

ADDITION DES THIOLS SUR LES CETONES—V

EFFET DE STRUCTURE DANS LA RÉACTION D'ADDITION DU MERCAPTO-2-ÉTHANOL

L. FOURNIER

Université de Madagascar, Centre Universitaire Régional B.P. 185 Tuléar, Madagascar

G. LAMATY*

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 34060 Montpellier, France

et

J. P. ROQUE

Université de Madagascar, Etablissement d'Enseignement Supérieur Polytechnique, B. P. 1500 Tananarive, Madagascar

(Received in France 9 May 1977; Received in the UK for publication 12 December 1977)

Abstract—Rate constants for addition of 2-mercaptoethanol to seventeen ketones have been determined; all measurements were made in acidic aqueous ethanol 50/50 v/v at $27.00 \pm 0.02^\circ\text{C}$. It is shown that the transition state occurs early along the reaction coordinate, the difference in reactivity arising mostly from steric hindrance to the approach of the nucleophile. The relative rate constants of addition of 2-mercaptoethanol are compared to those of other nucleophiles.

INTRODUCTION

Depuis très longtemps, les problèmes posés par les réactions d'addition nucléophile sur les carbonyles ont préoccupé les chimistes organiciens. Cette question, loin d'être épuisée, connaît actuellement un renouveau d'intérêt.

Les résultats les plus anciens sont relatifs à la stéréochimie des ces réactions d'addition, principalement des réactions de réduction par des hydrures métalliques. Plusieurs modèles ont été proposés pour essayer de prévoir le sens préférentiel d'attaque du nucléophile sur le groupe carbonyle.^{1,6} La plupart de ces modèles empiriques considèrent que la réaction est contrôlée uniquement par des facteurs stériques, d'approche ou de torsion. Dauben, cependant, pensait à la possibilité d'un contrôle thermodynamique de la stéréochimie dans le cas des cétones peu encombrées,⁷ mais sa notion de "product development control" n'a pas semblé satisfaire la majorité des auteurs.

La discussion ne pouvait progresser qu'en faisant intervenir la structure de l'état de transition et sa position le long du chemin réactionnel. Des connaissances précises sur ces deux points ne pouvaient pas résulter uniquement des résultats stéréochimiques de ces réactions. Ce n'est qu'avec l'apport complémentaire de résultats cinétiques que la nature de l'état de transition a pu être discutée. L'essentiel de ces discussions concerne d'ailleurs les réactions de réduction.

Deux tendances se sont d'abord manifestées:

Certains auteurs, se basant sur divers résultats cinétiques et stéréochimiques, sont plutôt partisans d'un état de transition précoce, proche de l'état initial, que ce soit dans les réactions de réduction par BH_4^- ,⁸⁻¹⁰ AlLiH_4 ,¹² $(\text{TbuO})_2\text{AlLiH}$ ¹³ et autres agents réducteurs volumineux,^{14,15} $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ ¹² ou dans les réactions d'ad-

dition de réactif de Grignard.^{12,16-18} Tous ces résultats sont en accord avec le modèle de Felkin⁶ qui considère a priori, sans justification expérimentale, que l'état de transition est toujours très précoce, quelle que soit la réaction envisagée.

Parallèlement, d'autres études ont été réalisées et concluent au contraire que l'état de transition est plutôt tardif, proche des produits, dans le cas des réactions d'addition de AlLiH_4 ,^{19,20} BH_4Na ^{21,24} ou CN^- .²⁵

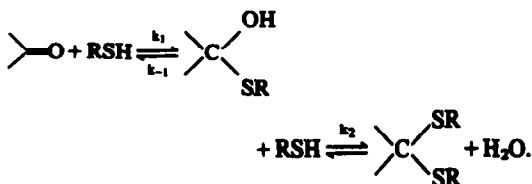
Ces deux tendances paraissent s'opposer totalement. En fait, des résultats récents permettent de concilier ces deux positions en reconsidérant le problème d'une façon différente. Jaouen *et al.* ont montré que l'effet isotopique primaire du deutérium dans la réaction de réduction de cétones benchrotréniques par BD_2Na passe par un maximum lorsqu'on augmente progressivement l'encombrement du substrat.²⁶ Ils interprètent ce résultat comme une preuve que l'état de transition se déplace vers l'état initial au fur et à mesure que l'encombrement du substrat augmente. Des résultats de Wigfield nous paraissent tout à fait compatibles avec cette explication.¹¹

Par ailleurs, la mesure de l'effet isotopique secondaire du deutérium dans les réactions d'addition de BH_4^- ,^{21,27} NH_2OH ^{27,28} et SO_3H^- ^{27,29} nous ont permis de conclure que la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel dépend de la nature du nucléophile et dans une certaine mesure de l'encombrement de la cétone.^{30,31} Ainsi, un petit nucléophile (BH_4^- ou CN^-) conduit généralement à un état de transition plutôt tardif sauf si la cétone est fortement encombrée, tandis qu'un gros nucléophile (SO_3H^- ou NH_2OH) donne dans tous les cas un état de transition plutôt précoce.

Une telle hypothèse—déplacement de l'état de transition avec le nucléophile et la cétone—permet de

rapprocher des thèses qui paraissaient contradictoires a priori. Pour lui donner plus de généralité, nous avons décidé d'étendre notre étude à d'autres nucléophiles, nous avons choisi les thiols pour lesquels peu de résultats cinétiques étaient connus et qui, pensions-nous, devaient conduire à un état de transition précoce.

Dans les mémoires précédents relatifs à ces réaction d'addition de thiols³²⁻³⁵ nous avons montré que la réaction d'addition de ces nucléophiles sur les cétones est beaucoup plus compliquée qu'on ne pouvait le supposer. En effet, la première étape de la réaction,—formation d'un hémithioacétal par addition du thiol sur le carbonyle n'est l'étape limitante de la réaction que dans l'eau ou les milieux hydroalcooliques riches en eau (% éthanol < 20%)



La faible solubilité de la plupart des cétones que nous nous proposons d'étudier nous a contraint à travailler dans un mélange eau/éthanol 50/50 en volume, milieu dans lequel aucune des deux étapes de la réaction ne limite à elle seule la vitesse; k_{-1} et k_2 sont, en effet, du même ordre de grandeur et il en résulte une loi cinétique extrêmement complexe; néanmoins nous avons montré³⁴ qu'il était possible, dans le cas de la cyclohexanone, d'extraire k_1 des données expérimentales et obtenir la constante de vitesse d'addition du nucléophile qui nous intéressait au premier chef.

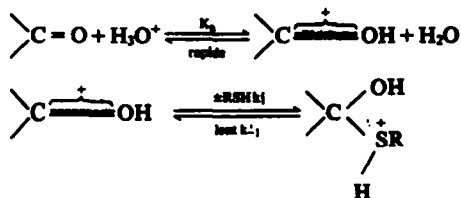
Pensant qu'il en serait de même dans le cas de toutes les cétones, nous avons entrepris une étude structurale systématique de cette réaction; ce sont les constantes de vitesse d'addition du mercapto-2-éthanol sur 17 cétones que nous présentons et discutons ici.

Afin de dégager les facteurs essentiels influençant la réactivité des cétones, nous allons rappeler brièvement le mécanisme de formation de l'hémithioacétal et tenter d'assigner une position à l'état de transition le long du chemin réactionnel.

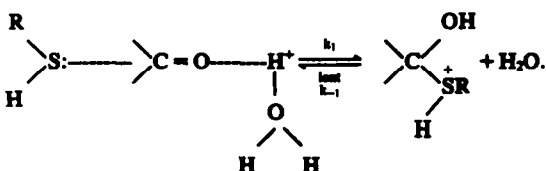
Mécanisme de l'étape d'addition du thiol sur la cétone

Nous avons montré que la réaction faisait nécessairement intervenir un proton, ce qui peut se produire:

—soit par un mécanisme par étapes:



—soit par un mécanisme concerté:



Ces deux mécanismes sont cinétiquement indiscernables puisqu'ils conduisent à la même loi de vitesse:

$$v = k_1 \left[\text{>C=O} \right] [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{RSH}]$$

Cependant la constante k_1 , ainsi définie, n'a pas la même signification dans les deux cas. Si le mécanisme est concerté, k_1 est une constante de vitesse termoléculaire, mais s'il y a un prééquilibre de protonation, k_1 est le produit de la constante de vitesse de l'étape lente et de la constante du prééquilibre: $k_1 = k'_1 \times K_a$. Peut-on choisir entre les deux mécanismes?

Étant donné la valeur $k_1 = 6.55 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2}$ trouvée avec la cyclohexanone³⁴ et le pK_a de son acide conjugué ($pK_a = -5.6^{34}$), on peut calculer quelle serait la valeur de la constante k'_1 dans l'hypothèse d'un mécanisme par étape. On trouve $k'_1 = 2.6 \times 10^3 \text{ l mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Si cette valeur avait été comparable ou supérieure à celle de la vitesse de diffusion du proton ($1.4 \times 10^{11} \text{ l mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$)³⁷ on aurait pu éliminer ce premier mécanisme. Ce n'est pas le cas.

D'un autre côté les conditions, définies par Jencks^{38,39} nécessaires pour que puisse intervenir un mécanisme concerté sont réalisées ici, ce qui ne permet pas a priori d'écarter ce mécanisme.

Un argument cependant permet de choisir sans ambiguïté. Lienhard et Jencks⁴⁰ ont trouvé, dans la réaction d'addition de thiols sur des aldéhydes, un effet isotopique de solvant inverse, $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} \sim 0.6$. Ce résultat indique qu'il y a un prééquilibre rapide de protonation; un transfert lent de proton aurait en effet conduit à un effet isotopique direct.

Nous admettons donc que la formation du monothiohémiacétal se fait en deux étapes, l'étape lente étant l'addition du thiol sur l'acide conjugué de la cétone.

Position de l'état de transition le long du chemin réactionnel

Deux arguments nous font penser que l'état de transition de la réaction d'addition du mercapto-2-éthanol est proche de l'état initial.

1. *Constante ρ de Hammett.* La valeur de cette constante permet d'apprécier la variation de charge sur le centre réactionnel entre l'état initial et l'état de transition; plus cette variation est importante, plus l'état de transition est éloigné de l'état initial et réciproquement, plus l'état de transition est tardif, plus la variation de charge est importante entre l'état initial et l'état de transition.^{22,30,41,42}

Nous avons essayé de déterminer cette constante ρ en étudiant une série d'acétophénone. Cependant l'équilibre global est peu favorable aux produits de la réaction de sorte que la variation de densité optique accompagnant la disparition de la cétone est faible, même pour des concentrations élevées en thiol. Pour certains dérivés, cette variation est trop faible pour être utilisée. Notre étude a dû être limitée aux substituants $X = p\text{CH}_3$, $-p\text{F}$, $-H$, $p\text{Cl}$ et $-m\text{Br}$.

Pour ces acétophénone, la détermination de k_1 , qui exige de travailler à plusieurs concentrations en thiol,³⁴ a été impossible. En effet il faut faire varier la concentration en thiol dans un domaine si élevé (> 3 M) que la nature du milieu s'en trouve affectée.

On constate toutefois que dans des conditions identiques, les acétophénone étudiées présentent des réactivités très voisines (Table 1).

La corrélation de ces valeurs avec les coefficients σ^+ de Brown et Okamoto⁴³ conduit à une valeur faible et négative de la constante de Hammett ($\rho \sim -0.9$). Ce résultat indique que l'état de transition est porteur d'une charge positive légèrement supérieure à celle de l'état initial, la cétone. Comme il est placé entre l'acide conjugué de la cétone et celui de l'hémithioacétal, il doit être proche de l'acide conjugué de la cétone, ce qui lui donne un caractère sp^2 marqué.

Tableau 1. Constantes de vitesse observées avec les acétophénones dans $H_2O/EtOH$ 50/50, à 27.0°C. $[CH_3OHCH_2SH]_0 = 3.00$ M et $[HCl] = 1.00$ M

| X | COCH ₃ | -pCH ₃ | -pF | H | -pCl | -mBr |
|----------------|-------------------|-------------------|------|------|------|------|
| $10^4 k_{obs}$ | s^{-1} | 4.44 | 2.77 | 4.37 | 2.80 | 0.90 |

2. *Rapports de réactivité.* Il a été montré³⁰ que la différence de réactivité entre deux cétones dépendait de la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel.

Les différents facteurs, qui permettent d'expliquer la réactivité des cétones (hyperconjugaison dans l'état initial, effets stériques, etc...) différencient mieux deux composés, s'ils ne sont pas trop encombrés, lorsque l'état de transition est éloigné de l'état initial. Dans la Tableau 2 nous indiquons les rapports de réactivité de la cyclohexanone à la cyclopentanone et à la cycloheptanone, observés avec divers nucléophiles.³⁰ Les plus faibles rapports de réactivité sont trouvés avec le mercapto-2-éthanol. Ceci montre que l'état de transition est bien proche de l'acide conjugué de la cétone.

Rappel des principaux facteurs intervenant sur la réactivité des cétones

Avant d'entreprendre la discussion de nos résultats expérimentaux, nous rappellerons brièvement les divers facteurs de réactivité intervenant dans les réactions d'addition nucléophiles sur les cétones.

1. *Effets stériques d'approche et de torsion.* Les effets stériques sont de deux types: effets stériques de torsion mettant en jeu les barrières de rotation autour des liaisons C-C et effets stériques d'approche liés aux interactions du nucléophile avec les atomes ou groupe d'atomes situés au voisinage du centre réactionnel et en particulier près de la trajectoire d'approche. La manifestation des effets stériques et de torsion dépend de la conformation de la cétone, de la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel, et du nucléophile.

L'addition d'un thiol peut être rapprochée de celle de l'ion sulfite:²⁹ ces deux réactions qui conduisent à la formation d'une liaison C-S relativement longue (1.80 Å) ont un état de transition au caractère sp^2 bien marqué.

La mesure des effets isotopiques secondaires du deutérium dans la réaction d'addition de l'ion sulfite²⁹ a montré que ce nucléophile était peu sensible aux effets stériques de torsion. Il doit en être de même en ce qui concerne l'addition d'un thiol.

Les seuls effets stériques susceptibles d'intervenir dans cette réaction sont les effets stériques d'approche comme pour l'ion sulfite. Dans tous les cas où la molécule de cétone présente deux côtés d'attaque différents, l'attaque prépondérante se fera du côté le plus dégagée.

2. *Effets électroniques.* Nous avons rassemblé dans ce paragraphe les effets inductifs, hyperconjugatifs, ainsi que la basicité des cétones. En série aliphatique, l'effet inductif ne peut pas rendre compte des variations de réactivité au-delà de deux atomes de carbone. Les composés que nous avons étudiés étant pour la plupart des cétones saturées, cet effet sera peu important.

L'hyperconjugaison est le recouvrement de l'orbitale π^* du carbonyle avec les orbitales σ des liaisons C-H en α . L'influence de ce facteur qui stabilise l'état initial dépend de la géométrie de la cétone.^{21,27-29} Dans les cas de l'addition des thiols cependant, cet effet sera atténué puisque l'hyperconjugaison est pratiquement conservée dans l'état de transition sp^2 .

La basicité de la cétone est un facteur qui intervient directement sur la réactivité puisque la première étape est un prééquilibre rapide de protonation. Cependant comme les cétones que nous avons étudiées ont sensiblement le même pK_a ,^{36,44} ce facteur n'interviendra pas, sauf cas particulier, dans une analyse comparative de la réactivité.

RESULTATS EXPERIMENTAUX-DISCUSSION

Nous avons déterminé la constante de vitesse d'addition k_1 du mercapto-2-éthanol sur quinze cétones cyclaniques et de deux cétones aliphatiques. Toutes les mesures ont été effectuées à $27.00 \pm 0.02^\circ C$ dans le solvant $H_2O/EtOH$ 50/50 en volume, la force ionique étant maintenue égale à 1 M par addition de NaCl.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans la Tableau 3. Les valeurs de k_1 sont la moyenne d'au moins trois déterminations indépendantes à cinq concentrations différentes en thiol.³⁴ La précision sur ces valeurs est généralement meilleure que 2%.

1. *Série cyclohexanique.* L'ensemble des cétones de cette famille présentant une conformation semblable, il est logique de penser que les effets hyperconjugatifs se manifesteront de la même façon sur la réactivité. Par contre, les effets stériques de substituants en position α , β ou γ par rapport au centre réactionnel et à un degré moindre leurs effets inductifs se feront sentir différemment.

L'introduction d'un groupe méthyle en α ralentit la vitesse d'environ de moitié: $k_2/k_1 = 0.41$, tandis qu'en β ce ralentissement n'est plus que de 10%: $k_3/k_1 = 0.89$. La

Tableau 2. Rapport de réactivité de la cyclohexanone à la cyclopentanone et à la cycloheptanone³⁰

| Rapports de réactivité | CH ₂ OHCH ₂ SH | SO ₃ ²⁻ | NH ₂ OH | CN ⁻ | BH ₄ ⁻ |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|
| cyclohexanone cyclopentanone | 5 | 15 | 23 | 24 | 46 |
| cyclohexanone cycloheptanone | 8 | 12 | 23 | 50 | 158 |

Tableau 3. Constantes de vitesse d'addition du mercapto-2-éthanol à $27^\circ \pm 0.02^\circ\text{C}$ dans $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 50/50 en volume $[\text{HCl}] = 1.00 \text{ N}$ ou 0.50 N la force ionique étant maintenue à 1.00 M par addition de NaCl

| CETONE | n° | $10^3 k_1 \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$ | CETONE | n° | $10^3 k_1 \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$ |
|--------|----|---|---|----|---|
| | 1 | 6,55 | | 10 | 3,16 |
| | 2 | 2,71 | | 11 | 1,09 |
| | 3 | 5,85 | | 12 | 0,53 |
| | 4 | 6,56 | | 13 | 1,13 |
| | 5 | 0,81 | | 14 | 1,43 |
| | 6 | 0,47 | | 15 | 0,82 |
| | 7 | 5,26 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ | 16 | 0,44 |
| | 8 | 2,85 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ | 17 | 0,24 |
| | 9 | 3,22 | | | |

substitution en γ d'un atome d'hydrogène par un méthyle ne ralentit pas la vitesse de la réaction, mais un tertio-butyle, groupe plus encombrant, la diminue de 20%. Ceci pourrait correspondre à une déformation du cycle⁴³ d'autant plus marquée que le substituant est plus encombrant.

Si la présence de plusieurs substituants sur la cyclohexanone ne modifiait pas la géométrie du cycle, il y aurait additivité de leurs effets sur l'énergie d'activation. On pourrait alors calculer a priori la réactivité d'une cyclohexanone polysubstituée à partir de la réactivité des cyclohexanones monosubstituées correspondantes. L'écart entre la valeur calculée de la constante de vitesse et sa valeur expérimentale constitue en fait une mesure du degré de déformation du cycle. Un seul groupé méthyle équatorial en α a un coefficient de ralentissement égal à 0.41. En position β , un groupe méthyle a un coefficient de ralentissement de 0.89. Si l'on suppose que le cycle de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone n'est pas déformé, on peut calculer le coefficient de ralentissement d'un méthyle axial en β . Ce coefficient est égal à: $(k_3/k_1 \times 0.89^2) = (0.81 \times 10^{-3} / 6.55 \times 10^{-3} \times 0.89^2) = 0.15$.

Un méthyle axial en β est donc plus encombrant qu'un méthyle équatorial dans la même position, ce qui est logique.

En résumé, en l'absence de déformation du cycle, les coefficients de ralentissement provoqué par un méthyle seraient les suivants:

| Position du méthyle | Ralentissement |
|---------------------|----------------|
| α équatorial | 0.4 |
| β équatorial | 0.9 |
| β axial | 0.15 |

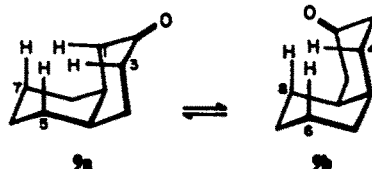
Tétraméthyl-3,3,5,5 cyclohexanone 6. On peut calculer quelle devrait être la réactivité de cette cétone si la présence des quatre méthyles ne modifiaient pas la

géométrie du cycle. Sa constante de vitesse devrait être $k_6^{\text{calc.}} = k_1 \times 0.9^2 \times 0.15^2$ soit $k_6^{\text{calc.}} = 0.12 \times 10^{-3} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$. En fait l'expérience donne une valeur quatre fois plus élevée (0.47×10^{-3}). Un tel comportement a déjà été signalé dans la littérature avec d'autres nucléophiles: CN^- ,²⁷ BH_4^- ,²⁷ et NH_2OH .^{28,46} La tétraméthyl-3,3,5,5 cyclohexanone présente par ailleurs d'autres anomalies, en particulier pour les valeurs des effets isotopiques secondaires du deutérium dans les réactions d'addition de NH_2OH ,⁴⁷ SO_3^{2-} ⁴⁷ et BH_4^- .²⁷

Nous pensons que ce comportement anormal est dû en partie à des déformations sensibles du cycle, mais pourrait aussi résulter de l'intervention d'un état de transition non chaise. Des travaux sont actuellement en cours pour vérifier cette hypothèse.

Trans-décalone-1 8. Si on assimile du point de vue stérique et inductif, le deuxième cycle à deux groupes méthyles en position α et β , on peut retrouver par le calcul la constante de vitesse de cette cétone à partir de celle de la cyclohexanone. On trouve $k_{\text{calc.}} = 6.55 \times 10^{-3} \times 0.4 \times 0.9$ soit $k_{\text{calc.}} = 2.36 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ce qui est en accord satisfaisant avec la valeur déterminée expérimentalement, $2.85 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Cis-décalone-2 9. Cette cétone existe sous deux formes stables en équilibre: une conformation dite "stéroïde" (9a) et une conformation dite "non-stéroïde" (9b)



Il est signalé dans la littérature⁴⁸ et l'examen des modèles moléculaires le met en évidence, que la forme

stéroïde est la moins stable puisqu'il existe trois interactions de non liaison dues aux hydrogènes axiaux en position 1, 3, 5 et 7.

Il est possible de calculer en admettant l'effet multiplicatif du méthyle et à partir de la constante de vitesse de la cyclohexanone, celle de chacune de ces conformations:

—Dans la forme stéroïde, les liaisons C₅-C₁₀ et C₈-C₉ occupent respectivement vis-à-vis du cycle contenant la fonction carbonyle les positions axiale en γ et équatoriale en β; $k_{\text{st}}^{\text{calc.}} = 6.55 \times 10^{-3} \times 0.9 \times 1.00$ soit $5.90 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

—la forme non-stéroïde possède un substituant axial en β et équatorial en γ d'où $k_{\text{ns}}^{\text{calc.}} = 6.55 \times 10^{-3} \times 1.00$ soit $0.98 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

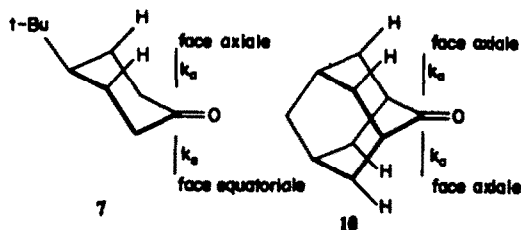
La constante de vitesse trouvée expérimentalement pour cette cétone, $k_9 = 3.22 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$, se situe bien entre ces deux dernières valeurs et nous permet dévaluer le pourcentage de chacun des conformères à légèrement minoritaire.

Si on appelle *x* le pourcentage du conformère stéroïde à l'équilibre, on obtient la relation $5.90x + 0.98(1-x) = 3.22 \times 100$ d'où $x = 46\%$. La forme stéroïde est donc très l'équilibre.

2. Cétones polycycliques et rigides

Adamantanone 10. L'adamantanone a servi de modèle pour étayer les hypothèses relatives à la position de l'état de transition dans les réactions d'addition de divers nucléophiles sur les cétones.²¹

Les deux faces de l'adamantanone 10 sont les mêmes et semblables à la face axiale de la tertiobutyl-4-cyclohexanone 7.



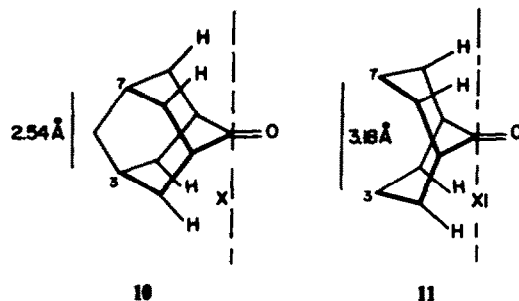
Dans l'état de transition, s'il est proche de l'état initial—ce qui est le cas dans l'addition de $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SH}$ —, le nucléophile est encore loin du centre réactionnel, et quelque soit sens d'attaque sur l'adamantanone, tout se passe comme s'il approchait la face axiale de la tertiobutyl-4-cyclohexanone.³¹ Donc si on appelle respectivement k_{10} la constante de vitesse globale observée avec l'adamantanone, k_a et k_e les constantes de vitesse d'attaque axiale et équatoriale sur la tertiobutyl-4-cyclohexanone, on doit avoir la relation $k_{10} = 2k_a$. Par ailleurs $k_a + k_e = k_7$.

A partir des valeurs observées pour k_{10} et k_7 on en déduit les valeurs de $k_a = 1.58 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$ et $k_e = 3.68 \times 10^{-3} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

†Ce raisonnement laisse penser que l'approche du nucléophile se fait selon la perpendiculaire au plan du carbonyle. En fait, d'après les travaux récents de Burgi,³³ l'angle d'attaque serait supérieur à 90°, de l'ordre de 100° dans le cas d'un carbonyle peu encombré. Un tel résultat ne fait que renforcer la validité de notre raisonnement, puisqu'un angle d'attaque supérieur à 90° rend la réaction encore plus sensible aux interactions métadiaxiales.

Ce résultat montre que le pourcentage d'attaque axiale sur la *t*-Bu-4-cyclohexanone est faible avec les nucléophiles dont nous pensons qu'ils conduisent à un état de transition précoce (10% avec SO_3^{2-} ^{40,30}) tandis qu'il est élevé avec les nucléophiles qui donnent lieu à un état de transition tardif (80% avec BH_4^- ^{45,30} et 90% avec CN^- ^{30,30}).

Bicyclo-3,3,1-nonanone-9 11. Ce composé diffère de l'adamantanone par la suppression du pont méthylénique entre les carbones C₃ et C₇. La distance C₃-C₇ augmente de 2.54 Å à 3.18 Å^{31,32}, ce qui entraîne un rapprochement des hydrogènes métadiaxiaux de la perpendiculaire au plan du carbonyle.



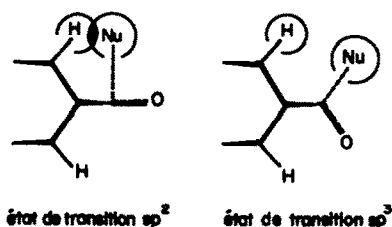
On doit s'attendre à des effets stériques à longue distance des hydrogènes H₂, H₄, H₆ et H₈ plus importants pour cette cétone qu'avec l'adamantanone.

Effectivement la bicyclo[3,3,1]-nonanone-9 réagit environ trois fois moins vite que l'adamantanone. Dans le Tableau 4 nous indiquons les rapports de réactivité de l'adamantanone à la bicyclo-[3,3,1]-nonanone-9 trouvés avec $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SH}$, NH_2OH , CN^- ²⁷ et BH_4^- ²⁷. Rappelons que l'hydroxylamine conduit à un état de transition plutôt sp^2 , l'ion cyanure à un état de transition intermédiaire entre sp^2 et sp^3 ,²⁷ tandis que l'ion borohydrure donne lieu à un état de transition de caractère sp^3 bien marqué. Il est significatif que le rapport de réactivité diminue régulièrement au fur et à mesure que l'état de transition se rapproche de l'hybridation sp^3 .

Tableau 4. Rapport de réactivité de l'adamantanone 10 comparée à la bicyclo-3,3,1-nonanone-9 11 avec divers nucléophiles

| Nucléophile | $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SH}$ | NH_2OH | CN^- | BH_4^- |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------|-----------------|
| $\frac{k_{10}}{k_{11}}$ | 2.9 | 2.3 | 2.0 | 1.1 |

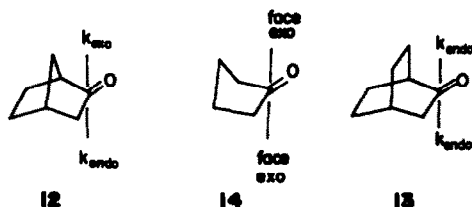
Si l'on schématise la géométrie de l'adamantanone par projection dans le plan de symétrie perpendiculaire au plan du carbonyle, on constate que quelque soit le sens d'attaque les hydrogènes axiaux en β sont plus encombrants vis-à-vis du nucléophile si l'état de transition est plus proche de l'état initial sp^2 .†



Donc l'augmentation de l'encombrement stérique des hydrogènes axiaux en β lorsque l'on passe à la bicyclo-[3,3,1]-nonanone-9, s'accompagne d'un ralentissement d'autant plus sensible que l'état de transition est plus précoce.

On peut enfin comparer ces résultats à celui trouvé lors de l'oxydation chromique des deux alcools correspondants. On sait que dans cette réaction on passe d'un état initial sp^3 à un état de transition proche de la cétone (sp^2).³⁴ On a donc sensiblement le processus inverse de la réduction des cétones par BH_4^- . Il est intéressant de noter que si le rapport k_{10}/k_{11} est 1.1 pour cette dernière réaction, il est égal à 0.80 pour l'oxydation des alcools³⁴ soit sensiblement l'inverse, ce qui est normal.

Cyclopentanone 14 norcamphre 12 bicyclo-[2,2,2]-octanone 13. Si, comme Brown et Muzzio³⁵ nous considérons que la face exo du norcamphre 12 peut être comparée à l'une des faces de la cyclopentanone 14 on en déduit que k_{exo} pour le norcamphre est la moitié de la constante de vitesse de la cyclopentanone.



On devrait donc avoir $k_{exo} = 1/2 k_{14}$ soit $k_{exo} = 0.71 \times 10^{-3} l^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Cette valeur est nettement supérieure à la constante de vitesse globale du norcamphre. De la même façon, si on assimile la face endo du norcamphre 12 à l'une des faces de la bicyclo[2,2,2]octanone 13, on devrait avoir $k_{endo} = 1/2 k_{13}$ soit $k_{endo} = 0.56 \times 10^{-3} l^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$, valeur également supérieure à la constante de vitesse globale du norcamphre.

Cette incohérence n'est en fait qu'apparente. On compare ici trois composés de réactivités apparentes voisines mais ayant des pK_a sensiblement différents. On ne peut pas comparer directement les valeurs de k_1 dans ce cas, il faut comparer les valeurs de k'_1 —constante de vitesse d'addition du thiol sur l'acide conjugué de la cétone, que l'on obtient en multipliant k_1 par la constante d'acidité de la cétone. Les valeurs de k'_1 ainsi calculées sont données dans le Tableau 5. A partir de ces valeurs on déduit: $k'_{exo} = 0.57 l \text{ mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et $k'_{endo} = 0.22 l \text{ mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Tableau 5. Constantes de vitesse d'addition du mercapto-2-éthanol sur l'acide conjugué de la cyclopentanone, du norcamphre et de la bicyclo-[2,2,2]-octanone

| | | $10^3 k_1$ $l^2 \text{ mole}^{-2} \text{ s}^{-1}$ | $10^{-6} K_a$ $\text{mole} l^{-1}$ | $10^{-3} k'_1$ $l \text{ mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
|------------------------------|----|--|---------------------------------------|--|
| Cyclopentanone | 14 | 1.43 | 0.8 ³⁶ | 1.14 |
| Norcamphre | 12 | 0.53 | 1.6 ³⁶ | 0.84 |
| Bicyclo-[2,2,2]- octanone | 13 | 1.13 | 0.4† | 0.45 |

† Pour cette cétone le pK_a utilisé est celui de la cyclohexanone.³⁶

La somme de ces deux constantes, $0.79 \text{ mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ est en très bon accord avec la réactivité du norcamphre

(0.84). Les valeurs de k'_{endo} permettent de penser qu'il y a environ 70% d'attaque exo sur le norcamphre. Ce résultat, observé également avec d'autres nucléophiles tels que SO_3^{2-} ,⁴⁷ NH_2OH ⁴⁸ et même BH_4^- ²⁷ qui est un petit nucléophile, montre qu'un pont éthyliénique est plus encombrant qu'un pont méthylénique. C'est la raison pour laquelle la bicyclo-[2,2,2]-octanone 13 est nettement moins réactive que le norcamphre 12. Il est intéressant de montrer comment évolue le rapport de réactivité de ces deux cétones en fonction du nucléophile (Tableau 6).

Tableau 6. Rapport de réactivité du norcamphre 12 à la bicyclo-[2,2,2]-octanone 13 avec divers nucléophiles

| | CH_2OHCH_2SH | SO_3^{2-} ^a | NH_2OH ^b | CN^- | BH_4^- ^c |
|-----------------|----------------|--------------------------|-----------------------|--------|-----------------------|
| k_{12}/k_{13} | 1.87 | 2.2 | 1.82 | 1.16 | 1.43 |

^a Réf. 27.

^b Réf. 46; ce rapport est calculé à partir des constantes de vitesse de l'addition neutre. Il n'y a pas lieu de tenir compte du pK_a des cétones.

^c Réf. 27.

On constate que ce rapport est élevé si l'état de transition est proche de l'état initial (CH_2OHCH_2SH , NH_2OH ou SO_3^{2-}), mais faible s'il est proche de l'état final CN^- ou BH_4^- . Seuls les effets stériques d'approche semblent responsables de l'évolution de ce rapport.

Acétone 16 et diéthylcétone 17. La différence de réactivité de ces deux cétones est essentiellement due à une variation de l'effet inductif des substituants. En effet d'après la valeur des coefficients σ^p de Taft³⁶ des substituants méthyle (0,1) et éthyle (-0,1), il est possible d'évaluer à 0.80 le facteur de ralentissement que provoque la substitution d'un groupe méthyle par un groupe éthyle.

Le passage de l'acétone à la diéthylcétone doit donc s'accompagner d'un ralentissement égal à 0.80² soit 0.64. Cette valeur est relativement proche du rapport expérimental $k_7/k_6 = 0.55$.

Comparaison du mercapto-2-éthanol avec d'autres nucléophiles

Pour terminer nous voudrions bien situer les thiols parmi les autres nucléophiles. Pour cela nous avons rassemblé dans le Tableau 7 l'ensemble des constantes de vitesses relatives concernant les cétones que nous avons étudiées, en prenant comme référence la cyclohexanone. Ces valeurs ont été relevées dans la littérature pour les autres nucléophiles: BH_4^- ,^{21,27,57} CN^- ,^{27,58} SO_3^{2-} ,^{27,47} et NH_2OH .^{27,46}

Pour ces réactions, nous avons porté sur les Figs. 1-4 le logarithme de la constante de vitesse d'addition d'un nucléophile en fonction du logarithme de la constante de vitesse d'addition du mercapto-2-éthanol.

On constate dans tous les cas une nette tendance à une corrélation linéaire. Dans le Tableau 8 nous avons reporté les pentes de ces droites, déterminées par la méthode des moindres carrés, ainsi que les coefficients de corrélation ρ . Ces corrélations ne tiennent pas compte des pK_a des cétones de sorte que les coefficients de corrélation sont relativement modestes.

On remarque cependant la tendance que présente la pente à augmenter lorsque l'état de transition s'éloigne de l'état initial. En effet, c'est avec l'hydroxylamine et

Tableau 7. Constantes de vitesse relatives vis-à-vis de divers nucléophiles

| CETONE | k_{RSH} | $k_{SO_3^{2-}}$ | k_{NH_2OH} | k_{CN^-} | $k_{BH_4^-}$ |
|--------|-----------|-----------------|--------------|------------|--------------|
| | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 41 | | 74 | | 18 |
| | 89 | | 80 | | 76 |
| | 100 | 65 | 109 | | 125 |
| | 12 | | 84 | 3,9 | 1,6 |
| | 7,2 | | 4,7 | 1,5 | 0,9 |
| | 80 | 100 | 115 | 117 | 102 |
| | 44 | | 67 | 50 | |
| | 49 | | 39 | 34 | |

| CETONE | k_{RSH} | $k_{SO_3^{2-}}$ | k_{NH_2OH} | k_{CN^-} | $k_{BH_4^-}$ |
|--------|-----------|-----------------|--------------|------------|--------------|
| | 4,8 | 23 | 24 | 22 | 49 |
| | 1,7 | | 4,8 | 11 | 44 |
| | 8,1 | 3,0 | 3,7 | 1,6 | 1,9 |
| | 17 | 1,4 | 2,0 | 1,4 | 1,3 |
| | 2,2 | 6,5 | 5,4 | 5,6 | 2,2 |
| | 13 | 8,3 | 5,9 | 3 | 0,6 |
| | 6,7 | 41 | 18 | 9 | 5 |
| | 3,7 | 5,3 | 13 | 16 | 2 |

Tableau 8. Pente et coefficient de corrélation des droites $\log k_X = f(\log k_{RSH})$; $X = SO_3^{2-}$, NH_2OH , CN^- et BH_4^- . Les calculs ont été effectués en éliminant l'acétone 16 et la diéthyl-cétone 17 qui s'écartent sensiblement des droites

| Nucléophile | SO_3^{2-} | NH_2OH | CN^- | BH_4^- |
|-------------|-------------|----------|--------|----------|
| pente | 1.50 | 1.46 | 1.75 | 2.19 |
| ρ | 0.91 | 0.91 | 0.94 | 0.89 |

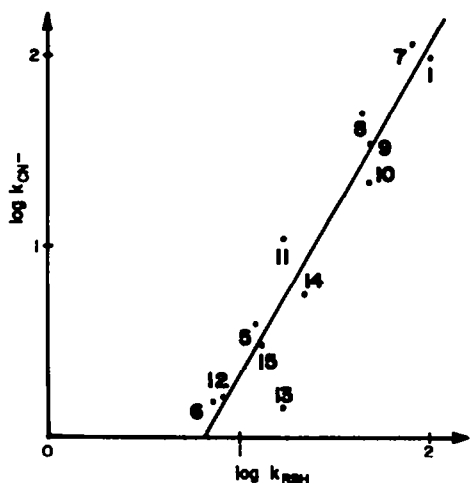


Fig. 1. Corrélation entre les constantes de vitesse d'addition de CN_3^{2-} et de CH_2OHCH_2SH .

l'ion sulfite que la pente est la plus faible (1.46 et 1.50). Ce résultat est normal si on considère que ces deux réactions ont un état de transition proche de l'état initial, comme la réaction d'addition du mercapto-2-éthanol. Par suite les divers facteurs de réactivité jouent sensiblement de la même façon sur ces trois réactions.

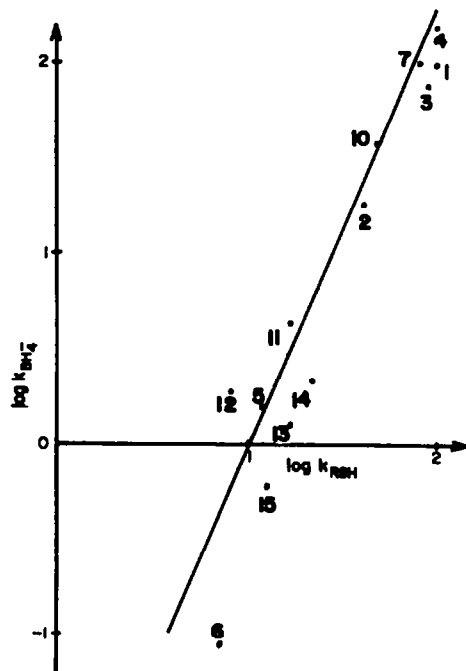


Fig. 2. Corrélation entre les constantes de vitesse d'addition de BH_4^- et CH_2OHCH_2SH .

Avec l'ion borhydure au contraire, l'état de transition est proche des produits; les facteurs de réactivité interviennent pleinement pour différencier les diverses cétones; il en résulte une pente de la droite de corrélation nettement plus élevée (2.19). L'ion cyanure, comme on le pensait²⁷ représente un cas intermédiaire; ceci apparaît bien dans la valeur de la pente de la droite de régression (1.75).

En conclusion, nous pouvons dire que parmi les

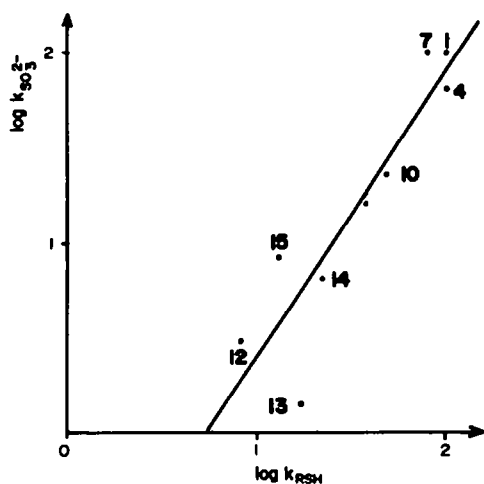


Fig. 3. Corrélation entre les constantes de vitesse d'addition de SO_3^{2-} et de $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SH}$.

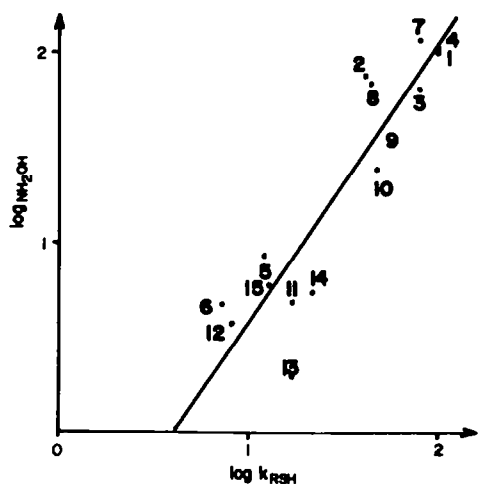


Fig. 4. Corrélation entre les constantes de vitesse d'addition de NH_2OH et de $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SH}$.

nucléophiles dont on connaît assez bien la structure de l'état de transition auquel ils conduisent, c'est le mercapto-2-éthanol qui donne l'état de transition le plus précoce. Ceci résulte du fait que les droites de corrélation ont toujours une pente supérieure à l'unité. Cette conclusion est d'ailleurs compatible avec la propriété de l'atome de soufre d'avoir une orbitale 3p particulièrement liante à longue distance.³⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

La plupart des cétones étudiées dans ce travail sont des produits commerciaux. Nous les avons soigneusement purifiées par distillation ou sublimation et contrôlées par chromatographie en phase-vapeur.

Des échantillons d'adamantanone, de bicyclo-[2,2,2]-octanone et de bicyclo-[3,3,1]-nonanone-9 nous ont été aimablement fournis par Moreau que nous tenons à remercier.

Le mercapto-2-éthanol a été distillé sous azote avant chaque série d'expériences.

La méthode cinétique utilisée et le mode de calcul de la constante de vitesse sont détaillés dans un article précédent.³⁴

L'ensemble de nos résultats cinétiques sont à la disposition du lecteur sur simple demande aux auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 1027 (1953).
- ²D. J. Cram et F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828 (1952).
- ³J. C. Richer, *J. Org. Chem.* **30**, 324 (1965).
- ⁴J. A. Marshall et R. D. Carroll, *J. Org. Chem.* **30**, 2748 (1965).
- ⁵G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1367 (1967).
- ⁶M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Letters* 2199 (1968).
- ⁷W. G. Dauben, G. J. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
- ⁸D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 543 (1974).
- ⁹D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1152 (1970).
- ¹⁰D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *Can. J. Chem.* **50**, 388 (1972).
- ¹¹D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *J. Org. Chem.* **41**, 2396 (1976).
- ¹²E. C. Ashby et S. A. Nodding, *J. Org. Chem.* **42**, 264 (1977).
- ¹³J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron Letters* 6127 (1968).
- ¹⁴J. Mathieu et J. Weill-Raynal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1211 (1968).
- ¹⁵J. Nasipuri, G. K. Gosh, P. R. Mukherjee et S. Venkataraman, *Tetrahedron Letters* 1587 (1971).
- ¹⁶J. Laemmle, E. C. Ashby et P. V. Roiling, *J. Org. Chem.* **38**, 2526 (1973).
- ¹⁷E. C. Ashby, S. H. Yu et P. V. Roiling, *J. Org. Chem.* **39**, 1918 (1972).
- ¹⁸E. Volpi, G. Biggi et F. Pietra, *J. Chem. Soc. Perkin II* 571 (1973).
- ¹⁹J. M. Cense, *Tetrahedron Letters* 2153 (1972).
- ²⁰A. Sevin et J. M. Cense, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 918 (1974).
- ²¹P. Geneste et G. Lamaty, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 669 (1968).
- ²²R. D. Burnett et D. N. Kirk, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1523 (1976).
- ²³E. A. Hill et S. A. Milosevich, *Tetrahedron Letters* 3013 (1976).
- ²⁴B. Caro et G. Jaouen, *Tetrahedron Letters* 3539 (1974).
- ²⁵V. Ikano, L. do Amaral et E. H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 420 (1976).
- ²⁶B. Caro et G. Jaouen, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 655 (1976).
- ²⁷C. Moreau, Thèse de Doctorat d'Etat, Montpellier (1972).
- ²⁸P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron* **27**, 5561 (1971).
- ²⁹P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* **27**, 5539 (1971).
- ³⁰P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* 5007 (1970).
- ³¹P. Geneste, G. Lamaty, C. Moreau et J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* 5011 (1970).
- ³²L. Fournier, A. Natat, G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **91**, 1015 (1972).
- ³³L. Fournier, A. Natat, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron* **31**, 809 (1975).
- ³⁴L. Fournier, A. Natat, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron* **31**, 1025 (1975).
- ³⁵L. Fournier, A. Natat, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron* **31**, 1031 (1975).
- ³⁶E. M. Arnett, R. P. Quirk et J. W. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3977 (1970).
- ³⁷M. Eigen et L. de Mayer, *Structure of Electrolytic Solution* (Édité par W. J. Hamer), p. 64. New York (1964).
- ³⁸W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4731 (1972).
- ³⁹W. P. Jencks, *chem. Rev.* **72**, 705 (1972).
- ⁴⁰G. E. Lienhard et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3982 (1968).
- ⁴¹P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **91**, 188 (1972).
- ⁴²O. Henri-Rousseau et F. Texier, *J. Chem. Educ.* à paraître.
- ⁴³H. C. Brown et Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4970 (1958).
- ⁴⁴V. A. Palm, U. L. Halona et A. J. Taivik, *Basicity of Carbonyl Compounds in The Chemistry of the Carbonyl Group* (Édité par S. Patai), p. 430. Interscience New York (1966).
- ⁴⁵H. Kwart et T. Takeshita, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2533 (1962).
- ⁴⁶A. Pettitjean, Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Montpellier (1974).

- ⁴⁷J. P. Roque, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Montpelier (1970).
- ⁴⁸M. Hanack, *Conformation Theory*, p. 201. Academic Press, New York (1965).
- ⁴⁹G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **88**, 131 (1969).
- ⁵⁰D. Gravel, Doctorat Thesis, University of Montreal (1962).
- ⁵¹N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski et F. A. VanCattedje, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1169 (1968).
- ⁵²L. Seamans, A. Moscovitz, G. Barth E. Burnenberg et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6464 (1972).
- ⁵³H. B. Burgi *Angew. Chem. Int. Ed.* **14**, 464 (1975).
- ⁵⁴R. Durand, P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **94**, 131 (1975).
- ⁵⁵H. C. Brown et J. Muzzio, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2511 (1966).
- ⁵⁶L. N. Fergusson, *The Modern Structural Theory of Organic Chemistry*, p. 186. Prentice Hall (1966).
- ⁵⁷B. Rickborn et M. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6894 (1970).
- ⁵⁸G. Lamaty, Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Montpelier (1959).
- ⁵⁹A. B. Burg, *Organic Sulfur Compounds* (Édité par Kharash), Vol. 1, p. 34. Pergamon Press, New York (1961).