

RÉACTIONS D'ADDITION NUCLÉOPHILE SUR LES CÉTONES

ADDITION DE L'ION SULFITE: MISE EN ÉVIDENCE DE L'HYPERCONJUGAISON PAR LA MÉSURE DE L'EFFET ISOTOPIQUE SECONDAIRE DU DEUTÉRIUM

P. GENESTE,* G. LAMATY et J. P. ROQUET†

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34-Montpellier

(Received in France 6 May 1971; Received in the UK for publication 6 June 1971)

Abstract—The rates of addition, at 25° in water, of the SO_3^{--} ion to nine saturated ketones and their α -deuterated homologs have been measured. The secondary kinetic isotope effects, expressed by the ratios $(k^H/k^D)_t$ have been determined. We have also measured the isotope effect during the hydrolysis of bisulfite addition compounds of twelve ketones: $(k^H/k^D)_a$. These isotope effects are discussed in terms of electronic and steric factors. The transition state has been shown to be "reactant-like" for the addition reaction: the inductive and steric factors are of little importance, if any. The main factor, responsible for the isotope effects, seems to have a hyperconjugative origin: the deuterated ketone is less stabilized by σ - π^* overlap than the normal one. The variations of the isotope effect from one compound to another are easily interpreted by the consideration of the stable conformations of the ketone and the change of hyperconjugative stabilisation from one ketone to another.

INTRODUCTION

LES MÉCANISMES fondamentaux des réactions d'addition nucléophile sur les carbonyles sont actuellement bien connus grâce, en particulier, aux travaux de Jencks et de ses collaborateurs.^{1,2} Dans la plupart des cas, l'espèce nucléophile a été identifiée, les divers types de catalyse décrits et leur importance relative évaluée. Une lacune évidente existe cependant dans la littérature: c'est l'étude systématique des influences structurales sur la réactivité des cétones; des travaux dispersés ont été effectués ces vingt dernières années, mais la théorie générale qui expliquerait la différence de vitesse de réaction de telle ou telle cétone vis à vis de tel ou tel nucléophile reste encore à paraître.

Les effets stériques sont le plus souvent invoqués—dans les études fragmentaires déjà publiées—pour expliquer la différence de réactivité vis à vis d'un nucléophile particulier. Le terme "effets stériques" cependant—outre qu'il recouvre des phénomènes d'origine et de nature diverses—n'est qu'un aspect du problème car nous avons pu mettre en évidence, dans un travail antérieur,³ l'importance d'un facteur électronique négligé jusqu'alors: l'hyperconjugaison, due au recouvrement des orbitales σ des liaisons C—H en α du carbonyle avec l'orbitale π^* du carbonyle.

* Nouvelle adresse: Laboratoire de Chimie Physique Appliquée, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8 rue de l'École Normale, 34-Montpellier

† Ce travail constitue une partie de la thèse de doctorat ès-Sciences Physiques de J. P. Roque, soutenue à Montpellier le 18 Juin 1970 (N° Ordre au C.N.R.S.: A.O. 4488)

L'étude de l'effet isotopique cinétique secondaire du deutérium dans la réduction des cétones par l'ion BH_4^- nous a permis de déceler cette hyperconjugaison dans la cétone initiale et d'en apprécier grossièrement l'importance. Toutefois, à cause de la géométrie particulière de l'état de transition dans la réaction précédente, l'effet isotopique observé n'a pas une origine purement électronique et le rôle de l'hyperconjugaison est masqué en partie par l'intervention de facteurs stériques.

C'est pourquoi, nous avons entrepris l'étude de l'effet isotopique secondaire du deutérium dans d'autres réactions d'additions nucléophiles pour lesquelles des études préliminaires⁴ nous avaient montré que l'on pouvait espérer isoler l'influence particulière de l'hyperconjugaison; c'est effectivement ce que nous avons observé pour l'addition de l'ion sulfite, SO_3^- ainsi que nous le développons dans cet article. L'addition de l'hydroxylamine, nous a révélé des effets stériques d'un type particulier, et inattendus; les effets isotopiques dans la formation des cétoïmes sont donc—par souci de clarté—exposés et discutés dans un mémoire séparé.

Travaux antérieurs

La formation et la décomposition des combinaisons bisulfiteuses sont des réactions classiques de la Chimie Organique, utilisées en particulier pour l'isolement et la purification des dérivés carbonyles; assez curieusement, ces réactions ont été très peu étudiées du point de vue cinétique.

Seule la réaction de décomposition a fait l'objet de mesures quantitatives précises: Stewart et Donnally⁵ en mesurant la constante de vitesse de décomposition de la combinaison bisulfiteuse du benzaldéhyde et sa constante d'équilibre en fonction du pH ont précisé le mécanisme de la réaction et la nature de l'espèce nucléophile. Blackadder et Hinshelwood ont étudié les cinétiques de décomposition des produits d'addition de benzaldéhydes substituées.⁶

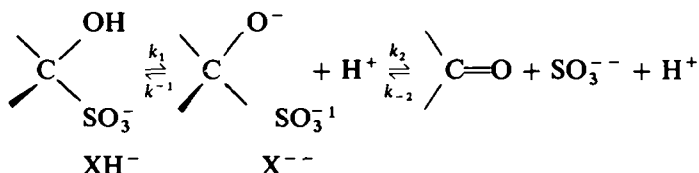
Aucune détermination précise de la vitesse d'addition de l'ion sulfite sur un composé carbonyle n'a été effectuée à notre connaissance. Ceci s'explique très bien: il est impossible de suivre directement la réaction d'addition parce qu'il est difficile d'avoir des solutions stables de sulfite. Au contraire, il est assez aisé d'obtenir la constante de vitesse de décomposition, mais les méthodes décrites⁵ pour mesurer les constantes d'équilibre sont peu précises; ainsi, le calcul de la constante de vitesse d'addition à partir de la constante de vitesse de décomposition et de la constante d'équilibre de dissociation ne donne qu'une valeur approchée.

Notre premier travail a donc été de mettre au point une technique cinétique qui nous permette d'atteindre la constante de vitesse d'addition avec une précision de 1% au moins. Cette précision nous était indispensable pour la détermination d'effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium, faibles a priori, obtenus en substituant les hydrogènes en α des composés carbonyles. Nous avons pour cela utilisé une méthode volumétrique, exposée dans la partie expérimentale, qui nous a donné une excellente reproductibilité.

Avant l'exposé et la discussion de nos résultats expérimentaux, nous rappellerons brièvement le mécanisme de la réaction et nous indiquerons les raisons nous permettant de proposer une structure pour l'état de transition. Nous rechercherons alors tous les facteurs susceptibles d'intervenir dans la réactivité et par suite la valeur de l'effet isotopique.

Mécanisme de la réaction

Les composés d'addition de métabisulfites alcalins sur les cétones ou aldéhydes sont des α -hydroxysulfonates et non des hydroxysulfites.^{7,8} Le composé d'addition est ainsi le sel d'un acide fort et on admet qu'il existe en solution sous forme d'un monoanion (XH^-). Ce monoanion est lui-même un acide faible et par suite doit être en équilibre avec un dianion (X^{--}). En même temps, il s'établit un équilibre entre le dianion, l'ion sulfite et le composé carbonylé, selon le schéma :



L'étape lente de la réaction est la deuxième: l'espèce nucléophile, dans la réaction d'addition, est donc l'ion sulfite, SO_3^- ; la réaction de décomposition consiste en un prééquilibre rapide de transfert de proton suivi d'une rupture lente de la liaison C—S. La réaction sera catalysée spécifiquement par les ions hydroxyles et sera très rapide en milieu alcalin. Ainsi que Stewart et Donnally l'ont montré, la réaction évolue à une vitesse convenable en milieu neutre ou légèrement acide suivant les produits.⁵ Dans ces milieux, la décomposition du produit d'addition en présence d'iode est du premier ordre par rapport au substrat et indépendante de la concentration en iode. L'iode oxyde seulement le sulfite au fur et à mesure de sa formation et l'équilibre se déplace constamment vers la droite, tant qu'il y a un excès d'iode.

Pour chaque produit étudié, nous avons mesuré la vitesse de décomposition en dosant l'ion sulfite formé au cours du temps par une solution d'iode, de façon à supprimer la réaction inverse, et nous avons déterminé indépendamment la constante d'équilibre de dissociation. A partir des deux grandeurs mesurées nous avons calculé la constante de vitesse d'addition.

La loi de vitesse de la réaction globale s'obtient simplement en appliquant l'hypothèse de l'état stationnaire, au dianion. Si l'on rend la réaction de décomposition irréversible, la vitesse de cette réaction s'écrit :

$$v = k_2 [X^{--}] = k_2 K \frac{[XH^-]}{[H^+]} \text{ avec } K = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

Toutes nos mesures ont été effectuées en milieu tamponné à $\text{pH} = 4,000$ de telle sorte que nous avons mesuré une constante de vitesse de décomposition k_d du premier ordre telle que :

$$k_d = \frac{K}{[H^+]} \times k_2 = 10^4 \cdot K \cdot k_2$$

Structure de l'état de transition

Pour discuter nos résultats, il nous est indispensable de proposer une structure pour l'état de transition en nous basant sur des résultats expérimentaux. Nous savons d'après la loi de vitesse que l'état de transition fait intervenir une molécule de cétone et un ion sulfite: il y a attaque nucléophile de l'atome du carbonyle par l'atome de soufre. La direction de cette attaque d'après Jencks¹ est aussi voisine que

possible de la perpendiculaire au plan du carbonyle. Plusieurs raisons nous font penser que l'état de transition est relativement proche de l'état initial. Nous avons exposé et développé ces raisons dans de précédents articles.⁹⁻¹² Nous ne ferons que les rappeler brièvement ici :

La valeur faible de la constante ρ de Hammett que nous avons mesurée¹² pour cette réaction ($\rho = 1.33$) témoigne de la variation de charge relativement faible subie par le carbone central pour atteindre l'état de transition.

L'existence de corrélations du type $\delta\Delta G^\ddagger = \alpha\delta\Delta G^\circ$ nous a permis de déterminer la valeur du coefficient α pour l'addition de différents nucléophiles.⁹ La valeur de α indique la tendance qu'a l'état de transition de ressembler du point de vue énergétique, soit à l'état initial, soit à l'état final.¹³ Les facteurs qui déterminent les stabilités de ces deux états se retrouvent, pondérés, dans l'état de transition, la valeur $\alpha = 0.49$ observée dans l'addition de SO_3^- montre que l'état de transition a une énergie plus proche de celle de l'état initial que de celle de l'état final.

Le rapport de réactivité de deux cétones vis à vis de l'ion sulfite est nettement plus faible que celui observé avec d'autres nucléophiles.⁹ Etant donné la nature des facteurs de réactivité (hyperconjugaison, effets stériques d'approche, effets stériques de torsion) ceci ne peut s'expliquer que si l'on admet que l'état de transition est plus près de l'état initial, avec l'ion sulfite, qu'il ne l'est avec d'autres nucléophiles comme CN^- ou BH_4^- .

La détermination des constantes d'équilibre de dissociation montre que la réaction est exothermique. Le postulat de Hammond¹⁴ indique que l'état de transition ressemble davantage à l'état le moins stable, donc pour cette réaction à la cétone.

Ces divers arguments sont donc en faveur d'un état de transition assez semblable. du point de vue charge, énergie ou structure à l'état initial. Ainsi, dans l'état de transition, le carbone central possède une hybridation encore nettement sp^2 , la structure de la cétone est peu modifiée et la liaison C—S est au début de sa formation ; dans ces conditions, il est peu probable qu'il puisse y avoir une interaction stérique notable avec l'environnement immédiat du groupe carbonyle, en particulier avec les hydrogènes en α .

Facteurs susceptibles d'intervenir dans la réactivité des cétones vis à vis de l'ion sulfite

La réactivité d'une cétone vis à vis d'un nucléophile peut être discutée en termes d'effets stériques ou d'effets électroniques. Etant donné la structure de l'état de transition dans le cas de l'addition de SO_3^- , examinons comment ces types d'effets peuvent intervenir sur la réactivité.

Effets stériques

Les effets stériques sont de deux types: effets stériques de torsion et effets stériques d'approche. La différence de réactivité de la cyclohexanone et de la cyclopentanone vis à vis de l'ion cyanure¹⁵ ou de l'ion borohydrure,³ réactions pour lesquelles l'état de transition possède un caractère sp^3 bien marqué⁹ et des liaisons presque formées, a été expliqué par Brown en termes de tensions internes: "I-strain".²⁰ Ce concept est en partie basé sur un effet stérique de torsion; l'intervention des barrières d'empêchement à la libre rotation dans l'état de transition. On ne peut, nous semble-t-il, faire intervenir de tels effets stériques de torsion pour expliquer la réactivité des cétones dans une réaction où l'état de transition est très semblable à l'état initial,

et où le nucléophile est encore assez éloigné de la cétone. C'est précisément le cas de l'addition de SO_3^- .

Il nous semble que les seuls effets stériques susceptibles d'intervenir de façon notable sont des effets stériques d'approche. De tels effets peuvent être mis en évidence par l'étude de la stéréochimie de la réaction d'addition sur des cyclanones. Ceci a d'ailleurs conduit Dauben et coll. à proposer les notions de "steric approach control" et de "product development control".¹⁹ Nous avons montré³ qu'avec un état de transition proche de l'état initial, la réaction doit être soumise au "steric approach control" c'est à dire que si la cétone présente deux côtés d'attaque différents, l'attaque préférentielle se fera du côté le plus dégagé. Nous avons observé un tel résultat avec la tertio-butyl-4-cyclohexanone.¹⁷ Le produit prépondérant (90%) résulte bien d'une attaque équatoriale, côté le moins encombré dans une cyclohexanone.

Effets électroniques

Aux effets stériques intervenant surtout dans l'état de transition peuvent s'ajouter des effets inductifs et hyperconjugatifs. Il a été montré^{18, 19} que l'effet inductif est un facteur peu important dans la réactivité vis à vis de BH_4^- , de cétones non substituées par des groupes fortement polaires. Or, il se trouve que la réaction d'addition de SO_3^- est encore moins sensible aux effets inductifs, ainsi qu'en témoignent les valeurs des constantes ρ de Hammett de ces deux réactions; on peut donc penser que ces effets inductifs seront tout à fait négligeables dans la réaction d'addition de SO_3^- .

Par contre, à la suite des travaux effectués au laboratoire, il paraît indiscutable qu'il intervient, dans la réactivité des cétones, un facteur hyperconjugatif. Dans un article précédent,³ nous avons discuté en détail la possibilité d'existence d'un tel facteur; il nous paraît utile, pour une meilleure compréhension de notre exposé de rappeler les points essentiels de cette discussion.

On sait maintenant²¹⁻²⁴ que la conformation stable des cétones ou aldéhydes est celle dans laquelle un groupe alkyle, ou un hydrogène, éclipe la double liaison $\text{C}=\text{O}$.

Robinson²⁵ a été le premier à suggérer une origine hyperconjugative pour ce phénomène. En effet, la liaison $\text{C}=\text{O}$ éclipsée par un groupe R (ou un hydrogène) apporte un effet stabilisant parce que cette disposition permet à d'autres liaisons $\text{C}-\text{H}$ de se placer dans une position favorable à un recouvrement entre l'orbitale σ de ces liaisons et l'orbitale π^* du carbonyle.

D'ailleurs, la valeur importante de la polarisabilité transversale de la liaison $\text{C}-\text{H}$ ²⁶ apporte un crédit convenable à l'existence de ce recouvrement orbital.

Le facteur hyperconjugatif se traduit donc par une stabilisation de la cétone. On peut déjà penser que pour des cétones dans lesquelles la libre rotation autour des liaisons $\text{C}-\text{C}$ en α du carbonyle est limitée—les cyclanones par exemple—l'importance de ce facteur stabilisant dépend beaucoup de l'orientation des liaisons $\text{C}-\text{H}$ en α par rapport à l'orbitale π^* du carbonyle: l'orientation la plus favorable à l'hyperconjugaison étant perpendiculaire au plan du carbonyle.

La mesure des effets isotopiques secondaires du deutérium dans la réaction d'addition de l'ion sulfite peut nous aider à mieux préciser l'importance de ce facteur.

Facteurs intervenant dans la valeur des effets isotopiques

Il est bien connu²⁷ que le remplacement d'un hydrogène par un deutérium, par

suite d'un raccourcissement de la liaison C—H, d'une augmentation de sa polarité et d'une diminution de sa polarisabilité, entraîne une variation des effets stériques, inductifs et conjuguatifs. Examinons comment chacun de ces effets peut modifier la réactivité d'une cétone vis à vis de l'ion sulfite, en utilisant bien sûr nos hypothèses de travail concernant la structure de l'état de transition.

Effets stériques

Le remplacement d'un hydrogène par un deutérium se traduit—du point de vue stérique—par deux effets différents et, apparemment, contradictoires. "L'encombrement" moindre du deutérium facilite l'approche du nucléophile—c'est l'hypothèse stérique de Bartell²⁷—cependant, que la présence de liaisons C—D augmente la barrière d'empêchement à la libre rotation autour des liaisons C—C adjacentes.*

Nous avons indiqué que la structure de l'état de transition avec SO_3^- est telle que l'atome de soufre est suffisamment éloigné du carbonyle pour que l'approche du nucléophile soit pratiquement insensible à la variation d'encombrement stérique résultant de la substitution isotopique des hydrogènes en α du carbonyle. En conséquence, il apparaît que l'effet isotopique sur la constante de vitesse d'addition ne peut être principalement d'origine stérique.

En ce qui concerne la réaction de décomposition on peut envisager a priori une contribution stérique à l'effet isotopique. En effet, on peut penser qu'il existe une différence de stabilité entre produit hydrogéné et produit deutérié à cause d'une modification de la barrière de rotation, normalement plus grande pour le produit deutérié. Un tel effet, s'il intervenait seul, devrait conduire à $k_d^H/k_d^D < 1$. La liaison C—S étant très longue (1.8 Å), cet effet est certainement faible; les interactions de non liaison du soufre avec les hydrogènes en σ doivent être assez réduites et ne sont pas très affectées par les petites modifications géométriques que provoque la deutération. Un tel effet ne pourra intervenir que si la géométrie du produit d'addition lui est particulièrement favorable (liaisons éclipsées par exemple).

Effets inductifs

La liaison C—D est plus polaire que la liaison C—H. Cependant, comme nous

* Il peut paraître surprenant à première vue d'envisager une barrière de rotation plus élevée pour les composés deutériés que pour les composés hydrogénés. Cette hypothèse—que nous avons déjà émise³—est cependant tout à fait naturelle si l'on remarque que: (a) la deutération diminue la longueur des liaisons C—C adjacentes²⁷ donc rapproche les atomes (ou groupes) situés sur les atomes de carbone. (b) le doublet électronique de la liaison σ est plus près du carbone dans une liaison C—D que dans une liaison C—H ce qui—suivant le modèle qualitatif de Dale²⁸—doit entraîner également une augmentation de la barrière de rotation.

Effectivement, cette tendance se manifeste dans tous les cas que nous avons pu relever dans la littérature: les barrières d'empêchement à la libre rotation sont *toujours* plus élevées avec une liaison C—D qu'avec une liaison C—H. Outre les exemples que nous avons déjà cités,³ de nouveaux résultats viennent à l'appui de notre hypothèse: ainsi Durig *et al.*²⁹ ont trouvé une barrière de rotation du groupe méthyle de 4.82 kcal/mole pour le chlorure de tertiobutyle d_3 , alors que celle du composé normal n'est que de 4.51 kcal/mole et une barrière de 2.30 kcal/mole pour $(\text{CD}_3)_2\text{PH}$ contre 2.22 kcal/mole seulement pour $(\text{CH}_3)_2\text{PH}$. Ce phénomène se retrouve également avec les liaisons O—H et O—D: ainsi, la barrière de rotation dans l'eau oxygénée pour la conformation *cis* est de 7.06 kcal/mole dans D_2O_2 et 7.03 dans H_2O_2 .^{30, 31} Ces différences sont faibles certes, mais elles sont systématiques et leur ordre de grandeur—quelques calories à quelques dizaines de calories—est comparable à celui des effets isotopiques eux-mêmes.

l'avons indiqué, la réaction est très peu sensible aux effets inductifs; une contribution inductive à l'effet isotopique est donc peu probable. De toute façon, sa valeur étant la même quel que soit la cétone considérée, son intervention ne gêne pas dans une étude comparative.

Effets hyperconjugatifs

Nous avons déjà indiqué de quelle manière les composés carbonylés sont stabilisés par hyperconjugaison; la liaison C—D étant moins polarisable que la liaison C—H, on peut prévoir que la stabilisation de la cétone deutériée par hyperconjugaison sera moins importante.

Lors de la réaction de décomposition, le phénomène hyperconjugatif n'existe pas dans l'état initial dans lequel le carbone est sp^3 ; il apparaît dans l'état de transition qui possède un carbone au caractère sp^2 déjà bien marqué (Fig 1). L'état de transition du produit deutérié sera donc *moins* stabilisé par hyperconjugaison: ceci va conduire à $k_d^H/k_d^D > 1$.

Pour la réaction d'addition cette différence de stabilisation par hyperconjugaison existe à la fois dans l'état initial, la cétone, et dans l'état de transition. Cependant, le caractère sp^2 du carbone étant plus grand dans la cétone que dans l'état de transition, on doit s'attendre à ce que la différence de stabilité soit plus importante dans l'état initial que dans l'état de transition. Cet effet seul doit donner $k_f^H/k_f^D < 1$ (pour une meilleure compréhension, nous désignerons désormais par k_f la constante de vitesse de formation du produit d'addition; k_f n'est autre que k_{-1} défini plus haut).

Examinons maintenant de plus près comment peut varier la différence de stabilisation par hyperconjugaison quand on passe de l'état initial à l'état de transition.

Nous avons mis en évidence⁹ l'existence d'une corrélation du type $\delta\Delta G^\ddagger = \alpha\delta\Delta G^\circ$. On peut donc supposer que l'état de transition se trouve pour toutes les cétones situées sur la droite de régression, au même endroit du chemin réactionnel, ou en d'autres termes, que dans l'état de transition le pourcentage de caractère sp^2 du carbone central est le même pour tous ces composés; on peut dire alors que la stabilisation par hyperconjugaison aura diminué dans un même rapport pour tous ces produits. Dans ce cas, l'effet isotopique observé sera directement lié à l'importance de l'hyperconjugaison existant dans l'état initial. Plus l'hyperconjugaison est développée dans la cétone, plus grande sera la différence de stabilité de cette cétone avec son homologue α -deutérié, donc plus importante sera en valeur absolue la variation de cette différence entre état initial et état de transition et par suite plus élevé sera l'effet isotopique observé.*

Les travaux de Shiner et de ses collaborateurs^{32, 33} et nos propres résultats³ ont montré que l'hyperconjugaison d'une liaison C—H avec une orbitale p ou π^* dépend de son orientation. Elle est maximum lorsqu'il y a parallélisme des axes des orbitales.

* Si l'on suppose que l'état de transition peut se déplacer d'une cétone à l'autre, l'effet isotopique dépendra en outre de la variation du pourcentage de caractère sp^2 du carbone central. Le déplacement de l'état de transition, s'il se produit, doit être dû à une plus ou moins grande facilité d'approche du nucléophile, donc à une modification des effets stériques lointains, nos résultats montrent que l'état de transition est plus près de la cétone que du produit d'addition, même pour une cétone ne présentant pas de gêne stérique à longue distance. Il en sera très proche qu'il y a des effets stériques lointains importants: c'est le cas du norcamphre par exemple—qui d'ailleurs ne suit pas la loi de corrélation mentionnée ci-dessus et conduit à une valeur anormale de l'effet isotopique (voir discussion).

Il s'ensuit que l'effet isotopique pour la réaction d'addition doit présenter une nette dépendance conformationnelle.

Nous avons schématisé le profil énergétique des réactions d'addition et de décomposition pour une cétone normale et son homologue deutériée sur la Fig. 1.

On voit que dans la réaction de décomposition (état initial sp^3 , état de transition plutôt sp^2), la modification des barrières de rotation par deutération dans l'état initial peut conduire, si elle intervient seule, à un rapport $k_a^H/k_a^D < 1$; par contre, la stabilisation du produit normal par hyperconjugaison dans l'état de transition donnerait à elle seule $k_a^H/k_a^D > 1$. La détermination expérimentale de l'effet isotopique nous indiquera lequel de ces deux facteurs est prépondérant.

Dans la réaction d'addition (état initial sp^2 , état de transition plutôt sp^2): l'effet isotopique observé est lié à la stabilisation par hyperconjugaison de la cétone. Il doit être inverse, $k_f^H/k_f^D < 1$. La mesure de ce rapport doit nous permettre d'isoler seul le facteur hyperconjugatif et d'apprécier la variation de son influence sur la réactivité d'une cétone à l'autre. Ceci ne nous avait pas été possible dans le cas de l'addition de BH_4^- ,³ réaction dans laquelle, à cause de la structure sp^3 de l'état de transition, l'effet isotopique n'a pas une origine purement hyperconjugative.

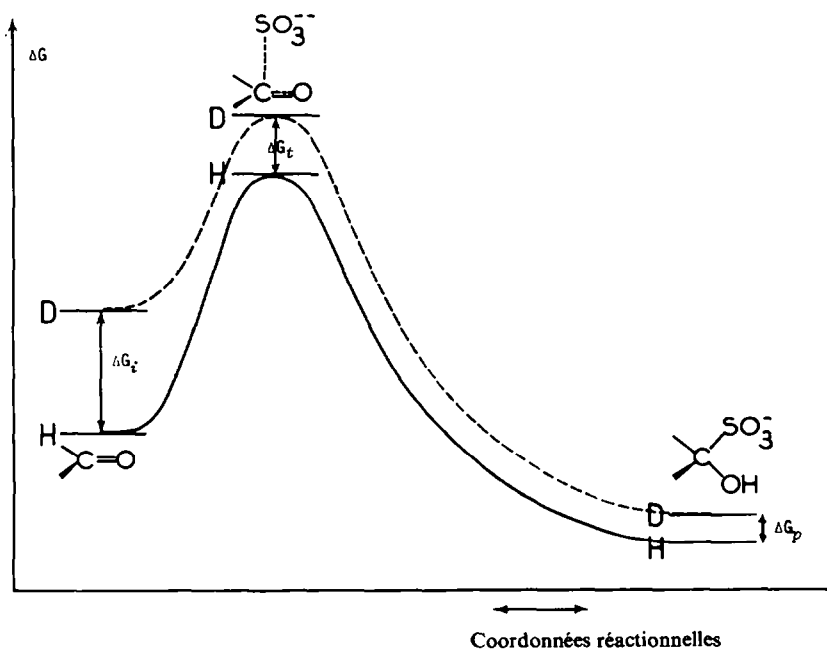
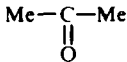
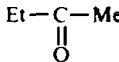
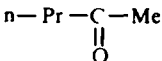
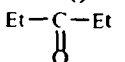
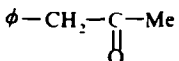
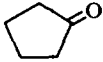
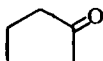
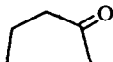
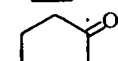
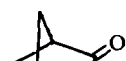

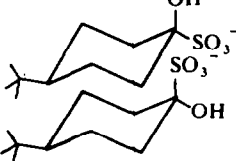


FIG 1. Diagramme énergétique pour la formation de la combinaison bisulfite (courbe inférieure, produit normal; courbe supérieure, produit deutérié)

ΔG_i , différence de stabilisation de la cétone par hyperconjugaison, est d'autant plus grand que la géométrie de la cétone se prête à un meilleur recouvrement $\sigma-\pi^*$

ΔG_t , différence de la stabilisation résiduelle dans l'état de transition par hyperconjugaison, varie avec ΔG_i d'une part et avec le pourcentage de caractère sp^2 dans l'état de transition d'autre part.

TABLEAU I. RÉACTION DE L'ION SULFITE AVEC LES CÉTONES. CONSTANCE D'ÉQUILIBRE DE DISSOCIATION K ,
 CONSTANCE DE VITESSE DE DÉCOMPOSITION k_d ET CONSTANCE DE VITESSE D'ADDITION k_t

Cétones	$K \cdot 10^4$ M^{-1}	K^H/K^D	$k_c \cdot 10^4$ s^{-1}	$(k^H/k^D)_d$	$\left(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}\right)_d$ cal.	k_d $M^{-1} \cdot s^{-1}$	$(k^H/k^D)_t$	$\left(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}\right)_t$ cal.
	45.5	1.29 ₅	12.9	1.18 ₁	-16	0.284	0.91 ₃	9
	197	1.26 ₈	24.4	1.15 ₂	-17	0.124	0.90 ₈	11
	333	1.33 ₅	29.2	1.15 ₄	-17	0.0879	0.86 ₄	16
	1960	1.31 ₀	72.4	1.14 ₀	-20	0.0369	0.87 ₃	20
	1440	1.26 ₅	33.9	1.11 ₃	—	0.230	0.88 ₁	14
	73.5	1.48 ₀	3.35	1.19 ₂	-26	0.0456	0.80 ₈	33
	6.21	1.20 ₀	4.33	1.10 ₂	-15	0.697	0.91 ₈	13
	805	1.23 ₅	46.9	1.09 ₆	-14	0.0583	0.88 ₇	17
	4.27	—	3.08	1.11 ₁	-16	0.721	—	—
	931	1.17 ₅	19.7	1.08 ₅	-24	0.0212	0.92 ₄	23
	—	—	2.45	1.04 ₈	-7	—	—	—
	—	—	26	1.14	-23	—	—	—

Toutes les mesures ont été effectuées à 25.0° dans un tampon acide acétique/acétate de sodium à pH = 4.000. La précision obtenue sur les valeurs de k_c est meilleure que 0.5% et sur K meilleure que 1%. La précision sur la valeur du rapport k^H/k^D est généralement meilleure que 1%. ($\Delta\Delta G^\ddagger/n$) représente la variation d'énergie libre divisée par le nombre d'hydrogènes en α de la cétone, et exprimée en calories. L'erreur sur ($\Delta\Delta G^\ddagger/n$) est généralement inférieure à 1.5 calorie

ΔG_p différence des barrières d'empêchement à la libre rotation, généralement petit, augmente si les liaisons C—S (ou C—O) dans le produit d'addition, sont éclipsées avec des liaisons C—H ou C—D.

Les effet isotopiques sont reliés à ces différences d'énergie par les relations suivantes :

$$\text{Log}(k_t^H/k_t^D) = -\frac{1}{RT}(\Delta G_i - \Delta G_i)$$

et

$$\text{Log}(k_d^H/k_d^D) = -\frac{1}{RT}(\Delta G_p - \Delta G_i)$$

Ces bases étant posées, nous allons exposer et discuter tout à tour nos résultats expérimentaux concernant la réaction d'addition et ceux concernant la réaction de décomposition.

RESULTATS

Nous avons mesuré l'effet isotopique sur la constante de vitesse de décomposition et sur la constante d'équilibre de dissociation des combinaisons bisulfoniques d'une série de cétones aliphatiques ou cyclaniques choisies sur des critères conformationnels; l'effet isotopique sur la constante de vitesse d'addition de l'ion sulfite sur les cétones correspondantes a été calculé à partir des constantes précédentes.

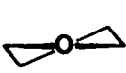

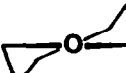

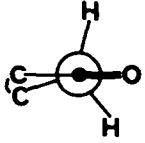
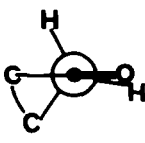
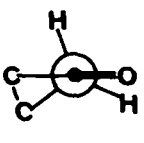
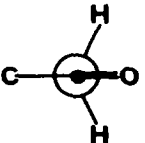
Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

Réaction d'addition: discussion des effets isotopiques

Nous discuterons tout d'abord les effets isotopiques sur la réaction d'addition.

D'après nos hypothèses de travail, l'effet isotopique sur la réaction d'addition doit être inverse et fortement relié à la formation stable de la cétone. La lecture de nos résultats permet de constater que, dans tous les cas, $k_t^H/k_t^D < 1$. Cette remarque confirme pleinement notre idée sur la stabilisation des cétones par hyperconjugaison. Pour faire une étude comparative nous rappelons dans le Tableau 2 les conformations stables des cétones cyclaniques étudiées en précisant la valeur des angles faits par

TABLEAU 2. CONFORMATION STABLE DES CYCLANONES: ORIENTATION DES LIAISONS C—H EN α DU CARBONYLE

Angles diedres de la conformation stable				
	demi-chaise	chaise	chaise croisée	bateau
C-C/C-H _{ax.}	78°	113°	100°	67,5°
C-C/C-H _{eq.}	48°	4,5°	17°	67,5°
Disposition géométrique				

les liaisons C—H en α avec le plan du carbonyle. Ces valeurs sont aisément accessibles à partir des données géométriques fournies par la littérature.^{34, 35} En ce qui concerne les cétones aliphatiques, nous avons indiqué que leur conformation stable est celle qui favorise le plus l'hyperconjugaison des liaisons C—H en α avec le carbonyle.

On sait³⁶ que le recouvrement orbital varie comme le carré du cosinus de l'angle des axes des orbitales (ici l'angle de la liaison C—H avec la perpendiculaire au plan du carbonyle): les données géométriques précédentes nous permettent donc de calculer l'importance de la stabilisation de la cétone par hyperconjugaison.

Cétones cyclaniques. D'après les conformations stables on prévoit que l'hyperconjugaison doit diminuer dans l'ordre cyclopentanone \approx norcamphre \gg cycloheptanone $>$ cyclohexanone. Or, les valeurs de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ sont respectivement égales à 33, 23, 17 et 13 calories. L'ordre prévu est donc bien respecté et seule la valeur trouvée pour le norcamphre paraît un peu faible, comparée à celle obtenue avec la cyclopentanone. Cet écart nous semble significatif: en effet, si la stabilisation par hyperconjugaison est approximativement la même pour les deux cétones, on peut prévoir, en accord avec notre discussion sur la position de l'état de transition,⁹ que pour le norcamphre, cétone fortement encombrée, l'état de transition est plus près de l'état initial que pour la cyclopentanone, cétone peu encombrée. Ainsi, la variation du terme hyperconjugatif est moins élevé avec le norcamphre: c'est ce que traduisent les valeurs de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$.

Cétones aliphatiques. Dans le cas des cétones aliphatiques, on constate que l'effet isotopique par deutérium augmente dans l'ordre acétone, méthyléthylcétone, méthylbenzylcétone, méthyl n-propylcétone et diéthylcétone. Dans la série $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CO—CH}_3$ et $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CO—CH}_2\text{—CH}_3$, les valeurs de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ sont respectivement 9, 11 et 20 calories.

Les hydrogènes d'un méthylène paraissent plus aptes à s'hyperconjuguer que les hydrogènes d'un méthyle. Un résultat analogue a été observé dans la réduction des cétones par BH_4Na ,^{3, 37} dans la réaction d'hydrolyse d'acétals³⁸ et dans les réactions de solvolyses d'halogénures tertiaires^{39, 40}. Ce phénomène, à notre connaissance n'a pas reçu d'explication satisfaisante; il pourrait être dû à une variation de la polarisabilité transverse de la liaison C—H suivant qu'elle fait partie d'un groupe méthyle, méthylène ou méthine. Lors de la discussion de la réaction de décomposition, nous examinerons de plus près les effets isotopiques observés pour la méthyl-n-propylcétone et la méthylbenzylcétone.

Influence du nucléophile sur la valeur des effets isotopiques. Une dernière remarque concerne les différences d'effets isotopiques observés avec l'ion borohydrure et avec l'ion sulfite.

L'état de transition étant près des produits dans le premier cas et près de la cétone dans le second, la variation du terme hyperconjugatif est plus grande avec l'ion borohydrure et par suite, si ce facteur intervenait seul, l'effet inverse observé devrait être plus important qu'avec l'ion sulfite. Cependant, pour la réaction d'addition de l'ion borohydrure, le carbone est nettement sp^3 dans l'état de transition et ainsi qu'il a été montré,³ il intervient un effet stérique de torsion qui seul conduirait à un effet isotopique direct. La superposition de deux effets tend donc à diminuer l'effet isotopique inverse que l'on pouvait prévoir sur de seules bases hyperconjugatives. Cette diminution sera d'autant plus grande que les interactions de torsion seront plus prononcées, et elle justifie les différences observées (Tableau III).

TABLEAU 3. COMPARAISON DES EFFETS ISOTOPIQUES PAR DEUTÉRIUM DANS LES RÉACTIONS D'ADDITION DE BH_4^- ET DE SO_3^-

Cétones	$(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{BH}_4^-}$	$(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{SO}_3^-}$
Acétone	3.6	9
Diéthylcétone	12	20
Cyclopentanone	6.5	33
Cyclohexanone	17.5	13
Cycloheptanone	13	17

Les deux cas extrêmes sont représentés par la cyclohexanone et la cyclopentanone. Pour la première cétone les interactions de torsion sont faibles dans le produit d'addition; il est donc normal de trouver $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{BH}_4^-} > (\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{SO}_3^-}$, la différence est due surtout à la variation du terme hyperconjugatif. L'écart inverse et important observé dans le cas de la cyclopentanone est dû à une plus grande participation de l'effet isotopique stérique: les interactions de non liaison sont très importantes dans l'état de transition (liaisons éclipsées), plus importantes que pour les autres cétones, si bien que la diminution de $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{BH}_4^-}$ par rapport à $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{SO}_3^-}$ est comparativement plus grande pour la cyclopentanone.

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons dire que les effets isotopiques observés dans la réaction d'addition de l'ion SO_3^- , peuvent s'interpréter simplement sur une base de stabilisation des cétones par hyperconjugaison. Nos résultats sont en parfait accord avec ceux que nous avons observés dans la réaction d'addition de BH_4^- , bien que les structures des états de transition soient très différentes.

Réaction de décomposition: discussion des effets isotopiques

Rappelons les résultats de notre discussion sur les origines possibles des effets isotopiques (Fig. 1). Dans la réaction de décomposition nous avons conclu que dans l'état initial (ici le produit d'addition) la substitution isotopique peut entraîner une légère déstabilisation du produit deutérié, à cause d'une élévation de la barrière de rotation, d'où $k_a^H/k_a^D < 1$ si cet effet intervient seul; dans l'état de transition proche des produits de la réaction (ici la cétone), la stabilisation par hyperconjugaison est en faveur du produit hydrogéné. Ce facteur, s'il intervient seul, conduit à $k_a^H/k_a^D > 1$.

La lecture de nos résultats (Tableau 1) montre que l'effet isotopique est toujours direct: $k_a^H/k_a^D > 1$, ce qui confirme le rôle prépondérant joué par le facteur hyperconjugatif.

Cétones cyclaniques. Examinons d'abord le cas des cétones cyclaniques. Si nous faisons intervenir seulement la stabilisation de l'état de transition par hyperconjugaison, d'après les conformations stables que nous avons données (Tableau 2) l'effet isotopique devrait diminuer dans l'ordre: norcamphre > cyclopentanone >> cycloheptanone > cyclohexanone. L'expérience donne respectivement pour $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ les valeurs - 24, - 26, - 14 et - 15 calories.

On distingue bien deux groupes: le norcamphre et la cyclopentanone dont l'effet isotopique est bien plus grand que celui de la cyclohexanone et de la cycloheptanone. Cependant, à l'intérieur de chaque groupe on observe une inversion par rapport à l'ordre prévu. Les écarts entre les valeurs des effets isotopiques sont à la limite des erreurs de mesure, mais les inversions nous semblent assez significatives pour que

nous puissions les attribuer au terme ΔG_p de la Fig 1. Ce terme qui vient en soustraction de l'effet isotopique d'origine hyperconjugative est incontestablement plus grand dans le norcamphre que dans la cyclopentanone et dans cycloheptanone que dans la cyclohexanone. Son intervention rend compte du renversement des effets isotopiques observés. La diméthyl-4,4 cyclohexanone conduit logiquement au même effet isotopique que celui de la cyclohexanone ($\Delta\Delta G^\ddagger/n = -16$ contre -15 calories.)

Par contre, les deux isomères de la combinaison bisulfite de la tertio-butyl-4-cyclohexanone conduisent à des effets isotopiques très différents entre eux et nettement distincts de celui de la cyclohexanone. Ce résultat illustre de manière indiscutable la dépendance conformationnelle de l'effet isotopique et s'explique parfaitement en considérant les différences de géométrie des deux états de transition. Une analyse détaillée de ce point particulier a été exposée dans un article séparé.¹⁷ Nous n'y reviendrons pas ici.

Cétones aliphatiques. La différence de stabilisation par hyperconjugaison, ΔG_i , entre une cétone et son homologue deutérié est représentée ici par la somme des effets isotopiques observés pour l'addition et pour la décomposition puisque pour les cétones aliphatiques la libre rotation permet aux liaisons de se mettre en position décalée, ce qui supprime pratiquement toute contribution stérique à l'effet isotopique (terme $\Delta G_p \approx 0$).

Les résultats expérimentaux nous ont donné les valeurs de ΔG_i suivantes: méthyl-éthylcétone, 140 calories et méthyl-n-propylcétone 165 calories. Il peut paraître surprenant que la stabilisation par hyperconjugaison soit différente pour deux cétones possédant chacune en α deux hydrogènes méthyléniques et un groupe méthyle. Ce résultat est cependant en accord avec l'existence observée par ailleurs^{18, 19} d'un repliement de chaîne du groupe n-propyle pour former un pseudo-cycle. Ce phénomène a pour conséquence de rendre le système plus rigide, d'où l'augmentation du facteur hyperconjugatif.

Une dernière remarque concerne l'effet isotopique mesuré pour 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. Sa contribution à l'effet isotopique devrait dans ce cas être faible. Afin de vérifier cette idée, nous avons mesuré les vitesses de décomposition des combinaisons bisulfite de la méthylbenzylcétone, de son homologue pentadeutéérié et d'un composé deutérié surtout sur le méthyle. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4, dans lequel nous avons indiqué les constantes de vitesse et la teneur en deutérium sur les deux carbones en α du carbonyle.

TABLEAU 4. CONTRIBUTIONS COMPARÉES DU GROUPE MÉTHYLE ET DU GROUPE MÉTHYLÈNE À L'EFFET ISOTOPIQUE DE LA MÉTHYLBENZYLÉTONE

% D de $-\text{CH}_2-$	% D de $-\text{CH}_3$	$10^3 \times k_d \text{ sec}^{-1}$
0	0	3.39
10	80	3.03
85	98	2.98

% D mesuré par RMN avec une précision de $\pm 5\%$

A partir de ces valeurs, il est possible de calculer les contributions respectives, des protons de chaque groupe, à l'hyperconjugaison avec le carbonyle.

On trouve $\Delta\Delta G^\ddagger/n \simeq 20$ calories pour $-\text{CH}_3$
 et $\Delta\Delta G^\ddagger/n \simeq 0$ calorie pour $-\text{CH}_2-$

Ces valeurs ne sont qu'approchées à cause de l'incertitude sur la teneur en deutérium, mais suffisamment distinctes pour que nous puissions penser qu'elles confirment notre idée première.

CONCLUSION

Il est intéressant de souligner que les hypothèses émises dans le cas de l'addition de BH_4^- , concernant les divers facteurs qui interviennent dans les effets isotopiques et qui dépendent de la position de l'état de transition, sont tout à fait satisfaisantes puisqu'elles nous ont permis d'expliquer aussi les résultats obtenus avec l'ion sulfite.

La valeur des effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium dans la réaction d'addition de l'ion sulfite sur des cétones et dans la réaction inverse nous a donc permis de confirmer et de préciser les facteurs qui en sont à l'origine, et de mettre en évidence le rôle important joué par le nucléophile dans le processus réactionnel.

Comme dans le cas de l'addition de BH_4^- , le facteur essentiel qui est à l'origine de l'effet isotopique est le facteur hyperconjugatif. Mais avec SO_3^- sa prépondérance est telle qu'il est possible d'en faire une mesure presque sélectivement et d'en réaliser une étude semi-quantitative.

L'hyperconjugaison est un facteur stabilisant dans la cétone, qui intervient pour une grande part dans la réactivité. Son importance a été le plus souvent sous-estimée voire même ignorée totalement. Or, si l'on suppose que la différence de polarisabilité transverse des liaisons C—H et C—D est de l'ordre de 1 à 2%, cela conduirait à trouver pour la stabilisation de la cétone par hyperconjugaison une énergie $\Delta G = 50$ à $100 \Delta\Delta G^\ddagger$, soit pour la cyclohexanone une valeur de 5 à 10 kcal/mole. L'importance du facteur hyperconjugatif est donc loin d'être négligeable. Son effet dépend cependant du nucléophile utilisé. En effet, ce travail nous a amené à la conclusion que la structure de l'état de transition peut selon le nucléophile être plus ou moins semblable à l'état initial ou à l'état final; le facteur hyperconjugatif intervient davantage sur la réactivité lorsque l'état de transition est atteint plus tardivement sur le chemin réactionnel.

Connaître avec précision, la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel est un idéal que l'on ne peut penser atteindre pour le moment; dans un article précédent, nous avons montré comment, par l'utilisation de modèles judicieusement choisis, on pouvait arriver à cerner la vérité d'un peu plus près.⁹ Nous donnons en appendice une méthode très approximative de calcul de la position de l'état de transition, dont les résultats corroborent les observations précédentes.

Toutefois, l'hyperconjugaison n'est pas le seul facteur de réactivité; et s'il nous paraît un peu mieux connu à la suite de ce travail, nous ne disposons que d'éléments dispersés sur l'intervention des effets stériques en particulier des effets stériques d'approche, à courte distance ou à longue distance. De tels effets dépendent également et de la géométrie du nucléophile et de la structure de l'état de transition. Pour cette

raison, il nous semble prématuré de comparer entre elles les constantes de vitesse que nous avons mesurées.

Actuellement des études sont en cours dans notre laboratoire pour préciser la nature et le mode d'intervention des effets stériques.

APPENDICE

Il est généralement difficile de préciser la position de l'état de transition sur le chemin réactionnel. Il nous semble intéressant de montrer comment à partir des effets isotopiques observés pour la cyclohexanone on peut se faire une opinion sur ce point particulier. Le calcul que nous allons faire n'est bien sûr qu'une évaluation grossière. Elle confirme malgré tout nos hypothèses sur la structure de l'état de transition. La cyclohexanone est un bon modèle pour faire ce calcul parce que, dans le produit d'addition, il n'y a pas d'interactions stériques donc pas de différence de stabilité entre produit hydrogéné et produit deutérié. Si on représente sur un diagramme les variations d'énergie, on voit que la différence de stabilité n'est due qu'à la différence de stabilisation par hyperconjugaison (Fig. 2).

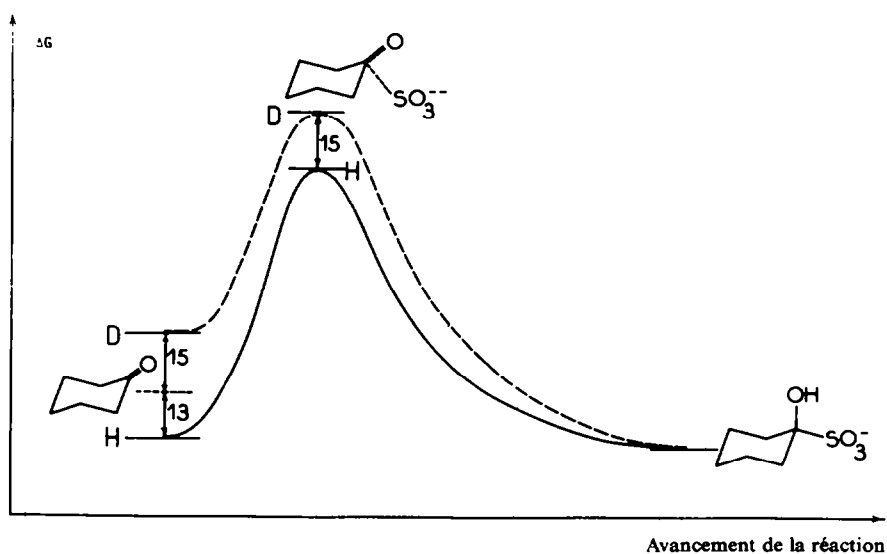


FIG 2

D'après les valeurs de $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_r$ et $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_d$ mesurées il apparaît que la perte de stabilisation par hyperconjugaison est de $(13 \times 100)/(13 + 15) = 45\%$ quand on passe de l'état initial à l'état de transition (Fig 2). Or, le recouvrement orbital est proportionnel au carré du cosinus de l'angle des deux orbitales.³⁹ Nous allons essayer de mesurer de façon semi-quantitative la variation des angles entre état initial et état final.

Nous ferons deux hypothèses simplificatives :

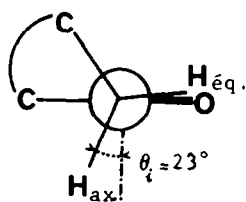
Nous supposons que seuls les hydrogènes axiaux en α interviennent pour stabiliser la cétone par recouvrement orbital (ceci est une approximation justifiée

puisque l'angle de la liaison C—H_{ax} avec l'orbitale p du carbonyle est de 23° seulement tandis que celui de la liaison C—H_{eq} est de 86°).

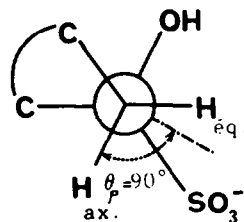
Nous supposons aussi que la perte de stabilisation est uniquement due à une modification d'angle (ceci n'est évidemment pas exact; cette perte est aussi provoquée par la diminution du caractère sp² du carbone central. Cependant, en procédant ainsi, nous nous plaçons dans le cas le plus défavorable).

Entre l'état initial et l'état final, l'angle de C—H_{ax} et de la perpendiculaire au plan du carbonyle varie de $\theta_i = 23^\circ$ à $\theta_p = 90^\circ$. Donc, $\cos^2\theta$ varie de $\cos^2\theta_i = 0.85$ à $\cos^2\theta_p = 0$.

On peut dire qu'entre l'état initial et l'état de transition $\cos^2\theta$ a diminué de 45%, d'où pour l'état de transition $\cos^2\theta_i = 0.47$ soit $\theta_i = 46^\circ$. Donc, dans l'état de transition la variation d'angle de la liaison C—O ne représente que $(46 - 23)/(90 - 23) =$



état initial



état final

35% de la variation totale. Ce mode de calcul conduit inévitablement à une valeur trop élevée. Il est probable que les variations d'angle sont inférieures à 25–30% de la variation totale. C'est en ce sens que l'on peut dire que l'état de transition ressemble à l'état initial: on y retrouve, à peine modifiée, la structure de la cétone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Obtention des produits

Synthèse des cétones. La plupart des cétones étudiées sont des produits commerciaux. Nous n'avons préparé que la diméthyl-4.4-cyclohexanone en effectuant une réaction de Birch sur la cétone conjuguée obtenue d'après méthode de Lukach et Eliel.⁴¹

Purification. Les cétones utilisées ont été distillées soigneusement sur une colonne à bande tournante, ou sublimées dans certains cas.

Deutération. Nous avons utilisé soit une méthode par échange direct selon le procédé de Streitwieser⁴² modifié par Lown,⁴³ soit la deutération du sel d'énamionium d'après Schaefer et Weinberg.⁴⁴

La première méthode nécessite cinq ou six échanges. Elle conduit à des cétones bien deutérées, mais le rendement aussi bien en eau lourde qu'en cétone est assez mauvais.

La deutération du sel d'énamionium a été réalisée chaque fois que l'énamine de la cétone se prépare avec un bon rendement. Nous avons amélioré la méthode de la littérature en effectuant un échange continu.

L'énamine de la cétone est préparée en portant à reflux une solution benzénique contenant 0.2 mole de cétone pour 0.25 mole de morpholine ou de pipéridine et 0.5 g d'acide paratoluènesulfonique. Le ballon est muni d'un séparateur d'eau. Lorsqu'il ne se forme plus d'eau, on ajoute le plus lentement possible ($\approx 2 \text{ cm}^3/\text{h}$) de l'eau lourde à 99.7% de deutérium.

Cette eau s'échange avec le sel d'énamionium en solution dans le benzène et comme le reflux est maintenu, elle est entrainée vers le séparateur d'eau. En procédant ainsi, on réalise un échange deutérium-hydrogène rapide et continu. L'eau lourde récupérée peut être dosée au fur et à mesure de sa séparation, lorsque sa teneur devient supérieure à 99% on arrête l'échange.

Après avoir chassé le benzène, le sel d'énamionium restant est hydrogéné lentement sous agitation à 0° par un mélange "SOCl₂ + D₂O". La cétone deutérée est extraite au pentane et purifiée.

L'intérêt de cette méthode est d'être simple et rapide, d'avoir un meilleur rendement par rapport à l'eau lourde utilisée.

Deutération sélective de la méthylbenzylcétone. Afin d'obtenir un produit surtout deutéré sur le méthyle, nous avons joué sur les vitesses d'échange différentes des deux types de protons.⁴⁵ Un gramme de cétone d_3 a été mis en solution dans un mélange eau/dioxanne 50/50 en milieu acide.

L'échange a été suivi en étudiant le spectre RMN de la 2-4-DNP recristallisée préparée sur une aliquote du mélange réactionnel. L'échange a été arrêté lorsqu'il ne restait plus que 10% de deutérium sur le méthylène et 80% sur le méthyle.

Le pourcentage de deutérium a été déterminé par étude des spectres RMN de la cétone ou de son oxime. Pour la plupart des cétones que nous avons étudiées, le pourcentage de deutérium était supérieur à 98-99% (il y avait disparition complète du signal correspondant aux protons en α).

Nous avons contrôlé que dans les conditions cinétiques utilisées le temps de demi-vie de la réaction d'échange était très grand devant celui de la réaction étudiée.

Préparation des combinaisons bisulfiteques. Elles ont été obtenues par action sur la cétone d'une solution saturée de métabisulfite de sodium RP dans un mélange eau/alcool 60/40. Le mélange est agité violemment. Après un léger échauffement du milieu, la combinaison bisulfiteque précipite. Le précipité peut être recristallisé dans un mélange eau/méthanol 40/60 ou simplement lavé abondamment à l'alcool puis à l'éther pour éliminer toute trace de cétone libre. Dans ce dernier cas, il peut rester des traces de sulfite acide de sodium qui ne gêne pas d'ailleurs pour les mesures. Quel que soit le procédé utilisé nous avons remarqué que le produit obtenu contient toujours de 5 à 15% d'eau, et ce, de façon non stoechiométrique et non reproductible. Nous devons en tenir compte pour la détermination des constantes d'équilibre (pour avoir un échantillon homogène il est nécessaire de pulvériser finement les cristaux).

Mesures cinétiques

Réaction de décomposition. Le principe consiste à doser au fur et à mesure de sa formation l'ion sulfite. On ne mesure ainsi que la vitesse de décomposition, la réaction de retour étant rendue impossible. Les conditions opératoires et la méthode de traitement des données expérimentales ont été exposées dans un article précédent.¹⁷

La variation du volume d'iode consommé en fonction du temps peut se mettre sous la forme

$$v = v_{\infty} + (v_0 - v_{\infty}) e^{-kt}$$

Un lissage de l'exponentielle basé sur la méthode des moindres carrés⁴⁶ permet de déterminer k , v_0 et v_{∞} .

A condition de prendre comme origine des temps l'instant où le produit est dissous dans le tampon, v_0 correspond à la quantité de sulfite libre contenu dans l'échantillon et $(v_{\infty} - v_0)$ à la quantité de combinaison bisulfiteque.

A partir de $(v_{\infty} - v_0)$ il est donc possible de déterminer la teneur du produit en combinaison bisulfiteque (cette grandeur est nécessaire pour le calcul des constantes d'équilibre).

Constantes d'équilibre de dissociation. La détermination précise des constantes d'équilibre de dissociation ne peut être obtenue par une méthode directe qui consisterait à doser la quantité d'ion sulfite libéré, présente dans une solution équilibrée de combinaison bisulfiteque. En effet, l'équilibre se déplace rapidement au cours du dosage et il est très difficile d'apprécier le point équivalent à mieux que 5%. De plus, lors de la mise en équilibre, une quantité faible, mais non négligeable, de sulfite libéré est oxydée, malgré toutes les précautions, par l'oxygène dissout dans l'eau. Il est impossible de tenir compte de ce phénomène en utilisant une méthode basée sur la détermination de la concentration d'un seul constituant à l'équilibre.

Une bonne précision nous étant nécessaire pour déterminer l'effet isotopique sur la constante d'équilibre, nous avons mis au point la méthode que nous allons décrire.

Une solution tamponnée à pH = 4.000, 0.01 à 0.02 M en combinaison bisulfiteque est mise à équilibrer à 25°C (une mesure préalable permet de déterminer approximativement la constante d'équilibre. Connaissant cette valeur, et celle de la constante de vitesse de décomposition, il est possible de déterminer par le calcul, le temps de demi-vie pour atteindre l'équilibre. Les solutions mises à équilibrer étaient donc abandonnées au moins 10 fois le temps de demi-vie ainsi calculé).

Ayant déterminé d'après les résultats des cinétiques de décomposition la pureté de l'échantillon, on connaît exactement la concentration introduite au départ.

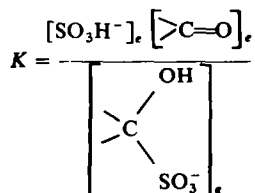
Lorsque l'équilibre est atteint, on pipette 25 ml de la solution dans un récipient lui aussi thermostaté à 25°C. On ajoute une goutte de thiodène, et au temps $t = 0$ on ajoute très rapidement un volume v_1 d'iode

suffisant pour qu'il y en ait un léger excès après avoir oxydé tout le sulfite présent à l'équilibre. On note le temps t_1 auquel le volume v_1 a été consommé et on ajoute à nouveau de l'iode jusqu'au volume v_2 , etc. . . Après avoir, en un temps très court considéré comme nul, oxydé le sulfite présent à l'équilibre, on effectue ainsi une cinétique d'hydrolyse du produit d'addition non dissocié à l'équilibre.

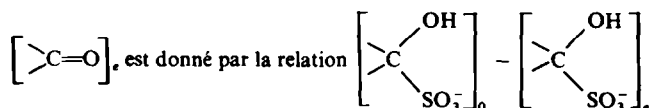
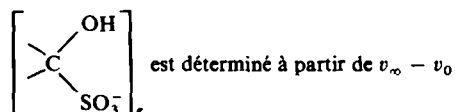
On enregistre donc des points (v_t, t_t) qui appartiennent à une exponentielle de la forme $v = \alpha + \beta e^{-kt}$. $\alpha = v_\infty$, $\beta = v_\infty - v_0$ et k est la constante d'hydrolyse déjà connue. Le lissage de l'expression $v = f(t)$ par la méthode des moindres carrés permet donc de calculer v_∞ et v_0 .

v_0 correspond au volume d'iode consommé au temps zéro. Donc, v_0 est proportionnel à la concentration en sulfite à l'équilibre.

$v_\infty - v_0$ correspond au volume d'iode nécessaire pour doser le sulfite qui se forme après le temps zéro. $v_\infty - v_0$ est donc proportionnel à la concentration en combinaison bisulfite à l'équilibre. Enfin, connaissant la concentration globale initiale il est facile par différence de déterminer la concentration en cétone à l'équilibre



$[\text{SO}_3\text{H}^-]_e$ est déterminé à partir de v_0



Précision des mesures. Pour chaque produit étudié et pour son homologue deutérié, nous avons mesuré au moins trois fois la constante de vitesse de décomposition et la constante d'équilibre de dissociation.

La précision sur la valeur de k_d est toujours meilleure que 0.5% et celle sur la teneur de l'échantillon, meilleure que 0.7%.

La précision sur K dépend surtout du pourcentage de dissociation du produit à l'équilibre. Lorsque ce pourcentage est inférieur à 90% en solution ≈ 0.02 M, cette méthode nous a donné une reproductibilité meilleure que 1%. Cette précision très bonne pour une constante d'équilibre tient beaucoup au fait que sa détermination ne repose pas sur une seule mesure, mais sur le lissage d'une courbe définie par un grand nombre de points.

Dans le cas particulier du norcamphre dont la dissociation à l'équilibre est très grande, il ne reste plus assez de combinaison bisulfite pour effectuer une cinétique après équilibration. Nous avons du modifier la méthode en ajoutant dans le milieu une quantité connue de norcamphre pour limiter la dissociation.

Résultats expérimentaux

Nous reportons ici l'ensemble de nos résultats expérimentaux. Toutes les mesures ont été effectuées à 25°00 et, sauf indication à pH = 4.000. Pour chaque cétone, nous indiquons la teneur en deutérium de l'échantillon utilisé.

Acétone: %D = 100

k_d^H :	12.88	12.91	12.90	12.86	12.89	$\bar{m} = 12.89$
k_d^D :	10.88	10.94	10.88			$\bar{m} = 10.90$
K^H :	45.2	45.9	45.7	45.8		$\bar{m} = 45.5$
K^D :	35.6	35.1	35.2			$\bar{m} = 35.3$

Méthyléthylcétone % D = 98.5

k_d^H :	24.20	24.48	24.47	24.46	\bar{m} = 24.40
k_d^D :	21.30	21.24	21.24	21.22	\bar{m} = 21.25
K^H :	197.9	195.7	197.0		\bar{m} = 1.97
K^D :	156.3	154.6	157.4		\bar{m} = 156

Méthyl-n-propylcétone % D = 98.5

k_d^H :	29.01	29.23	29.21	29.33	29.32	29.42	28.87	\bar{m} = 29.20
k_d^D :	25.87	25.91	25.76	25.77				\bar{m} = 29.31
K^H :	326	332	340	334				\bar{m} = 333
K^D :	273	264	266	262				\bar{m} = 267

Diéthylcétone % D = 95

k_d^H :	72.3	72.8	72.3	\bar{m} = 72.4
k_d^D :	67.8	64.8	64.7	\bar{m} = 64.5
K^H :	1959	1948	1973	\bar{m} = 1960
K^D :	1553	1486	1526	\bar{m} = 1525

Méthylbenzylcétone: % D: —CH₂— = 85 et —CH₃ = 98

k_d^H :	34.0	33.8	33.86	\bar{m} = 33.9
k_d^D :	29.6	29.5	30.3	\bar{m} = 29.8
K^H :	1466	1416	1440	\bar{m} = 1440
K^D :	1150	1095	1145	\bar{m} = 1147

Cyclopentanone: % D = 95

k_d^H :	3.36	3.21	3.34	3.36	\bar{m} = 3.35
k_d^D :	2.84	2.83	2.83	2.84	\bar{m} = 2.84
K^H :	73.1	73.5	73.8		\bar{m} = 73.5
K^D :	50.9	50.6	50.8		\bar{m} = 50.8

Cyclohexanone: % D = 91

pH = 4.000	k_d^H :	4.314	4.318	4.348	\bar{m} = 4.33
	k_d^D :	3.978	3.914	3.981	\bar{m} = 3.96
	k^H :	6.37	6.15	6.10	\bar{m} = 6.21
	k^D :	5.30	5.21	5.28	\bar{m} = 5.26
pH = 4.460	k_d^H :	12.76	12.67	12.71	\bar{m} = 12.71
	k_d^D :	11.56	11.39	11.63	\bar{m} = 11.53

Cycloheptanone: % D = 90

k_d^H :	47.23	46.85	46.74	46.89	\bar{m} = 46.93		
k_d^D :	42.77	43.28	42.76	43.40	43.93	\bar{m} = 43.22	
K^H :	800	768	792	770	800	810	\bar{m} = 805
K^D :	670	672	660				\bar{m} = 667

Norcamphre: % D = 100

k_d^H :	19.43	19.89	19.55	19.84	\bar{m} = 19.67
k_d^D :	18.00	18.32	18.10	18.22	\bar{m} = 18.15
K^H :	924	943	926		\bar{m} = 931
K^D :	790	815	811		\bar{m} = 805

Diméthyl-4.4-cyclohexanone: % D = 100

k_d^H :	3.058	3.076	3.098	\bar{m} = 3.08
k_d^D :	2.807	2.750	2.750	\bar{m} = 2.77
K^H :	4.30	4.29	4.23	\bar{m} = 4.27

Tertiobutyl-4-cyclohexanone: % D = 100



pH = 4.00	k_d^H :	2.440	2.461	2.457	2.462	2.449	\bar{m} = 2.454			
	k_d^D :	2.332	2.346	2.300	2.361	2.340	\bar{m} = 2.336			
pH = 4.460	k_d^H :	7.35	7.38	7.27	7.30	7.29	7.34	7.30	7.39	\bar{m} = 7.33
	k_d^D :	7.01	7.00	6.96	6.97	6.99	6.99	6.97	7.06	\bar{m} = 7.00



pH = 4.460

 k_a^H : 68.8 73.5 76.0 74.1 66.1 68.5 74.0 $\bar{m} = 72$
 k_a^D : 72.2 64.4 68.0 62.7 60.0 71.6 66.8 73.8 $\bar{m} = 66$

REFERENCES

- ¹ W. P. Jencks: *Mechanism and catalysis of simple carbonyl group reactions*, dans *Progress in Physical Organic Chemistry*, vol. 2. Edité par S. G. Cohen, A. Streitwieser et R. W. Taft, Interscience publishers, New York, 63 (1964)
- ² W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, N.Y. (1969)
- ³ P. Geneste et G. Lamaty, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 669 (1968); P. Geneste, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Montpellier (1967)
- ⁴ G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* 5293 (1967)
- ⁵ T. D. Stewart et L. H. Donnelly, *J. Am. Chem. Soc.* 54, 2333, 3355, 3559 (1932)
- ⁶ D. A. Blackadder et Sir Cyril Hinshelwood, *J. Chem. Soc.* 2720, 2782 (1958)
- ⁷ C. N. Caughlan et H. V. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 1265 (1941)
- ⁸ R. L. Shriner et A. H. Land, *J. Org. Chem.* 6, 888 (1941)
- ⁹ P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* 5007 (1970)
- ¹⁰ P. Geneste, G. Lamaty, C. Moreau et J. P. Roque, *Ibid.* 5011 (1970)
- ¹¹ P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Ibid.* 5015 (1970)
- ¹² P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* (in Press)
- ¹³ J. E. Leffer et E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, J. Wiley, N.Y. (1963)
- ¹⁴ G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 334 (1955)
- ¹⁵ J. Jullien et G. Lamaty, *Tetrahedron Letters* 1023 (1964)
- ¹⁶ W. G. Dauben, G. J. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2579 (1956)
- ¹⁷ G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 88, 131 (1969)
- ¹⁸ P. Geneste, G. Lamaty et B. Vidal, *C.R. Acad. Sci. Paris* 266, 1387 (1968)
- ¹⁹ P. Geneste, G. Lamaty, B. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2027 (1969)
- ²⁰ H. C. Brown et K. Ichikawa, *Tetrahedron* 1, 221 (1957); H. C. Brown et J. Muzzio, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2811 (1966)
- ²¹ G. J. Karabatsos et N. Hsi, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2864 (1965)
- ²² C. Romers et J. E. G. Creutzberg, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 75, 331 (1956)
- ²³ S. S. Butcher et E. B. Wilson Jr, *J. Chem. Phys.* 40, 1671 (1964)
- ²⁴ R. J. Abraham et J. A. Pople, *Mol. Phys.* 3, 609 (1960)
- ²⁵ W. D. Cotterill et M. J. T. Robinson, *Tetrahedron Letters* 26, 1833 (1963)
- ²⁶ C. Clement, Thèse de Doctorat, Bordeaux (1965)
- ²⁷ L. S. Bartell et H. K. Higginbotham, *J. Chem. Phys.* 42, 851 (1965); L. S. Bartell, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3567 (1961); L. S. Bartell, *Tetrahedron* 17, 177 (1962)
- ²⁸ J. Dale, *Ibid.* 22, 3372 (1966)
- ²⁹ J. R. Durig, S. M. Craven et J. Bragin, *J. Chem. Phys.* 53, 38 (1970)
- ³⁰ L. Pedersen et K. Morokuma, *Ibid.* 46, 3941 (1967)
- ³¹ C. S. Ewig et D. A. Harris, *Ibid.* 52, 6268 (1970)
- ³² V. J. Shiner Jr, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2655 (1960)
- ³³ ^a V. J. Shiner et J. G. Jewett, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 945 (1964)
^b V. J. Shiner et J. G. Jewett, *Ibid.* 87, 1382 (1965)
- ³⁴ M. Hanack, *Conformation Theory* Ed. A. T. Blomquist, Academic Press, N.Y. (1965)
- ³⁵ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience publishers, N.Y. (1965)
- ³⁶ R. O. C. Norman, *Chem. in Brit.* 6, 66 (1970)
- ³⁷ P. Geneste et G. Lamaty, *Tetrahedron Letters* 4633 (1965)

- ³⁸ V. J. Shiner Jr et S. Cross, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3599 (1957)
- ³⁹ V. J. Shiner Jr, *Tetrahedron* **5**, 243 (1959)
- ⁴⁰ V. J. Shiner Jr, H. R. Mahler, R. H. Backer et R. R. Hiatt, *Ann. New York Acad. Sci.* **84**, 583 (1960)
- ⁴¹ E. L. Eliel et C. A. Lukach, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5986 (1957)
- ⁴² A. Streitwieser Jr, R. H. Jagow, R. C. Fahey et S. Suzuki, *Ibid.* **80**, 2326 (1958)
- ⁴³ K. W. Lown, *Can. J. Chem.* **43**, 3294 (1965)
- ⁴⁴ J. P. Schaefer et D. S. Weinberg, *Tetrahedron Letters* 1801 (1965)
- ⁴⁵ A. Roques, résultats non publiés
- ⁴⁶ W. E. Deming: *Statistical Adjustment of Data*, J. Wiley, N.Y. (1958)