

REACTIONS DE TRASCETALISATION—II

INFLUENCE DES FACTEURS STERIQUES ET ELECTRONIQUES SUR LES ENERGIES DE CETALISATION

G. BAUDUIN, D. BONDON, Y. PIETRASANTA* et B. PUCCI

Laboratoire de Chimie Appliquée, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8, rue Ecole Normale—
34075 Montpellier Cédex, France

(Received in France 27 September 1977; Received in the UK for publication 2 March 1978)

Résumé—Dans le but de prévoir les possibilités de cétalisation sélective de molécules polycétoniques, la variation des énergies relatives de cétalisation des carbonyles a été reliée à la modification de leur environnement, en particulier stérique et électronique. L'étude a été réalisée sur des molécules modèles et plusieurs relations ont pu être établies avec les constantes de Taft-Hammet. Des règles générales applicables à la synthèse organique ont été dégagées.

Abstract—In order to predict the selectivity in ketalization reactions of polyketonic molecules, the variation of relative energies of ketalization was related to the modification of their steric and electronic environment. This study was carried out on model molecules and several relations were established with the Taft-Hammet constants. General rules applicable to organic synthesis were drawn out.

Nous avons montré,¹ que la réaction de transcétalisation, réaction d'échange d'un groupement éthylène dioxy entre deux fonctions carbonyles est thermodynamiquement contrôlée. Les énergies relatives de cétalisation, ainsi définies pour quelques cétones simples, peuvent être utilisées comme paramètres caractéristiques de la réactivité des fonctions cétones dans cette réaction et permettent de prévoir, en général, les possibilités de protection sélective des carbonyles contenus dans des molécules polycétoniques.

Nous désirons maintenant affiner notre étude pour qu'elle puisse s'appliquer, en synthèse organique, à des cas relativement complexes. Pour cela, nous étudions l'influence des divers facteurs relatifs à l'environnement des fonctions envisagées et susceptibles de modifier l'énergie de cétalisation.

1. Effets stériques

Nous avons étudié l'influence des substituants sur les énergies relatives de cétalisation, à partir de cyclohexanones diversement substituées par un ou plusieurs méthyles et sur une série de méthyl-alkyl cétones. Pour chacune de ces cétones, nous avons mesuré les énergies relatives de cétalisation ΔG selon la méthode déjà décrite.¹

Pour les cyclanones substituées, les valeurs de ΔG d'énergie mesurées sont rassemblées dans le Tableau 1. La différence observée par référence à la cyclohexanone, représente dans chaque cas l'influence du substituant.

On note l'influence importante du méthyle, vraisemblablement équatorial, en position 2 dans la cyclohexanone. Cette influence décroît lorsqu'il passe à la position 3, puis 4, certainement à cause de la diminution des interactions entre l'éthylène dioxy et le groupe méthyle.

Cette influence peut être évaluée par comparaison entre les énergies de cétalisation mesurées ΔG et les différences d'énergie entre les cyclanes et cyclanones E_T déterminées à partir des travaux de Allinger *et al.*² Nous

Tableau 1. Energies de cétalisation de quelques cyclohexanone substituées

Cetone	ΔG (cetone) (kcal/mole)	ΔG (cetone) - ΔG (cyclohexanone) (kcal/mole)
Méthyl-2 cyclohexanone	-0.88 ± 0.05	+ 0.77
Méthyl-3 cyclohexanone	-1.45 ± 0.05	+ 0.20
Méthyl-4 cyclohexanone	-1.60 ± 0.05	+ 0.05
Triméthyl-2,2,6 cyclohexanone	+0.75 ± 0.05	+ 2.40
Tétraméthyl-3,3,5,5 cis décalone-2	+0.80 ± 0.05	+ 2.45
	-1.05 ± 0.05	+ 0.60

avons vu en effet¹ que pour les cyclanones de C_5 à C_{10} , il existe une excellente corrélation entre ΔG et E_T (coefficient de corrélation = 0.997) telle que:

$$\Delta G = 0.915E_T - 0.65.$$

Les 6 valeurs de E_T prises en compte pour établir cette équation sont comprises entre -1.04 et +3.99.

En supposant que cette équation est applicable aux cyclanones substituées, nous pouvons calculer à partir des valeurs de ΔG mesurées des cyclanones substituées un facteur E_T' . Ce facteur E_T' diffère de E_T d'une valeur $\delta = E_T' - E_T$ qui représente l'interaction entre le groupement méthyle et le carbone trigonal du cétal (Tableau 2). Les résultats obtenus montrent bien que l'interaction entre le méthyle et le groupement éthylène dioxy décroît de la position 2 à la position 4.

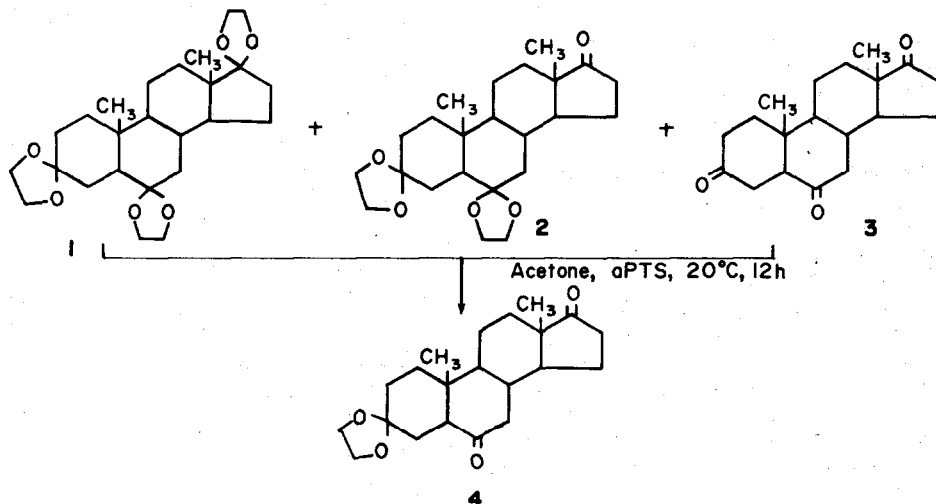
La grande variété de structures et de conformations possibles et l'absence de données comparatives ne nous permettent pas d'établir des règles générales pour calculer les énergies de cétalisation des cyclohexanones substituées. Cependant, l'étude que nous avons effectuée

Tableau 2. Influence stérique du groupement éthylène dioxy

Cetone	E_T^2	E_T^1	δ
méthyl-2 cyclohexanone	-1.75	-0.25	+1.50
méthyl-3 cyclohexanone	-1.60	-0.87	+0.73
méthyl-4 cyclohexanone	-0.45	-1.04	-0.59

peut servir de base à une évaluation qualitative de leur réactivité: nous avons vu en effet qu'un substituant en 2 diminue beaucoup plus la réactivité qu'un substituant en 3 et qu'un substituant en 4 ne modifie pratiquement pas l'énergie de céatalisation.

Par exemple, Rosenkranz *et al.*³ ont observé que le mélange des stéroïdes 1, 2 et 3 en solution dans l'acétone et en présence d'acide PTS conduit après 12 h au composé 4.



Nous pouvons expliquer ce résultat puisqu'il s'agit, en fait, d'une réaction de transcéatalisation par l'acétone. En effet, on sait que la cétone en 3, moins encombrée, est la plus réactive, tandis que la cétone cyclopentanique substituée est la moins réactive de toutes.¹

On explique de la même façon les résultats obtenus lors des réactions de céatalisation de systèmes décaliniques dicétoniques⁴ par l'éthyl-2 méthyl-2 dioxolane-1,3 (MED).

Pour les dialcyl cétones, nous pouvons disposer de données comparatives nettement plus importantes, notamment si l'on poursuit l'étude en conservant l'un des substituants alkyles.

Nous avons ainsi mesuré les énergies de céatalisation d'une série de méthyl alkyl cétones (Tableau 3).

Ces valeurs peuvent être comparées comme dans le cas des cyclohexanones aux différences d'énergies de tension E_T entre les hydrocarbures et les cétones correspondantes² et de plus, aux constantes stériques E_S de Taft.⁵ Ces valeurs sont également reportées dans le Tableau 3.

On constate que ΔG est une fonction linéaire de E_T pour toutes les alkyl cétones linéaires, sauf l'acétone (Schéma 1) ce qui confirme les résultats précédents. Le coefficient de corrélation $C = 0.982$ est toutefois nette-

Tableau 3. Energie de céatalisation ΔG paramètre de Allinger E_T et constantes stériques de Taft E_S pour les cétones CH_3-CO-R

R	ΔG kcal/mole	E_T	$E_S(R)$
CH_3	-0.05 ± 0.05	0.37	0.00
C_2H_5	0.00	-0.09	-0.07
nC_3H_7	$+0.15 \pm 0.05$	-0.25	-0.36
iC_3H_7	$+0.20 \pm 0.05$	-1.03	-0.47
nC_4H_9	$+0.25 \pm 0.05$	-0.54	-0.39
tC_4H_9	$+0.75 \pm 0.05$	—	-1.54
nC_5H_{11}	$+0.32 \pm 0.05$	-0.70	-0.40
nC_6H_{13}	$+0.50 \pm 0.05$	-0.90	-0.38 à -0.40 ^a
$C_6H_5-CH_2$	-0.35 ± 0.05	—	-0.38

^a La constante stérique de Taft pour le groupement *n* hexyle a été évaluée à partir des valeurs des autres substituants *n*-alkyle, le facteur E_S ne variant pratiquement plus à partir de *n*-butyle.

ment moins bon que dans le cas des cyclanones. De plus, la seule cétone comportant un groupement alkyle non linéaire pour laquelle nous disposons de la valeur de E_T

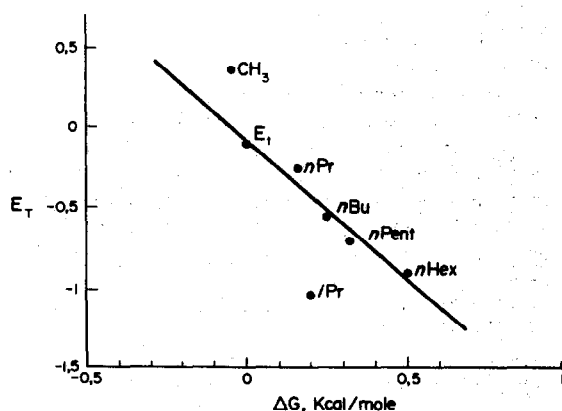


Schéma 1. Variation de l'énergie de tension en fonction de l'énergie relative de céatalisation.

(méthylisopropyl cétone) est très éloignée de la droite de régression. Ce résultat ne peut être expliqué que par l'influence propre du groupement éthylène dioxy.

Si l'on compare maintenant les valeurs des énergies de céatalisation avec les constantes stériques de Taft en série aliphatique (Schéma 2) on observe une excellente rela-

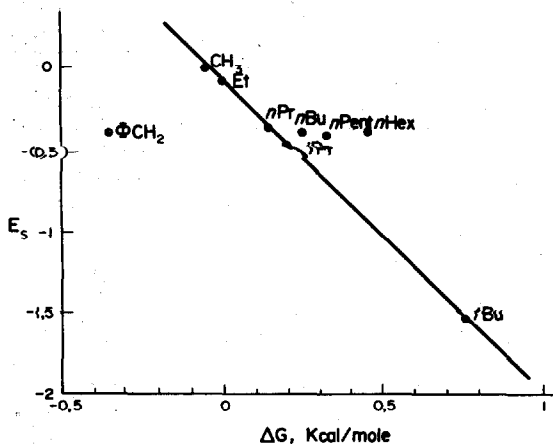


Schéma 2. Variation des facteurs stériques de Taft en fonction de l'énergie relative de cétalisation.

tion (coefficient de corrélation $C = 0.9998$) entre ces deux paramètres pour toutes les méthyl-alkyl cétones, dont la chaîne alkyle comporte au maximum 3 atomes de carbone substitués ou non.

Par contre, si le nombre d'atomes de carbone de la chaîne alkyle augmente, l'énergie de cétalisation augmente également alors que la constante E_s reste pratiquement constante ($E_s = -0.35$ à -0.40).

Ce résultat peut être rapproché de ceux obtenus par Geneste *et al.*⁶ sur la réduction d'une série de cétones aliphatiques par le borohydrure de sodium.

Ces auteurs expliquent le phénomène par un effet de repèchement de la chaîne alkyle qui conduit à une interaction entre les hydrogènes en γ de la cétone et l'oxygène du carbonyle. Cet effet stabiliserait la cétone et augmenterait donc son énergie de cétalisation.

Les paramètres représentatifs de l'effet stérique des substituants sont en bonne corrélation avec la variation de l'énergie de cétalisation. Les écarts observés sont dus au caractère propre de la réaction de cétalisation.

L'environnement stérique des carbonyles modifie donc l'énergie de cétalisation et d'une manière générale la présence de groupements encombrants abaisse la réactivité des cétones. Les substituants linéaires comportant plus de trois atomes de carbone auront la même influence stérique que le groupement *n*-propyle.

2. Effets électroniques

On peut remarquer que la méthyl benzyl cétone a une énergie de cétalisation inférieure de 0.5 kcal à la valeur calculée à partir de la régression entre ΔG et E_s (Schéma 2).

Cet écart est significatif et ne peut être attribué qu'à la présence du noyau aromatique. Il montre que l'environnement électronique d'une cétone peut avoir une influence fondamentale sur les valeurs des énergies relatives de cétalisation.

Nous avons étudié, dans un premier temps, la cétalisation des cétones conjuguées.

Lors de la cétalisation de la méthyl-3 cyclohexène-2 one, on observe une migration de la double liaison en position 3,4.

Cette cétone a une énergie relative de cétalisation $\Delta G = +1.1 \pm 0.1$ kcal qui est très nettement supérieure à celle de la méthyl-3 cyclohexanone. Toutefois, la différence observée est difficilement interprétable car elle peut être due non seulement à l'effet électronique, mais

également à la modification apportée à la géométrie de la molécule par la présence de la double liaison endocyclique. De plus, la cétalisation de la méthyl-3 cyclohexène-2 one est une réaction double puisqu'elle s'accompagne d'une migration de la double liaison.

Pour ces raisons, nous avons préféré utiliser plusieurs acétophénonnes diversement substituées en para (Tableau 4). Le changement de substitution ne modifie pas, en effet, l'environnement immédiat du carbonyle, mais seulement l'effet électronique du noyau aromatique. De plus, nous disposons pour les noyaux aromatiques parasubstitués des diverses constantes électroniques σ_p :⁵

—la constante σ_p de Hammett rend compte de l'influence globale du substituant R en para du noyau aromatique,

—les constantes σ_p^0 de Taft et σ_p^n de Bekkum, Verkade et Wepster tiennent compte de la conjugaison des deux substituants en para du noyau aromatique (R et $-C-CH_3$) et de la variation de cette conjugaison quand un

des substituants est modifié au cours de la réaction étudiée, ce qui est le cas au cours de la cétalisation,

—les constantes σ_p^+ de Brown et Okamoto et de Thiroit font intervenir l'effet polaire et l'effet électromère donneur d'électrons du substituant R sur les groupements réactifs ($C-CH_3$ dans notre cas) dont le centre est déficient en électrons.

Tableau 4. Energies relatives de cétalisation d'acétophénonnes parasubstituées

Substituant	ΔG (kcal/mole)
H-	$+0.94 \pm 0.05$
CH ₃ O-	$+2.0 \pm 0.1$
CH ₃ -	$+1.3 \pm 0.1$
Br-	$+0.50 \pm 0.05$
Cl-	$+0.55 \pm 0.05$
O ₂ N-	-0.64 ± 0.05
F-	$+0.90 \pm 0.05$

En étudiant les sept acétophénonnes présentées dans le Tableau IV, on observe que les constantes σ_p , σ_p^0 et σ_p^n (Tableau 5) ne rendent pas bien compte de l'effet donneur du substituant $-OCH_3$; en effet, les coefficients de corrélation calculés après élimination du point correspondant au groupement méthoxy, sont nettement améliorés.

Par contre, on note une bonne corrélation entre les

Tableau 5. Corrélation entre les constantes électroniques σ_p et les énergies relatives de cétalisations

Constante électronique	Coefficient de corrélation avec		Schemas
	DCB ₇	DCB ₇ sans	
σ_p (Hammett)	0.981	0.999	3
σ_p^0 (Taft)	0.955	0.988	4
σ_p^n (Wepster)	0.944	0.998	5
σ_p^+ (Brown)	0.995	0.994	6
σ_p^+ (Thiroit)	0.995	0.994	7

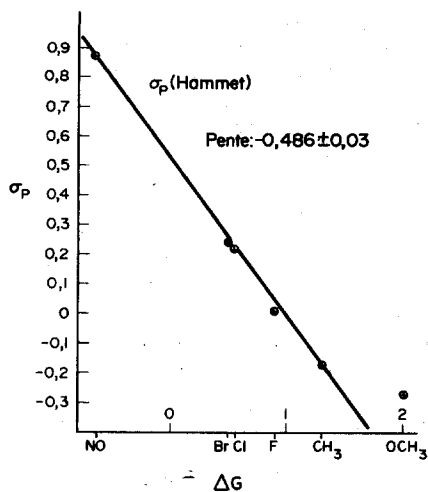


Schéma 3.

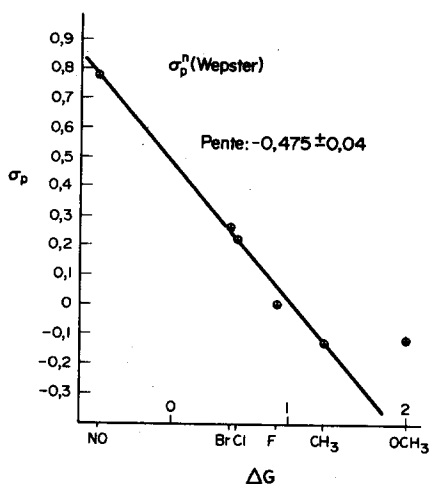


Schéma 5.

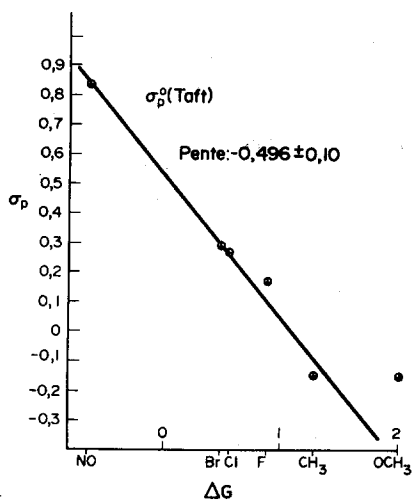


Schéma 4.

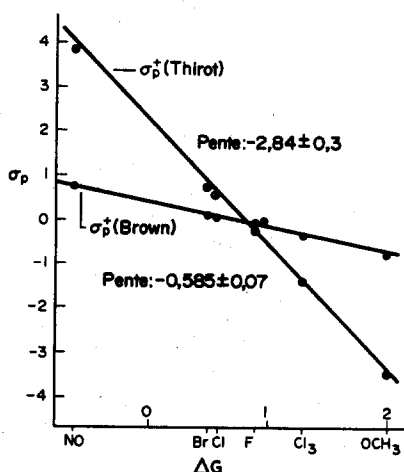


Schéma 6.

Corrélations entre les constantes σ_p et les énergies de cétalisation des acétophénones parasubstituées.

constantes σ_p^+ et les énergies de cétalisation pour l'ensemble des acétophénones étudiées.

Par conséquent, deux types d'effets électroniques interviennent pour modifier les énergies de cétalisation et il est possible de quantifier la part de chacun de ces effets. En effet, d'après Swaise et Lupton,⁷ les facteurs σ sont des composantes linéaires de deux paramètres indépendants F et R représentant respectivement les effets de champ et les effets de résonance. Les énergies de cétalisation peuvent être reliées à F et R: $\Delta G = -1.104 F - 2.698 R + 0.913$ avec un coefficient de corrélation de 0.990. En appliquant la méthode de calcul de ces auteurs, nous trouvons que l'influence de l'effet de résonance est de 52% et celle de l'effet de champ de 48%. Les deux effets électroniques sont donc sensiblement équivalents.

Nous pouvons conclure d'une façon générale que l'énergie de cétalisation augmente avec l'effet donneur du substituant du carbonyle et avec la conjugaison. Remarquons que cette conclusion s'applique également à la méthyl-benzyl cétone dans laquelle la résonance n'intervient pas, mais l'effet attracteur du groupement benzyle diminue l'énergie de cétalisation.

Pour l'application à la synthèse organique, nous

retiendrons essentiellement que les cétones conjuguées sont beaucoup moins réactives vis-à-vis de la cétalisation que les cétones non conjuguées correspondantes. Ceci est parfaitement en accord avec les résultats que nous avons obtenus précédemment.^{4,8}

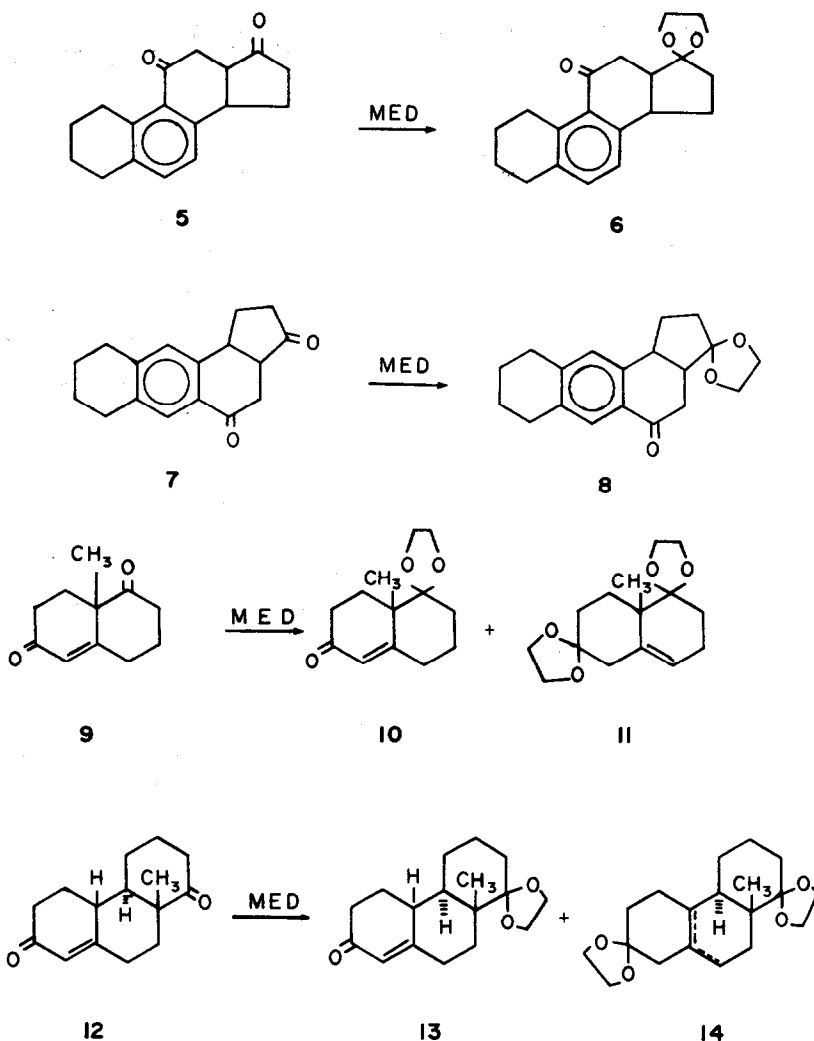
De même, Coombs et Bhatt⁹ ont effectué la transcétalisation par le MED des dicétones 5 et 7 et ont obtenu dans les deux cas les monocétals 6 et 8.

3. Cétones interdépendantes

Dans certaines molécules polycétoniques, on pourra observer, en outre, un effet d'interdépendance de carbonyles. Ceci est le cas lorsque la cétalisation d'une fonction cétone modifie l'environnement stérique, électronique ou conformationnel de l'autre, et par suite, son énergie de cétalisation.

Considérons par exemple, la transcétalisation de la dicétone 9 par le MED.⁴ Le seul produit de la réaction est le monocétal 10, on ne peut pas déceler la formation du dérivé dicétalisé 11.

Par contre, la même réaction effectuée sur la tricétone tricyclique 12 comportant des fonctions carbonyles comparables conduit à 85-90% de monocétal 13 et à 10-15% de dérivé dicétalisé 14.⁸



Cette différence de comportement s'explique par le fait que la cétalisation de la cétone en 6 du composé 9 entraîne une migration de la double liaison qui augmente l'énergie de cétalisation de la cétone en 1. Cette migration affecte plus faiblement l'autre fonction carbonyle dans le système dodécahydroanthrénique.

CONCLUSION

Après une étude fondamentale des énergies de cétalisation de cétones simples, l'étude des effets stériques et électroniques doit permettre d'évaluer les énergies de cétalisation de cétones ou de cétals de molécules polyfonctionnelles quelconques. Cette évaluation nous sera très utile pour déterminer quantitativement des énergies de cétalisation. Des recherches à ce sujet sont en bonne voie d'achèvement et feront l'objet d'une prochaine publication.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du CNRS à l'ENSCM. Les spectres IR ont été déterminés, soit sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 221, soit avec un spectrophotomètre Beckman Acculab VI.

La chromatographie en phase vapeur a été réalisée sur appareil Perkin Elmer F 30 avec un détecteur à ionisation de flamme. Les conditions expérimentales sont les suivantes: longueur de la

colonne 2m, diamètre interne: 1/8 pouce, phase stationnaire: graisse de silicone SE 30 à 5% sur chromosorb W, gaz vecteur: azote sous une pression de 500 kN/m² et un débit de 30 ml/min, température à l'injection: 300°C, température du détecteur: 300°C, température de la colonne: 1 min à 60° (ou 100°C) puis programmation linéaire de 60 (ou 100°C) à 240°C, vitesse de montée en température 20°/min.

Mode opératoire général des réactions de transcétalisation

Les énergies de cétalisation des cétones étudiées sont déterminées à l'aide des 3 cétones de référence (MEC, cyclopentanone, cyclohexanone) selon la méthode précédemment décrite.¹ Dans le cas d'une cétone dont l'énergie de cétalisation est très différente de celles des cétones de référence, on confirme la valeur déterminée à partir des cétones de référence, en utilisant une cétone d'énergie plus proche et connue.

Pour chaque équilibre de transcétalisation (équation I), les conditions opératoires sont les suivantes:



Dans un erlem de 10 cm³, on pèse exactement 5.10⁻³ mole de cétal 1 et 5.10⁻³ mole de cétone 2, on ajoute 5 cm³ de solvant anhydre (CHCl₃, par exemple) et 5 mg environ d'acide PTS. Après agitation pendant 24 h à la température ambiante à l'abri de la lumière et sous azote, le milieu réactionnel est analysé par chromatographie en phase vapeur.

Le degré d'avancement de la réaction x à l'équilibre est

déterminé à partir des aires des pics des cétales et cétones présents dans le milieu réactionnel.¹

Préparation des cétales de référence

Les cétales obtenus ont été identifiés par comparaison en CPV avec des cétales de référence, préparés par cétalesisation directe avec l'éthylène glycol en présence d'acide PTS dans le benzène à l'ébullition. Les produits obtenus sont purifiés par distillation ou chromatographie sur colonne d'alumine et recristallisation. Leur pureté est vérifiée en CPV et en Infra rouge.

Caractéristiques physiques des cétales

Ethylène dioxy cétal des	T ebullition
cyclopentanone	Eb ₇₆₀ 150°
cyclohexanone	Eb ₇₆₀ 171°
méthyl-4 cyclohexanone	Eb ₁₅ 80°
méthyl-3 cyclohexanone	Eb ₁₅ 79°
méthyl-2 cyclohexanone	Eb ₁₅ 77°
triméthyl-2,2,6 cyclohexanone	Eb ₁₅ 96°
tétraméthyl-3,3,5,5 cyclohexanone	Eb ₁₅ 101°
méthyl benzyl cétone	Eb ₁₅ 115°
méthyl éthyl cétone	Eb ₇₆₀ 115°
méthyl <i>n</i> -propyl cétone	Eb ₇₆₀ 141°
méthyl isopropyl cétone	Eb ₇₆₀ 135°
méthyl <i>n</i> -pentyl cétone	Eb ₁₅ 98°
méthyl <i>n</i> -hexyl cétone	Eb ₁₅ 89°
méthyl <i>t</i> -butyl cétone	Eb ₇₆₀ 146°

Caractéristiques physiques des cétales

Ethylène dioxy cétal des	T fusion (pentane)
décalone-3 <i>cis</i>	F = 10°
<i>p</i> -acétophénone	F = 54°
<i>p</i> -nitro acétophénone	F = 74°
<i>p</i> -chloro acétophénone	F = 34°
<i>p</i> -bromo acétophénone	F = 58°
<i>p</i> -fluoro acétophénone	F = 16°
<i>p</i> -méthoxy acétophénone	F = 38°
<i>p</i> -méthyl acétophénone	F = 5°

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Bauduin, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron* **33**, 3105 (1977).
- ²N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller et D. H. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1637 (1971).
N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, *Tetrahedron* **28**, 1173 (1972).
- ³G. Rosenkranz, M. Velasco et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5024 (1954).
- ⁴G. Bauduin et Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **29**, 4225 (1973).
- ⁵C. Laurence et B. Wojtkowiak, *Ann. Chim.* **5**, 163 (1970).
- ⁶P. Geneste, G. Lamaty et B. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **6**, 2007 (1969).
- ⁷C. G. Swain et E. C. Lupton Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4328 (1968).
- ⁸Y. Pietrasanta et B. Pucci, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **7**, 1875 (1975).
- ⁹M. M. Coombs et T. S. Bhatt, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1251 (1973).