

STEREOCHIMIE—LVIII†

CONDENSATION DU CYANURE DE TRIMETHYLSIYLE SUR LES ENONES. CYANHYDRINES α , β -ETHYLENIQUES

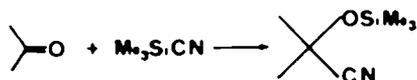
C. AGAMI* et M. FADLALLAH

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

(Received in France 9 July 1982)

Abstract—Unsaturated ketones react with trimethylsilyl cyanide yielding α -silyloxy nitriles which may be hydrolyzed so as to be converted to unsaturated cyanohydrines. The stereochemical course of the addition process, under kinetic control, was deduced through (¹³C)NMR data.

Les applications synthétiques de la condensation du cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) sur la fonction carbonyle connaissent actuellement un fort développe-



ment.² Depuis les premiers travaux,^{1,4} datant d'une dizaine d'années, qui traitent de cette réaction il est intéressant de remarquer que la quasi-totalité des substrats étudiés sont des aldéhydes et des cétones saturés, à l'exception d'une penténone⁵ et de la benzoquinone.⁶ Les cyanhydrines silylées obtenues, soumises à une hydrolyse acide,⁷ conduisent très commodément aux cyanhydrines correspondantes.

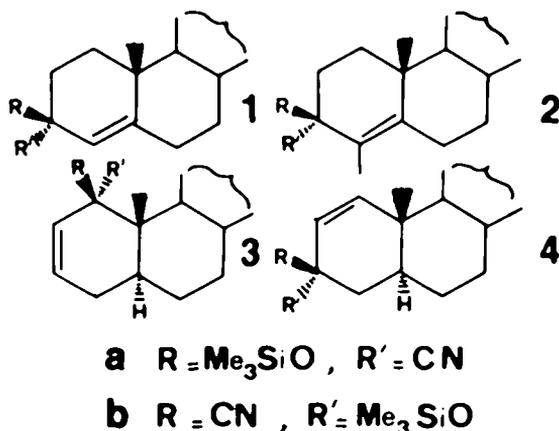
Il est maintenant bien connu que la formation de cyanhydrines à partir de cétones α - β éthyléniques est très difficile, sinon impossible, à réaliser à partir d'un cyanure alcalin (ou d'acide cyanhydrique) étant donné que cette addition 1-2, réversible, est concurrencée par l'addition conjuguée⁸ et qu'en pratique c'est toujours la β -cyanocétone qui est produite dans ces conditions. Il en va de même lorsqu'une énone est traitée par le cyanure de triméthylsilyle en présence de triéthyl-aluminium,⁹ alors que Evans et ses collaborateurs^{4,1} ont montré que le TMSCN conduit exclusivement à l'addition 1-2 sur l'acroléine et la penténone.

Le présent travail rapporte des résultats relatifs à la formation de cyanhydrines silylées et de cyanhydrines à partir de cétones insaturées ainsi que des informations sur la stéréochimie de cette condensation.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le Tableau 1 rassemble des données concernant les produits d'addition du TMSCN sur quatre énonés stéroïdiques: cholestène-4 one-3, méthyl-4 cholestène-4 one-3, cholestène-2 one-1 et cholestène-1 one-3. Il s'agit respectivement des composés 1, 2, 3 et 4.

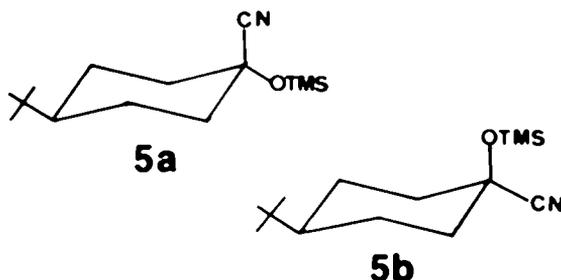
Les spectres de (¹³C) RMN montrent qu'il se forme deux stéréoisomères correspondant aux composés 1, 2 et 3: il s'agit des cyanhydrines silylées provenant d'une attaque du carbonyle par la face α (1a, 2a et 3a) ou par la face β (1b, 2b et 3b). La cholestène-1 one-3 conduit au seul composé 4a résultant d'une attaque par la face α .



Du fait de l'encombrement stérique (effets γ et δ^{10}) dû à une interaction diaxiale plus importante avec le groupe OTMS qu'avec CN, les données de (¹³C) RMN montrent que les atomes de carbone des groupes CN sont plus déblindés lorsque ce groupe est équatorial (1b, 2b et 3b) et qu'il en est de même pour les atomes de carbone porteurs des deux fonctions lorsque le groupe triméthylsilyle est équatorial (1a, 2a et 3a).

Il est alors possible, en admettant que le temps de relaxation de chacun des deux atomes de carbone considérés ne varie pas selon la configuration, de calculer, d'après l'intégration, que la proportion du composé d'addition correspondant à une attaque par la face α est d'environ 75% du mélange de stéréoisomères.

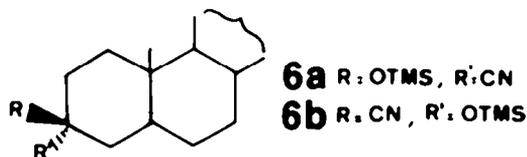
Ces attributions ont été vérifiées en observant le spectre de (¹³C) RMN du produit d'addition de TMSCN sur la t-butyl-4 cyclohexanone. Il a en effet été montré,¹ par une corrélation chimique, que le rapport des isomères 5b/5a est de 1:9:



† Article précédent dans cette série: cf. Réf. 1

On retrouve bien ici les mêmes phénomènes qu'en série stéroïde; les déplacements chimiques respectifs du carbone de CN et du carbone 1 sont égaux à 121.2 et 65.6 pour **5b** et à 119.8 et 70.1 pour **5a**.

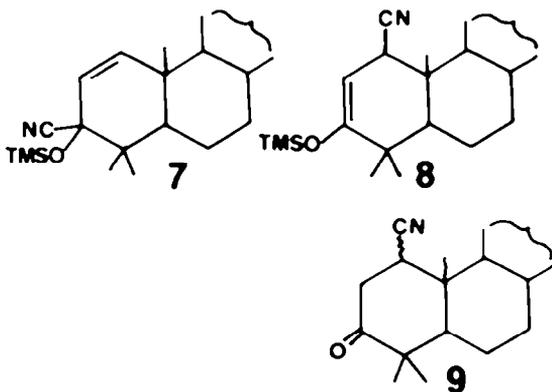
La condensation de TMSCN sur la cholestanone-3 (**5a**) nous permet d'observer un phénomène comparable: l'isomère majoritaire **6a** représente 80% du mélange des isomères **6a** et **6b** (les déplacements chimiques respectifs du cyano et du carbone 3 sont égaux à 122.2 et 72.2 pour **6a** et 123.1 et 68.0 pour **6b**).



En série stéroïde insaturée donc, l'isomère majoritaire résulte toujours d'une attaque par la face α . Cette même stéréochimie a déjà été observée pour les additions sur les céto-3 Δ^1 ou Δ^4 stéroïde¹² avec d'autres réactifs: hydrures métalliques et organométalliques.

La stéréochimie observée pour cette réaction semble bien être la conséquence d'un contrôle cinétique ainsi que l'ont proposé Evans *et al.*⁵ qui ont remarqué que le rapport **5b/5a** égal à 10/90 est sensiblement différent du rapport calculé (22/78) à partir des valeurs A pour un mélange à l'équilibre. Nous avons pu nous assurer que, dans nos conditions expérimentales, la réaction inverse ne se produit pas et qu'il y a donc là une indication supplémentaire en faveur d'un contrôle cinétique de la condensation, de la façon suivante: un mélange de cholestène-2 one-1 et du composé **1** provenant de la condensation de TMSCN sur la cholestène-4 one-3, placé dans les conditions de la condensation, en présence de ZnI₂, n'évolue pas avec le temps. Il y a donc ici absence de transcyanosilylation. Cette réaction a par contre été observée en série saturée sous l'effet d'une catalyse anionique.¹¹

Il est à signaler que l'action du cyanure de triméthylsilyle sur la diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 (**5a**) ne conduit pas au composé **7** attendu mais uniquement au produit **8** d'addition 1-4 dont l'hydrolyse conduit à un mélange de deux β -cyanocétones **9** épimères.[†]



Les raisons de cette anomalie peuvent tenir à la présence du groupe gem-diméthyle en α' du carbonyle.

Les composés **1**, **3** et **4** ont été hydrolysés en milieu acide et conduisent alors aux cyanhydrines correspondantes; les spectres de (¹³C)RMN de ces composés (*cf* partie expérimentale) possèdent les mêmes caractéristiques que ceux des cyanhydrines silylées tels qu'ils sont discutés ci-dessus.

Le cyanure de triméthylsilyle est donc un excellent réactif pour l'addition 1-2 des cétones α , β -éthyléniques puisqu'il permet d'accéder à leurs cyanhydrines, composés pratiquement inconnus jusqu'alors.

PARTIE EXPERIMENTALE

Le cyanure de triméthylsilyle a été préparé à partir de cyanure d'argent et de chlorure de triméthylsilyle (**5**).

Les spectres de (¹³C)RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol FX 60 (solution dans CDCl₃) et ceux de (¹H)RMN sur un appareil Jeol C 60 HL (60 MHz) ou Cameca (250 MHz) (solution dans CDCl₃). Les déplacements chimiques caractéristiques sont donnés en δ (ppm). Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman 4240 (ν en cm⁻¹) (solution dans CCl₄).

Les microanalyses ont été effectuées au Service de Micro-analyse de l'Université Pierre et Marie Curie; elles ont fourni des résultats satisfaisant à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Les rendements sont indiqués pour des produits isolés après chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther de pétrole/éther éthylique (EP/E) dans des proportions égales à 99/1 pour les cyanhydrines silylées et 95/5 pour les cyanhydrines).

Cholestène-4 one-3. La cholesténone (0.25 g) et le TMSCN (0.1 ml) sont dissous dans le chlorure de méthylène (3 ml) en présence de ZnI₂ (0.025 g) et le mélange est agité sous argon pendant 2 min à 20°.

Après traitement par l'eau, l'extraction à l'éther suivie de lavages à l'eau conduit, après évaporation du solvant à un produit **1** solide qui est chromatographié sur colonne de gel de silice. Rendement, F, (¹³C)RMN: *cf* Tableau 1. (¹H)RMN: 5.25 (s, 1H) et 0.25 (s, 9H). IR: 2230, 1652, 1250 et 1090. C₂₇H₄₄N OSi.

Cyanhydrine: le composé **1** précédent (0.43 g) est dissous dans une solution d'acide chlorhydrique 3M dans l'éther éthylique (10 ml). On laisse pendant 30h à 20° et le même traitement que ci-dessus conduit à la cyanhydrine. Rendement: 95%, F: 140-142°, litt¹¹: 130-137°. (¹³C)RMN: 117.1 et 67.4 (isomère majoritaire); 122.3 et 65.2 (isomère minoritaire). (¹H)RMN: 5.32 (s, 1H). IR: 3600, 3460, 2240 et 1655. C₂₇H₄₄NO.

Méthyl-4 cholestène-4 one-3. Les cyanhydrines silylées **2a** et

Tableau 1. Rendements et caractéristiques des produits d'addition 1-2 du TMSCN sur les énonés stéroïdiques.

Composé	Rdt (%) ^a	F(°C)‡	¹³ C)RMN (δ ppm)	
			CN	C (OTMS) (CN)
1	90	92-93	1a	118.5 68.9
			1b	122.9 66.4
2	90	110-112	2a	121.8 71.9
			2b	123.3 70.7
3	85	63-65	3a	120.6 76.3
			3b	122.9 72.3
4	61†	109-110	4a	122.1 69.7

^aLe rapport a/b est d'environ 75/25 pour les composés **1**, **2** et **3**; dans le cas de **4**, seul l'isomère **4a** est décelable.

†Ce composé est accompagné du produit d'addition 1-4, la cyano-1a (**5a**)cholestanone-3,¹¹ formée avec un rendement de 29%.

‡Le point de fusion indiqué, dans le cas des composés **1**, **2** et **3**, est celui du mélange des composés a et b, qui n'ont pas été séparés.

[†]Malgré une étude en (¹H)RMN à 250 MHz, la configuration de chacun de ces épimères (obtenus en proportions voisines) n'a pu être déterminée. A cause de la déformation du cycle A, les méthodes connues⁴ de détermination de configuration ne peuvent s'appliquer ici.

2b sont obtenues selon le mode opératoire précédent, mais le temps de réaction est ici de 5h. Rendement, F. (^{13}C)RMN: cf Tableau 1. (^1H)RMN: 1.75 (s, 3H) et 0.25 (s, 9H). IR: 2230, 1670, 1250 et 1110. $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}$ Si.

Cholestène-2 one-1 (5a). Le mode opératoire précédent (temps de réaction: 25 min) conduit aux cyanhydrines silylées **3a** et **3b**. Rendement, F. (^{13}C)RMN: cf Tableau 1. (^1H)RMN: 5.85 (massif, 1H), 5.52 (d, J = 10 Hz, 1H) et 0.25 (s, 9H). IR: 2230, 1650, 1250 et 1095. $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}$ Si.

Cyanhydrine: On opère comme précédemment (temps de réaction: 72 h). Rendement: 40%. F: 126–128°. (^{13}C)RMN: 120.1 et 75.0 (isomère majoritaire); 122.6 et 72.0 (isomère minoritaire). (^1H)RMN: 5.92 (massif, 1H) et 5.32 (d, J = 10 Hz, 1H). IR: 3615 2340, 2240, 1660. $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}$.

Cholestène-1 one-3. Le mode opératoire est identique à celui utilisé avec la cholestène-4 one-3. Rendement, F. (^{13}C)RMN: cf Tableau 1. (^1H)RMN: 6.06 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10 Hz, 1H) et 0.25 (s, 9H). IR: 2235, 1670, 1250 et 1090. $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}$ Si.

Cyanhydrine: On opère comme précédemment (temps de réaction: 2h à reflux). Rendement: 90%. F: 117–119°. (^{13}C)RMN: 122.2 et 68.3. (^1H)RMN: 6.15 (d, J = 10 Hz, 1H) et 5.45 (d, J = 10 Hz, 1H). IR: 3600, 2335, 2240 et 1675. $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}$.

Tertiobutyl-4 cyclohexanone. Les cyanhydrines silylées **5a** et **5b** ont été préparées selon Evans *et al.*¹

Cholestanone-3 (5a). Les composés **6a** et **6b** sont obtenus à partir de la cholestanone-3 selon le mode opératoire précédent (temps de réaction: 20 min). Rendement: 93%. F: 95–96°. IR: 2230, 1250 et 1100. $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}$ Si.

Diméthyl-4, 4cholestène-1 one-3 (5a). Le mode opératoire précédent (temps de réaction: 15 min) conduit au composé **8**. Rendement: 70%. F: 136–137°. (^{13}C)RMN: 160.2, 120.1 et 94.90. (^1H)RMN: 4.62 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 7 Hz, 1H) et 0.23 (s, 9H). IR: 2240, 1660, 1250 et 1100. $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}$ Si.

L'hydrolyse par une solution étherée d'HCl 3M (cf ci-dessus, temps de réaction: 5 h) conduit aux deux cyanocétone épimères **9** séparées par chromatographie sur colonne de gel de silice (EP/E = 85/15 et 80/20).

(a) F: 139–140°. Rendement: 50%. (^1H)RMN à 250 MHz: 2.60 (dd, J = 17 et 2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 17 et 7 Hz) et 3.10 (dd, J = 7 et 2 Hz, 1H). IR: 2235 et 1720. $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}$.

(b) F: 166–167°. Rendement: 45%. (^1H)RMN à 250 MHz: 2.60 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16 et 6 Hz, 1H) et 3.14 (dd, J = 6 et 2 Hz, 1H). IR: 2240 et 1725. $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}$.

Essai de transcyanosilylation. La cyanhydrine silylée **1** (0.120 g) et la cholestène-2 one-1 (0.096 g) sont dissous dans le chlorure de méthylène (5 ml) en présence de ZnI_2 (0.025 g). La chromatographie en couche mince d'échantillons de cette solution ne montre aucune évolution du mélange des produits mis en contact: après 24 h, aucune trace du composé **3** n'est décelable.

Remerciements—Les auteurs remercient le Dr. G. Cahiez pour l'enregistrement des spectres de (^{13}C)RMN et son aide dans l'interprétation des résultats ainsi que le Prof. J. Levisalles pour de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Calvet, M. Jozefovicz et J. Levisalles, *Tetrahedron* **39**, 103 (1983).
- ²W. C. Groutas et D. Felker, *Synthesis* 861 (1980).
- ³W. Lidy et W. Sundermeyer, *Chem. Ber.* **106**, 587 (1973).
- ⁴D. A. Evans, L. K. Truesdale et G. L. Carroll, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 55 (1973).
- ⁵D. A. Evans, G. L. Carroll et L. K. Truesdale, *J. Org. Chem.* **39**, 914 (1974).
- ⁶D. A. Evans, J. M. Hoffman et L. K. Truesdale, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 5822 (1973).
- ⁷P. G. Gassman et J. J. Talley, *Tetrahedron Letters* 3773 (1978).
- ⁸W. Nagata et M. Yoshioka, *Organic Reactions* **25**, 255 (1977).
- ⁹K. Utimoto, M. Obayashi et Y. Shishiyama, *Tetrahedron Letters* 3389 (1980).
- ¹⁰A. Gaudemer, *Determination of Configurations by NMR Spectroscopy*, dans *Stereochemistry*, (Edited by H. B. Kagan), Vol. 1, p. 44. Thieme, Stuttgart (1977).
- ¹¹S. Julia, H. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1963).
- ¹²E. Toromanoff, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 2, p. 157. Interscience, New York (1967).
- ¹³D. A. Evans et L. K. Truesdale, *Tetrahedron Letters* 4929 (1973).
- ¹⁴C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Tetrahedron* **37**, 903 (1981).
- ¹⁵W. Nagata, M. Yoshioka et M. Murakami, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4654 (1972).