

ROLE DES INTERACTIONS DANS LES ETATS DE TRANSITION DE L'ALDOLISATION.

CONTROLE CINETIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA CETOLISATION MIXTE

par Jacques-Emile DUBOIS et Marc DUBOIS

Laboratoire de Chimie Organique Physique de la Faculté des Sciences de PARIS

Associé au C.N.R.S.

1, Rue Guy de la Brosse - PARIS 5°

(Received in Belgium 22 June 1967)

La condensation aldolique ou cétoïque est une des réactions "acide-base" les plus complexes, même si on isole arbitrairement la réaction principale des évolutions consécutives qui peuvent modifier la nature des produits formés et leurs concentrations.

La cétoïisation mixte d'un aldéhyde avec une cétone dissymétrique peut conduire à deux cétoïls, isomères de constitution, selon certaines règles d'orientation qui se précisent peu à peu (1,2) et dépendent beaucoup des structures des produits en présence (3). Chaque fraction cétoïque peut souvent être un diastéréoisomère soit thréo soit érythro ou encore un mélange des deux. Isoler de tels stéréoisomères et déterminer leur structure n'est pas une tâche facile en raison de l'épimérisation possible entre les éléments d'un couple de cétoïls stéréoisomères. Cette transformation qui conduit aux mêmes résultats que le retour par la voie de la décétoïisation est une réorganisation souvent moins coûteuse en variation d'énergie libre $\Delta \Delta G \mp$ sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

POSITION DU PROBLEME

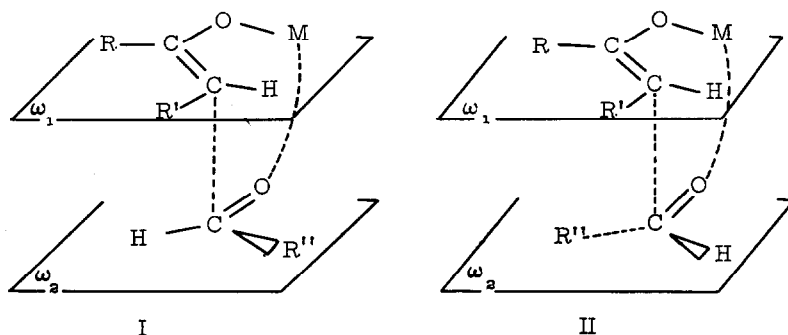
Dans la recherche du mécanisme de la cétoïisation et de sa sensibilité à diverses conditions de structure et de milieu, l'étude de l'influence des interactions dans les états de transition de l'étape de condensation revêt une importance indiscutable. Les renseignements sur cet état de transition peuvent être en grande partie obtenus si on isole les cétoïls formés avant tout réarrangement. Dans de telles conditions, l'étude du rapport thréo/érythro devrait apporter les informations attendues. E. TOROMANOV (4) a défendu ce point de vue sur un plan assez général et conclut à un rapport théorique T/E > 1. L'isolement de deux diastéréoisomères par M. STILES

et coll. (5) lors de condensations de cétones avec le paranitrobenzaldéhyde va dans le sens des observations précédentes. Leur travail semble indiquer que le rapport cinétique $\frac{T_C}{E_C}$ est obtenu directement en raison de l'impossibilité d'équilibrer les diastéréoisomères en milieu basique, ceci pour des cétons partiellement aromatiques il est vrai.

Au cours de nos recherches antérieures, nous avons travaillé avec des cétons sans isoler les stéréoisomères mais il nous est apparu, contrairement à M. STILES et coll., que certains couples de stéréoisomères sont loin d'être insensibles aux effets de milieu et de température. En d'autres termes l'observation de M. STILES et coll. (5) d'un contrôle cinétique correspond probablement soit à un cas limite, soit à une analyse à remettre en question. Pour aborder quantitativement la stéréochimie de la condensation aldolique nous avons simplifié au maximum le modèle de réaction.

CHOIX DU MODELE REACTIONNEL .

Les plans ω_1 et ω_2 de l'énolate de la cétone (C) et de l'aldéhyde (A) étant sensiblement parallèles on admet que, dans l'état de transition, l'attaque perpendiculaire se fait comme dans les schémas I et II où la molécule d'aldéhyde présente l'une ou l'autre de ses faces énantiomères, en même temps que s'établit une coordination plus ou moins lâche entre l'oxygène du carbonyle et le cation de l'énolate. Cette représentation fait ressortir des interactions moindres en I qu'en II et on suppose donc que le produit thréo doit se former plus vite que l'isomère érythro.



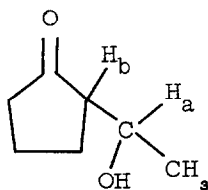
Selon la nature de C et de A l'importance des interactions peut être très variable dans l'état de transition ainsi que dans les stéréoisomères . Pour éviter la confusion due à la génération possible de deux énols et l'isomérisie cis ou trans de l'énol, pour éliminer les interactions d'électrons π (C=C extérieure à l'énol ou noyau aromatique) et pour minimiser l'influence de conformations compétitives, nous avons choisi, pour cette étude, une cétone saturée symétrique (un seul énol), cyclique (énol cis imposé), et un aldéhyde aliphatique . Ici la réaction-modèle concerne la cyclopentanone, dont le cycle est quasi plan et l'acétaldéhyde condensés en présence de OH^- et d'un cation peu associant .

CETOLISATION CYCLOPENTANONE-ETHANAL .

Cette cétolisation est conduite au sein de la cyclopentanone même, à $+5^\circ\text{C}$, en présence de 0,5% de KOH méthanolique . Le temps de réaction peut durer d'une demi-heure à quatre heures sans que soit notablement modifié le rendement en cétol brut , l'(hydroxy-1 éthyl)-2 cyclopentanone .

Les deux stéréoisomères de ce β -cétol mixte sont exceptionnellement différents dans leurs points d'ébullition et bien qu'associés ils sont séparables par distillation fractionnée . On convient ici de nommer CI le cétol à point d'ébullition le moins élevé et le second C II .

Nous ne retiendrons ici que les propriétés physiques suivantes :



- RMN Cétol I $\delta_{\text{H}_a} = 3,75$ ppm $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 6$ Hz

Cétol II $\delta_{\text{H}_a} = 4,14$ ppm $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 1,3$ Hz

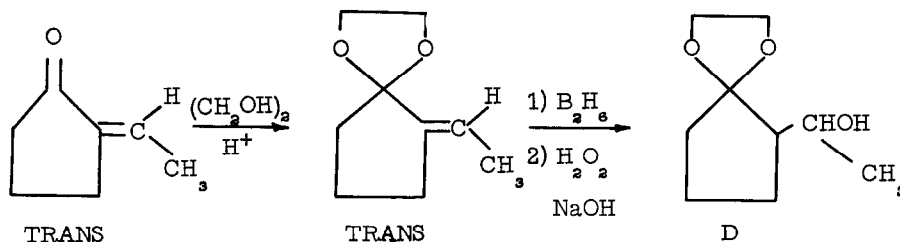
- I.R. CI est très chélaté alors que C II est surtout associé intermoléculairement .

A partir de données équivalentes (RMN et I.R.) et de considérations sur les conformations probables, certains auteurs (5,6) ont pu faire des attributions de configuration dans le cas de β -cétols voisins . L'application de cette méthode à notre cas conduit aux résultats suivants :

Cétol I = THREO Cétol II = ERYTHRO

Nous n'avons cependant qu'une confiance limitée dans les résultats de cette méthode physique de déduction des configurations . Aussi avons-nous cherché une preuve chimique complémentaire en réalisant la synthèse stéréospécifique non ambiguë du cétol I suivant

le schéma ci-dessous :



Le spectre IR de D est identique à celui du dioxolane du cétoI CI ; de plus D, en milieu acide, conduit au cétoI sans trace du cétoII. L'addition de B_2H_6 étant cis (7), le produit D est thréo et les configurations sont les suivantes : C I = Thréo ; C II = Erythro.

CONTROLE THERMODYNAMIQUE ET CONTROLE CINETIQUE DE LA CETOLISATION .

Si l'estimation des concentrations respectives en thréo et en érythro est peu satisfaisante par dosage RMN, la stéréosélectivité de la réaction peut être calculée en utilisant la séparation par CPV sur le condensat brut neutralisé .

$$\text{On obtient alors le rapport } \frac{T}{E} = 42/58 = 0,72 \pm 0,06 .$$

Le rapport de stéréosélectivité usuel a pour valeur :

$$100 . \frac{E - T}{E + T} = 16\% \text{ Erythro}$$

Il correspond à un contrôle thermodynamique de la réaction . En effet, dans les mêmes conditions, on obtient sensiblement ce même rapport $\frac{T_e}{E_e} \simeq \frac{T}{E} = 0,7$, en partant indifféremment des composés thréo ou érythro purs (indice e pour équilibre) .

Certes l'équilibration des stéréoisomères peut se faire soit par décétolisation et "recétolisation", soit par "épimérisation" . Nous poserons ici comme hypothèse que c'est le deuxième processus qui l'emporte . Il s'agit donc d'une étape ultérieure ou consécutive à la réaction de condensation proprement dite . Ceci nous a incités à rechercher la nature du mélange de stéréoisomères aussi vite que possible après leur formation . Pour ce faire, nous avons joué sur les paramètres de température et de durée de réaction pour que l'analyse des produits donne un rapport proche du rapport cinétique $\frac{T_c}{E_c}$

A - 20°C (pour un temps de 15 secondes) on obtient effectivement :

$$\frac{T_{c'}}{E_{c'}} = \frac{60}{40} = 1,5$$

Ainsi, le rapport de stéréosélectivité est inversé et devient :

$$100 \cdot \frac{T - E}{E + T} = 20\% \text{ Thréo}$$

Ce mélange tend rapidement vers le mélange à l'équilibre ($\frac{T_e}{E_e}$).

$$\frac{T_c}{E_c} \rightarrow \frac{T_{c'}}{E_{c'}} = 1,5 \rightarrow \frac{T_e}{E_e} = 0,7.$$

Nous observons donc, dans des conditions de contrôle quasi cinétique, une stéréosélectivité nette en faveur du dérivé thréo, en accord avec les hypothèses envisagées sur les états de transition de l'étape de condensation.

Une étude de la sensibilité de l'orientation thréo-érythro aux effets de solvant et de catalyseur, conduite sur ce même modèle "cyclopentanone-éthanal", viendra compléter ces résultats.

La généralisation de ces premiers travaux à l'ensemble de la réaction d'aldolisation suppose en outre l'examen de modèles structuraux plus variés.

REFERENCES

1. J.E. Dubois, Bull. Soc. chim. Fr., 17 (1953).
Bull. Soc. chim. Fr., 272 (1955).
2. J.E. Dubois et M. Chastrette, Tetrahedron Letters, 2229 (1964).
3. R. Luft, Ann. Chim. Fr., [13], 4, 745 (1959).
4. E. Toromanov, Bull. Soc. chim. Fr., 1190 (1962).
5. M. Stiles, R.R. Winkler, Y.L. Chang et G. Traynor, J. Amer. Chem. Soc., 86, 3337 (1964).
6. J.J. Basselier, C. Guérémey et S. Julia, Bull. Soc. Chim. Fr., 2988 (1965).
7. H.C. Brown, Hydroboration, W.A. Benjamin Inc. Publishers, New York (1962).