

EFFET DE SOLVANT SUR LE BILAN STÉRÉOCHIMIQUE DE LA RÉACTION DE DARZENS—I

RÉACTION DU BENZALDÉHYDE ET DU CHLORACÉTATE D'ÉTHYLE

J. SEYDEN-PENNE, M. C. ROUX-SCHMITT et A. ROUX,

Groupe de Recherches No. 12—C.N.R.S.
2 à 8 rue Henri Dunant, 94, Thiais, France

(Received in France 5 January 1970; Received in the UK for publication 27 January 1970)

Abstract—The reaction of benzaldehyde with ethyl chloracetate is stereoselective in benzene—NaH ethanol—sodium ethylate but is non-stereoselective in HMPT—NaH. The intermediate *threo*- and *erythro*-halohydrins (ethyl-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propionates) are cyclized under Darzens' conditions.

In HMPT each halohydrin gives the corresponding glycidate, while in benzene or ethanol, the *erythro*-halohydrin gives the *trans*-glycidate and the *threo*-isomer partly gives the *cis*-glycidate and partly reverts to the starting materials. Evidence for these pathways has been obtained from cyclizations performed with C_6D_5CHO .

LORS d'un précédent travail,¹ nous avons étudié les conditions de synthèse de phényl-3 méthyl-3 glycidates d'éthyle selon Darzens. Nous avons constaté que le changement de milieu réactionnel non seulement modifiait les rendements globaux, mais encore changeait les proportions des deux diastéréoisomères obtenus **1E** et **1Z**.*



La réaction de cétones avec le chloracétate d'éthyle en milieu basique—réaction de Darzens—se complique de processus secondaires:³ afin de préciser de quelle façon se manifeste l'effet de solvants que nous avons observé, nous avons préféré dans un premier travail, examiner l'influence du milieu réactionnel sur le bilan stéréochimique et sur le mécanisme de la réaction du benzaldéhyde et du chloracétate d'éthyle en présence de base dans le benzène, l'hexane, l'éthanol et l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT).

Les données de la littérature sur la stéréosélectivité de cette réaction sont assez contradictoires: certains auteurs³ considèrent qu'il ne se forme qu'un seul glycidate **2E** ou *trans*,† d'autres qu'on obtient à la fois **2 trans** et **2Z** ou *cis*.^{4,5}

* Nous adoptons dans ce cas précis comme Sprecher et Kost² la nomenclature **Z**, **E** plus explicite et plus générale que la nomenclature *cis*, *trans*. Quand les deux groupements prioritaires—selon les règles de Cahn—Ingold—Prelog—sont de part et d'autre du plan du cycle, le dérivé considéré est **E** (entgegen). Quand ces groupements sont du même côté du plan du cycle, le dérivé est **Z** (zusammen).

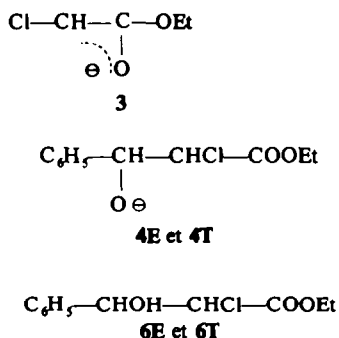
† Dans ce mémoire où la stéréochimie des époxydes **2** n'est pas ambiguë, nous utiliserons *cis* et *trans* afin de ne pas confondre avec *érythro* et *thréo*.



Nous indiquerons donc tout d'abord les résultats stéréochimiques globaux que nous avons obtenus dans les conditions où nous avons travaillé.

Le mécanisme de la réaction de Darzens est bien établi³ (voir schéma A): un premier stade est la condensation de l'aldéhyde et de l'anion mésomère **3** qui se forme par arrachement d'un proton en α de la fonction ester. Cette aldolisation peut être réversible comme l'a montré Zimmermann dans un cas voisin.⁶ Les anions des halohydrines diastéréoisomères ainsi formés **4E** et **4T** se cyclisent alors en esters glycidiques. C'est une substitution nucléophile intramoléculaire: l'isomère *érythro* conduit à l'époxyde *trans*, l'isomère *thréo* à l'époxyde *cis*. Le changement de milieu peut modifier la stéréochimie uniquement au stade de la première étape, mais il peut également influencer les possibilités de rétroaldolisation ou d'épimérisation des deux anions **4T** et **4E**.

Nous avons synthétisé les deux halohydrines intermédiaires *thréo* **6T** et *érythro* **6E**¹³ et avons étudié leur évolution dans les conditions de la réaction de Darzens.



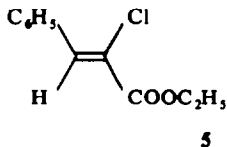
En effet, l'halohydrine **6E** doit conduire stéréospécifiquement à l'époxyde **2 trans** et **6T** à l'époxyde **2 cis**. Si, à partir de chacune d'elles, on n'obtient pas un époxyde unique, c'est qu'il y aura eu, dans le milieu réactionnel, soit équilibration des halohydrines—par épimérisation ou par rétroaldolisation—soit encore équilibration des époxyesters attendus. Si, au contraire, chaque halohydrine conduit à un seul époxyde alors qu'on obtient un mélange lors de la réaction de Darzens, c'est que celui-ci reflète le bilan de l'étape d'aldolisation.

I Etude du bilan stéréochimique de la réaction de Darzens

(a) Conditions de la réaction. Identification et dosage des produits

Nous avons travaillé dans le benzène, l'hexane, l'éthanol absolu et l'HMPT. Nous avons écarté le tertiobutanol utilisé par Zimmermann⁶ en raison des transestérifications qu'on y observe.⁷

L'agent basique utilisé en milieu aprotique est l'hydrure de sodium afin que la formation de l'énolate **3** soit irréversible.*



Dans l'éthanol, en présence d'éthylate de sodium, la formation de l'énolate **3** est certainement réversible; les alcoolates **4E** et **4T** peuvent se protoner en halohydrines correspondantes susceptibles de se transformer en chlorocinnamate **5**. Nous n'avons jamais mis en évidence la présence de ces halohydrines dans le milieu réactionnel lors des analyses chromatographiques en cours de réaction; la proportion d'ester **5** est la même quelles que soient les conditions: cette protonation est donc négligeable sans doute en raison de l'acidité de la fonction alcool de ces halohydrines due à l'effet électroattracteur des substituants.

Les phényl-3 glycidates d'éthyle **2 trans** et **2 cis** et l' α -chlorocinnamate d'éthyle **5** sont les seuls produits formés. Ils sont isolés par CPG préparative et caractérisés par RMN.^{8,9} Les dosages sont effectués par RMN ou CPG.

(b) Bilan stéréochimique de la réaction

Nous portons dans le Tableau 1 le bilan stéréochimique obtenu. Les esters glycidiques sont accompagnés de 10 à 15% de **5**. Nous avons vérifié que le rapport **2 trans**:**2 cis** est constant tout au long de la réaction et que les deux époxydes ne s'épimérisent pratiquement pas dans les conditions où nous opérons.

Le mélange obtenu représente donc le produit cinétique de la réaction.

TABLEAU 1

Milieu réactionnel	Rapport 2 trans : 2 cis
Benzène-NaH	90:10
Hexane-NaH	90:10
Ethanol-EtONa	90:10
HMPT-NaH	50:50

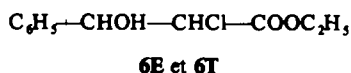
II Cyclisation des chloro-2-hydroxy-3 phényl-3 propionates d'éthyle érythro et thréo. Etude de la réversibilité de l'aldolisation

Nous avons obtenu le chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionate d'éthyle érythro **6E** par action de l'hypochlorite de sodium sur l'acide cinnamique puis estérification de l'acide ainsi obtenu.^{10,11}

L'isomère thréo **6T** a été isolé par chromatographie sur colonne du produit de condensation du benzaldéhyde et du dichloracétate d'éthyle en présence de zinc.¹²

* Nous n'avons pas utilisé LiH car Field et Carlile⁴ signalent qu'en présence du cation lithium la proportion de chlorocinnamate **5** produit secondaire, augmente.

Le bilan des expériences qui nous ont permis d'accéder à ces deux stéréoisomères et la discussion de leurs spectres de RMN sont examinés dans le mémoire suivant.



(ε) Conditions de la réaction

La cyclisation de ces halohydrines en époxydes a été effectuée par l'hydrure ou l'éthylate de sodium dans trois conditions: (1) dans les conditions de concentration de la réaction de Darzens; (2) en solution plus diluée afin de mettre éventuellement en évidence la formation de benzaldéhyde s'il y a une rétroaldolisation concurremment à la cyclisation;⁶ (3) en présence de pentadeutériobenzaldéhyde $\text{C}_6\text{D}_5\text{CHO}$ en excès et dans les conditions de la réaction de Darzens—si la rétroaldolisation a lieu, l'anion mésomère **3** qui se forme se recombine à l'aldéhyde deutérié présent en excès. L'incorporation de deutérium est mise en évidence par spectrographie de masse: les phényl-3 glycidates d'éthyle donnent un pic à $m/e=135$ caractéristique de l'ion $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\overset{\oplus}{\text{O}}\text{CH}_2\text{CH}_3$;⁹ le dérivé deutérié donnera un pic à $m/e=140$. Les deux aldéhydes ayant des réactivités très voisines, les équilibres éventuels ne seront donc pas perturbés.

(b) Analyse des résultats

(1) *Halohydrine érythro 6E*. Quelles que soient les conditions, l'halohydrine **6E** conduit au seul phényl-3 glycidate d'éthyle **2 trans** sans qu'on puisse mettre en évidence la formation de benzaldéhyde (§.a, 2) ou l'incorporation de deutérium (§a, 3): l'étape d'aldolisation est donc irréversible quel que soit le milieu.

Ces expériences permettent en outre de confirmer l'attribution de configuration de **6E**.

(2) *Halohydrine thréo 6T*. Dans l'HMPT on obtient uniquement l'époxyester **2 cis**; les résultats des différentes expériences montrent l'irréversibilité de l'étape d'aldolisation dans ce solvant.

L'analyse du produit brut obtenu lors de la cyclisation dans l'HMPT d'un mélange en parties égales de **6E** et **6T** à des temps variables permet de constater que **6E** se cyclise plus rapidement que **6T**; les deux halohydrines ne sont pas en équilibre: en effet lorsque la réaction est terminée, on obtient autant d'époxyde **2 trans** que d'époxyde **2 cis**.

Dans le benzène et l'éthanol, on obtient les résultats suivants: (1) dans les conditions §a, 1: un mélange 1:1 de **6E** et **6T** conduit à **2 trans** et à **2 cis** dans le rapport 90:10 (proportions obtenues lors de la réaction de Darzens); (2) dans les conditions §a, 2: **6T** pur donne un peu de **2 cis** et du benzaldéhyde; (3) dans les conditions §a, 3: **6T** ou un mélange 1:1 **6E** et **6T** incorporent du deutérium.

6T subit donc une rétroaldolisation dans ces deux solvants.

III Interprétation des résultats

Zimmermann⁶ avait mis en évidence la réversibilité de l'aldolisation pour les deux halohydrines isomères **7E** et **T**

Dans le cas que nous avons étudié seule **6T** se déaldolise dans le benzène et

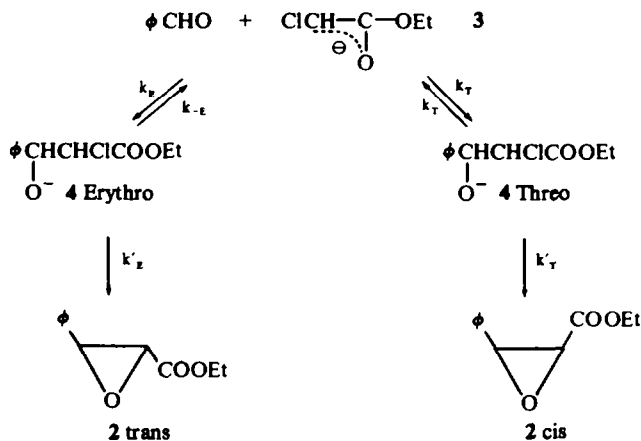
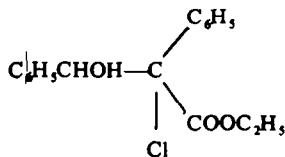


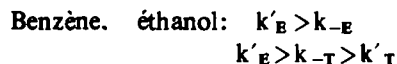
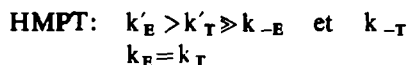
SCHÉMA A



7E et T

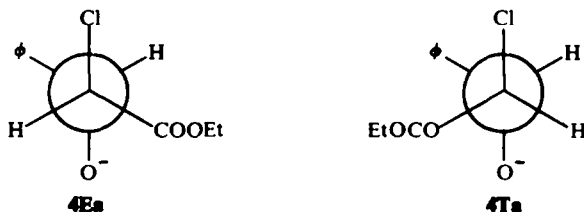
l'éthanol; les vitesses relatives des différents stades varient donc en fonction de la structure des réactifs ou de la nature du milieu.

Nos résultats nous amènent à considérer les séquences de constantes de vitesse suivantes:



(a) *Vitesses relatives de cyclisation des halohydrines*

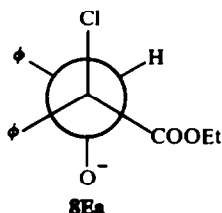
Nous avons constaté que $k'_E > k'_T$: si nous considérons les projections de Newman des conformères 4Ea et 4Ta qui permettent la substitution nucléophile intramoléculaire, il est aisé de voir que, quel que soit le degré d'avancement de la liaison carbone oxygène à l'état de transition, celui qui correspond à 4Ea sera énergétiquement favorisé par rapport à celui qui correspond à 4Ta où il y aura une interaction entre le nouveau benzénique et le groupement ester.



Zimmermann⁶ a en outre invoqué une stabilisation supplémentaire de l'état de transition correspondant à **4Ea** grâce au recouvrement des orbitales π du cycle benzénique et du carbonyle pour interpréter cette différence de vitesses.

(b) *Aldolisation irréversible lors de la formation de l'isomère érythro*

Zimmermann⁶ a constaté que l'anion **8E** subissait une rétroaldolisation, ce qui n'est pas le cas de l'anion **4E**: ce résultat peut s'expliquer en comparant **4Ea** et **8Ea**; à ce dernier correspond un état de transition plus gêné qu'à **4Ea**: sa cyclisation sera plus lente, on pourra alors observer la rétroaldolisation, tandis que **4E**, peu encombré, se cyclisera très vite.



(c) *Aldolisation irréversible lors de la formation de l'isomère thréo dans l'HMPT*

En général, les substitutions nucléophiles sont très accélérées en milieu aprotique polaire où les anions sont peu solvatés et peu associés aux cations par rapport aux milieux protiques, où ils sont solvatés et aux milieux peu polaires où ils sont associés aux cations. Les anions **4E** et **4T** se cyclisent beaucoup plus vite dans l'HMPT que dans l'éthanol et le benzène. Nos résultats montrent que cette accélération est beaucoup plus importante que l'accélération éventuelle de la déaldolisation.

(d) *Absence de sélectivité dans l'HMPT*

Le bilan stéréochimique de la réaction de Darzens y reflète celui de la première étape, c'est à dire de l'aldolisation. Celle-ci n'est pas stéréosélective, c'est à dire que les deux états de transition sont isoénergétiques—ce qu'on observe également lors de la condensation du benzaldéhyde avec l'énolate magnésien du chloracétate d'éthyle.¹³ L'état de transition de l'aldolisation ressemble par conséquent aux produits de départ: la liaison carbone-carbone y est très peu développée.

Conclusion

Dans l'hexaméthylphosphotriamide, le bilan stéréochimique de la réaction de Darzens entre le benzaldéhyde et le chloracétate d'éthyle reflète celui de la première étape, c'est à dire l'aldolisation qui, dans ce cas, n'est pas stéréosélective.

Dans le benzène et l'éthanol, il reflète les vitesses relatives de cyclisation des deux anions des halohydrines intermédiaires: l'halohydrine *érythro* se cyclise rapidement sans retourner en arrière, l'halohydrine *thréo* se cyclise plus lentement qu'elle ne se déaldolise: elle conduit en partie à l'époxyester correspondant et redonne partiellement les produits de départ qui se condensent à nouveau.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont effectués sur un appareil Varian A60 et sont exprimés en δ ppm (TMS)

étalon interne). Nous remercions les professeurs Kirrmann, Jullien et Cantacuzène ainsi que leurs collaborateurs et M. Chaufaille de l'aide qu'ils nous ont apportée dans ce domaine.

Les dosages chromatographiques en phase vapeur sont faits avec un appareil Aerograph 1200 (colonne EGSSX de 1 m à 15% sur chromosorb G.W., gaz vecteur azote).

Les chromatographies préparatives ont été menées à bien par M. Grégoire et Mme Heintz du service de M. Lefort sur un appareil Aerograph Autoprep (colonne de EGSSX à 15% de chromosorb G.W. de 2 m, gaz vecteur azote, température du four 160°, température de l'injecteur 175°). Nous les en remercions.

Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Atlas CH₄ à 70 eV, température d'injection 120°, pression 2 torr; dans le laboratoire du Professeur Jullien grâce à l'obligeance de M. Aranda, nous leur en sommes très reconnaissants.

Les solvants sont purifiés par distillation à pression ordinaire sur sodium (benzène) ou sur magnésium (éthanol) ou à pression réduite sous atmosphère d'azote et sur hydrure de calcium (HMPT). Ils sont conservés sur tamis moléculaire (benzène) ou utilisés dans les 48 heures suivant la distillation (HMPT). L'hydrure de sodium (produit Fluka à 50%) est lavé 3 fois à l'hexane puis deux fois avec le solvant utilisé. L'éthylate de sodium est le produit Fluka.

Technique générale de la réaction de Darzens

A un mélange de 0.1 mole de benzaldéhyde et de 0.1 mole de chloroacétate d'éthyle dissous dans 15 ml de solvant, on ajoute peu à peu, sous agitation mécanique et sous courant d'azote, 0.1 mole d'agent basique mis en suspension ou dissous dans 10 ml de solvant. Le mélange réactionnel est laissé un temps variable à température ambiante puis jeté dans de l'eau glacée. On extrait à l'éther, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche la phase organique et injecte celle-ci dans un chromatographe analytique. Temps de rétention dans les conditions utilisées (t° d'injection 175°) 1 *cis*: 6.5 min; 5: 8 min; 1 *trans*: 9.5 min.

Les dosages sont faits par triangulation des chromatogrammes (3 piqûres successives, manipulations au moins doublées).

Après évaporation du solvant, le résidu est porté brut en RMN. Dans CCl₄, les signaux utilisés pour le dosage sont: le CH₃ de l'ester à 0.99 pour 1 *cis*, le proton époxydique en position 1 pour 1 *trans* à 3.35; 5 est dosé par différence.

Les résultats obtenus par les deux méthodes sont superposables.

Par distillation fractionnée, à la bande tournante, on obtient deux fractions, l'une à Eb/0.02 = 70–75° contenant 10% de 1 *trans*, 75% de 1 *cis* et 15% de 5; l'autre contenant 80% de 1 *trans*, 5% de 1 *cis* et 15% de 5. A partir de celles-ci, on a pu obtenir des échantillons purs de chaque composé afin de pouvoir les localiser sur la colonne analytique.

Acide chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionique érythro et chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionate d'éthyle érythro 6E

Nous avons employé la technique de la littérature.^{10,11} Après cristallisation dans un mélange chloroforme-CCl₄, 1:1, on isole un acide F = 102° qui est l'isomère érythro pur.

Par action de EtOH-HCl, on obtient l'ester érythro pur F = 72°.

Chloro-2 hydroxy-3 phényl-3 propionate d'éthyle thréo 6T

Le produit obtenu selon Miller et Nord^{12,13} est distillé puis séparé par chromatographie sur gel de silice Merck (diamètre 0.2 à 0.5 mm) en utilisant 150 g de gel par gramme de mélange. L'éluion est faite par l'hexane—Et₂O, 90:10. La composition des fractions est déterminée par CPG analytique. L'halohydrine thréo 6T s'éluie la première. Le spectre de RMN et l'analyse en CPG confirment la pureté de l'huile ainsi purifiée.

Mise en réaction des halohydrines dans les conditions de Darzens

a. en solution diluée. 500 mg d'halohydrine (0.0018 mole) ou de mélange 6E et 6T en proportions connues sont traités par 0.0018 mole de base dans 2 ml de solvant sous agitation et sous azote. On traite comme dans le cas général et analyse le produit réactionnel en RMN ou en CPG. On observe ou non la présence de benzaldéhyde dans le mélange obtenu.

b. en solution concentrée. On traite les mêmes quantités d'halohydrine et de base dans 0.75 ml de solvant en présence ou non de 0.045 mole de C₆D₆CHO. Après traitement, le produit réactionnel brut est analysé en CPG et en spectrométrie de masse. Des analyses effectuées à des temps variables de réaction

dans l'HMPT ont permis de constater, à partir de mélanges 50:50 de 6E et 6T que 6E se cyclise plus vite que 6T.

Essais d'équilibration

1 g (0.05 mole) de mélange d'époxyesters 2 *trans*:2 *cis*=80:20 est traité sous azote par 0.3 g d'hydrure de sodium dans 10 ml d'HMPT ou de benzène. On laisse 24 h à température ambiante et traite comme d'habitude. Le dosage montre que le rapport 2 *trans*:2 *cis* est égal à 80:20 dans le benzène et 75:25 dans l'HMPT.

Remerciements— Nous tenons à remercier Mademoiselle B. Tchoubar des nombreuses suggestions qu'elle a formulées à propos de ce travail et de l'intérêt qu'elle y a porté.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ J. Seyden-Penne, C. Gibert et B. Danree, *C.R. Acad. Sci., Paris (C)*, **263**, 895 (1966)
- ² M. Sprecher et D. Kost, *Tetrahedron Letters* **703** (1969)
- ³ M. S. Newman et B. J. Magerlein, *Organic Reactions* **5**, 420 (1949); M. Ballester, *Chem. Rev.* **55**, 283 (1955)
- ⁴ L. Field et C. G. Carlile, *J. Org. Chem.* **26**, 3170 (1962)
- ⁵ D. T. Witiak et B. B. Chaudhari, *Ibid.* **30**, 1467 (1965)
- ⁶ H. E. Zimmerman et L. Ahramjian, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5452 (1960)
- ⁷ V. R. Valente et J. L. Wolfhagen, *J. Org. Chem.* **31**, 2509 (1966)
- ⁸ C. C. Tung et A. J. Speziale, *Chem. & Ind.*, London, 1985 (1963)
- ⁹ J. Baldas et Q. N. Porter, *Austral. J. Chem.* **20**, 2655 (1967)
- ¹⁰ P. B. D. De la Mare et R. Bolton, *Electrophilic Addition to Unsaturated Systems*, pp. 87–92, Elsevier (1966) et références citées.
- ¹¹ M. C. Cabaleiro et M. D. Johnson, *J. Chem. Soc. (B)* (1967)
- ¹² R. E. Miller et F. F. Nord, *J. Org. Chem.* **16**, 728 (1951)
- ¹³ M. C. Roux-Schmitt, A. Roux et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **26**, 2659 (1970)