

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

COURS STERIQUE DE LA *cis*-ADDITION DE REACTIFS SUR LES OLEFINES DE CYCLES PETITS ET MOYENS; LE CAS DES DERIVES CYCLOPENTENIQUES¹

E. TOROMANOFF

Centre de recherche Roussel-Uclaf, 93230 Rossmainville, France

(Received in France 2 June 1978)

Résumé—Il est possible d'interpréter et de prévoir le cours stérique des réactions de *cis*-addition sur les dérivés cyclopenténiques à l'aide des hypothèses suivantes: (a) la *cis*-addition suprafaciale des éléments d'un réactif sur les deux carbones trigonaux de l'oléfine n'a pas lieu, en général, de manière synchrone; (b) la réaction de *cis*-addition suprafaciale a lieu avec le minimum de déformation de la conformation initiale à la conformation primaire finale; (c) la direction d'addition sur l'oléfine est préférentiellement axiale sur le conformère cyclopenténique de départ. Dans la notation des angles de torsion,^{2,3} les hypothèses précédentes signifient que le sens de la *cis*-addition est lié à une disposition particulière des signes des angles de torsion, considérés avant et après la double liaison, dans le sens des aiguilles d'une montre à la séquence +0- correspondra la *cis*-addition β , au-dessus du plan moyen du cycle; et à la séquence -0+ correspondra la *cis*-addition α , en dessous du plan moyen du cycle.

Abstract—The steric course of suprafacial *cis*-addition to cyclopentenes can be interpreted or predicted using the following assumptions: (a) *cis*-addition to an olefin is not a synchronous process; (b) the reaction involves the least amount of conformational distortion from the reactant to the primary product; (c) the addition takes place so as to give preferentially the axial product. Using the torsion angle notation,^{2,3} the sign sequence of torsion angles, taken clockwise before and after the double bond, is related to the direction of *cis*-addition; the (+0-) sequence corresponds to β -*cis*-addition, above the mean plane of the ring, and the (-0+) sequence corresponds to α -*cis*-addition, below the mean plane of the ring.

La détermination du cours stérique de l'addition suprafaciale de réactifs sur une oléfine *cis* ou *trans*, présuppose, en général, la connaissance des déformations caractéristiques subies par l'oléfine au cours de la réaction, déformations liées au mécanisme de l'addition suprafaciale.

Pour les composés aliphatiques, la configuration de l'oléfine peut être *cis* ou *trans*. Par rapport au plan des substituants de l'oléfine, et en l'absence d'une dissymétrie d'encombrement stérique, l'addition suprafaciale peut avoir lieu, indifféremment d'un côté ou de l'autre de l'espace, car les déformations de la structure de départ jusqu'à la structure finale primaire correspondent, dans les deux cas, à des dépenses d'énergie, faibles et équivalentes.

Pour les oléfines de cycles petits (en particulier cyclopentène et dérivés) ou moyens (cyclohexène, cycloheptène et dérivés), dans la configuration *cis*,⁴ les dépenses d'énergie peuvent ne plus être équivalentes selon le sens de l'addition. En effet la détermination du cours stérique de l'addition suprafaciale est liée aux déformations caractéristiques de l'oléfine cyclique au cours de la réaction, plus précisément, au déroulement conformationnel de la réaction depuis la structure de départ jusqu'au produit primaire final. En d'autres termes, le cours stérique de la *cis*-addition nécessite la connaissance des formes remarquables mises en jeu au cours de la réaction et particulièrement de celles qui sont capables de se prêter, avec une dépense minimum d'énergie, à une *cis*-addition depuis la conformation initiale jusqu'à la conformation finale primaire correspondante.

On se limitera, dans cette communication, à l'interprétation et à la prévision du cours stérique des additions de réactifs sur les dérivés cyclopenténiques mais nous avons trouvé qu'il est possible aussi de déterminer le cours stérique des réactions de *cis*-addition sur les dérivés cyclohexéniques et cyclohepténiques à l'aide d'hypothèses simples.⁵

La première hypothèse de base est que la *cis*-addition du réactif sur une forme enveloppe de cyclopentène se traduit par une fixation axiale préférentielle de l'entité réactive ou des éléments du réactif⁶ sur le conformère final primaire et, évidemment, sur les intermédiaires conduisant à ce conformère final primaire. Nous admettons aussi que la réaction a lieu avec le minimum de déformation de l'oléfine de départ au cours de la réaction, ce que nous relierons à un état de transition de faible énergie. Enfin la dernière hypothèse consiste à admettre une addition asynchrone, donc non simultanée, de l'entité réactive (par exemple HO⁺ pour l'époxydation) ou des éléments du réactif (par exemple B⁺H₂ et H⁻ pour l'hydroboration, etc.) sur les deux carbones trigonaux de l'oléfine.^{6,7}

Pour visualiser les conséquences de nos hypothèses nous analyserons le cours stérique de l'époxydation par les peracides d'un alcoyl-4 cyclopentène qui peut adopter l'une ou l'autre des deux conformations enveloppes, en équilibre, de la Fig. 1, et qui ne diffèrent entre elles que par l'orientation équatoriale (Fig. 1a) ou axiale (Fig. 1b) de l'alcoyle en 4. L'addition de l'entité réactive HO⁺, provenant du peracide, sur chacune des deux formes enveloppes peut avoir lieu, indifféremment sur l'un ou l'autre des carbones trigonaux

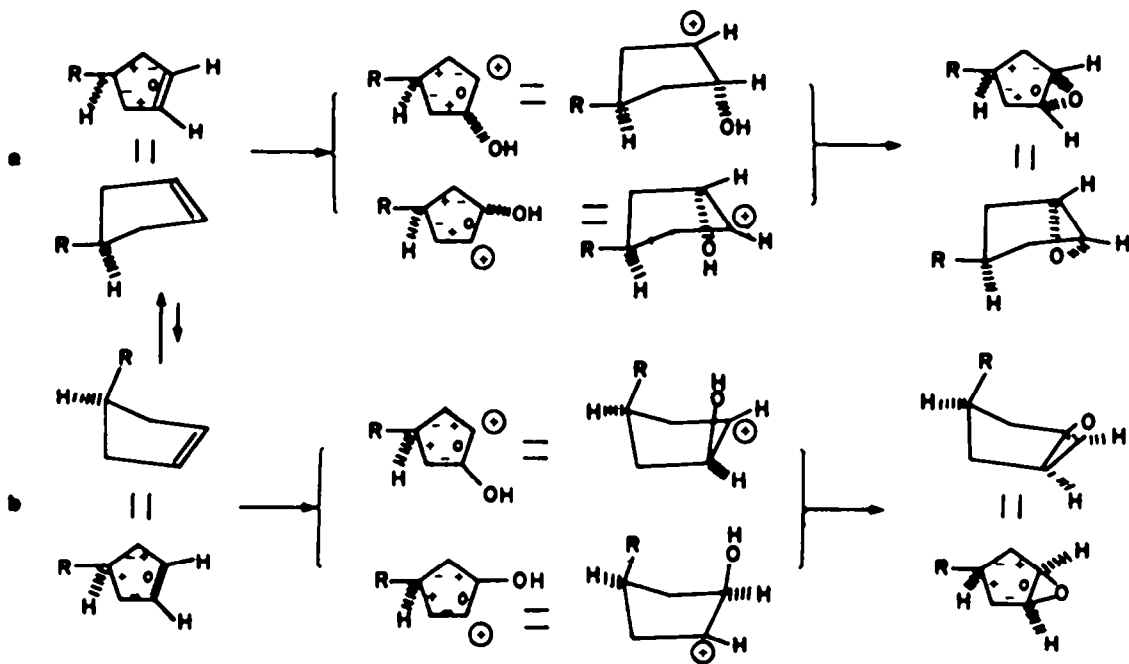


Fig. 1.

1 et 2, mais d'après nos hypothèses, une seule direction d'addition, par rapport au plan moyen de la molécule, est permise sur chaque conformère pour la fixation "axiale" de HO^+ , conduisant avec le minimum de déformation conformationnelle à l'époxyde "axial". Ainsi pour l'enveloppe avec le groupe alcoyle en 4 équatorial (en haut de la Fig. 1) l'époxydation doit avoir lieu exclusivement sur la face α , tandis que pour le conformère avec le groupe alcoyle en 4 axial (en bas de la Fig. 1) l'époxydation doit avoir lieu exclusivement sur la face β .

Si dans Fig. 1, au lieu de l'époxydation nous avons analysé l'hydroboration du cyclopentène 4, alcoylé, mettant en oeuvre d'abord l'addition de BH_3 sur l'oléfine suivie du transfert intramoléculaire d'hydrure, nos séries arrivés aux mêmes conclusions: sur le conformère ayant l'alcoyle en 4 équatorial l'addition de diborane doit avoir lieu exclusivement sur la face α , tandis que sur l'autre conformère, avec l'alcoyle en 4 axial, l'addition de diborane doit avoir lieu exclusivement sur la face β .

Nos hypothèses de base impliquent donc que toute déformation, affectant l'un des deux carbones insaturés de l'enveloppe doit avoir lieu, préférentiellement, dans la direction axiale correspondant à la séquence des signes des angles de torsion du cycle. Par conséquent, on doit observer une *cis*-addition axiale préférentielle du réactif sur les cyclopentènes qu'il s'agisse d'époxydation, de méthylation, de formation intermédiaire de complexes halogénés ou sulfonés d'hydrogénation catalytique, de cycloaddition (réaction de Diels-Alder et addition dipolaire-1,3), d'hydroxylation, d'hydroboration, etc.).

Dans la notation des angles de torsion les hypothèses précédentes se traduisent également, par une séquence déterminée des angles de torsion du cycle, séquence prise dans le sens des aiguilles d'une montre avant et après l'oléfine. Plus précisément, on peut donner les règles suivantes:

Lorsque la séquence des signes des angles de torsion,

prise dans le sens des aiguilles d'une montre, correspond à $(+0-)$ ou, à la rigueur, dans les cycles plus grands que le cyclopentène à $(00-)$ ou à $(+00)$, l'addition *cis* aura lieu au-dessus du plan moyen du cycle (en β); et à $(-0+)$ ou, à la rigueur, dans les cycles plus grands que le cyclopentène à $(00+)$ ou à (-00) , l'addition *cis* aura lieu en dessous du plan moyen du cycle (en α).

A cet égard, on doit, de prime abord, distinguer les dérivés du cyclopentène de ceux du cyclohexène (Fig. 2).

En effet dans la forme enveloppe du cyclopentène (Fig. 2a) il existe une séquence de signes qui fixe de manière univoque la direction d'addition *cis* du réactif X-X. Au contraire dans la forme demi-chaise du cyclohexène (Fig. 2b) les signes des angles de torsion de chaque côté de l'oléfine sont les mêmes et il faut faire appel à des formes de plus haute énergie que la demi-chaise, comme les formes 1,2-diplanaires (Fig. 2c), 1,3-diplanaires (Fig. 2d) ou 1,4-diplanaires (bateaux, Fig. 2e), pour retrouver des séquences de signes univoques, comparables à celles de la forme enveloppe du cyclopentène.

En clair, ceci signifie, en premier lieu, que le cyclopentène se prêtera mieux, en général, à l'addition "cis" de réactifs que le cyclohexène en demi-chaise qui doit passer dans des formes 1,2-, 1,3- ou 1,4-diplanaires pour permettre la réaction.

En second lieu, on peut penser que la stéréosélectivité de la *cis*-addition de réactifs sera, habituellement, plus prononcée en série cyclopenténique qu'en série cyclohexénique car, dans cette dernière série, il y a, en général, plusieurs formes 1,2- ou 1,3-diplanaires, d'énergie comparable, en équilibre ce qui doit conduire à un mélange d'isomères sans stéréosélectivité très marquée.

Pour les dérivés du cycloheptène la situation est assez comparable à celle des dérivés du cyclopentène en raison de l'existence de la forme demi-chaise de basse énergie (Fig. 2f).

Dans notre interprétation, l'addition *cis* du réactif sur l'oléfine cyclique a lieu, préférentiellement, du côté de

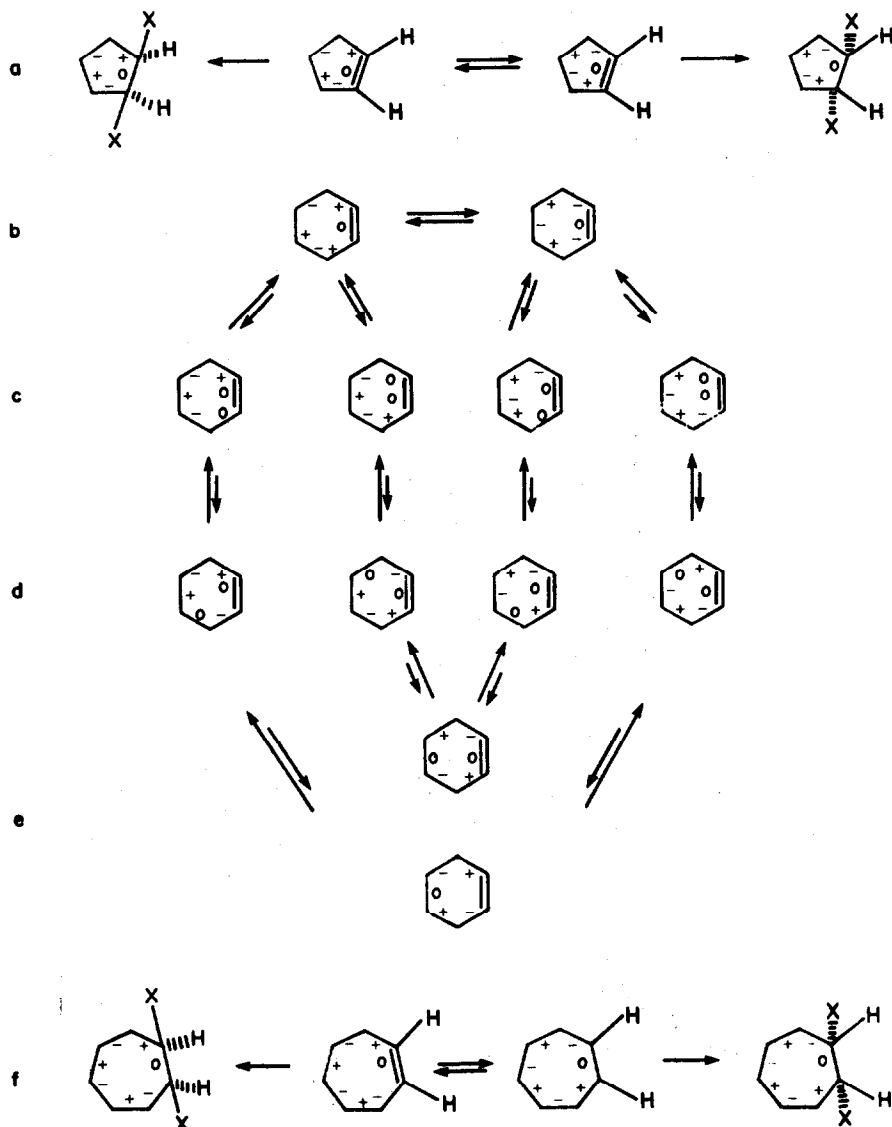


Fig. 2.

l'espace qui correspond, comme il a été indiqué, à la séquence des signes des angles de torsion, prise dans le sens des aiguilles d'une montre, avant et après l'oléfine.

Cette interprétation permet de mettre en évidence des facteurs stéréoelectroniques, souvent masqués par les facteurs stériques, des effets d'attraction qui peuvent favoriser la réaction sur une conformation enveloppe au détriment de l'autre, des facteurs polaires et notamment l'effet inducteur de groupes axiaux qui orientent l'addition *cis* du côté opposé à l'extrémité du groupe inducteur.

Syn-addition sur les dérivés cyclopenténiques

Pour le cours stérique de l'addition suprafaciale de réactifs sur les dérivés cyclopenténiques on peut, de prime abord, distinguer deux cas selon que le cycle en enveloppe est doué ou non de mobilité conformationnelle.

Une seule conformation enveloppe: stéréospécificité des réactions

Lorsqu'il n'y a pas de mobilité conformationnelle et

qu'une seule enveloppe est possible, la réaction de *cis*-addition est stéréospécifique et l'addition du réactif est univoque: elle correspond à la séquence des signes des angles de torsion avant et après la double liaison comme on l'a défini antérieurement (exemples Fig. 3^{a-10}).

Ainsi (Fig. 3a), l'époxydation par les peracides ou l'osmylation de la liaison Δ^{16} dans l'enveloppe rigide du cycle D d'un 14 α stéroïde conduisent exclusivement à l'addition α attendue du réactif (séquence -0+). Dans ce dernier cas, l'encombrement du méthyle angulaire n'intervient pas dans la direction de l'époxydation puisque l'époxydation de l'analogue *trans*-hydrindénique de la Fig. 3b, sans alcoyle angulaire, conduit encore stéréospécifiquement au produit d'époxydation indiqué,⁹ conforme à la séquence des signes des angles de torsion et on ne peut pas incriminer, non plus, l'encombrement stérique dû au reste de la molécule.

Comme on aurait pu s'y attendre, la formation de l'ion bromonium (Fig. 3b) s'effectue du même côté que l'époxydation et le traitement alcalin de la bromhydrine formée conduit évidemment à l'époxyde isomère de celui provenant de l'époxydation au peracide.⁹ L'hydro-

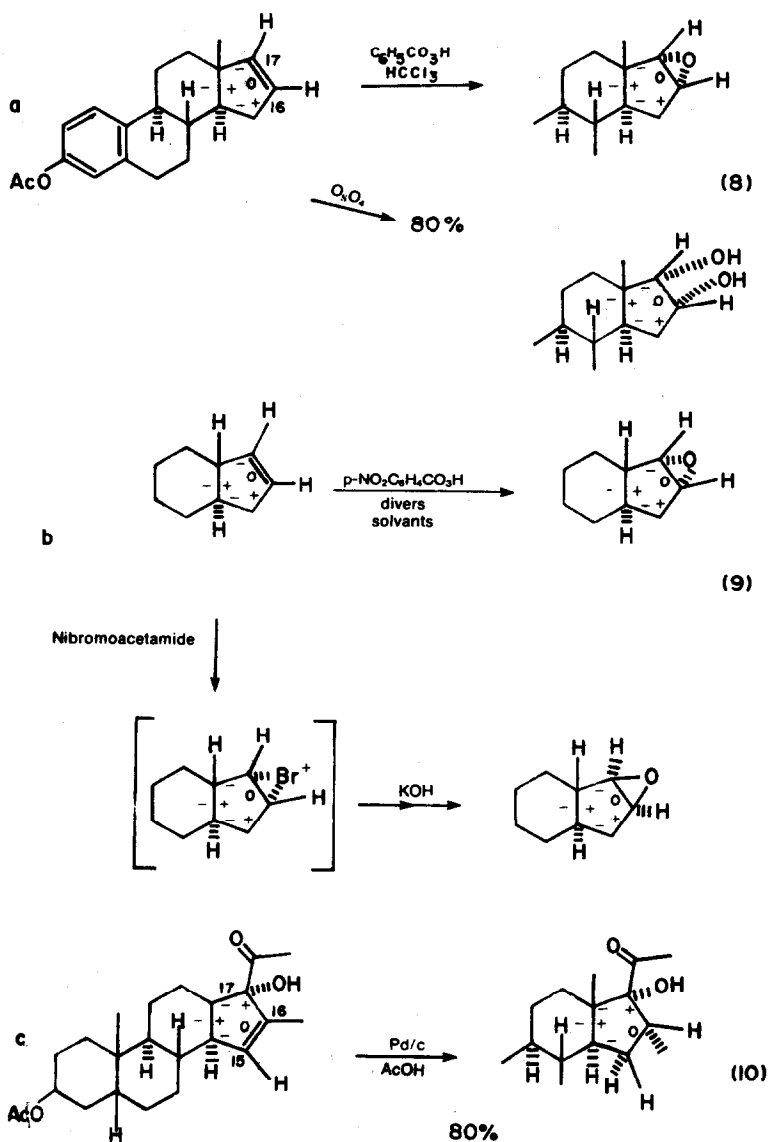


Fig. 3.

génération catalytique de Δ^{15} dans l'enveloppe du cycle D (Fig. 3c) a lieu stéréospécifiquement du côté β , en accord avec la séquence des signes des angles de torsion (+0-).¹⁰ Il est à noter que l'époxydation alcaline de Δ^{15} androstène-17-one conduit, de manière, apparemment exclusive, à l'époxyde 15β - 16β .¹¹

Dans l'exemple de la Fig. 4a, l'époxydation par les peracides de l'acétate de l'énol- Δ^{16} de la 17-cétone en série 14β a lieu stéréospécifiquement sur la face β .¹² Dans cet exemple les facteurs stériques, liés à la pliure de la partie *cis* hydrindénique de la molécule, orientent la réaction dans le même sens que le facteur conformationnel ce qui impose la direction d'addition β (séquence des signes des angles de torsion: +0-).

D'autres exemples de réactions très stéréosélectives de cyclopentènes maintenus dans une conformation enveloppe rigide peuvent être trouvés dans la chimie des additions au norbornène. Ce dernier peut être considéré (Fig. 4b) soit comme un cyclohexène maintenu en bateau par un point méthylénique soit comme un cyclopentène en enveloppe disubstitué axialement en 1 et 4.

Si on considère le norbornène comme un dérivé cyclopenténique à conformation rigide, la *cis*-ddition des réactifs doit conduire au dérivé "exo" du norbornane si, par contre, on considère le norbornène comme un cyclohexène figé dans une forme bateau la *cis*-addition des réactifs doit conduire au dérivé "endo".

Les résultats de la littérature concernant l'époxydation par les peracides,¹³ l'hydrogénation catalytique,¹⁴ l'addition de diborane,¹⁵ etc. montrent, qu'en l'absence de gêne stérique à l'approche des réactifs, due, par exemple à la substitution en 7, les exigences conformationnelles du cycle le plus petit sont, apparemment, dominantes: l'addition "exo" est largement prépondérante sinon exclusive.

Deux conformations enveloppes en équilibre; stéréosélectivité

Lorsqu'il existe un équilibre conformationnel entre deux enveloppes inverses, la réaction de *cis*-addition aboutit à un mélange d'isomères dont les proportions

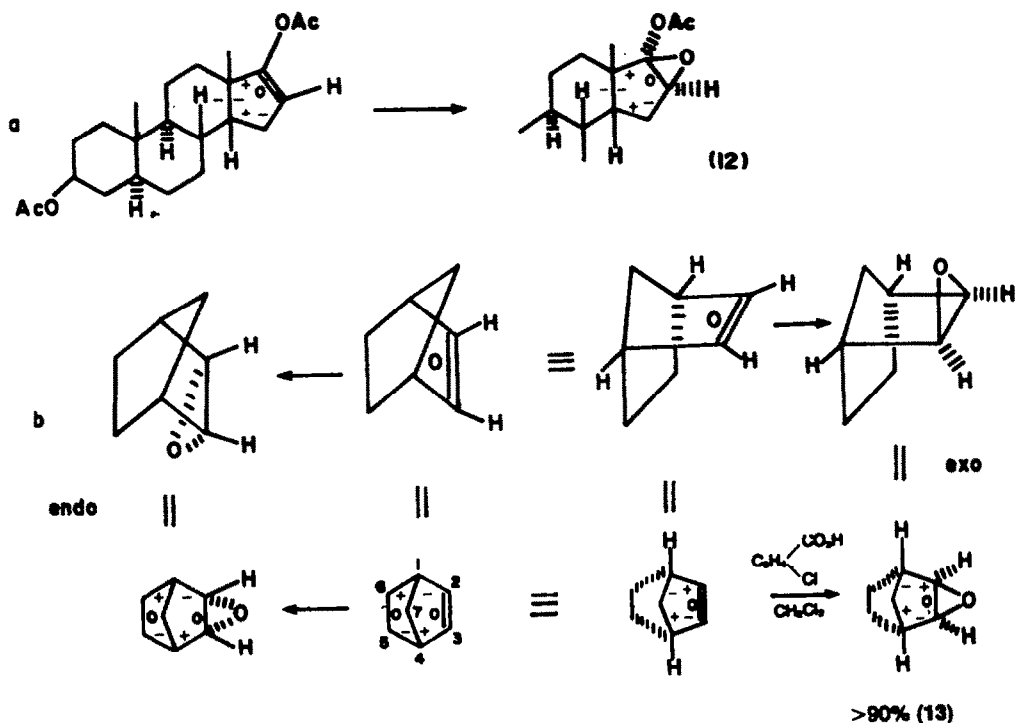


Fig. 4.

peuvent varier avec la nature du substrat, la taille du réactif et les conditions expérimentales.

Habituellement, avec des réactifs peu volumineux tels que les peracides usuels ou le diborane, le produit principal de la réaction correspond à la forme enveloppe la

plus stable et la stéréosélectivité sera d'autant plus prononcée que la différence de stabilité entre les deux formes enveloppes sera plus grande.

Ainsi dans le cas des alcoyl-4 pentènes (Fig. 5) on admet que le forme la plus stable est celle dans laquelle

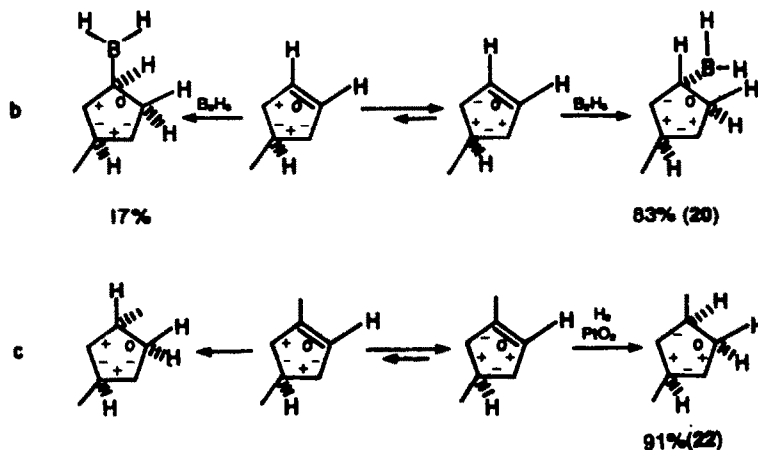
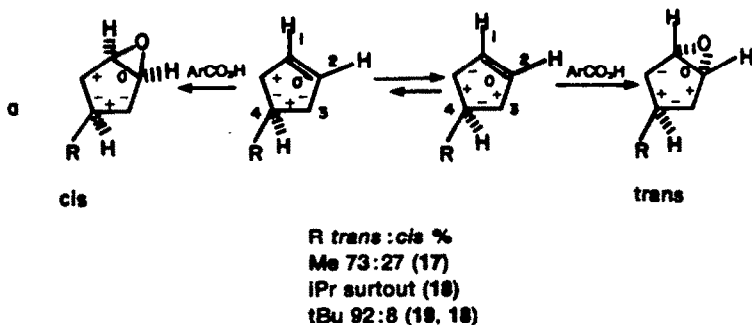


Fig. 5.

l'alcoyle a l'orientation équatoriale¹⁶ et c'est à cette forme que correspond le produit principal des réactions de la Fig. 5: époxydation par les peracides d'alcoyl-4 pentènes (Fig. 5a, avec R=Me,¹⁷ Pr¹⁸ et Bu¹⁹), hydroboration avec le diborane du méthyl-4 cyclopentène [Fig. 5b²⁰]. Dans ce dernier cas l'utilisation de boranes encombrés renforce la stéréosélectivité de l'hydroboration.²¹ L'hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine de diméthyl-1,4 cyclopentène (Fig. 5c) conduit à la formation prépondérante du *cis* diméthyl-1,3 cyclopentane,²² produit prévisible de la réaction.

De même dans le cas des alcoyl-3 pentènes (Fig. 6), on admet encore que la forme la plus stable est celle dans laquelle l'alcoyle est orienté équatorialement¹⁶ et c'est à cette forme que correspond le produit principal de la réaction. La stéréosélectivité croît avec la taille du substituant, ce qui est en accord avec notre interprétation.¹⁶ Ainsi, (Fig. 6a) l'époxydation par l'acide méta-chloroperbenzoïque du méthyl-3 pentène fournit avec une stéréosélectivité modérée l'isomère *cis*²³ tandis que l'époxydation du dérivé isopropyle correspondant fournit surtout le dérivé *cis* attendu.¹⁸ On peut noter que l'hydroboration du méthyl-3 cyclopentène par un borane encombré [9BBN (Fig. 6b)], fournit après oxydation un mélange à parties égales de dérivés d'addition sur la face α et sur la face β .^{24b}

De faibles variations structurales peuvent avoir des conséquences assez imprévues même si elles peuvent être rationalisées après coup. Par exemple l'hydrogénation catalytique de diméthyl-2,3 cyclopentène en présence d'oxyde de platine est peu stéréosélective²² (Fig. 6c) comme on aurait pu s'y attendre. Par contre l'hydrogénation catalytique, dans les mêmes conditions que pour l'isomère précédent, de diméthyl-1,3 cyclopentène est hautement stéréosélective en faveur de l'isomère *cis*²² sans qu'on en discerne clairement la raison. Une stéréosélectivité du même ordre, conduisant également au dérivé *cis* 1,3-diméthylé a été observée dans l'hydroboration du diméthyl-1,3 cyclopentène par un borohydrure encombré.^{24b}

Influence de divers effets

Les effets d'attraction peuvent favoriser un sens d'attaque par liaison avec le réactif et les effets inducteurs peuvent favoriser une forme enveloppe au détriment de l'autre et, ainsi, élever la stéréosélectivité de la réaction, même dans des cas où il y a un équilibre conformationnel. Cette stéréosélectivité peut aller jusqu'à l'obtention, pratiquement exclusive, d'un seul produit de *cis*-addition (exemples dans Fig. 7²⁴⁻²⁹).

Ainsi un hydroxyle, convenablement orienté en 4 (Figs. 7a-c) ou sur une chaîne en 4 (Fig. 7d) oriente

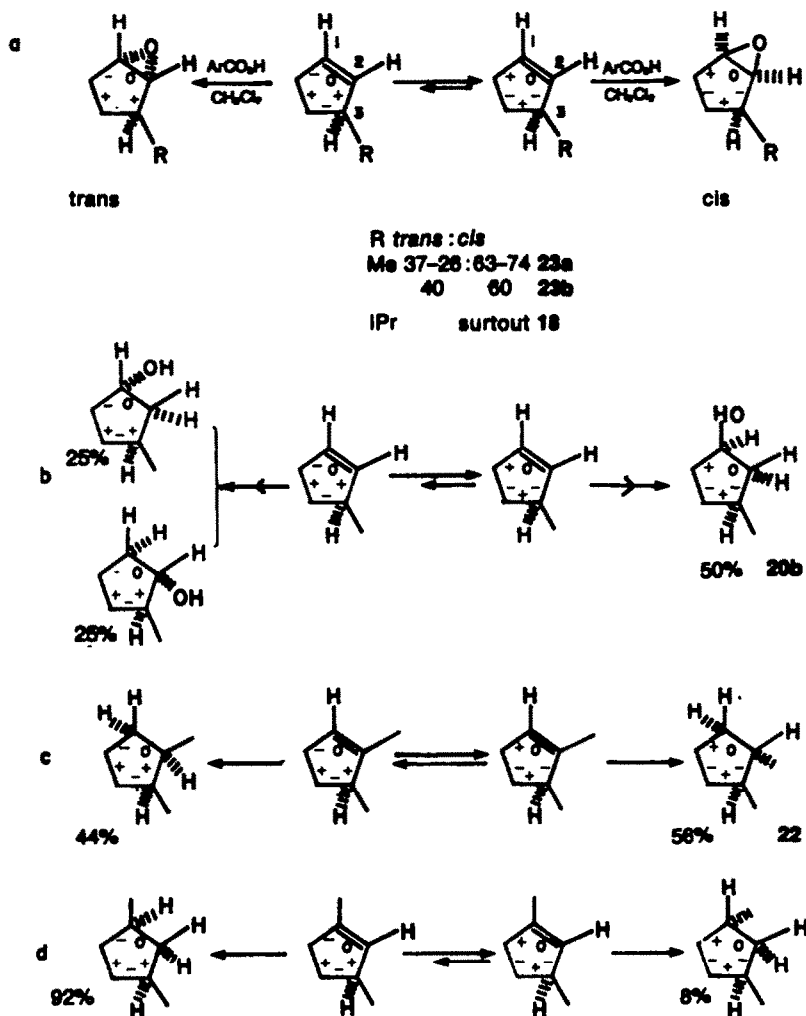


Fig. 6.

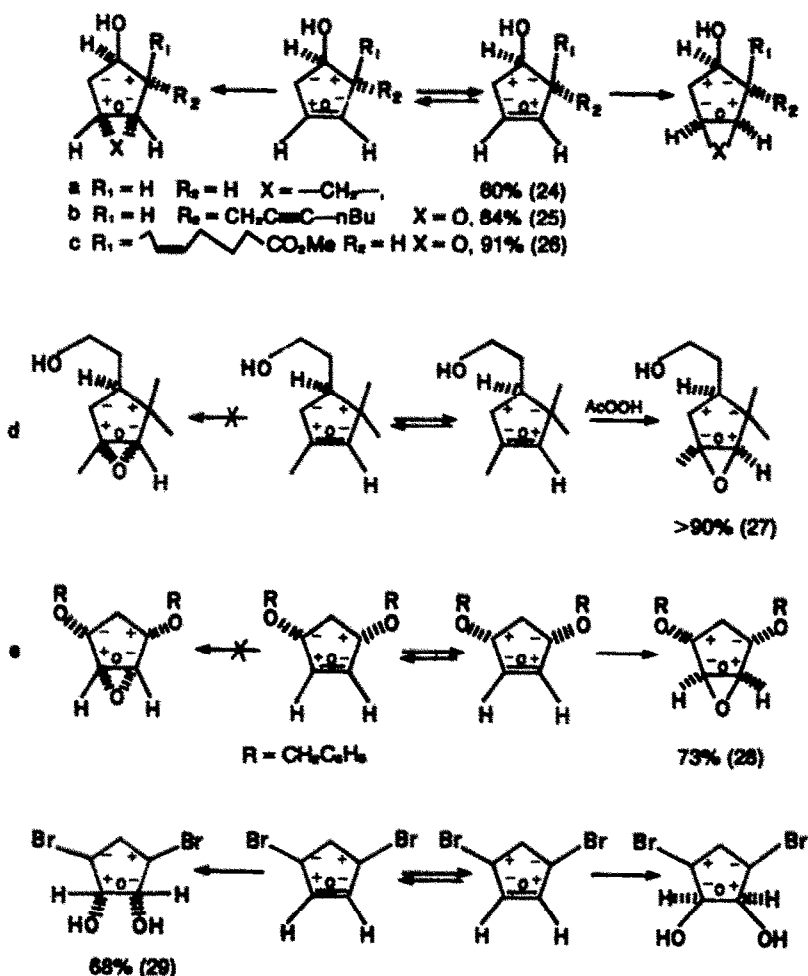


Fig. 7.

stéréosélectivement les réactions de méthylation²⁴ (Fig. 7a) ou d'époxydation²⁵⁻²⁷ (respectivement Figs. 7b-d). Rappelons, à ce propos, l'influence de la nature du solvant sur l'époxydation par les peroxydes de l'hydroxy-4 cyclopentène qui dans le cyclopentane, l'acétonitrile, le méthanol fournit avec une stéréosélectivité décroissante l'époxyde *syn* par rapport à l'hydroxyle (respectivement 90%, 79% et 43% du mélange des isomères); dans le tétrahydrofurane et le méthanol la stéréosélectivité est inversée et l'époxydation a lieu stéréosélectivement du côté opposé à l'hydroxyle.^{28a} La Fig. 5(a) autorise une interprétation conformationnelle de ces résultats.

L'époxydation par les peroxydes peut être sensible aux effets inducteurs de groupes alcoyles comme dans l'exemple e de la Fig. 7 où l'époxyde se forme principalement du côté opposé aux substituants benzyloyles.²⁸ Dans l'hydroxylation avec le permanganate de potassium du *cis* debromo-3,5-pentène, l'effet inducteur des halogènes dirige, stéréosélectivement, la glycolation du côté opposé aux halogènes²⁹ (Fig. 7f).

Cas des jonctions hydrindéniques quasi-trans et quasi-cis

Une appréciation plus fine de l'influence de la taille et de la nature du réactif sur l'équilibre conformationnel de dérivés cyclopenténiques en enveloppe peut être obtenue en analysant les résultats de la *syn*-addition de divers réactifs, plus ou moins volumineux, sur les oléfines de cyclopentènes dont un seul des carbones trigonaux se

trouve à la jonction des cycles d'un système hydrindénique (exemples dans Fig. 8³⁰). Ce type d'oléfines, incorporé en particulier dans les Δ^{14} -stéroïdes, peut subir l'addition suprafaciale de divers réactifs soit du côté α soit du côté β . Nous proposons ici une interprétation des résultats expérimentaux prenant en compte la taille et la nature du réactif, c'est-à-dire les contraintes au niveau de l'état de transition, et la nature de la conformation à la jonction des cycles du système hydrindénique.

Dans le cas des octalines, du type de celle de la Fig. 9(a), il existe un équilibre conformationnel entre les deux formes *quasi-trans* et *quasi-cis*, la forme *quasi-trans* étant, habituellement, de moindre énergie que la forme *quasi-cis*.^{2,31} Par analogie nous admettons que le cyclopentène accolé au cyclohexane (Fig. 9b) peut exister aussi dans une forme *quasi-trans* ou une forme *quasi-cis*³² et que ces deux formes participent à un équilibre conformationnel.

La position de cet équilibre conformationnel dépendra, comme nous le montrerons dans ce qui suit, de la nature des substituants du cyclopentène mais il ne faut pas perdre de vue que les exigences de l'état de transition, liées à la nature du réactif, peuvent, parfois, être mieux accomodées par une jonction de type *quasi-cis* que par une jonction de type *quasi-trans*, ce qui conduira, éventuellement, à un produit d'addition principal correspondant à la forme *quasi-cis*.

En règle générale, sur les composés hydrindéniques du

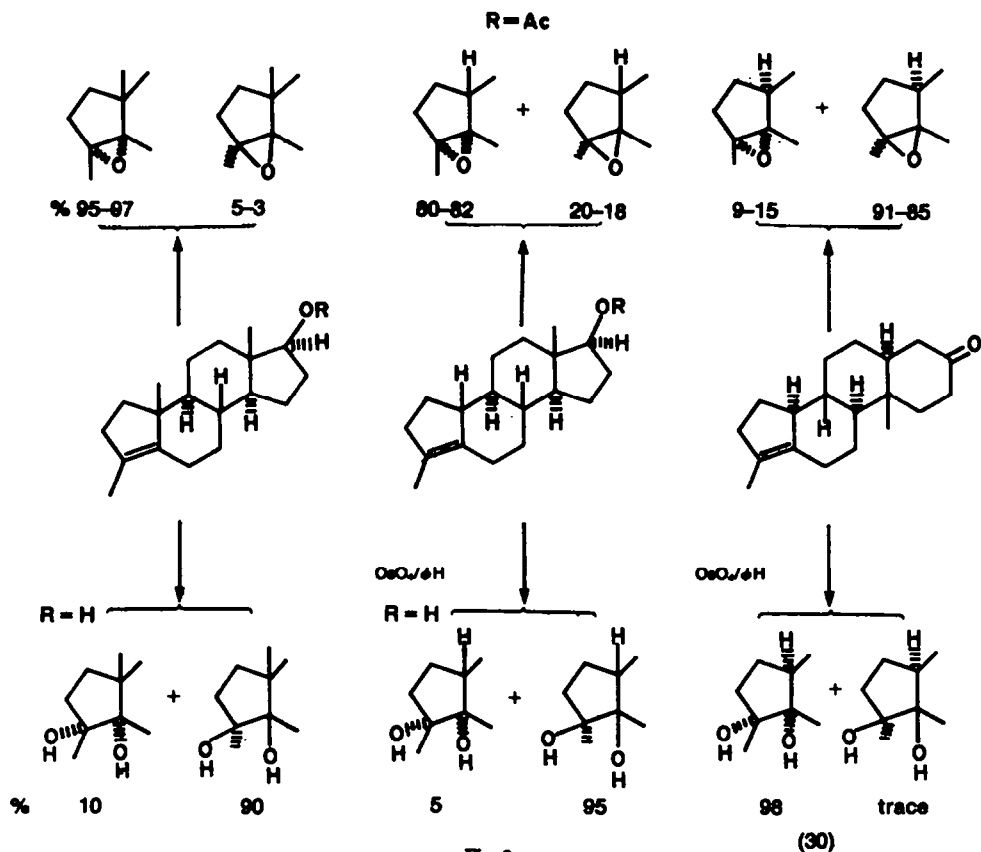


Fig. 8.

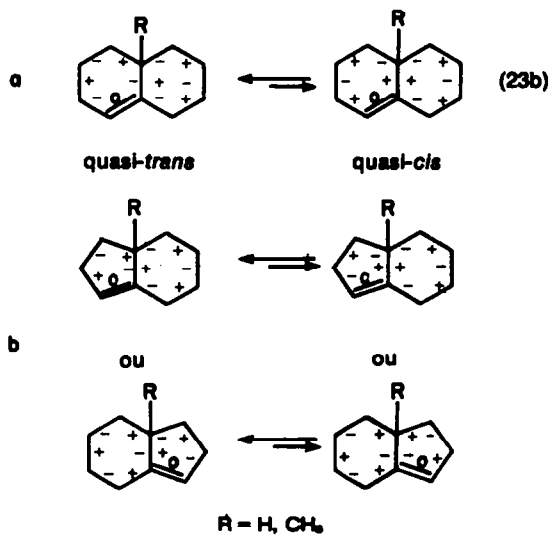


Fig. 9.

type des Δ^{14} -stéroïdes, l'addition suprafaciale de réactifs peu volumineux a lieu sur la forme la plus stable de l'état fondamental soit *quasi-trans* soit *quasi-cis*. Toutes les fois que les deux conformères existent en quantité notable à l'équilibre, un mélange d'isomères est à prévoir avec une sélectivité d'autant plus marquée en faveur du produit d'addition sur la forme *quasi-cis* que le réactif est plus volumineux (résultats de la Fig. 8, comparer l'époxydation et l'osmylation). Les résultats expérimentaux indiquent un ordre d'encombrement croissant

depuis les peracides usuels ou le diborane, peu volumineux, jusqu'aux agents d'hydroxylation, apparemment très volumineux, comme le tétraoxyde d'osmium ou les agents d'hydrogénation catalytique, d'encombrement intermédiaire.³⁰

Interprétation du cours stérique des additions suprafaciales sur les Δ^{14} -stéroïdes substitués en 17

Nous avons admis antérieurement qu'un substituant équatorial en 4 d'une liaison oléfinique d'un cyclopentène stabilise la conformation enveloppe ce qui est en accord tant avec les calculs théoriques¹⁴ qu'avec les résultats expérimentaux (exemples de la Fig. 5). La présence dans les Δ^{14} -stéroïdes d'un substituant volumineux en 17 peut contribuer à stabiliser l'une ou l'autre des deux formes enveloppes correspondant à une fusion *quasi-cis* et *quasi-trans* des cycles C et D. Un substituant dans l'orientation 17β -équatoriale sur la conformation *quasi-trans* doit stabiliser encore cette forme par rapport à la forme inverse. Au contraire, la présence d'un substituant volumineux dans l'orientation 17α , équatoriale sur la forme *quasi-cis*, (et axial sur la forme *quasi-trans*) doit destabiliser la forme *quasi-trans* au profit de la forme *quasi-cis* qui devient alors prépondérante.²²

Les résultats expérimentaux présentés ici montrent, par ailleurs, que la présence du méthyle angulaire 18 et celle du substituant volumineux β -orienté en 17 renforcent la stéréosélectivité de la *cis*-addition sur l'oléfine Δ^{14} par rapport au cas analogue où le substituant angulaire en 13 est un hydrogène et à plus forte raison par rapport au cas où il n'y a pas de substituant sur le cycle D. A cet égard on peut noter que l'époxydation par les peracides

d'oléfines hydridéniques du type des Δ^{14} -stéroïdes, reflète davantage l'équilibre conformationnel que d'autres réactions surfaciales telles que l'hydrogénation catalytique ou l'osmylation (exemples de la Fig. 8, et Fig. 10³⁵).

Avec les hypothèses précédentes il devient possible d'interpréter et de prévoir le cours des réactions de *cis*-addition sur les Δ^{14} -stéroïdes, substitués ou non en 17 par un reste volumineux, et sur les composés de ce type notamment ceux de la Fig. 8.

Lorsque le cycle est substitué en 17 β par un reste volumineux, le produit principal de la réaction d'époxydation par les peracides ou d'hydroboration est aisément prévisible car il correspond à l'intervention de la forme *quasi-trans* la plus stable du cyclopentène (exemples

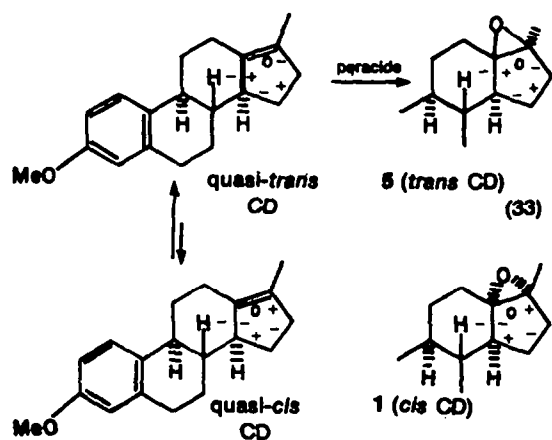


Fig. 10.

dans Fig. 11). Dans l'exemple a³⁴ un effet de maintien du recouvrement des orbitales peut également jouer en faveur de la stéréosélectivité de la réaction. Les exemples d' α -époxydation hautement stéréosélective de l'oléfine Δ^{14} substitués en 17 par un groupe volumineux (et déjà avec COCH₃) (Fig. 11b) sont nombreux.³⁵

Cours stérique de l'hydrogénation catalytique de Δ^{14} -stéroïdes et des composés apparentés

L'hydrogénation catalytique d'une double liaison isolée Δ^{14} de stéroïdes^{36,37} comportant en 17 β un reste suffisamment volumineux (Fig. 12a): R = chaîne du cholestérol ou de l'ergostérol^{37a,b} acétate de cétol,^{37c} carboxylate de méthyle,^{37d-f} isopropyle^{37g} conduit, de manière presque exclusive au produit dihydrogéné à jonction *trans* des cycles C/D, c'est-à-dire que l'addition d'hydrogène a eu lieu du côté α de la molécule sur la forme enveloppe *quasi-trans* la plus stable sur laquelle le substituant en 17 à l'orientation β équatoriale (d'où les signes des angles de torsion avant et après le carbone 17 la séquence est: -, + et l'hydrogène 17 α est axial).

Il est instructif de comparer ce résultat avec celui de l'hydrogénation catalytique de la double liaison du A nor- Δ^3 -cholestène ou du dérivé 3-méthyle correspondant^{38,39} qui fournit un mélange de dérivés hydrogénés isomères où le dérivé à jonction *cis* des cycles A, B prédomine (*cis:trans* > 2:1, Fig. 12b). Ce résultat peut être rapproché de l'osmylation (Fig. 8) qui conduit aussi en prépondérance à l'addition sur la forme *quasi-cis*.³⁰

Il est connu, par ailleurs (Fig. 13) que lorsque le cycle D d'un Δ^{14} -stéroïde est substitué en 17 α par un reste volumineux tel qu'un ester carboxylique^{37g} et déjà par un isopropyle^{37g} l'hydrogénation catalytique de la double liaison introduit l'hydrogène sur la face β , de manière

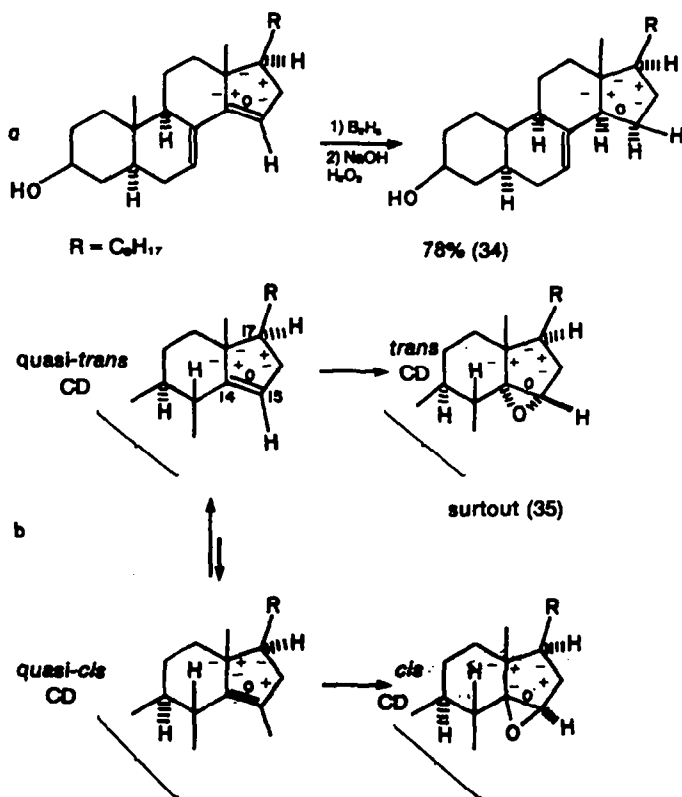


Fig. 11.

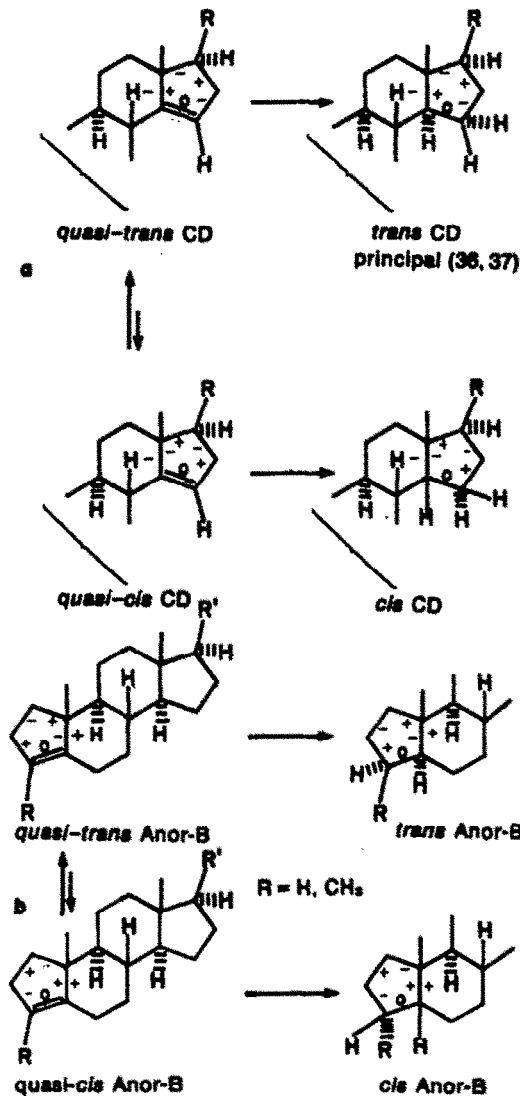


Fig. 12.

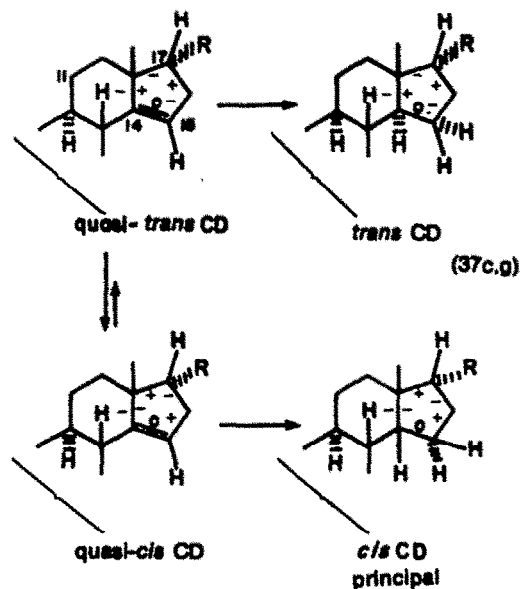


Fig. 13.

prépondérante sinon exclusive:^{37g} il s'agit d'une addition sur la forme quasi-*cis*, la plus stable dans ce cas,³⁸ sur laquelle le substituant en 17 a l'orientation α équatoriale (séquence des signes des angles de torsion en 17: +, - l'hydrogène 17 β est axial).

Il devient donc possible de préciser les divers facteurs responsables de la remarquable stéréosélectivité d'addition d'hydrogène dans le cas des Δ^{14} -stéroïdes substitués en 17.

L'intervention d'un effet de maintien du recouvrement des orbitales renforce la stéréosélectivité de l'hydrogénation catalytique de Δ^{14} -stéroïdes Δ^7 ou Δ^8 insaturés: apparemment, l'état de transition de la forme quasi-*trans* du cycle D est le plus stable ce qui se traduit par l' α -addition pratiquement exclusive d'hydrogène (Fig. 14³⁹). On observe ce même effet que la double liaison du cyclopentène de l'hydrindène soit conjuguée avec l'oléfine Δ^8 d'un stéroïde ou la double liaison d'un noyau aromatique.^{41,42} Ainsi l'hydrogénation sélective de Δ^{14} dans les diènes transoïdes $\Delta^{8,14}$ conduit, de manière prépondérante, au dérivé 14 α -hydrogéné.⁴²

Les hypothèses proposées dans ce mémoire permettent donc l'interprétation ou la prévision de la majeure partie des résultats expérimentaux concernant la *cis*-addition sur les dérivés cyclopenténiques.

Une extension des hypothèses précédentes au cas des composés hétérocycliques peut être envisagée en série furannique (Fig. 15) autorisant l'interprétation et la prévision des N ou O-glycosidations dans cette série, par l'intermédiaire de la double liaison de l'oxonium correspondant.⁴³ Il devient possible de mettre à profit la nature et l'orientation du groupe en 4 et les effets polaires ou d'attraction des substituants du cycle furannique pour orienter la glycosidation dans le sens désiré.

D'autre part les additions et les éliminations ayant une relation de réciprocity on peut s'attendre à ce qu'en série cyclopentanique les réactions d'élimination *syn* et *anti* puissent être compétitives, comme le suggèrent certains résultats de la littérature.⁴⁴

En conclusion nous estimons qu'il devient possible de

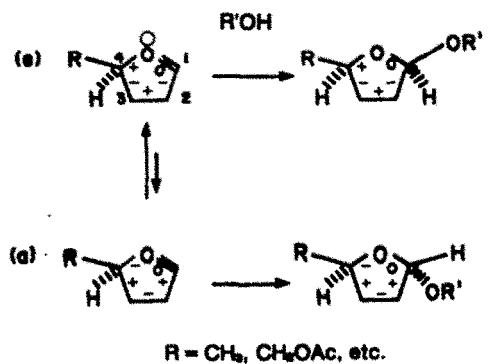
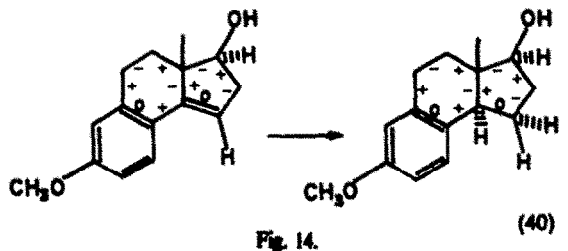


Fig. 15.

rationaliser la majeure partie des résultats expérimentaux concernant l'aspect stérique des réactions d'addition sur le cyclopentène et ses dérivés.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Une partie du contenu de ce mémoire a été présenté dans une conférence à Orsay le 7 Septembre 1977 à l'occasion des Journées de Chimie Organique de la Société Chimique de France.
- ²R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry* (Édité par E. L. Eliel et N. L. Allinger), Vol. 3, p. 150. Interscience, New York (1974).
- ³E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3253 (1976).
- ⁴Le *trans*-cycloheptène a pu être caractérisé notamment par E. J. Corey, F. A. Corey et R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 934 (1965), mais dans la pratique courante il peut être ignoré.
- ⁵E. Toromanoff, travaux inédits.
- ⁶Dans l'époxydation d'oléfines, par les peracides nous admettons pour simplifier que l'entité réactive est HO⁺. D'après B. Plessnier, M. Tsoevski et A. Azman, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 743 (1978), le mécanisme de l'époxydation pourrait être différent de celui suggéré par P. D. Bartlett, *Rec. Chem. Progr.* 11, 47 (1950); ⁶Pour une revue et une discussion des mécanismes de l'époxydation et de nombreux exemples, voir G. Berti, *Topics in Stereochemistry* (Édité par E. L. Eliel et N. Allinger), Vol. 7, p. 93. Interscience, New York (1973); ⁷Discussion de l'addition diélectrique de divers réactifs sur des doubles liaisons: K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi et J. E. Backvall, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3120 (1977).
- ⁸E. Toromanoff, *C.R. Acad. Sci.* 286 C, 785 (1978).
- ⁹V. Prolog, L. Ruzicka et P. Wichand, *Helv. Chim. Acta* 28, 2501 (1945).
- ¹⁰J. P. Girard, J. P. Vidal, R. Granger, J. C. Rossi et J. P. Chapat, *Tetrahedron Letters* 943 (1974).
- ¹¹G. Nominé, D. Bortin et A. Pierdot, *Tetrahedron* 8, 217 (1960).
- ¹²C. Djerassi, G. von Mutzsobeck, J. Fajkos, D. H. Williams et H. Budzikiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 817 (1955); ¹³I. M. Clark, W. A. Denny, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, A. Fendlebury et J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Perkin I* 2765 (1975).
- ¹⁴T. Nambu et J. Flahman, *J. Org. Chem.* 27, 2131 (1962).
- ¹⁵H. C. Brown, J. H. Kawakami et S. Iikigami, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6914 (1970).
- ¹⁶A. S. Hussey et Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* 35, 643 (1970).
- ¹⁷H. C. Brown et G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 247 (1959); ¹⁸H. C. Brown et K. J. Murray, *J. Org. Chem.* 26, 631 (1961).
- ¹⁹Cette hypothèse a pu être vérifiée par des calculs théoriques de M. Cohen (résultats inédits).
- ²⁰H. B. Henbest et J. J. McCullough, *Proc. Chem. Soc.* 74 (1962).
- ²¹G. M. Kaufmann, *Dis. Abstr.* 27, 1417B (1966).
- ²²G. Bernath et M. Svoboda, *Tetrahedron* 28, 3747 (1972).
- ²³H. B. Henbest *Proc. Chem. Soc.* 159 (1963); ²⁴H. C. Brown, R. Liotta et L. Brenner, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3427 (1977).
- ²⁵L. Brenner et H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 42, 2702 (1977) avec le 9-BBN le dérivé d'hydroboration *cis* est obtenu avec un rendement de 95% lorsque R=Me et de 99% lorsque R=tBu.
- ²⁶S. Siegel et B. Demchovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2192 (1964).
- ²⁷R. A. Finnegan et P. J. Wepplio, *Tetrahedron* 28, 4367 (1972); ²⁸K. Jankowsky et J. Y. Daigle, *Can. J. Chem.* 49, 2594 (1971). Les configurations attribuées aux époxydes par ces auteurs doivent être inversées.
- ²⁹S. Winstein et J. Soenenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3235 (1961); ³⁰E. J. Corey et R. L. Dawson, *Ibid.* 85, 1782 (1963); ³¹E. P. Blanchard et H. E. Simmons, *Ibid.* 86, 1337 (1964); ³²J. Nishimura, N. Kawabata et J. Furukawa, *Tetrahedron* 25, 2647 (1969).
- ³³G. Stork, C. Kowalski et G. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3258 (1975).
- ³⁴M. Kobayashi, S. Kurozumi, T. Toru et S. Ishimoto, *Chem. Lett.* 1341 (1976).
- ³⁵H. Boyle, W. Cocker, D. H. Grayson et P. V. R. Shannon, *Chem. Comm.* 395 (1971).
- ³⁶J. Fried, C. H. Lin, J. C. Sih, P. Dalven et G. F. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4342 (1972).
- ³⁷W. G. Young, H. K. Hall et S. Winstein, *Ibid.* 78, 4338 (1956).
- ³⁸A. J. Bascool, C. Reilaud, A. Guinot et A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4074 (1968); ³⁹S. K. Pradhan et V. M. Girijavallabhan, *Steroids* 13, 11 (1969). Ces auteurs ont noté aussi que la direction principale de l'osmylation était inverse de celle de l'époxydation.
- ⁴⁰R. Bucourt, N. C. Cohen et G. Lemoine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 903 (1975).
- ⁴¹Des résultats inédits (N. C. Cohen 1978) confirment l'existence dans certains systèmes hydridobonaux substitués d'une forme *quasi-cis* plus stable que la forme *quasi-trans* correspondante.
- ⁴²P. A. Bartlett et W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7501 (1973).
- ⁴³E. J. Taylor et C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 42, 3571 (1977).
- ⁴⁴Exemples d'époxydation α -prépondérante de Δ^{14} -stéroïdes dans ⁴⁵C. Djerassi, *Steroid Reactions*, Holden Day, San Francisco, p. 615 et seq (1965); ⁴⁶P. Hofer, H. Linde et K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* 45, 1041 (1962) et références indiquées; ⁴⁷H. Hasegawa, Y. Sato et K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* 9, 409 (1961); ⁴⁸P. Sondheimer, S. Burstein et R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3209 (1960); voir *Réf.* 9.
- ⁴⁹Hydrogénation de Δ^{14} en série stéroïde: ouvrages généraux: ⁵⁰Latré, Inhoffen et Tschosche, *Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe*, Vol. 1, p. 287. F. Birk Verlag, Stuttgart (1954); ⁵¹R. L. Augustine, in Fried-Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. 1, p. 111. van Nostrand Reinhold, New York (1972).
- ⁵²I. M. Heilbron et D. G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1708 (1932); ⁵³F. Schenck, K. Buchholz et O. Wiese, *Chem. Ber.* 69, 2696 (1936); ⁵⁴K. Meyer et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 30, 1508 (1947); ⁵⁵Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki et K. Meier, *Helv. Chim. Acta* 29, 942 (1946); ⁵⁶P. Speiser et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 30, 2143 (1947); ⁵⁷K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* 32, 1599 (1949); ⁵⁸F. J. Brunke, R. Böhm et H. Wolf, *Tetrahedron Letters* 3137 (1976).
- ⁵⁹H. Schmidt et H. Kägi, *Helv. Chim. Acta* 33, 1582 (1950).
- ⁶⁰C. W. Shoppee et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 2528 (1952).
- ⁶¹L. Velluz, *C.R. Acad. Sci. Paris* 283C, 1643 (1961).
- ⁶²W. S. Johnson, J. W. Peterson et C. D. Gutache, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2942 (1947); ⁶³D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai et M. V. Bhatt, *Ibid.* 78, 3769 (1956); ⁶⁴G. A. Hughes et H. Smith, *Chem. Ind.* 1022 (1960); ⁶⁵G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, S. J. McLaughlin, J. Sidal et H. Smith, *J. Chem. Soc.* 5072 (1963); ⁶⁶S. N. Ananchenko et I. V. Torgov, *Tetrahedron Letter* 1553 (1963); ⁶⁷T. B. Windholz, J. H. Fried et A. A. Patchett, *J. Org. Chem.* 28, 1092 (1963); ⁶⁸J. H. Burckhalter et F. C. Sciavolino, *J. Org. Chem.* 32, 3968 (1967); ⁶⁹H. Schick et G. Hilgert, *J. Prakt. Chem.* 312, 837 (1970).
- ⁷⁰G. D. Laubach, E. C. Schreiber, E. J. Agnello et K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4746 (1956); ⁷¹J. Castells, G. D. Meakins et R. Swindells, *J. Chem. Soc.* 2917 (1962).
- ⁷²T. Ogawa, A. G. Pernet et S. Hanessian, *Tetrahedron Letters* 3543 (1973); ⁷³H. Vorbruggen et P. Strehlke, *Chem. Ber.* 106, 3039 (1973).
- ⁷⁴H. Humaki, V. Sindjarevic et V. J. Shiner, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6187 (1974).