

STÉRÉOCHIMIE—LVI¹

INFLUENCE DES PARAMÈTRES STRUCTURAUX SUR LA VITESSE DE L'ADDITION CONJUGUÉE DE L'ANION CYANURE SUR LES ÉNONES

C. AGAMI*, M. FADLALLAH, C. PUCHOT et T. RIZK

Laboratoire de Chimie Organique (ERA 127), Université Pierre et Marie Curie, Tour 45, 4 place Jussieu,
 75005 Paris, France

(Received in France 29 June 1981)

Abstract—Kinetics of the conjugate hydrocyanation of various steroidal enones show the following main results. (1) A Me group located in the α or the β position lowers the reaction rate, this lowering is due to steric interactions in the transition state. (2) A Δ^1 double bond is much more reactive than a Δ^2 one, in the case of a *trans* A/B ring junction. (3) There is a reverse of the *cis/trans* reactivity according to the position of the double bond. These two latter points can be explained by conformational considerations.

L'addition d'un anion cyanure en β d'une cétone α - β éthylénique² fait partie, avec les condensations de Michaël³ et les additions conjuguées d'organométalliques⁴ auxquelles elle est souvent comparée, du groupe des réactions⁵ qui permettent la création d'une liaison carbone-carbone par attaque nucléophile sur une double liaison éthylénique activée. L'ensemble de ces réactions, dont la grande importance en synthèse est bien connue,⁶ est encore relativement peu étudié du point de vue cinétique; il est significatif que la première publication⁷ qui traite des vitesses absolues de l'addition des cuprates sur les énonés date seulement de 1981.

Dans une publication précédente,¹ nous avons décrit une méthode cinétique d'étude de la réaction d'hydrocyanation 1-4 qui nous permet de rapporter, dans le présent travail, un examen systématique de la réactivité des énonés cycliques soumises à cette réaction.

(a) Présence d'un méthyle sur la double liaison éthylénique

La présence d'un groupement méthyle en C-3 dans la méthyl-3 cholestène-2 one-1 2 provoque une diminution de la vitesse d'hydrocyanation d'un facteur 5.5 par rapport à la cholestène-2 one-1 1.

Il en va de même lorsqu'un méthyle se trouve non plus en β comme ci-dessus mais en α du carbonyle: il y a un ralentissement par un facteur 3 pour l'hydrocyanation de la méthyl-2 cholestène-1 one-3 6 par rapport à la cholestène-1 one-3 5.

Le ralentissement est beaucoup plus faible si on compare la cholestène-4 one-3 3 et son homologue méthylé en α 4. Dans ce dernier cas cependant, il faut tenir compte d'une gêne stérique particulière dans le composé 4: il s'agit du phénomène décrit par Malhotra et John-

RESULTATS

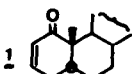
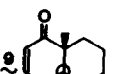
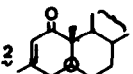
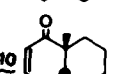
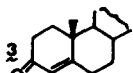
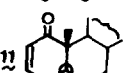
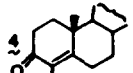
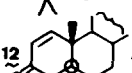
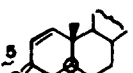
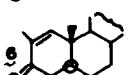
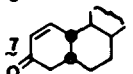
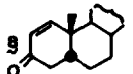
Exceptées l'énone 7 (acétoxy-17 β Δ^1 -19-norandrostérone) et les énonés 9 et 10 qui sont des octalones, tous les substrats étudiés appartiennent à la série cholestanique. Ils ont été choisis de façon à pouvoir considérer, grâce à des comparaisons deux à deux, l'influence sur la réactivité (a) d'un méthyle en β (1/2) ou en α (3/4 et 5/6) sur la double liaison éthylénique, (b) de la position en Δ^2 ou en Δ^1 (1/5) de cette double liaison, (c) de la nature *cis* ou *trans* de la jonction des cycles A et B (5/8 et 9/10), (d) de la présence de méthyles axiaux à proximité immédiate de la fonction énone (1/11, 5/7 et 5/12).

Les constantes de vitesses de pseudo premier ordre,¹ à 121° dans les mêmes conditions expérimentales que celles rapportées précédemment,¹ figurent dans le Tableau 1. On y constate une assez grande disparité entre les réactivités: la vitesse d'hydrocyanation de l'énone la plus réactive 7 est 470 fois plus grande que celle du composé 11, le plus inerte.

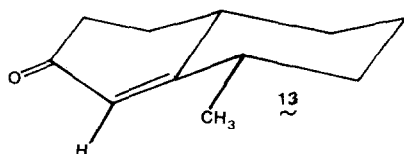
DISCUSSION

Les résultats précédents s'interprètent à l'aide de ce qui a été établi auparavant^{1,8} sur des bases purement stéréochimiques: (1) le produit cinétique de l'hydrocyanation provient d'une attaque axiale sur un cyclohexène en conformation demi-chaîse selon un contrôle stéréoelectronique,⁹ (2) l'état de transition de cette réaction est proche des produits.

Tableau 1. Constantes de vitesses ($10^4 k, s^{-1}$) à 121°

| | | | |
|---|------|---|------|
|  | 3,96 |  | 2,36 |
|  | 0,73 |  | 3,16 |
|  | 1,55 |  | 0,47 |
|  | 1,28 |  | 48,7 |
|  | 106 | | |
|  | 34,8 | | |
|  | 221 | | |
|  | 8,23 | | |

son¹⁰ comme la gêne A^(1,3) dans le composé 13:



Cette même interaction, qui se retrouve (en permutant les positions de l'hydrogène et du méthyle en C-4 et en C-6) dans l'énone 4, disparaît en grande partie à l'état de transition. La valeur de cette gêne, 1,4 kcal mol⁻¹,¹⁰ compense donc l'effet défavorable du groupe méthyle en α du carbonyle sur la vitesse de la réaction d'hydrocyanation. Par ailleurs, la double liaison en jonction de cycle permet l'obtention de conformations *quasi-cis* et *quasi-trans* qui peuvent influencer de façon différente sur la réactivité des composés 3 et 4.

Il est connu³ que la substitution par des groupes méthyles de la double liaison activée est un facteur qui diminue très nettement la réactivité de cette double liaison envers les attaques nucléophiles. Ainsi la vitesse d'addition^{7b} du diméthylcuprate de lithium sur la chalcone est 3,5 fois plus grande que celle de l'addition sur son dérivé méthylé en β . De même, l'anion du phénylacétonitrile¹¹ réagit plus lentement avec la méthyl-3 cyclohexène-2 one qu'avec la cyclohexénone. Dans l'addition de Michaël d'anions dérivés du fluorène sur des esters acryliques,¹² il a été rapporté que l'anion cyano-9 fluorényle réagit avec l'acrylate de méthyle 88 fois plus vite qu'avec le méthacrylate de méthyle et 146 fois plus vite qu'avec le crotonate de méthyle.

La raison de ces effets défavorables d'un groupe méthyle n'est certainement pas très claire.

Le ralentissement causé par un groupe méthyle en α ou en β n'est pas dû à une modification de la polarité du système éthylénique. Il a en effet été calculé¹³ (*ab initio* STO 3G) que la charge partielle en β sur la cyclohexénone, la méthyl-2 cyclohexène-2 one-1 et la méthyl-3 cyclohexène-3 one-1 est très faible et est semblable dans les trois cas: respectivement -0,039, -0,018 et +0,038.

L'explication la plus plausible pour cet effet semble être dans chaque cas de nature purement stérique.

Lorsque le méthyle est en β du carbonyle (2/1) il se trouve sur un carbone trigonal qui, à l'état de transition, se sera notablement pyramidalisé: les interactions entre ce groupe méthyle et les liaisons voisines seront alors plus prononcées que dans le composé de départ.

De façon analogue, lorsque le méthyle est en α du carbonyle (5/6 et dans une moindre mesure 3/4) il reste, durant la transformation, sur un carbone éthylénique (lors du passage énone/énolate) mais ses interactions vont croître avec les liaisons du carbone en β (ancienne liaison C-H et nouvelle liaison C-CN) qui s'est pyramidalisé à l'état de transition.

(b) Position de la double liaison éthylénique

Les cholesténones 1 et 5 diffèrent par la topologie de leur fonction énone. On constate que le stéroïde Δ^1 5 est 27 fois plus réactif que son isomère Δ^2 1.

Cette différence de réactivité s'explique essentiellement en considérant le déplacement de la double liaison lors du passage énone \rightarrow cyanoénolate (*cf.* Schéma 1).

Dans le cas du composé 1, il y a migration de la

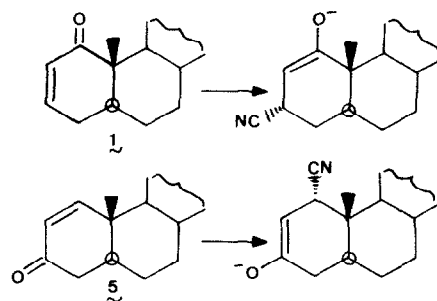
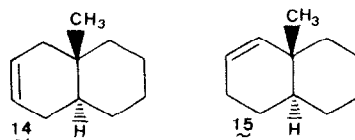


Schéma 1.

position Δ^2 à la position Δ^1 alors que la migration inverse a lieu à partir de l'énone 5.

Il est bien établi^{14,15} que dans le cas de cycles à jonction *trans* la position Δ^2 est favorisée par rapport aux autres. Ce phénomène rend bien compte du résultat observé ici, puisqu'il joue deux fois dans l'hydrocyanation de l'énone 5: déstabilisation du composé 5 par rapport à 1 et stabilisation de l'énolate résultant de 5 par rapport à celui qui provient de 1.

Un calcul conformationnel effectué sur les octalines 14 et 15 montre qu'en effet il y a une différence d'énergie de 0,7 kcal mol⁻¹ en faveur de la structure 14.



(c) Isomérisie cis/trans de la jonction des cycles

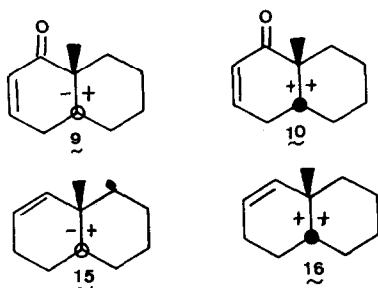
Dans la série des énonés du type des Δ^2 -stéroïdes, on constate que l'octalone *cis* 10 est plus réactive que son isomère *trans* 9. Un examen des modèles moléculaires de ces composés ne montre aucune différence sensible d'encombrement stérique sur leurs centres réactifs.

On trouve dans la littérature un certain nombre de résultats¹⁶ qui rapportent des différences de réactivité entre formes *cis* et *trans* pour diverses réactions mais non, à notre connaissance, pour des additions conjuguées. Il ne semblent pas que des explications claires aient été proposées pour expliquer ces phénomènes surprenants.

Ici encore, comme dans le cas des énonés 1 et 5, l'explication la plus simple repose sur la différence de position de la double liaison éthylénique entre celle qu'elle occupe dans le composé de départ et à l'état de transition (proche de l'énolate). On sait^{17,18} que la position Δ^1 est favorisée dans une structure *cis* alors que la position Δ^2 est favorisée dans une structure *trans*. Un calcul d'énergie conformationnelle montre que les molécules 9 et 10 ont des énergies qui diffèrent de 1,4 kcal mol⁻¹ en faveur de la forme *trans* Δ^2 9 alors que des deux composés 15 et 16 c'est la forme *cis* Δ^1 16 qui est plus stable de 1,2 kcal mol⁻¹.

Ces valeurs démontrent donc, quoique de façon très approchée, qu'en effet l'énergie d'activation pour une réaction qui implique le passage $\Delta^2 \rightarrow \Delta^1$ doit être moins élevée à partir d'une structure *cis* que d'une structure *trans*.

Conformément à ces considérations, on observe un phénomène opposé avec les énonés *cis* 8 et *trans* 5



qui montrent une réactivité très supérieure de la forme *trans*. Il s'agit ici en effet du passage $\Delta^1 \rightarrow \Delta^2$, inverse du précédent. Il faut cependant remarquer que, dans ce dernier exemple, l'environnement du centre réactif pour chacune des attaques (sur l'énone 5 et sur l'énone 8) est très différent sans qu'il soit possible de distinguer précisément les conséquences stériques qui en découlent.

(d) Méthyles axiaux à proximité de la fonction énone

L'acétoxy-17 β Δ^1 -19-norandrosténone 7 réagit 2.1 fois plus vite que son homologue comportant un groupe méthyle en position 19, la cholestène-1 one-3 5. La différence de substituants en position 17 entre ces deux substrats n'a pas d'influence sur cette comparaison qui porte sur une attaque éloignée de cette position; on remarque en outre que la cholestène-4 one-3 3 présente une constante de vitesse ($1.55 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) presque identique à celle qui a été rapportée¹ pour son homologue, la testostérone ($k = 1.49 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) qui diffère ici aussi par la substitution du carbone 17.

Cette différence de réactivité entre les énonés 5 et 7 n'est pas inattendue, étant donné ce qui a été dit plus haut sur l'augmentation des contraintes stériques lors de la pyramidalisation du carbone en β du carbonyle. Lorsqu'un groupe méthyle se trouve en γ (cas de l'énone 5) il apparaît des interactions entre les liaisons du carbone β et ce groupe méthyle à l'état de transition. L'attaque de l'anion cyanure se produisant par la face α ,⁸ conduisant à un produit cinétique à liaison C-CN axiale, le groupe méthyle 19, situé sur la face β , n'a pas un effet stérique direct sur cette attaque.

La diméthyl-4,4 cholestène-2 one-1 11 réagit 8.4 fois plus lentement que son homologue 1 dépourvu des méthyles en position γ . On retrouve ici le même effet que celui décrit ci-dessus mais il est en fait vraisemblable que cette différence de réactivité (qui correspond à une différence d'enthalpies libres d'activation de $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) provient essentiellement de l'interaction stérique entre le méthyle en 4β et le méthyle angulaire dans l'état de transition par rapport à celle qui existe dans l'énone 11. Le méthyle quasi-axial en 4β dans le composé de départ 11 ne doit, là aussi, guère gêner l'attaque de l'anion cyanure qui, à cause du contrôle stéréoelectronique⁹ attaque la double liaison éthylénique par la face α .

Le ralentissement observé avec la diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 12 par rapport à la cholestène-1 one-3 5, qui réagit 2.1 fois plus vite, est plus difficile à analyser. Là non plus, il n'y a pas d'interaction entre le méthyle axial en 4β et l'attaque de CN^- qui doit avoir lieu par la face α . Dans ce cas particulier cependant, il faut tenir compte dans l'énone de départ d'une très sévère interaction diaxiale entre le méthyle angulaire 19 et le méthyle axial en 4 qui rend peu vraisemblable une conformation

Tableau 2. Accroissement de l'énergie d'activation à 121° selon la position des groupes méthyles par rapport au carbonyle

| Position du groupe méthyle | $\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal.mol ⁻¹ | Enones comparées |
|----------------------------|---|------------------|
| α | 0,9 | 5 / 6 |
| β | 1,3 | 2 / 1 |
| γ | 0,6 | 5 / 7 |

demi-chaise du cycle A de 12; du fait de sa grande flexibilité (due au carbonyle et à la double liaison éthylénique) ce cycle peut facilement adopter une conformation gauche sur laquelle il est aléatoire de raisonner.

L'effet défavorable d'un groupe méthyle sur l'énergie d'activation de l'hydrocyanation se retrouve donc toujours mais il est variable selon sa position. Le Tableau 2 montre cette influence par comparaison de trois couples de substrats où cet effet n'est pas compliqué par d'autres paramètres structuraux.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les cétones éthyléniques suivantes ont été préparées selon des modes opératoires déjà décrits: cholestène-2 one-1 (5 α) 1,¹⁹ méthyl-3 cholestène-2 one-1 (5 α) 2,²⁰ cholestène-4 one-3 3,²¹ méthyl-4 cholestène-4 one-3 4,²² cholestène-1 one-3 (5 α) 5,²³ méthyl-2 cholestène-1 one-3 (5 α) 6,²⁴ acétoxy-17 β Δ^1 -19-norandrosténone 7,²⁵ méthyl-1 bicyclo[4.4.0] décène-3 one-2 *trans* 9,⁸ diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 (5 α) 12.³¹

Le protocole usuel d'isolement et de caractérisation des produits est décrit en détail dans un mémoire précédent.⁸ Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués.

Cholestène-1 one-3 (5 β) 8. La bromo-4 cholestanone-3 (5 β)²⁶ (0.50 g) est chauffée à reflux pendant 30 min dans une suspension de carbonate de calcium (0.45 g) dans du diméthylacétamide (6 ml). Après traitement usuel et chromatographie sur colonne de gel de silice (EP:E = 96:4), on isole l'énone 8 (0.090 g) F = 93° (Litt²⁷ F = 85–87°). RMN (CDCl_3): 6.83 d (J = 10 Hz), 5.83 d (J = 10 Hz).

Méthyl-1 bicyclo (4.4.0) décène-3 one-2 cis 10. Le méthyl-6 éthylénoxy-7,7 bicyclo [4.4.0] décanone-3 *cis*²⁸ est transformée (selon Wolff-Kishner) en méthyl-1 éthylénoxy-2,2 bicyclo [4.4.0] décanone *cis* qui, après déblocage du carbonyle en 2, est bromée pour conduire à la bromo-3 méthyl-1 bicyclo [4.4.0] décanone-2 *cis*. Ce dernier composé est traité ensuite par CO_3Ca dans le DMAC et livre alors l'énone *cis* 10. Le mode opératoire utilisé est le même que celui qui a déjà été décrit^{8b} pour l'isomère *trans*. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$. IR (CCl_4): 3035 (f), 1680 (FF). RMN (CDCl_3): 1.13 s, 5.80 m, 6.67 m.

Diméthyl-4,4 cholestène-2 one-1 (5 α) 11. Le diméthyl-4,4 cholestène-1 (5 α)²⁹ (1.2 g) en solution dans le tétrachlorure de carbone (7.5 ml) est traité par la solution standard³⁰ (14.5 ml) de chromate de *tert*obutyle en présence d'acide acétique (3.5 ml). Après chauffage à 80° pendant 45 min, on ajoute l'anhydride acétique (1.5 ml) et on poursuit le chauffage pendant 10 hr. On ajoute lentement, à 0°, une solution aqueuse (25 ml) d'acide oxalique (2.4 g) puis, à 10°, de l'acide oxalique cristallisé (2.4 g). Après 2 h d'agitation, le traitement habituel livre une huile qui est chromatographiée sur une colonne de gel de silice. On isole la diméthyl-4,4 cholestène-2 one-1 (5 α) 11 (0.420 g) (EP:E = 97:3) F = 82° (Litt³¹ F = 86–88°).

Etude cinétique. Le mode opératoire a été décrit dans un mémoire précédent.¹

Calculs conformationnels. Les calculs ont été réalisés par les Drs N. C. Cohen et G. Lemoine (Société Roussel-Uclaf, Romainville) selon la méthode Script.³²

Remerciements—Les auteurs remercient le Professeur J. Levisalles pour l'intérêt très constructif qu'il a porté à ce travail ainsi que les Drs T. Cohen (Pittsburg) et S. Wolfe (Kingston) pour de fructueuses discussions; ils remercient vivement les Drs N. C. Cohen et G. Lemoine (Romainville) pour les calculs d'énergies conformationnelles qu'ils ont bien voulu réaliser.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹C. Agami, P. Cayzergues, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Tetrahedron* **37**, 3723 (1981).
- ²W. Nagata et M. Yoshioka, *Organic Reactions* **25**, 255 (1977).
- ³E. D. Bergmann, D. Ginsburg et R. Pappo, *Ibid.* **10**, 179 (1959).
- ⁴G. H. Posner, *Ibid.* **19**, 1 (1972).
- ⁵J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Edn, p. 723. McGraw-Hill, New York (1977).
- ⁶J. Mathieu et J. Weill-Raynal, *Formation of C-C Bonds*, (a) p. 396, Vol. I; (b) pp. 152 et 231, Vol. II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975).
- ⁷S. R. Krauss et S. G. Smith, (a) *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 141 (1981), (b) Communication personnelle.
- ⁸C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Tetrahedron* **37**, 903, 909 (1981).
- ⁹E. Toromanoff, *Ibid.* **36**, 2809 (1980).
- ¹⁰S. K. Malhotra et F. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1149 (1968).
- ¹¹R. Sauvetre, M. C. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **34**, 2135 (1978).
- ¹²D. Bethell, C. S. Fairclough, R. J. E. Talbot et R. G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Perkin II* 55 (1976).
- ¹³J. M. Lefour et A. Loupy, Travaux inédits.
- ¹⁴E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2505 (1955).
- ¹⁵R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1262 (1963).
- ¹⁶*cf. inter alia* (a) W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1317 (1943); (b) W. Oppolzer, C. Fehr et J. Warneke, *Helv. Chem. Acta* **60**, 48 (1977); (c) W. Oppolzer et M. Petrziška, *Ibid.* **61**, 2755 (1978); (d) M. Galteri, P. H. Lewis, S. Middleton et L. E. Stock, *Aust. J. Chem.* **33**, 101 (1980).
- ¹⁷N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller et I. J. Tyminski, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5773 (1968).
- ¹⁸R. Bucourt, "The Torsion Angle Concept in Conformational Analysis" dans *Topics in Stereochemistry* (Edited by E. Eliel et N. L. Allinger) Vol. 8, p. 184. Interscience, New York (1974).
- ¹⁹H. E. Johnson et D. G. Crosby, *J. Org. Chem.* **27**, 2205 (1962).
- ²⁰B. Cocton et A. Crastes De Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2947 (1966).
- ²¹L. F. Fieser, *Organic Synthesis* **35**, 43 (1955).
- ²²J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones et P. C. Phillips, *J. Chem. Soc.* 753 (1957).
- ²³S. Julia, H. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1963).
- ²⁴C. Djerassi, N. Finch, R. C. Cookson et C. W. Bird, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5488 (1960).
- ²⁵R. Villoti, H. J. Ringold et C. Djerassi, *Ibid.* **82**, 5693 (1960).
- ²⁶C. W. Shoppee, A. B. Devine et R. E. Lack, *J. Chem. Soc.* 6458 (1965).
- ²⁷M. Rubin et B. H. Armbrrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4432 (1953).
- ²⁸G. Bauduin et Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **29**, 4225 (1973).
- ²⁹A. Lablache-Combié, J. Levisalles, J. P. Pete et H. Rudler, *Soc. Chim. Fr.* 1689 (1963).
- ³⁰G. J. Kent et E. S. Wallis, *J. Org. Chem.* **24**, 1235 (1959).
- ³¹P. François, A. Lablache-Combié et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2588 (1965).
- ³²N. C. Cohen, P. Colin et G. Lemoine, *Tetrahedron* **37**, 1711 (1981).