

Réactivité et stéréochimie en série cyclohexanique*

Par MAX MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

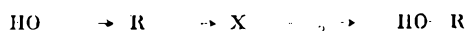
Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Montpellier

La détermination absolue de la configuration stéréochimique doit être appréciée par la loi de symétrie de PASTEUR ; cependant les déterminations physiques telles que infra-rouge, moment dipolaire, indice de réfraction... sont encore capables de nous apporter des éléments sur les formes spatiales.

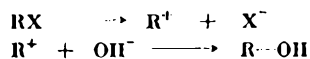
Nous avons envisagé durant ces toutes dernières années au laboratoire un certain nombre de réactions qui nous ont permis de les étudier plus profondément en fonction de la stéréochimie.

Plusieurs mécanismes peuvent être envisagés dans le cas de réaction de remplacements nucléophiliques.

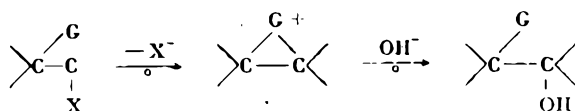
1° Mécanismes bimoléculaires en une seule étape avec inversion de WALDEN.



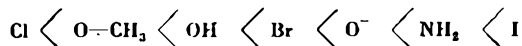
2° Mécanismes monomoléculaires $\text{S}_{\text{N}}1$ intervenant par au moins deux étapes ; celle déterminant la vitesse est l'ionisation avec formation d'un carbonium.



3° Mécanisme de participation, lorsqu'il se trouve au voisinage du carbone supportant l'élément à éliminer un groupement à électrons non partagés tels que O, N, S ; celui-ci joue vis-à-vis du carbone qui tend à se désaturer un rôle de protection, la réaction procède alors en deux étapes et par double inversion.



Des travaux cinétiques ont permis l'établissement d'une *driving force* parfaitement insensible à la nature du solvant et du groupe éliminé ; elle varie principalement avec la nature du groupe voisin :



Il est à noter que les produits trans procèdent par un mécanisme en une seule étape de fermeture du cycle tandis que les produits cis interviennent vraisemblablement par un mécanisme par ion carbonium, la position cis du groupe voisin ne pouvant pas donner un intermédiaire cyclique avec inversion de configuration, étant donné la tension prohibitive de ce cycle.

Il semble dès lors possible de trouver des réactions différentes pour les stéréoisomères cis et trans 1.2 cyclohexaniques étant donné la forme différente des ions transitoires.

* Résumé de la conférence faite devant l'Association des Chimistes de Genève le 6 mars 1953.

Nous adopterons l'ordre suivant.

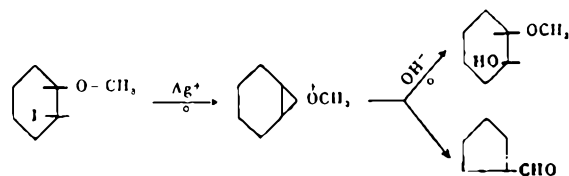
- Déshalogénéation argentique des halogéno-2 alcoxy cyclohexanes stéréoisomères.
- Déshalogénéation argentique des halogéno-1 alcoxy-2 cyclohexane cis et trans.
- Action des bases sur les halogéno-1 alcoxy-2 cyclohexanes trans.
- Déshydratation des méthoxy-2 cyclohexanols cis et trans.
- Pyrolyse des hydroxy-2 triméthyl cyclohexyl ammonium cis et trans.
- Réactions différentielles des méthyl-1 dihalogéno-1.2 cyclohexanes cis et trans. Déshalogénéation par $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ des méthyl-1 dihalogéno-1.2 cyclohexanes.
- Action des bases sur les méthyl-1 dihalogéno-1.2 cyclohexanes.
- Déshalogénéation des chloramines cis et trans.
- Hétérocyclisation dans la série des amino-alcools.

Déshalogénéation par NO_3Ag en solution aqueuse des halogéno-1 alcoxy-2 cyclohexane cis ou trans

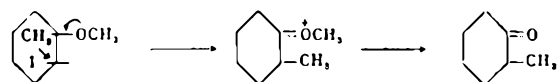
La réaction de déshalogénéation par l'ion Ag^+ est généralement considérée comme procédant par un mécanisme monomoléculaire. Pour INGOLD et son école, l'ion argent en présence de solvants hydroxylés posséderait une action spécifique ; des mesures cinétiques montrent que lors de l'élimination de l'halogène, la liaison $\text{C}-\text{X}$ est encore affaiblie par l'adsorption de $\text{R}-\text{X}$ sur la surface polaire de XAg déjà formé.

Dans le cas de l'iodo-1 méthoxy-2 cyclohexane trans, la déshalogénéation conduit au méthoxy-2 cyclohexanol trans et au méthylalicyclopentane ; le plissement du cycle en C_5 correspond à une accumulation électronique, permettant la rupture du cycle et facilitant la régression cyclique. La formation de l'alcool trans est due à un mécanisme de substitution nucléophile avec double inversion ou l'oxonium réagit avec les ions OH^- du milieu.

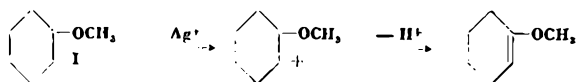
La régression et la substitution peuvent être considérées comme deux réactions acido-basiques, ou un oxonium commun est saturé compétitivement par la basicité même du cycle, et par celle du milieu.



La déshalogénéation argentique de l'iodo-2 méthoxy cyclohexane trans conduit à la méthyl-2 cyclohexanone, faisant intervenir la cis-migration du groupe méthyle; le groupe voisin OCH₃ en trans n'intervient pas pour donner une forme pontale mais tend à stabiliser le carbonium formé après la migration de CH₃:



Dans les mêmes conditions le cis iodo-2 méthoxy cyclohexane conduit à la cyclohexanone par l'intermédiaire d'un ion carbonium et suivant une trans-élimination.



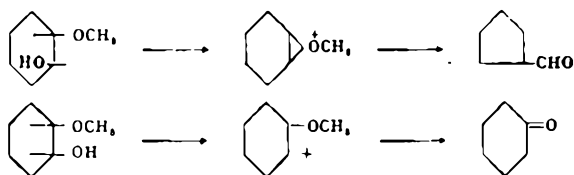
Déshalogénéation par la diméthyl amine de l'iodo-2 méthoxy cyclohexane trans

En présence du groupe voisin OCH₃ en trans, l'attaque *back side* de l'halogène conduisant à la substitution avec inversion de WALDEN est gênée; dans ces conditions c'est une trans-élimination due au carbanion créé en α de l'halogène qui se produit, formant le méthoxy-2 cyclohexène.

C'est là une différence essentielle de comportement entre les composés halogéno-2 alcoylés et halogéno-2 hydroxylés, ces derniers donnant les époxydes.

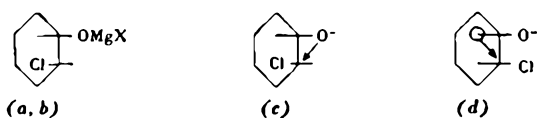
Déshydratation des alcoxy cyclanols-1.2 cis et trans

Par SO₃H₂ concentré agissant comme acide de LEWIS nous avons obtenu, suivant un mécanisme comparable à celui indiqué pour les dérivés halogénés:



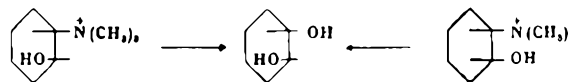
Le processus ionique de trans élimination est à l'opposé de la réaction de pyrolyse des acétates qui procède par liaison hydrogène et par cis-élimination.

La déshalogénéation magnésienne des chloro-2 cyclohexanols cis et trans peut également s'expliquer en considérant le magnésien du dérivé trans où -MgX encore acide fixe des électrons: le magnésien n'est stable que sous la forme (b) solvaté par les molécules d'éther. Le phénomène de la fusion provoquant le départ de l'éther donne naissance à la base forte (c) pour le dérivé trans et à la base forte (d) pour le dérivé cis conduisant à la cyclohexanone.



L'époxyde formé en (c) peut en présence de MgXCl se réarranger en méthylal cyclopentane, rappelant l'isomérisation de l'époxyde sur l'alumine ou d'autres acides.

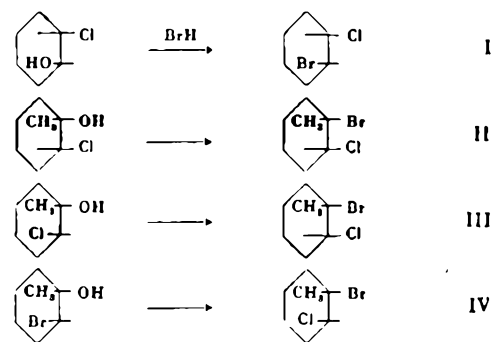
La décomposition des iodures d'ammonium quaternaires à chaud par l'hydroxyde d'argent peut être envisagée ainsi:



Participation de Br⁻ et Cl⁻

Les travaux de WINSTEIN ont mis en évidence la participation de Br⁻ dans l'action de l'acide bromhydrique sur les bromhydrines bissecondaires du butane et du cyclohexane.

Les résultats que nous-mêmes avons obtenus sont les suivants:



La non réactivité de la chlorhydrine cis avec BrH est compatible avec le fait que les réactions bimoléculaires sont généralement lentes et défavorisées en série cyclohexanique. Dans II, le méthyle stabilisant le carbonium formé par hyperconjugaison permet la réaction. La différence de comportement entre III et IV indique en outre une influence de l'halogène voisin. Il semble tout d'abord que l'existence transitoire d'un ion chloronium doit être rejetée: diverses études cinétiques ont établi la non-participation du chlore voisin. Le cas des bromhydrines est entièrement différent: la «driving force» plus élevée du brome, sa plus grande polarisabilité permettent à l'ion bromonium de se former aisément comme l'indique également la grande différence dans les vitesses de réaction de chlorhydrines et des bromhydrines.

Deux tendances s'opposent: formation d'un ion halogénium cyclique (V) ou intervention d'un ion carbonium (VI).

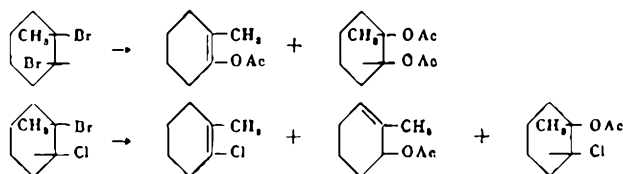


Lorsque l'halogène voisin a un pouvoir nucléophile suffisant (Br) il est susceptible de contrebalancer l'effet du méthyle; la participation du brome voisin explique la rétention de configuration dans la réaction IV. Par contre les deux méthylchlorhydrines cis et trans, par le

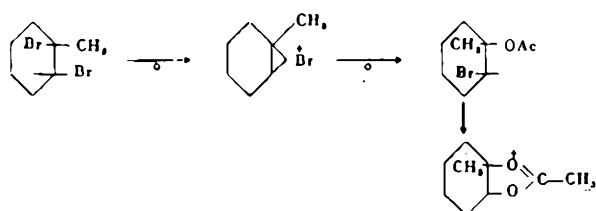
même carbonium transitoire, conduisent à un dérivé dihalogéné identique dont la configuration cis est cette fois régie par le groupe méthyle.

Déshalogénéation par l'acétate d'argent

La déshalogénéation a été pratiquée par l'acétate d'argent sec dans l'acide acétique glacial, les résultats suivants sont obtenus :

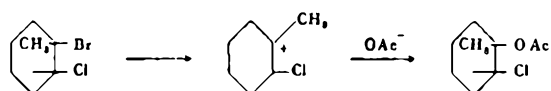


Dans le cas du dérivé dibromé trans il semble que la première phase de la réaction conduise à un ion acétoxy, formé avec trois inversions de WALDEN successives, et qui subit une réattaque par l'ion OAc^- .



En présence du méthyle, il est nécessaire d'invoquer des formes de résonance qui orientent la réaction vers un diacétate de structure cis ; quant à la méthyl-2 cyclohexanone elle correspond à une trans-élimination.

Dans le cas des méthyl dihalogénocyclohexanes cis, la participation du groupement voisin étant rendu impossible, le seul mécanisme est la formation du carbonium correspondant à la suite des réactions :



On voit donc la différence essentielle qui existe dans la réactivité de l'acétate d'argent sur les dérivés cis et trans.

L'action de la diméthylamine et des bases sur les méthyl-1 dihalogéno-1.2 cyclohexanes a été envisagée.

Quelle que soit la configuration spatiale du dérivé halogéné, la première étape de la réaction semble être une élimination E_2 de l'halogène tertiaire. Dans le cas du dérivé trans la trans-élimination ne peut s'effectuer qu'avec un hydrogène en position 6. Dans le cas de l'isomère cis, l'attaque de B^- peut s'effectuer simultanément en 2 produisant le chloro-cyclène vinylique et en 6 donnant un chlorocyclène allylique substituable.

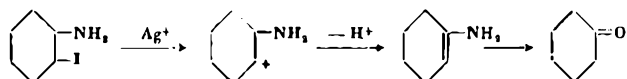
Déshalogénéation des halogéno-2 amines

a) Déshalogénéation argentique

L'amino-1 iodo-2 cyclohexane trans conduit à la réaction suivante :

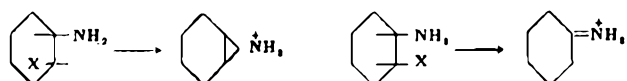


Quant au dérivé cis on observe après déshalogénéation par Ag^+ la formation de cyclohexanone.



b) Déshalogénéation hydrique

Le chloro-2 amino-1 cyclohexane cis soumis à l'action de l'eau à 100° donne naissance à la cyclohexanone, alors que dans les mêmes conditions la chlorhydrine cis reste inaltérée ; la chloramine trans conduit au méthylal cyclopentane. En raison du fort pouvoir nucléophile de NH_2 il est probable que les chloramines cis ou trans tendent à une forme ionique :



Le groupement O^- n'apparaît à partir du chloro-2 cyclohexanol cis qu'en milieu fortement basique et ne saurait exister dans le cas de la déshalogénéation hydrique expliquant la stabilité de la chlorhydrine cis.

Les cas du chloro-2 N-diméthylamino-1 cyclohexane cis qui reste inattaqué lorsqu'il est soumis à l'hydrolyse permet de penser que la faible basicité de l'amine tertiaire est responsable du manque de réactivité de la chloramine correspondante. La déshalogénéation argentique peut s'effectuer alors que la déshalogénéation hydrique nécessitant à côté des forces de solvation un apport nucléophile du groupe voisin (le détachement d'un hydride dans le cas des chloramines cis) ne peut se produire en raison de la basicité trop faible de $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Au contraire le départ d'un proton dans la trans-élimination de la déshalogénéation argentique peut exister.

Réactions d'hétérocyclisation

Nous avons montré l'importance essentielle de la stéréochimie dans les réactions de participation avec inversion de WALDEN et où les composés trans montrent une meilleure réactivité en raison de leur structure plus favorable à l'attaque par l'arrière du carbone tétraédrique.

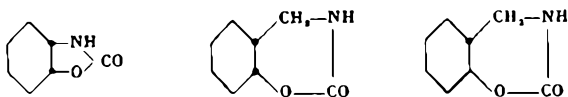
C'est ainsi que le mécanisme adopté dans la formation d'oxazolines cis à partir d'amino-2 cyclohexanols trans par cyclisation interne des dérivés N-benzoylés indique la participation de groupe voisin. En opposition avec cette réaction il a été montré que les amino-2 cyclohexanols cis et trans réagissent avec l'imino-benzoate d'éthyle en donnant des oxazolines respectivement cis et trans avec rétention de configuration. Le mécanisme de ces réactions est essentiellement différent.

Nous avons étudié l'action de l'urée à 200° sur divers amino-alcools-1.2 ; elle est comparable à l'action de l'imino-benzoate d'éthyle.

Dans ces réactions, la stéréochimie joue un rôle important défavorisant les produits de configuration trans lorsqu'une trop forte tension est apportée à la formation de l'hétérocycle.

Il a été envisagé des condensations avec l'urée, le phosgène, et il a été montré que l'hétérocyclisation était plus facilement réalisable dans le cas de l'(amino-méthyl)-2 cyclohexanol que dans le cas de l'amino-2 cyclohexanol trans.

De même l'hétérocycle se forme avec beaucoup plus de facilité avec les amino-cyclohexols cis ce qui permet de différencier la stéréochimie de ces deux composés ; c'est ainsi que les oxazolidones suivantes ont pu être préparées avec un bon rendement.



Nous observons une véritable hétérocyclisation avec addition des électrons de l'oxygène de l'hydroxyle sur le carbonyle, en deux étapes, sans inversion, car par ouverture de l'hétérocycle nous retrouvons l'amino-alcool stéréoisomère de départ.

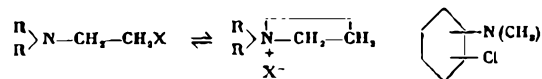
Dans le domaine applicatif de la chimie pharmaceutique des exemples sont nombreux d'activité physiologique redevables à la stéréochimie : chloromycétine, éphédrine, hexestrol, stilbestrol, acide doisyndolique, cantharidine, atropine, morphine...

Citons pour terminer des essais que nous avons fait sur des analogues cycliques stéréoisomères de l'acétylcholine.

Le dérivé trans a une action 500 fois plus faible que

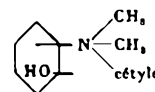
l'acétylcholine, peut être en raison de la participation trop aisée apportée par le groupe acétoxy à la décomposition de l'ammonium quaternaire.

Nous avons préparé quelques antagonistes de l'adrénaline du type dibénamine, ces composés fonctionnent sous une forme iminium :



Le composé alicyclique cis correspondant est faiblement actif ; pouvons-nous dire que la fonction amine tertiaire trop faible pour provoquer le détachement de l'hydride nécessaire à la formation d'une forme ionique réactive est responsable ?

Nous avons également préparé des ammoniums quaternaires cyclohexaniques portant des substitutions diverses ; tout particulièrement le dérivé :



le dérivé trans possède une activité au moins égale à celle des produits déjà connus dans ce groupe ; le dérivé cis ayant une activité 20% plus élevée que son stéréoisomère.

M. MOUSSERON, M^{me} MOUSSERON-CANET et R. JACQUIER, *Influence de quelques groupes voisins sur les réactions de substitution et d'élimination en série alicyclique*, Ann. Chim. 1953, 5.

M. MOUSSERON, R. JACQUIER et M^{me} MOUSSERON-CANET, *Recherches en série alicyclique - Influence du groupement méthyle sur certaines réactions en série cyclohexanique*, Bull. Soc. Chim. France 1953, sous presse.

M. MOUSSERON, F. WINTERNITZ et M^{me} MOUSSERON-CANET, *Recherches en série alicyclique - Quelques réactions d'hétérocyclisation*, Bull. Soc. Chim. France 1953, sous presse.