

REACTIONS D'OXIMATION DES CETONES V.
MECANISME ET EFFETS DE STRUCTURE DANS LA REACTION
DE DESHYDRATATION ACIDO-CATALYSEE DES CARBINOLAMINES*

G. LAMATY et J.P. ROQUE
Laboratoire de Chimie Organique Physique
Université des Sciences et Techniques du Languedoc
34060 MONTPELLIER CEDEX FRANCE

A. NATAT et T. SILOU
Département de Chimie
Université Marien NGOUABI, BP 69
BRAZZAVILLE (République Populaire du CONGO)

(Received in UK 21 March 1986)

SUMMARY

The equilibrium constants of formation and the rate constants of dehydration of carbinolamines resulting from the addition of hydroxylamine to 19 ketones, -5 aliphatic, 5 aromatic and 9 cyclanic-, have been measured at 25° C in water/methanol 60/40 v/v.

We show that the acid catalyzed process predominates in the range of pH 6 to 7 for acetophenones or pH 7 to 8,5 for saturated ketones. The rate constants ratios and the Hammett ρ constant of the reaction suggest an sp^3 (early) transition state.

The changes in rate constant are discussed in terms of torsional and non-bonding steric effects. For several hindered ketones, e.g. 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone, we show the existence of a steric hindrance to the approach of the catalyst ; in that case the result is a strong decrease of the rate of the dehydration.

RESUME

Les constantes de vitesse de déshydratation de carbinolamines provenant de l'addition de l'hydroxylamine sur 19 cétones, - 5 aliphatiques, 5 aromatiques et 9 cyclaniques -, ont été mesurées dans l'eau/méthanol 60/40 v/v à 25° C.

Nous montrons que le processus acido-catalysé intervient seul pour les pH compris entre 6 et 7 pour les acétophénones et entre 7 et 8,5 pour les cétones saturées. Les valeurs des rapports de réactivité et de la constante ρ de la réaction sont en faveur d'un état de transition précoce, plutôt proche de la carbinolamine.

Les variations des constantes de vitesse sont discutées en fonction des effets stériques de torsion et de non-liaison ; pour les cétones très encombrées, par exemple la tétraméthyl -3,3,5,5 cyclohexanone, il est mis en évidence une gêne stérique à l'approche du catalyseur, ce qui a pour effet de ralentir considérablement la déshydratation.

I - INTRODUCTION

Nous avons, dans l'article précédent (1), expliqué les raisons qui nous ont conduit à nous intéresser à l'étape de déshydratation de la carbinolamine, intermédiaire réactionnel dans la formation des oximes ; nous avons montré que la mesure de la constante de vitesse de déshydratation supposait la détermination préalable de la constante d'équilibre K_1 de formation de la carbinolamine ; nous avons décrit une méthode générale de mesure de K_1 et l'avons appliqué à une série de 19 cétones aromatiques, aliphatiques et cyclaniques. Nous avons enfin discuté les influences structurales sur les valeurs de K_1 observées.

Dans ce qui va suivre, nous nous intéresserons à la vitesse de l'étape de déshydratation : nous montrerons d'abord qu'il est possible de trouver des conditions expérimentales telles

* Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat ès-sciences de Mr. T. SILOU

que seule intervienne la catalyse acide ; dans ces conditions nous essaierons de préciser la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel afin de pouvoir discuter la variation de la constante de déshydratation k_{H^+} en fonction de la nature du substrat.

II - DETERMINATION DE LA CONSTANCE k_{H^+}

Dans les conditions du pseudo premier ordre où nous nous sommes placés, - fort excès de NH_2OH^- , la réaction d'oximation est quasi totale, et nous avons montré que la constante de vitesse expérimentale était alors donnée par la relation :

$$\frac{1}{k_{exp}} = \frac{1}{\lambda K_1 [B]_0} + \frac{1}{\lambda} \quad (1)$$

qui est l'équation 9 du précédent mémoire, $[B]_0$ étant la concentration initiale d'hydroxylamine ; la pente de la droite $1/k_{exp} = f(1/[B]_0)$ est égale à $1/\lambda K_1$ et permet de calculer λ dès lors que K_1 est connue.

λ est égal à : $k_o + k_{H^+} [H^+] + k_{OH^-} [OH^-]$ c'est la somme des constantes de vitesse d'ordre 1 des trois chemins qui permettent de passer de la carbinolamine à l'oxime (voir schéma 1, mémoire précédent).

Aux pH faibles ou élevés, λ peut se simplifier si la réaction neutre, - constante k_o - est négligeable devant chacune des 2 autres.

Au pH faibles, $\lambda = k_{H^+} [H^+]$ et $\log \lambda = \log k_{H^+} + -pH$

Au pH élevés, $\lambda = k_{OH^-} [OH^-]$ et $\log \lambda = \log k_{OH^-} + pH + \text{Constante}$

Le graphe $\log \lambda = f(pH)$ est donc constitué de deux branches de droites de pentes -1 et +1 qui se raccordent en un minimum arrondi au point B. La figure 1 montre le graphe relatif à la cyclohexanone les 2 branches de pente -1 et +1 se coupent en A, dont l'abscisse est égale à celle du minimum B.

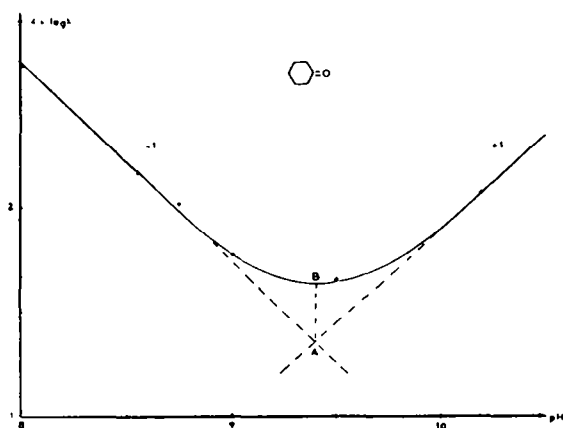


Figure 1. - Variation de $\log \lambda$ en fonction du pH pour la cyclohexanone

Il existe un moyen simple de voir si, dans tout le domaine expérimental, la réaction neutre est toujours négligeable devant les réactions acido ou baso-catalysées : c'est de calculer la différence des ordonnées, $y_B - y_A$ des points A et B. En effet, pour cette valeur du pH, les contributions des processus catalysés est la même, c'est-à-dire que $k_{H^+} [H^+] = k_{OH^-} [OH^-]$; un

calcul arithmétique simple montre que :

$$y_B - y_A = \log \frac{k_O + 2 k_H [H^+]}{k_H [H^+]}$$

si k_O est effectivement négligeable devant $k_H [H^+]$, l'expression ci-dessus se réduit à :

$$y_B - y_A = \log 2 = 0,30$$

C'est exactement ce que l'on trouve pour la cyclohexanone. Nous avons également tracé les courbes $\log \lambda = f(\text{pH})$ pour la cyclopentanone, l'acétone et la p-méthoxyacétophénone : dans tous les cas on trouve des branches linéaires de pentes respectivement égales à -1 dans les milieux neutres ou faiblement acides et +1 dans les milieux basiques ; la différence des ordonnées, quant à elle varie suivant les cas de 0,28 à 0,34. Cette valeur est très proche de 0,30 par conséquent ; par suite, on peut considérer que la réaction non catalysée est négligeable quels que soient le pH du milieu et la nature de la cétone.

Pour la détermination sélective de la constante de vitesse du processus acido-catalysé, seule la branche de pente -1 de la courbe $\log \lambda = f(\text{pH})$ est intéressante. Nous avons donc pour douze cétones aliphatiques, cyclaniques et aromatiques recherché la zone de pH où cette condition est réalisée. La figure 2 représente un exemple des courbes obtenues. Il ressort de cette étude que les cétones saturées se déshydratent selon un processus acido-catalysé entre 7 et 8,5 alors que les cétones aromatiques subissent ce même processus entre les pH 6 et 7.

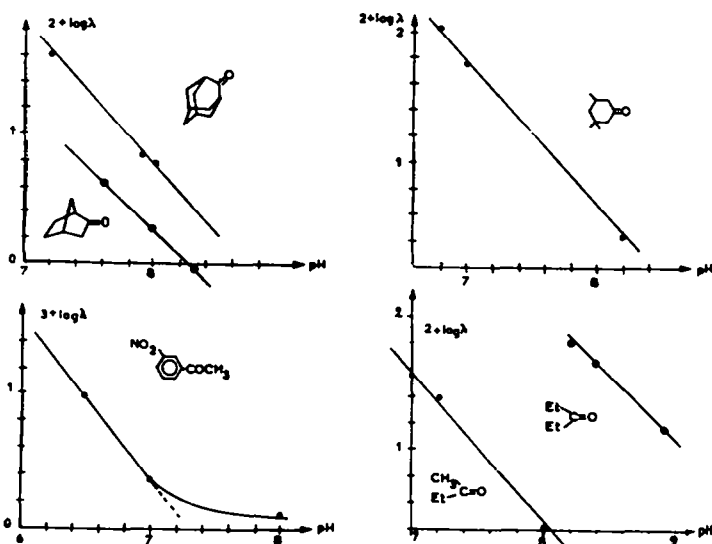


Figure 2. - Variation de $\log \lambda$ en fonction du pH pour divers type de cétone.




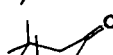

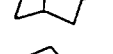
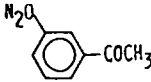
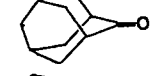
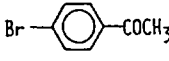

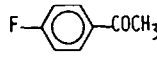

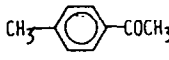
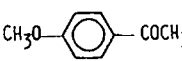
Dans ces zones de pH, la constante λ est toujours égale à $k_H [H_3O^+]$. On peut donc déduire k_H si l'on connaît le pH du milieu.

III - RESULTATS

Les déterminations systématiques de k_{exp} ont été faites dans la zone de pH où seule

la catalyse acide intervient ; la pente du graphe $1/k_{\text{exp}} = f(1/[B]_0)$ nous donne λ dont on déduit k_H^+ . Deux méthodes ont été utilisées pour mesurer les k_{exp} : pour les cétones aliphatiques et cyclaniques nous avons suivi, à 240 nm, la variation de densité optique en fonction du temps jusqu'à 80 % d'avancement de la réaction (2 à 3 demi-vies) ; pour les cétones aromatiques, qui réagissent très lentement, nous avons utilisé la méthode des vitesses initiales (voir détails en partie expérimentale). Les constantes de vitesse de déshydratation, k_H^+ , de 19 carbinolamines sont données dans le tableau I ; étant donnée la manière très indirecte par laquelle a été obtenue k_H^+ la précision ne peut être que très modeste ; elle est de $\pm 10\%$ et nous ne nous attacherons pas ici, non plus, à discuter de trop faibles différences de réactivité.

TABLEAU I : Constantes de vitesse de déshydratation acido-catalysée des carbinolamines, k_H^+ , mesurées dans eau-méthanol 60-40 à force ionique $\mu = 1M$ (NaCl) et à une température de 25° C.

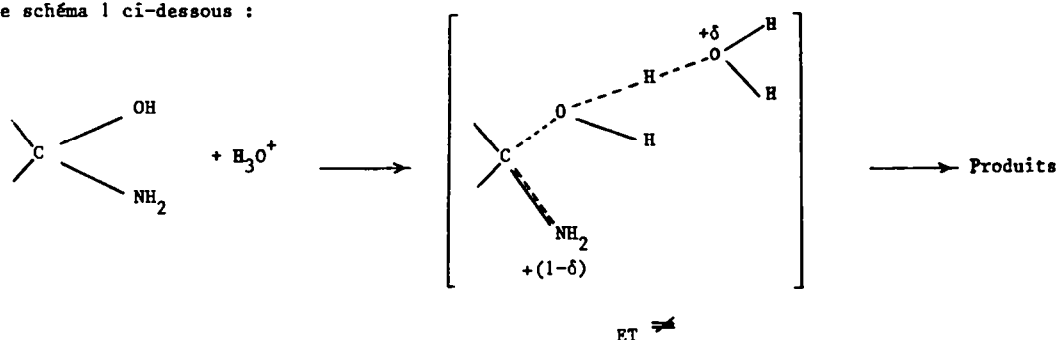
Cétones	$10^{-6}k_H^+ (L.MOL^{-1}S^{-1})$	Cétones	$10^{-6}k_H^+ (L.MOL^{-1}S^{-1})$
	<u>1</u> 12,0	M_e-CO-M_e	<u>10</u> 2,85
	<u>2</u> 4,90	E_c-CO-M_e	<u>11</u> 2,45
	<u>3</u> 5,45	$iPr-CO-M_e$	<u>12</u> 6,30
	<u>4</u> 4,95	E_c-CO-E_c	<u>13</u> 5,90
	<u>5</u> 1,80	$tBu-CO-M_e$	<u>14</u> 1,00
	<u>6</u> 6,10		<u>15</u> 0,032
	<u>7</u> 1,75		<u>16</u> 0,064
	<u>8</u> 15,6		<u>17</u> 0,167
	<u>9</u> 5,60		<u>18</u> 0,182
			<u>19</u> 0,260

IV - MECANISME DE LA REACTION ET POSITION DE L'ETAT DE TRANSITION

Les seules études mécanistiques de déshydratation de carbinolamines que l'on ait trouvées dans la littérature sont celle de PALMER et JENCKS (2), relative à la carbinolamine du formaldéhyde et de la thiosemicarbazide, et celle de COCIVERA et al (3) relative à la carbinolamine de l'acétaldéhyde et de l'hydroxylamine. Dans les deux cas les auteurs concluent en faveur d'une catalyse acide générale avec des valeurs du coefficient α de Bronsted assez élevées : respectivement 0,85 et 0,90.

En ce qui concerne nos mesures effectuées pour la plupart des cas dans un tampon borate, nous n'avons pas observé de catalyse par l'acide du tampon ; mais, étant donnée la valeur élevée de α cela peut provenir du fait que l'activité catalytique du tampon est "noyée" par celle de l'ion hydronium et devient inobservable.

En l'absence d'arguments contraires nous supposons donc que l'ion H_3O^+ intervient comme un acide général et est présent dans le complexe activé du système, comme il est indiqué sur le schéma 1 ci-dessous :



SCHEMA I

Le transfert de proton est concerté avec la rupture de la liaison C-O ; la valeur élevée de α suppose un transfert très avancé du proton dans le complexe activé mais ne préjuge en rien du degré de rupture de la liaison C-O qui peut très bien être faible (si nous avions eu à faire à une catalyse acide spécifique, - caractérisée par $\alpha = 1$ -, le proton aurait été totalement transféré avant que la liaison C-O ne commence à se rompre) ; il nous faut donc, avant de discuter les valeurs de k_H , savoir où se trouve le complexe actif le long du chemin réactionnel.

Nous allons examiner cette question en nous référant aux critères usuellement utilisés, à savoir : le rapport de réactivité et la constante de réaction ρ de Hammett (4).

On sait que les divers facteurs qui expliquent la réactivité différencient mieux deux composés lorsque l'état de transition est éloigné de l'état initial. C'est ainsi que les rapports de réactivité de la cyclohexanone comparé à la cycloheptanone (k_{C_6} / k_{C_7}) ou à la cyclopentanone (k_{C_6} / k_{C_5}) ont été utilisés pour préciser la position de l'état de transition (4).

Le tableau II donne ces rapports pour les réactions de décomposition des cyanhydrines des carbinolamines, et des combinaisons bisulfiteques.

On constate à la lecture de ce tableau que, quel que soit le sens de variation de ces rapports, les cyanhydrines et les carbinolamines ont des valeurs bien différentes.

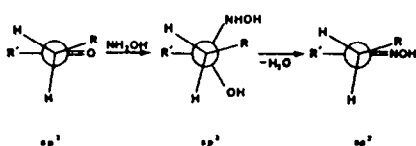
On sait par ailleurs (5) que dans la décomposition des cyanhydrines l'état de transition est plutôt sp^3 alors qu'il est plutôt sp^2 dans la décomposition des combinaisons bisulfiteques.

Le graphe de Hammett, figure 3, construit avec les valeurs des constantes de vitesse k_H + des acétophénone conduit à une valeur de $\rho_{k_H^+} = -1,0$. C'est une valeur faible, légèrement inférieure à celle, 1,16, observée par CORDES *et al.* (7) dans l'hydrolyse, catalysée par H_3O^+ , des orthobenzoates de méthyle, réaction pour laquelle ces auteurs ont admis un état de transition précoce ; en effet, lorsque la rupture de la liaison C-O est très avancée et que le complexe activé possède un caractère carbocationique marqué, - comme dans l'hydrolyse des acétals -, la constante ρ est beaucoup plus forte en valeur absolue : -3,35 par exemple pour l'hydrolyse des acétals diéthyliques du benzaldéhyde (8).

Les deux critères que nous avons utilisés sont donc concordants et plaident en faveur d'un état de transition précoce, proche de la carbinolamine.

V - EFFETS DE STRUCTURE SUR k_H +

Du point de vue formel, la réaction de déshydratation de la carbinolamine est symétrique, - en ce qui concerne le changement d'hybridation du carbone réactionnel -, de la réaction de l'hydroxylamine sur la cétone. (SCHEMA II)



SCHEMA II

Les facteurs de réactivité, dont nous avons rappelé la nature et dont nous nous sommes servis dans l'article précédent pour analyser les variations de K_1 , peuvent donc en principe être utilisés ici pour discuter des effets de structure sur l'étape de déshydratation. Toutefois leur influence se fera sentir à un degré moindre puisque K_1 est une constante d'équilibre,

- reliée à une différence d'énergie entre un état initial et un état final -, alors que k_H + est une constante vitesse reliée à une différence d'énergie entre un état initial et un état de transition.

Si ces facteurs, mis en évidence dans l'étape d'addition, sont les seuls qui jouent, mais *en sens inverse*, dans la déshydratation on doit s'attendre à ce que k_H + augmente quand K_1 diminue et inversement, l'augmentation de k_H + entre 2 composés étant moindre que la diminution de K_1 . C'est bien ce que l'on observe lorsque l'on compare les 2 premiers produits du tableau I, la cyclopentanone et la cyclohexanone : alors que le rapport $K_1(2)/K_1(1) = 37,5$, le rapport $k_H^+(1)/k_H^+(2)$ ne vaut que 2,45 : "l'écrasement" de réactivité est donc bien réel.

Cette régularité est cependant loin d'être la règle comme un examen rapide du tableau I le montre ; une façon plus rigoureuse de discuter les résultats qu'une simple comparaison des produits deux à deux consiste à tracer les graphes $\log k_H^+ = f(\log K_1)$ et rechercher s'il existe une corrélation linéaire entre ces deux grandeurs : la figure 4 représente les trois graphes tracés respectivement pour les cétones aromatiques, aliphatiques et cyclaniques.

Les 5 cétones aromatiques donnent effectivement une corrélation à peu près linéaire : $\log k_H$ + diminue régulièrement lorsque $\log K_1$ augmente, la pente de la droite, égale à -0,50 environ, indiquant que la déshydratation de la carbinolamine est moins sensible aux effets électroniques que sa formation.

Pour les cétones aliphatiques et cyclaniques, en revanche, certains composés s'écartent franchement de toute droite de corrélation ; c'est le cas de la pinacolone, 14, parmi les cétones aliphatiques, de la tétraméthyl -3,3,5,5 cyclohexanone, 4, du norcamphre, 5 et de la tricyclo [5,3,1,0^{3,8}] undécaneone -3,7, dans le graphe des cétones cyclaniques. Parmi celles-ci

l'adamantanone, 6, et la triméthyl -3,3,5 cyclohexanone ont un comportement "marginal", étant sensiblement en-dessous de la droite de corrélation mais pas d'une façon notablement aberrante.

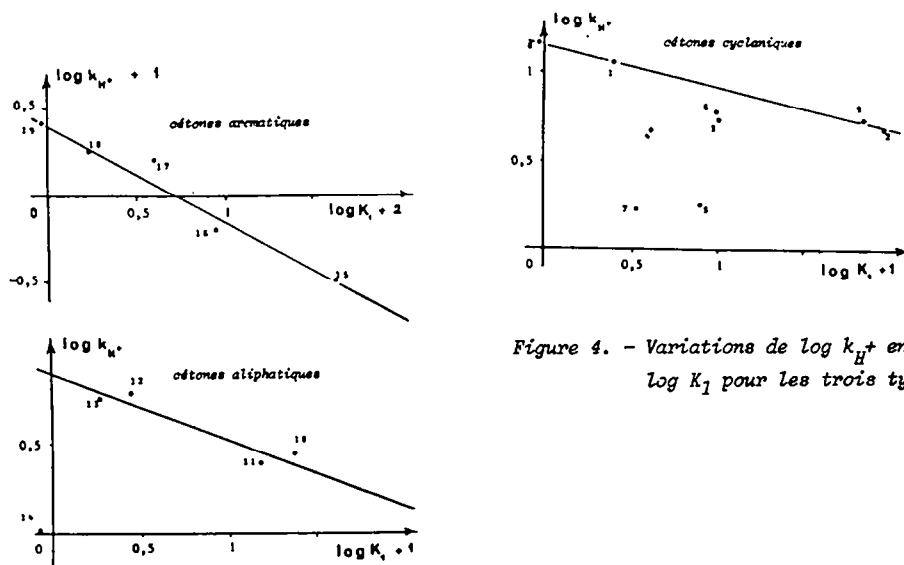


Figure 4. - Variations de $\log k_{H^+}$ en fonction de $\log K_1$ pour les trois types de cétone.

Pour tous ces composés la déviation est dans le même sens : k_{H^+} est beaucoup plus petit que ce qu'il devrait être sur la base du simple jeu des effets stériques : pour ne citer qu'un exemple, la carbinolamine de la tétraméthylcyclohexanone, 4, se forme 23 fois moins bien que celle de la cyclohexanone, 2, mais se déshydrate à la même vitesse : pour se placer sur la droite de corrélation la carbinolamine de 4 aurait dû se décomposer à peu près 3 fois plus vite que celle de 2.

La caractéristique commune de tous les composés qui s'écartent notablement des droites de corrélation est qu'il s'agit de cétones très encombrées, donnant des carbinolamines encore plus encombrées et où les interactions stériques de non-liaison sont fortes. L'encombrement autour du centre réactionnel va encore s'accroître lorsque l'on passe au complexe activé puisque un ion hydronium, H_3O^+ , et son cortège de molécules d'eau qui le solvate, va devoir s'approcher du groupe hydroxyle de la carbinolamine pour y transférer un proton. Pour ces carbinolamines, issues de cétones encombrées, l'approche du centre réactionnel par le catalyseur sera rendu très difficile et leur déshydratation sera considérablement ralentie ; cette gêne à l'approche du catalyseur compense, et au-delà, le gain d'énergie que l'on pouvait attendre de la décompression stérique résultant de la liaison C-O ; il serait vain et inutile de rechercher un accord quantitatif mais il est satisfaisant de constater que les carbinolamines de l'adamantanone 6 et de la triméthylcyclohexanone 3, qui présentent un encombrement intermédiaire entre celles de 2 et 4 ont également un comportement cinétique intermédiaire.

VI - CONCLUSION

Un certain nombre de points émergent à l'issue de ce travail :

- le premier est que les constantes de vitesse de déshydratation des carbinolamines sont beaucoup plus "tassées", - rapport de réactivité de 1 à 15 entre la plus lente et la plus rapide

(acétophénonnes mise à part) -, que leurs constantes de vitesse de formation (9) où le rapport de réactivité est de plus de 30.

- la seconde est que les mêmes facteurs de réactivité opèrent mais en sens inverse, sur la formation et sur la déshydratation des carbinolamines si, et seulement si, celles-ci proviennent de cétones peu encombrées : dans ce cas là on peut dire que "plus une carbinolamine se forme lentement, plus elle se déshydrate vite".
- le troisième, et dernier, est qu'il existe une catégorie de cétones, celles où existent des effets stériques de non-liaison importants, qui ont une réactivité réduite, aussi bien lors de la formation que lors de la déshydratation de la carbinolamine : à la formation de la carbinolamine parce que le nucléophile a du mal à s'approcher du carbonyle et lors de la déshydratation de la carbinolamine parce que le catalyseur acide a du mal à s'approcher du groupe hydroxyle. Ce point est important pour la préparation des oximes : quelle que soit l'étape limitante de la réaction - addition ou déshydratation - celle-ci sera lente et il sera vain de vouloir modifier le pH dans l'espoir d'accélérer la formation de l'oxime.

VII - PARTIE EXPERIMENTALE

Les constantes de vitesse, k_{exp} , ont toutes été mesurées à 25°C, dans l'eau/méthanol 60/40 v/v et à une force ionique maintenue à 1 M par addition de NaCl. Suivant le pH de travail nous avons utilisé un tampon phosphate ou un tampon borate (0,025 M).

Pour effectuer la cinétique : on met dans la cuve de référence :

- 1 ml de tampon (borate ou phosphate)
- 1 ml d'hydroxylamine (0,0625 à 1M)

et dans la cuve de mesure :

- 1 ml d'hydroxylamine (0,0625 à 1M)
- 1 ml de cétone 10^{-3} à 10^{-4} M dans le tampon (borate ou phosphate)

Pour les cétones saturées on enregistre à 240 nm la variation de la densité optique D_t en fonction du temps jusqu'à 80 % d'avancement de la réaction. On relève en général une trentaine de points (D_i , t_i) et on effectue le lissage de la courbe exponentielle par la méthode des moindres carrés.

Pour les acétophénonnes, qui réagissent très lentement, nous avons utilisé une méthode basée sur la détermination des vitesses initiales. La cinétique est préparée de la même façon que pour les cétones saturées et on enregistre la variation, quasi linéaire, de la densité optique en fonction du temps (quelques premiers % de la réaction).

Sachant qu'à tout instant la densité optique est donnée par : (équation 3, mémoire précédent)

$$D_t = \frac{\epsilon_{cet} + K_1 [B]_0 \epsilon_I}{1 + K_1 [B]_0} \left[[A]_0 - \frac{\alpha}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \right] + \epsilon_{ox} \frac{\alpha}{\beta} (1 - e^{-\beta t})$$

on obtient :

$$\left(\frac{dD_t}{dt} \right)_0 = \alpha \left(\epsilon_{ox} - \frac{\epsilon_{cet} + K_1 [B]_0 \epsilon_I}{1 + K_1 [B]_0} \right)$$

Nous savons d'autre part qu'au tout début de la réaction - lorsque la réaction retour est négligeable - $\alpha = k_{\text{exp}} A_0$ ce qui donne :

$$k_{\text{exp}} = \frac{1}{[A]_0} \cdot \frac{(dD_t / dt)_0}{\epsilon_{\text{ox}} - \frac{\epsilon_{\text{cet}} + K_1[B]_0 \epsilon_I}{1 + K_1[B]_0}}$$

L'expérience nous a montré que $K_1[B]_0$ était, dans tous les cas, $< 0,1$ - donc négligeable devant 1 - et que ϵ_I - coefficient d'extinction molaire de la carbinolamine - était nul. L'expression de k_{exp} se simplifie alors en :

$$k_{\text{exp}} = \frac{1}{[A]_0} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{ox}} - \epsilon_{\text{cet}}} \times \left(\frac{dD_t}{dt} \right)_0$$

La mesure de la vitesse initiale, $(dD/dt)_0$ et la connaissance de ϵ_{ox} et ϵ_{cet} à la longueur d'onde de l'expérience permet de calculer k_{exp} .

REMERCIEMENTS. Les auteurs remercient Mr. TOULLEC pour ses très intéressants commentaires sur ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) G. LAMATY, A. NATAT, J.P. ROQUE, T. SILOU, article précédent
- 2) J.L. PALMER, W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1980, 102, 6466
- 3) M. COCIVERA, C.A. COLIN, A. EFFIO, S.P. VAISH, H.E. CHEN, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 1573
- 4) P. GENESTE, G. LAMATY, J.P. ROQUE, Tetrahedron Lett. 1970, 5007
- 5) C. MOREAU, Thèse de Doctorat d'Etat Montpellier 1972
- 6) O. HENRI-ROUSSEAU, F. TEXIER, J. Chem. Ed. 1978, 55, 437
- 7) H.G. BULL, K. KOHLER, T.C. PLETCHER, J.L. ORTIZ et E.H. CORDES. J. Amer. Chem. Soc. 1971, 93, 3002
- 8) T.H. FIFE et L.K. JAO, J. Amer. Chem. Soc. 1968, 90, 4091
- 9) G. LAMATY, A. PETITJEAN, J.P. ROQUE et A. NATAT Recl. Trav Chim. Pays-Bas, 1979, 98, 400
- 10) P. GENESTE, G. LAMATY, J.P. ROQUE, Tetrahedron 1971, 27, 5539