

EFFETS ISOTOPIQUES SECONDAIRES DU DEUTERIUM  
DANS LES REACTIONS D'ADDITION NUCLEOPHILE SUR DES COMPOSES CARBONYLES.  
II.- FORMATION ET DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITIQUES.

G.Lamaty & J.P.Roque

Laboratoire de Chimie Organique Physique de la Faculté des Sciences  
E.N.S.C.M. , 8 Rue de l'Ecole Normale. MONTPELLIER.

(Received in Belgium 23 June 1967)

La mesure des constantes de vitesse de décomposition et des constantes de dissociation des combinaisons bisulfitiques de cétones saturées et de leurs homologues  $\alpha$ -deutériés montre un effet isotopique important que nous attribuons à l'influence prépondérante de facteurs hyperconjugatifs.

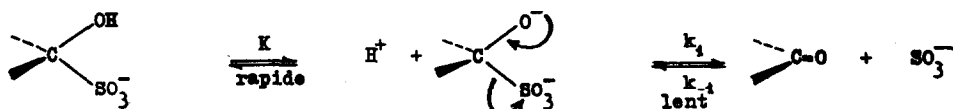
L'étude de l'effet isotopique secondaire du deutérium dans les réactions d'addition nucléophile sur des composés carbonyles n'a fait l'objet que de travaux partiels (1 à 4). L'interprétation des résultats est généralement controversée (2, 4 et 5) et il est difficile à l'heure actuelle de donner une interprétation rigoureuse de tous les phénomènes observés.

Les études concernant la formation des cyanhydrines (6) et la réduction des cétones par l'ion borohydrure (4) ont montré le rôle important joué par la nature du nucléophile dans le processus réactionnel et dans la structure de l'état de transition.

Des facteurs stériques, inductifs et conjuguatifs conditionnent la réactivité des composés carbonyles. Les effets hyperconjugatifs ont été très souvent négligés jusqu'à présent parce que difficiles à évaluer. Pourtant à notre avis, l'hyperconjugaison est certainement un facteur important qui explique très bien par exemple les conformations stables des cétones aliphatiques (7) et la forme croisée de la cyclohexanedione 1,4 (8). Nous entendons par hyperconjugaison une simple délocalisation des électrons  $\sigma$  vers l'orbitale  $\pi$  d'une double liaison.

Pour mesurer l'importance de ce phénomène, nous avons étudié les réactions de formation et de décomposition des combinaisons bisulfitiques.

La réaction se fait en deux étapes :



La constante de vitesse de décomposition expérimentale est  $k_d = k_1 \cdot K$ . L'interprétation des constantes de vitesse expérimentales est rendue malaisée par l'existence du prééquilibre rapide qui introduit une grandeur inaccessible. On peut espérer que cette constante  $K$  est pratiquement la même pour les produits d'addition normaux et leurs homologues deutériés et que le rapport  $k_d^H/k_d^D$  est égal au rapport des constantes cinétiques  $k_1^H/k_1^D$ .

La connaissance des effets isotopiques sur les constantes de vitesse de décomposition et sur l'équilibre de dissociation, permet d'atteindre l'effet isotopique sur la réaction d'addition, grandeur impossible à mesurer directement.

Nous avons sélectionné une série de cétones, notre choix étant essentiellement guidé par des considérations d'ordre conformationnel. Sur chaque produit, nous avons effectué deux séries de mesures. Dans une première série, la réaction de décomposition est suivie en dosant le sulfite formé par oxydation avec l'iode de façon à supprimer la réaction inverse. Dans une autre série d'expériences, nous avons dosé la quantité de sulfite présent à l'équilibre, ce qui nous a permis de calculer la constante de dissociation.

Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

#### DISCUSSION

Le remplacement d'un hydrogène par un deutérium provoque une variation des effets stériques, inductifs et conjuguatifs par suite d'un raccourcissement de la liaison, d'une augmentation de sa polarité et d'une diminution de sa polarisabilité.

Avant de discuter l'influence relative de ces différentes modifications, il nous faut essayer de définir la structure de l'état de transition. Les résultats de BLACKADDER et HINSHELWOOD (9) ainsi que ceux de STEWART et DONNALLY (10) nous font penser que l'état de transition ressemble beaucoup plus à la cétone qu'au composé d'addition.

L'ion sulfite est loin du carbonyle, la liaison C-S est au début de sa formation, le carbone ne porte pas de charge. Le substrat n'a pas subi de modification sensible dans l'orientation de ses liaisons.

tervenir, mais à un degré moindre puisque la fraction de charge positive initialement portée par le carbone central est pratiquement annulée, dans l'état de transition, par le voisinage du nucléophile.

Si cet effet agit seul, on peut prévoir un effet isotopique inverse  $k_H/k_D < 1$ .

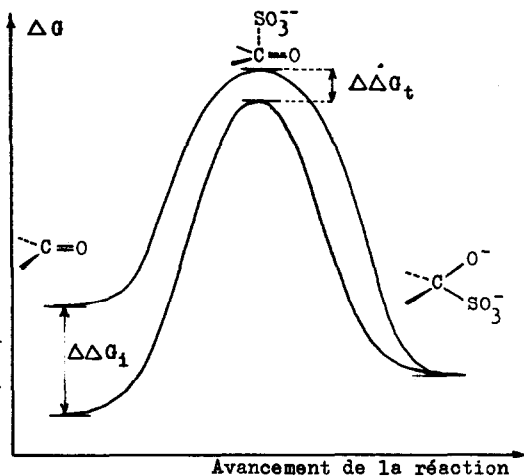
Il ne semble pas nécessaire de faire intervenir un effet stérique à l'approche du réactif, dû aux méthylènes en  $\alpha$  du carbonyle.




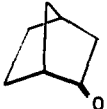
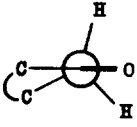
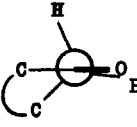
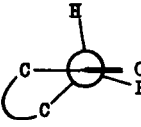
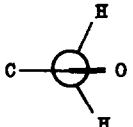
La longueur de la liaison C-S est en effet de



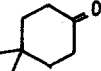


l'ordre de  $1,8 \text{ \AA}$ ; dans l'état de transition, elle n'est pas encore formée et la distance C...S est largement supérieure à la longueur de la liaison C-H ( $1,1 \text{ \AA}$ ), si bien qu'il paraît probable que l'approche du nucléophile est insensible aux petites variations d'encombrement stérique résultant de la substitution d'un hydrogène par un deutérium.

Les effets inductifs, s'ils intervenaient seuls, devraient conduire à  $k_H/k_D < 1$ .

L'expérience conduit toujours à  $k_H/k_D < 1$ . L'effet hyperconjugatif semble donc être le facteur dominant et plus celui-ci est fort dans l'état initial, plus l'effet isotopique observé est important. L'étude conformationnelle des cyclanones (11) conduit à trouver pour les angles dièdres C—H/C—C les valeurs suivantes :



Angles dièdres de la conformation stable				
	Demi-chaise	Chaise	Chaise croisée	Bateau
C-C/C-H <sub>ax.</sub>	78°	113°	100°	67°5
C-C/C-H <sub>éq.</sub>	48°	4°5	17°	67°5
Disposition géométrique				

Cétones	$k_f$ rel.	$(k^H/k^D)_f$	$k_d$ rel.	$(k^H/k^D)_d$	$(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_f$	$(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_d$
Me-CO-Me	0,408	0,91 <sub>3</sub>	2,83	1,18 <sub>1</sub>	9	-16
Et-CO-Et	0,0528	0,87 <sub>3</sub>	5,37	1,14 <sub>5</sub>	20	-20
$\phi$ -CH <sub>2</sub> -CO-Me	0,330	0,88 <sub>1</sub>	7,31	1,11 <sub>3</sub>	-	-
	0,0654	0,85 <sub>8</sub>	0,738	1,19 <sub>2</sub>	23	-26
	1,00	0,91 <sub>8</sub>	1,00	1,10 <sub>2</sub>	13	-15
	1,03	-	0,679	1,11 <sub>1</sub>	-	-16
	0,0837	0,88 <sub>7</sub>	10,3	1,09 <sub>6</sub>	17	-14
	-	-	4,34	1,08 <sub>5</sub>	-	-24

- TABLEAU I -

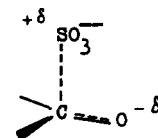
**N.B.** - Les colonnes 2 et 4 donnent les constantes de vitesse relative pour les réactions de formation et de décomposition. Les colonnes 3 et 5 indiquent les valeurs des effets isotopiques sur ces constantes de vitesse. Les deux dernières colonnes donnent les variations d'énergie libre d'activation rapportées à un proton, exprimées en calories.

Les mesures ont été effectuées à 25,0°C dans un tampon acide acétique/acétate de sodium à pH = 4,000 avec une reproductibilité meilleure que 0,5 % pour les constantes de vitesse de décomposition et que 1 % pour les constantes d'équilibre. La détermination précise de ces dernières grandeurs n'est pas possible quand le produit est fortement dissocié (>95%). La deutération des cétones a été faite par échanges répétés dans D<sub>2</sub>O en milieu basique.

#### A) - Réaction d'addition

Les cétones et aldéhydes aliphatiques adoptent comme conformation stable celle qui a le maximum de liaisons C-H, orientées favorablement pour s'hyperconjuguer (7); la liaison C-D étant moins polarisable que la liaison C-H, la cétone deutériée sera moins stable que la cétone normale.

Dans l'état de transition, la structure étant peu modifiée, ce même facteur doit in-



On peut prévoir que l'hyperconjugaison est maximum lorsque la liaison C-H est perpendiculaire au plan du carbonyle. Il en résulte que l'hyperconjugaison doit diminuer dans l'ordre cyclopentanone >> cycloheptanone > cyclohexanone.

C'est bien ce que l'on observe pour les valeurs de  $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ . Dans le cas des cétones aliphatiques, on constate que l'effet isotopique par deutérium pour la diéthylcétone est plus fort que pour l'acétone. On retrouve ce qui a déjà été observé dans d'autres types de réactions (4 et 12) - par exemple dans la solvolysse d'halogénures tertiaires - à savoir qu'un H d'un méthylène est plus efficace qu'un H d'un méthyle. Cependant, si l'on observe les conformations stables des deux cétones, ce résultat semble surprenant. Dans les deux cas, il y a quatre liaisons C-H orientées favorablement pour s'hyperconjuguer.

GENESTE a constaté le même phénomène dans la réduction des cétones par l'ion borohydrure (4), et en a proposé l'explication suivante ; la barrière de rotation est plus élevée pour la diéthylcétone, la molécule passe plus de temps dans sa conformation stable. Chaque H s'hyperconjugue donc plus "efficacement" ce qui entraîne un accroissement de  $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ .

#### B) - Réaction de décomposition

L'hyperconjugaison ne peut se manifester dans l'état initial tétragonal, mais intervient dans l'état de transition. Comme dans la réaction d'addition, on peut penser que les facteurs inductifs et stériques, s'ils participent à l'effet isotopique, n'auront qu'une importance faible. On doit donc s'attendre à un effet isotopique direct  $k_H/k_D > 1$ , d'autant plus important que l'orientation des liaisons en  $\alpha$ , dans l'état trigonal, sera favorable à l'hyperconjugaison. L'effet isotopique doit donc diminuer dans l'ordre

cyclopentanone > norcamphre >> cycloheptanone > cyclohexanone

L'expérience donne respectivement  $\Delta\Delta G^\ddagger/n = -26, -24, -14, -15$ .

La différence observée entre cycloheptanone et cyclohexanone n'est pas significative alors qu'on s'attendait à un effet isotopique plus important pour la cycloheptanone. Cela indique que dans la réaction de décomposition, l'hyperconjugaison n'intervient probablement pas seule mais qu'elle est accompagnée, soit de légers effets stériques difficiles à apprécier actuellement, soit d'un effet isotopique sur la constante de prééquilibre K.

Une indication supplémentaire du rôle joué par l'hyperconjugaison est donnée par l'étude de la méthylbenzylcétone. Nous avons essayé d'évaluer la contribution à l'effet isotopique du méthylène et du méthyle.

En effet, il est naturel de penser que les hydrogènes du méthylène doivent s'hyperconjuguer préférentiellement avec le noyau aromatique plutôt qu'avec le carbonyle et que la contribution de ce groupe à l'effet isotopique doit être faible. Nous avons donc mesuré les vitesses de décomposition des combinaisons bisulfoniques de la méthylbenzylcétone, de son homologue pentadeutéérié et d'un composé deutérié surtout sur le méthyle. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II, dans lequel nous avons indiqué outre les constantes de vitesse, la teneur isotopique sur les deux carbones en  $\alpha$  du carbonyle.

% D de $-\text{CH}_2-$	% D de $-\text{CH}_3$	$k_d$
0	0	$3,39 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$
10	80	$3,03 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$
85	98	$2,98 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$

TABLEAU II

Lorsque l'on calcule les contributions respectives à l'effet isotopique des protons de chacun des deux groupes, on constate :  $\Delta \Delta G^\ddagger/n \sim -20$  calories pour  $-\text{CH}_3$   
 $\Delta \Delta G^\ddagger/n \sim 0$  calorie pour  $-\text{CH}_2-$

Ces valeurs sont évidemment approchées, mais confirment ce que nous pensions : les phénomènes hyperconjugatifs jouent un rôle important dans les effets isotopiques étudiés.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciement à Monsieur Patrick GENESTE, Docteur ès Sciences, pour les nombreuses et fructueuses discussions qu'ils ont eues avec lui.

#### - REFERENCES -

- 1 - Y. POCKER, Proc. Chem. Soc., 17 (1960).
- 2 - J.M. JONES et M.L. BENDER, J. Am. Chem. Soc., 82, 6322 (1960).
- 3 - V.F. RAAEN et C.J. COLLINS, Pure and Appl. Chem., 8, 347 et 531 (1964).
- 4 - P. GENESTE et G. LAMATY, Tetrahedron Letters, 4633 (1965).  
P. GENESTE, Thèse Doctorat ès Sciences MONTPELLIER (1967).
- 5 - E.A. HALEVI, Prog. in Phys. Org. Chem. 1, 109, (1963).
- 6 - J. JULLIEN et G. LAMATY, Tetrahedron Letters, 1023, (1964).
- 7 - G.J. KARABATSOS et N. HSI, J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
- 8 - J. JULLIEN et G. LAMATY, J. Chim. Phys., 55, 2 (1958).
- 9 - D.A. BLACKADDER et C. MINSHELWOOD, J. Chem. Soc., 2720 (1958).
- 10 - T.D. STEWART et L.H. DONNALLY, J. Am. Chem. Soc., 54, 2333 et 3555 (1932).
- 11 - M. HANACK, Conformation Theory, p. 78, Ed. A.T. BLOMQUIST, Academic Press, NEW YORK (1965).
- E. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational Analysis, Interscience Publishers, NEW YORK (1965).
- 12 - V.J. SHINER et S. CROSS, J. Am. Chem. Soc., 79, 3599 (1957).