

INTERACTION ENTRE UN GROUPEMENT CARBOXYLIQUE ET UN GROUPEMENT AROMATIQUE, EN
SERIE NORBORNENE, ETUDIEE PAR RMN DU CARBONE 13 ET PAR MESURE DU pK_a (1).

M. BEUGELMANS-VERRIER⁺, L. NICOLAS⁺, A. GAUDEMER⁺⁺ et J. PARELLO⁺⁺⁺

⁺ Laboratoire de Chimie Organique Biologique (Equipe de recherche associée au CNRS
n° 318), Université de Paris-Sud, bât. 420, 91405 Orsay, France.

⁺⁺ Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France.

⁺⁺⁺ Equipe de recherche CNRS n° 140, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
34060 Montpellier, France.

(Received in France 24 November 1975; received in UK for publication 22 December 1975)

Il est actuellement établi que le site actif de certaines enzymes, de structure ter-
tiaire connue, fait intervenir, en plus de résidus (Asp, Glu, His, Ser) indispensables au
déroulement de l'activité catalytique, des résidus à caractère aromatique tel le tryptophane
dont le rôle apparaît également essentiel (2). On peut envisager que la présence d'un trypto-
phane dans le site actif d'une enzyme se traduise par un effet de "solvatation aromatique" de
groupements voisins à caractère polaire (-OH, -COOH ...). Il est connu en effet que des
molécules polaires sont susceptibles d'interagir de façon privilégiée avec des molécules de
solvant aromatique (benzène, pyridine, ...) (3). Dans le cadre de cette hypothèse, nous avons
entrepris une analyse par RMN du carbone 13 et par mesure du pK_a d'un ensemble d'acides de la
série norbornène en tant que modèles pour l'étude de l'influence d'un groupement aromatique
sur les propriétés d'un groupement carboxylique voisin, le squelette rigide du norbornène
permettant l'introduction de substituants ayant une configuration relative précise (1).

RESULTATS

Les acides carboxyliques de la série norbornène 1, 2, 3 et 4 ont été préparés par réaction
de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'acide cinnamique approprié de configuration trans
pour les acides 1 et 2 et cis pour les acides 3 et 4 (4).

Les séries cis se caractérisent par des valeurs de $\delta_{13C=O}$ inférieures et par des valeurs
de pK_a supérieures (moindre acidité) à celles des séries trans (tableau). En outre, on observe
une relation linéaire ($Y = a\sigma + b$) aussi bien pour $Y = \delta_{13C=O}$ que pour $Y = pK_a$ et la constante
de Hammett σ (5) du substituant X (Fig. 1 et 2).

Les acides norbornène carboxyliques non substitués en 3 ont été également examinés, endo
($\delta_{13C=O}$ 181,5 et pK_a 6,32) et exo ($\delta_{13C=O}$ 183,1 et pK_a 6,25).

DISCUSSION

L'observation en série cis de valeurs du pK_a supérieures à celles de la série trans
 ΔpK_a (cis-trans) = +0,2 à 0,4 montre que les propriétés d'un groupement carboxylique peuvent
être modifiées par le voisinage d'un groupement aromatique. En série trans, le pK_a apparaît
indépendant de la configuration exo ou endo du groupement carboxylique ΔpK_a (2 - 1) ≈ 0
quel que soit X. D'autre part, les valeurs du pK_a des acides endo trans (X = H) et exo trans

Tableau. Déplacements chimiques $\delta_{13C=O}$ et pK_a des acides 1 à 4 (a) (b)

Acides		1 endo trans		2 exo trans		3 endo cis		4 exo cis	
X	σ (5)	$\delta_{13C=O}$	pK_a	$\delta_{13C=O}$	pK_a	$\delta_{13C=O}$	pK_a	$\delta_{13C=O}$	pK_a
OCH ₃	-0,268	180,9	6,34	182,1	6,33	179,3	6,77		
H	0,000	180,6	6,28	181,8	6,28	179,2	6,69	180,0	6,78
Cl	+0,227	180,5	6,17	181,8	6,13	179,2	6,58		
NO ₂	+0,778	179,3	5,89	180,9	5,84	178,9	6,08		

(a) Spectres RMN pris en solution 0,25 M dans CDCl₃, référence interne TMS, erreur $\pm 0,1$ ppm.

(b) pK_a déterminés à 25°C $\pm 0,1^\circ\text{C}$ sur des solutions 0,002 M dans EtOH-H₂O (50/50, v/v) erreur $\pm 0,02$

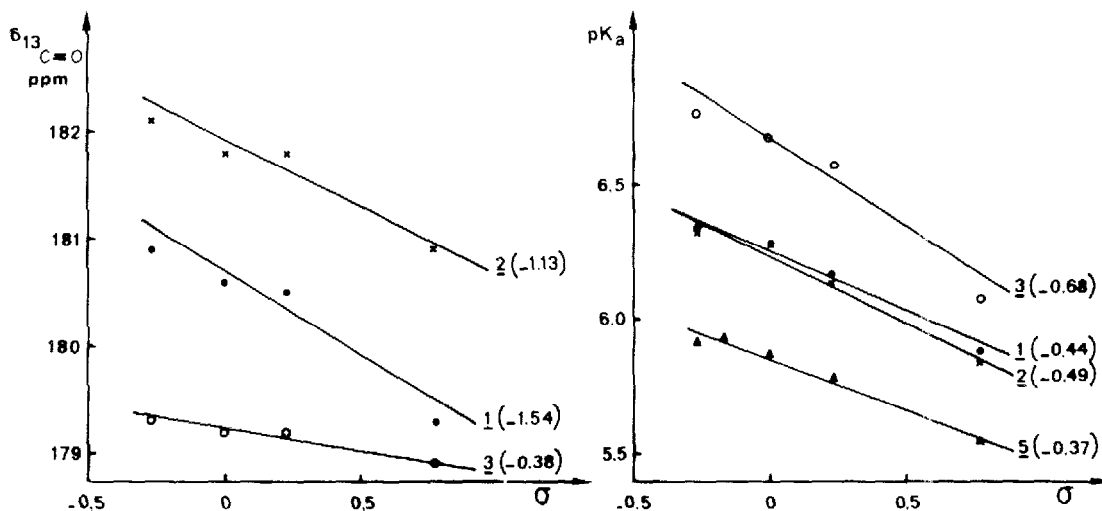


Figure 1. Variation de $\delta_{13C=O}$ des acides 1, 2, et 3 en fonction de σ .

Figure 2. Variation du pK_a des acides 1, 2, 3 et 5 en fonction de σ .

Les pentes des droites (méthode des moindres carrés) figurent entre parenthèses.

(X = H) sont voisines de celles des acides norbornène carboxyliques non substitués en 3; par contre, les pK_a des acides endo cis (X = H) et exo cis (X = H) en diffèrent nettement.

Cet ensemble de faits expérimentaux pourrait s'interpréter par la participation en série cis d'un mécanisme d'interaction directe par voisinage des deux groupements carboxylique et aromatique, cet effet s'avérant négligeable en série trans. Les séries cis et trans correspon-

dent toutes à des dispositions de type éclipse, si l'on envisage le motif éthanique formé par les carbones 2 et 3, mais qui diffèrent par la distance entre les deux substituants en position 2 et 3 (voir Fig. 3a et 3b). La disposition éclipse des composés cis (Fig. 3a) pourrait favoriser la

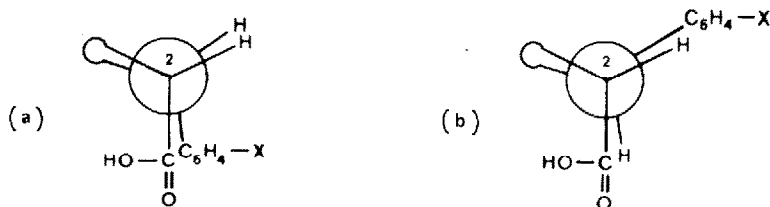


Figure 3. Représentation schématique des acides 1, 2, 3 et 4 en projection de Newman autour de la liaison C_2-C_3 (a) Séries cis. (b) Séries trans.

formation d'une liaison hydrogène faisant intervenir les électrons π du système aromatique rendant plus difficile la dissociation de l'acide, ainsi qu'une interaction de type hydrophobe entre électrons π des deux groupements carboxylique et aromatique.

Les $\delta_{13C=O}$ des acides norbornène carboxyliques apparaissent à champ plus faible que ceux des acides 1 à 4. Ce fait, ainsi que la variation à champ fort du $\delta_{13C=O}$ des acides cis par rapport aux acides trans doivent être reliés à des effets de solvation aromatique précédemment décrits. Il a été observé, pour une série de lactones, que le changement d'un solvant non-aromatique (chloroforme) par un solvant aromatique (benzène) se traduit par une variation à champ fort ($\Delta\delta_{13C=O} = +0,8$ à $+1,6$ ppm) (6). Cette variation est à comparer avec celle observée entre les acides carboxyliques des séries trans 1 et 2 (COOH accessible au solvant) et des séries cis 3 et 4 (COOH peu accessible par suite de la proximité du groupement aromatique) : $\Delta\delta_{13C=O}$ (trans-cis) = $+1,5$ à $+2,5$ ppm.

Les relations linéaires entre, d'une part $\delta_{13C=O}$ et σ et, d'autre part, entre pK_a et σ sont difficilement interprétables sur la seule base d'une interaction directe entre les deux groupements carboxylique et aromatique, d'autant plus que cette corrélation est observée aussi bien en série cis qu'en série trans. Il est important de remarquer que la position para du substituant X ne peut introduire d'interactions stérique et électronique directes de X sur le carboxyle. On observe également pour l'ensemble d'acides $p-X-C_6H_4-(CH_2)_2-COOH$ 5 (X = OCH_3, CH_3, H, Cl, NO_2) une dépendance du pK_a semblable (7) ($\rho = -0,37$) à celle de la série trans ($\rho = -0,44$ et $\rho = -0,49$) (voir Fig. 2). Dans ce cas, la présence d'une configuration éclipse apparaît très peu probable.

Il semble vraisemblable d'envisager un effet de perturbation entre dipôles électriques portés par les groupements X et COOH qui occupent des positions relatives bien déterminées pour chaque série d'acides, trans 1 et 2 et cis 3. Seule la polarité du groupement X varie par changement de la nature chimique, influençant ainsi la distribution électronique et la solvation du COOH.

La différence entre les acides trans 1 et 2 et les acides cis 3 pourrait donc s'expliquer par la proximité des groupements aromatique et carboxylique en série cis qui favoriserait un effet de "solvation" intramoléculaire du COOH. Une discussion approfondie du mécanisme de cette interaction nécessite la connaissance de la conformation des deux groupements.

L'étude de molécules organiques modèles de la série norbornène devrait conduire à élucider les mécanismes d'interaction et de fonctionnement des divers constituants du site actif d'une enzyme. Utaka et coll. (8) ont adopté un squelette rigide semblable (norbornane) pour y greffer les groupements fonctionnels caractéristiques du site actif de la chymotrypsine. Récemment, Campbell et coll. (9) ont observé par étude RMN du lysozyme en fonction du pH une interaction entre Trp 108 et Glu 35, résidus du site actif de l'enzyme. Des acides de la série norbornène, substitués par un groupement indolique en position 3 ont été récemment synthétisés dans notre laboratoire (10), dans le but d'élucider le mécanisme d'interaction entre un tryptophane et un acide carboxylique au sein d'une protéine.

Nous tenons à remercier M. le Professeur M. Vilkas de l'intérêt porté à ce travail. Celui-ci a été réalisé dans le cadre d'une A.T.P. du C.N.R.S. (contrat n° 1713).

Références.

1. Communication préliminaire : M. BEUGELMANS-VERRIER, L. NICOLAS, A. GAUDEMER et J. PARELLO, Journées de Chimie Organique d'Orsay, sept. 1974.
2. G. GALIAZZO, G. JORI et E. SCOFFONE, Biochem. Biophys. Res. Comm., **31**, 158 (1968); J.M. IMHOFF, V. KEIL-DLOUHA et B. KEIL, Biochimie, **55**, 521 (1973) et références citées.
3. E.M. ENGLER and P. LASZLO, J. Am. Chem. Soc., **93**, 1317 (1971).
4. C.S. RONDESTVEDT et C.D. VER NOVY, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4878 (1955); K. ALDER et W. GUNZL, Ber., **93**, 809 (1960). La structure de tous les acides a été vérifiée par analyse centésimale et par spectroscopie IR et RMN. Les caractéristiques physico-chimiques des produits nouveaux, les acides 1 (X = NO₂), 3 (X = OCH₃, Cl, NO₂) ainsi que la description complète des spectres ¹³C de tous les acides préparés seront fournies dans une publication ultérieure.
5. H.H. JAFFE, Chem. Rev., **53**, 191 (1953).
6. A.M. BUI, A. CAVE, M.M. JANOT, J. PARELLO, P. POTIER et U. SCHEIDEGGER, Tetrahedron, **30**, 1327 (1974).
7. R. FUCHS et J.J. BLOOMFIELD, J. Org. Chem., **31**, 3423 (1966).
8. M. UTAKA, A. TAKEDA et M.L. BENDER, J. Org. Chem., **39**, 3772 (1974).
9. I.D. CAMPBELL, C.M. DOBSON et R.J.P. WILLIAMS, Proc. R. Soc. Lond. B., (1975).
10. M. BEUGELMANS-VERRIER et J. ROYER, résultats non publiés.