

VITESSES DE PROTONATION OU DE DEPROTONATION DE CYCLOHEXANOLS SUBSTITUES :
UNE AIDE CINETIQUE A L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE

M-M. CLAUDON, J-J. DELPUECH, D. NICOLE et A. LAPICQUE

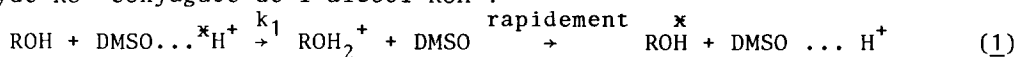
Laboratoire de Chimie Physique Organique, Equipe de Recherche Associée au CNRS,
Université de Nancy I, Case Officielle 140 - 54037 Nancy Cédex (France)

(Received in France 22 March 1977; received in UK for publication 19 April 1977)

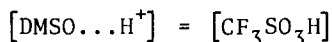
De nombreuses études ont été effectuées dans le passé pour tenter de déterminer le caractère axial ou équatorial de fonctions hydroxyliques portées par un noyau cyclohexanique par mesure de réactivités différenciées vis-à-vis d'un même substrat¹ : acide carboxylique par exemple (ou encore par saponification de l'ester obtenu). Même si l'application de telles méthodes à la détermination quantitative de mélanges réactionnels s'est révélée un échec², deux résultats intéressants en ont découlé : une attribution de configuration, axiale ou équatoriale, à des stéréoisomères conformationnels purs ; la détermination d'indices de réactivité du groupe hydroxyle en fonction de l'encombrement stérique.

Toutefois, les méthodes utilisées avaient l'inconvénient d'être longues, d'exiger une quantité importante d'échantillon, et d'être destructrices de celui-ci. Cette communication a pour but de décrire une méthode rapide et non destructrice, utilisant la résonance magnétique nucléaire dynamique comme méthode de mesure de la vitesse de protonation ou de déprotonation de la fonction alcool comme réaction test.

Les renseignements apportés par la RMN en ce domaine provenaient jusqu'alors de données relatives aux constantes de couplage hydroxylique³⁻⁴ et aux déplacements chimiques du carbone-13⁵ de cyclohexanols. L'observation des couplages hydroxyliques nécessite précisément l'emploi d'un solvant, le diméthylsulfoxyde, où les transferts protoniques sont arrêtés à l'échelle de temps de la RMN. Nous avons précédemment montré que l'addition de très faibles quantités d'acide fort ou de base forte à de telles solutions provoquaient l'échange de manière mesurable dans le cas d'alcools aliphatiques⁶ (ou de thiols⁷). Les deux mécanismes d'échange, en milieu acide ou basique respectivement, impliquent d'une part le proton solvaté $\text{DMSO}\dots\text{H}^+$, et d'autre part la base alcoxyde RO^- conjuguée de l'alcool ROH :



L'exemple décrit ici concerne quatre cyclohexanols substitués en α, α' par un groupe méthyle ou benzyle : les diméthyl-(ou dibenzyl) 2e,6e-cyclohexanol-1e et 1a. Chacun de ces quatre composés est conformationnellement pur à 100 % en raison principalement d'interactions diaxiales 2-6 élevées ($\sim 3,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$)⁸ dans le composé 2a,6a résultant d'une inversion de cycle. Le proton hydroxylique se présente comme un doublet déformé par des effets du second ordre, dont les caractéristiques sont indiquées dans le tableau 2. L'échange (1) est provoqué par l'addition de petites quantités connues (10^{-5} - 10^{-6} M) d'acide trifluorométhanesulfonique, acide fort complètement dissocié dans le DMSO⁹, ce qui implique :



Une autre méthode, conduisant au même résultat à $\pm 2\%$ près consiste à additionner la solution de dinitro-2,4-phénol (10^{-4} - 10^{-5} M) qui joue le rôle à la fois d'acide et d'indicateur de pH. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 1. Ils confirment le mécanisme (1) puisque la durée de vie moyenne τ_{OH} du proton hydroxylique est bien indépendante de la concentration totale C_{OH} en alcool.

Dibenzyl-2e,6e-cyclohexanol-1a	$[\text{IH}] / [\text{I}^-]$	$10^6 \cdot [\text{H}^+]$	$\tau_{\text{OH}}^{-1} (\text{s}^{-1})$	$k_1 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
[ROH] = 0,3 M ; dinitro-2,4-phénol comme acide et indicateur	0,29	2,53	3,0	$2,10 \cdot 10^6$
	0,65	5,66	5,5	
	1,18	10,27	11,5	
	2,00	17,42	18	
[ROH] = 0,6 M $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ comme acide fort		6,50	6,5	$2,05 \cdot 10^6$
		8,10	8,5	
		9,50	9,5	
		13,00	13,0	
[ROH] = 0,6 M dinitro-2,4-phénol comme acide et indicateur (pK=5,06)	0,27	2,35	2,0	$2,10 \cdot 10^6$
	0,63	5,48	5,5	
	1,20	10,45	12,0	
	1,96	17,07	17,5	

Tableau 1 - Résultats cinétiques en milieu acide : τ_{OH}^{-1} en fonction de $[\text{H}^+]$ à 25°C.

Les solutions basiques sont obtenues par addition de petites quantités de n-butylamine (10^{-2} - 10^{-3} M). Leur pH est mesuré au moyen de bromo-6-dinitro-2,4-aniline (pK = 13,4)⁶. Les pK des cyclohexanols sont déterminés par la valeur du pH de leurs solutions à demi neutralisées par l'ion dimsyl, en utilisant comme indicateur la dichloro-2,6-aniline dont le pK de 22,55¹⁰ est obtenu par recouvrement spectrophotométrique avec la dinitro-2,4-aniline (pK = 14,80)¹¹ et le bleu de bromothymol (pK = 11,31)¹². Dans ce cas, la quantité τ_{OH}^{-1} ,

toujours inversement proportionnelle à la concentration protonique $\text{DMSO} \dots \text{H}^+$, est en outre directement proportionnelle à la concentration en alcool conformément au mécanisme (2).

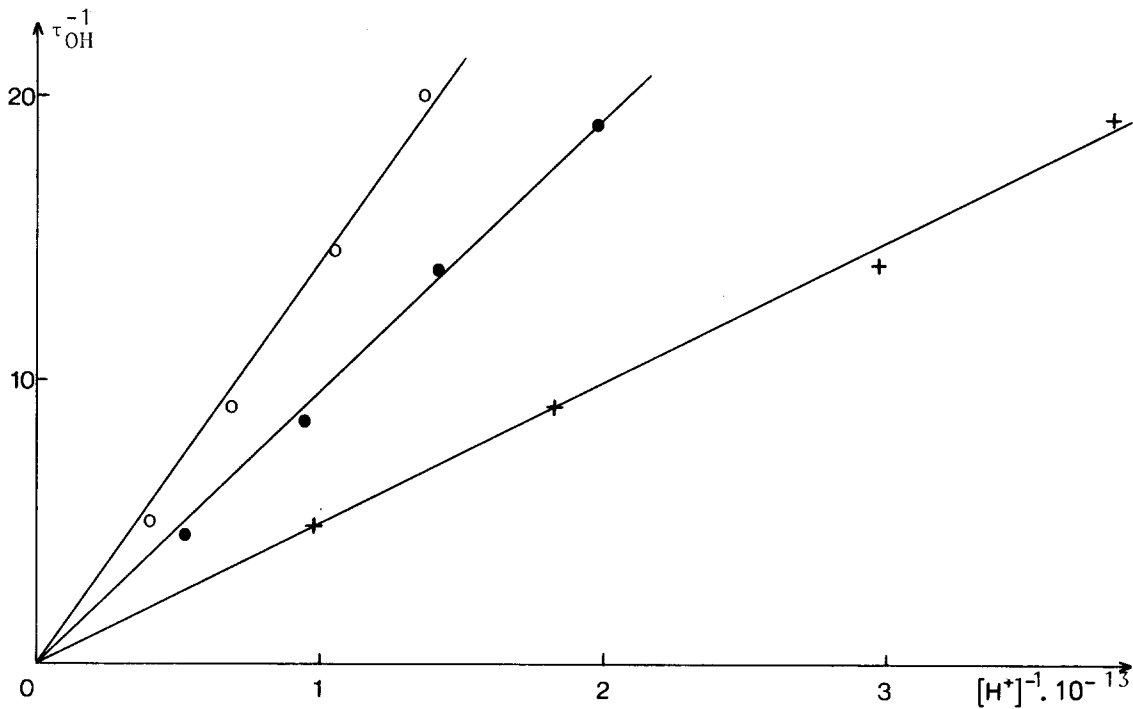


Figure 1 : Résultats cinétiques en milieu basique : τ_{OH}^{-1} en fonction de $[\text{H}^+]^{-1}$ à 25°C pour dibenzyl-2e,6e-cyclohexanol-1a en concentration 0,9 M(o) ; 0,6 M(●) et 0,3 M (+) dans le DMSO.

L'examen des tableaux 1 et 2 montre que les constantes de vitesse relatives à un cyclohexanol équatorial sont dans tous les cas supérieures de plus de 40 % à celles d'un cyclohexanol axial identiquement substitué. La différence est plus accentuée avec le substituant benzyle, plus encombrant, spécialement en milieu basique, où l'espèce attaquante est l'ion alkoxyde conjugué, également plus encombré.

Substrats	δ_{OH} ppm/TMS	J_{CHOH} Hz	pK	k_1 ($10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	k_2 ($10^{10} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Dimethyl-2e,6e-cyclohexanol-1e	4,28	6,75	22,1	3,86	7,29
Dimethyl-2e,6e-cyclohexanol-1a	3,98	5,63	22,1	2,68	5,19
Dibenzyl-2e,6e-cyclohexanol-1e	4,80	7,13	21,8	2,88	1,76
Dibenzyl-2e,6e-cyclohexanol-1a	4,38	5,63	21,8	2,05	1,00

Tableau 2 : Constantes de couplages ; déplacements chimiques ; constantes d'acidité et valeurs des constantes de vitesse k_1 et k_2 des cyclohexanols méthylysés et benzylés dans le DMSO à 25°C.

Ces résultats confirment donc une influence stérique nette dans ces réactions de protonation-déprotonation, permettant des différenciations structurales. Une étude d'une série complète de cyclohexanols est en cours pour tenter d'asseoir quantitativement ces conclusions.

REFERENCES

- (1) M. HANACK, "Conformation Theory", Academic Press, New York (1965)
- (2) W. HÜCKEL, Bull.Soc.Chim.France, 1 (1963)
- (3) C.P. RADER, J.Am.Chem.Soc., 88, 1713 (1966)
- (4) J.J. UEBEL et H.W. GOODWIN, J.Org.Chem., 31, 2040 (1966)
- (5) T. PEHK, H. KOOSKORA et E. LIPPMAA, Org.Magn.Reson., 8, 5 (1976)
- (6) J.-J. DELPUECH et D. NICOLE, J.Chem.Soc.Perkin Trans.II, sous presse
- (7) J.-J. DELPUECH et D. NICOLE, J.Chem.Soc.Perkin Trans.II, 1025 (1974)
- (8) E.L. ELIEL et H. HAUBENSTOCK, J.Org.Chem., 26, 3504 (1961)
- (9) R.L. BENOIT et C. BUISSON, Electrochim.Acta, 18, 105 (1973)
- (10) J. CHRISMENT et J.-J. DELPUECH, J.Chem.Soc.Perkin Trans.II, sous presse
- (11) C.D. RITCHIE et R.E. USCHOLD, J.Am.Chem.Soc., 89, 1721 (1967) ; 90, 2821 (1968)
- (12) I.M. KOLTHOFF, M.K. CHANTOONI, Jr., et S. BHOWMIK, J.Am.Chem.Soc., 90, 23 (1968)