

MECANISME D'EPIMERISATION DES CETONES CYCLIQUES α -HALOGENEES EN MILIEU ACIDE—VIII

INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA CONFIGURATION DE L'ATOME
D'HALOGENE SUR LA VITESSE D'ENOLISATION DES CETONES CYCLIQUES
 α -HALOGENEES EN MILIEU ACIDE, ET SUR LES DEUX ETAPES DE
L'ENOLISATION EN α ET EN α' DU CARBONYLÉ. FACTEURS QUI
DÉTERMINENT L'ORIENTATION PRÉFÉRENTIELLE DE L'ENOLISATION

P. METZGER, A. CASADEVALL et E. CASADEVALL*

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Laboratoire Associé au CNRS n°. 161, 11, rue P. et M. Curie, 75231 Paris
Cedex 05, France

(Received in France 17 July 1974; Received in the UK for publication 16 August 1974)

Résumé—Une étude cinétique de l'énolisation acido-catalysée en α et en α' des halogéno-1 et halogéno-3 décalones-2 trans a été effectuée par spectroscopie de RMN. Cette étude a permis de mettre en évidence l'influence de la nature et la configuration du substituant en α sur chacune des deux étapes de la réaction. Par ailleurs, il a été montré que si l'orientation préférentielle de l'énolisation en α ou en α' est le plus souvent dominée par les stabilités relatives des énols formés, d'autres facteurs, en particulier stériques, peuvent aussi intervenir.

Abstract—A kinetic study of acid catalysed α and α' enolisation of trans 1-halogéno and 3-halogéno 2-decalones was carried out by NMR spectroscopy, giving the α substituent effects on each reaction step. The relative stabilities of the enols to be formed, with steric factors, play an important role on the orientation of enolisation.

Dans le mémoire précédent¹ nous avons rapporté la détermination de la basicité de la décalone-2 trans et de ses dérivés halogénés en position -3, ainsi que l'étude cinétique qui nous a permis d'obtenir les constantes expérimentales d'énolisation en α de ces mêmes composés. Disposant de ces données il nous sera maintenant possible d'accéder à la constante cinétique vraie d'énolisation en milieu acide (coupure de la liaison $C_{\alpha}-H$), et de discuter de l'influence de la nature et de la configuration de l'halogène sur les deux étapes de l'énolisation, de ces cétones cycliques:



Cette discussion constituera la première partie du présent mémoire, dans lequel nous discuterons également de l'influence de la configuration et de la nature de l'halogène en α sur les constantes d'énolisation en α' , ainsi que de l'influence de la position de l'halogène (position 1 ou 3) sur les vitesses d'énolisation en α des différents isomères de ces α -halogénodécalones-2. Enfin nous comparerons, pour ces mêmes composés, les constantes expérimentales d'énolisation en α et en α' et nous essayerons de définir les facteurs qui déterminent l'orientation préférentielle de l'énolisation.

Influence de l'halogène sur les deux étapes de l'énolisation en α du carbonyle

Un substituant en α du carbonyle d'une cétone peut intervenir sur le cours de la réaction d'énolisation en milieu acide, soit au niveau de la première étape, en modifiant la basicité du carbonyle et donc la position de l'équilibre de protonation, soit au niveau de la deuxième étape, en modifiant l'acidité du proton situé à son pied et donc l'aptitude de la liaison $C_{\alpha}-H$ à se couper. Il peut intervenir aussi par son effet stérique en défavorisant l'approche du réactif nucléophile (solvant ou anion du catalyseur acide) qui assiste à la coupure de la liaison C-H.

Dans le cas d'un halogène, si l'on considère seulement son caractère attracteur d'électrons, sa présence en α entraîne d'une part, une diminution de la basicité du carbonyle qui déplace l'équilibre de protonation vers la cétone non protonée, et d'autre part, une augmentation de l'acidité du proton à son pied, qui favorise la coupure de la liaison $C_{\alpha}-H$; il en résulte, au niveau de la vitesse expérimentale d'énolisation, deux effets qui s'opposent puisque le premier devrait ralentir la réaction, alors que le second devrait l'accélérer.

(1) *Influence sur la première étape.* Dans le Tableau 1 nous avons rassemblé les valeurs des constantes de basicité et des constantes expérimentales de deutération

Tableau 1. Constantes expérimentales d'énolisation et pK des décalones-2 trans α -substitués.

| Nature et configuration du substituant | $10^6 \times k_{\text{exp}}^{\alpha} (\text{s}^{-1})$ $D_0 = -0.74$ | $-\text{p}K_{\text{a}}$ |
|--|--|-------------------------|
| D-3a ^a | 330 | 3.7 |
| D-3e ^a | 700 | 3.7 |
| Br-3a | 6 | 6.4 |
| Br-3e | 44 | 7.3 |
| Cl-3a | 10 | 6.7 |
| Cl-3e | 24 | 7.3 |
| F-3e | 1 | 7.1 |

^aLa valeur indiquée pour le pK_a des deutério-3 décalones-2 trans est en fait celle déterminée pour la décalone non deutériée: nous admettons que la substitution d'un proton par un deutérium en α du carbonyle n'affecte pas de façon sensible la constante d'équilibre de protonation.²

extrapolées à une acidité $D_0 = -0.74$ correspondant à une concentration en D₂SO₄ dans CD₃CO₂D de 0.02 M/l.

L'examen des résultats montre que l'introduction d'un atome d'halogène en α du carbonyle provoque, simultanément, une diminution de la basicité et des constantes expérimentales d'énolisation. L'influence de l'halogène sur l'étape de pré-équilibre est donc prédominante, puisqu'au niveau des constantes expérimentales la séquence des réactivités suit approximativement la séquence des basicités. Cependant, il ressort d'un examen approfondi du Tableau 1, que les chloro-3e et bromo-3e décalones-2 trans, qui ont la même valeur de pK_a et la même configuration de l'halogène, ne présentent pas les mêmes constantes expérimentales d'énolisation. Ceci indique donc, que l'halogène intervient également au niveau de la deuxième étape.

(2) *Influence de l'halogène sur la coupure de la liaison C_a-H.* La relation de Bunnett et Olsen³ appliquée aux données relatives à la basicité des cétones, nous a permis d'apprécier les rapports (BD⁺)/(B) dans les conditions des cinétiques de deutération ($D_0 = -0.74$). A l'aide des valeurs de ces rapports et de celles de k_{exp}^{α} , nous avons pu calculer les constantes cinétiques de coupure des liaisons C_a-H qui sont rapportées dans le Tableau 2.

En raison de l'impossibilité devant laquelle nous nous sommes trouvés, d'effectuer les mesures de basicité et les mesures cinétiques dans un même milieu, il est difficile d'admettre que ces constantes cinétiques de coupure correspondent à des valeurs absolues. Il est préférable de les considérer seulement comme des valeurs relatives, ce qui est sans inconvénient pour la discussion qui suit.

Il ressort des valeurs rapportées pour ces constantes cinétiques que lorsqu'on remplace un deutérium par un halogène, la coupure de la liaison C_a-H au pied du substituant se trouve facilitée de façon nette lorsque l'halogène est un brome et un chlore, de façon moins nette pour un fluor.

Cependant, la séquence de réactivité observée pour les isomères à substituant équatorial: F < Cl < Br qui est l'inverse de la séquence d'électronégativité nous incline à

Tableau 2. Constantes d'équilibre de protonation et constantes cinétiques de coupure des liaisons C_a-H des décalones-2 trans α -substitués, pour $D_0 = -0.74$.

| Nature et configuration du substituant | $\frac{(\text{BD}^+)}{(\text{B})} \cdot 10^6$ | k_{c}^{α} en s ⁻¹ | $\frac{k_{\text{c}}^{\alpha} \text{H-3a}}{k_{\text{c}}^{\alpha} \text{H-3e}}$ |
|--|---|--|---|
| D-3a | 48 | 7 | |
| D-3e | 48 | 15 | 2 |
| Br-3a | 0.26 | 23 | |
| Br-3e | 0.04 | 1100 | 48 |
| Cl-3a | 0.14 | 71 | |
| Cl-3e | 0.04 | 600 | 8 |
| Fe-3e | 0.06 | 17 | |

penser que l'effet attracteur d'électrons de l'halogène intervenant pour acidifier le proton à son pied, ne peut être directement responsable des résultats obtenus. C'est pourquoi nous proposons l'interprétation suivante.

On sait^{4,5} qu'une cétone protonée à halogène équatorial peut présenter une liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton lié au carbonyle et l'atome d'halogène en configuration équatoriale. Cette liaison est d'autant plus forte, et donc l'équilibre représenté sur le Schéma 1 d'autant plus déplacé vers la forme liée, que l'halogène est plus électronégatif. Or, pour que la liaison C_a-H se coupe, il faut que s'opère le transfert électronique qui conduit à l'énol (Schéma 1).

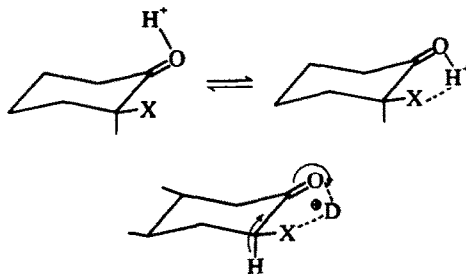


SCHÉMA 1.

La charge positive sur le carbonyle est un des facteurs qui déclenche ce transfert. On peut considérer que la formation d'une liaison hydrogène "neutralise" en partie cette charge. Le transfert d'électrons sera alors d'autant plus ralenti que la liaison X...D sera plus forte, c'est-à-dire, que l'halogène sera plus électronégatif, ce qui rendrait compte des résultats observés.

Il faut noter cependant que la réactivité du dérivé fluoré est beaucoup plus faible que celle de ses analogues chloré et bromé. Ce phénomène a été souvent constaté⁶ pour des réactions où le carbone qui porte l'halogène passe d'un état d'hybridation sp³ à un état sp². Il a été interprété par Adolph et Kamlet⁷ sur la base d'une répulsion de charge entre les électrons p du fluor et le système π énolique, répulsion qui serait moins importante pour le chlore qui est plus éloigné. Cette interprétation pourrait d'ailleurs à elle seule, rendre compte de la séquence de réactivité que nous avons observée. Cependant, nous lui préférons dans

le cas particulier des cétones α -halogénées l'interprétation qui tient compte de l'équilibre forme libre \rightleftharpoons forme liée, équilibre dont l'existence a été expérimentalement démontrée.

Si l'on se reporte maintenant aux résultats indiqués pour les isomères à halogène axial, on observe une séquence de réactivité qui suit la séquence d'électronégativité: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{D}$. Il n'existe pas pour ces isomères protonés en configuration chaise, de possibilité de liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton du carbonyle protoné et l'halogène, de sorte qu'il est facile d'admettre que cette séquence traduit seulement l'effet acidifiant de l'halogène sur le proton situé à son pied. Cependant nous avons montré, dans des travaux antérieurs,¹⁴ l'existence, dans certaines conditions de milieu, d'un équilibre conformationnel, forme chaise \rightleftharpoons forme flexible, résultant de la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire pour les conformations flexibles des isomères protonés à halogène axial. L'existence d'un tel équilibre aurait pour conséquence de modifier, pour les molécules en conformation flexible, la géométrie de l'état de transition conduisant à l'énol, qui résulterait alors de la coupure d'une liaison $\text{C}_\alpha\text{-H}$ quasi axiale. Or, il est bien connu,⁸ nous avons déjà eu l'occasion de le préciser¹⁴ et les rapports $k_c^\alpha \text{H-3a}/k_c^\alpha \text{H-3e}$ Tableau 2 le montrent également, que la coupure d'une liaison C-H axiale, favorisée par les facteurs stéréoelectroniques, est plus rapide que la coupure d'une liaison C-H équatoriale.

La présence d'un équilibre conformationnel pour les isomères à halogène axial aurait donc pour résultat d'augmenter la constante cinétique d'énolisation k_c^α . Comme le pourcentage de conformères flexibles est d'autant plus élevée que l'halogène est plus électronégatif, l'augmentation de réactivité serait dans l'ordre: $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{D}$. Cependant cet effet va dans le même sens que celui qui résulte de l'acidification par effet inductif du proton géminé à l'halogène, il est donc difficile de définir sa contribution aux résultats obtenus.

Si nous considérons maintenant les valeurs des rapports $k_c^\alpha \text{H-3a}/k_c^\alpha \text{H-33}$ (Tableau 2), nous observons que dans les trois cas rapportés la coupure d'une liaison $\text{C}_\alpha\text{-H}$ axiale est favorisée par rapport à celle d'une liaison $\text{C}_\alpha\text{-H}$ équatoriale. Si l'on admet que le rapport observé pour les isomères deutériés est représentatif des effets stéréoelectroniques⁸ en l'absence de substituant, les valeurs très différentes des deux autres rapports peuvent être considérées comme la manifestation de l'importance non négligeable de la nature et de la configuration de l'halogène au niveau de la deuxième étape de l'énolisation.

En définitive, on voit que la substitution d'un deutérium par un halogène en α d'un carbonyle augmente l'acidité du proton qui lui est géminé, ce qui se traduit par une

accélération de la vitesse de coupure de la liaison $\text{C}_\alpha\text{-H}$.

Ce résultat peut être mis en parallèle avec ce que l'on observe pour l'énolisation baso-catalysée au niveau de l'arrachement du proton α par une base du milieu où la mobilité du proton est d'autant plus grande que la substitution par un halogène est plus élevée.⁹ Cependant, en catalyse acide l'effet inductif de l'halogène au niveau de la première étape est prépondérant, et masque l'effet accélérateur qui se manifeste au niveau de la deuxième étape faisant apparaître sur les constantes expérimentales d'énolisation un effet ralentisseur de l'atome d'halogène.

Influence de l'halogène sur l'énolisation en α' du carbonyle

Nous venons de montrer que la présence d'un halogène a une influence sur les deux étapes de l'énolisation en α du carbonyle, il était intéressant de savoir s'il en est de même pour l'énolisation en α' .

En raison de la difficulté à distinguer les signaux des protons α' de ceux des autres protons du cycle, la deutération en α' a été étudiée par l'intermédiaire de la deutération globale, suivie au moyen de l'intégration du signal croissant du proton acide du milieu, qui résulte de l'échange des hydrogènes en α et α' ($\delta = 10.2$ ppm). Les constantes expérimentales $k^{\alpha\alpha'}$, déterminées* à une acidité ($D_0 = -2.84$) correspondant à une concentration de SO_3D_2 dans $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ de 1 M/1, et les valeurs de $k_{\text{exp}}^{\alpha\alpha'}$ extrapolées à cette acidité, ont permis de calculer (Tableau 3) les constantes expérimentales d'énolisation en α' : $k_{\text{exp}}^{\alpha'}$. L'application aux données relatives à la basicité des cétones étudiées, de la relation d'énergie libre de Bunnnett et Olsen,³ nous a permis d'évaluer la constante d'équilibre de protonation K . Nous avons ainsi obtenu les constantes cinétiques de coupure des liaisons $\text{C}_\alpha\text{-H}$, constantes qui devront être considérées comme des constantes relatives se rapportant aux deux liaisons $\text{C}_\alpha\text{-Ha}$ et $\text{C}_\alpha\text{-He}$.

Nous n'avons pas fait figurer sur le Tableau 3 les constantes expérimentales d'énolisation des décalones-2 pour la même valeur de D_0 . En effet, pour cette acidité du milieu, la vitesse de deutération de la décalone-2 est tellement rapide qu'elle ne peut être mesurée expérimentalement. Par ailleurs, une extrapolation à partir de mesures effectuées pour des acidités beaucoup plus faibles ne pourrait présenter d'intérêt d'un point de vue quantitatif, en raison de l'erreur qui en résulterait.

L'examen du Tableau 3 et l'observation qualitative

Tableau 3. Constantes expérimentales et constantes cinétiques d'énolisation en α' du carbonyle des décalones-2 α -halogénées pour $D_0 = -2.84$

| Nature et configuration de l'halogène | $(\text{BD}^\alpha)/(\text{B}) \cdot 10^6$ | $10^4 \cdot k_{\text{exp}}^{\alpha\alpha'} (\text{s}^{-1})$ | $k_c^{\alpha'} (\text{s}^{-1})$ |
|---------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Br-3a | 23 | 14 | 60 |
| Br-3e | 3.5 | 4.1 | 116 |
| Cl-3a | 12 | 5.3 | 42 |
| Cl-3e | 3.5 | 2.1 | 60 |
| Fe-3e | 5.2 | 2.5 | 48 |

*En raison de la non stéréospécificité de la cétonisation des énols, la deutération de l'énol α -halogéné, conduit non seulement à la cétone de départ, mais aussi à son isomère.¹⁰ Afin d'éviter une participation importante de l'épimère ainsi formé dans la détermination de $k^{\alpha\alpha'}$ de la cétone de départ, les cinétiques de deutération globale ont été suivies jusqu'à un avancement réactionnel d'environ 25%.

d'une réactivité beaucoup plus élevée pour la cétone non halogénée montrent que, comme pour l'énolisation en α , l'effet inductif de l'halogène au niveau de la première étape est prépondérant, puisqu'on remarque au niveau des constantes expérimentales k^* une baisse de réactivité qui suit grossièrement la diminution de la basicité. Si l'on considère maintenant les constantes cinétiques k^{**} on remarque encore une certaine influence de l'halogène.

La séquence de réactivité observée, inverse de la séquence d'électronégativité, est ici la même pour les isomères à halogène axial et à halogène équatorial. Elle peut pour ces derniers s'interpréter, comme celle de l'énolisation en α des mêmes isomères, sur la base d'une liaison hydrogène intramoléculaire (Schéma 1) qui amoindrit la charge positive au niveau du carbonyle protoné. Par ailleurs, on constate pour un même halogène, que ce soit le brome ou le chlore, une réactivité plus élevée de l'isomère à halogène équatorial. Ceci pourrait résulter d'une gêne, à l'approche du réactif assistant à la coupure de la liaison $C_{\alpha}-H_{\alpha}$, plus grande pour l'isomère à halogène axial.

Influence de la position de l'halogène sur la vitesse d'énolisation. Facteurs de structure

Etant donné que pour un substituant de même nature, dans une configuration identique,¹ les basicités des halogéno-1 et des halogéno-3 décalones-2 trans sont pratiquement les mêmes, puisque les différences que l'on observe sont de l'ordre de l'erreur expérimentale faite sur leur détermination, nous avons pu, en comparant les constantes expérimentales d'énolisation k_{exp}^* obtenues pour ces composés, déterminer l'influence de la position de l'halogène sur la vitesse de l'énolisation en α du carbonyle.

Les constantes expérimentales d'énolisation k^* des halogéno-1 décalones-2 trans, déterminées pour différentes acidités du milieu (voir partie expérimentale) et extrapolées comme celles des halogéno-3 à $D_0 = -2.84$, sont rassemblées dans le Tableau 4.

De l'examen de ce Tableau il ressort que l'énolisation au pied d'un halogène en position -3 est toujours plus rapide que celle au pied d'un halogène en position -1.

Il ressort d'autre part, que lorsque l'halogène est équatorial, les rapports $k_{exp}^* H-3/k_{exp}^* H-1$ sont équivalents pour les trois halogènes, et proches de ceux précédemment rapportés pour la décalone-2.¹⁰ Nous avons obtenu pour celle-ci: $k_{exp}^* H-3e/k_{exp}^* H-1e = 2.4$ et $k_{exp}^* H-3a/k_{exp}^* H-1a = 2.5$. Par contre, lorsque l'halogène est axial, les rapports sont plus élevés et respectivement égaux à 13 et 9 pour le brome et le chlore.

Il est assez facile de fournir une interprétation à ces différentes observations.

Le fait que l'énolisation en position -3 est favorisée par rapport à l'énolisation en position -1, peut être relié à la

Tableau 4. Constantes expérimentales d'énolisation des halogéno-1 et halogéno-3 décalones-2 trans pour $D_0 = -2.84$.

| Nature, configuration et position de l'halogène | $10^4 \cdot k_{exp}^*$, (s ⁻¹) | $\frac{k_{exp}^* H-3}{k_{exp}^* H-1}$ |
|---|---|---------------------------------------|
| Br-3a | 5.5 | 13 |
| Br-1a | 0.4 | |
| Br-3e | 30 | 2 |
| Br-1e | 15.5 | |
| Cl-3a | 8.5 | 9 |
| Cl-1a | 0.9 | |
| Cl-3e | 17 | |
| Cl-1e | 7.6 | 2,2 |
| F-3e | 0.4 | 2 |
| F-1e | 0.2 | |

stabilité plus grande de l'énol Δ^{2-3} par rapport à l'énol Δ^{1-2} . La valeur des rapports $k_{exp}^* H-3/k_{exp}^* H-1$, sensiblement égale à 2 pour les isomères à halogène équatorial et pour la décalone-2 pourrait être considérée comme une mesure approximative des stabilités relatives des énols (voir plus loin). Par contre, les valeurs de ces mêmes rapports pour les isomères à halogène axial représentent, en plus de ce facteur de stabilité des énols, un autre facteur qui semble être principalement de nature stérique,¹¹ puisque les autres effets (inductifs et mésomères) de l'halogène restent identiques pour les deux isomères de position. Nous pensons que cet effet stérique a pour origine l'interaction d'opposition qui existe entre les liaisons C-H-1e et C-H-8e (plus importante que l'interaction gauche entre les liaisons C-H-3e et C-H-4e). Cette interaction gêne l'approche du réactif qui assiste à la coupure de la liaison C-H-1e, et cette approche est d'autant plus gênée que l'halogène porté par le même atome de carbone est plus gros.

Les résultats que nous venons de discuter montrent l'importance déjà soulignée^{12,13} des facteurs de structure tels que l'encombrement stérique et la stabilité de l'énol formé sur la vitesse d'énolisation.

Orientation de l'énolisation

Nous avons vu précédemment¹² qu'un certain nombre de facteurs exercent leur action sur les vitesses d'énolisation en α et en α' des cétones α -halogénées. L'orientation préférentielle en α ou en α' de l'énolisation de ces mêmes cétones doit en quelque sorte résulter de la somme algébrique de ces différents facteurs.

Nous avons groupé dans le Tableau 5 les constantes expérimentales d'énolisation en α et en α' des halogéno-3 et halogéno-1 décalones-2 trans. les constantes en α' correspondent à deux liaisons C-H, axiale et équatoriale.

Alors qu'en série aliphatique la comparaison des vitesses d'énolisation en α et en α' est aisée, puisque l'utilisation d'un facteur statistique correctif permet d'obtenir les valeurs des constantes ramenées à la coupure d'une seule liaison C-H, il n'en est pas de même ici en raison de la différence de nature des liaisons C-H axiale et C-H équatoriale.

L'examen du Tableau 5 permet cependant de renouve-

Ces constantes k_c^ ne peuvent être comparées aux constantes k_c^* du Tableau 2, car les premières se rapportent à la coupure (ne s'effectuant pas à la même vitesse) des deux liaisons $C_{\alpha}-H_{\alpha}$, $C_{\alpha'}-H_{\alpha'}$, alors que les secondes représentent la coupure d'une liaison de configuration définie: axiale ou équatoriale.

Tableau 5. Constantes expérimentales d'énolisation en α et en α' du carbonyle des α -halogéno-décalones-2 pour $D_0 = -2.84$

| Nature et position de l'halogène | $10^4 \cdot k_{\alpha}^{\alpha}$ (s ⁻¹) | $10^4 \cdot k_{\alpha}^{\alpha'}$ (s ⁻¹) | position d'orientation |
|----------------------------------|---|--|------------------------|
| Br-1a | 0.4 | 17 | 3 |
| Br-1e | 15.5 | 8.6 | 1 |
| Cl-1a | 1.0 | 12 | 3 |
| Cl-1e | 7.6 | 5.9 | 1 |
| F-1e | 0.2 | 5.4 | 3 |
| Br-3a | 5.5 | 14 | 1 |
| Br-3e | 30 | 4.4 | 3 |
| Cl-3a | 8.5 | 5.3 | 3 |
| Cl-3e | 17 | 2.1 | 3 |
| F-3e | 0.4 | 2.5 | 1 |

ler une observation précédemment rapportée,¹⁴⁻¹⁶ à savoir que l'énolisation est le plus souvent orientée vers le carbone α portant l'halogène, lorsque ce dernier est un chlore ou un brome et vers le carbone α' , lorsque l'halogène est un fluor.* Des trois exceptions observées relatives aux Br-1a, Cl-1a et Br-3a, les deux premières sont de plus aisément expliquées si l'on considère que l'approche de la liaison C-H-1e au pied de l'halogène est gênée en raison de l'interaction avec la liaison C-H-8e.

Les travaux de Malhotra et Ringold¹⁸ sur la direction de l'énolisation vers les carbones α et α' d'une cétone non-symétrique ont montré que pour la réaction catalysée par les acides forts, l'état de transition ressemble suffisamment à l'énol pour que le produit le premier formé corresponde en fait à l'énol le plus stable.¹⁹ Nous avons vu¹⁰ que pour la décalone-2 non substituée, l'énol le plus stable (qui, d'ailleurs, est aussi l'énol cinétique) est l'énol Δ^{2-3} . Pour déterminer si la présence d'un halogène aux positions -1 ou -3 est susceptible de modifier la stabilité

*Une analogie entre l'orientation de l'énolisation et les réactions d'élimination acido-catalysées, de composés halogénés a été observée: les formes à fluor allylique et à chlore vinylique sont les plus favorisées.¹⁷ L'interaction destabilisante entre les électrons p de l'halogène et le système π énolique⁶ peut, comme nous l'avons déjà invoqué, rendre compte de l'orientation de l'énolisation en α' du C=O des dérivés fluorés.

†En raison de leur instabilité dans le milieu réactionnel employé, les dérivés fluorés n'ont pu être étudiés. Il en est de même pour les dérivés bromés qui ne sont pas identifiables par CPV.

‡L'analyse par CPV du mélange équilibré d'acétates d'énols indique seulement la présence de deux composés. En RMN, en raison du taux relativement faible de l'acétate d'énol Δ^{1-2} (13%) et de la largeur du signal du proton H-3 (voir partie expérimentale), il n'est pas possible de mettre en évidence avec certitude le dérivé à chlore axial allylique.

relative des énoles Δ^{2-3} et Δ^{1-2} de la décalone-2, ceci dans le but de vérifier si en l'absence d'autre facteur prédominant, la stabilité relative des énoles halogénés oriente l'énolisation, nous avons étudié dans les mêmes conditions expérimentales la stabilité relative des acétates d'énols de la décalone-2 et de ses dérivés chlorés 1e et 3e†

Les mélanges équilibrés des acétates d'énols ont été obtenus par action de l'anhydride acétique en présence de ClO_4H comme catalyseur, sur les cétones en solution dans CCl_4 . L'analyse RMN, CPV et IR des produits formés a permis de déterminer les pourcentages des acétates d'énols après neutralisation du milieu réactionnel (Tableau 6).

Tableau 6. % d'acétates d'énols formés dans des conditions équilibrantes.

| Cétones mises en réaction | % d'acétates d'énols Δ^{1-2} | % d'acétates d'énols Δ^{2-3} |
|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| décalone | 39 | 61 |
| Cl-3e, one-2 | 13 | 87 |
| Cl-1e, one-2 | 53 | 47 |

Nous voyons d'après les résultats du Tableau 6 que la stabilité d'une double liaison énolique dans une position donnée est accrue si l'on substitue par un chlore un des hydrogènes portés par cette double liaison. Bien que la comparaison entre la stabilité relative des acétates d'énols et la stabilité relative des énoles correspondants ne puisse être que qualitative, (Garbisch²⁰ a en effet observé, dans le cas des cyclohexanones α -substituées, que la composition du mélange à l'équilibre des éthers d'énols n'était pas toujours identique à celui des énoles) les résultats rapportés dans le Tableau 6 permettent cependant d'interpréter sur la base des stabilités relatives des énoles, l'orientation de l'énolisation des chloro-1e, chloro-3e et chloro-3a décalones-2 trans, puisque le mélange équilibré obtenu à partir des chloro-3e décalones-2 trans doit effectivement contenir les trois acétates d'énols isomères représentés sur le Schéma 2.

Le fait que l'orientation de l'énolisation de la chloro-1a décalone-2 trans ne reflète pas la stabilité relative des énoles pourrait signifier que dans ce cas: en raison de la gêne stérique à l'approche de la base au niveau de l'arrachement du proton équatorial H-1e, la liaison C-H étant peu coupée, l'état de transition qui conduit à l'énol Δ^{1-2} ressemble moins à celui-ci qu'à la cétone protonée.

CONCLUSION

Connaissant la basicité des halogéno-3 décalones-2 trans et leurs constantes expérimentales d'énolisation

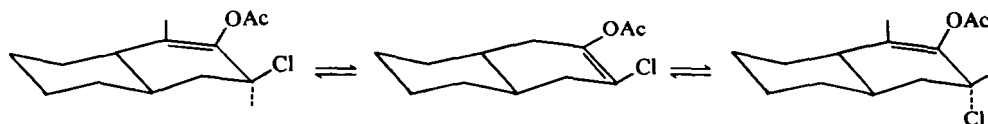


SCHÉMA 2.

Tableau 7. Constantes expérimentales d'énolisation des halogéno-1 décalones-2 trans ($k_{exp}^{\alpha} \cdot 10^4$ en s^{-1}).

| Nature et configuration de l'halogène | [D ₂ SO ₄] | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | -D ₀ | 0-05 | 0-10 | 0-25 | 0-40 | 1-0 | 1-2 | 1-4 | 1-6 | 2-0 |
| Br-1a | | | | | | 0-4 | | 0-6 | 0-7 | 1-3 |
| Br-1e | 0-9 | 1-6 | 4 | 5-1 | | | | | | |
| Cl-1a | | | | | | 0-9 | | 1-5 | 1-9 | |
| Cl-1e | 0-4 | 0-9 | 1-6 | 2-4 | | | | | | |
| F-1e | | | | | | | 0-2 | | 0-3 | 0-5 |

précédemment déterminées, nous avons pu calculer les constantes cinétiques de coupure des liaisons C_α-H et C_{α'}-H et montrer que l'influence de la nature et de la configuration de l'halogène se manifeste sur les deux étapes de l'énolisation en milieu acide des cétones cycliques α-halogénées.

Pour l'énolisation en α, l'effet accélérateur de l'halogène au niveau de la deuxième étape (étape cinétique) est en fait masqué par l'action qu'il exerce sur la première étape en diminuant la basicité de la cétone et par là, la constante d'équilibre de protonation du carbonyle.

Pour l'énolisation en α', l'influence de l'halogène est dominante sur la première étape mais reste cependant perceptible au niveau de la deuxième étape.

Par ailleurs, la comparaison des halogéno-1 et halogéno-3 décalones-2 trans, nous a permis de faire ressortir l'importance de certains facteurs de structure: encombrement stérique et stabilité des énols, sur les vitesses d'énolisation en α de ces composés.

Enfin, les constantes expérimentales d'énolisation en α et en α' de ces mêmes halogénocétones ont été déterminées. Les résultats obtenus montrent que si l'orientation préférentielle de l'énolisation est souvent dominée par la stabilité relative des énols en α ou en α', l'existence d'autres facteurs (en particulier stériques) qui peuvent aussi intervenir ne permet pas d'établir une règle générale pour définir l'orientation de l'énolisation en milieu acide des cétones cycliques α-halogénées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Enolisation en α des halogéno-1 décalones-2 trans

La détermination des k_{exp}^{α} d'énolisation premier ordre en α des halogéno-1 décalones-2 a été effectuée par la méthode RMN décrite¹ pour les halogéno-3: T = 34°C; [cétone] = 3 × 10⁻⁴ mole, CD₃CO₂D-D₂SO₄: 0-5 cc. La deutération a été effectuée à plusieurs concentrations de D₂SO₄ dans CD₃CO₂D, les valeurs de ces k_{exp}^{α} sont rapportées dans le Tableau 7.

Enolisation en α' des halogéno-1 et halogéno-3 décalones-2 trans

L'énolisation globale α + α' est suivie au moyen de l'intégration du signal RMN du proton acide formé aux dépens des protons α et α' (δ = 10-2 ppm). L'intégration du signal du tétrachloro-1,1,2,2 éthane (30 mg) ajouté au milieu sert de référence. [cétone] = 3 · 10⁻⁴ mole; CD₃CO₂D-D₂SO₄ 1 M: 0-5 cc.

Acétates d'énols

Un essai de synthèse des acétates d'énols chlorés, par action de l'acétate d'isopropényle sur la chlorocétone, en présence d'acide

paratoluène sulfonique n'ayant pas donné de résultat,²¹ nous nous sommes tournés vers une méthode conduisant directement au mélange équilibré des acétates d'énols. A une solution de cétone (2 × 10⁻³ mol) dans 6 cc de CCl₄, on ajoute 2 × 10⁻² mole d'anhydride acétique et 0-1 mole de ClO₄H à 70%; on laisse sous agitation à température ambiante. Après avoir vérifié que l'équilibre entre les acétates d'énols est atteint, la solution est neutralisée par addition de CO₃Na₂ aqueux à 10%. Les produits bruts de la réaction sont alors analysés en CPV, RMN et IR:

(a) Acétates d'énols de la décalone-2 trans. Les caractéristiques physiques de ces acétates d'énols ont été décrites par House.²²

(b) Acétates d'énols de la chloro-3e décalone-2 trans. RMN dans CCl₄: δ_{CH₃} = 2-06 ppm (-OAc), δ_{H-1(C-C-H)}} = 5-33 ppm, largeur à mi-hauteur = 4 Hz, δ_{H-3(C-C-H)}} = centré à 4-76 ppm, largeur à mi-hauteur: 16 Hz. IR dans CCl₄: ν_{C=O} = 1685 cm⁻¹, ν_{C-O} = 1755 cm⁻¹, ν_{C-H} = 3020 cm⁻¹ (faible). CPV: colonne SE 30-170°C Δ¹⁻² = 12 min 30 s, Δ²⁻³ = 14 min 45 s.

(c) Acétates d'énols de la chloro-1e décalone-2 trans. RMN dans CCl₄: δ_{CH₃} = 2-06 ppm (-OAc), δ_{H-3(C-C-H)}} = 5-46 ppm, largeur à mi-hauteur = 10 Hz, δ_{H-1(C-C-H)}} = centré à 4-36 ppm, largeur à

mi-hauteur: 13 Hz. IR dans CCl₄: ν_{C=O} = 1670 cm⁻¹, ν_{C-O} = 1755 cm⁻¹, ν_{C-H} = 3040 cm⁻¹. CPV: colonne SE 30-170°C, Δ¹⁻² = 19 min, Δ²⁻³ = 19 min 30 s.

BIBLIOGRAPHIE

- P. Metzger, A. Casadevall et E. Casadevall, *Tetrahedron* 31, 733 (1975).
- W. D. Emmons et M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5593 (1956); S. G. Cohen, A. Streitwieser, et R. W. Taft, *Progress in Physical Organic Chemistry*, Vol. 1, Interscience, New York, 1963, p. 109.
- J. F. Bunnett et F. P. Olsen, *Canad. J. Chem.*, 44, 1899 (1966).
- P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 1014 (1973).
- R. Jantzen et J. Cantacuzene, *Tetrahedron Letters* 2925 (1971).
- W. D. Kumler, E. Kun et J. N. Shoolery, *J. Org. Chem.* 27, 1165 (1962); J. Line, L. G. Mahone et C. L. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5911 (1967).
- H. G. Adolph et M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4761 (1966).
- E. S. Corey et R. A. Snee, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6269 (1956).
- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, New York, 1965, p. 147.
- P. Metzger et E. Casadevall, *Tetrahedron Letters* 3341 (1973).
- C. Rappe et W. H. Sachs, *J. Org. Chem.* 32, 3700 (1967).
- P. Metzger, A. Casadevall et E. Casadevall, *Tetrahedron letters* 2027 (1973).
- J. E. Dubois et J. Toulecc, *Chem. Comm.* 292 (1969).
- P. Metzger, Thèse de 3ème cycle, Montpellier, 1971; P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 649 (1972).
- C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* 276 (1965).

- ¹⁶M. Chevallier, J. Jullien et Nguyen Thoi Lai, *Bull. Soc. chim.* 3332 (1969)
- ¹⁷Nguyen Thoi Lai, Thèse de Doctorat d'Etat, Paris, 1971
- ¹⁸S. K. Malhotra et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1997 (1964)
- ¹⁹G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 334 (1955)
- ²⁰E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **30**, 2109 (1965)
- ²¹H. O. House et H. W. Thompson, *J. Org. Chem.* **26**, 3729 (1961)
- ²²H. O. House et B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 1341 (1965)