

## EFFET DE SOLVANT SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE DARZENS—III\*

### ETUDE DE LA CONDENSATION DU CHLORACETONITRILE ET DES ALDEHYDES AROMATIQUES EN MILIEU BASIQUE

B. DESCHAMPS et J. SEYDEN-PENNE

Groupe de Recherches N° 12—C.N.R.S.—2 à 8 rue Henri Dunant, 94—THIAIS

(Received in France 1 March 1971; Received in the UK for publication 19 April 1971)

**Summary**—No selectivity is observed for competitive reactions of various aromatic aldehydes with chloroacetonitrile and base (HNa) in hexamethylphosphotriamide. The slow step of the reaction is the formation of the very reactive mesomeric anion from  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  followed by a rapid non selective aldolization. The transition state of this condensation is very close to the reactants and therefore the reaction is non-stereoselective.

L'ÉTUDE stéréochimique des réactions du même type que l'aldolisation, c'est à dire la condensation d'un énoilate-carbéniate avec un dérivé carbonylé.† est compliquée. dans la plupart des cas, du fait de leur réversibilité. Ainsi, dans le cas de l'aldolisation vraie, on obtient, le plus souvent, un mélange qui correspond à l'équilibre thermodynamique des aldols, sauf si on opère en présence de cations dont les liaisons avec l'oxygène sont suffisamment covalentes<sup>1</sup> ou si l'analyse du mélange réactionnel est menée assez rapidement pour que l'équilibration n'ait pas encore eu lieu. Dans ces dernières conditions, Dubois et Dubois<sup>2</sup> ont observé une stéréosélectivité lors de la réaction d'énoilates dérivés de la cyclopentanone avec divers aldéhydes aliphatiques.

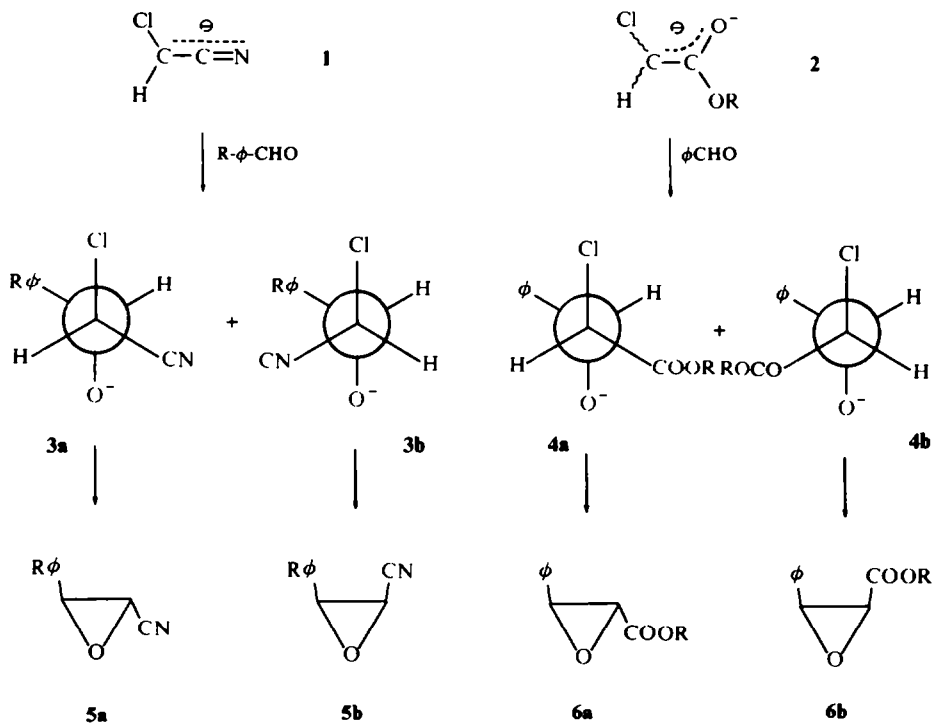
Une autre méthode d'étude des réactions de ce type consiste à choisir un substrat pour lequel l'énoilate-carbéniate conduit, par condensation avec un dérivé carbonylé, à un composé qui évolue ultérieurement et à se placer dans des conditions où cette évolution est plus rapide que la réaction de retour en arrière: c'est ce que nous avons pu réaliser dans le cas de la réaction de Darzens. Alors que l'étape d'aldolisation est réversible lors de la condensation des énoilates **1** et **2** avec le benzaldéhyde dans le benzène ou l'éthanol, elle est irréversible dans l'HMPT.<sup>3,4</sup> Dans ce solvant, le rapport des dérivés glycidiques obtenus **5a** et **5b** ou **6a** et **6b** représente alors le bilan stéréochimique de la condensation aldolique (Schéma A).

Or cette réaction n'est pas stéréosélective: on obtient autant de **5a** que de **5b** et de **6a** que de **6b**. Villieras et Combret<sup>5</sup> ont également observé une absence de stéréosélectivité lors de la condensation de l'anion **2** avec les aldéhydes aliphatiques, dans les mêmes conditions.

\* 1<sup>ère</sup> partie: ref<sup>4</sup>; 2<sup>ème</sup> partie: ref<sup>3</sup>

† Nous appellerons par la suite ce type de réaction "condensation aldolique" et la réaction inverse "rétroaldolisation"

## SCHÉMA A



Cette absence de stéréosélectivité peut s'interpréter de deux façons :

Ou le degré de formation de liaison à l'état de transition est avancé et un aldéhyde substitué par un électro-donneur réagira moins vite qu'un aldéhyde substitué par un attracteur ; cependant les interactions stériques et polaires se compensent et rendent les deux états de transition, correspondant à la formation de **3a** et **3b**, isoénergétiques. Si tel est le cas, l'absence de stéréosélectivité doit s'accompagner d'une réactivité différenciée vis à vis de divers aldéhydes aromatiques. En effet, on sait qu'en milieu basique, les condensations nucléophiles sur les carbonyles aldéhydiques ont une constante  $\rho$  de Hammett voisine de  $2^\circ$  quand, par exemple, le nucléophile est  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OH}^-$  ou l'anion du cyanacétamide, dans des conditions où on n'observe pas d'assistance électrophile. Dans le cas où il y a possibilité d'assistance électrophile (en présence de cations  $\text{Li}^+$  ou  $\text{Mg}^{++}$  ou en milieu acide) le constante  $\rho$  est nulle.<sup>6,7</sup>

Ou l'état de transition de la condensation aldolique ressemble aux réactifs et il y a peu de formation de liaison à l'état de transition ; c'est ainsi que Nielsen et Houlihan interprètent l'absence de stéréosélectivité observé pour certaines aldolisations.<sup>1</sup> Si tel est le cas, le carbanion mésomère **1** ou **2** très réactif, doit être peu sélectif.

Afin de trancher entre ces deux possibilités, nous nous sommes donc proposé d'étudier la réactivité du chloracétonitrile vis à vis de divers aldéhydes aromatiques dans l'HMPT en présence d'hydrure de sodium, c'est à dire dans des conditions où la possibilité d'assistance électrophile est peu probable.

*Réactivité comparée des aldéhydes*

Une étude cinétique étant impossible, nous avons déterminé les réactivités relatives des divers aldéhydes par la méthode des compétitions, en opposant à une mole de chloracétonitrile et à une mole de base un excès d'un mélange équimoléculaire de benzaldéhyde et de l'aldéhyde étudié. Les dosages de glycidonitriles formés ont été effectués en chromatographie en phase gazeuse par la méthode de l'étalon interne.<sup>8</sup>

Aux fins d'analyse, nous avons synthétisé les divers glycidonitriles substitués **5a** et **5b** par la méthode habituelle.<sup>3</sup> Le plus souvent nous n'avons pas séparé les stéréoisomères et les avons caractérisé par leur spectre de RMN (Tableau 1). Dans tous les cas, il se forme autant d'époxynitriles **5a** et **5b** (dosage par RMN).

TABLEAU 1. SPECTRES DE RMN DES GLYCIDONITRILES **5a** ET **5b** (À 60 MC DANS CCl<sub>4</sub>)

R	$\delta H_1$	$\delta H_2$	$J_{1,2}$	$\delta H_3$	$\delta H_4$	$J_{3,4}$
<i>p</i> -MeO	4.02	4.0	2 Hz	3.20	3.54	4 Hz
<i>p</i> -Me	4.10	4.0	2 Hz	3.24	3.58	4 Hz
H	4.13	4.10	2 Hz	3.22	3.58	4 Hz
<i>p</i> -Cl	4.24	4.13	2 Hz	3.30	3.68	4 Hz
<i>o</i> -Me	4.27	4.15	2 Hz	3.10	3.60	4 Hz
<i>o</i> -MeO	4.47	4.37	2 Hz	3.18	3.64	4 Hz
<i>o</i> -Cl	4.50	4.38	2 Hz	3.28	3.75	4 Hz

L'examen des résultats, portés dans le Tableau 2, montre que quel que soit le cas, on n'observe qu'une très faible sélectivité.

TABLEAU 2. PROPORTIONS MOLAIRES  $\frac{(5a + 5b) (R \neq H)}{(5a + 5b) (R = H)}$ 

R = <i>p</i> -Cl	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -Me	<i>o</i> -Me	<i>o</i> -MeO
55/45	60/40	45/55	50/50	60/40

Précisions des dosages  $\pm 5\%$   
 $\rho$  de Hammett calculé par la méthode des moindres carrés<sup>9</sup>  $0.25 \pm 0.1$

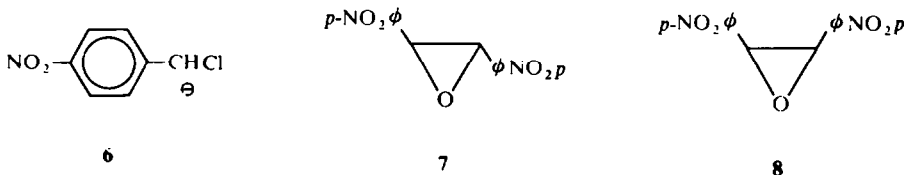
*Discussion des résultats*

La faible sélectivité de l'anion mésomère **1** vis à vis des différents aldéhydes aromatiques montre sa grande réactivité dans les conditions où nous opérons. Ceci

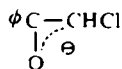
nous amène à considérer que l'état de transition de la condensation aldolique est très proche des réactifs, c'est à dire de **1** et de l'aldéhyde. C'est pourquoi la réaction n'est pas stéréosélective.

Il en va sans doute de même pour **2** dans l'HMPT<sup>4,5</sup> et pour les anions correspondant aux chloracétamides pour lesquels Tung, Speziale et Frazier<sup>10</sup> n'ont pas non plus observé de stéréosélectivité.\*

Causse-Zoller et Fraisse-Jullien<sup>12</sup> ont étudié la réactivité comparée d'anions mésomères du même type que **1** et **2** dans l'HMPT vis à vis de l'acrylate de méthyle: le dérivé chloré disparaissant le plus vite au cours des réactions compétitives est celui dont l'anion se forme le plus rapidement. En d'autres termes, l'étape lente du processus réactionnel est la formation de cet anion. Il semble logique qu'il en soit de même dans le cas présent: l'étape la plus lente de la réaction des aldéhydes aromatiques avec le chloracétonitrile dans les conditions de la réaction de Darzens est la formation de l'anion mésomère **1**. Cette interprétation est en accord également avec les résultats de Doleib et Iskander:<sup>14</sup> ces auteurs ont montré, par une étude cinétique, que l'étape lente de la réaction du chlorure de *p*-nitrobenzyle avec le *p*-nitrobenzaldéhyde, conduisant à un mélange des époxydes **7** et **8** était la formation de l'anion **6**.



Au contraire, Ballester et Bartlett<sup>15</sup> ont constaté que la condensation aldolique proprement dite est plus lente que la formation de l'énolate **9** lors de la réaction du chlorure de phénacyle et du benzaldéhyde en présence de base.



Par conséquent, l'étape lente de la réaction de condensation aldolique dépend, comme dans le cas de l'aldolisation vraie,<sup>1, 13</sup> de la structure des réactifs.

Les résultats de Dubois et Dubois<sup>2</sup> s'interprètent alors en considérant que les énolates cycliques à 5 chaînons sont formés rapidement dans les milieux où ces auteurs ont travaillé. L'aldolisation est l'étape lente de la réaction, d'où la stéréosélectivité que ces auteurs observent vis à vis des aldéhydes aliphatiques, alors que l'énolate **2** n'est nullement stéréosélectif dans l'HMPT vis à vis des mêmes composés carbonyles.<sup>5</sup>

\* Signalons que dans le benzène, le chloracétonitrile n'est pas non plus sélectif vis à vis des aldéhydes aromatiques.<sup>11</sup> Le problème stéréochimique est néanmoins compliqué du fait de la faible réversibilité observée pour la condensation aldolique.

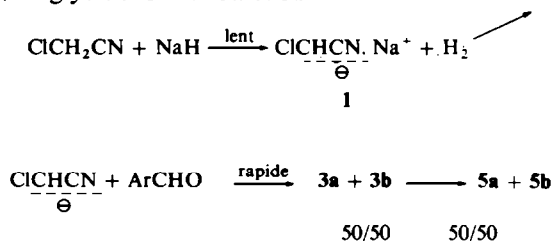
## CONCLUSION

L'absence de sélectivité et de stéréosélectivité de la condensation du chloracétonitrile et des aldéhydes aromatiques en présence de HNa nous amène à proposer le mécanisme suivant pour la réaction de Darzens dans l'HMPT;

(a) la première étape, la plus lente du processus, est la formation irréversible de l'anion mésomère **1** (puisqu'on opère en présence de NaH)

(b) la seconde étape, plus rapide, est la condensation aldolique, irréversible, de l'anion **1**, très réactif, et de l'aldéhyde: l'état de transition ressemble aux réactifs

(c) la troisième étape, plus rapide que la rétroaldolisation, est la cyclisation des oxy-anions formés, en glycidonitriles **5a** et **5b**.



## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été effectués sur appareil-Varian A 60-D. Nous remercions Mr Chauffaille de sa collaboration. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatograph Girdel 75—colonne EGSSX de 1 m à 10% de chromosorb PAW. Température du four 150°, injecteur et détecteur 180°. gaz vecteur azote, pression d'entrée 1 bar.

L'HMPT a été soigneusement distillé sous pression réduite, sous courant d'azote, sur hydrure de calcium.

*Technique de la réaction de Darzens.* Dans un tricol de 100 ml maintenu sous agitation magnétique, on met 0.02 mole de benzaldéhyde, 0.02 mole de chloracétonitrile et 40 ml de solvant. Le mélange réactionnel étant placé sous courant d'azote, on ajoute 1 g HNa (à 50% dans l'huile lavé à l'hexane et à l'HMPT) et on laisse agiter une demi-heure. Le milieu est homogène. Ce mélange réactionnel est ensuite traité par une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl et extrait au C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, puis lavé plusieurs fois à l'eau saturée de NaCl et le mélange brut est analysé en RMN et par CPG. Seuls les phényl-3 glycidonitriles (**5a** et **5b**, R = H) et les *o*- et *p*-méthyl-phényl-3 glycidonitriles (**5a** et **5b**, R = *o*-Me et *p*-Me) sont séparés dans les conditions où nous opérons, en CPG. Dans les autres cas, les deux stéréoisomères donnent un pic unique.

*Technique de réaction compétitive.* Mêmes conditions que précédemment, avec 0.02 mole de benzaldéhyde, 0.02 mole de benzaldéhyde substitué, 0.02 mole de chloracétonitrile. Les analyses chromatographiques effectuées à divers temps de réaction donnent les mêmes résultats.

*Dosage des époxynitriles en CPG.* Les époxynitriles formés sont dosés en CPG selon la méthode de l'étalon interne.<sup>8</sup> Le témoin utilisé est le trans stilbène sauf quand R = *o*-MeO où on utilise un mélange de *o*-chlorophényl-3 glycidonitriles *cis* et *trans* (**5a** + **5b**, R = *o*-Cl) qui ne sont pas séparés par la colonne.

Nous remercions Melle B. Tchoubar de l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et MM. Villieras et Combret, avec qui nous avons eu de fructueuses discussions, de nous avoir communiqué leurs résultats inédits.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. T. Nielsen et W. J. Houlihan, *Org. React.* **16**, 4 (1968)
- 2 J. E. Dubois et M. Dubois, *Chem. Comm.* 1567 (1968); *Bull. Soc. Chim.* 3553 (1959); J. E. Dubois et J. F. Fort, 21<sup>ème</sup> Réunion de la Société de Chimie Physique, Paris, Septembre (1970); *J. Chim. Phys.* **67**, 1905 (1970)
- 3 B. Deschamps et J. Seyden-Penne, *C.R. Acad. Sci. (C)*, **271**, 1097 (1970)
- 4 J. Seyden-Penne, A. Roux et M. C. Roux, *Tetrahedron* **26**, 2649 (1970)
- 5 J. Villieras et J. C. Combret, Communication personnelle

- <sup>6</sup> K. B. Wiberg, *Physical Organic Chemistry*, p. 404. Wiley, New York (1966)
- <sup>7</sup> M. Anteunis et J. van Schoote, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **72**, 776 (1963)
- <sup>8</sup> J. Tranchant, *Manuel pratique de Chromatographie en Phase Gazeuse*. Masson Ed. 2<sup>ème</sup> édition (1968)
- <sup>9</sup> H. J. Jaffe, *Chem. Rev.* 1953, **53**, 253 (1953)
- <sup>10</sup> C. C. Tung, A. J. Speziale et H. W. Frazier, *J. Org. Chem.* **28**, 1514 (1963)
- <sup>11</sup> B. Deschamps, *Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle*. Orsay (1971)
- <sup>12</sup> M. Causse-Zoller et R. Fraisse-Jullien, *Bull. Soc. Chim.* 430 (1966)
- <sup>13</sup> R. L. Reeves in S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, p. 581. Interscience, London (1966)
- <sup>14</sup> D. M. Doleib et Y. Iskander, *J. Chem. Soc. (B)* 1159 (1967)
- <sup>15</sup> M. Ballester et P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2042 (1953)