

STÉRÉOCHIMIE—LIII. CONTROLE ORBITALAIRE DE LA STÉRÉOCHIMIE DES RÉACTIONS—IV^a

HYDROCYANATION 1,4 DE CÉTO-3 Δ^1 -STÉROÏDES ET D'OCTALONES APPARENTÉES

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

Université Paris VI, Laboratoire de Chimie Organique, Equipe de Recherche Associée au CNRS
(ERA 127), Tour 45, 4 place Jussieu, Paris 5e, France

(Received in France 23 May 1980)

Abstract—Hydrocyanation at sites other than ring junctions does not exhibit the same stereoselectivity in the keto-3 Δ^1 -steroid series as in analogous bicyclic compounds. Irrespective of the presence or the absence of an angular methyl group, the kinetic product has always an axial cyano group; however a stereoelectronic control of the reverse reaction explains why under thermodynamic conditions, only enones of the decalin series give both axial and equatorial epimers. A conformational analysis based on the conservation of the torsion angle and the maximum overlap of orbitals accounts for these facts.

La réaction d'hydrocyanoation 1,4 d'énones permet à la fois de créer, avec d'excellents rendements, une liaison carbone-carbone et d'introduire une fonction très versatile; elle a de ce fait été déjà largement étudiée.² En 1962, Nagata *et al.*³ ont développé deux méthodes de cyanation en milieu aprotique en utilisant dans l'une d'elles une combinaison d'acide cyanhydrique avec un trialkylaluminium et dans l'autre un cyanure de dialkylaluminium. Seul le premier de ces réactifs permet un contrôle cinétique de la réaction et il est donc très intéressant. Il faut cependant noter que l'emploi d'alkylalanes R_3Al et de HCN liquide n'est pas exempt de danger. Cela explique que la méthode, également mise au point par Nagata,² consistant à employer KCN en solution DMF-eau, en présence de NH_4Cl , est encore très utilisée; par ailleurs, Nagata² considère que ce mode opératoire se fait "sous contrôle essentiellement cinétique".

Le problème de la stéréosélectivité de la réaction est rendu complexe à cause de deux facteurs inhérents à cette condensation; la préférence conformationnelle du groupe CN est très peu marquée ($A = 0,2$ kcal. mol^{-1}),^{4a} et la réaction peut se faire sous contrôle thermodynamique; cela implique que dans le cas où un seul produit est isolé, il importe de savoir s'il résulte ou non d'un contrôle cinétique.

De surcroît, en dehors du contrôle thermodynamique proprement dit, qui est dû à une rétrohydrocyanoation, il faut envisager la possibilité d'une simple épimérisation, par abstraction en milieu basique d'un atome d'hydrogène géminé au groupe cyano.

La cyanation d'énones polycycliques et réputée² conduire très stéréosélectivement à des composés où le groupe cyano est axial. En ce qui concerne la cyanation non angulaire, les résultats qui soutiennent cette thèse sont très peu nombreux² et, mise à part une réaction décrite par Meyer et Maheshwari,⁵ ils présentent le désavantage soit de pouvoir être expliqués par une

attaque sur le substrat dans la région de moindre gêne stérique^{6,7} soit de conduire à des cyanocétone conformationnellement mobiles.⁸

L'étude stéréochimique rapportée dans ce présent travail porte principalement sur l'importante différence de comportement que nous avons observée entre deux types de substrats très voisins: céto-3 Δ^1 stéroïdes et Δ^1 -octalone-3. Dans la partie expérimentale de ce travail, les produits sont nommés selon la nomenclature systématique, mais dans la partie théorique, afin de ne pas en alourdir le texte, ils sont désignés selon une nomenclature plus usuelle. Le réactif d'hydrocyanoation utilisé est le cyanure de potassium en solution diméthylformamide-eau.

DÉTERMINATION DES CONFIGURATIONS

Etude des β -cyanocétone en RMN

La configuration axiale ou équatoriale du groupe cyano dans le produit final a été déterminée en généralisant un exemple très démonstratif déjà décrit.⁹

Julia⁶ et McLean *et al.*⁹ ont en effet rapporté que les deux épimères en C-1 de la cyano-1 cholestane-3 se différencient de la façon suivante: le spectre RMN de l'épimère cyano-1 α montre en effet les résonances attendues pour les deux hydrogènes en C-2 et l'hydrogène équatorial en C-1 β , alors que celui de l'épimère cyano-1 β ne présente qu'un singulet pour ces trois atomes d'hydrogène; ce singulet résulte d'une équivalence remarquable (et fortuite).

Le résultat précédent a été vérifié par RMN à 250 MHz et généralisé avec les cyanocétone décrites dans cet article et le suivant (*cf* partie expérimentale). On retrouve toujours cette moindre différence de déplacement chimique (et même le plus souvent une équivalence totale) lorsque le groupe cyano est équatorial par rapport à l'épimère à groupe cyano axial.

Etude des β -cyanoalcools par RMN

L'attribution de la configuration d'un groupe cyano selon la méthode précédente a été vérifiée, après réduction de la fonction carbonyle de la cyanocétone,

^aArticle précédent dans cette série, Réf. 1.

par l'étude du spectre RMN de l'alcool équatorial obtenu.

Les réductions sont effectuées par le tritertiobutoxy-aluminohydruure de lithium en excès dans le THF à 30°. La configuration axiale ou équatoriale des alcools formés est déterminée de façon classique¹⁰ par RMN: l'hydrogène géminé à l'hydroxyle apparaît sous forme d'un massif plus étalé ($\Gamma = 18 - 25$ Hz) lorsque l'alcool est équatorial par rapport à l'épimère à OH axial ($\Gamma = 6 - 10$ Hz).

La comparaison des cyanoalcools (à OH équatorial) montre un déblindage ($\Delta\delta \sim 0,30$ ppm) de l'atome d'hydrogène géminé à OH lorsqu'il est en position 1-3 diaxiale par rapport au groupe cyano.

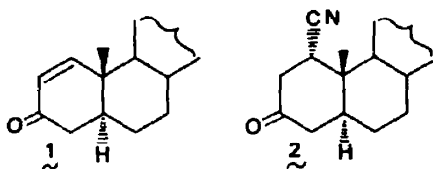
On peut par ailleurs noter que, ainsi que cela avait déjà été observé,¹¹ l'alcool axial est l'épimère majoritaire dans le cas de la réduction des β -cyanocétones à groupe nitrile axial.

Les deux méthodes de détermination des configurations concordent parfaitement. Ainsi que cela est rapporté dans la partie expérimentale, il faut signaler en outre que dans tous les cas où on a deux cyanocétones épimères, celle qui a le groupe cyano équatorial est moins polaire en chromatographie sur gel de silice que son épimère.

Séréochimie des hydrocyanations

Afin de pouvoir mettre en évidence les facteurs qui rendent compte de l'hydrocyanation sur un système correspondant à une structure Δ^1 -cétone-3 stéroïde, quatre cétones conjuguées ont été soumises à cette réaction: la Δ^1 -cholesténone-3 elle-même; son homologue 19-nor, dépourvu donc de méthyle angulaire, afin d'examiner l'effet stérique éventuel de ce groupe méthyle; la méthyl Δ^1 -octalone-3, analogue au stéroïde de référence mais sans cycles C et D, pour étudier l'influence des atomes d'hydrogène en C-11; et l'homologue non méthylé de l'octalone précédente.

Δ^1 -Cholesténone-3. L'hydrocyanation de la Δ^1 -cholesténone-3 **1** a déjà été décrite^{6,9} comme conduisant uniquement au composé **2** où le groupe cyano occupe une position axiale:



Formules 1

Cette réaction a été répétée dans le présent travail, qui confirme que l'épimère à CN équatorial **3** n'est présent dans le produit réactionnel qu'à l'état de traces.

Afin d'examiner les possibilités d'épimérisation des deux isomères **2** et **3**, le composé **3** a été synthétisé selon la méthode indirecte rapportée par McLean *et al.*⁹

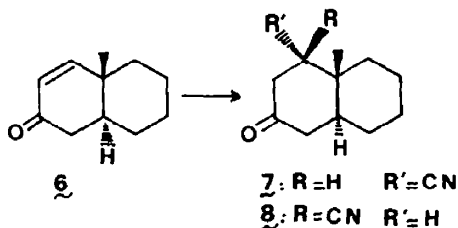
Ces auteurs ont tenté d'observer l'équilibration $2 \rightleftharpoons 3$, mais ayant choisi des conditions réactionnelles beaucoup plus basiques (C_2H_5OK dans l'éthanol) que le milieu utilisé pour l'hydrocyanation, ils n'ont observé que la formation de produits parasites (lactames par exemple).

Lorsque les épimères **2** et **3** sont placés dans les mêmes conditions expérimentales que la réaction d'hydrocyanation, il apparaît clairement que l'interconversion $2/3$ n'a pas lieu quel que soit le sens par lequel on l'envisage.

Cependant lorsque les essais d'épimérisation se font en présence de cyanure de potassium marqué à ^{13}C , la cyano-1 α cholestanone **2** incorpore du ^{13}CN , comme le montre le spectre de (^{13}C)RMN du produit de la réaction après purification. En revanche, dans les mêmes conditions d'échange isotopique son épimère, la cyano-1 β cholestanone **3**, ne subit pas cette incorporation et est retrouvée inchangée après l'essai.

Acétoxy-17 β Δ^1 -19-norandrostérone. L'hydrocyanation de ce stéroïde **4** conduit, exactement comme dans le cas de la cholesténone **1** à une cyanocétone **5**, où le groupe CN est en position axiale. Ce composé **5** reste inchangé lors des essais d'épimérisation.

Méthyl-9 Δ^1 -octalone-3. L'hydrocyanation de l'énone **6** dans des conditions cinétiques (temps de réaction deux minutes) conduit à la cyanocétone où le groupe cyano est axial **7** et à une quantité mineure (12%) de l'autre épimère où le groupe cyano est équatorial **8**.



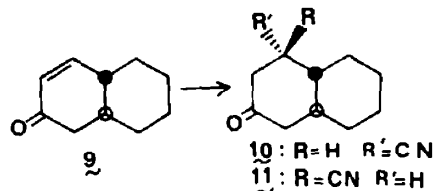
Formules 2

L'épimère cyano-1 β devient majoritaire (57%) lorsque l'on adopte des conditions permettant un contrôle thermodynamique (chauffage pendant deux heures).

Chacun de ces deux épimères est placé avec $K^{13}CN$, dans les conditions expérimentales de l'hydrocyanation, il se produit dans les deux cas d'une part une équilibration conduisant à un mélange des deux isomères, et d'autre part, une incorporation de ^{13}CN . L'équilibration est plus rapide à partir de l'épimère axial **7**.

L'utilisation de D_2O et ND_4Cl dans les réactions d'équilibration conduit à des cétones cyanées polydéutériées. L'incorporation de deutérium peut être établie par (1H)RMN mais les spectres ne permettent pas démontrer la présence ou l'absence de deutérium sur l'atome de carbone porteur de la fonction nitrile.

Δ^1 -Octalone-3. L'hydrocyanation de la cétone **9** conduit aux deux cyanocétones épimères **10** et **11**, le produit majoritaire est celui où le groupe cyano est axial **10**:

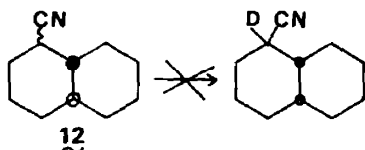


Formules 3

La cyano-1 α décalone-3 10 soumise aux conditions expérimentales de l'hydrocyanation avec K¹³CN, ne subit aucune évolution mais le spectre (¹³C)RMN du produit montre une incorporation de ¹³CN en abondance non naturelle.

Essai de deutériation de la cyano-1 décaline

Afin de savoir si le contrôle thermodynamique se fait par la réaction inverse (ce qu'indiquent les expériences précédentes avec K¹³CN) ou s'il peut s'agir d'une épimérisation de la cyanocétone par un arrachement d'hydrogène geminé au groupe cyano, la cyano-décaline 12 a été soumise aux conditions d'hydrocyanation. L'essai d'épimérisation se fait en traitant le nitrile dans les conditions expérimentales de l'hydrocyanation avec D₂O et ND₄Cl. Le spectre de masse du produit obtenu ne montre alors aucune incorporation de deutérium:



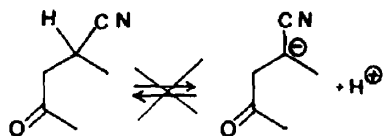
Formules 4

DISCUSSION DES RÉSULTATS

En résumé, les réactions d'hydrocyanation conduisent donc à des résultats très différents selon le substrat bicyclique ou stéroïdique envisagé. La cyanation de la cholesténone 1 conduit stéréosélectivement à un produit où le groupe cyano est axial et il en va de même pour son homologue 19-nor 4. Dans les conditions de contrôle thermodynamique l'octalone 6 donne la même quantité des deux cétones cyanées épimères et son homologue non méthylé conduit également à un mélange des deux cyanocétones.

Nature de la réaction d'épimérisation

L'origine de l'épimérisation d'une cyanocétone s'explique par l'essai de deutériation de la cyano-1 décaline 12. La non incorporation de deutérium montre que l'éventuelle équilibration des produits de l'hydrocyanation ne saurait provenir d'une épimérisation par arrachement d'un hydrogène geminé au groupe cyano:



Formules 5

Cet hydrogène est peu acide et son arrachement nécessiterait un milieu beaucoup plus basique que celui qui est utilisé lors de l'hydrocyanation (KCN et NH₄Cl en milieu DMF-eau). Le pK_a d'un nitrile est en effet relativement élevé (25 pour l'acétonitrile¹²). L'équilibration: cétone β -cyanée à CN équatorial \rightleftharpoons

cétone α -cyanée à CN axial provient donc d'un contrôle thermodynamique par rétrohydrocyanation.

Influence de l'encombrement stérique

L'identité de résultat lors de l'hydrocyanation des deux énonés stéroïdiques 1 et 4 qui a lieu uniquement par la face α implique que cette stéréosélectivité n'est pas la conséquence de l'encombrement stérique sur la face β par le méthyle 19. Cette hypothèse aurait pu en effet expliquer très simplement le cours stérique de cette réaction. En fait, il n'est pas surprenant de la voir infirmée puisqu'il est admis qu'un groupe CN est peu encombrant: sa valeur d'enthalpie libre conformationnelle est faible^{4a} et son "rayon" de van der Waals,¹³ qui est difficile à évaluer étant donné le caractère anisométrique de cette fonction, est 1,60 Å.

Il faut par ailleurs remarquer que le produit cinétique est toujours l'épimère à CN axial ce qui est en bon accord avec les théories de Toromanoff et Bucourt.¹⁴

Le fait que les deux séries de substrats, stéroïdiques et décaliniques, présentent la même stéréosélectivité dans l'hydrocyanation cinétique signifie que la présence du groupement méthylène en C-11 sur le cycle C des stéroïdes n'a pas d'influence notable sur le résultat brut de cette réaction.

Réaction de rétrohydrocyanation

Les résultats rapportés précédemment montrent que chaque fois qu'une épimérisation est constatée, il y a incorporation de cyanure marqué dans la réaction témoin.

D'autre part, l'interconversion: cyano-1 α cholestanone \rightleftharpoons cyano-1 β cholestanone s'est révélée irréalisable dans les conditions de l'hydrocyanation. Cependant l'utilisation de K¹³CN montre qu'il y a réversibilité de l'hydrocyanation à partir de l'épimère à groupe cyano axial (cf Schéma 1).

Il apparaît donc que quelle que soit la série, si le produit cinétique résulte d'une attaque par la face α conduisant à un groupe cyano axial, la série stéroïde se caractérise par l'inexistence de la réaction inverse à partir du dérivé à CN équatorial.

Contrôle stéréoelectronique

Un contrôle stéréoelectronique peut rendre compte de ce phénomène. Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication préliminaire.¹⁵

Le mécanisme de la réaction de rétrohydrocyanation, comme pour toutes les réactions de rétro-Michael,¹⁶ est, à cause du principe de micro-réversibilité, un mécanisme E₁CB. Dans ce processus,

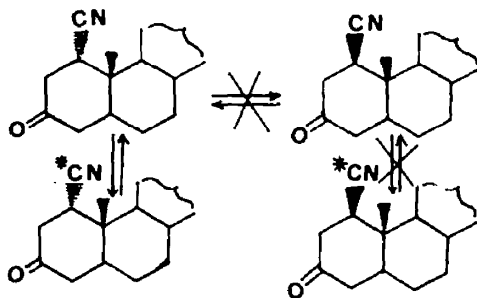


Schéma 1

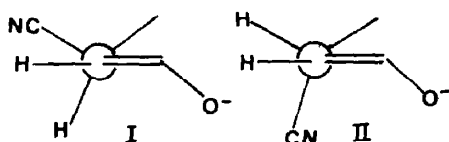


Fig. 1

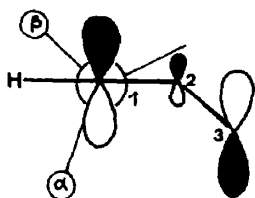


Fig. 2

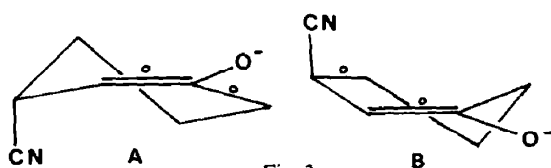


Fig. 3

la première étape (rapide) est l'abstraction d'un proton en β de CN qui conduit à un intermédiaire carbanionique; le groupe CN est éliminé dans la seconde étape (lente).

Lorsque la β -cyanocétone est une cyclohexanone, l'anion énolate, résultant de la première étape de l'élimination, est en conformation demi-chaîe dans laquelle le groupe CN peut être soit en position pseudo-équatoriale (I) soit en position pseudo-axiale (II) (Fig. 1). L'anion énolate est plus stable quand il présente la structure (II) où il y a une quasi-orthogonalité entre la liaison C-CN et les orbitales du système oxyvinylique (Fig. 2).

Cette stabilisation s'explique par une hyperconjugaison négative délocalisant les électrons de l'anion énolate vers la liaison C-CN.

Il a été montré en effet¹⁷ sur des carbanions que cette hyperconjugaison est maximale quand le groupe accepteur est parallèle à l'orbitale 2p qui contient le doublet. Ce phénomène résulte de l'interaction stabilisante entre l'orbitale 2p de ce carbanion et la liaison σ^*C-CN qui a la même capacité à accepter ce transfert que la liaison C-CF₃.¹⁸

De plus, la coplanéité entre l'orbitale, p du C₃ dans l'HOMO de l'énolate (Fig. 2) et la liaison C-CN abaisse l'énergie d'activation de la seconde étape^{4b} où se crée une liaison π entre ces orbitales.

Pour atteindre une coplanéité parfaite, il faut passer soit par une conformation pré-1,2-diplanaire (A) pour le CN pseudoaxial, soit pré-1,3-diplanaire (B) pour le CN pseudo-équatorial (Fig. 3) ou selon la représentation¹⁹ par les angles de torsion (Fig. 4):

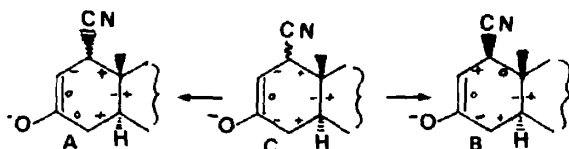


Fig. 4

La forme (B) est d'énergie beaucoup plus haute que la forme (A): en série cyclohexénique, Bucourt¹⁹ indique une différence d'énergie d'environ 1,2 kcal entre (A) et (C) et 4,8 entre (B) et (C). Il est donc compréhensible que l'élimination se fasse plus rapidement quand le groupe CN est axial; ce raisonnement est comparable à celui qui (de façon inversée) est présenté par Toromanoff^{14,20} pour interpréter la préférence pour les attaques axiales.

Dans le cas de la série stéroïdique, l'obtention d'une conformation 1,3-diplanaire (B), déjà difficile en série bicyclique, est rendue impossible à cause d'une interaction stérique apparaissant alors entre l'hydrogène α en C-11 et l'hydrogène α en C-1 (Fig. 5).

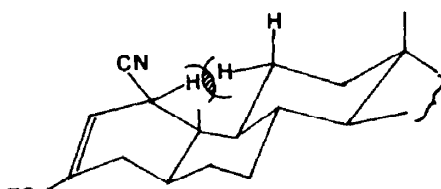
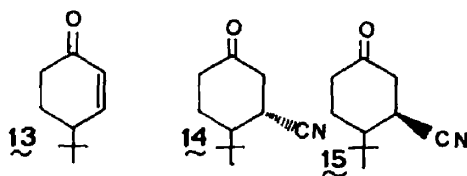


Fig. 5

En ce qui concerne l'hydrocyanation des deux octalones 6 et 9, un calcul approximatif des stabilités relatives des différents épimères effectué selon les bases données par Nagata *et al.*³ donne une valeur de 0,2 kcal. mol⁻¹ (ce qui correspond à une proportion de 44% de l'épimère minoritaire) en faveur des épimères 8 et 11 (groupe CN équatorial) par rapport aux épimères 7 et 10 (groupe CN axial), cela est en bon accord avec nos résultats expérimentaux.

La formation cinétique d'un composé où le groupe CN est en position axiale, dans le cas où la double liaison est symétriquement disubstituée, est vérifiée sur l'exemple le plus simple de cyclohexénone conjuguée à conformation bloquée 13:



Formules 6

L'épimère cinétique est la cyanocétone 14. Dans ce cas, comme en série bicyclique, le contrôle stéréoelectronique de la rétrohydrocyanation ne se manifeste pas.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Cameca (250 MHz); les valeurs des déplacements chimiques δ sont données en ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les spectres de (¹³C) RMN ont été effectués sur un appareil JEOL FX 60 et ceux d'absorption IR sur un appareil Beckman 4240 (les nombres d'onde des bandes caractéristiques sont donnés en cm⁻¹). Les points de fusion sont pris sur platine chauffante sous microscope.

Le traitement habituel du produit réactionnel comprend les opérations suivantes: versement dans l'eau, extraction à

l'éther suivie de lavages à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous vide. La chromatographie sur gel de silice se fait avec un éluant qui est un mélange en quantité variable d'éther de pétrole (EP) (fraction 35–60) et d'éther (E). Le tétrahydrofurane (THF) est purifié par distillation sur aluminohydrure de lithium après qu'il ait séjourné un mois sur de l'hydroxyde de potassium.

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0,3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués.

Hydrocyanation de la cholesténone 1 et réductions des cyanocétone 2 et 3 (cf. Réf. 11)

Essai d'équilibration de la cyano-1 α cholestanone-3 (5 α) 2. On porte à reflux durant 7 h la cyanocétone 2⁶ (0,022 g, $0,54 \cdot 10^{-3}$ mol) avec du cyanure de potassium (^{13}CN) (0,072 g, $1,1 \cdot 10^{-3}$ mol) et du chlorure d'ammonium (0,045 g, $0,84 \cdot 10^{-3}$ mol) dans un mélange DMF-eau (10:1).

La réaction est suivie par chromatographie sur plaque (CCM): le composé 2 n'évolue pas. Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 70:30) permet de récupérer un produit qui a les mêmes caractéristiques physiques et spectroscopiques que le composé de départ (F, IR et RMN) (^{13}C) RMN: abondance non naturelle de ^{13}CN à 119 ppm.

Essai d'équilibration de la cyano-1 β cholestanone-3 (5 α) 3. La cyanocétone 3 est traitée comme ci-dessus dans le cas du composé 2; ce composé n'évolue pas (CCM) et le produit obtenu est purifié par chromatographie sur une plaque de silice préparative (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 80:20). Ses caractéristiques physiques et spectroscopiques (F, IR, (^1H) RMN et (^{13}C) RMN) sont les mêmes que celles du produit de départ. (^{13}C) RMN: abondance naturelle de ^{13}CN à 121 ppm.

Cyano-1 α acétoxy-17 β 19-norandrostano-3 5. Dans un mélange (2 mL) DMF—eau (10:1), on dissout l'acétoxy-17 β Δ^1 -19-norandrostérone²¹ (0,15 g, $0,47 \cdot 10^{-3}$ mol), le cyanure de potassium (0,045 g, $0,7 \cdot 10^{-3}$ mol) et le chlorure d'ammonium (0,03 g, $0,56 \cdot 10^{-3}$ mol). Après 6 h de chauffage à reflux, le produit est traité de façon habituelle. La chromatographie sur gel de silice du produit brut permet d'isoler deux composés: (a) L'énone 4 qui n'a pas réagi (EP: E = 75:25) (0,04 g). (b) La cyanocétone 5 (EP: E = 50:50) (0,106 g). F = 159–160° (méthanol). IR (CCl₄): 2225 et 1735. (^1H) RMN (CDCl₃): 0,85 (s) (CH₃ en C-13), 2,06 (s) (CH₃COO), 2,45 (dq, J = 15, 4 et 2 Hz) (H en 4 α), 2,54 (dd, J = 15 et 7 Hz) (H en 2 β), 2,70 (dt, J = 2, 2 et 15 Hz) (H en 2 α), 3,48 (m) (H en 1 β), 4,53 (dd, J = 9 et 6 Hz) (H en 17 α). C₂₁H₂₉NO₃.

Essai d'équilibration de la cyano-1 α acétoxy-17 β androstano-3 5. On porte à reflux pendant 6 h la cétone cyanure 5 (0,056 g, $0,16 \cdot 10^{-3}$ mol), le cyanure de potassium (0,016 g, $0,24 \cdot 10^{-3}$ mol) et le chlorure d'ammonium (0,011 g, $0,2 \cdot 10^{-3}$ mol) dans un mélange (2 mL) DMF—eau (10:1). Après traitement habituel, on récupère un solide qui a les mêmes caractéristiques physiques et spectroscopiques (F, IR et (^1H) RMN) que celles du produit de départ.

Cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décanone-3 trans 7 et cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décanone-3 trans 8. Conditions thermodynamiques; cf. Réf. 11. Conditions cinétiques: On dissout dans un mélange DMF—eau (10:1) la méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décène-4 one-3 trans 6¹¹ (0,164 g, 0,001 mol), le cyanure de potassium (0,098 g, 0,0015 mol) et le chlorure d'ammonium (0,064 g, 0,0012 mol). Après deux minutes de reflux, le traitement habituel et la chromatographie du produit brut sur gel de silice permettent d'isoler deux composés: (a) La cyanocétone 8 (EP: E = 75:25) (0,022 g). F = 58° IR (CCl₄): 2220 et 1725. (^1H) RMN (CDCl₃): 2,62 (s) (H en 5 α et CH₃ en 4), 1,22 (s) (CH₃ en C-6). C₁₂H₁₇NO. (b) La cyanocétone 7 (EP: E = 75:25) (0,153 g). F = 98° IR (CCl₄): 2215 et 1720. (^1H) RMN (CDCl₃): 2,85 (dd, J = 7 et 2 Hz) (H en 5 β), 2,62 (dt, J = 2, 2 et 15 Hz) (H en

4 α), 1,20 (s) (CH₃ en C-6), 2,75 (dt, J = 15 et 7 Hz) (H en 4 β). C₁₂H₁₇NO

Equilibration de la cyanocétone 7. On chauffe à reflux pendant 2 h la cyanocétone 7 (0,065 g, $0,34 \cdot 10^{-3}$ mol) en présence de cyanure de potassium (0,034 g, $0,52 \cdot 10^{-3}$ mol) et de chlorure d'ammonium (D₄) (0,022 g, $0,43 \cdot 10^{-3}$ mol) dans un mélange (1,8 mL) DMF—eau (10:1). Le traitement habituel et la chromatographie sur gel de silice (EP: E = 75:25) conduisent à deux composés: (a) La cyanocétone 8 (0,0108 g). (b) La cyanocétone 7 (0,029 g).

Equilibration de la cyanocétone 8. Le même mode opératoire que ci-dessus conduit aux deux composés 7 et 8 dans les proportions 28:72.

Réduction des cyanocétone 7 et 8. Cf. réf. 11. **Bicyclo[4.4.0]décanone-3 trans.** On agite, sous atmosphère d'argon, la bicyclo[4.4.0]décène-1 one-3²² (13,1 g, 0,08 mol) en solution dans l'éther (100 mL) puis on ajoute l'ammoniac (400 mL) en refroidissant le ballon réactionnel par un mélange carboglace-acétone. Après addition de lithium (1,2 g, 0,17 mol), le mélange devient bleu et l'agitation est poursuivie durant 5 h. Du chlorure d'ammonium (16 g) est ensuite ajouté et on laisse l'ammoniac s'évaporer. Après traitement habituel, on obtient une huile brune (10 g), qui après chromatographie sur gel de silice (EP: E = 92:8) livre la décalone (5,1 g). IR: 1720.

Bicyclo[4.4.0]décène-4 one-3 trans 9. On dissout du chlorure de palladium (0,265 g, 0,0015 mol) dans une solution (0,25 mL) d'acide chlorhydrique concentré.²³ Après évaporation sous vide, l'huile rouge résiduelle est dissoute dans le tertibutanol (3 mL); la décalone précédente (0,912 g, 0,006 mol) est ajoutée à cette solution. Le mélange est chauffé à 100° pendant 24 h puis filtré et le produit réactionnel est isolé de la façon habituelle. La chromatographie sur gel de silice permet d'isoler les deux composés suivants: (a) La décalone de départ (EP: E = 95:5) (0,56 g). (b) L'octalone 9 (EP: E = 94:6) (0,096 g).

Cyano-5 α bicyclo[4.4.0]décanone-3 trans 10 et cyano-5 β bicyclo[4.4.0]décanone-3 trans 11. On dissout dans un mélange (2,2 mL) DMF—eau (10:1) la cétone 9 (0,15 g, 0,001 mol), le cyanure de potassium (0,10 g, 0,0015 mol) et le chlorure d'ammonium (0,06 g, 0,0012 mol). Après une heure de chauffage à reflux, le produit réactionnel est traité de la façon habituelle et deux composés sont isolés après chromatographie: (a) La cyanocétone 11 (EP: E = 85:15) (0,022 g). F = 87° (pentane). IR (CCl₄): 2225 et 1725. (^1H) RMN (CDCl₃): 2,70 (td J = 15, 15 et 4 Hz) (H en 5 α) et 2,58 (m) (CH₂ en 4). C₁₁H₁₅NO. (b) La cyanocétone 10 (EP: E = 60:40) (0,074 g). F = 117° (ether). IR (CCl₄): 2220 et 1725. (^1H) RMN (CDCl₃): 3,15 (m) (H en 5 β), 2,68 (dt J = 2, 2 et 15 Hz) (H en 4 α) et 2,57 (dd J = 15 et 7 Hz) (H en 4 β). C₁₁H₁₅NO.

Essai d'équilibration de la cyanocétone 10. On chauffe à reflux pendant 1 h dans un mélange DMF—eau (10:1), la cyanocétone 10 (0,05 g, $0,28 \cdot 10^{-3}$ mol) en présence de cyanure (^{13}C) de potassium (0,03 g, $0,47 \cdot 10^{-3}$ mol) et de chlorure d'ammonium (0,021 g, $0,38 \cdot 10^{-3}$ mol). Aucune évolution du mélange réactionnel n'est constatée (CCM) avec le temps. Le traitement habituel et la chromatographie (EP: E = 60:40) permettent d'isoler un produit qui a les mêmes caractéristiques (IR et (^1H) RMN) que le composé de départ. (^{13}C) RMN (CDCl₃): abondance non naturelle de ^{13}CN à 121 ppm.

Préparation de la cyano-1 décaline 12

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] décanol-2 trans. Ce produit est préparé selon un mode opératoire décrit en série stéroïde.²⁴ On agite une solution de bicyclo[4.4.0] décanone-2 trans (5,0 g, 0,032 mol) dans un mélange de chloroforme et d'éthanol (25:75), puis ajoute, à 0°, le cyanure de potassium (19,5 g, 0,3 mol). On y introduit 18 mL d'acide acétique puis 45 mL d'éthanol et le mélange est agité 2 h à température ambiante. La réaction est traitée de façon habituelle en extrayant la phase aqueuse par du chloroforme. On isole la cyanhydrine (3,0 g) F = 85° (pentane). IR (CCl₄): 3610, 3470 et 2220. C₁₁H₁₇NO.

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] décène-1 et -2 trans. On porte à reflux durant 5 h, sous atmosphère d'argon, la cyanhydrine précédente (3,0 g, 0,017 mole) avec de l'oxychlorure de phosphore (10,8 g, 0,071 mol) dans la pyridine (32 mL). Après refroidissement, le mélange est hydrolysé par une solution glacée d'acide chlorhydrique dilué puis il est neutralisé avec une solution (2N) de soude. Le traitement habituel conduit à une huile (2,6 g). IR (CCl₄): 2215 et 1630. (¹H) RMN (CCl₄): 6,65 (H en 3, intégration: 0,85 H).

Cyano-2 bicyclo[4.4.0] décane trans 12. A une solution du mélange des nitriles vinyliques précédents (2,0 g, 0,012 mol) dans 7 mL d'acide acétique et 100 mL d'acétate d'éthyle, on ajoute du palladium sur charbon (0,15 g). Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'hydrogène durant 20 h. Après filtration sur célite, le traitement habituel du filtrat permet d'isoler la cyano-1 décaline 12 (2,0 g). IR (CCl₄): 2220 et 2210. (¹H) RMN (CDCl₃): 2,77 (m) (H en 1). C₁₁H₁₇N.

Essai de deutériation de la cyano-1 décaline trans 12

Dans un mélange (3 mL) DMF-D₂O (10:1), on dissout le nitrile 12 (0,2 g, 0,0012 mol), le cyanure de potassium (0,09 g, 0,0021 mol) et le chlorure d'ammonium (D₄) (0,09 g, 0,0017 mol). Après 2 h de chauffage à reflux et traitement habituel (lavages avec D₂O), on isole un liquide (0,19 g) dont les caractéristiques spectroscopiques (IR, (¹H) RMN et spectre de masse) sont identiques à celles du composé de départ.

t-Butyl-4 cyano-3 cyclohexanones 14 et 15

On chauffe à reflux la t-butyl-4 cyclohexène-2 one²⁵ 13 (1,95 g, 0,128 mol) en présence de cyanure de potassium (1,26 g, 0,192 mol) et de chlorure d'ammonium (0,825 g, 0,154 mol) dans une solution (28 mL) DMF-eau (10:1). La CCM montre que des deux produits qui se forment celui qui est le plus polaire se forme en premier. Après 1 h de chauffage, le traitement habituel conduit à deux produits: (a) La t-butyl-4 cyano-3 (éq.) cyclohexanone 15 (EP: E = 76: 24) (0,560 g), huile. IR (CCl₄): 2220 et 1730. RMN (¹H) (CDCl₃): 2,57 (d J = 6 Hz) (CH₂ en 2) et 2,91 (m) (H en 3). C₁₁H₁₇NO. (b) La t-butyl-4 cyano-3 (ax.) cyclohexanone 14 (EP: E = 70: 30) (0,800 g). F = 46–47°. IR (CCl₄): 2225 et 1725. (¹H) RMN (CDCl₃): 3,40 (ddd J = 6, 6 et 2,5 Hz) (H en 3), 2,68 (dt J = 15, 2,5 et 2 Hz) (H éq. en 2), 2,57 (dd J = 15 et 6 Hz) (H ax en 2). C₁₁H₁₇NO.

Réduction de la cyanocétone 14

Le composé 14 (0,240 g) est mis en contact avec le tritertiobutoxyaluminiumhydride de lithium (préparé par action de de tertiobutanol (1,79 g) sur LiAlH₄ (0,3 g) dans le THF pendant 16 h) dans le THF (20 mL) pendant 0,5 h. Après extraction à l'éther et lavages à l'eau, l'évaporation du solvant conduit à isoler un composé unique (d'après la ccm): le t-butyl-4 cyano-3 (ax) cyclohexanol-1 (ax) (0,200 g). F = 77–78° (pentane). IR (CCl₄): 3605 et 2220. (¹H) RMN (CDCl₃): 4,05 (t, J = 3 Hz, Γ = 6 Hz), 1,0 (s).

Réduction de la cyanocétone 15

Un mode opératoire analogue au précédent à partir de la cétone 15 (0,194 g) conduit, après chromatographie sur gel de

silice (EP: E = 60: 40) aux deux alcools épimères: (a) t-butyl-4 cyano-3 (éq.) cyclohexanol-1 (ax) (0,027 g), IR (CCl₄): 3635, 2220. (¹H) RMN (CDCl₃): 4,10 (m, Γ = 7 Hz), 1,02 (s). (b) t-butyl-4 cyano-3 (éq.) cyclohexanol-1 (éq) (0,162 g), IR (CCl₄): 3640, 2220. (¹H) RMN (CDCl₃): 3,45 (m, Γ = 23 Hz), 1,02 (s).

BIBLIOGRAPHIE

- C. Agami, A. Kazakos, J. Levisalles et A. Sevin, *Tetrahedron* **36**, 2977 (1980).
- W. Nagata et M. Yoshioka, 'Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds' dans *Organic Reactions*, Vol. 25, p. 255. Wiley, New York (1977).
- W. Nagata, M. Yoshioka et T. Terasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4672 (1972).
- E. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, (a) p. 44, (b) p. 292. Interscience, New York (1965).
- W. L. Meyer et K. Maheswari, *Tetrahedron Letters* 2175 (1964).
- S. Julia, H. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1963).
- E. Wenkert et D. P. Strike, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2044 (1964).
- C. Djerassi, R. A. Schneider, H. Vorbrueggen et N. L. Allinger, *J. Org. Chem.* **28**, 1632 (1963).
- A. T. Glen, W. Lawrie et J. McLean, *J. Chem. Soc. (C)* 661 (1966).
- N. S. Bhacca et D. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 77. Holden-Day, San Francisco (1964).
- C. Agami, M. Fadlallah, A. Kazakos et J. Levisalles, *Tetrahedron* **35**, 969 (1979).
- J. Hine, *Structural Effects on Equilibration in Organic Chemistry*, p. 185. Wiley, New York (1975).
- A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **68**, 441 (1964).
- E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).
- C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles, *Ibid.* 59 (1980).
- J. March, *Advanced Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York 905 (1977).
- R. Hoffman, L. Radom, J. A. Pople, P. V. R. Schleyer, W. J. Hehre et L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6221 (1972).
- Y. Apeloig et Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5097 (1979).
- R. 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).
- E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 708 (1962).
- R. Villotti, H. J. Ringold et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5693 (1960).
- R. L. Augustine et J. A. Caputo, *Organic Syntheses*, Vol. 45, p. 80. Wiley, New York (1965).
- E. Mincione, G. Ortaggi et A. Sirna, *Synthesis* 773 (1977).
- J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, I. Dainis et J. L. C. Pereira, *J. Chem. Soc. (C)* 2283 (1968).
- E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **30**, 2109 (1965).