

STEREOCHIMIE DE COMPOSES ALLENIQUES. CONFIGURATION RELATIVE DES CYCLONONADIENE-2,3 OLS-1¹

J. L. LUCHE, J. C. DAMIANO et P. CRABBÉ*

Laboratoire de Chimie Organique, C.E.R.M.O.

et

C. COHEN-ADDAD et J. LAJZEROWICZ

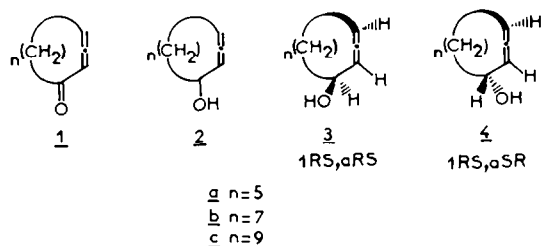
Laboratoire de Spectrométrie Physique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, 38041 Grenoble, France

(Received in France 1 October 1976; Received in the UK for publication 9 November 1976)

Abstract—The relative configuration of diastereomeric cyclonona-2,3-diene-1-ols, (1*RS*,*aRS*)², and (1*RS*,*aSR*), was determined by chemical methods, and confirmed by X-ray analysis of the phenylurethane derivative of the (1*RS*,*aRS*) isomer, **3a**.

Résumé—Les configurations relatives des cyclononadiène-2,3 ols-1 diastéréoisomères (1*RS*,*aRS*)² et (1*RS*,*aSR*) ont été déterminées par voie chimique, et confirmées par analyse radio-cristallographique du phényl-urthane de l'isomère (1*RS*,*aRS*), **3a**.

Au cours de la synthèse de cétones α -alléniques cycliques **1**,³ nous avons préparé des α -cycloallénols de formule générale **2**.¹ Ceux-ci donnent en chromatographie gazeuse (CPV) deux pics qui traduisent la présence des alcools diastéréoisomères **3** et **4**. Le but initial de cette étude étant la préparation des cétones de type **1** sous forme optiquement active et d'en déterminer la configuration absolue, nous avons été amenés dans un premier temps à étudier les configurations relatives des alcools racémiques précurseurs.



Certains alcools α -alléniques sont décrits dans la littérature.⁴ Lorsque l'existence de diastéréoisomères est due à la présence simultanée dans la molécule, d'un centre d'asymétrie et d'un axe de chiralité (le groupement allénique), la détermination de leurs configurations relatives devient malaisée.

L'absence de travaux concernant des composés suffisamment proches des nôtres, nous a conduits à étudier les alcools des familles **3** et **4** au point de vue de leurs propriétés chimiques et physicochimiques. Cette étude a été entreprise sur les cyclononadiènes-2,3 ols-1 **3a** et **4a** dont la séparation par chromatographie sur plaque de silice est relativement aisée. Le composé le plus abondant, appelé **A**, représente 80% du mélange **3a** et **4a**. Il est élué plus rapidement que **B** en chromatographie sur plaque de silice et présente un temps de rétention supérieur en chromatographie gazeuse (voir Partie Expérimentale).

Les propriétés spectrales de **A** sont très voisines de celles de **B** sauf en ce qui concerne les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN). On note en particulier que le signal du proton géminé avec le groupe hydroxyle (CHOH), apparaît à champ plus faible dans le composé **A** (4.33 ppm) que dans le composé **B** (3.90 ppm). Si dans le cas de systèmes rigides (stéroïdes par exemple) de telles différences permettent de déterminer la configuration d'un groupe alcool,^{5,6} la mobilité conformationnelle du système cyclononadiénique est trop importante pour autoriser l'extrapolation à cette série de résultats obtenus en série cyclohexanique conformationnellement stable. De même, l'emploi de chélates de terres rares,⁷ ou l'étude d'effets de solvants (DMSO)⁸ n'ont pas permis d'obtenir des résultats non ambigus. Aussi avons-nous dû aborder le problème par d'autres méthodes, chimiques d'abord, cristallographiques ensuite.

Au point de vue chimique, les réactivités de **A** et **B** sont différentes vis-à-vis de l'oxydation. En présence de bioxyde de manganèse dans le dichlorométhane les alcools α -alléniques peuvent être oxydés en cétones correspondantes sans réarrangement du système cumulénique ainsi que l'ont établi Weedon *et al.*⁴ Cette méthode nous a montré que l'oxydation de **A** se produit avec une vitesse supérieure à celle de **B**.

Des différences notables dans les vitesses d'oxydation d'alcools allyliques épimères ont été constatées en série stéroïde, alcaloïde, glucidique, etc.⁹ Dans la plupart des cas, les composés ayant un hydroxyle équatorial sont oxydés plus rapidement que ceux qui possèdent un hydroxyle axial. Cet effet peut être attribué soit à un phénomène stérique intervenant dans l'étape préliminaire d'adsorption du substrat à la surface du réactif, soit à une différence de vitesse de formation d'un radical allylique par arrachement de l'hydrogène géminé avec le groupe OH.⁹

D'après les modèles moléculaires, on peut s'attendre à ce que la conformation du système cyclononadiénique dans laquelle l'hydroxyle adopte une position équatoriale

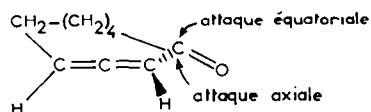
soit plus stable dans le cas de l'isomère **3a** que dans le cas de **4a**. Il en résulte que le composé **A** majoritaire, dont l'oxydation est la plus aisée, doit correspondre à la structure **3a**, de configuration (1*R*,*aR*).

Afin de confirmer l'attribution de configuration précédente nous avons examiné la stéréochimie de réduction par l'alumino-hydrure de lithium de la cétone **1a**.

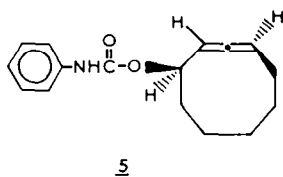
Cette cétone présente en ultraviolet (UV) une bande d'absorption à 229 nm ($\epsilon = 2350$). La valeur relativement faible du coefficient d'extinction, par comparaison avec les valeurs que donnent la cycloundécadiène-2,3 one-1 **1b** et la cyclotridécadiène-2,3 one-1 **1c** (respectivement $\epsilon = 5700$ et $\epsilon = 6800$) laisse supposer qu'une certaine déconjugaison, due à la tension du cycle, se produit dans le système allénone. Il en résulte qu'on peut distinguer, lors de l'approche d'un réducteur, une attaque "axiale" et une attaque "équatoriale". Si le processus stéréochimique de la réduction des carbonyles par divers réactifs est encore l'objet de nombreuses études théoriques,¹⁰ il paraît néanmoins acquis que l'attaque axiale de l'entité réductrice est prédominante dans de nombreux cas et les alcools équatoriaux se trouvent être les produits de réaction majoritaires.

Or, dans l'éther à 0°C la réduction de **1a** par l'hydrure double de lithium et aluminium conduit aux deux cyclononadiénols **A** et **B** dans les proportions respectives de 94% et 6%, ce qui tend à confirmer l'attribution de la structure **3a** au composé majoritaire **A**.

De plus dans le cas de l'allénone **1a**, les encombrements stériques des deux faces du groupe carbonyle sont très différents, en raison de la géométrie du système allénique, et l'attaque axiale doit correspondre également à l'attaque par la face la moins encombrée. Il en résulte que l'alcool majoritaire doit bien posséder la configuration équatoriale représentée par la formule **3a**.



Toutefois, le fait que ces raisonnements soient basés en grande partie sur l'examen des modèles moléculaires, et que ceux-ci montrent la grande mobilité conformationnelle du cycle à 9 chaînons, nous a incités à chercher une confirmation indiscutable de nos résultats. Celle-ci a été obtenue par cristallographie. L'alcool majoritaire **A**, correspondant à la structure hypothétique **3a**, traité par l'isocyanate de phényle donne le phényluréthane **5**, recristallisé dans l'éther de pétrole ($F = 84^\circ\text{C}$).



Structure cristalline du dérivé **5**

La structure cristalline de ce composé a été déterminée par diffraction des rayons X. Les cristaux sont orthorhombiques, groupe d'espace $Pna2_1$, avec les paramètres de maille $a = 20.996$ (5) Å; $b = 12.553$ (3) Å; $c = 5.276$ (2) Å. La maille élémentaire contient 4 molécules et le composé est un racémique vrai. 1063 intensités diffractées sig-

nificatives ont été mesurées avec un diffractomètre automatique à quatre cercles à la longueur d'onde K_α du cuivre par la méthode des cinq points.^{11,12}

La structure a été résolue par la méthode directe de multi-solutions.¹³ Les paramètres cristallographiques ont été affinés à l'aide d'une méthode de moindres carrés¹⁴ utilisant des facteurs d'agitation thermique anisotropes pour les atomes de carbone, azote et oxygène, et des facteurs isotropes pour les atomes d'hydrogène dont les positions ont été calculées mais non affinées. Un facteur de confiance pondéré de 0.067 est obtenu. Les déviations standards sont 0.003–0.008 Å sur les coordonnées atomiques, de 0.005–0.009 Å sur les distances et de 0.4–0.5° sur les angles donnés dans la Fig. 1.¹⁵

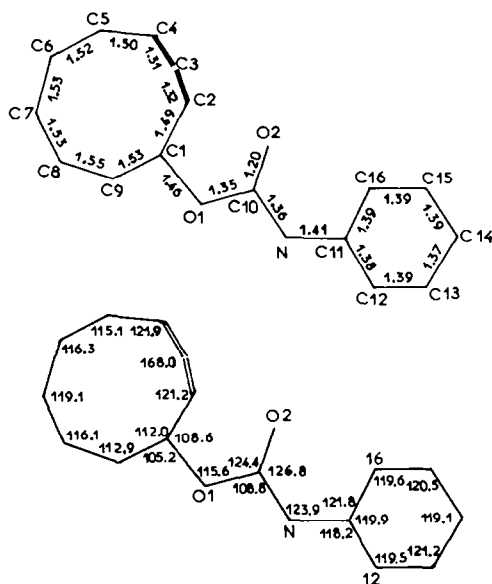


Fig. 1. Structure cristalline du phényluréthane **5**; distances interatomiques (Å) et angles de valence ($^\circ$).

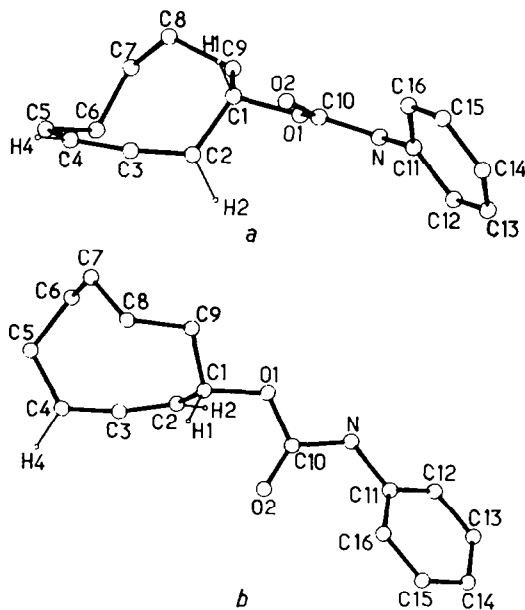


Fig. 2. Structure cristalline du phényluréthane **5**: projections de la molécule sur les plans $C_1C_2C_3$ (a) et $C_3C_4C_5$ (b).

Les projections de la molécule sur les plans définis par les atomes $C_1C_2C_3$ et $C_3C_4C_5$ sont représentées sur la Fig. 2. Seuls les atomes d'hydrogène H_{C_1} , H_{C_4} ont été indiqués, dans le but de clarifier la figure. Une liaison hydrogène $N-H\cdots O=C$ de longueur 3.08 Å relie les molécules se déduisant par une translation selon l'axe C. Les distances intermoléculaires de type Van der Waals ont des valeurs normalement admises.

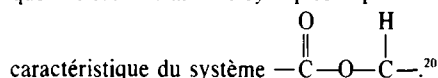
DISCUSSION

Ainsi qu'on peut le voir sur la Fig. 2, les déductions tirées des résultats d'expériences chimiques telles que l'oxydation des allénols 3 et 4 et la réduction de la cycloallénone 1a se trouvent pleinement confirmées par l'analyse radiocristallographique, puisque la configuration du phényluréthane 5 correspond bien à celle attribuée à l'alcool 3a. L'angle dièdre des plans $O_1C_1C_2$ et $C_1C_2C_3$ a une valeur de 171.9° qui ne peut être atteinte dans l'isomère 4a quelle que soit sa conformation. Il en résulte que les liaisons O_1C_1 et H_2C_2 sont pratiquement éclipsées, ce qui était relativement inattendu.

En outre, l'examen de la Fig. 2 révèle certaines caractéristiques intéressantes de la molécule. Ainsi le système propadiénique $C_2=C_3=C_4$ n'est pas linéaire mais forme un angle de 168°. Une telle propriété a déjà été signalée dans la littérature dans le cas de complexes métalliques d'allènes.¹⁶ Cependant, les rares structures cristallines de composés alléniques purement organiques¹⁷ ne mentionnent pas de déviation à la linéarité bien que celle-ci ait été prévue, pour des allènes cycliques, sur la base de calculs théoriques.¹⁸

L'angle dièdre des plans $C_1C_2C_3$ et $C_3C_4C_5$ est de 79.8°. La déviation observée par rapport à la valeur théorique de 90°, qui correspond à la géométrie normale d'un système allénique, pourrait traduire la tension du cycle à 9 chaînons, le plus petit susceptible de présenter un groupe propadiénique stable.¹⁹

On remarque également que la liaison $C=O$ du groupe carbonyle et la liaison C_1-H_1 sont presque éclipsées, l'angle que forment leurs directions n'étant que de 7.8°. Cette disposition se retrouve dans divers composés, tels que des esters d'alcools cycliques et paraît donc être une



caractéristique du système. Enfin, on peut remarquer que la face de la molécule déterminée par le plan $C_1C_2C_3$ et contenant l'hydrogène H_1 est très peu encombrée, puisqu'elle ne contient que les deux atomes d'hydrogène H_1 et H_4 . Cette disposition particulière ajoutée à la quasi-coplanarité des atomes O_1 , C_1 , C_2 , C_3 et C_4 rend compte de l'oxydation aisée de l'alcool 3a en cétone correspondante 1a selon le processus que nous avons décrit plus haut, dans la mesure où il est permis d'extrapoler à des molécules en solution, les résultats d'analyse conformationnelle obtenus sur des molécules à l'état solide.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les spectres infrarouge (IR) sont enregistrés sur appareil Beckmann Acculab 4, soit en film, soit en solution (CCl_4). Les spectres UV sont obtenus sur un appareil Beckmann DBT en solution dans l'éthanol. Les spectres de RMN à 60 MHz sont enregistrés à température ambiante, sur un appareil Jeol PMX 60, le TMS étant choisi comme référence interne. Les abréviations utilisées sont s (singulet) et m (multiplet). Les points de fusion (F) sont pris en capillaire dans un appareil Büchi Tottoli et ne sont pas

corrigés. Les analyses élémentaires sont effectuées au service de microanalyse du CNRS (ESCIL, Lyon). Les spectres de masse (SM) sont enregistrés au service de spectrométrie de masse de l'ESCIL (Lyon) sur appareil Varian MAT CH5.

Oxydation de l'allénol 3a

A 500 mg de bioxyde de manganèse dans 30 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute sous agitation à température ambiante 50 mg (3.6×10^{-4} mole) de 3a' en solution dans 1 ml du même solvant. Après 30 min, le mélange est filtré sur une courte colonne de gel de silice, qui est ensuite lavée par 100 ml de chlorure de méthylène. Le solvant est évaporé à température ambiante et purifié sur plaque de gel de silice. On obtient 24 mg d'allénone 1a (48%) et 10 mg d'allénol sont récupérés. Divers produits d'isomérisation ou de polymérisation sont également présents sur la plaque. IR: 1940 ($C=C=C$), 1680 ($C=O$) cm^{-1} . UV: λ_{max} 229 nm (ϵ 2350). RMN (CCl_4): 10 H du cycle (m, 1.2–3.0 ppm), $-CH=C=CH-$ (m, 5.6 ppm). SM *m/e*: 136 (M^+), 108, 93, 79.

Réduction de la cyclononadiénone 1a

A 7.6 mg (2×10^{-4} M) d'hydruide de lithium et aluminium dans 1 ml d'éther sec à 0°, on ajoute 24 mg (1.75×10^{-4} M) de cétone 1a. Après quelques minutes, la réduction est totale (chromatographie sur couche mince) et le mélange est hydrolysé (H_2O). Quelques ml d'éther sont ajoutés, la phase organique est séparée et séchée ($MgSO_4$). Le mélange recueilli après filtration et évaporation (20 mg) est analysé par chromatographie gazeuse (appareil Carlo Erba Fractovap 2101, colonne de Carbowax 20 M 10% sur Chromosorb WAW 2.5 m \times 2 mm, 160°, 20 ml N_2 /min; temps de rétention: 4a: 12.2 min; 3a: 15.3 min).

Phényluréthane de cyclononadiène-2,3 yle-1 5

A 50 mg d'alcool 3a (3.6×10^{-4} M) on ajoute 104 mg (8×10^{-4} M) d'isocyanate de phényle. Le mélange est abandonné 7 jours à température ambiante puis chromatographié sur gel de silice. On recueille 50 mg de 5 sous forme de cristaux, qui sont recristallisés dans l'éther de pétrole (45–60°). On obtient des cristaux blancs: F = 84–84.5° qui sont utilisés pour l'analyse cristallographique. IR (CCl_4): 3340 (NH), 1960 ($C=C=C$), 1740 ($C=O$), 1525 (amide) cm^{-1} . UV: 234 (ϵ 16300), 266 (ϵ 4420) 272 (ϵ 5150), 280 nm (ϵ 3780). RMN (CCl_4): 10 H du cycle (m, 1–2.6 ppm), $-O-CH=CH=C=CH-$ (m, 5–5.6 ppm), NH (s large, 6.75 ppm), C_6H_5 (m, 6.85–7.70 ppm). (Trouvé: C, 74.52; H, 7.60; N, 5.28. $C_{16}H_{19}NO_2$ demande C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44%).

Remerciements—Nous remercions vivement C. d'Assenza pour son assistance technique.

REFERENCES

- Contribution No. 15 du Laboratoire de Chimie Organique, C.E.R.M.O. Pour la contribution No. 14, voir: J. L. Luche, J. C. Damiano et P. Crabbé, *J. Chem. Research*, (S), 32 (1977).
- Nomenclature: R. S. Cahn, C. Ingold et V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 5, 385 (1966).
- J. C. Damiano, J. L. Luche et P. Crabbé, *Tetrahedron Letters* 779 (1976).
- M. Bertrand, M. Santelli et R. Maurin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 998 (1967); P. R. Ortiz de Montellano, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 709 (1973); J. R. Hlubucek, J. Hora, S. W. Russell, T. P. Toube et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin I* 848 (1974); M. Huché, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2369 (1975) et références citées.
- J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards et P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. (C)* 250 (1970).
- L. M. Jackman et S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford (1969).
- R. E. Sievers (Ed.), *Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents*. Academic Press, New York (1973).
- R. K. Sehgal, R. U. Koenigberger et T. J. Howard, *Tetrahedron Letters* 4173 (1974).
- Pour une mise au point récente voir A. J. Fatiadi, *Synthesis* 65 (1976); et références citées.

- ^{10a}E. L. Ashby et J. T. Laemmle, *Chem. Rev.* **75**, 521 (1975); ^bM. Cherest et H. Felkin, *Tetrahedron Letters* 383 (1971); ^cNguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Ibid.* 155 (1976); ^dJ. Huet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Ibid.* 159 (1976).
- ¹¹P. G. H. Troughton, Ph.D. Thesis, Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College, Londres (1969).
- ¹²Ces mesures ont été effectuées à l'Institut Laüe-Langevin, Grenoble, France.
- ¹³G. Germain, P. Main et M. M. Woolfsen, *Acta Cryst.* **A27**, 368 (1971).
- ¹⁴W. R. Busing et H. A. Levy, Programme ORFLS, Oak Ridge National Laboratory Report, ORNL TM 271 (1962).
- ¹⁵Les données numériques peuvent être fournies sur demande.
- ^{16a}M. Kadonaga, N. Yasuoka et N. Kasai, *Chem. Comm.* 1597 (1971); ^bT. G. Hewitt, K. Anzenhofer et J. J. De Boer, *Ibid.* 312 (1969); ^cP. Racanelli, G. Pantini, A. Immirzi, G. Allegra et L. Porri, *Ibid.* 361 (1969).
- ¹⁷T. E. De Ville, M. B. Hursthouse, S. W. Russell et B. C. L. Weedon, *Ibid.* 754 (1969) et 1311 (1969).
- ¹⁸P. W. Dillon et G. R. Underwood, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 779 (1974).
- ¹⁹W. R. Moore, H. W. Anderson, S. D. Clark et T. M. Ozretich, *Ibid.* **93**, 4932 (1971).
- ²⁰R. Parthasarathy, J. Ohrt, A. Horeau, J. P. Vigneron et H. B. Kagan, *Tetrahedron* **26**, 4705 (1970); et références citées.