

SUR UN EFFET DE SOLVANT INHABITUEL SUR UNE REACTION DE MENSCHUTKIN INTRAMOLECULAIRE

S. SICSIC

C.N.R.S., Groupe de Recherche N° 12, 2 rue Henry Dunant, 94—Thiais, France

(Received in France 19 June 1973; Received in the UK for publication 10 September 1973)

Résumé—L'influence de la solvataion sur la vitesse d'une réaction de quaternisation intramoléculaire peut être différente de celle déjà observée sur une réaction de même type mais intermoléculaire. Dans la réaction intermoléculaire l'état de transition partiellement chargé est plus stabilisé que l'état initial non chargé lorsqu'on augmente la polarité du solvant aprotique. Par contre dans la réaction intramoléculaire, la conformation des différents états (initial et transition) joue un rôle important: ainsi de par sa géométrie, une conformation de l'état initial non chargé peut être plus stabilisé que l'état de transition partiellement chargé lorsqu'on augmente la polarité du solvant aprotique. Une interprétation également basée sur les conformations explique, que dans un cas et par rapport à CH₃CN, le méthanol accélère la réaction intramoléculaire, alors que l'inverse est toujours observé dans la réaction intermoléculaire.

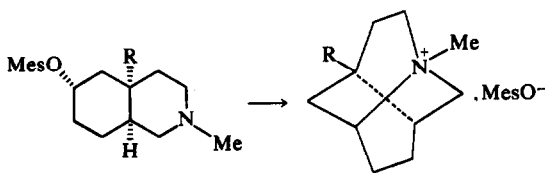
Abstract—The influence of solvation on the reaction rate of an intramolecular quaternisation, may be different from the rate observed for an intermolecular reaction of the same type. In the intermolecular reaction, if the polarity of an aprotic solvent increases, the partially charged transition state is more stable than the initial state. In the contrary, for an intramolecular reaction the conformation of the different states (initial and transition) plays an important role. So that, if the polarity of an aprotic solvent increases, one conformation of the uncharged initial state may be, by its geometry more stable than the partially charged transition state. An interpretation based on the conformation, explains why in one case and in comparison with CH₃CN, methanol accelerates the intramolecular reaction whereas the contrary is always observed for an intermolecular one.

La réaction de quaternisation d'amines tertiaires (réaction de Menschutkin¹) a été beaucoup étudiée, et de nombreux travaux²⁻⁶ ont montré que la réaction est accélérée lorsque la polarité de solvants aprotiques augmente, alors qu'elle est ralentie par des solvants protiques de forte polarité.*

Les solvants aprotiques polaires stabilisent beaucoup plus l'état de transition où apparaissent des charges séparées que l'état initial électriquement neutre. L'effet de ralentissement des solvants protiques est dû à une solvataion spécifique de l'état initial, par une liaison hydrogène entre le doublet libre de l'azote et l'hydrogène acide du solvant.

A notre connaissance, aucune étude comparable n'existe pour des quaternisations intramoléculaires. Nous disposons de modèles⁸ particulièrement adaptés à cette étude pour lesquels nous pouvons penser que le rôle du solvant serait beaucoup moins important (Schéma 1).

En effet, pour que la réaction ait lieu, il faut que la molécule se replie sur elle-même. Ainsi lors de



- 1: R = H
- 2: R = Me

SCHÉMA 1

la quaternisation intramoléculaire, le développement des charges, se faisant à l'intérieur de la molécule repliée, doit être moins sensible à la solvataion (Schéma 3).

De ce fait lorsque la polarité des solvants aprotiques augmente, l'effet d'accélération doit être ici moins important que dans le cas de quaternisation intermoléculaire.

De même, le doublet libre de l'azote étant peu accessible à la solvataion dans une des conformations de l'état initial (Schéma 2), l'effet de ralentissement des solvants protiques devrait être amoindri.

Pour déterminer la sensibilité de la quaternisation aux solvants aprotiques, nous avons utilisé l'échelle cinétique de référence établie par Decroocq.⁴ Cette échelle détermine l'influence du milieu sur une réaction, due seulement à la polarité du solvant, à l'exclusion d'autres propriétés telles que les possibilités d'interactions spécifiques. De ce

*Bien que la notion de polarité d'un solvant soit encore incomplètement définie, elle permet de mieux rendre compte des phénomènes de solvataion que les propriétés physiques telles que la constante diélectrique, le moment dipolaire, etc. Plusieurs travaux ont déterminé empiriquement des échelles de polarité des solvants. Dans ces échelles, les solvants choisis pour notre travail sont classés dans l'ordre de polarité décroissante suivant: méthanol, nitrométhane, acétonitrile, butanone-2.

fait, cette échelle n'est valable que pour des solvants aprotiques qui se comportent de façon régulière suivant leur polarité. La réaction de référence de cette échelle cinétique est la quaternisation de la tri-n-propylamine par l'iodure de méthyle à 20°. Pour la corrélation $\log k_{(\text{réaction étudiée})} = A + R \log k_{(\text{réaction de référence})}$, si la pente R est supérieure ou inférieure à 1, la réaction étudiée est plus ou moins sensible au solvant que la réaction de référence.

RESULTATS

La synthèse des produits 1 et 2 ayant servi pour cette étude a été précédemment décrite.⁸ Les réactions de cyclisation (Schéma 1) ont été suivies par conductimétrie à 50°C. Les constantes de premier ordre k obtenues, ainsi que les pentes R des droites de corrélation, sont consignés dans le tableau suivant.

Produit de départ	$10^3 k \text{ min}^{-1}$		T = 50°C		
	$\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$	CH_3CN	CH_3NO_2	CH_3OH	R*
1	0,52	1,29	1,32	0,8	0,4
2	6	32	45	60	0,8

*Les pentes R des droites de corrélation pour les solvants aprotiques sont calculées par la méthode des moindres carrés. Les valeurs indiqués sont peu précises, mais néanmoins rendent compte du phénomène sans ambiguïté.

Ce tableau permet de faire plusieurs constatations; (a) les pentes R sont inférieures à 1 et la vitesse de cyclisation du produit 1 ($R = 0,4$) est beaucoup moins sensible au solvant que celle du produit 2 ($R = 0,8$). Dans les deux cas, la sensibilité au solvant est moindre que celle de la réaction de référence; (b) les constantes de vitesse de cyclisation du produit 2 sont nettement supérieures (plus de 10 fois) à celles du produit 1; (c) alors que le méthanol a un léger effet de ralentissement par rapport à l'acétonitrile et au nitrométhane pour le produit 1, il a un effet accélérateur pour le produit 2. A notre connaissance, c'est le premier cas où le méthanol accélère une réaction de quaternisation d'amines tertiaires

*Le cas de la réaction de Menshutkin avec la pyridine, où le doublet de l'azote est engagé dans la mésomérie du noyau, est particulier.⁹

par rapport à l'acétonitrile et au nitrométhane dont les constantes diélectriques sont voisines de celle du méthanol.*

Ces résultats peuvent être interprétés en termes de solvation des différentes espèces mises en jeu; produits de départ et états de transition. Cependant, il est nécessaire en premier lieu, d'examiner les structures et les conformations possibles des produits de départ.

Le Schéma 2 montre les deux conformations possibles les plus stables A et B des produits de départ 1 et 2. Dans la conformation A, le groupement MesO est en position axiale. Dans la conformation B il est en position équatoriale. Des calculs de type Westheimer¹⁰ faits pour les deux molécules 1 et 2 montrent que les conformations où la paire d'électrons de l'azote est en position équatoriale et le méthyle porté par l'azote en position axiale sont très défavorisées et pratiquement inexistantes. Ces

calculs montrent également que la conformation B est dans tous les cas privilégiée: ainsi B₁ est plus stable que A₁ de 0,9 kcal/mole et B₂ est plus stable que A₂ de 1,4 kcal/mole. Autrement dit, à l'état gazeux, les proportions relatives des deux conformations sont:

$$\frac{[B_1]}{[A_1]} = 4,5 \text{ et } \frac{[B_2]}{[A_2]} = 11,5.$$

Il est possible d'exprimer la constante de vitesse observée k en fonction des concentrations des espèces en présence (état de transition, produit de départ). En effet, il est raisonnable d'admettre que la conformation A et la conformation B sont en équilibre avec une conformation twistée C et c'est cet intermédiaire de haut niveau énergétique qui conduirait, via un état de transition P*, au produit de cyclisation P (Schéma 3).

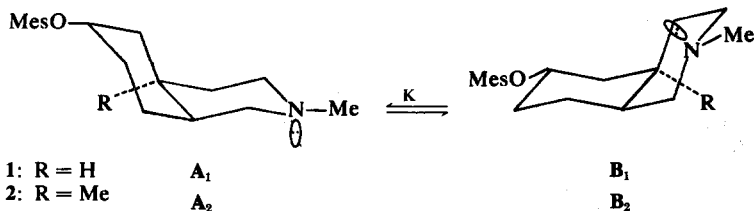


SCHÉMA 2

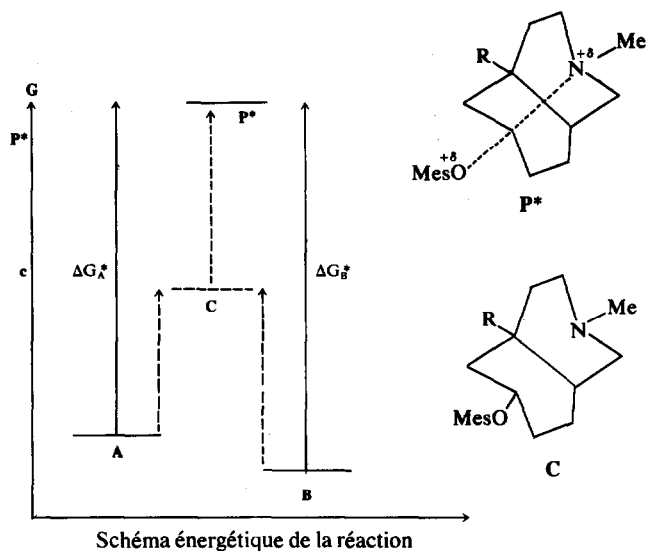


SCHÉMA 3

Cependant dans l'expression de la vitesse, seules interviennent les différences énergétiques entre l'état de transition P* et les conformations les plus stables A et B.

D'après la théorie de la vitesse absolue¹¹ nous savons que:

$$v = c \times [P^*] \quad c = \text{coefficient de transmission}$$

$$\text{or } v = k([A] + [B])$$

$$\text{donc } k = c \frac{[P^*]}{[A] + [B]} \quad (\text{Eq 1})$$

Cette équation peut aussi s'écrire:

$$\frac{1}{k} = c' \left(\frac{[A]}{[P^*]} + \frac{[B]}{[P^*]} \right) \text{ avec } c' = \frac{1}{c} \quad (\text{Eq 2})$$

Cette équation peut être écrite de manière à faire ressortir les coefficients d'activité de chacune des espèces, γ_A , γ_B et γ^* étant les coefficients d'activité de A, B et P*.

Nous savons¹² en effet que:

$$\frac{[A]}{[P^*]} = \frac{1}{K_A} \times \frac{\gamma^*}{\gamma_A}$$

K_A étant la constante d'équilibre thermodynamique entre P* et A, qui ne dépend que de la température.

De même:

$$\frac{[B]}{[P^*]} = \frac{1}{K_B} \times \frac{\gamma^*}{\gamma_B}$$

Soit:

$$\frac{1}{k} = c' \left(\frac{1}{K_A} \frac{\gamma^*}{\gamma_A} + \frac{1}{K_B} \frac{\gamma^*}{\gamma_B} \right)$$

INTERPRÉTATION DES DIFFÉRENCES DES VALEURS R

Pour chacun des deux cas, l'Eq 3 s'écrit:

Produit 1:

$$\frac{1}{k_1} = c' \left(\frac{1}{K_{A1}} \times \frac{\gamma_1}{\gamma_{A1}} + \frac{1}{K_{B1}} \times \frac{\gamma_1}{\gamma_{B1}} \right)$$

Produit 2:

$$\frac{1}{k_2} = c' \left(\frac{1}{K_{A2}} \times \frac{\gamma_2}{\gamma_{A2}} + \frac{1}{K_{B2}} \times \frac{\gamma_2}{\gamma_{B2}} \right).$$

On peut faire l'hypothèse raisonnable que les états de transition P₁* et P₂* auront la même structure géométrique et électronique. Par conséquent, la variation des coefficients d'activité γ_1^* et γ_2^* en fonction du solvant, sera identique. Il doit en être de même pour la variation des coefficients d'activité γ_{A1} et γ_{A2} des conformations initiales analogues A₁ et A₂, et aussi pour la variation des coefficients d'activités γ_{B1} et γ_{B2} des conformations initiales analogues B₁ et B₂.

Donc les rapports γ_1^*/γ_{A1} et γ_2^*/γ_{A2} varieront de même manière avec la polarité du solvant, de même pour les rapports γ_1^*/γ_{B1} et γ_2^*/γ_{B2} .

Il est par ailleurs possible d'évaluer la contribution des différents facteurs $1/K^*$ pour chaque terme des équations ci-dessus. En effet:

$$\frac{1}{K_A^*} / \frac{1}{K_B^*} = \frac{[A \text{ gaz}]}{[B \text{ gaz}]}$$

Or les résultats des calculs conformationnels donnent pour chacun de ces rapports les valeurs suivantes:

$$\frac{[A_1 \text{ gaz}]}{[B_1 \text{ gaz}]} = \frac{1}{4,5} \text{ et } \frac{[A_2 \text{ gaz}]}{[B_2 \text{ gaz}]} = \frac{1}{11,5}$$

Donc la contribution du facteur $1/K_{A1}^*$ par rapport au facteur $1/K_{B1}^*$ dans le cas 1 est plus importante que celle du facteur $1/K_{A2}^*$ par rapport à $1/K_{B2}^*$ dans le cas 2.

Nos résultats expérimentaux ont montré que k_1 augmente moins ($R = 0,4$) que k_2 ($R = 0,8$) ou que $1/k_1$ diminue moins que $1/k_2$ quand la polarité du solvant augmente.

L'évolution expérimentale des rapports $1/k$ et les considérations faites sur l'évolution des coefficients d'activité ne sont mathématiquement compatibles que si les rapports γ^*/γ_B diminuent et γ^*/γ_A augmentent lorsque la polarité du solvant augmente.

Comme il est connu que le coefficient d'activité d'une entité chargée diminue lorsque la polarité du solvant augmente,¹³ le fait que γ^*/γ_B diminue montre que l'état de transition P^* est plus stabilisé par les solvants polaires que l'état initial dans sa conformation B. Ceci est tout à fait en accord avec ce qui est observé dans la réaction de Menshutkin intermoléculaire. Par contre, le fait que γ^*/γ_A augmente avec la polarité du solvant ne peut se comprendre que si γ^- diminue moins que γ_A , autrement dit que si l'état de transition P^* est moins stabilisé que l'état initial dans sa conformation A. Ainsi contrairement à ce qu'on observe en série intermoléculaire l'état initial est plus stabilisé par les solvants aprotiques polaires que l'état de transition partiellement chargé.

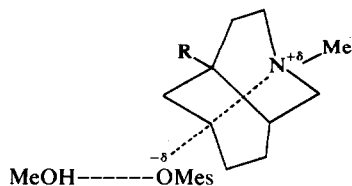
Ce résultat tout à fait surprenant peut être compris en considérant que le doublet de l'azote dans la conformation A est à l'extérieur de la molécule et par conséquent facilement accessible au solvant, alors que les charges partielles apparaissant dans l'état de transition P^* se développent à l'intérieur de la molécule où le solvant peut difficilement accéder.

INTERPRÉTATION DE L'ACCÉLÉRATION DUE AU MÉTHANOL DANS LE CAS DU PRODUIT 2

Le résultat expérimental montrant que le méthanol accélère la réaction de cyclisation du produit 2, par rapport à l'acétonitrile et au nitrométhane, peut s'expliquer par une interprétation analogue.

Examinons les possibilités de formation d'une liaison hydrogène entre la conformation B et le méthanol: le doublet de l'azote tourné vers l'intérieur de la molécule est peu accessible, et la formation d'une liaison hydrogène entre la paire d'électrons et l'hydrogène acide du méthanol devient très difficile sinon impossible. Par contre on peut invoquer dans l'état de transition une assistance électrophile du méthanol, ce qui facilite la rupture MesO...C.¹⁴

Donc on doit s'attendre à une accélération de la vitesse de cyclisation de cette conformation B lorsqu'on passe de l'acétonitrile et du nitrométhane au méthanol.



Par contre, la conformation A où le doublet de l'azote est tourné vers l'extérieur de la molécule, est favorable à la formation d'une liaison hydrogène, et le méthanol doit ici ralentir la réaction.

Comme la contribution de la conformation B à l'expression de la constante de vitesse k est plus importante dans le cas du produit 2 que dans celui du produit 1, on comprend que le méthanol accélère la réaction de cyclisation de 2 et ralentit la réaction de cyclisation de 1 par rapport au nitrométhane et à l'acétonitrile.

CONCLUSION

Ce travail a montré que dans les réactions de quaternisation intramoléculaires, l'effet de solvant sur la vitesse dépend de la conformation du réactif et de celle de l'état de transition. Ainsi, bien que le réactif soit moins polaire que l'état de transition, certaines de ses conformations peuvent être stabilisées davantage que l'état de transition lorsque la polarité du solvant augmente.

Ce travail montre en outre que la solvation spécifique par liaison hydrogène peut être plus importante pour l'état de transition que pour la molécule de départ, lorsque le doublet de l'azote devient peu accessible du fait de la conformation de la molécule initiale.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les mesures de conductivité ont été faites avec un conductimètre Philips PW 9501 en enregistreur Philips PM 8100, sur 3 à 5 mg environ de produit dissout dans 3 ml de solvant, à 50°C. Chaque expérience a été répétée trois fois. Toutes les cinétiques sont menées jusqu'à la fin de l'apparition des ions. Tous les points, jusqu'à la fin de la réaction, sont pris en compte pour le calcul de k : constante de vitesse d'ordre 1. Dans tous les cas, le coefficient de corrélation de la droite obtenue est supérieur à 0,997.

Exemple:

		Cyclisation du produit 2 dans CH ₃ CN	
1 ^{er} essai	Temps 0	conductivité 36,6 μΩ ⁻¹ cm ⁻¹	
	Temps ∞	conductivité 319,5 μΩ ⁻¹ cm ⁻¹	
		$k = 34 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ Précision 2%	
		coefficient de corrélation 0,997	
2 ^e essai	Temps 0	conductivité 48 μΩ ⁻¹ cm ⁻¹	
	Temps ∞	conductivité 416 μΩ ⁻¹ cm ⁻¹	
		$k = 30 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ Précision 2%	
		coefficient de corrélation 0,999	

3e essai	Temps 0	conductivité $21 \mu\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$
	Temps ∞	conductivité $156 \mu\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$
		$k = 32 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ Précision 1%
		coefficient de corrélation 0,999

La cinétique de cyclisation du produit 1 a aussi été suivie en RMN dans CD_3CN . Elle a été menée par la mesure de la disparition du singulet de $\text{N}-\text{CH}_3$, et du singulet de MesO du produit de départ, et l'apparition du singulet de N^+-CH_3 , à $\Delta\delta = +0,32 \text{ ppm}$ et du singulet de MesO^- à $\Delta\delta = -0,1 \text{ ppm}$, du produit cyclisé. Aucun autre pic caractéristique de la formation d'un autre produit n'apparaît. Les résultats, bien que concordants avec ceux obtenus par conductimétrie sont beaucoup moins précis ($0,8 \times 10^{-3} < k \text{ min}^{-1} < 1,5 \times 10^{-3}$).

Les calculs conformationnels ont été faits au Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Romainville, à l'aide du programme GEMO 802/RX4/VIF6.

Remerciements—Nous tenons à remercier Mr. Z. Welvart et Melle B. Tchoubar pour les discussions très intéressantes et leurs nombreuses suggestions. Nous remercions également le Centre de Recherches Roussel-Uclaf qui a effectué avec une extrême gentillesse les calculs conformationnels.

BIBLIOGRAPHIE

¹N. Menshutkin, *Z. Phys. Chem.* **5**, 589 (1890); **6**, 41 (1890)

²C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, p. 345, Cornell University Press, New York (1953)

³A. J. Parker, *Quart. Rev.* **16**, 163 (1962); *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969)

⁴D. Decroocq, *Ind. Chim. Belge*, **35**, 505 (1970), et références citées

^{5a}M. Havel, K. Krupicka, M. Svoboda, J. Savada et J. Sicher, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **33**, 1489 (1968); ^{5b}J. Sicher, M. Tichy, J. Savada et J. Krupicka, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **33**, 1438 (1968)

⁶M. H. Abraham, *Chem. Comm.* 1307 (1969)

⁷C. Reichardt, *Effets de Solvants en Chimie Organique*, Flammarion Sciences, Paris, pp. 140, 164 (1971)

⁸D. Perelman, S. Sicsic et Z. Welvart, *Tetrahedron Letters* 103 (1970); S. Sicsic et N. T. Luong-Thi, *Tetrahedron Letters* 169 (1973)

⁹P. Haberfield, A. Nudelman, A. Bloom, R. Romm, H. Ginsberg et P. Steinberg, *Chem. Comm.* 195 (1968)

¹⁰N. C. Cotten, *Tetrahedron* **27**, 789 (1971)

¹¹K. B. Wiberg, *Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, 333 (1966)

¹²L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, (a) p. 117; (b) p. 129 (1940)

¹³A. J. Parker, dans V. Gold, *Advances in Physical Organic Chemistry*, Vol. 5, p. 173, Academic Press, London et New York (1967)

¹⁴B. Tchoubar, *Bull. Soc. chim. France* 2609 (1964), et références citées