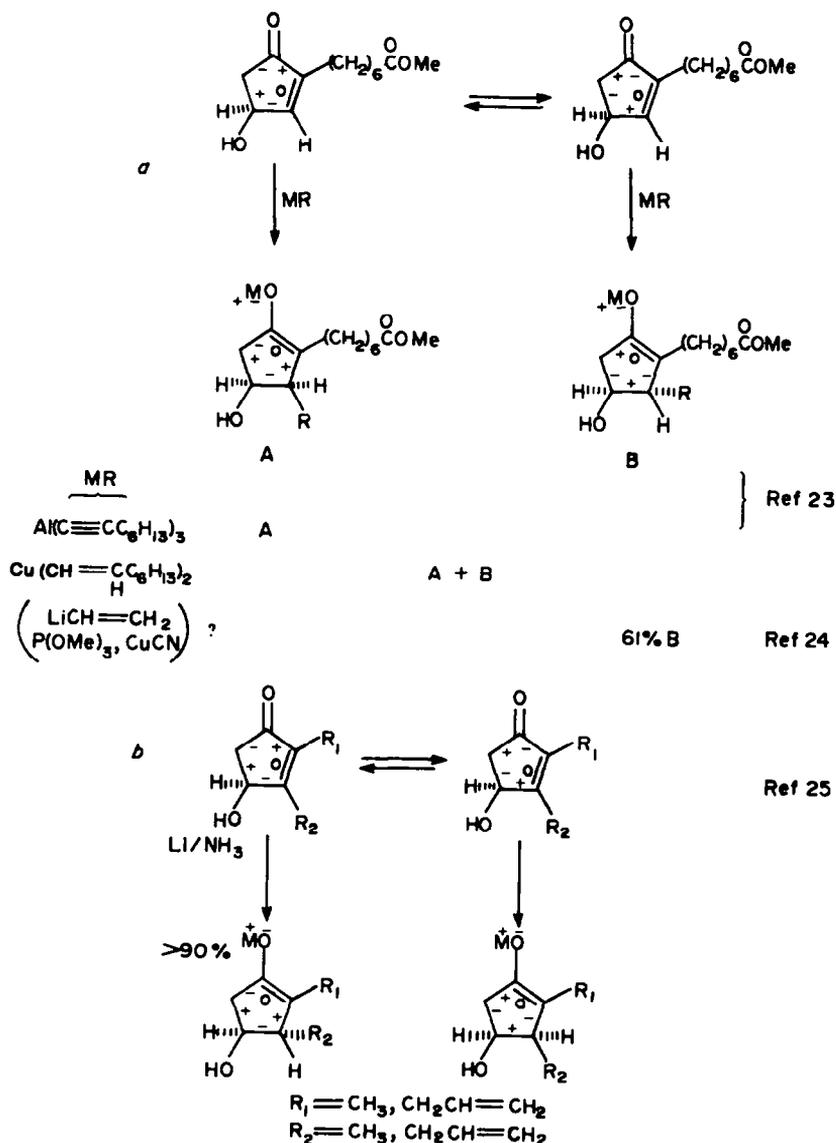


Fig. 6.

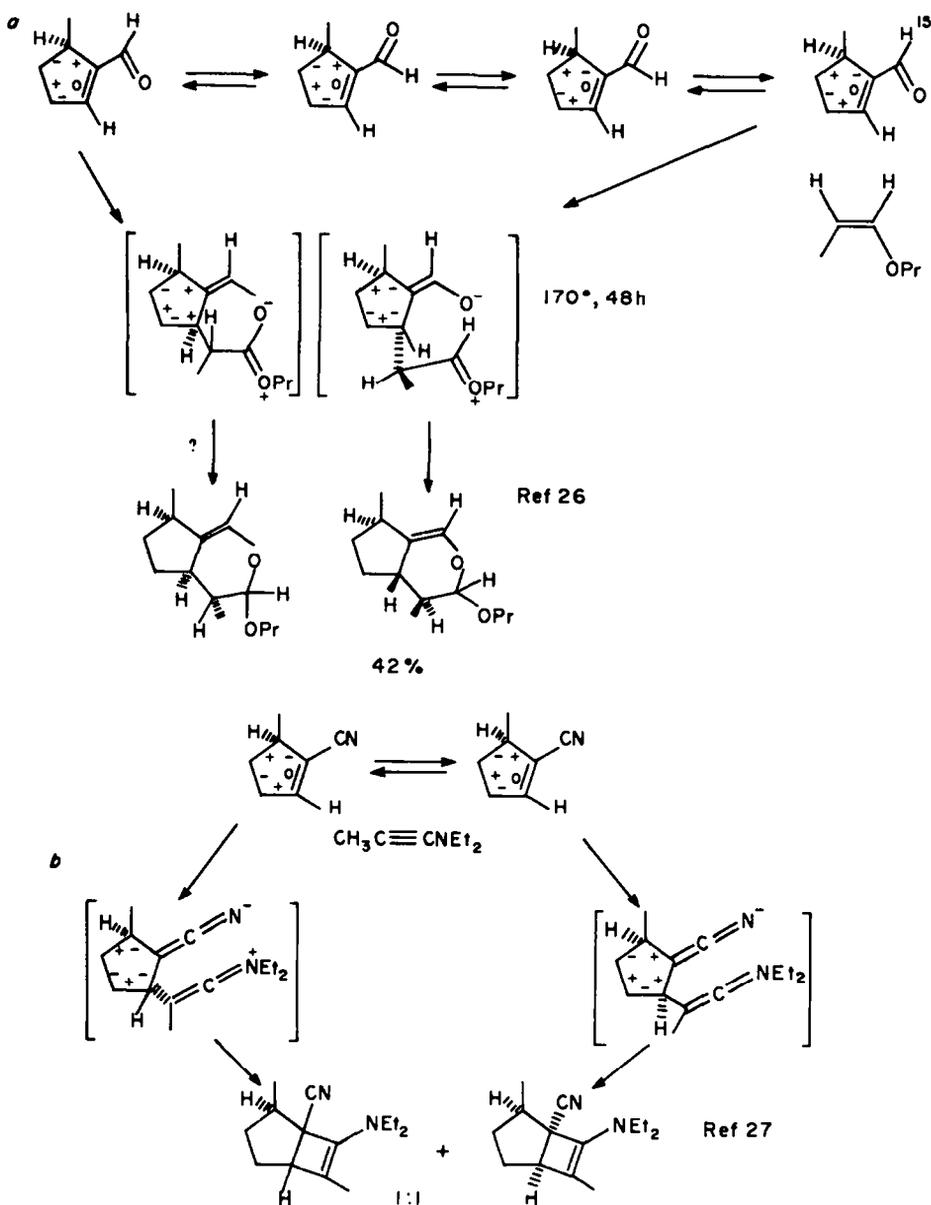


Fig. 7.

méthyle équatorial et l'hydrogène de l'énol. Au contraire lorsque le méthyle en 5 a l'orientation axiale il n'y a pas d'empêchement à une disposition coplanaire de la forme énolique du formyle. Une telle disposition qui correspond, probablement, à l'état de transition de plus faible énergie pour la cycloaddition, conduit au produit observé expérimentalement.

Si cette interprétation est correcte on devrait s'attendre à ce que le remplacement du formyle par un groupe de moindre encombrement, par exemple par un groupe linéaire tel que le nitrile, provoque une diminution de la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition. Il ne semble pas que la réaction correspondant à l'exemple *a* de la Fig. 7 ait été effectuée avec le nitrile au lieu du formyle mais on peut noter que la cycloaddition de la *N,N*-diéthylpropynamine sur le cyano-1 méthyl-5 cyclopentène conduit à un mélange, en quantités sensiblement égales des deux isomères [Fig. 7, exemple *b*²⁷] correspondant aux deux conformères possibles.

En conclusion, l'utilisation de la notation des angles de torsion pour expliciter les hypothèses d'addition perpendiculaire de l'anion, de maintien du recouvrement des orbitales et de moindre déformation conformationnelle autorise une interprétation générale du cours stérique de l'addition conjuguée d'anions sur les cétones α,β -éthyléniques cycliques de cycles petits et moyens (cyclopentènone, cyclohexènone), et permet, même assez souvent, de prévoir le cours stérique de la réaction.

REFERENCES

- ¹E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).
- ²N. L. Allinger et C. K. Riew, *Tetrahedron Letters* 1269 (1966); *J. Org. Chem.* **40**, 1316 (1975).
- ³H. O. House, R. W. Giese, K. Kronberger, J. P. Kaplan et J. F. Simeone, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2800 (1970).
- ⁴H. O. House et W. F. Fischer, Jr., *J. Org. Chem.* **33**, 949 (1968).
- ⁵M. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1153 (1975).
- ⁶R. G. Salomon et M. F. Salomon, *J. Org. Chem.* **40**, 1488 (1975).

- ⁷E. S. Binkley et C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **40**, 2156 (1975).
- ⁸G. Stork, R. A. Kretschmer et R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1647 (1968).
- ⁹Comme le fait observer l'un des rapporteurs, la cyclopentène, elle-même, paraît avoir une conformation plane ou proche de la planéité d'après diverses mesures physiques [spectre de micro-ondes: D. Chadwick, A. C. Legon et D. J. Millen, *Chem. Commun.* 1130 (1969) et spectre infra-rouge: T. H. Chao et J. Laane, *J. Mol. Spectrosc.* **48**, 226 (1973)]. Toutefois, ces mesures ne préjugent en rien de la conformation des cyclopentènes substitués qui peuvent, probablement sans dépense excessive d'énergie, adopter une forme enveloppe qui est, parfois, imposée par les substituants, en particulier dans le cas du cycle D insaturé de stéroïdes: c'est le cas notamment de Δ^{15} 17-oxo stéroïdes où le cycle D adopte obligatoirement la conformation enveloppe; ⁹R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry* (Edited by E. L. Eliel et N. L. Allinger), Vol. 8, p. 159. Interscience, New York (1974); ⁹O. Ermer et S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4121 (1973).
- ¹⁰E. W. Cantrall, R. Littell et S. Bernstein, *J. Org. Chem.* **29**, 64 (1964).
- ¹¹A. R. van Horn et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 651 (1967).
- ¹²O. Schmidt, K. Prezewowsky, G. Schulz et R. Wiechert, *Chem. Ber.* **101**, 939 (1968).
- ¹³C. Gandolfi, G. Doria, M. Amendola et E. Dradi, *Tetrahedron Letters* 3923 (1970).
- ¹⁴Exemples d'addition cinétique d'anions en 16α sur le système 20-céto-stéroïdes Δ^{16} insaturés. ^a(méthyle): R. E. Marker et H. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 1280 (1942); ^b(malonate d'éthyle): G. Perez, O. Halpern, J. Iriarte et P. Crabbe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4063 (1968); ^cRevues voir: H. Laurent et R. Wiechert, Selective introduction of alkyl and methylene group in the steroid systems in Fried-Edwards. *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. II, p. 75. Van Nostrand, Reinhold (1972). D. N. Kirk et M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, p. 194. Elsevier (1968).
- ¹⁵F. Johnson, *Chem. Rev.* **68**, 375 (1968).
- ¹⁶Comme dans le cas des dérivés cyclohexéniques, la séquence des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre, détermine le caractère "axial" ou "équatorial" du substituant. Substituant axial: β : +, -; α : -, +.
- ¹⁷C. V. Grudzinskas et M. J. Weiss, *Tetrahedron Letters* 141 (1973). La configuration en 11 n'a pas été établie de manière univoque.
- ¹⁸G. Stork et S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1761 (1964).
- ¹⁹F. Kienzle, G. W. Holland, J. L. Jernow, S. Kwoh et P. Rosen, *J. Org. Chem.* **38**, 3440 (1973). Nous supposons qu'il s'agit dans cet exemple d'un résultat cinétique mais les auteurs n'ont pas précisé ce point.
- ²⁰A. Ishihara, J. Morita, K. Kobayashi, S. Kagawa, H. Shirahama et T. Matsumoto, *Tetrahedron* **26**, 1331 (1970). Etude des conditions expérimentales et définition du contrôle cinétique.
- ²¹G. Stork et M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6260 (1975).
- ²²Voir en particulier les références suivantes: ^aC. J. Sih, P. Price, R. Sood, R. G. Salomon, G. Peruzzotti et M. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3643 (1972); C. J. Sih, J. B. Heather, G. P. Peruzzotti, P. Price, R. Sood, Lang-Fong et Hsu Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1676 (1973); C. J. Sih, J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. Peruzzotti, L. F. Hsu Lee et S. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 865 (1975); J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. P. Peruzzotti, S. S. Lee, L. F. Hsu Lee et C. J. Sih, *Tetrahedron Letters* 2313 (1973); ^bA. F. Kluge, K. G. Untch et J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7827 (1972); **94**, 9256 (1972).
- ²³J. R. Pappo et P. W. Collins, *Tetrahedron Letters* 2627 (1972).
- ²⁴F. S. Alvarez, D. Wren et A. Prince, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7823 (1972).
- ²⁵P. De Clerq, D. Van Haver, D. Tavernier et M. Vandewalle, *Tetrahedron* **30**, 55 (1974).
- ²⁶F. Korte, K. H. Büchel et A. Zschocke, *Chem. Ber.* **94**, 1952 (1961). Les auteurs ne mentionnent pas la présence d'isomère.
- ²⁷J. Ficini, J. d'Angelo, A. Eman et A. M. Touzin, *Tetrahedron Letters* 683 (1976); ^bJ. Ficini et J. d'Angelo, *Tetrahedron Letters* 687 (1976).