

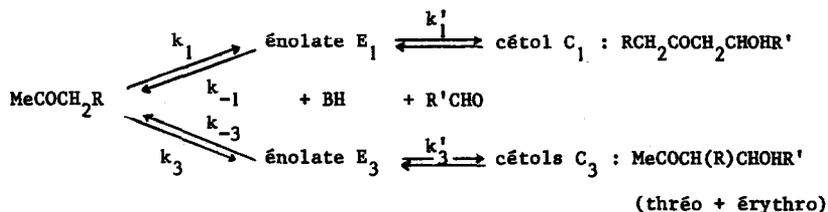
CONDENSATION ALDOLIQUE : INFLUENCE DE LA STRUCTURE ET DE LA CONFORMATION  
DE L'ALDEHYDE SUR LA REGIOSELECTIVITE DE LA CETOLISATION MIXTE BASOCATALYSEE.

par J.E. DUBOIS et P. FELLMANN.

(Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de Paris VII, associé au CNRS,  
1, rue Guy de la Brosse, 75- PARIS 5° - France)

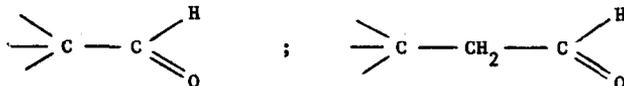
(Received in France 9 November 1972; received in UK for publication 13 November 1972)

Un aldéhyde, opposé à une cétone dissymétrique  $\alpha,\alpha'$ -énolisable, se fixe soit en  $\alpha$ , soit en  $\alpha'$  du carbonyle cétonique, pour donner des cétols régioisomères.



Notre étude (1) de la condensation, en milieu basique, entre une cétone et un aldéhyde aliphatique saturé a mis en évidence que les proportions des cétols correspondant à ces deux voies réactionnelles concurrentes varient avec la durée de contact des réactifs.(2)

L'orientation de ces réactions est, d'autre part, largement tributaire de la structure de ces réactifs (3,2). Toutefois, les travaux visant à élucider ce point, concernent essentiellement l'influence de la cétone et restent encore très incomplets. Dans le présent mémoire, nous examinerons et préciserons en particulier le comportement de l'aldéhyde : à cet effet, nous avons condensé (4), avec la butanone et la pentanone-2, une série de sept aldéhydes correspondant aux diverses substitutions en  $\alpha$  et  $\beta$  du carbonyle.



Pour atteindre le but fixé, nous avons déterminé les régiosélectivités, sous contrôle cinétique, dans des conditions telles que la condensation soit l'étape déterminante. On obtient alors des "rapports cinétiques" significatifs :

$$\left( \frac{[C_3]}{[C_1]} \right)_{\text{cin.}} = \frac{k'_3}{k'_1} \cdot \frac{k_3 \cdot k_{-1}}{k_1 \cdot k_{-3}} = \frac{k'_3}{k'_1} \cdot \frac{K_3}{K_1}$$

Pour une cétone donnée,  $\frac{K_3}{K_1}$  étant constant et caractéristique de l'équilibre d'énolisation, la variation du rapport cinétique sera proportionnelle à celle du rapport  $\frac{k'_3}{k'_1}$ , représentatif de l'étape de condensation, et traduira l'influence de la structure de l'aldéhyde.

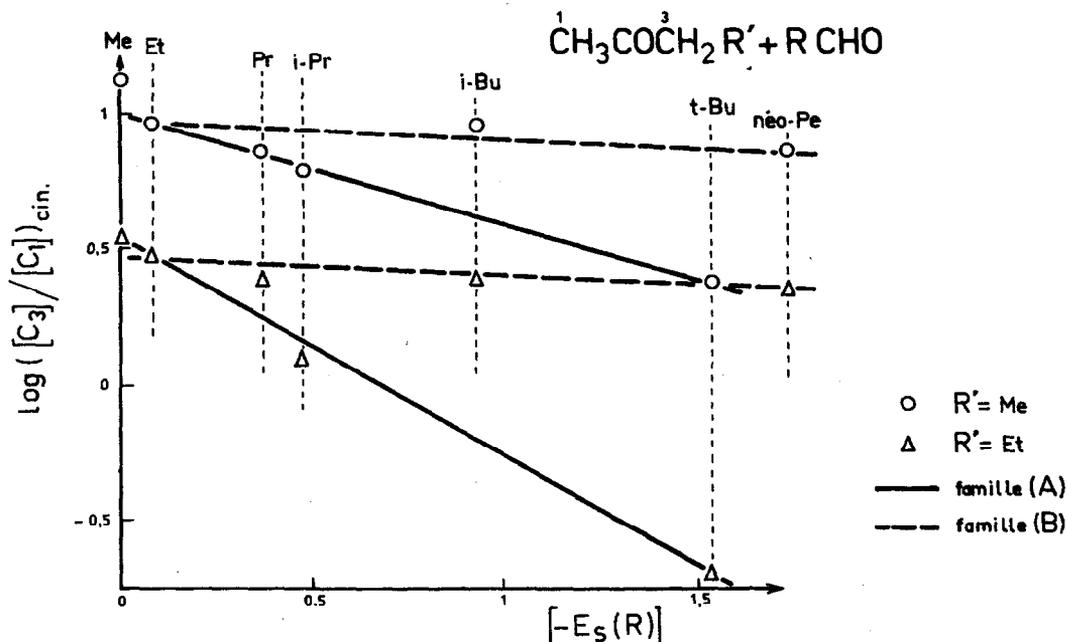
Le tableau I rassemble les résultats obtenus pour l'analyse du mélange des cétols sous contrôle cinétique (5,6).

R CHO	Me	Et	iPr	tBu	nPr	iBu	neoPe
Substitution	0	1 $\alpha$	2 $\alpha$	3 $\alpha$	1 $\alpha$ , 1 $\beta$	1 $\alpha$ , 2 $\beta$	1 $\alpha$ , 3 $\beta$
% C <sub>3</sub> (MeCOEt)	93	90	86	70	88	90	88
% C <sub>3</sub> (MeCOPr)	78	75	56	17	71	71	70

Ces valeurs sont déterminées par extrapolation des courbes % C<sub>3</sub> = f (t).

Nous constatons que, le plus souvent, pour les réactions étudiées, la condensation est favorisée sur le carbone le plus substitué, la composition du mélange des cétols évoluant toujours dans le sens d'un enrichissement en C<sub>1</sub> au cours du temps. (7) L'examen de ces résultats en fonction du paramètre stérique E<sub>S</sub> de Taft (9) montre l'absence de relation linéaire d'énergie libre sur l'ensemble des points, relatifs à une cétone donnée, et nous conduit à distinguer deux familles (voir figure) :

- (A) aldéhydes à substitution variable sur C <sub>$\alpha$</sub> , nulle sur C <sub>$\beta$</sub>  ;
- (B) aldéhydes monosubstitués sur C <sub>$\alpha$</sub> , à substitution variable sur C <sub>$\beta$</sub>  .

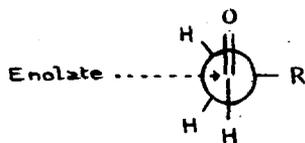


Pour la famille (A), la proportion de cétol  $C_3$ , correspondant à la condensation de l'énolate le plus substitué, décroît quand l'encombrement dû à l'aldéhyde augmente. Cette tendance est plus marquée dans le cas de la pentanone-2 que dans celui de la butanone et

s'exprime par la pente de la droite  $\log \left( \frac{[C_3]}{[C_1]} \right)_{\text{cin.}} = \log \frac{k'_3}{k'_1} + \text{cte} = f(E_s)$ . Cette pente,

caractéristique de la cétone, vaut 0,4 pour MeCOEt et 0,8 pour MeCOPr (à méthylène plus encombré en  $\alpha$  du carbonyle). Ces observations s'expliquent par la considération des interactions entre entités réagissantes : le  $C_\alpha$  le plus substitué est le plus sensible à l'effet stérique de l'aldéhyde et cela d'autant plus que la substitution  $\gamma$  est importante.

Pour la famille (B), l'effet de structure est très faible, voire nul. Un tel comportement peut se comprendre si l'on envisage que l'aldéhyde, à l'approche de l'énolate, adopte une conformation privilégiée (10).



Dans cet arrangement, le groupe R n'est pas situé dans le demi-espace, défini par le plan du carbonyle et où s'effectue l'attaque perpendiculaire (11) de l'énolate. Il en résulte que la variation de R se répercute faiblement sur les interactions dans l'état de transition.

Par contre, une substitution plus importante en  $\alpha$  du carbonyle de l'aldéhyde (famille (A) ), provoque un encombrement accru du côté de l'attaque de l'énolate, un hydrogène y étant remplacé par un groupe alcoyle, et cette augmentation de la gêne stérique affecte davantage la réactivité de l'énolate le plus substitué.

#### Références

- (1) J.E. Dubois et P. Fellmann, C.R.Acad.Sci., t.266C, 139 (1968).
- (2) Tel n'est pas toujours le cas : le chloral, dans des conditions analogues, donne des réactions irréversibles.
  - (a) E. Kiehlmann et P.W. Loo, Can.J.Chem., 47, 2029 (1969)
  - (b) E. Kiehlmann et P.W. Loo, Can.J.Chem., 49, 1588 (1971).
- (3) a) J.E. Dubois, Bull.Soc.chim.Fr., 20, 17 (1953).  
b) R. Luft, Thèse, Paris (1959).
- (4) Conditions opératoires : solvant : la cétone + iPrOH (95/5) - catalyseur : KOH 0,1 à 0,01 N - aldéhyde : 0,1 M - température : 20°C. Prélèvements en fonction du temps, neutralisés sur carboglace, analysés par CPV sur colonne SE 30 à 2%.
- (5) Avec MeCOiBu et MeCO neoPe, la condensation est régiospécifique, en faveur du cétole C<sub>1</sub> ( $\geq 90\%$ ) et, n'est pas favorable à l'étude de l'influence de l'aldéhyde.
- (6) Avec tBuCHO, nous avons analysé le mélange des deux cétoles C<sub>3</sub> diastéréoisomères qui comprend, sous contrôle cinétique, 90% d'érythro (R,R et S,S), pour MeCOEt et MeCOPr.
- (7) Si l'on admet l'hypothèse que  $\frac{k_3}{k_1} \neq 1$  (8), on constate que l'énolate le plus substitué est le plus réactif, non seulement dans le cas de la butanone, mais aussi dans celui de la pentanone-2, à l'exception de sa condensation avec l'aldéhyde pivalique. Dans cette dernière réaction, l'effet stérique l'emporte sur l'effet inducteur donneur.
- (8) H.O. House et V. Kramar, J.Org.Chem., 28, 3362 (1963).
- (9) J.E. Leffler et E. Grunwald, Rates and Equilibria of Organic Reactions, John Wiley, New York, p. 228 (1963).
- (10) Une hypothèse conformationnelle analogue a été faite par H. Felkin et coll. pour expliquer l'induction asymétrique -1,2 dans l'addition d'organométalliques sur les composés carbonylés. M. Chérest, H. Felkin et N. Prudent, Tetrahedron Letters, 2199 (1968).
- (11) Pour une discussion récente du mécanisme de la condensation aldolique, se reporter à :
  - a) J.E. Dubois et M. Dubois, Chem.Comm., 1567 (1968).
  - b) J.E. Dubois et J.F. Fort, Tetrahedron, 28, 1653, 1665 (1972).
  - c) J.E. Dubois et P. Fellmann, C.R.Acad.Sci., t.274C, 1307 (1972).