

STEREOCHIMIE—LV†

ETUDE CINETIQUE DE L'HYDROCYANATION D'ENONES CYCLIQUES

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

Laboratoire de Chimie Organique (ERA 127), Université Pierre et Marie Curie, Tour 45, 4 place Jussieu, Paris 5e, France

et

P. CAYZERGUES

Laboratoire de Cinétique et Mécanismes de Réactions Organiques (ER 84), Université Pierre et Marie Curie, Tour 45, 4 place Jussieu, Paris 5e, France

(Received in France 4 April 1981)

Abstract—Kinetics of hydrocyanation of various enones are reported. The different behaviour of testosterone and 19-nor-testosterone towards hydrocyanation is explained by a slower partial rate factor on the α -face of testosterone.

L'hydrocyanation conjuguée des cétones α,β -éthyléniques a donné lieu à de nombreux travaux² quant à la stéréosélectivité de cette réaction. En revanche, les études d'ordre cinétique sont très peu nombreuses: dans les cinquante dernières années, seule la réactivité de Et_2AlCN a été examinée³ de ce point de vue. Ce réactif présente cependant l'inconvénient de réagir sous contrôle thermodynamique. Le présent travail rapporte des résultats cinétiques concernant le plus simple des réactifs d'hydrocyanation: le cyanure de potassium, qui est réputé opérer "sous contrôle essentiellement cinétique"² lorsqu'il est utilisé dans une solution diméthylformamide-eau et en présence de chlorure d'ammonium dont la fonction est de maintenir constant le pH du milieu réactionnel.

ETUDE CINETIQUE

Dans nos conditions expérimentales (*vide infra*) une constante de vitesse de pseudo-premier ordre a été observée. L'équation de vitesse suivante est celle qui rend le mieux compte des résultats cinétiques:

$$\begin{aligned}v &= \frac{d[\text{CC}]}{dt} = -\frac{d([\text{E}] + [\text{CH}])}{dt} = k_{ap}[\text{E}] \\ &= -(1 + K_{ap})\frac{d[\text{E}]}{dt} = k_{ap}[\text{E}]\end{aligned}$$

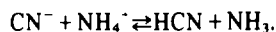
[E], [CH] et [CC] représentent respectivement les concentrations de l'énone mesurable, de la cyanhydrine (produite par la réaction (1) avec une constante d'équilibre K) et de la cyanocétone (produite par la réaction (2) avec une constante de vitesse bimoléculaire k); K_{ap} et k_{ap} sont respectivement égaux à $K[\text{CN}^-]$ et à $k[\text{CN}^-]$.



Cette expression de la loi de vitesse est donc en parfait accord avec la théorie de Nagata² concernant la dualité de la réaction d'hydrocyanation: l'addition 1-2 est un équilibre rapide alors que l'addition 1-4 constitue l'étape déterminant la vitesse globale.

Le fait que la vitesse paraisse être d'ordre zéro par rapport à l'anion cyanure peut s'expliquer par la présence de deux équilibres rapides qui maintiennent constante la concentration en CN^- :

La réaction entre les ions cyanure et ammonium



Dans l'eau, cet équilibre a une constante voisine de l'unité (les $\text{p}K_a$ de HCN et NH_4^+ sont respectivement⁴ de 9.31 et 9.25); dans le DMF cependant, l'anion cyanure est beaucoup moins solvaté que dans l'eau⁵ et cet équilibre est alors déplacé vers la droite.

Cet effet de solvant sur la position des équilibres acide-base a déjà été illustré par de nombreux exemples.⁶

Ce phénomène rend compte de l'observation suivante: la réaction d'hydrocyanation est étudiée ici avec des proportions molaires relatives en $\text{KCN-NH}_4\text{Cl}$ -énone égales à 2:1.5:1; or dès que KCN et NH_4Cl sont en quantité équimolaire (2:2 ou 1:1 par rapport à l'énone) l'hydrocyanation de la cholestène-2 one-1 ne s'observe pas. Cela correspond bien à un fort déplacement de l'équilibre précédent vers la formation de HCN dans le système DMF-eau (9:1, v/v) et à une réactivité très faible² de HCN par rapport à CN^- .

L'équilibre bien connu entre paires d'ions et ions libres⁷

Ces derniers sont généralement considérés comme les plus réactifs:



Il a déjà démontré^{8,9} qu'une solution 0.03 M de cyanure de potassium dans le DMF est presque entièrement à l'état de paires d'ions.

† Article précédent dans cette série: Réf 1.

Ce second équilibre permet d'expliquer la quasi-identité des vitesses de réaction pour l'hydrocyanation de la cholestène-2 one-1 lorsque varie la nature du cyanure alcalin (toutes choses égales par ailleurs):

$$\text{KCN: } k_{ap} = 3.95 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

$$\text{NaCN: } k_{ap} = 3.72 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

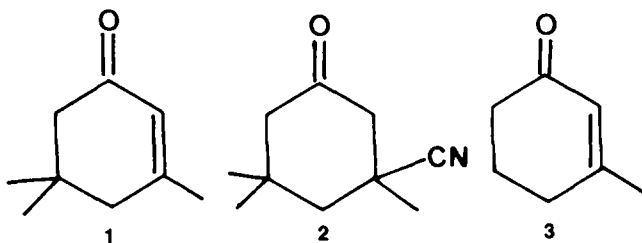
Les cyanures de sodium et de potassium n'ont pas, dans ce milieu, la même aptitude à se trouver sous la forme ionisée⁹ mais, étant donné que seule est mesurée une constante de vitesse apparente (qui ne tient pas compte de la concentration effective en ion CN^-) il est normal d'observer une réactivité sensiblement égale avec ces deux cyanures.

ETUDE CONJOINTE DE LA STEREOCHIMIE ET DE LA VITESSE

Cet outil cinétique, très simple d'emploi, permet de revoir sous un éclairage nouveau un certain nombre de données stéréochimiques. Deux exemples particulièrement significatifs seront exposés ici.

Hydrocyanation comparée de la méthyl-3 cyclohexène-2 one et de l'isophorone

L'action du cyanure de potassium sur l'isophorone 1 conduit à la β -cyanocétone 2 où le groupe cyano occupe une position axiale.¹⁰



Cette configuration correspond bien à celle que prévoit le contrôle stéréoelectronique^{11,12} conduisant à la formation d'un état de transition pré-chaîse (Fig 1). Le produit 2 étant cependant conformationnellement mobile peut ne résulter que d'un contrôle thermodynamique de la réaction.

Le contrôle stéréoelectronique n'est donc pas apparent sur la seule base d'un examen stéréochimique.

Ce contrôle se manifeste clairement, en revanche, lorsqu'on examine les vitesses d'hydrocyanation de l'isophorone 1 et de la méthylcyclohexénone 3:

$$1: k_{ap} = 0.26 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}.$$

$$3: k_{ap} = 1.00 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}.$$

La différence de réactivité entre les énonés 1 et 3 rend bien compte du fait que le contrôle stéréoelectronique implique que l'entrée de CN^- se fasse par la face la plus encombrée de l'isophorone 1 (Fig. 1).

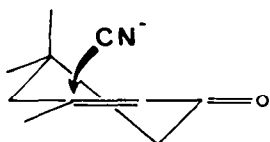


Fig. 1. Attaque axiale du cyanure conduisant à un état de transition pré-chaîse.

La différence des énergies libres d'activation (à 121°) est de 1.1 kcal mol⁻¹, ce qui est un ordre de grandeur convenable pour une interaction 1-3 diaxiale entre les groupes méthyle et cyano.

Hydrocyanation comparée de la testostérone et de son dérivé 19-nor

La testostérone ($R=\text{CH}_3$) et la 19-nor-testostérone ($R=\text{H}$) ne présentent pas la même stéréosélectivité lors de l'hydrocyanation sous contrôle cinétique¹³ (Fig 2). L'attaque par la face β est plus favorisée avec la testostérone qu'avec le dérivé 19-nor.

Ce résultat qui pourrait formellement sembler être la conséquence de quelque "attraction stérique" ne peut être expliqué par une différence de conformations entre les énonés. Il a en effet été montré¹⁴ que le conformère dont la jonction entre les cycles A et B est de nature *quasi-cis* est d'énergie plus élevée que le conformère *quasi-trans*, dans les deux cas. Leur différence d'énergie est de 2.7 kcal mol⁻¹ dans le cas de la testostérone alors qu'elle n'est que de 1.0 pour son dérivé 19-nor. Si l'on ne raisonne donc que sur les conformations des réactifs, indépendamment de l'intervention éventuelle du principe de Curtin-Hammett, le contrôle stéréoelectronique¹⁵ par les angles de torsion (Fig 3) devrait conduire au résultat opposé: la conformation *quasi-cis* conduit préférentiellement à une jonction *cis* par une attaque β .

Les données cinétiques montrent qu'en fait la plus

grande proportion d'attaque β pour la testostérone résulte non pas d'une vitesse d'attaque supérieure sur cette face (par comparaison avec la 19-nor-testostérone) mais d'une vitesse moindre pour l'attaque sur la face α .

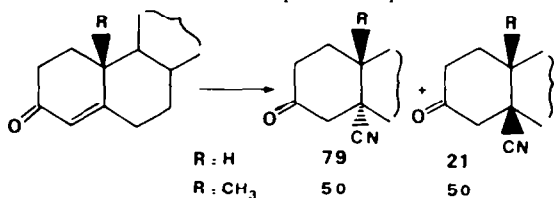


Fig. 2. Pourcentages de produits *cis* et *trans* lors de l'hydrocyanation sous contrôle cinétique de la testostérone ($R=\text{CH}_3$) et de la 19-nor-testostérone ($R=\text{H}$).

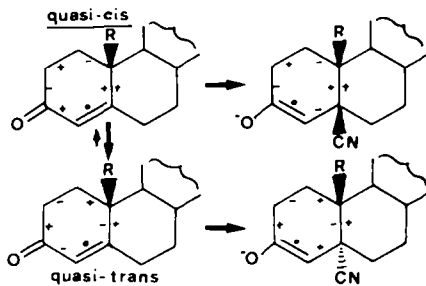


Fig. 3. Contrôle stéréoelectronique par les angles de torsion sur des conformères *quasi-cis* et *quasi-trans*.

Les vitesses absolues sont les suivantes:

$$R = \text{CH}_3: k_{ap} = 1.49 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

$$R = \text{H}: k_{ap} = 9.62 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

Ces valeurs permettent de connaître les vitesses partielles d'attaque sur chaque face pour les deux énonés (Fig 4).

La différence d'encombrement stérique sur la face β se manifeste bien par un ralentissement de l'attaque sur cette face pour la testostérone (0.75/2.02). La grande différence de vitesse observée pour l'attaque sur la face α (0.75/7.6) peut s'expliquer par la formation de deux interactions gauche entre le méthyle angulaire et les liaisons C₄-C₅ et C₅-C₆ (Fig 5).

Cette interprétation suppose un état de transition proche des produits (contrôle par le développement des produits). Cette nature de l'état de transition est la plus probable pour deux raisons: (a) il existe d'excellentes corrélations¹ entre la stéréosélectivité de cette réaction et le contrôle stéréoelectronique; (b) sur la coordonnée réactionnelle, l'état de transition est proche d'un intermédiaire instable (l'anion cyanoénolate) qui lui est postérieur: cela correspond à l'énoncé originel du postulat de Hammond¹⁶ qui ne peut être contesté dans cette forme-là.¹⁷

La différence énergétique entre les états de transition pour l'attaque sur la face α pour les deux stéroïdes

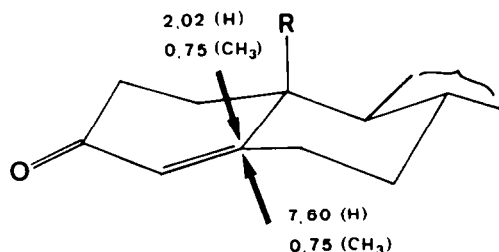


Fig. 4. Vitesses partielles d'attaque sur la face α et sur la face β .

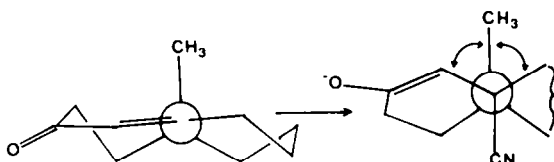


Fig. 5. Interactions gauche apparaissant lors de l'hydrocyanation sur la face α de la testostérone.

est approximativement de 1.8 kcal mol⁻¹; cette valeur a un ordre de grandeur satisfaisant pour l'interaction postulée.

Ainsi l'anomalie apparente présentée par la testostérone et la 19-nor-testostérone peut être expliquée par des considérations cinétiques simples.

PARTIE EXPERIMENTALE

La testostérone, la 19-nor-testostérone et l'isophorone sont des composés commerciaux (Fluka). La cholestène-2 one-1 et la méthyl-3 cyclohexène-2 one ont été synthétisées respectivement selon Johnson et Crosby¹⁸ et selon Marvel et Levesque.¹⁹

Les mesures cinétiques ont été faites dans les conditions expérimentales suivantes: proportion des réactifs: KCN-NH₄Cl-énone = 2:1.5:1; concentration de l'énone: 0.011 mol L⁻¹; température: 121° (reflux); solvant: DMF-H₂O (9:1, v/v).

L'avancement de la réaction est suivi par spectroscopie UV (Beckmann DK 2A) sur des échantillons prélevés et traités de façon habituelle (extraction à l'éther, lavages à l'eau et séchage sur sulfate de sodium).

Les droites obtenues par la corrélation entre Log [E] et t sont traitées par la méthode des moindres carrés; les coefficients de corrélations sont toujours supérieurs à 0.99.

REFERENCES

1. C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Tetrahedron* **37**, 909 (1981).
2. W. Nagata et M. Yoshioka, Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds, dans *Organic Reactions*, Vol. 25, p. 255. Wiley, New York (1977).
3. W. Nagata, M. Yoshioka et M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4644 (1972).
4. A. J. Gordon et R. A. Ford, *The Chemist's Companion*, p. 58. Wiley, New York (1972).
5. A. J. Parker, *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969).
6. C. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, p. 53. Verlag Chemie, Weinheim (1979).
7. F. Guibe et G. Bram, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 933 (1975).
8. A. Loupy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2662 (1975).
9. A. Loupy et J. Corset, *J. Sol. Chem.* **5**, 817 (1976).
10. C. Agami, A. Kazakos, J. Levisalles et A. Sevin, *Tetrahedron* **36**, 2977 (1980).
11. E. J. Corey et R. A. Snee, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6269 (1956).
12. E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 708 (1962).
13. W. Nagata, M. Yoshioka et M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4654 (1972).
14. R. Bucourt, N. C. Cohen et G. Lemoine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 903 (1975).
15. E. Toromanoff, *Tetrahedron* **36**, 2809 (1980).
16. G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 334 (1955).
17. D. Farcasiu, *J. Chem. Educ.* **52**, 76 (1975).
18. H. E. Johnson et D. G. Crosby, *J. Org. Chem.* **27**, 2205 (1962).
19. C. S. Marvel et C. L. Levesque, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 280 (1938).