

CATALYSE MULTIFONCTIONNELLE—VI ISOMERISATION DE LA Δ -5 CHOLESTENONE PAR LES MELANGES PHENOLS-AMINES

A. FAUVE, A. KERGOMARD* et M. F. RENARD

Université de Clermont, B.P. 45, 63170 Aubiere, France

(Received in France 28 November 1972; Received in the UK for publication 17 April 1973)

Résumé— La cinétique de l'isomérisation de la Δ -5 cholesténone en milieu benzénique, catalysée par des mélanges phénols-triéthylamine, indique l'existence d'un état de transition comportant une molécule de phénol et un complexe d'association phénol-triéthylamine. L'activité catalytique des mélanges phénols-triéthylamine en fonction des constantes d'association de ces complexes dans le benzène est caractérisée par un maximum net pour le *m*-nitro phénol. Par ailleurs, les enthalpies d'activation diminuent avec l'acidité des phénols, pendant que les entropies d'activation deviennent de plus en plus négatives.

Abstract— Kinetic study of Δ -5 cholestenone isomerisation in benzene, catalysed by phenols-triethylamine mixtures indicates a transition state with a mole of phenol and a phenol-triethylamine complex. Catalytic activity of phenols-triethylamine mixtures according to versus those complexes association constants in benzene shows a clear maximum for *m*-nitrophenol. Besides, activation enthalpies are decreasing with phenols acidities, while activation entropies become more negative.

L'isomérisation des Δ -5 androstènedione et Δ -5 cholesténone est une réaction catalysée par des enzymes extraites de *Pseudomonas testosteroni*¹ ou de placenta humain.² Nous avons étudié la même réaction catalysée par des réactifs multifonctionnels, les acides carboxyliques et les mélanges phénols-amine, en milieu benzénique, déjà utilisé dans d'autres études sur la catalyse multifonctionnelle. A notre avis, il peut simuler d'une manière intéressante le micro-environnement hydrophobe des réactions enzymatiques. En effet, pour certaines d'entre elles, aucune molécule d'eau n'intervient dans le mécanisme réactionnel purement chimique. Par exemple, certaines réactions ou stades de réactions sont de simples transferts de protons (mutarotation, isomérisations prototropiques...), il est alors intéressant, si l'on veut comparer les réactions enzymatiques à celles de la chimie organique, de savoir d'où viennent et où vont les protons déplacés. Il est donc essentiel d'éviter les solvants donneurs ou accepteurs de protons si l'on veut connaître sans ambiguïté le rôle des catalyseurs. Ces solvants ont en plus de désavantage, du point de vue cinétique, d'apporter un très grand nombre de sites actifs, acides et/ou basiques.

Par ailleurs, dans un solvant mixte, la présence d'un cosolvant peut interdire toute comparaison. Ainsi, dans le cas de la mutarotation du tétraméthylglucose catalysée par des mélanges dinitro-2,4 phénol-diéthylamine, des résultats très différents ont été obtenus avec le benzène pur comme solvant¹⁰ et avec le benzène contenant 6% de méthanol.¹¹

Enfin, dans les solvants apolaires, comme le

benzène, il y a agglutination des molécules polaires ce qui rappelle, dans une certaine mesure, la formation du complexe enzyme-substrat.

Deux d'entre nous ont déjà publié des résultats préliminaires³ concernant les deux types de catalyseur et un mémoire concernant le premier type.⁴ Le but de ce mémoire est de préciser la catalyse de l'isomérisation de la Δ -5 cholesténone par les mélanges phénols-amine.

Nature du catalyseur et hypothèses sur le mécanisme

Différents mélanges phénol-amine ont été utilisés pour catalyser l'isomérisation de la Δ -5 cholesténone. Pour chacun, nous avons déterminé la vitesse de la réaction par polarimétrie, les deux cholesténones ayant des pouvoirs rotatoires différents, $[\alpha]_{20}^D = -5^\circ$ pour la Δ -5 cholesténone, et $[\alpha]_{20}^D = +88^\circ$ pour la Δ -4 cholesténone. La loi cinétique est donnée par la relation: $v = k'$ (cholesténone)(catalyseur)ⁿ = k (cholesténone).

Les valeurs expérimentales $k_{\text{exp}} = (v/(\text{cholesténone})) = k' (\text{catalyseur})^n$ sont données par:

$$k_{\text{exp}} t = 2.3 \log \frac{\alpha_\infty - \alpha_0}{\alpha_\infty - \alpha_t}$$

(α_0 la rotation observée à $t = 0$, correspond à la Δ -5 cholesténone; α_∞ la rotation observée au temps t ; α_t la rotation observée à $t = \infty$, correspond à la Δ -4 cholesténone).

Les amines seules n'ont aucune activité catalytique, les phénols seuls ont une activité extrêmement faible au moins en début de réaction (vide infra). Ainsi, la constante de vitesse k_{exp} est inféri-

eure à 10^{-9} sec^{-1} pour une concentration en dichloro-3,4 phénol de 0.10 ou 0.20 mole l^{-1} . En présence de triéthylamine (avec une concentration de 0.05 mole l^{-1}) et pour les mêmes concentrations en phénol, les constantes sont respectivement égales à 3 et $8 \times 10^{-9} \text{ sec}^{-1}$ environ.

Les mélanges de dichloro-3,4 phénol et de triéthylamine catalysent donc la réaction étudiée et nous avons essayé de déterminer la loi cinétique avec ces mélanges comme catalyseurs. Le Tableau 1 donne les valeurs des constantes de vitesse en fonction des concentrations en phénol, la concentration en amine restant constante. Sur la Fig 1, on a tracé la courbe 1 correspondante. Le Tableau 2 donne les valeurs des constantes de vitesse en fonction des concentrations en triéthylamine, la concentration en dichloro-3,4 phénol restant constante (courbe 2 de la Fig 1). Le Tableau 3 donne les valeurs de k_{exp} déterminées en utilisant comme catalyseur des quantités variables de mélanges équimoléculaires de dichloro-3,4 phénol et de triéthylamine (courbe 3).

Ces résultats peuvent s'interpréter en admettant une association phénol-amine suivant un équilibre: phénol + amine \rightleftharpoons complexe d'association. On peut écrire la relation: $K = [A]/[N-A][P-A]$, où A est la concentration en complexe d'association, P et N les concentrations totales en phénol et en triéthylamine. La constante K de l'équilibre a été déterminée par diverses méthodes physiques (spectroscopie ultraviolette et microcalorimétrie).⁵

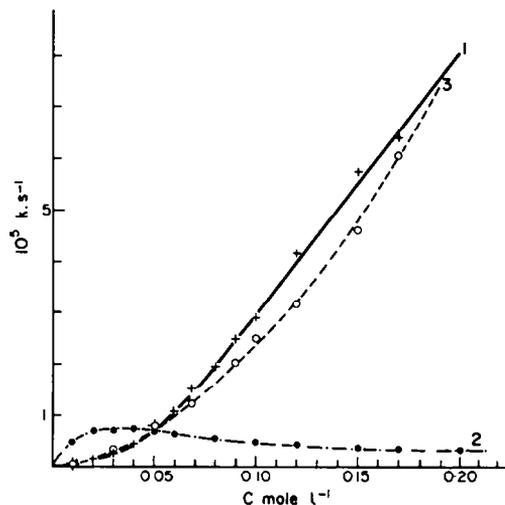


Fig 1. Variations de la vitesse d'isomérisation en fonction des concentrations relatives en phénol et en amine.

La constante de vitesse k_{exp} correspondant aux trois cas étudiés ne suit pas une loi de proportionnalité à (A). Une loi en (A)² analogue à la loi en fonction du carré de la concentration en acide carboxylique, n'est pas non plus compatible avec les données expérimentales.

Par contre, les différents résultats sont en accord avec une loi cinétique où la vitesse est proportionnelle à la fois à la concentration en complexe

Tableau 1. Vitesses d'isomérisation de la Δ -5 cholesténone dans le benzène à 25°C en fonction de la concentration P en dichloro-3,4 phénol (concentration en triéthylamine: 0.05 mole l^{-1})

$10^2 P$ mole l^{-1}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	17	20
$10^6 k_{\text{exp}}$ s^{-1}	0.5	1.5	2.5	4.3	7.5	10.5	15.0	19.3	24.6	28.8	41.6	57.3	64.1	77.5

Tableau 2. Vitesses d'isomérisation de la Δ -5 cholesténone dans le benzène à 25°C en fonction de la concentration N en triéthylamine (concentration en dichloro-3,4 phénol: 0.05 mole l^{-1})

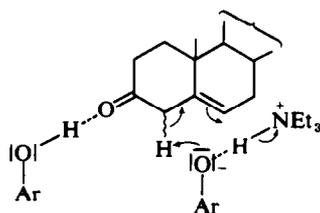
$10^2 N$ mole l^{-1}	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	17	20
$10^6 k_{\text{exp}}$ s^{-1}	4.6	6.6	6.9	7.1	7.0	6.1	5.2	4.5	4.2	3.5	3.2	3.1

Tableau 3. Vitesses d'isomérisation de la Δ -5 cholesténone dans le benzène à 25°C en fonction des concentrations égales en triéthylamine et en dichloro-3,4 phénol

$10^2 N (= P)$ mole l^{-1}	1	3	5	7	9	10	12	15	17	20
$10^6 k_{\text{exp}}$ s^{-1}	0.6	3.5	7.5	12.0	20.1	24.9	31.7	46.0	60.5	70.5

d'association (A) et à la concentration en phénol restant (P-A). Les points expérimentaux correspondant aux trois cas étudiés se placent sur une droite dont la pente varie avec la nature du phénol. $v = k' (\Delta\text{-5 cholesténone}) (\text{P-A})(\text{A})$.

Cette loi cinétique nous conduit à proposer le schéma réactionnel suivant. La molécule de phénol non associée à la triéthylamine peut donner une liaison hydrogène avec le groupement carbonyle en 3 du stéroïde, l'appauvrissement électronique du carbone 3 qui en résulte augmente la mobilité du proton en 4 et facilite son attaque par le site nucléophile du complexe d'association. Le proton de ce complexe se fixe alors sur le carbone 6. Sur le schéma, l'ion phénate est représenté comme site nucléophile, ce point sera discuté ultérieurement.



Le mécanisme proposé rend bien compte de l'allure des courbes 1, 2 et 3 de la Fig 1.

Ainsi, on note une asymptote oblique sur la courbe 1. Pour une concentration en phénol double de celle de la triéthylamine, 85% de l'amine est transformée en complexe. A partir de ce point, la concentration en complexe augmente beaucoup moins vite que la concentration en phénol restant et la vitesse suit une variation pratiquement linéaire avec la concentration en phénol.

La courbe 2 est caractérisée par un maximum.

Un calcul simple montre que le produit (A)(P-A) passe lui aussi par un maximum pour une concentration en amine de $0.035 \text{ mole l}^{-1}$, la concentration en phénol (constante dans ce cas) étant égale à $0.050 \text{ mole l}^{-1}$. Pour une concentration en amine double de celle de phénol, on a $4.25 \times 10^{-2} \text{ mole l}^{-1}$ de complexe d'association, et il reste $0.75 \times 10^{-2} \text{ mole l}^{-1}$ de phénol libre. Si la concentration en amine est quadruple de celle du phénol, la concentration en complexe a peu augmenté, jusqu'à $4.68 \times 10^{-2} \text{ mole l}^{-1}$, par contre celle du phénol a diminué de plus de moitié ($0.32 \times 10^{-2} \text{ mole l}^{-1}$).

Il est nécessaire de préciser ici la question de la molécularité de ces réactions. On a déjà proposé pour la catalyse par les acides carboxyliques, un état de transition comprenant la molécule de $\Delta\text{-5 cholesténone}$ et deux molécules d'acides, soit un complexe à 3 molécules. On avait admis une attaque de la cétone par une molécule d'acide, attaque évoluant vers la forme énolique et vers la formation d'une liaison hydrogène entre le carbone 6 acquérant une charge négative (du fait de la formation de l'énol) et une deuxième molécule d'acide. Dans ce travail, nous admettons un état de transition comprenant la molécule de cholesténone, une molécule d'amine et deux de phénol. En fait, le mécanisme proposé revient à l'attaque du complexe phénol-cétone par un complexe d'association phénol-amine.

Influence de la nature du phénol

Les valeurs de k_{exp} données le Tableau 4 ont été déterminées pour des mélanges équimoléculaires de divers phénols et de triéthylamine. Si on porte ces valeurs en fonction du pK_a des phénols dans l'eau (Tableau 4), il est difficile de dégager une loi simple correspondant à tous les points

Tableau 4. Vitesses de l'isomérisation de la $\Delta\text{-5 cholesténone}$ à 25°C dans le benzène catalysée par la triéthylamine et divers phénols. Constantes d'association des phénols et de la triéthylamine, enthalpies de formation correspondantes. (P) = (N) = 0.10 mole l^{-1}

Ar	pK_a	K l mole ⁻¹	$\Delta\text{H kcal/mole}$	$10^6 k_{\text{exp}} \text{ s}^{-1}$
tert Bu-4 C ₆ H ₄	10.25	—	—	2.4
C ₆ H ₅ —	9.99	39	-7.9	2.7
Br-4 C ₆ H ₄ —	9.34	—	—	8.9
Cl-3 C ₆ H ₄ —	9.02	—	—	9.0
Cl ₂ -3,4 C ₆ H ₃ —	8.47	100	-9.4	23.0
NO ₂ -3 C ₆ H ₄ —	8.39	144	-9.9	28.6
NO ₂ -4, Me ₂ -3,5 C ₆ H ₂ —	8.25	105	—	24.9
Cl ₂ -3,5 C ₆ H ₃ —	8.10	125	—	23.7
CN-4 C ₆ H ₄ —	7.95	195	—	18.6
Cl ₂ -2,4 C ₆ H ₃ —	7.85	45	—	8.6
Cl ₂ -2,3 C ₆ H ₃ —	7.74	33	—	6.9
Cl ₂ -2,5 C ₆ H ₃ —	7.51	44	—	7.4
Cl ₂ -2,6 C ₆ H ₄ —	6.88	56	—	3.1
Br ₃ -2,4,6 C ₆ H ₂ —	6.08	454	—	7.6
(NO ₂) ₂ -2,5 C ₆ H ₃ —	5.22	—	—	3.5
(NO ₂) ₂ -2,4 C ₆ H ₃ —	4.00	2500	-14.9	0.4

expérimentaux. On pourrait avoir le choix entre deux courbes passant par un maximum pour le nitro-3 phénol ($pK_a = 8.39$), qui donne, avec la triéthylamine, une activité catalytique 60 fois plus grand que le dinitro-2,4 phénol.

Puisque la vitesse passe par un maximum en fonction du pK_a des phénols, la relation de Brønsted n'est pas applicable comme dans le cas de la catalyse par les acides carboxyliques.⁹ En fait, une corrélation entre l'activité catalytique des mélanges phénols-amine dans le benzène et l'acidité des phénols dans l'eau peut paraître arbitraire puisque le solvant employé est évidemment très différent de l'eau. Une corrélation entre l'activité catalytique et la constante d'association phénol-amine reflèterait probablement mieux le phénomène réel de la catalyse.

Les valeurs des constantes K étant connues (Tableau 4), nous avons porté k_{exp} en fonction de $-\log K$, par analogie avec la corrélation en fonction de pK_a . On obtient alors une courbe passant par tous les points expérimentaux. Elle est caractérisée par un maximum pour des constantes d'association comprises entre 130 et 150 l mole⁻¹.

Il est intéressant de noter la différence de comportement dans l'eau et dans le benzène, des phénols substitués par un ou deux atomes de chlore en ortho. Ces phénols ont, dans le benzène, une constante d'association particulièrement faible avec la triéthylamine, alors qu'ils sont beaucoup plus acides dans l'eau. L'intervention de liaison hydrogène peut probablement expliquer ce phénomène et l'absence de corrélation entre k_{exp} et les pK_a dans l'eau.

Pour toutes ces études, nous avons employé, comme constantes d'association, celles que nous avons déterminées en ajoutant des quantités de triéthylamine à un phénol, dans le benzène. Or, dans le milieu réactionnel, nous avons deux substrats basiques, les Δ -5 et Δ -4 cholesténones. Une partie du phénol employé est ainsi utilisée dans une association avec les cétones et des constantes d'associations ont pu être déterminées avec le *m*-nitro-phénol: $K = 4$ l mole⁻¹ avec la Δ -5 cholesténone, $K = 50$ l mole⁻¹ avec la Δ -4 cholesténone, ($K = 144$ l mole⁻¹ avec la triéthylamine). Ces valeurs, introduites dans le calcul de (A), ont une influence négligeable et comparable aux erreurs d'expérience, même lorsque 99% de Δ -5 cholesténone est transformée.

Une association phénol-groupe carbonyle a un pouvoir catalytique sur l'isomérisation. Ainsi, en employant un mélange équimoléculaire de *m*-nitrophénol et de Δ -4 cholesténone, une constante de vitesse a pu être calculée, mais, en raison de sa très faible valeur, il n'en a pas été tenu compte dans cette étude.

Détermination des paramètres d'activation

Des constantes de vitesse expérimentales ont

été déterminées à 7 températures différentes pour des mélanges de triéthylamine avec plusieurs phénols.

On rappelle que la constante k' caractéristique de chaque phénol est obtenue par: $k' = k_{exp}/[P-A][A]$. Or, pour obtenir (A) et par conséquent (P-A), il est nécessaire de connaître la constante d'association K aux différentes températures étudiées. On peut alors, soit effectuer des déterminations directes de K , soit utiliser l'enthalpie de formation du complexe déterminée par calorimétrie.

Ces enthalpies sont données dans le Tableau 4, les paramètres d'activation dans le Tableau 5. On constate que si la constante d'association diminue (de haut en bas sur le Tableau 5) l'enthalpie d'activation diminue alors que l'entropie d'activation devient de plus en plus fortement négative.

Pour l'enthalpie, on peut admettre que le facteur le plus important dans l'isomérisation est la basicité de la base conjuguée du phénol qui, d'après nos hypothèses, arrache le proton en 4. La valeur obtenue pour le phénol, soit 5.7 kcal/mole, nous paraît remarquable, elle est faible et très voisine de celle déterminée pour la réaction enzymatique, 5 kcal/mole pour l'androstène dione.⁷

On peut également proposer une explication pour les variations du facteur entropique. La valeur la plus faible du facteur entropique, pour le dinitro-2,4 phénol, pourrait s'expliquer par la rigidité de la paire d'ions formée par ce phénol et la triéthylamine. On peut admettre en effet que les distances sont plus fixes dans les vraies paires d'ions que dans les complexes d'association formés avec les phénols moins acides. Par ailleurs, la liaison carbonyle-phénol est plus forte pour les phénols les plus acides, ainsi, on peut admettre, avec les catalyseurs dinitro-2,4 phénol-triéthylamine, un état initial déjà fortement organisé. Quand l'acidité des phénols décroît, la constante d'association décroît également, les liaisons phénol-amine deviennent beaucoup plus lâches ainsi que la liaison carbonyle-phénol, et l'organisation, à partir de l'état initial, d'un état de transition caractérisé par une correspondance entre les sites actifs du catalyseur et ceux du substrat, sera donc moins probable.

On peut revenir ici sur la signification du maximum de la courbe k_{exp} en fonction de $-\log K$. Les variations de l'énergie libre correspondantes n'atteignent pas 2 kcal/mole alors que les termes enthalpiques ΔH^\ddagger et entropiques $T\Delta S^\ddagger$ varient, en sens inverse, de 3.7 et 3.6 kcal/mole respectivement. Les variations de ces deux termes sont donc probablement plus significatives que celles des constantes de vitesse.

Nous voudrions enfin proposer une variante du mécanisme envisagé jusqu'ici. Le site nucléophile attaquant le proton en 4 serait la triéthylamine, le proton additionné en 6 serait celui du phénol. Dans ces conditions l'acidité du phénol interviendrait

Tableau 5. Constantes de vitesse de l'isomérisation de la Δ -5 cholesténone dans le benzène, catalysée par divers phénols ArOH et la triéthylamine. Paramètres d'activation

Ar	T°C	$10^3 k'$ mole ⁻² l ² s ⁻¹	ΔH^\ddagger kcal/mole	ΔS^\ddagger ue
(NO ₂) ₂ -2,4 C ₆ H ₃	15	0.51	9.4 ± 0.5	-41 ± 1
	20	0.63		
	25	0.86		
	30	1.14		
	35	1.55		
	40	1.94		
	45	2.63		
NO ₂ -3 C ₆ H ₄	15	12.03	6.3 ± 0.5	-45 ± 1
	20	13.47		
	25	16.10		
	30	19.07		
	35	24.52		
	40	30.69		
	45	30.69		
Cl ₂ -3,4 C ₆ H ₃	20	8.80	7.1 ± 0.5	-43 ± 1
	25	10.65		
	30	13.66		
	35	16.95		
	40	19.95		
	45	25.35		
	45	25.35		
C ₆ H ₅	15	0.81	5.7 ± 0.5	-53 ± 1
	20	1.04		
	25	1.17		
	30	1.39		
	35	1.69		
	40	2.00		
	45	2.37		

par la force de la liaison hydrogène entre la triéthylamine et le phénol. Plus le phénol serait acide, plus le doublet libre de l'azote serait engagé dans cette liaison et moins le site nucléophile serait actif. Dans l'état actuel des choses, il paraît difficile de trancher entre les deux mécanismes. Nous espérons que des catalyseurs "sur mesure" permettront d'apporter une réponse à cette question.

Nous avons ainsi précisé certains aspects de la catalyse de la réaction d'isomérisation de la Δ -5 cholesténone par deux types de catalyseurs, les acides carboxyliques et les mélanges phénol-amine. Ils présentent des caractéristiques assez différentes. Ainsi, il y a un double déplacement tautomérique dans l'isomérisation par les acides, le déplacement est simple avec les mélanges phénols-amines.

Une différence plus importante apparaît dans l'arrachement du proton en 4. En effet la catalyse multifonctionnelle est caractérisée par l'existence de sites antagonistes, certains acides, d'autres basiques. Avec les acides carboxyliques, l'hydroxyl acide joue le rôle le plus important puisque les acides les plus forts sont les plus actifs. Avec les mélanges phénols-amine, c'est le centre nucléophile qui semble le plus important puisque l'enthalpie d'activation la plus faible est observée avec le phénol le moins acide.

La comparaison avec le mécanisme de la ré-

action enzymatique est également intéressante. Celle-ci se déroule avec formation intermédiaire de l'énol,¹ comme la réaction catalysée par les acides carboxyliques. Par contre, nous ne supposons pas le passage par l'énol pour la réaction par les mélanges phénol-amine.

Ce dernier mécanisme, cependant, a un point commun avec le mécanisme enzymatique puisque les deux supposent une liaison hydrogène phénol-carbonyl en 3 (phénol d'un reste tyrosine pour l'enzyme de *Pseudomonas testosteroni*).

Une caractéristique essentielle de ce dernier mécanisme est le transfert spécifique du proton 4 β en 6 β .¹ Les deux catalyses que nous avons étudiées ne semblent pas présenter ce caractère de spécificité. Ce point sera précisé ultérieurement.

Au cours de ce travail, nous avons bénéficié de discussions fructueuses avec Melle B. Tchoubar. Nous l'en remercions très vivement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réactifs. La Δ -5 cholesténone est préparée à partir du cholestérol.⁹ Le benzène, de qualité "pour analyses", est distillé sur sodium. La triéthylamine est un produit "puriss" distillé. Les phénols utilisés sont, en général, des produits commerciaux. Certains ont été préparés au laboratoire selon des méthodes classiques.

Mesures. Les mesures polarimétriques sont faites sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer PE 141, pour

la raie J du mercure, à 25°C, sauf indication contraire. La concentration en substrat est toujours égale à 0.025 mole l⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹H. J. Ringold et S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3228 (1965)
- ²I. V. Torgov, 5ème International Symposium of Natural Products, Londres, 8-13 Juillet 1969
- ³A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron Letters* 2319 (1970)
- ⁴A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron* **28**, 2111 (1972)
- ⁵L. Avedikian, A. Fauve et M. F. Renard, Résultats non publiés
- ⁶A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron* **24**, 6643 (1968)
- ⁷J. B. Jones et D. C. Wigfield, *Can. J. Chem.* **47**, 4459 (1969)
- ⁸J. B. Jones et D. C. Wigfield, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5294 (1967)
- ⁹L. F. Fieser, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, p. 195, Wiley, New York (1963)
- ¹⁰A. Kergomard et M. F. Renard, Résultats non publiés
- ¹¹P. R. Rony, W. E. McCormack et S. W. Wunderly, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4244 (1969)