

ISOMERISATION DE LA Δ^5 CHOLESTENONE CATALYSEE PAR QUELQUES OXYACIDES PHOSPHORES

A. KERGOMARD,* LÊ QUANG XÁNG et M. F. RENARD
E.R.A. 392 du CNRS, Université de Clermont, B.P. 45, 63170 Aubiere, France

(Received in France 7 July 1975; Received in the UK for publication 19 January 1976)

Abstract—The isomerisation of Δ^5 cholestenone catalysed by some oxyacids containing phosphorus has been studied. A reaction mechanism is outlined, which agrees with that already proposed using carboxylic acids, two molecules of the catalyst being involved. Phosphorous oxyacids are better catalysts than carboxylic acids. The kinetic law is complex because of the high polymerisation of these acids. The polymerisation constants are given for the first time.

Résumé—On a étudié la catalyse de l'isomérisation de la Δ^5 cholesténone par quelques oxyacides phosphorés. On propose un mécanisme de réaction analogue à celui proposé pour les acides carboxyliques dans lequel deux molécules d'acide interviennent. Les oxyacides phosphorés étudiés sont des catalyseurs beaucoup plus actifs que les acides carboxyliques. La concentration des oxyacides phosphorés intervient de façon complexe dans la loi de vitesse, nous l'expliquons par la forte polymérisation de ces acides. Nous donnons des valeurs pour ces constantes de polymérisation qui n'avaient jamais été déterminées auparavant.

L'isomérisation des Δ^5 ceto-3 stéroïdes est une réaction importante dans le métabolisme des stéroïdes. Plusieurs mécanismes enzymatiques ont été étudiés.¹⁻⁷

Dans les publications précédentes, nous avons étudié l'isomérisation dans le benzène de la Δ^5 cholesténone, catalysée par des paires d'ions formées dans les mélanges phénol-amine et par les acides carboxyliques.⁸⁻¹⁰ Pour ces

derniers, une loi cinétique du pseudo-premier ordre par rapport au substrat (Δ^5 cholesténone) avec une vitesse proportionnelle au carré de la concentration en acide a été proposée (equation 1), ainsi qu'un mécanisme bifonctionnel faisant intervenir simultanément deux molécules d'acide (Fig. 1).

Dans ce travail, nous avons étudié l'activité catalytique

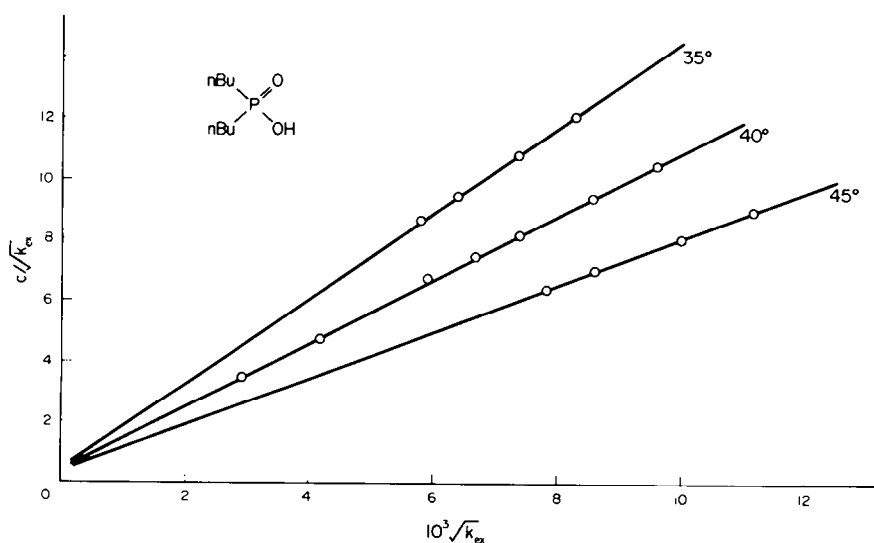
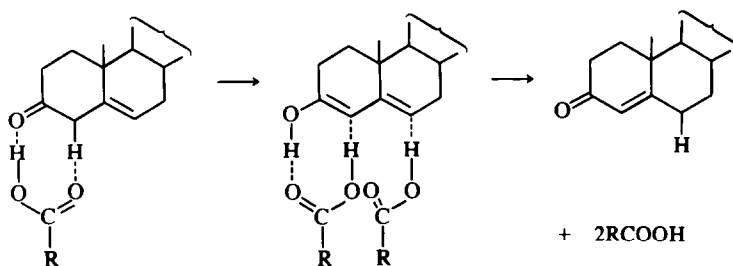


Fig. 1. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone.

$$v = k' (\Delta^5)(\text{Acide})^2$$

(k' : constante catalytique)

(1)

de quelques oxyacides phosphorés dans la même réaction. Ces composés ont déjà été étudiés dans diverses réactions comme catalyseurs multifonctionnels.¹¹⁻²³ Nous avons utilisé des composés de la forme $R_1R_2P(O)OH$, avec l'acide di *n*-butylphosphinique ($R_1 = R_2 = nBu$), l'acide phénylphosphinique ($R_1 = HR_2 = Ph$), l'acide *p*-méthoxyphénylphosphinique ($R_1 = HR_2 = p\text{-OMe-Ph}$) et le diester benzylique de l'acide phosphorique $R_1 = R_2 = PhCH_2O$.

Ces oxyacides catalysent effectivement l'isomérisation de la Δ^5 cholesténone. La loi cinétique est encore d'ordre un par rapport à la cétone. La loi de proportionnalité avec les acides phosphorés est plus complexe que pour les acides carboxyliques.

Pour l'acide di *n*-butylphosphinique, nous trouvons:

$$\nu = k' (\Delta^5)(\text{Acide}). \quad (2)$$

Pour les trois autres acides étudiés, nous avons la relation:

$$\nu = k' (\Delta^5) (\text{Acide})^{2/3}. \quad (3)$$

Nous interprétons ces lois en admettant que les acides phosphiniques jouent le même rôle que les acides carboxyliques dans l'isomérisation de la Δ^5 cholesténone et en tenant compte de la polymérisation des oxyacides phosphorés. Celle-ci a été signalée à la suite d'études de cryoscopie²⁴ et de spectroscopie dans l'infrarouge.²⁵⁻²⁷ Cependant les constantes de polymérisation n'ont jamais été déterminées. Dans un solvant aprotique non polaire, l'acide di *n*-butylphosphinique et le diester benzylique de l'acide phosphorique sont considérés comme des dimères, les deux autres comme des trimères.

Nous proposons donc, dans tous les cas, une loi de vitesse unique qui peut s'écrire:

$$\nu = k' (\Delta^5) (\text{monomère})^2. \quad (4)$$

Expérimentalement, nous déterminons une constante de vitesse, k_{ex} , définie par:

$$k_{ex} = \frac{\nu}{(\Delta^5)} = k' (\text{monomère})^2. \quad (5)$$

Nous considérerons successivement les deux cas des acides dimérisés et trimérisés.

Cas des acides existant sous forme de dimères

L'équilibre entre le monomère M et le dimère D de l'acide s'écrit:



La constante de dimérisation est:

$$K_D = \frac{D}{M^2}. \quad (7)$$

On écrit:

$$c = 2D + M \quad (8)$$

où c est la concentration initiale en acide.

A forte concentration en acide, celle du monomère est négligeable devant la concentration du dimère, on peut écrire en première approximation

$$c \approx 2K_D M^2 \quad \text{ou} \quad M^2 \approx \frac{c}{2K_D} \quad (9)$$

ce qui explique la loi de vitesse (2).

Pour un calcul plus rigoureux on remplace M par $(k_{ex}/k')^{1/2}$ (équation 5) dans l'équation (8), et l'on trouve

$$c = 2K_D \frac{k_{ex}}{k'} + \sqrt{\left(\frac{k_{ex}}{k'}\right)} \quad (10)$$

ou:

$$\frac{c}{\sqrt{(k_{ex})}} = \frac{2K_D}{k'} \sqrt{(k_{ex})} + \frac{1}{\sqrt{(k')}}. \quad (11)$$

La variation de k_{ex} en fonction de c est donnée dans le Tableau 1.

La droite représentant la variation de $c/\sqrt{(k_{ex})}$ en fonction de $\sqrt{(k_{ex})}$ (Fig. 1) donne les valeurs des constantes k' et K_D (Tableau 2) pour l'acide di *n*-butylphosphinique.

Cas des acides existant sous forme de trimères

Comme dans le cas précédent, nous écrivons l'équilibre entre le monomère M et trimère T de l'acide:



la constante de trimérisation est:

$$K_T = \frac{T}{M^3}. \quad (13)$$

A l'équilibre, la concentration initiale c en acide est la somme de celles des espèces:

$$c = 3T + M \quad (14)$$

soit

$$c = 3K_T M^3 + M. \quad (15)$$

Tableau 1. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone catalysée par l'acide di *n*-butylphosphinique. Variation de $10^3 k_{ex}(s^{-1})$ en fonction de la concentration initiale en acide ($10^{-2} \text{ mole l}^{-1}$) et de la température

[Acide]	1	2	4	5	6	8	10
35°C				3.37	4.07	5.45	6.85
40°C	0.85	1.75	3.50	4.50	5.45	7.30	9.20
45°C				6.16	7.42	10.00	12.46

Tableau 2. Valeurs de k' , K_D et des paramètres thermodynamiques correspondants pour l'acide di *n*-butylphosphinique

Température Constantes	35°C	40°C	45°C	ΔH° ou ΔH_D° (kcal mole ⁻¹)	ΔS° ou ΔS_D° (u.e.)
k' (l s ⁻¹ mole ⁻¹)	4.2	5	6	+6	-34
K_D (l mole ⁻¹)	2900	2600	2300	-5	-1

L'acide est très fortement trimérisé. Aux concentrations élevées, c est sensiblement égal à la concentration en trimère:

$$c \approx 3K_T M^3 \text{ ou } M^2 = \left(\frac{c}{3K_T}\right)^{2/3} \quad (16)$$

ce qui explique la loi de vitesse (3), (Figure 2) pour l'acide phénylphosphinique.

Pour avoir la relation exacte entre k_{ex} et c , nous remplaçons M par $(k_{ex}/k')^{1/2}$ dans l'équation (15):

$$c = 3K_T \left(\frac{k_{ex}}{k'}\right)^{3/2} + \left(\frac{k_{ex}}{k'}\right)^{1/2} \quad (17)$$

soit

$$\frac{c}{(k_{ex})^{1/2}} = \frac{3K_T}{(k')^{3/2}} k_{ex} + \frac{1}{(k')^{1/2}} \quad (18)$$

Pour l'acide phénylphosphinique la variation de k_{ex} en fonction de c est donnée dans les Tableaux 3 et 4 à plusieurs températures.

La droite représentant la variation de $c/(k_{ex})^{1/2}$ en

fonction de k_{ex} donne les valeurs de k' et K_T , à plusieurs températures (Tableau 5).

Les calculs correspondant à l'acide *p*-méthoxyphénylphosphinique sont données dans les Tableaux 7 et 8.

Le diester benzylique de l'acide phosphorique a été considéré jusqu'ici comme dimérisé,²⁸ nos résultats expérimentaux semblent montrer qu'il est trimérisé, les équations (11) et (18) étant vérifiées (Tableaux 8 et 9).

DISCUSSION DES RESULTATS

Dans le Tableau 10 nous donnons les valeurs des constantes catalytiques et des paramètres thermodynamiques d'activation pour les oxyacides phosphorés étudiés. Les résultats montrent une très forte activité catalytique pour les oxyacides phosphorés en comparaison avec les acides carboxyliques. L'acide phénylphosphinique moins acide que l'acide trichloracétique (pKa (MeOH) 5.45 et 4.90) a une constante catalytique plus forte que celle de l'acide trichloracétique. Cette forte activité pourrait s'expliquer en partie par la forte basicité du groupement phosphoryle, $P = 0$, par rapport à celle du carbonyle à pKa égal.³⁰

Tableau 3. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone catalysée par l'acide phénylphosphinique. Variation de $10^5 k_{ex}$ (s^{-1}) en fonction de la concentration initiale c en acide (10^{-4} mole l^{-1}) à 25°C

c	4	10	20	30	50	60	100	150	200	250	300	400	500
k_{ex}	2	6	11.5	17	25.5	29.5	43.3	58.2	71	84	95	116	135

Tableau 4. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone catalysée par l'acide phénylphosphinique. Variation de $10^2 k_{ex}$ (s^{-1}) en fonction de la concentration initiale $10^3 c$ (mole l^{-1}) en acide et de la température

c				
Température	1	2	5	10
20°C	4.45	9.0	18.5	31.5
30°C	7.0	16.0	34.0	57.9
35°C	11.0	21.0	45.5	77.0
40°C	14.6	27.5	60.0	106.0
45°C	18.8	36.5	79.5	135.0

Table 6. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone catalysée par l'acide *p*-Méthoxyphénylphosphinique. Variation de $10^5 k_{ex}$ (s^{-1}) en fonction de la concentration initiale $10^3 c$ (mole l^{-1}) en acide et de la température

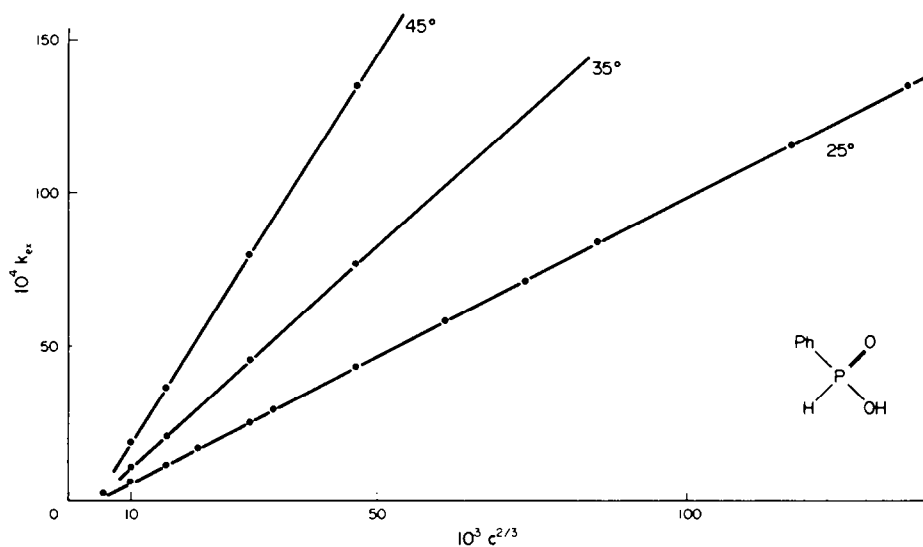
c						
Température	1	2	4	6	8	10
25°C	2.65	6.10	10.50	14.66	18.40	22.00
30°C			17.80	25.00	30.50	37.00
35°C	7.00	14.06	25.40	35.00	43.60	51.70
40°C			37.00	50.00	62.50	74.00

Tableau 5. Valeurs de k' et K_T et des paramètres thermodynamiques correspondants pour l'acide phénylphosphinique

Tempér. const.	20°C	25°C	30°C	35°C	40°C	45°C	ΔH^\ddagger ou ΔH^\ddagger_1 (kcal/mole)	ΔS^\ddagger ou ΔS^\ddagger_1 (u.e.)
k' (l/s/mole)	149.3	203	267	351	458.5	590	+10	-16
K_T (l^2 mole $^{-2}$)	945000	920000	895000	870000	850000	810000	-1	+24

Tableau 7. Valeurs de k' , K_T et des paramètres thermodynamiques correspondants pour l'acide *p*-Méthoxyphénylphosphinique

Température Constantes	25°C	30°C	35°C	40°C	ΔH^\ddagger ou ΔH^\ddagger_1 (kcal/mole)	ΔS^\ddagger ou ΔS^\ddagger_1 (u.e.)
k' (l/s/mole)	100	160	220	305	+13	-6
K_T (l^2 /mole $^{-2}$)	900000	835000	790000	745000	-2	+19

Fig. 2. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone.Table 8. Isomérisation de la Δ^5 cholesténone catalysée par le diester benzylique de l'acide phosphorique. Variation de $10^4 k_{cat}$ (s^{-1}) en fonction de la concentration initiale $10^2 c$ (mole l^{-1}) en acide et de la température

c	Température					
Température	0.5	1	1.5	2	3	4
20°C	1.3	2.8	4.1	5.4		
25°C	1.6	3.5	5.13	6.5	9.2	11.7
30°C	2.4	5.1	7.6	9.8		
35°C	3.0	6.8	9.6	12.6		
40°C	4.0	9.0	13.0	17.0		

fortement négatif, l'énergie libre, ΔG^* , variant peu (de 13 à 16 kcal mole⁻¹). Ce phénomène de compensation a déjà été constaté dans l'étude de la même réaction catalysée par des mélanges phénol-amine.²⁹ Par ailleurs l'acide di-*n*-butylphosphinique présente une enthalpie d'activation remarquable ($\Delta H^* = +6$ kcal mole⁻¹), elle est très voisine de celle déterminée pour la réaction enzymatique ($\Delta H^* = +5$ kcal mole⁻¹ pour l'androstènedione).³

Enfin notre étude a permis d'obtenir pour la première fois les constantes de polymérisation des oxyacides phosphorés dans un solvant organique apolaire. Les enthalpies de la réaction de polymérisation des composés étudiés sont particulièrement faibles (ΔH variant de -1 à -5 kcal mole⁻¹, Tableaux 2, 5, 7 et 9). Ces valeurs des

Tableau 9. Valeurs de k' , K_T et des paramètres thermodynamiques correspondants pour le diester benzylique de l'acide phosphorique

Température						ΔH° ou ΔH_T°	ΔS° ou ΔS_T°
Constantes	20°C	25°C	30°C	35°C	40°C	(kcal/mole)	(u.e.)
k'							
(l/s/mole)	12	14.25	18.90	22.50	28	+7	-29
K_T							
(l ² /mole ⁻²)	15000	14000	11400	10000	8600	-5	0

Tableau 10. Valeurs de k' , ΔH° , ΔS° et pKa des oxyacides étudiés

Acide	k' (à 40°C l/s/mole)	ΔH° (kcal/mole)	ΔS° (u.e.)	pKa (à 25°C dans MeOH)
Phénylphosphinique	460	+10	-16	5.45
P-Méthoxyphénylphosphinique	305	+11	-8	5.77
Diester benzylique de l'acide phosphorique	28	+7	-29	
Di- <i>n</i> butylphosphinique	5	+6	-34	6.61
Trichloracétique ⁹	1.4	+11	-38	4.90

Cette basicité explique également la très forte activité des acides phosphiniques. En ce qui concerne les facteurs thermodynamiques d'activation, nous constatons que lorsque ΔH^* diminue, ΔS^* devient de plus en plus

constantes de polymérisation sont en bon accord avec celles trouvées au cours de l'étude d'une autre réaction (la mutarotation du tetraméthylglucose) catalysée par les mêmes acides. Par contre les valeurs des constantes

thermodynamiques divergent assez fortement. Cependant pour les valeurs trouvées ici, la précision est relativement faible; ces valeurs ne sont données qu'à titre indicatif. On peut se demander si les dimères de l'acide phosphinique ont la même structure que ceux des acides carboxyliques (forme cyclique avec 2 liaisons hydrogène). D'après les études cristallographiques³¹ les acides phosphiniques et les diesters organiques de l'acide phosphorique ont tendance à s'associer à l'état solide, en longues chaînes par des liaisons hydrogène, l'angle O-P=O étant égal à 109°. On peut penser que la valeur de cet angle impose un dimère ouvert.

Les faibles valeurs de ΔH s'expliqueraient alors par une seule liaison hydrogène (dans le dimère ouvert) au lieu de deux (dans le dimère cyclique) comme dans le cas des acides carboxyliques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les oxyacides phosphorés sont préparés selon ref 24 pour l'acide phénylphosphinique, ref 32 pour l'acide *p*-méthoxyphénylphosphinique, ref 33 pour le diester benzylique de l'acide phosphinique, et ref 34 pour l'acide di-*n*-butylphosphinique.

Pour chacun de ces catalyseurs, nous déterminons la constante de vitesse k_{ex} par les mesures polarimétriques:

$$k_{ex} = \frac{1}{t} \ln \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha_t - \alpha_\infty}$$

avec α_0 = rotation au temps initiale, α_t = rotation au temps *t*, α_∞ = rotation au temps ∞ .

Les deux cholesténonnes ont les pouvoirs rotatoires.³⁵ $[\alpha]_{20}^D = -5^\circ$ pour la Δ^5 , et $[\alpha]_{20}^D = +88^\circ$ pour la Δ^6 . La Δ^5 cholesténone est préparée à partir du cholestérol d'après Fieser.³⁶

Le benzène de qualité "purum" est distillé sur P_2O_5 , puis sur sodium. Les mesures sont faites pour la raie jaune du mercure ($\lambda_j = 578$ nm) sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer PE 141.

La concentration en Δ^5 cholesténone est toujours égale à 0.025 mole l⁻¹. La température est réglée à $\pm 0.5^\circ C$.

Remerciements—Nous remercions vivement la D.G.R.S.T. pour son aide financière. Au cours de ce travail nous avons bénéficié d'utiles discussions avec Melle B. Tchoubar; nous l'en remercions vivement.

BIBLIOGRAPHIE

¹S. K. Malhotra et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3228 (1965).

²J. B. Jones et D. C. Wigfield, *Ibid.* **89**, 5294 (1967).

³J. B. Jones et D. C. Wigfield, *Canad. J. Chem.* **47**, 4459 (1969).

⁴G. M. Segal, I. V. Torgov et T. S. Fradkina, *5ème International Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Londres (Juillet 1969).

⁵H. Weintraub, F. Vincent, E. E. Beaulieu et A. Alfsen, *F.E.B.S. Letters* **37**, 82 (1973).

⁶P. Genet, J. Gallay et A. Alfsen, *Eur. J. Biochem.* **31**, 464 (1972).

⁷C. Viger, J. Tabet et A. Marquet, *Journées de Chimie Organique*, Orsay (Sept. 1974).

⁸A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron Letters* 2319 (1970).

⁹A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron* **28**, 2111 (1972).

¹⁰A. Fauve, A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron Letters* 607 (1973).

¹¹F. J. W. Roughton et V. H. Booth, *Biochem. J.* **32**, 2049 (1938).

¹²W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 475 (1958).

¹³B. H. Gibbons et J. T. Edsall, *J. Biol. Chem.* **238**, 3502 (1963).

¹⁴B. Glutz et H. Zollinger, *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.* **4**, 440 (1965).

¹⁵S. O. Eriksson et C. Holst, *Acta Chem. Scand.* **20**, 1892 (1966).

¹⁶B. A. Cunningham et G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 551 (1966).

¹⁷Y. Pocker et J. F. Meany, *J. Phys. Chem.* **71**, 3113 (1967).

¹⁸B. A. Cunningham et G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 917 (1967).

¹⁹D. R. Robinson et W. P. Jencks, *Ibid.* **89**, 7088 (1967).

²⁰E. G. Sander et W. P. Jencks, *Ibid.* **90**, 4377 (1968).

²¹R. K. Chaturvedi et G. L. Schmir, *Ibid.* **90**, 4413 (1968).

²²A. Kergomard et M. F. Renard, Colloque D.G.R.S.T., Paris (Avril 1972).

²³P. R. Rony et R. O. Neff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2896 (1973).

²⁴G. M. Kosolapoff et J. S. Powell, *Ibid.* **72**, 4291 (1950), et *J. Chem. Soc.* 3535 (1950).

²⁵L. W. Daasch et D. C. Smith, *Anal. Chem.* **23**, 853 (1951).

²⁶L. J. Bellamy et L. Beecher, *J. Chem. Soc.* 1701 (1952).

²⁷L. J. Bellamy, *J. Chem. Soc.* 728 (1953).

²⁸I. J. Lagowski, *The Chemistry of Nonaqueous Solvents*, Vol. III, p. 39. Academic Press, New York (1970).

²⁹A. Fauve, A. Kergomard et M. F. Renard, *Tetrahedron Letters* 2903 (1973).

³⁰D. Houalla, Thèse de Doctorat d'Etat, Toulouse (1968).

³¹F. Giordano et A. Ripamonti, *Acta Cryst.* **22**, 678 (1967).

³²G. Kamai, *Zhur. Obshchei Khim.* **4**, 102 (1934).

³³F. Crammer et G. Weimann, *Berichte* **94**, 996 (1961).

³⁴G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5508 (1950).

³⁵J. Jacques, H. Kagan, G. Ourisson, *Constantes Sélectionnées*, Vol. 14, la Steroïdes, p. 455. Pergamon Press, Oxford (1965).

³⁶L. F. Fieser, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, p. 195, Wiley, New York (1963).