

## ANALYSE CONFORMATIONNELLE A L'AIDE DE LA NOTATION DES ANGLES DE TORSION X

### INTERPRÉTATION DE LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ D'OUVERTURE DES ÉPOXYDES DE COMPOSÉS BICYCLIQUES INCORPORANT DES CYCLES PETITS ET MOYENS

E. TOROMANOFF

Centre de Recherches Roussel-UCLAF, 102, route de Noisy, 93230 Romainville, France

(Received in France 21 October 1980)

**Résumé**—L'utilisation de la méthode d'analyse conformationnelle dynamique à l'aide de la notation des angles de torsion, jointe à l'application des règles de compatibilité de déformations à la jonction des cycles, permet d'interpréter ou de prévoir la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes ou des intermédiaires à trois chaînons (haloniums etc.) correspondant aux composés bicycliques insaturés incorporant des cycles petits et moyens.

**Abstract**—Using the dynamic method of conformational analysis through the implementation of the torsion angle notation and applying the rules of distortion compatibility at the junction of fused rings, permits the interpretation or prediction of the regioselective opening of epoxides and analogous three-membered heterocycles of the halonium type fused to small and medium rings.

La régiosélectivité et la stéréosélectivité de l'ouverture d'époxydes de composés cycliques ont fait l'objet de nombreuses études.<sup>1</sup> Quelques-uns des facteurs qui interviennent dans la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes de composés cycliques insaturés à six chaînons et notamment les facteurs stériques, polaires et conformationnels ont été mis en lumière.<sup>1,2</sup> Par contre, pour l'ouverture régiosélective des époxydes de cycles insaturés à cinq [Fig. 1(3)] et sept chaînons [Fig. 2(4)] une interprétation générale ou partielle fait, encore actuellement défaut.

En dehors de son intérêt propre, la détermination des facteurs responsables de la régiosélectivité de l'ouverture d'époxydes cycliques peut se révéler importante pour interpréter l'ouverture régiosélective d'intermédiaires réactionnels du type des ions haloniums, sulfoniums, séléniums, mercuriniums, etc. Effectivement nous avons trouvé que les facteurs qui déterminent la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes de cycles insaturés petits et moyens s'appliquent aussi à de tels intermédiaires polarisés, à trois chaînons.

Dans ce mémoire on montre que la notation des angles de torsion,<sup>5</sup> incorporant des hypothèses simples,<sup>6</sup> autorise une analyse conformationnelle dynamique de la réaction d'ouvertures des époxydes de cycles petits et moyens et, de ce fait, permet de rendre compte de la régiosélectivité d'ouverture d'époxydes de cyclopentènes et cycloheptènes substitués.

Pour faciliter la lecture du mémoire, nous explicitons d'abord le mode de raisonnement global, puis nous reprenons les divers points du raisonnement et leur traduction dans la notation des angles de torsion et notamment les règles de transmission des déformations à la jonction des cycles.<sup>7</sup> L'application de ces dernières règles permet d'interpréter ou de prévoir la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes dans le cas des composés polycycliques.

#### Mode de raisonnement

L'addition d'un anion sur un époxyde étant une réaction de type  $SN_2$ , on admet, d'une part, qu'il y a toujours ouverture diaxiale de l'époxyde par rapport à chaque

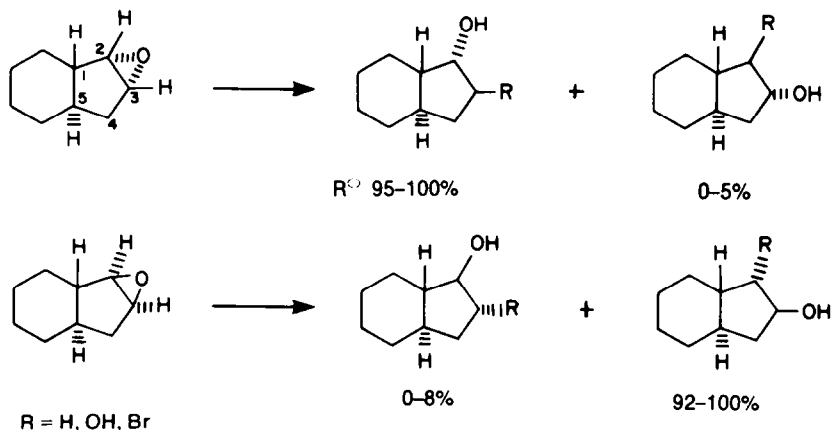


Fig. 1.

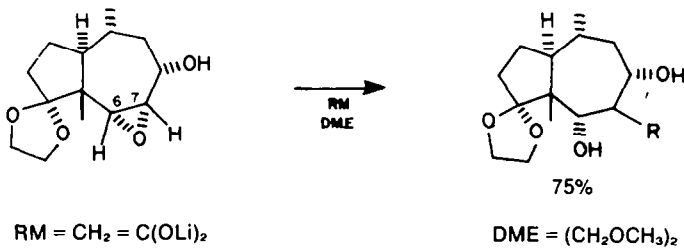


Fig. 2.

conformère final primaire possible et, d'autre part, que la réaction s'effectue avec le minimum de déformation conformationnelle, depuis la forme réactive initiale jusqu'à la forme primaire finale correspondante.<sup>5b,6</sup>

La régiosélectivité de l'ouverture d'un époxyde dépend de la nature *cis* ou *trans* de la jonction des deux cycles, en relation avec la transmission des déformations d'un cycle à l'autre, comme indiqué ci-après: (a) pour des cycles à fusion *cis*, le sens des déformations d'un cycle à l'autre est le même; à une augmentation ou une diminution, en valeur absolue, d'un dièdre de jonction correspond, respectivement, une augmentation ou une diminution, en valeur absolue, de l'autre dièdre de jonc-

tion. (b) Pour des cycles à fusion *trans*, le sens des déformations d'un cycle à l'autre est inversé: l'augmentation de la valeur absolue d'un dièdre de jonction entraîne la diminution du dièdre de jonction de l'autre cycle et vice-versa.

L'ouverture de l'époxyde dont la conformation réactive est celle d'une forme de cycle insaturé, peut donner naissance à deux formes finales primaires du cycle saturé correspondant (époxyde de cyclopentène → dérivé du cyclopentane, époxyde de cycloheptène → dérivé du cycloheptane). Connaissant les valeurs absolues moyennes des angles dièdres pour les formes remarquables des cycles saturés (voir Fig. 5), on peut évaluer les niveaux

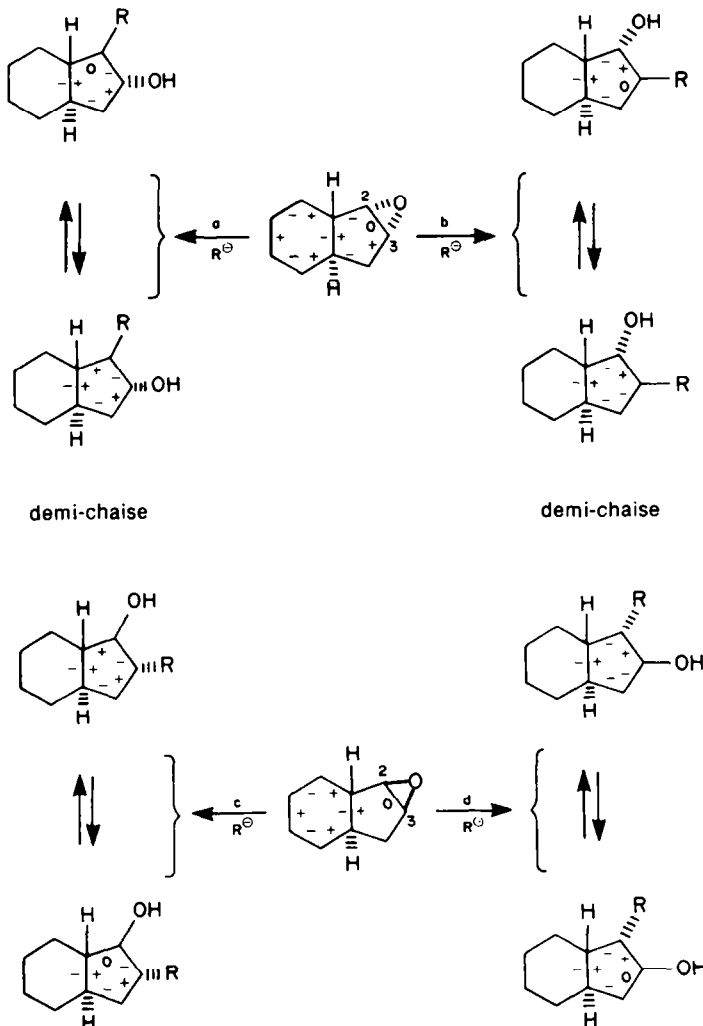


Fig. 3.

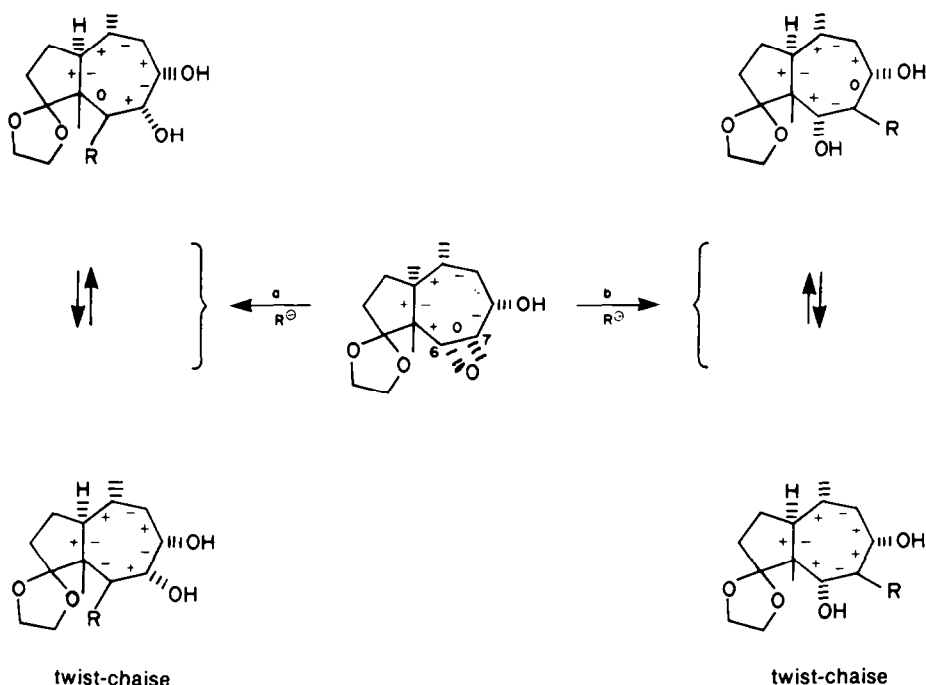


Fig. 4.

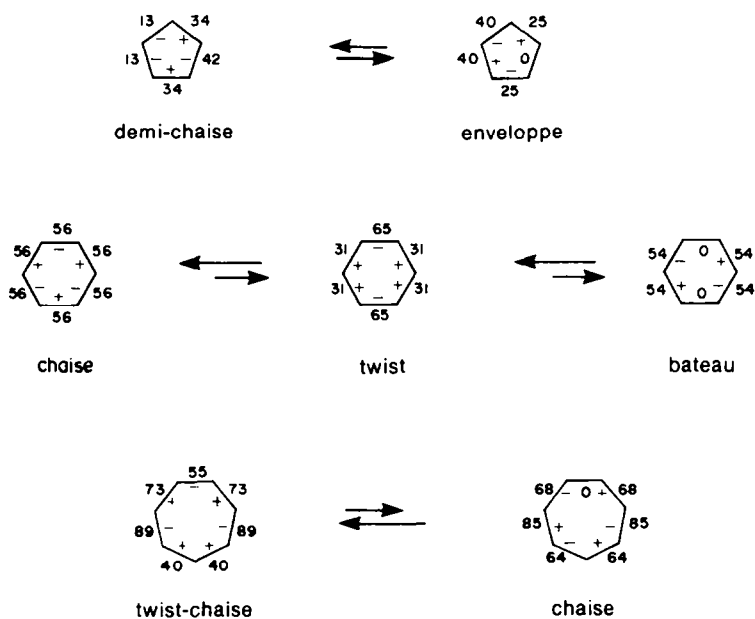


Fig. 5.

relatifs des états de transition correspondant à ces deux formes primaires finales en comparant la déformation induite par chaque forme au niveau de la jonction de l'autre cycle. En général, des deux modes possibles d'ouverture, le mode prédominant est celui qui provoque la moindre dépense d'énergie pour assurer la compatibilité des déformations à la jonction des cycles dans la forme finale primaire: ceci est visualisé pour un système à fusion *trans* des cycles (au bas de la Fig. 6), où on a fait apparaître la relation entre le degré de fermeture de l'angle dièdre de jonction du cycle pentagonal saturé et le degré d'ouverture de l'angle dièdre correspondant du

cyclohexane. Nous détaillons maintenant le raisonnement précédent.

#### Hypothèses de base

L'ouverture des époxydes par les anions est une réaction de type  $S_N2$ , c'est à dire que l'addition du réactif a lieu à l'arrière de la liaison carbone-oxygène qui se rompt et dans l'axe de cette liaison: il y a inversion de la configuration au niveau du carbone qui subit l'addition et rétention de la configuration au niveau de l'autre carbone.<sup>8</sup> En tout état de cause, l'addition de type  $S_N2$  détermine, de manière univoque la direction spatiale de

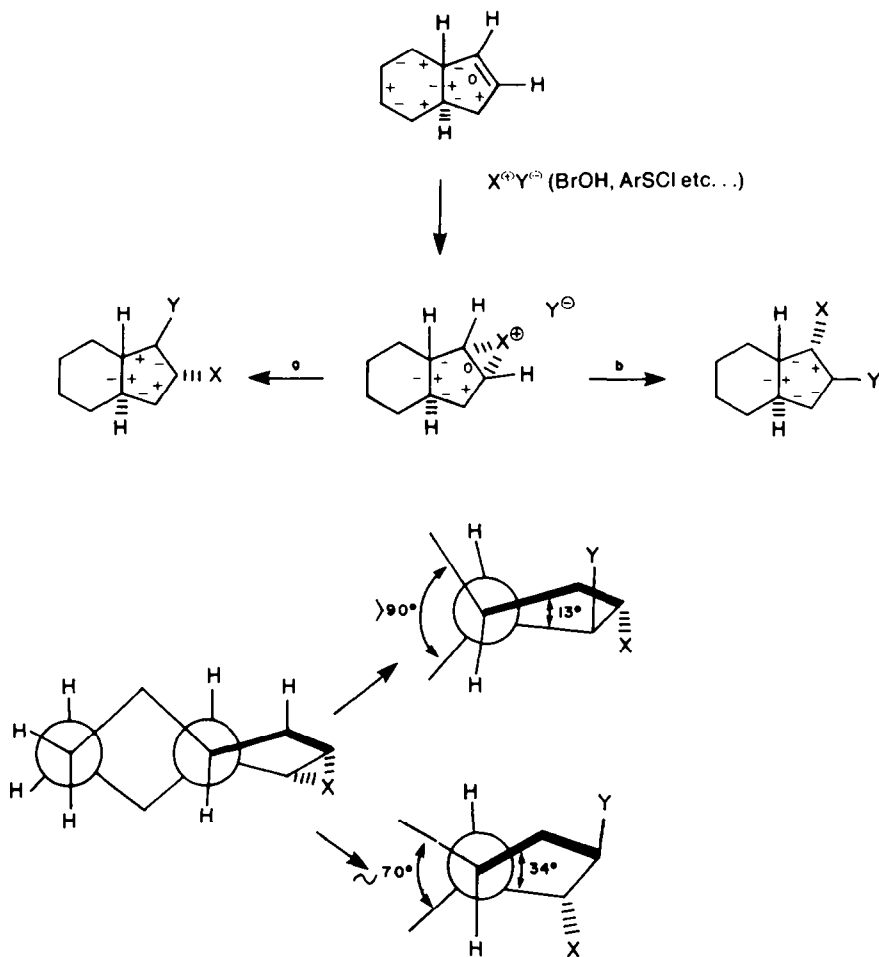


Fig. 6.

l'addition du réactif, mais ne règle pas, pour autant, le problème de la régiosélectivité.

Nous admettons, en outre, que la conformation réactive de l'époxyde à prendre en considération, est toujours celle qui correspond à l'orientation axiale de l'époxyde sur la conformation de moindre énergie du cycle.<sup>6</sup>

Dans la notation des angles de torsion, l'orientation axiale d'un époxyde est caractérisée par l'une des séquences suivantes, prises, toujours, dans le sens des aiguilles d'une montre:  $j+0-$ , ou à la rigueur  $+00, 00-$  pour les époxydes qui se trouvent au dessus du plan local moyen de la molécule cyclique (époxydes "β" en série stéroïde).  $-0+$ , ou à la rigueur  $-00, 00+$  pour les époxydes qui se trouvent en dessous du plan local moyen de la molécule (époxydes "α" en série stéroïde).

L'inversion de configuration au niveau d'un carbone d'époxyde se traduit, dans la notation des angles de torsion et par rapport à la forme réactive initiale, par l'inversion de la séquence des signes des angles de torsion au niveau de ce carbone dans la conformation du produit primaire de réaction: à la séquence de la forme réactive initiale  $+ -$  ou  $0 -$  ou  $+0$  peuvent correspondre dans la forme primaire finale,  $- +$ ,  $-0$  ou  $0+$  et vice versa.<sup>6</sup>

Si l'on assimile la géométrie du cycle porteur de l'époxyde à celle de l'oléfine correspondante, l'ouverture d'un époxyde par un anion met en jeu le passage d'une

forme de cycle insaturé à une forme de cycle saturé: dans les exemples des Figs. 1 et 2, à partir d'époxydes de cyclopentène ou de cycloheptène, on arrive à des dérivés du cyclopentane et du cycloheptane. Systématiquement nous opérons de la manière suivante. D'une part nous prenons comme forme réactive initiale la forme remarquable de moindre énergie, compatible avec les exigences stéréoelectroniques précédemment formulées (époxyde axial, attaque  $S_N2$ ); d'autre part nous prenons, comme forme primaire finale, celle qui résulte de l'inversion de configuration au niveau du carbone de l'époxyde subissant l'addition de l'anion. Cette dernière conduit, avec la conservation maximum des signes des angles de torsion de la forme réactive initiale,<sup>9</sup> à la forme remarquable de plus faible énergie du cycle saturé s'il n'y en a qu'une ou, en tout cas, aux formes remarquables de plus faible énergie s'il y en a plusieurs.

Le problème consiste alors à évaluer les niveaux relatifs des divers états de transition susceptibles d'intervenir durant l'ouverture de l'époxyde.

Ainsi, en reprenant (Fig. 3) l'exemple de la Fig. 1, on voit que l'ouverture de chaque époxyde isomère, en conservant au maximum les signes des angles de torsion de la forme réactive initiale, peut donner naissance à une forme primaire finale demi-chaise ou enveloppe du cycle pentagonal<sup>10</sup> et, comme nous allons le montrer, l'évaluation du niveau relatif des états de transition correspondant aux deux voies possibles, respectivement ab

et cd (Fig. 3) doit nous permettre de prévoir ou d'interpréter la régiosélectivité de la réaction. De même, en reprenant (Fig. 4) l'exemple de la Fig. 2, on voit qu'à la forme réactive chaise initiale correspondent deux formes primaires finales twist-chaise ou moins vraisemblablement chaise,<sup>11</sup> et, ici encore l'estimation du niveau relatif des deux états de transition a et b doit permettre d'interpréter la régiosélectivité de l'ouverture d'époxyde.

En l'absence de facteurs stériques ou polaires dominants, nous admettons que les contraintes de l'état de transition sont déjà présentes dans la forme réactive initiale et dans la forme primaire finale de réaction correspondante. Compte tenu des exigences stéréoelectroniques de la réaction, le produit primaire cinétique de la réaction d'ouverture correspondra préférentiellement à la forme primaire finale de moindre énergie. Cette règle empirique n'est strictement valable qu'en l'absence d'effets stériques ou polaires importants: dans le cas général, on doit tenir compte de tous les facteurs stériques, électroniques et polaires et notamment de la facilité d'approche, de la taille du réactif, de la nature du milieu réactionnel, de la compatibilité des déformations au niveau de la jonction des cycles pour les composés polycycliques, etc.

Spécialement pour les époxydes de composés cycliques, doués de mobilité conformationnelle, la taille du réactif et les conditions expérimentales de la réaction ont une influence sur la régiosélectivité de l'ouverture. Ainsi, dans la réduction des époxydes, des résultats très différents peuvent être obtenus suivant que l'on utilise un réactif très peu volumineux comme le lithium dans l'éthylamine<sup>12</sup> ou un réactif moyennement volumineux comme l'hydrure de lithium et aluminium dans l'éther ou le tétrahydrofurane<sup>13</sup> et d'autant plus que les milieux réactionnels ne sont pas identiques. Les interactions électrostatiques répulsives ou attractives, les solvations ne sont pas les mêmes dans les solvants aqueux et dans les solvants organiques anhydres, ce qui conduit parfois à des comportements distincts pour la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes.<sup>14</sup>

#### Transmission des déformations

Dans le cas d'époxydes de composés polycycliques et, déjà, de composés bicycliques la régiosélectivité de l'ouverture dépend de la compatibilité des déformations au niveau de la jonction des cycles au moment de l'ouverture de l'époxyde.

Dans un mémoire antérieur nous avons montré que les règles de Bucourt,<sup>7</sup> concernant la transmission des déformations à la jonction *cis* ou *trans* de composés bicycliques du type des décalines ou des hydrindanes, permettent une interprétation conformationnelle du déplacement nucléophile  $S_N2$ .<sup>6</sup>

Pour éviter de répéter une fois de plus ce qui a déjà été publié antérieurement, on ne trouvera ici qu'un rappel très succinct de ces règles.<sup>15</sup> Les composés monocycliques saturés à cinq, six et sept carbones ont des formes remarquables de faible énergie, avec des valeurs relatives d'angles de torsion de l'ordre de celles qui sont indiquées sur la Fig. 5<sup>16</sup>

L'accolement de deux cycles peut ou non générer des tensions notables dans le système bicyclique ainsi constitué selon la taille de chaque cycle, la nature *cis* ou *trans* de la jonction des cycles et le caractère saturé ou insaturé de chacun des cycles. Dans le cas des systèmes bicycliques du type de la décaline, de l'hydrindane, du perhydroazulène, etc. la transmission des déformations

dépend de la fusion *trans* ou *cis* des cycles comme indiqué ci-après.

#### Fusion *trans* des cycles

Au niveau d'une fusion *trans* de cycles il y a inversion du sens des déformations de dièdres de jonction. En d'autres termes les déformations à la jonction *trans* de deux cycles sont opposées: à une "ouverture" de l'angle dièdre, c'est à dire à une augmentation de la valeur absolue de l'angle dièdre de jonction, correspond une "fermeture", c'est à dire une diminution de la valeur absolue de l'angle dièdre de jonction de l'autre cycle et *vice versa*. On peut retenir comme règle empirique que la somme des valeurs absolues des deux dièdres de jonction doit rester voisine de 110° dans un système bicyclique *trans* sans tension excessive.

#### Fusion *cis* des cycles

Au niveau d'une fusion *cis* des deux cycles la déformation de l'un des dièdres de jonction est transmise dans le même sens au dièdre de jonction de l'autre cycle: à une "ouverture" du dièdre de jonction d'un cycle correspond une "ouverture" du dièdre de jonction de l'autre cycle et à une "fermeture" de l'un des dièdres de jonction une "fermeture" du dièdre de jonction de l'autre cycle.

Une double démarche doit être effectuée, maintenant, pour interpréter ou prévoir la régiosélectivité de l'ouverture d'époxydes et notamment de ceux des Figs. 1 et 2. Il faut, d'une part, déterminer, à l'aide du principe de moindre déformation conformationnelle au cours d'une réaction,<sup>5b,6</sup> toutes les conformations de faible énergie du cycle saturé résultant de l'attaque du nucléophile sur l'un ou l'autre carbone de l'époxyde. Il faut, d'autre part, évaluer parmi les divers chemins réactionnels possibles celui qui correspond à l'état de transition de plus faible énergie.

#### Ouverture régiosélective d'époxydes de composés bicycliques à fusion *trans* de cycles

Ainsi, à partir de la forme enveloppe de basse énergie du cycle pentagonal (Fig. 3, au milieu en haut) avec l'époxyde axial en dessous du plan moyen du cycle (séquence des angles de torsion dans le sens des aiguilles d'une montre - 0+), l'addition d'un nucléophile sur les positions 2 ou 3 de l'époxyde inverse la configuration du carbone attaqué et conduit soit à une forme enveloppe, soit à une forme demi-chaise de cyclopentane, toutes deux formes de basse énergie du cycle saturé,<sup>10</sup> avec le maximum de conservation des signes des angles de torsion depuis la forme réactive initiale jusqu'aux formes primaires finales.

Le raisonnement, du moins pour les dérivés du cyclopentane, est le même que l'on ait une demi-chaise ou une enveloppe comme forme primaire finale, mais pour des raisons de commodité nous utilisons les formes primaires finales demi-chaises sur lesquelles le groupe entrant et l'hydroxyle ont une relation *trans* diaxiale.<sup>17</sup> La comparaison des voies a et b montre que dans la voie a, l'addition d'anion sur le carbone 2 conduit à une demi-chaise du cycle pentagonal avec le plus petit angle de torsion (voir Fig. 5) à la jonction des cycles tandis que dans la voie b l'addition d'anion sur le carbone 3 conduit à une demi-chaise du cycle pentagonal avec un angle de torsion plus grand que dans le cas précédent à la jonction des cycles. Etant donnée la fusion *trans* des cycles, la présence d'un petit angle de torsion à la jonction des

cycles correspond à une fermeture de cet angle de torsion et va donc entraîner une ouverture de l'autre angle de torsion du cycle adjacent. Plus la valeur absolue de l'angle de torsion est grande (voir Fig. 5) moins forte sera l'ouverture de l'angle de torsion à la jonction de l'autre cycle et moindre sera donc la dépense d'énergie. De ce point de vue la voie b doit être préférée à la voie a, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.<sup>3</sup>

Dans le cas de l'époxyde isomère (Fig. 3 au milieu en bas) nous ne savons pas quelle est la forme réactive initiale car sur la forme enveloppe de basse énergie l'époxyde ne peut adopter une orientation axiale. Néanmoins la réaction peut encore avoir lieu, car elle conduit, à travers des états de transition autorisés, à deux formes primaires finales en demi-chaises sur lesquelles le groupe entrant et l'hydroxyle provenant de l'époxyde ont une disposition *trans*-diaxiale.

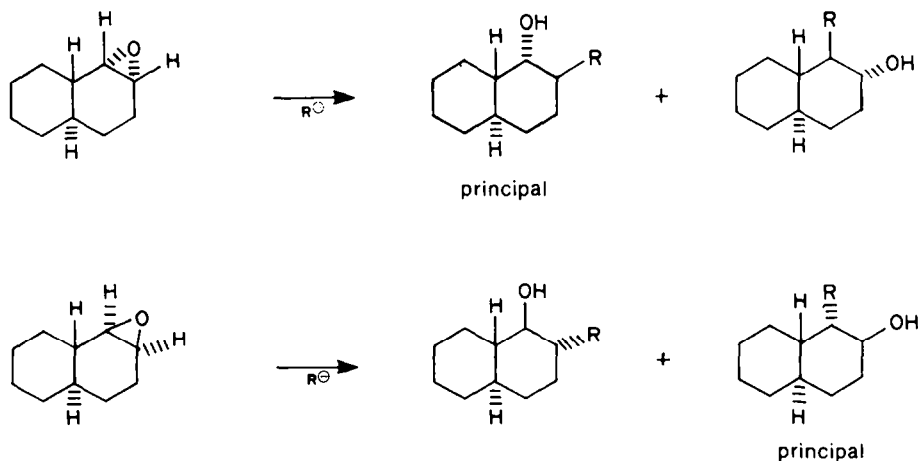
L'addition d'anion sur les positions 2 ou 3 conduit à une forme primaire finale enveloppe ou demi-chaise et la comparaison des voies c et d montre que pour la voie c l'addition de l'anion sur le carbone 3 place le petit dièdre de la forme demi-chaise finale à la jonction des cycles, tandis que l'addition de l'anion sur le carbone 2 place un dièdre plus grand en valeur absolue que le précédent à la jonction des deux cycles. La compatibilité des déformations est meilleure et la dépense d'énergie moins grande dans l'état de transition de la voie d que dans celui de la voie c, en accord avec les résultats expérimentaux.

Un raisonnement du même type conduit à prévoir, comme indiqué sur la Fig. 6, que l'addition cinétique des éléments X et Y d'un réactif XY, où X<sup>-</sup> est capable de donner un intermédiaire polarisé à trois chaînons, doit avoir lieu d'une manière régiospécifique ou au moins très régiosélective. Pour fixer les idées prenons le cas de l'acide hypobromeux (X = Br, Y = OH). L'addition de Br<sup>+</sup> sur la double liaison Δ<sup>1</sup> de l'hydrindène est stéréospécifique et correspond à la séquence des angles de torsion [-0+ addition en dessous du plan moyen du cycle<sup>18</sup>]; l'intermédiaire bromonium peut ensuite, comme l'époxyde correspondant, donner naissance à deux bromhydrines mais la voie a est moins favorable que la voie b pour la compatibilité des déformations à la jonction des cycles. Le produit principal sinon exclusif de

l'addition d'acide hypobromeux devrait alors correspondre à la voie b, ce qui n'a pas été établi avec certitude.<sup>3</sup>

Dans la série homologue Fig. 7<sup>19</sup> les résultats de l'addition d'anion sur l'époxyde sont qualitativement comparables (comparer les Figs. 1 et 7) et l'interprétation indiquée sur la Fig. 8 est analogue. Sur chaque conformation réactive avec l'époxyde axial (époxyde en dessous du plan moyen, séquence -00, époxyde isomère en dessus du plan, séquence 00-) l'addition d'anion sur les carbones 1 ou 2 de l'époxyde conduit à des formes finales primaires en chaise ou en twist.<sup>6</sup> Sur chacune de ces formes primaires finales le groupe entrant et l'hydroxyle provenant de l'époxyde ont une disposition *trans* diaxiale. On a deux voies possibles ab et cd et dans chaque cas les états de transition préchaises (a et c) sont préférés aux états de transition "pré twist" (b et d) qui placeraient un petit angle dièdre à la jonction des cycles ce qui contribue certainement à élever le niveau de l'état de transition correspondant par rapport à l'alternative pré chaise.

Comme dans le cas du *trans* hydrindène de la Fig. 6 on peut prévoir le sens de l'addition préférentielle des éléments d'un réactif XY sur la *trans* octaline de la Fig. 9. A la différence du cas de l'hydrindène de la Fig. 6 où le cycle pentagonal insaturé ne peut adopter comme forme réactive initiale que la seule forme enveloppe à faible énergie, le cycle insaturé de l'octaline de Fig. 9 peut adopter comme formes réactives initiales l'une ou l'autre des deux formes 1,2-diplanaires en équilibre, même si la forme avec le second dièdre nul, le plus éloigné de la jonction des cycles, paraît de moindre énergie que l'autre en raison d'une meilleure compatibilité de déformations à la jonction des cycles.<sup>20</sup> A chacune de ces formes diplanaires correspond une addition stéréosélective de X<sup>+</sup>, selon la séquence des angles de torsion<sup>18</sup> et l'ouverture subséquente de l'intermédiaire polarisé à trois chaînons par l'anion Y donne naissance très stéréosélectivement aux dérivés avec X et Y *trans* diaxiaux sur les formes primaires finales chaises: les voies a et b sont largement préférées aux voies c et d qui peuvent être, dans ce cas, négligées. Les états de transition préchaises sont préférés aux états de transition "pré twist", notamment en raison d'une meilleure compatibilité de déformation à la jonction des cycles. Le raisonnement



R = H, Br, Cl, F, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Fig. 7.

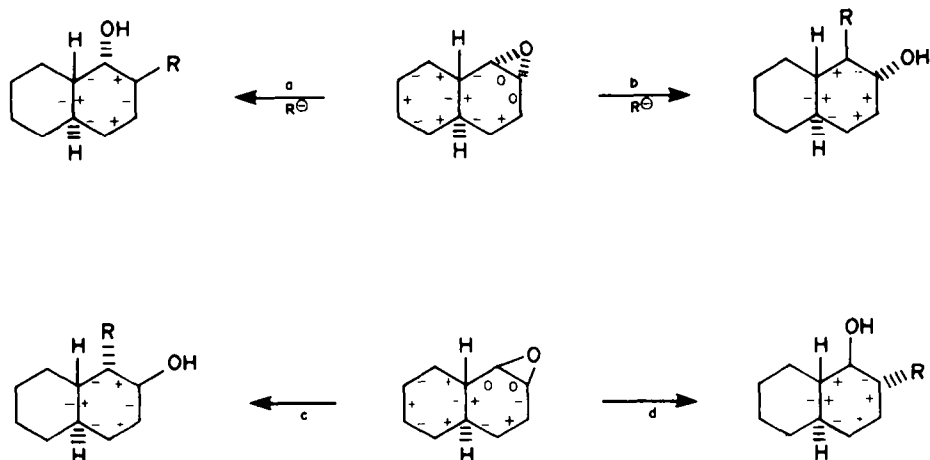


Fig. 8.

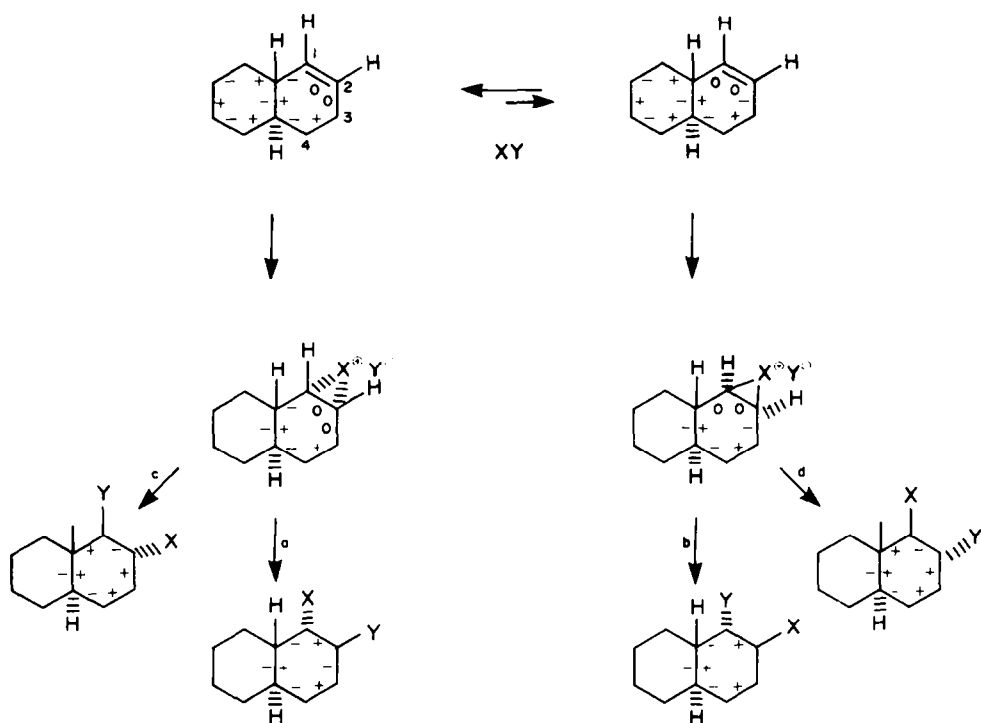


Fig. 9.

qui a été fait n'implique pas l'obtention d'une quantité égale des deux dérivés isomères correspondant aux voies a et b de la Fig. 9, ne serait-ce que par le fait que les populations des deux formes 1,2-diplanaires de départ ne sont pas nécessairement égales, la nature du réactif et sa taille intervenant également. On peut noter par exemple que l'époxydation par les peracides, qui reflète, souvent, assez bien l'équilibre conformationnel des formes réactives initiales fournit, dans le cas de la *trans*-octaline de la Fig. 9, 55% d'époxyde  $\alpha$  pour 45% de l'isomère  $\beta$ ,<sup>19</sup> c'est à dire un léger excès de l'époxyde  $\alpha$ .

L'interprétation (Fig. 4) de l'ouverture régiosélective de l'époxyde du cycloheptène de la Fig. 2 est analogue à celle des exemples précédents mais l'importance relative des facteurs stériques et des facteurs de compatibilité de déformation à la jonction des cycles est plus difficile à estimer, d'autant plus qu'il y a convergence de ces fac-

teurs pour assurer la régiosélectivité de l'ouverture. L'addition d'anion sur les carbones 6 ou 7 (Fig. 4) conduit à une forme primaire finale twist-chaîse de plus faible énergie que la forme chaise (avec un dièdre nul) qui a aussi été représentée sur la Fig. 4. Nous raisonnons sur la forme primaire finale de moindre énergie et nous négligeons donc la forme chaise. Sur la forme twist-chaîse le groupe entrant et l'hydroxyle provenant de l'ouverture de l'époxyde ont une disposition *trans* diaxiale et l'on note que d'après les valeurs des angles de torsion de la Fig. 5, la compatibilité de déformations sera meilleure à la jonction des cycles pour la voie b que pour la voie a. De plus, dans cette dernière voie, l'approche  $S_N2$  du réactif doit être stériquement gênée par la présence du méthyle angulaire en 5, ce qui doit renforcer la régiosélectivité d'ouverture de l'époxyde.

L'addition de réactifs dissymétriques sur les doubles

liaisons de cycloheptènes, incorporés dans des systèmes bicycliques à fusion *trans* ou *cis*, n'a pas donné lieu jusqu'à présent à des études significatives, mais il y a de bonnes raisons de penser, qu'en l'absence de facteurs stériques ou polaires dominants, la régiosélectivité de l'addition devrait encore correspondre à la meilleure compatibilité des déformations à la jonction des cycles au moment de l'ouverture du cycle à trois chaînons.

#### Ouverture régiosélective d'époxydes de composés bicycliques à fusion *cis* de cycles

Dans les exemples précédents la fusion *trans* des composés bicycliques a facilité l'interprétation des résultats expérimentaux du fait du petit nombre et de la relative rigidité des conformères réactifs. Dans le cas des époxydes de composés bicycliques à fusion *cis* des cycles, l'interprétation doit aussi tenir compte de tous les conformères et de tous les facteurs notamment polaires et stériques.

Ainsi pour les composés bicycliques, la fusion *cis* des cycles introduit une différence stérique importante par rapport au cas des composés bicycliques à fusion *trans* en raison de la pliure de la molécule: le côté convexe de la molécule à fusion *cis* des cycles est généralement plus accessible d'un point de vue stérique, que le côté concave, même si dans quelques cas des facteurs polaires ou

conformationnels peuvent favoriser l'accès du réactif du côté concave, c'est à dire à l'intérieur de la pliure des cycles.

De plus il ne faut perdre de vue que pour les fusions *cis* de cycles, la transmission des déformations s'effectue dans le même sens, c'est à dire qu'au niveau d'un dièdre de jonction une ouverture entraîne une ouverture et une fermeture une fermeture du dièdre de jonction de l'autre cycle: ici encore la compatibilité des déformations à la jonction des cycles influence fortement la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde (ou de l'intermédiaire polarisé à trois chaînons correspondant).

Par exemple nous avons analysé l'ouverture par un anion  $R^{\ominus}$  des époxydes isomères *cis* et *trans* de l'hydrindène à fusion *cis* de cycles (Fig. 10). Dans les deux cas la forme réactive initiale est celle qui correspond à l'orientation axiale de l'époxyde. Pour l'époxyde *cis* (en haut de la Fig. 10) la voie b devrait être préférée à la voie a en raison de la meilleure compatibilité de déformation à la jonction des cycles car l'ouverture du dièdre de jonction de l'autre cycle est moindre que dans la voie a.

Il en est de même pour l'époxyde *trans* (en bas de la Fig. 10) où la voie d devrait être préférée à la voie c: compte tenu de la gêne stérique à l'addition d'anion, dans la voie c, la régiosélectivité de l'ouverture d'époxyde

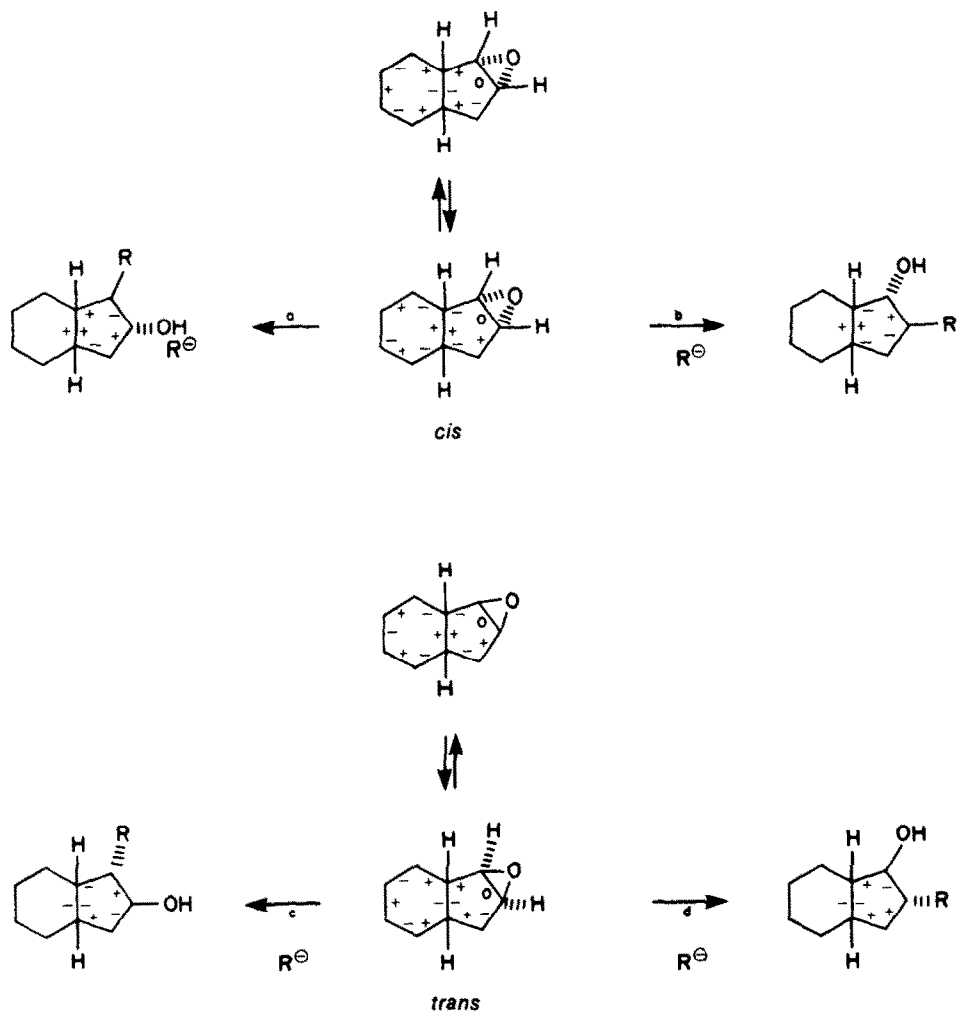


Fig. 10.



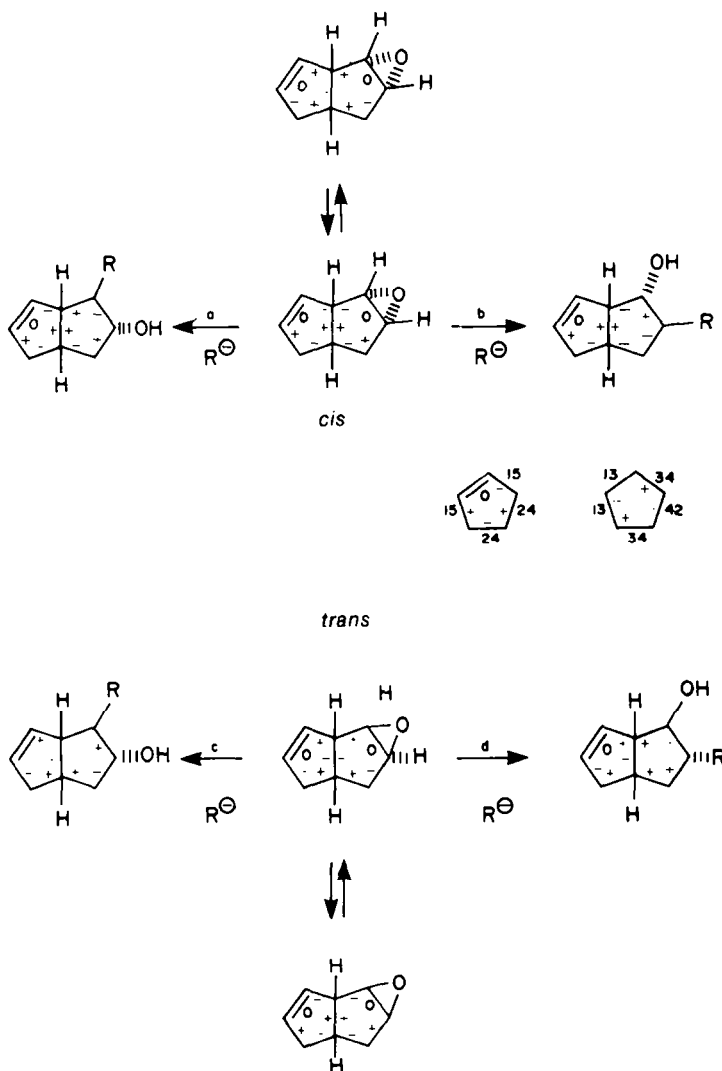
devrait être meilleure pour l'époxyde *trans* (selon la voie d) que pour l'époxyde *cis* (selon la voie b).

Le remplacement du cyclohexane par un cyclopentane ou un cyclopentène dans la Fig. 10 peut altérer la régiosélectivité des réactions, en raison de la différence des valeurs des angles de torsion dans les cycles à cinq et à six chaînons, spécialement à la jonction des cycles. Ainsi, lorsqu'un cyclopentène est accolé à un époxyde de cyclopentène comme dans la Fig. 11, l'angle de torsion à la jonction du cycle est de l'ordre de  $24^\circ$ ,<sup>5a</sup> donc pas trop éloigné du petit ou du moyen angle d'un cyclopentane en demi-chaise, respectivement  $13^\circ$  et  $34^\circ$ .<sup>3a</sup> Il peut en être de même dans le cas d'époxydes dérivés du *cis* bicyclo[3.3.0]octène, c'est à dire lorsqu'un cycle pentagonal est accolé à un époxyde de cyclopentène. Dans ces conditions, la nature du réactif, des conditions expérimentales, les effets polaires et stériques peuvent plus ou moins déplacer la régiosélectivité dans un sens ou dans l'autre et, dans les cas les moins favorables, on observe une ouverture non sélective de l'époxyde.<sup>21</sup>

La régiosélectivité est élevée dans les exemples de la Fig. 12<sup>22</sup> où peuvent intervenir des effets polaires et

stériques. Lorsque la taille du cycle accolé à l'époxyde de cyclopentène est un cyclobutane ou une cyclobutanone du type de celle de la Fig. 13<sup>23</sup> on peut s'attendre, au moins pour l'un des époxydes, à une régiosélectivité distincte de celle qui a été observée avec les cycles homologues. En effet la cyclobutanone accolée à une forme enveloppe de cyclopentène peut avoir un angle de torsion, à la jonction des cycles, de valeur intermédiaire entre celle du plus petit angle ( $13^\circ$ ) et de l'angle moyen ( $34^\circ$ ) de la forme demi-chaise du cyclopentane.<sup>24</sup> Si la valeur de l'angle de torsion du cyclobutane à la jonction des deux cycles est plus proche de celle du plus petit angle de la forme chaise du cyclopentane cela signifie, qu'en l'absence d'effets stériques ou polaires notables, la régiosélectivité d'ouverture sera plutôt du type a que du type b (voir Fig. 13) en raison de la meilleure compatibilité de déformations à la jonction des cycles: dans l'exemple de la Fig. 13 l'action de l'acide bromhydrique en acide acétique, fournit plus de 80% du produit correspondant à la voie a.

Il en est de même lorsque le carbonyle de la cyclobutanone est masqué sous forme de cétal.<sup>25</sup> Là encore la



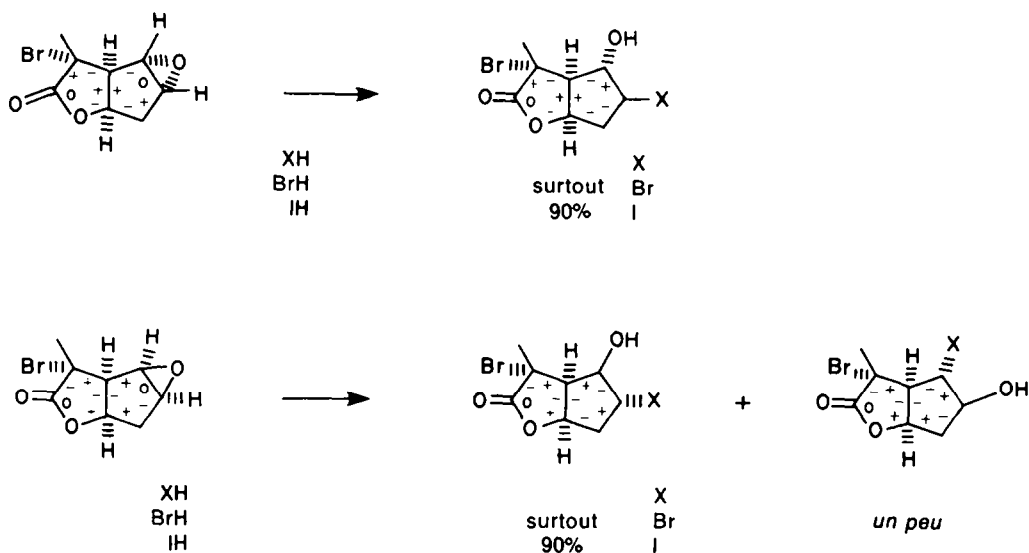


Fig. 12.

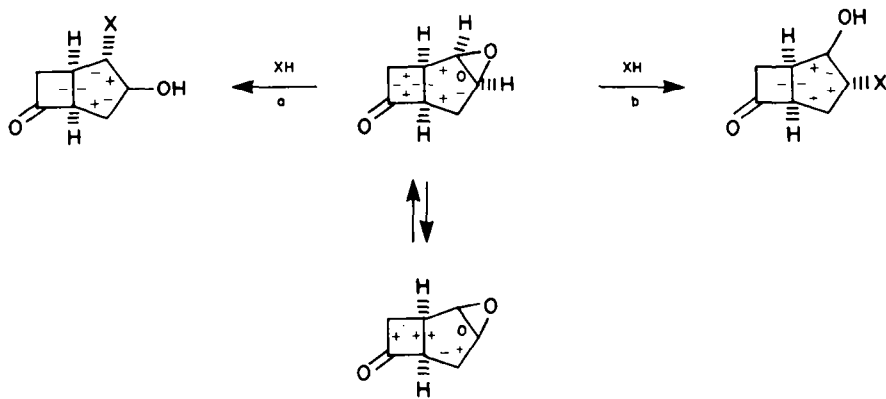


Fig. 13.

régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde correspond surtout à la voie a (80%) avec une participation non négligeable de la voie b (20%).

Dans ces exemples, l'addition d'anions sur l'époxyde a lieu du côté convexe de la molécule, le plus dégagé stériquement. Dans le cas de l'époxyde isomère de celui de la Fig. 13, l'attaque des anions doit avoir lieu du côté concave de la molécule et l'addition d'anion sur la position voisine de la jonction des cycles doit être stériquement gênée. Dans ces conditions le facteur stérique peut devenir prépondérant et l'addition peut avoir lieu principalement ou exclusivement sur le carbone de l'époxyde le plus éloigné de la jonction des cycles.

Le raisonnement précédent est encore valable si l'on remplace le méthylène de la cyclobutanone de la Fig. 13 par un reste méthylamino: le groupe amide ainsi obtenu (Fig. 14) aplatit le cycle carré. Dans ces conditions, on doit s'attendre à ce que l'attaque de l'époxyde *cis* par un anion sur la face convexe ait lieu exclusivement selon la voie a de la Fig. 14, comme cela a été observé expérimentalement.<sup>26a</sup> Par contre, pour l'époxyde isomère *trans*, l'addition du nucléophile sur la face concave a lieu, essentiellement pour des raisons stériques, selon la voie b.

Réciproquement, l'époxydation par les peracides<sup>26b</sup> ou la formation d'intermédiaires polarisés à trois chaînons sur la double liaison du cyclopentène de la Fig. 15, s'effectue de manière très stéréosélective du côté des hydrogènes angulaires et l'ouverture de l'ion bromonium (Fig. 15, X = Br) par les anions a lieu, très régiosélectivement, dans le sens attendu.<sup>26b</sup>

De manière générale, la régiosélectivité de l'addition des éléments d'un réactif dissymétrique XY, dont le cation X<sup>+</sup> est capable de donner un intermédiaire polarisé à trois chaînons, sur les oléfines correspondant aux composés bicycliques précédents, peut aussi être interprétée ou prévue.

Ainsi l'addition de brome en acide acétique<sup>23</sup> ou de N-bromo-acétamide en acétone aqueuse<sup>27</sup> sur la double liaison de la bicyclo[3.2.0]-hepten-2-one-6 de la Fig. 16 fournit très régiosélectivement l'acétate de bromhydrine ou la bromhydrine correspondant à l'ouverture de l'ion bromonium intermédiaire sur la position 3. C'est la régiosélectivité inverse de celle de la Fig. 13 mais, dans l'exemple de la Fig. 16, l'ion bromonium intermédiaire ne peut être attaqué par l'anion que du côté concave de la molécule et, du coup, la voie principale d'addition correspond à la position 3 la plus dégagée stériquement. Il

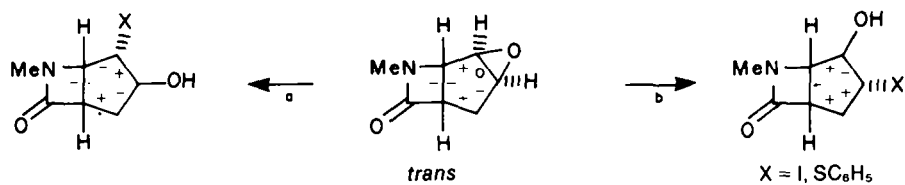
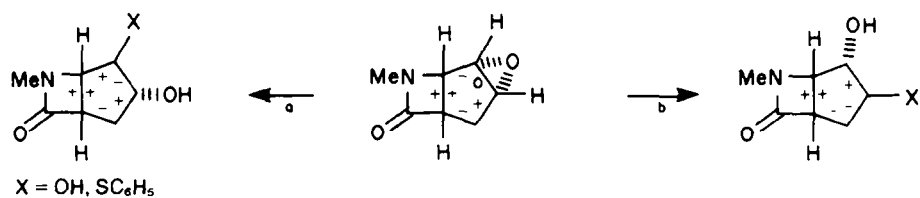


Fig. 14.

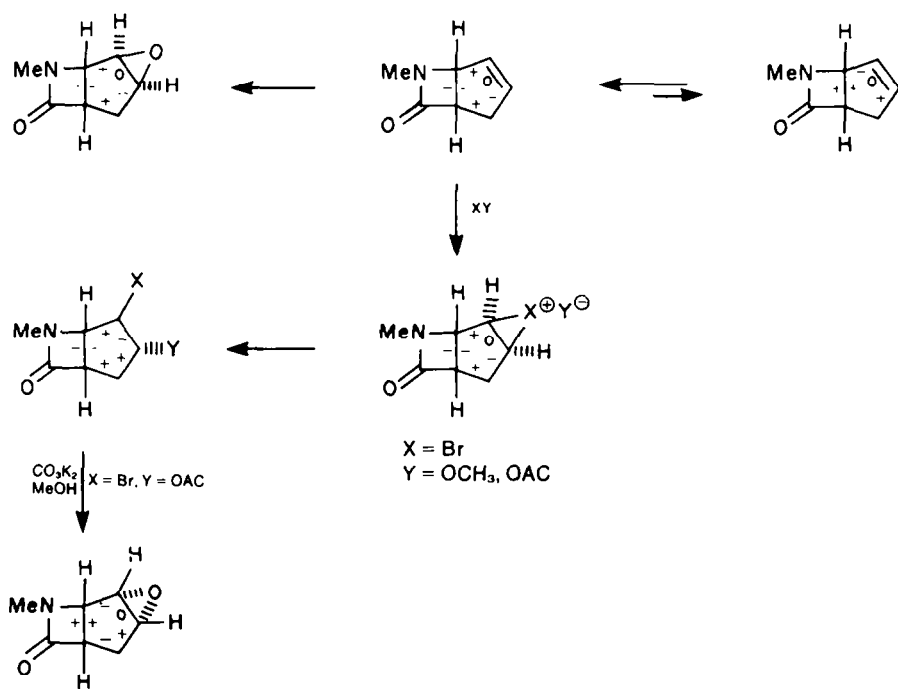


Fig. 15.

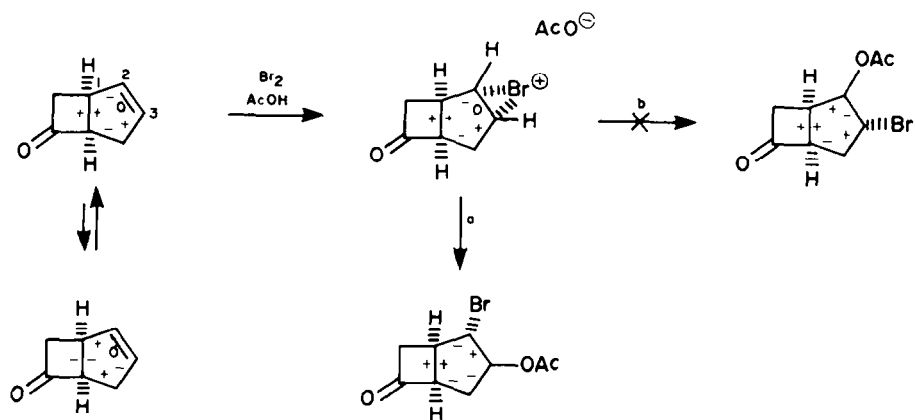


Fig. 16.

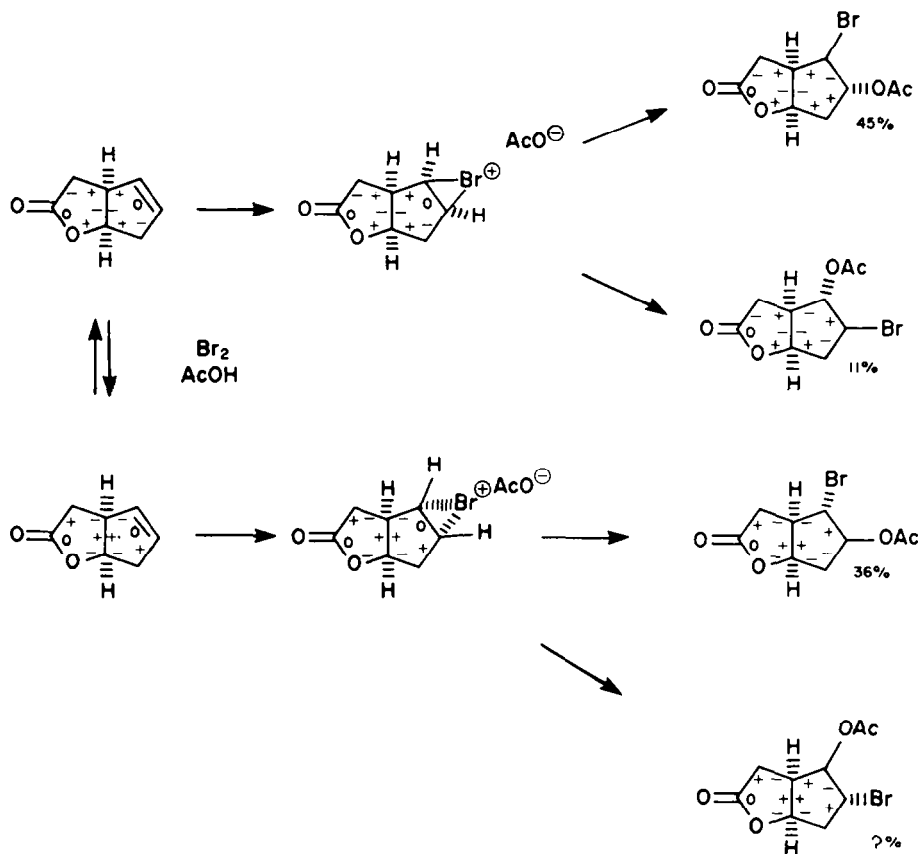


Fig. 17.

existe, donc, un équilibre subtil entre les facteurs stériques et ceux de compatibilité de déformations à la jonction des cycles, avec une influence qui est, souvent déterminante, des facteurs stériques (ou polaires).

Dans le cas de deux cycles pentagonaux à fusion *cis* des cycles il faut envisager les diverses formes possibles et tenir compte des effets polaires et stériques, comme dans le cas de la Fig. 17.<sup>23</sup> L'addition du cation  $\text{Br}^+$  est stéréospécifique sur chaque forme enveloppe du cyclopentène<sup>18</sup> et l'ouverture de l'ion bromonium a lieu sélectivement dans le sens que fait prévoir une meilleure compatibilité des déformations à la jonction des cycles et une moindre gêne stérique à l'approche de l'anion à l'arrière de la liaison à déplacer. La formation préférentielle de l'ion bromonium sur la face concave de la molécule (à l'intérieur de la pliure des deux cycles), dans l'exemple de la Fig. 17 pourrait résulter de la stabilisation de la forme enveloppe correspondante du cyclopentène, stabilisation apportée par l'orientation équatoriale de la chaîne acétique de la lactone cyclique. L'addition a lieu du côté convexe, stériquement favorable, pour l'autre forme enveloppe du cyclopentène où la chaîne acétique de la lactone a l'orientation axiale mais cette orientation de la chaîne destabilise cette enveloppe par rapport à celle où la chaîne est équatoriale. Les facteurs conformationnels et stériques sont opposés pour l'exemple de la Fig. 17. Lorsque ces deux facteurs agissent dans le même sens, comme dans le cas du composé isomère de la Fig. 18, où la double liaison occupe la position isomère de celle de la Fig. 17, on observe une régiosélectivité élevée de l'addition d'acide

hypobromeux<sup>28</sup> correspondant à une attaque de l'ion bromonium stériquement favorable, sur la face convexe de la forme enveloppe la plus stable, avec la chaîne acétique dans l'orientation équatoriale. L'attaque de l'anion a lieu par contre sur la face concave, ce qui augmente la régiosélectivité.

Il a paru intéressant de comparer l'addition, sur la double liaison d'hydrindène (Fig. 19) et d'octaline (Fig. 20), de réactifs dissymétriques XY capables de donner des intermédiaires polarisés transitoires à trois chaînons. La Fig. 19 est comparable, pour l'ouverture du cycle à trois chaînons, à la Fig. 10. Sur chaque forme enveloppe de cyclopentène l'addition d'ion  $\text{X}^+$  est stéréospécifique.<sup>18</sup> Compte tenu des facteurs stériques (addition plus favorable sur la face convexe que sur la face concave) et des compatibilités de déformations à la jonction des cycles, on peut prévoir que la voie d sera prépondérante, avec, éventuellement, une faible contribution de la voie c. L'addition sur l'octaline de la Fig. 20 paraît plus complexe car il y a quatre formes 1,2-diplanaires réactives et huit conformères conduisant aux quatre isomères possibles. Là encore les considérations stériques (addition généralement préférentielle sur la face convexe et les compatibilités de déformations à la jonction des cycles favorisant, le plus souvent, les états de transition préchaînés plutôt que les alternatives "pré twist", permettent d'éliminer une partie des voies indiquées sur le Fig. 20 et de prévoir une régiosélectivité d'addition. La voie e devrait correspondre au produit principal de la réaction avec des contributions possibles des voies c et a.

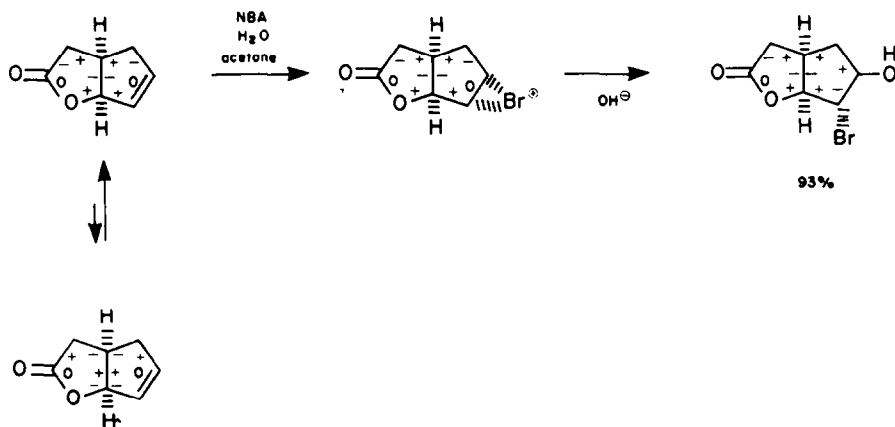


Fig. 18.

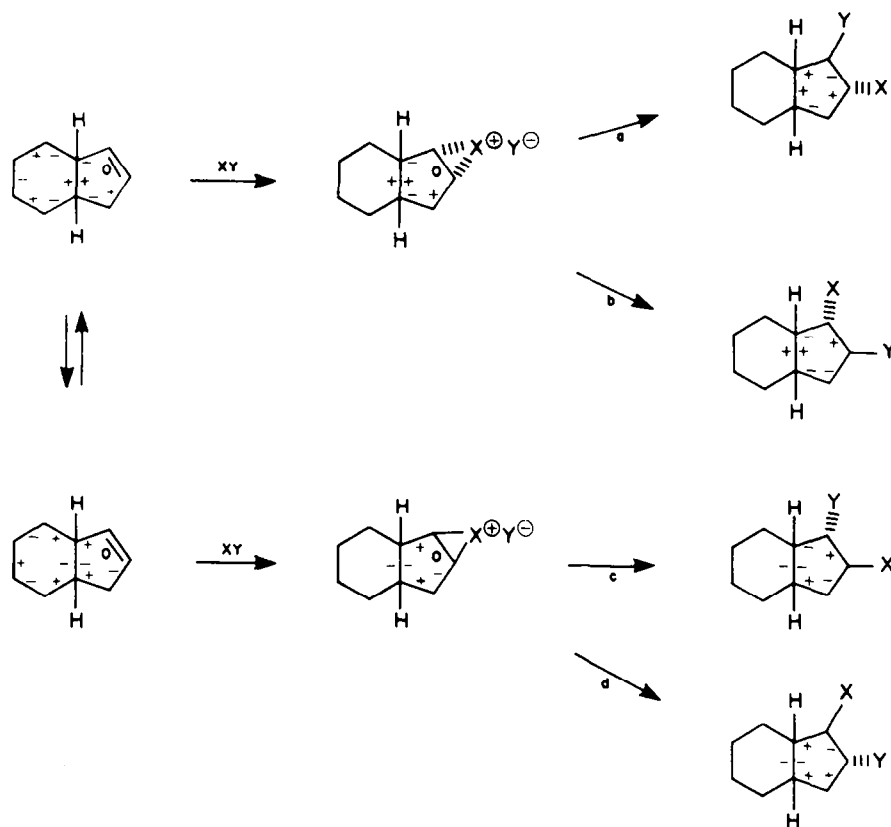


Fig. 19.

L'époxydation et la fixation de l'acide hypobromeux sur la double liaison de l'octaline de la Fig. 21<sup>29</sup> sont conformes aux prévisions implicites dans la Fig. 20 et il en est de même pour l'ouverture régiosélective de l'époxyde par le méthylate de sodium dans le méthanol. L'interprétation de ces résultats ne pose pas de difficultés.

L'addition de l'hypobromite de méthyle sur la double liaison de l'octaline fournit principalement le dérivé attendu correspondant à la voie e de la Fig. 20 (X = Br, Y = OMe) mais il se formerait également dans la réaction une petite quantité de l'isomère correspondant à la voie a.

#### Ouverture régiosélective d'époxydes de composés monocycliques

L'interprétation donnée dans ce qui précède pour la régiosélectivité de l'ouverture de composés bicycliques est-elle générale et peut-elle être étendue au cas des composés monocycliques? Nous le pensons car dans le cas de ces dérivés les effets stériques, notamment, les interactions gauches<sup>30</sup> les effets polaires, etc. dépendent des conformations et de l'orientation des substituants. Néanmoins, dans le cas de composés monocycliques conformationnellement mobiles, l'interprétation de la régiosélectivité d'ouverture d'époxydes peut être assez délicate, compte tenu de tous les facteurs qui doivent

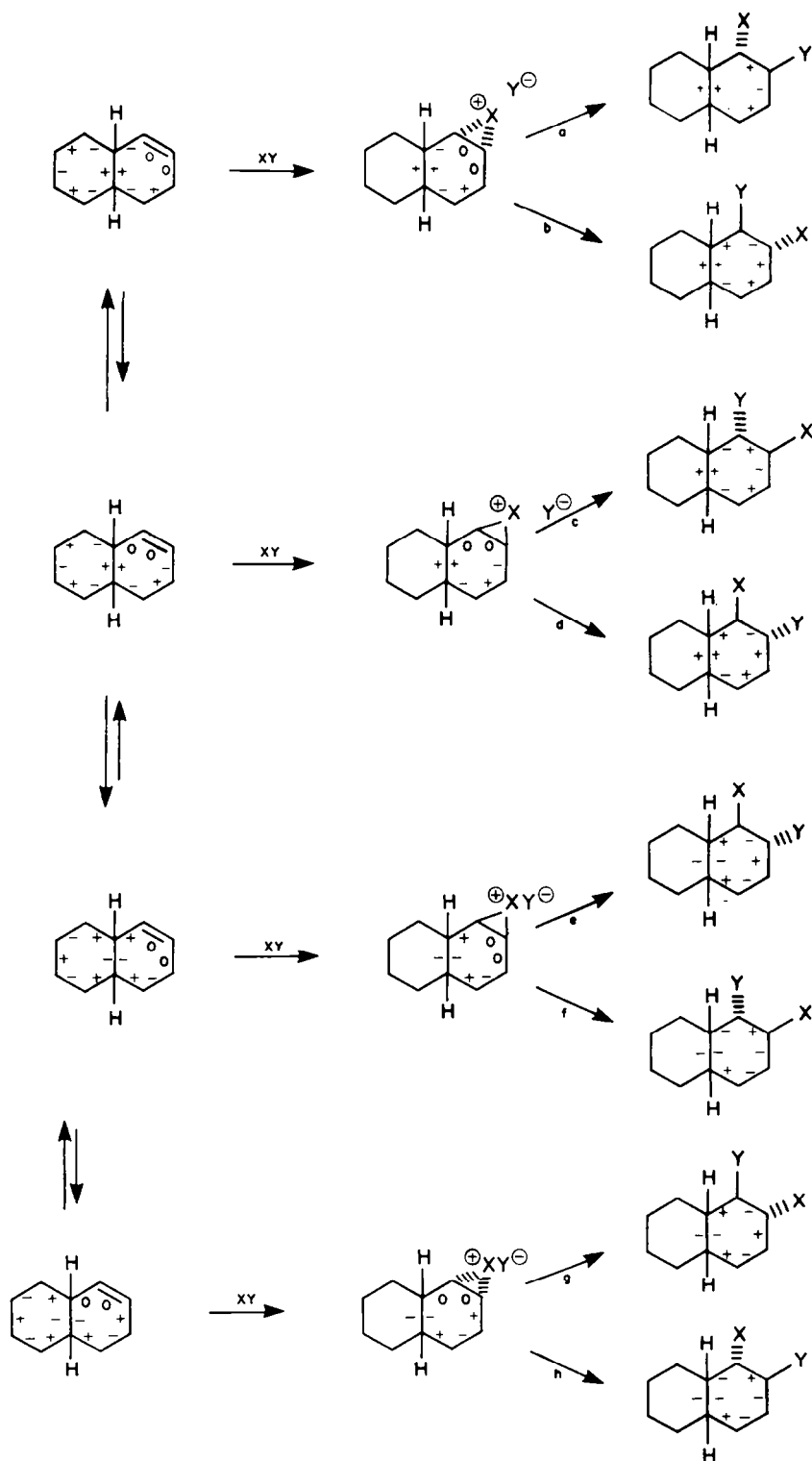


Fig. 20.

être pris en compte et dont l'importance doit être évaluée (effets stériques, électroniques, polaires, conformationnels, etc.). Souvent une régiosélectivité notable peut résulter d'effets stériques ou d'effets polaires ou du mélange de ces effets, comme le montre la Fig. 22.<sup>31</sup>

Dans la réduction des époxydes isomères de 3-méthylcyclopentènes de la Fig. 22, de simples con-

sidérations stériques et électroniques permettent d'interpréter les résultats (Fig. 23). En particulier l'attaque  $S_N2$  de l'époxyde *trans* par l'aluminohydrure de lithium, dans l'axe de la liaison à déplacer, doit être plus gênée sur la position 2 que sur la position 1, en raison des interactions stériques plus fortes dans l'état de transition correspondant (voir Fig. 23).

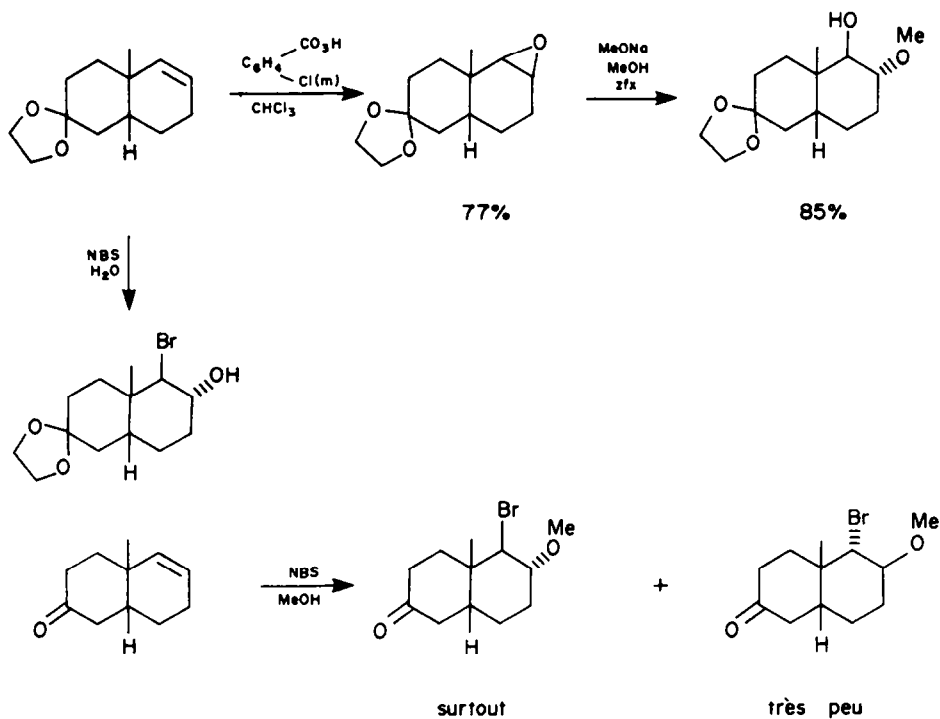


Fig. 21.

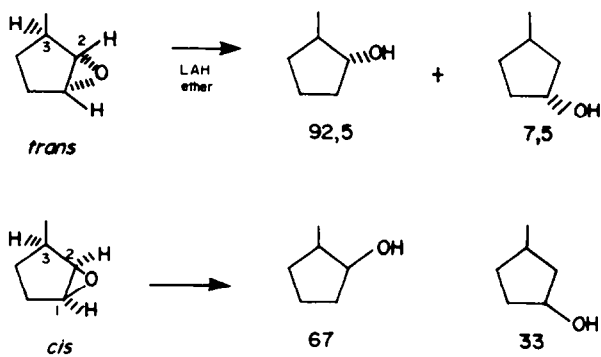


Fig. 22.

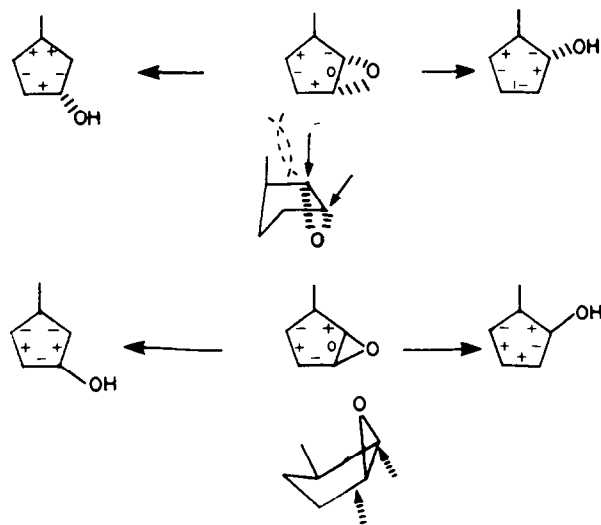


Fig. 23.

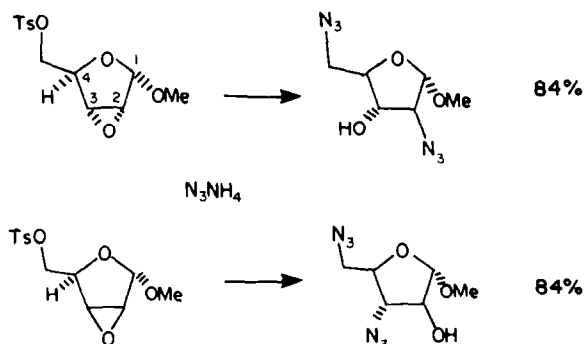


Fig. 24.

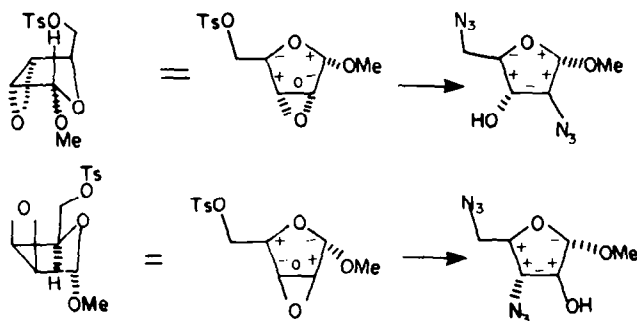


Fig. 25.

La régiosélectivité d'ouverture de l'époxyde plus prononcée dans le cas du composé *trans* que du composé *cis* pourrait ainsi trouver une explication.

Des effets polaires, plus ou moins accompagnés d'effets stériques peuvent aussi induire une régiosélectivité élevée, comme dans les exemples des époxydes isomères de la Fig. 24,<sup>32</sup> dont l'interprétation est donnée sur la Fig. 25. Compte tenu de nos hypothèses et des résultats expérimentaux de la Fig. 22 il paraît normal que l'époxyde *trans* par rapport au groupe en 4 conduise à l'addition sur le carbone 2, le méthoxyle anomérique équatorial sur la forme réactive ne devant pas avoir d'influence notable sur le cours stérique de la réaction. En revanche, dans le cas de l'époxyde isomère *cis* relativement au groupe en 4 (dont le méthoxyle anomérique est axial sur la forme réactive), le résultat observé correspond à un mélange d'effets polaires et stériques où l'effet polaire paraît jouer un rôle dominant.

#### CONCLUSION

La possibilité d'analyser en détail les changements conformationnels lors de l'ouverture des époxydes cycliques permettra de mieux quantifier les facteurs responsables de la régiosélectivité et d'arriver aussi à une meilleure connaissance des effets polaires dont l'évaluation reste encore maintenant difficile.

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>S. J. Angyal, *Chem. & Ind. (London)* 1230 (1954); <sup>b</sup>J. G. Buchanan et H. Z. Sable, dans *Selective Organic Transformations* (Edited by B. S. Thyagarajan), Vol. 2, p. 1. Wiley Interscience, New York (1972); <sup>d</sup>D. N. Kirk, *Chem. & Ind. (London)* 109 (1973).
- <sup>2</sup>Toutefois pour la régiosélectivité de l'ouverture d'époxydes de composés polycycliques le facteur particulièrement important, de compatibilité des déformations à la jonction de deux cycles ne paraît pas avoir été pris en compte jusqu'à présent.
- <sup>3</sup>J. P. Girard, J. P. Vidal, R. Granger, J. C. Rossi et J. P. Chapat, *Tetrahedron Letters* 943 (1974).
- <sup>4</sup>P. Kok, P. J. de Clercq et M. E. Vandewalle, *J. Org. Chem.* **44**, 4553 (1979).
- <sup>5</sup>R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry* (Edited by E. L. Eliel et N. L. Allinger), Vol. 8, p. 159. Interscience, New York (1974).
- <sup>6</sup>E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).
- <sup>7</sup>E. Toromanoff, *Tetrahedron* **36**, 1971 (1980).
- <sup>8</sup>Ref. 5a, p. 205.
- <sup>9</sup>L. A. Paquette, *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, p. 10. Benjamin, New York (1968).
- <sup>10</sup>Ceci correspond au principe déjà explicité antérieurement de moindre déformation conformationnelle au cours d'une réaction.<sup>5b</sup>
- <sup>11</sup>Dans l'état fondamental il y a peu de différence entre l'énergie de la forme demi-chaise et celle de l'enveloppe du cyclopentane mais la substitution peut, évidemment, modifier les stabilités relatives de ces deux formes. On peut trouver une discussion de cette question dans la revue de B. Fuchs, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 10, p. 1. Wiley Interscience, New York (1978).
- <sup>12</sup>La forme la plus stable du cycloheptane serait la twist-chaise d'énergie plus faible que celle de la chaise d'environ 1,3 kcal/mol. d'après D. F. Bocian et H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2876 (1977).
- <sup>13</sup>A. S. Hallsworth et H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 4604 (1957); <sup>b</sup>Y. Tsuda, T. Sano et Y. Inubushi, *Tetrahedron* **26**, 751 (1970); <sup>c</sup>M. Adinolfi, G. Laonigro et L. Mangoni, *Gazz. Chim. Ital.* **104**, 309, 799 (1974).
- <sup>14</sup>Ref. 1b, p. 43 et seq.
- <sup>15</sup>D'autant plus que les déplacements de type S<sub>N</sub>2 sont certainement plus complexes que ce qui était admis jusqu'à présent. A ce sujet voir la pénétrante analyse apparemment de portée très générale, sur la nature des intermédiaires de réaction; W. P. Jencks, *Accounts Chem. Res.* **13**, 161 (1980).
- <sup>16</sup>Pour plus de détails on se reportera à la revue détaillée de R. Bucourt<sup>5a</sup> et aux publications originales correspondantes.



- <sup>16</sup>Les valeurs indiquées sur la Fig. 5 sont empruntées pour les formes remarquables du cyclopentane et du cyclohexane aux publications récentes de R. Bucourt<sup>5a</sup> et pour les formes remarquables du cycloheptane à des calculs récents<sup>11</sup> il faut insister sur le fait qu'il ne s'agit que de valeurs relatives. Ce qui est important c'est l'ordre de grandeur des différences entre les valeurs absolues des angles de torsion.
- <sup>17</sup>On peut se demander si les formes primaires finales du cyclopentane, du cyclohexane et du cycloheptane, dans lesquelles le groupe entrant et l'hydroxyle provenant de l'ouverture de l'époxyde ont une disposition *trans*-diaxiale, ne sont pas les seules qui devraient être prises en considération. En effet ce sont les seules qui satisfont à l'exigence de coplanéité des centres réagissant, exigence stéréoelectronique bien connue dans la formation des époxydes exigence valable également dans leur ouverture, si l'on tient compte du principe de réversibilité microscopique. P. D. Bartlett, *Organic Chemistry: An Advanced Treatise* (Edité par H. Gilman), Vol. 3, p. 9. Wiley, New York (1953). Toutefois la validité de ce principe d'ouverture *trans* diaxiale d'époxyde sur la forme primaire finale, reste à démontrer. Ce dernier principe correspondrait à la règle de Fürst-Plattner généralisée. A. Fürst et Pl. A. Plattner, *Int. Congr. Pure and Appl. Chem. 12th Congr. New York, 1951 Abstracts of Papers*, p. 405.
- <sup>18</sup>E. Toromanoff, *Tetrahedron* **35**, 893 (1979).
- <sup>19</sup>A. Casadevall, E. Casadevall et M. Mion, *Bull. Soc. Chim. France* 4498 (1968).
- <sup>20</sup>D'après les valeurs des angles de torsion, données par R. Bucourt<sup>5a</sup> pour la forme 1,2-diplanaire (deux petits angles de 31° adjacents aux dièdres nuls et deux angles de 61°) et le principe de compatibilité de déformation à la jonction des cycles.
- <sup>21</sup>E. J. Corey et R. Noyori, *Tetrahedron Letters* 311 (1970); E. J. Corey, K. C. Nicolaou et D. J. Beames, *Ibid.* 2439 (1974).
- <sup>22</sup>S. Mubarik Ali, C. B. Chapleo et S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin I* 126 (1979).
- <sup>23</sup>S. Mubarik Ali, N. M. Crossland, T. V. Lee, S. M. Roberts et R. F. Newton, *Ibid. Perkin I* 122 (1979).
- <sup>24</sup>Les angles de torsion du cyclobutane qui peut adopter une forme plane ou une forme plissée peuvent varier notablement. Pour une discussion de ce sujet voir R. M. Moriarty, *Topics in Stereochemistry* (Edited by E. L. Eliel et N. L. Allinger), Vol. 8, p. 271. Interscience, New York (1974).
- <sup>25</sup>R. J. Cave, C. C. Howard, G. Klinkert, R. F. Newton, D. P. Reynolds, A. H. Wadsworth et S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2954 (1979).
- <sup>26a</sup>J. M. Berge, S. M. Roberts, H. Suschitzky et J. E. G. Kemp, *Ibid. Perkin I* 690 (1980); <sup>b</sup>*J. Chem. Res. (S)* 255 (1978).
- <sup>27</sup>Z. Grudzinski et S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1767 (1975).
- <sup>28</sup>S. Ranganathan, D. Ranganathan et A. K. Mehrotra, *Tetrahedron Letters* 1215 (1975).
- <sup>29</sup>C. H. Heathcock, R. A. Badger et J. W. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4133 (1967).
- <sup>30</sup>R. Viani, J. Lapasset, J. P. Aycard et H. Bodot, *J. Org. Chem.* **44**, 899 (1979). L'analyse de ces auteurs est particulièrement éclairante.
- <sup>31</sup>R. A. Finnegan et P. J. Wepplo, *Tetrahedron* **28**, 4267 (1972).
- <sup>32</sup>F. M. Unger, R. Christian et P. Waldstätten, *Tetrahedron Letters* 4383 (1977).