# Réactivité nucléophile des cyclanones: influence de la stéréochimie *cis/trans* en série bicyclique

C. AGAMI ET T. RIZK

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

ET

R. DURAND ET P. GENESTE[1]

*Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée (ERA 954), École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8, rue École Normale, 34075 Montpellier Cédex, France*

Reçu le 12 février 1982

C. AGAMI, T. RIZK, R. DURAND et P. GENESTE. Can. J. Chem. **60**, 2355 (1982).

La réactivité comparée d'un certain nombre de couples d'isomères *cis/trans* de cétones bicycliques en série décalone-1 et décalone-2 (décalone-2 *trans* et *cis*; méthyl-10 décalone-2 *trans* et *cis*; méthyl-9 décalone-1 *trans* et *cis*; diméthyl-3,10 décalone-2 *trans*) sont étudiés dans le cas de l'addition nucléophile en milieu acide de l'hydroxylamine. Les résultats obtenus aussi bien sur les constantes de vitesse d'addition neutre ou acido catalysée font apparaître une réactivité toujours légèrement supérieure en faveur de l'isomère *trans* (× 2, 4). Ce résultat en accord avec l'hypothèse d'une attaque préférentielle équatoriale du nucléophile est dû aux facteurs conformationnels liés à l'existence dans l'isomère *cis* d'un équilibre stéroïde ⇌ non stéroïde.

C. AGAMI, T. RIZK, R. DURAND, and P. GENESTE. Can. J. Chem. **60**, 2355 (1982).

The relative reactivities of a number of *cis/trans* pairs of bicyclic ketones in the 1- and 2-decalone series (2-decalone; 10-methyl-2-decalone; 9-methyl-1-decalone; and 3,10-dimethyl-2-decalone) have been studied for the nucleophilic addition of hydroxylamine in acidic medium. The results obtained as well as the rate constants for neutral or acid catalysed addition always reveal a slight preference for the *trans*-isomer (× 2.4). This result agrees with the proposal that preferential equatorial attack of a nucleophile is caused by conformational factors related to a steroid ⇌ non-steroid conformation equilibrium in the *cis*-isomers.

[Journal translation]

## Introduction

Quelques travaux épars dans la littérature (1–6) rapportent des résultats principalement qualitatifs sur les différences de réactivités entre des composés bicycliques isomères *cis/trans*. Ces résultats sont souvent contradictoires, ce qui est probablement dû à la diversité des réactions examinées. Une étude cinétique de la réactivité comparée de couples de cétones bicycliques *cis* et *trans* en série décalone-1 et décalone-2 envers l'hydroxylamine a paru intéressante afin d'obtenir des indications sur l'influence des facteurs conformationnels intervenant dans ces différents isomères.

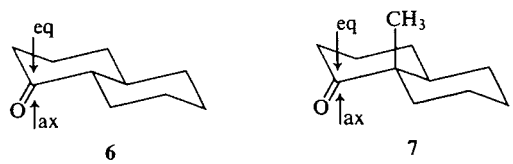
## Résultats et discussion

La réaction d'oximation a un mécanisme relativement complexe (7–10); elle se fait en deux étapes successives équilibrées tour à tour limitantes selon le pH du milieu. En milieu acide, l'étape d'addition de $NH_2OH$ sur la fonction carbonyle est lente et de plus, soumise à une catalyse acide spécifique. Ce n'est donc que dans ces conditions expérimentales bien précises (9, 10) que l'on peut mesurer correctement les constantes de vitesse $k_0$ et $k_{H^+}$ (Tableau 1) correspondant aux étapes d'addition neutre et acido catalysées.

Nous avons vérifié qu'il existait une bonne corrélation linéaire entre log $k_0$ et log $k_{H^+}$ pour les neuf cyclanones étudiées. La pente de la droite de régression obtenue est voisine de l'unité (pente = 0,86; coefficient de corrélation 0,97). Ce résultat indique que les effets de structure opèrent de la même façon sur $k_0$ et $k_{H^+}$; que les conclusions que l'on peut déduire pour rendre compte des variations de $k_0$ s'appliqueront donc également à celles de $k_{H^+}$.

L'examen du tableau de résultats fait apparaître une grande différence de réactivité entre la *trans* décalone-1 **6** et son dérivé méthylé **7** ($k_0^6/k_0^7 = 18{,}8$ soit $\Delta G = 7230$ J).

La présence d'un groupe méthyle en position axiale α conduit donc à un ralentissement important qui est du même ordre de grandeur que l'énergie conformationnelle habituellement affectée à ce substituant. Ce résultat confirme l'hypothèse d'une attaque équatoriale avec une structure d'état de




6 7

FIG. 1

[1]Auteur à qui toute correspondance doit être adressée.

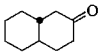
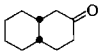
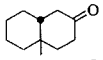
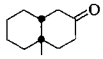
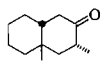
0008-4042/82/182355-03$01.00/0

©1982 National Research Council of Canada/Conseil national de recherches du Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by TEMPLE UNIVERSITY on 11/14/14
For personal use only.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by TEMPLE UNIVERSITY on 11/14/14
For personal use only.

TABLEAU 1. Constantes de vitesse d'addition de l'hydroxylamine par la voie neutre $k_0$ ou acido catalysée $k_{H^+}$*

| Composé | | $k_0 10^{-3}$ L mole$^{-1}$s$^{-1}$ | $k_{H^+} 10^{-3}$ L mol$^{-2}$s$^{-1}$ | $k_{0\ trans}/k_{0\ cis}$ | *Réference* |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | | 9,0 | 20,5 | | 10 |
| **2** |  | 7,3 | 21,8 | 2,3 | |
| **3** |  | 3,1 | 8,3 | | |
| **4** |  | 5,7 | 15,2 | 2,5 | |
| **5** |  | 2,3 | 7,1 | | |
| **6** | | 6,0 | 15,2 | | 10 |
| **7** | | 0,32 | 0,92 | 2,3 | |
| **8** | | 0,14 | 0,42 | | |
| **9** |  | 0,96 | 2,1 | | |

*Toutes ces mesures ont été effectuées dans l'eau à 25,0 ± 0,1°C et à force ionique constante $\mu$ = 1,0 mol/L; l'erreur sur $k_0$ ou $k_{H^+}$ est inférieure à 2%.

transition qui ressemble au réactif, ce qui paraît désormais parfaitement admis sans que l'on puisse toutefois en donner une explication satisfaisante (11).

Les résultats font apparaître également pour les trois couples de cétones *cis* et *trans* étudiés **2–3**, **4–5** et **7–8** une réactivité supérieure et sensiblement constante de la forme *trans* respectivement égale à 2,3, 2,5 et 2,3.

Puisque dans le cas de l'addition de l'hydroxylamine sur les cétones l'état de transition ressemble aux réactifs, l'application stricte du principe de Curtin–Hammett entraîne que ce sont uniquement les intéractions stériques dans les différents états de transition des deux formes *cis* et *trans* qui doivent être prises en considération.

Ainsi, dans le cas des décalones-2 **2** et **3**, l'examen des différentes structures montre que parmi les trois structures *cis* stéroïde, *cis* non stéroïde et *trans*, vis à vis d'une attaque par la face équatoriale, deux d'entre elles, la non stéroïde et la *trans*, présentent le même encombrement alors que la structure stéroïde probablement minoritaire (12) est la plus encombrée puisqu'elle possède un substituant axial en $\gamma$.

Dans le cas des décalones-1 *cis* et *trans*, **7** et **8**, les trois structures présentent sensiblement le même encombrement vis à vis d'une attaque équatoriale dû au substituant axial en $\alpha$. Un effet identique se retrouve dans le cas des deux décalones-2 **4** et **5** possédant un méthyle angulaire.

Ces identités d'empêchement stérique sur les trois structures conduisent donc aux réactivités analogues observées. La réactivité légèrement plus importante de la forme *trans* est probablement due au fait que les formes *cis* existent en équilibre conformationnel sur la position duquel malheureusement existent beaucoup de résultats expérimentaux discordants.

Enfin, la comparaison des réactivités de **9** et **4** permet de mettre en évidence une différence due à la présence d'un groupe méthyle équatorial en $\alpha$ du groupe carbonyle voisine de 6. Ce ralentissement est probablement du aux effets stériques de torsion par éclipsage partiel de la liaison carbone–oxygène avec le groupement méthyle en équatorial (8).

Ces résultats montrent donc que la faible différence de réactivité entre les composés bicycliques isomères *cis*/*trans* peut parfaitement s'expliquer sur de simples bases conformationnelles. Ainsi que le prévoyait Johnson (1) dès 1943: "the causes of the differences in reactivity must be subtle" à propos de la réactivité comparée des décalones **7** et **8** envers la semi-carbazone.

## Partie expérimentale

A. *Obtention des substrats*

Les décalones sont préparées selon des modes opératoires déjà décrits: décalone-2 *trans* **2** et *cis* **3** (13), méthyl-10

décalone-2 *trans* **4** (14) et *cis* **5** (15), méthyl-9 décalone-1 *trans* **7** (16) et *cis* **8** (17), diméthyl-3,10 décalone-2 *trans* **9** (18).

Les cétones obtenues sont purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice. L'analyse par chromatographie en phase vapeur (Carbowax 20M) montre que leur pureté est dans chaque cas supérieure à 98%.

B. *Mesures cinétiques*

Les réactions d'oximation sont suivies par spectrophotometrie uv (Gilford 250) en mesurant l'augmentation de la densité optique due à l'apparition des oximes (220 nm) à 25,0 ± 0,1°C. L'eau est utilisée comme solvant, la force ionique maintenue constante $\mu$ = 1,0 mol/L pour les différentes acidités. Les concentrations en cétone et en chlorhydrate d'hydroxylamine sont respectivement de $2,5 \times 10^{-4} M$ et $0,5 M$, différentes concentrations en acide sont étudiées pour chaque cétone afin de déterminer $k_0$ et $k_{H^+}$ [HCl] = $0,5 M$ ($h_0 = 0,609$) et [HCl] = $0,05 M$ ($h_0 = 0,05$). Le mode de détermination de $k_0$ et $k_{H^+}$ a été décrit précédement (9).


1. W. S. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **65**, 1317 (1943).
2. G. Lamaty et J. Jullien. Tetrahedron Lett. 1023 (1964).
3. W. Oppolzer, C. Fehr et J. Warneke. Helv. Chem. Acta, **60**, 48 (1977).
4. W. Oppolzer et M. Petrzilka. Helv. Chem. Acta, **61**, 2755 (1978).
5. M. Galberi, P. H. Lewis, S. Middleton et L. E. Stock. Aust. J. Chem. **33**, 101 (1980).
6. C. Agami, M. Fadlallah, C. Puchot et T. Rizk. Tetrahedron. 1982. Sous presse.
7. W. P. Jencks. J. Am. Chem. Soc. **81**, 475 (1959).
8. P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque. Tetrahedron Lett. 5007 (1971); 5011 (1971); 5015 (1971); Tetrahedron, **27**, 5561 (1980).
9. G. Lamaty, A. Natat, A. Petitjean, J. P. Roque, P. Geneste et B. Schlick. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, **95**, 54 (1976).
10. G. Lamaty, A. Natat, A. Petitjean et J. P. Roque. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, **95**, 93 (1976); **98**, 400 (1979).
11. A. J. Cieplak. J. Am. Chem. Soc. **103**, 4540 (1981).
12. M. Hanack. *Dans* Conformation theory. Academic Press, New York. 1965. p. 201.
13. R. L. Augustine. J. Org. Chem. **23**, 1853 (1958).
14. A. Casadevall, E. Casadevall et M. Lasperas. Bull. Soc. Chim. Fr. 4506 (1968).
15. R. L. Augustine. J. Org. Chem. **28**, 152 (1963).
16. C. Agami, M. Fadlallah et J. Levisalles. Tetrahedron, **37**, 909 (1981).
17. G. Bauduin et Y. Pietrasanta. Tetrahedron, **29**, 4225 (1973).
18. C. Agami, J. Levisalles et B. Lo Civero. Tetrahedron, **35**, 961 (1969).


Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by TEMPLE UNIVERSITY on 11/14/14
For personal use only.