

## CALCUL PAR LA METHODE PICOL DE L'ENERGIE INTERNE DE BICYCLO[2.2.1]HEPTANOLS EPIMERES

C. COULOMBEAU et A. RASSAT

(Laboratoire de Chimie Organique Physique, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, CEDEX n° 85 F-38, Grenoble-Gare, France)

(Received in France 12 October 1971; Received in the UK for publication 22 November 1971)

**Résumé**—La méthode PICOL a été utilisée pour calculer les enthalpies internes de six couples de bicyclo[2.2.1]heptanols épimères pour diverses conformations.

Les courbes de potentiel ainsi obtenues permettent de calculer des différences d'entropie entre épimères. Les valeurs  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta G$  de ces couples d'alcools, comparées aux valeurs expérimentales donnent un accord satisfaisant pour les alcools les plus encombrés.

Les résultats des différentes comparaisons sont discutés.

DANS un article précédent<sup>1</sup> nous avons calculé par la méthode PICOL les énergies internes de quatre  $\alpha$  cétoles isomères, et montré que les valeurs obtenues étaient comparables aux résultats expérimentaux de l'équilibration de ces composés. Nous rapportons maintenant les résultats de calculs faits par la méthode PICOL sur des couples de bicyclo[2.2.1]heptanols épimères dont les équilibres ont fait l'objet d'études antérieures.<sup>2-5</sup> Les calculs de perturbation sont faits jusqu'au troisième ordre.

Les alcools étudiés sont les norbornéols (1), les méthyl-1 norbornéols (2), les ( $\alpha$ )-fenchocamphorals (3), les bornéols (4), les fenchols (5) et les isofenchols (6).<sup>†</sup> Dans cette publication, nous examinerons les résultats obtenus sur des géométries données *a priori* (c'est-à-dire sans minimisation de l'énergie par rapport aux paramètres géométriques).<sup>6-8</sup>

*Remarques:* Il paraît important de signaler dès maintenant quelques difficultés propres à cette étude.

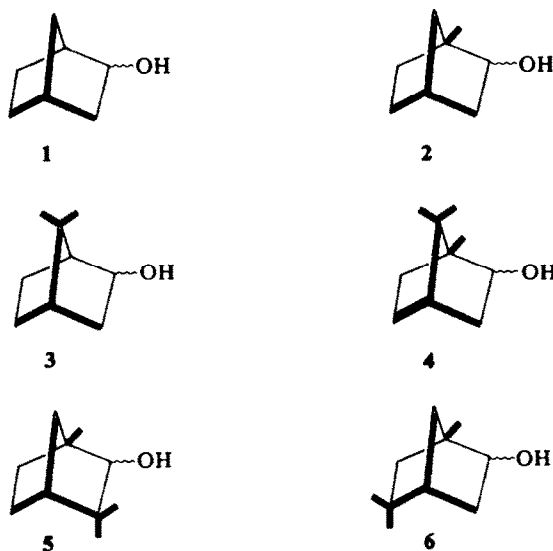
*Données expérimentales.* (a) L'enthalpie libre déterminée expérimentalement  $\Delta G_{\text{exp}}$  (que nous appelons enthalpie libre en solution) est la somme de l'enthalpie libre des molécules isolées (que nous appelons enthalpie libre interne  $\Delta G_{\text{gaz}}$ ) et de l'enthalpie libre de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$ .<sup>9, 10</sup> Ce dernier terme dépend du solvant, et nous n'avons pas d'estimation de sa valeur. Dans l'exemple précédemment étudié,<sup>1</sup> nous avons admis que la liaison hydrogène intramoléculaire limite le rôle du solvant et rend les différences de solvation négligeables. Pour les alcools étudiés ici, cette circonstance favorable n'existe vraisemblablement pas.

(b) Les méthodes expérimentales d'équilibration des alcools épimères considérés contiennent des imprécisions plus grandes que celles des  $\alpha$ -cétoles isomères précédents. Le système équilibré peut traduire l'équilibre entre alcoolates et non entre alcools libres.<sup>5, 11, 12</sup>

<sup>†</sup> Dans la suite de l'exposé, nous noterons *n* les composés *endo*, *x* les composés *exo*, par exemple: les norbornéols (1*n*) et (1*x*).

Les réactions ont été faites à une seule *température* pour certains couples d'épimères: on n'obtient qu'une valeur de la différence d'enthalpie libre et pas les différences d'enthalpie et d'entropie.

Les *solvants* sont parfois différents.



Enfin, il est possible que, dans certains cas, l'équilibre thermodynamique ne soit pas atteint en raison de la *décomposition* des alcools ou de réactions parasites.<sup>5</sup>

*Calculs.* Pour éviter, dans ce premier calcul, une minimisation de l'énergie par rapport aux paramètres géométriques, nous donnons aux différents alcools un squelette bicyclic rigide. Ce choix risque d'introduire plus d'erreurs que dans le cas des  $\alpha$ -cétoles où nous l'avons justifié par deux remarques:<sup>1</sup>

(a) la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire peut favoriser la rigidité du système en créant un cycle supplémentaire:

(b) les trois substituants méthyles peuvent créer des contraintes entre groupes non liés qui diminuent les modifications relatives de squelette entre épimères.

De même, pour les bicyclo[2.2.1]heptanols, nous pensons que les torsions induites par le substituant hydroxyle *endo* ou *exo* seront d'autant plus faibles que le squelette est plus substitué par des méthyles.\*

*Comparaison des valeurs expérimentales et calculées.* Les différences d'enthalpie libres calculées sont assimilées à  $\Delta G_{\text{gaz}}$ ; pour les comparer aux valeurs expérimentales  $\Delta G_{\text{exp}}$ , il faudrait connaître les énergies de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$ . Comme on ne possède pas d'évaluation de ces grandeurs, un cas favorable serait celui où la différence d'enthalpie libre de solvation est nulle, soit parce que les solvations sont faibles, soit parce que les deux isomères sont également solvatés. C'est en tenant compte de ces difficultés que nous examinerons les résultats des calculs.

\* Altona et Sundaralingam ont examiné les distorsions provoquées par les substituants des systèmes bicyclics.<sup>13</sup> Cependant, les exemples sont trop peu nombreux pour observer l'évolution des déformations en fonction du nombre (0, 1, 2 ou 3) et de la position des groupes méthyles.

*Choix des paramètres géométriques*

Dans la publication précédente, nous avons exposé en détail le procédé que nous avons utilisé pour construire la géométrie des  $\alpha$ -cétols dérivés de la camphoquinone.<sup>1</sup> Pour obtenir une géométrie des bicyclo[2.2.1]heptanols, nous avons repris les mêmes coordonnées pour les atomes du squelette bicyclique et du groupe hydroxyle; le carbonyle a été transformé en méthylène, les deux liaisons CH étant prises égales à 1 Å et l'angle de liaison HCH à 109°. Les erreurs ainsi introduites s'ajoutent aux imperfections du squelette qui avait été choisi arbitrairement et se compensent par différence. Cependant, nous avons vérifié que ces erreurs sont dans la limite des variations observées dans les données cristallographiques<sup>13</sup> comme nous l'avons déjà fait remarquer<sup>14</sup> où, pour des molécules identiques, les écarts atteignent 10° sur un angle et 0.15 Å sur une distance interatomique.<sup>21, 22</sup> Les groupes méthyles ont des carbones tétraédriques, des longueurs CH égales à 1 Å et des longueurs C—C à 1.54 Å. A la suite d'essais sur les  $\alpha$ -cétols,<sup>1</sup> nous plaçons les méthyles en position décalée.

Pour chaque alcool étudié, nous avons déterminé à l'aide des coordonnées et des transformations définies précédemment (E, F, M)<sup>1</sup> deux géométries, a et b, pour un même alcool.

On obtient deux valeurs différentes  $E_a$  et  $E_b$  de l'énergie des géométries a et b. Comme précédemment,<sup>1</sup> nous prendrons arbitrairement la valeur moyenne comme énergie calculée d'un isomère:  $E = E_a + E_b/2$ .

*Influence du choix de la géométrie.* Nous avons estimé l'influence de la géométrie, d'une part en prenant une autre géométrie pour le squelette de départ, et d'autre part en faisant varier la direction du substituant hydroxyle par rapport au squelette.

(a) Nous avons fait des calculs d'énergie des norbornéols I sur une géométrie (S) déduite de la structure parfaitement symétrique du norbornane déterminée par diffraction électronique;<sup>15</sup> elle est totalement indépendante de la géométrie asymétrique (A) que nous utilisons.

Sur le squelette obtenu à partir de (S), on place les groupes hydroxyles de la même façon que pour la géométrie (A).<sup>1</sup> Les valeurs des énergies minimales pour les deux géométries sont reportées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1

	$E$ (A), kcal/mole	$E$ (S), kcal/mole	$\Delta E$ (AS)
norbornéol <i>endo</i> (1n)	-48,739.754	-48,934.492	194.738
norbornéol <i>exo</i> (1x)	-48,738.580	-48,933.313	194.733
$\Delta E$ (nx)	1.174	1.179	0.005

La différence d'énergie est très grande pour un même isomère ayant la géométrie (A) ou (S) (environ 200 k. cal/mole). Mais nous avons remarqué la très grande sensibilité de la méthode PICOL au choix des paramètres géométriques: ainsi, une différence de 0.05 Å sur une longueur de liaison CH (de 1.00 à 1.05) entraîne une variation de 11 k. cal/mole. Or, les géométries (A) et (S) diffèrent en particulier par les longueurs des liaisons CH prises égales à 1.0 Å dans la géométrie (A) et 1.11 Å dans la géométrie (S). La différence  $\Delta E(AS)$  est ainsi explicable. Par contre, la comparaison des épimères

par l'une ou l'autre des structures donne les mêmes différences d'énergie (à 0.005 k cal/mole).

De même sur la géométrie (S) des norbornéols, nous avons fait varier de 5° en 5° la position du groupe hydroxyle dans le plan médiateur des liaisons C—C adjacentes : soit en gardant l'angle de liaison O—C—H constant ; soit en gardant les liaisons CO et CH symétriques par rapport au plan des trois carbones. Le minimum pour chaque isomère est bien obtenu pour les positions de l'hydroxyle correspondant à la géométrie initiale (S).

Dans ces conditions, puisque nous voulons seulement comparer les épimères *endo* et *exo*, nous opérerons de la façon suivante :

le squelette (A) est rigide et identique dans les douze alcools étudiés, les groupes méthyles, placés, sur les carbones 1, 3, 5 ou 7 du squelette, sont fixes, en position décalée ;

un seul paramètre est variable, l'angle dièdre  $\phi$  repérant la liaison OH par rapport au bicyclic. La valeur  $\phi = 0$  correspond à C<sub>2</sub>C<sub>3</sub> et OH antiparallèles ;  $\phi$  varie de 20° en 20°.

## RESULTATS

Nous avons tracé les courbes E qui représentent l'énergie calculée pour des rotamères de l'hydroxyle (Fig. 1). Nous trouvons que pour tous les alcools, c'est la valeur pour  $\phi = 0$  qui est la plus basse de toutes les valeurs calculées.

Pour tous les composés, on trouve la succession de minimums et maximums d'énergie correspondant aux positions décalées (0°, 120°, 240°) et éclipsées (60°, 180°, 300°) du groupe hydroxyle et des liaisons du carbone portant cette fonction. En outre, on décele des interactions entre groupes non liés :\* par exemple, l' $\alpha$  fenchocamphorol *exo* (3x) et l'isobornéol (4x) présentent un maximum d'énergie pour un angle  $\phi = 240^\circ$  correspondant à l'interaction de l'hydrogène de l'hydroxyle avec le méthyle sur le carbone 7 en position *syn*.

### Calcul des grandeurs thermodynamiques $\Delta H$ , $\Delta S$ , $\Delta G$

Comme nous l'avons fait antérieurement, nous identifions l'énergie interne calculée à l'enthalpie de la molécule gazeuse. Nous déduisons les différences d'entropie entre isomères, en supposant qu'il existe uniquement des différences d'entropies de mélange dues à l'existence de rotamères stables, et en supposant que ces conformères proviennent seulement de la rotation de l'hydroxyle.

Ils sont repérables dans les creux de potentiels des courbes  $E(\phi)$  ; seuls sont pris en considération les creux ayant une profondeur supérieure à 0.5 k cal/mole. †

Les entropies de mélange sont calculées à l'aide de la formule  $S_m = R \sum C_i \text{Log } 1/C_i$  (16), les concentrations  $C_i$  étant déterminées suivant une distribution de Boltzmann, à une température de 27°. Les résultats sont reportés dans le tableau 2.

### Analyse des résultats

Avec la géométrie choisie, dans tous les cas, la méthode PICOL indique que, en phase gazeuse, l'alcool *endo* est plus stable que l'alcool *exo*.

\* Une étude détaillée des interactions entre groupes non liés sera faite dans un prochain article.

† Pour tenir compte de l'énergie de vibration du point zéro, nous admettrons que, seuls, sont peuplés des creux de potentiel d'une profondeur supérieure à 0.5 k cal/mole (350 cm<sup>-1</sup>).

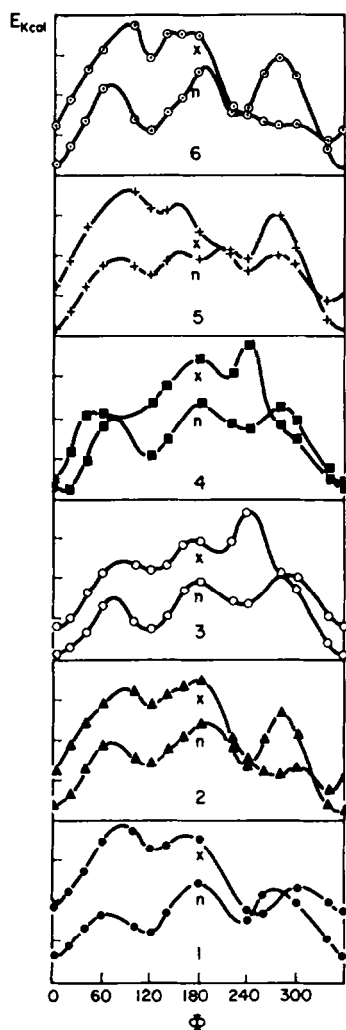


FIG 1. Représentation des courbes d'énergie  $E(\phi)$ . L'angle  $\phi$  varie de 0 à 360°. Les échelles d'énergie (1 kcal/division) sont :

- de -48739 à -48735 kcal pour les norbornéols (1n) et (1x)
- de -54172 à -54168 kcal pour les méthyl-1 norbornéols (2n) et (2x)
- de -59596.2 à -59592.2 kcal pour les  $\alpha$ -fenchocamphorols (3n) et (3x)
- de -65027 à -65023 kcal pour les bornéols (4n) et (4x)
- de -65033 à -65029 kcal pour les fenchols (5n) et (5x)
- de -65052 à -65048 kcal pour les isofenchols (6n) et (6x)

TABLEAU 2

Composé	H calc.	$\Delta H_{\text{cal}}$	$S_{\text{cal}}$	$\Delta S_{\text{cal}}$	$\Delta G$ 25°C calc exp	$\Delta G$ 170°C calc. exp		
norbornéol	<b>1n</b>	-48,739-754	1-174	1-70	+1-28	-1-10	+1-33	-0-97
	<b>1x</b>	-48,738-580		1-35				
méthyl-1 norbornéol	<b>2n</b>	-54,171-348	0-758	1-52	+1-19		+1-40	-0-36
	<b>2x</b>	-54,170-590		0-09				
$\alpha$ -fenchocamphorol	<b>3n</b>	-59,596,186	0-922	1-65	+1-42		+1-65	0
	<b>3x</b>	-59,594-264		0				
bornéol	<b>4n</b>	-65,026-888	0-464	0-94	+0-72	+0-73	+0-84	+0-61
isobornéol	<b>4x</b>	-65,026-424		0-09				
fenchol ( $\alpha$ )	<b>5n</b>	-65,032-971	0-674	0	+0-67		+0-67	+0-81
fenchol ( $\beta$ )	<b>5x</b>	-65,032-297		0				
isofenchol ( $\beta$ )	<b>6n</b>	-65,051-559	0-614	1-414	+0-96		+1-12	0
isofenchol ( $\alpha$ )	<b>6x</b>	-65,050,945		0-268				

Pour comparer les couples d'épimères, nous rappellerons que l'enthalpie libre calculée correspond à l'enthalpie libre de la molécule isolée, à l'état gazeux, que l'enthalpie libre expérimentale est celle de la même molécule en solution, et que pour comparer ces nombres, il faudrait faire intervenir l'enthalpie libre de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$ . Nous comparerons cependant les valeurs expérimentales et calculées sans connaître ces valeurs  $\Delta G_{\text{solv}}$ .

Pour deux couples de composés les  $\alpha$ -fenchocamphorols (3) et les isofenchols, (6) nous ne pouvons faire qu'une comparaison qualitative puisqu'il n'existe pas de valeurs expérimentales des différences d'énergie libre, mais seulement des mesures d'association des alcools :<sup>17, 18</sup> un accord entre valeur calculée et valeur estimée de  $\Delta G$  est possible pour les  $\alpha$  fenchocamphorols (l'alcool *endo* apparaît expérimentalement plus dégagé et par le calcul plus stable que l'alcool *exo*), mais certainement impossible pour les isofenchols (l'alcool *endo* semble expérimentalement plus encombré mais par le calcul plus stable que l'alcool *exo*).

Une comparaison quantitative peut se faire sur les quatre autres exemples : Deux couples d'alcools, les bornéols (4) et les fenchols (5) ont des valeurs expérimentales de  $\Delta G$  voisines de celles calculées. Par contre, pour les norbornéols (1) et les méthyl-1 norbornéols (2) les valeurs expérimentales et calculées sont différentes et même de signe contraire.

### Interpretation

La divergence des résultats peut avoir diverses origines :

(a) Une première possibilité est que la méthode utilisée (PICOL avec la paramétrisation CNDO) n'est pas assez précise pour calculer les différences d'énergie entre isomères. Cependant, les résultats satisfaisants observés sur les cétols ou dans le cas présent sur certains alcools nous feront examiner d'autres possibilités.

(b) Des erreurs peuvent s'introduire dans le calcul de l'énergie par un mauvais choix de la géométrie des composés. Nous avons remarqué que les résultats expérimentaux et calculés étaient en accord pour les molécules encombrées. Les  $\alpha$ -cétols,<sup>1</sup>

les fenchols et les bornéols sont des systèmes bicycliques tri-méthylés. On peut interpréter les résultats en supposant que les substituants créent des déformations du squelette, mais que les distorsions entre épimères sont faibles en raison de l'encombrement dû aux groupes méthyles. Les modifications du système bicyclique pour les composés non méthylés dépendent alors vraisemblablement de la position du groupe hydroxyle et sont différentes d'un isomère à l'autre.<sup>13</sup> Nous envisageons de calculer ces énergies par la méthode PICOL sur des géométries minimisées par une méthode empirique qui tiendrait compte de ces déformations.<sup>19, 20</sup>

(c) Il est enfin possible que la méthode utilisée soit correcte pour calculer  $\Delta G_{\text{gaz}}$ ; dans ce cas, on peut attribuer les différences entre  $\Delta G$  calculé et  $\Delta G$  expérimental à l'influence de la solvation. En effet, la solvation des divers alcools peut être estimée à partir des mesures de RMN et de cryoscopie.<sup>15, 16</sup> On observe qu'effectivement, l'accord entre  $\Delta G_{\text{gaz}}$  calculé et  $\Delta G$  expérimental est plus satisfaisant\* pour les alcools peu associés (donc peu solvatables), bornéols (4), fenchols (5), et aussi sans doute  $\alpha$ -fenchocamphorols (3) que pour les alcools plus associés (donc plus solvatables) norbornéols (1), méthyl-1 norbornéols(2) et aussi sans doute isofenchols (6).

Cette dernière hypothèse nous paraît actuellement plus vraisemblable.

#### CONCLUSION

Ce travail montre la limitation de l'emploi d'une méthode de calcul pour l'évaluation des enthalpies libres.

Toute comparaison entre calcul et expérience nécessite bien évidemment la connaissance de tous les facteurs intervenant dans les termes comparés, et nous pensons que l'exemple particulier de ces alcools montre que la comparaison des stabilités relatives n'est pas possible sans tenir compte du rôle du solvant.

Pour les couples d'épimères peu solvatés, on aurait donc un bon accord parce que des différences d'enthalpie libre de solvation faibles sont négligeables alors que pour les alcools plus solvatés, les enthalpies libres de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$  peuvent être plus importantes, et non négligeables devant  $\Delta G_{\text{gaz}}$ .

Cependant, à notre avis, les premiers résultats obtenus montrent que la méthode PICOL est apte à calculer des valeurs de différences d'enthalpie libre en accord avec les valeurs expérimentales, dans le cas où le rôle de la solvation peut être négligé.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> C. Coulombeau et A. Rassat, *Tetrahedron* **28**, 751 (1972)
- <sup>2</sup> W. von E. Doering et T. C. Aschner, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 838 (1949); **75**, 393 (1953)
- <sup>3</sup> C. F. Wilcox, M. Sexton et M. F. Wilcox, *J. Org. Chem.* **28**, 1079 (1963)
- <sup>4</sup> C. H. De Puy et P. R. Story, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 627 (1969)
- <sup>5</sup> A. Coulombeau et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim.* 3388 (1965); 4393 (1970)
- <sup>6</sup> J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4537 (1961); **84**, 3355 (1964); **86**, 4854 (1964)
- <sup>7</sup> K. B. Wiberg, *Ibid.* **87**, 1070 (1965)
- <sup>8</sup> N. C. Cohen, *Tetrahedron* **27**, 789 (1971)
- <sup>9</sup> P. R. Wells, *Linear Free Energy Relationship*, p. 57. Academic Press Ltd, Londres (1968)
- <sup>10</sup> E. L. Eliel et E. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5487 (1969)
- <sup>11</sup> C. Ouannes, *Thèse*, Paris, p. 31 (1964)

\* Comme il l'était aussi pour les cétols du camphre.<sup>1</sup>

- <sup>12</sup> E. L. Eliel et M. N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1367 (1960)  
<sup>13</sup> C. Altona et M. Sundaralingam, *Ibid.* **92**, 1995 (1970)  
<sup>14</sup> C. Coulombeau et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. France*, 516 (1971)  
<sup>15</sup> J. F. Chiang, C. F. Wilcox et S. H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3149 (1968)  
<sup>16</sup> S. W. Benson, *Thermochemical Kinetics, Methods for the Estimation of Thermochemical Data and Rate Parameters*, p. 39. John Wiley and Sons Inc., New York (1968)  
<sup>17</sup> G. Kommpa et S. Beckmann, *Ann.* **522**, 137 (1936); S. Beckmann et R. Mezger, *Chem. Ber.* **90**, 1564 (1957)  
<sup>18</sup> R. J. Ouelette, G. E. Booth et K. Liptak, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3436 (1965)  
<sup>19</sup> C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France* 3601 (1965)  
<sup>20</sup> J. C. Espie, A. M. Giroud et A. Rassat, *Ibid.* 809 (1967)  
<sup>21</sup> J. A. Wunderlich, *Acta Cryst.* **23**, 846 (1967)  
<sup>22</sup> S. M. Johnson, I. C. Paul, K. L. Rinehart Jr, et R. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 136 (1968)

## APPENDICE

(1) Calcul des valeurs moyennes de l'énergie minimale  $E = (E_a + E_b)/2$ .  $E_a$  et  $E_b$  sont les énergies minimales obtenus pour les géométries a et b (voir texte). (Kcal/mole).

		$E_a$	$E_b$	$E$
norbornéol	1n	-48,740-367	-48,739-141	-48,739-754
	1x	-48,739-258	-48,737-902	-48,738-580
méthyl-1 norbornéol	2n	-54,171-876	-54,170-820	-54,171-348
	2x	-54,171-431	-54,169-749	-54,170-590
$\alpha$ -fencho-camphorol	3n	-59,596-626	-59,595-746	-59,596-186
	3x	-59,595-962	-59,594-566	-59,595-204
bornéol	4n	-65,027-180	-65,026-594	-65,026-888
	4x	-65,026-945	-65,025-903	-65,026-424
fenchol	5n	-65,033-454	-65,032-488	-65,032-971
	5x	-65,032-750	-65,031-844	-65,032-297

(2) Calcul des entropies de mélange.

		nombre de rotamères	$\Delta H$ entre rotamères		Concentration relative, %			$S_m$	$\Delta S_m$
norbornéol	n	3	0.65	0.9	64	22	14	1.78	0.42
	x	2		0.15		56	44	1.36	
méthyl-1 norbornéol	n	3	1.1	1.1	76	12	12	1.44	1.17
	x	2		2.1		97	3	0.27	
$\alpha$ -fenchocamphorol	n	3	0.6	1.2	66.5	24.5	9	1.65	1.65
	x	1		0		100		0	
bornéol	n	2		0.9		82	18	0.94	0.81
	x	2		2.6		98.7	1.3	0.13	
fenchol	n	1		0		100		0	0
	x	1		0		100		0	
isofenchol	n	3	1.0	1.4	78	14	8	1.41	1.14
	x	2		1.2		97	3	0.27	