

## DEPENDANCE CONFORMATIONNELLE DE L'EFFET ISOTOPIQUE DANS LES REACTIONS D'ADDITION NUCLEOPHILES

### INFLUENCE DU SENS D'ATTAQUE SUR LA VARIATION DU TERME HYPERCONJUGATIF

B. BOYER, G. LAMATY\* et J. P. ROQUE

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

(Received in France 17 September 1979)

**Abstract**—The secondary kinetic deuterium isotope effects measured in addition reactions of sulfite and borohydride ions has confirmed the importance of the hyperconjugative factor. Semi-quantitative evaluation of this stabilizing factor by calculating the orbital overlap evolution during reaction shows that the hyperconjugative contribution to the isotope effect is much more important during equatorial attack than during axial attack. This explains why isotope effects are similar for the additions, though their directions of attack are opposite and their transition states located differently along the reaction coordinate.

Nous avons montré dans un précédent travail<sup>1</sup> sur la réaction de décomposition des deux combinaisons bisulfoniques de la tertio-butyl-4 cyclohexanone, que les effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium étaient très différents entre eux et nettement distincts de celui de la cyclohexanone. Une analyse détaillée de ce point particulier 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: la contribution hyperconjugative étant différente selon la position axiale ou équatoriale du groupe partant.

Nous nous sommes demandés si une telle dépendance conformationnelle pouvait également se manifester, selon le principe de la réversibilité microscopique, lors de la réaction inverse d'addition selon que l'attaque est axiale ou équatoriale.

La mesure des effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium dans les réactions d'addition de l'ion borohydrure et de l'ion sulfite nous a semblé un bon moyen d'aborder ce problème.

En effet, ainsi que nous l'avons signalé,<sup>2-4</sup> l'influence de l'hyperconjugaison (via sa disparition) sur la réactivité dépend non seulement de la géométrie de la cétone dans l'état initial, mais aussi de celle de l'état de transition. Plus ce dernier est atteint tardivement sur le chemin réactionnel, plus l'influence de l'hyperconjugaison sur la réactivité est élevée.

L'état de transition étant tardif<sup>2</sup> avec  $\text{BH}_4^-$  et précoce<sup>3</sup> avec  $\text{SO}_3^{2-}$ , la perte du terme hyperconjugatif doit être plus grande dans le premier cas et par suite l'effet isotopique inverse observé devrait être plus important qu'avec l'ion sulfite.

Afin que ce facteur stabilisant ne soit pas masqué en partie par la superposition de facteurs stériques qui peuvent se manifester dans la réaction d'addition de l'ion borohydrure,<sup>2</sup> nous avons eu recours à des cyclohexanones chaises pour lesquelles la géométrie au voisinage du centre réactionnel est telle que les liaisons C $\alpha$ -H sont décalées par rapport à la liaison C-O ou C-H en cours de formation lorsqu'on tend vers l'état

final:<sup>5</sup> Les effets stériques de torsion sont alors faible ou nuls.

Nous rassemblons dans le Tableau I les effets isotopiques obtenus lors de l'addition de  $\text{BH}_4^-$  et  $\text{SO}_3^{2-}$ .

#### DISCUSSION

A la lecture de ces résultats, nous pouvons constater que tous les effets isotopiques sont inverses. Ceci se justifie parfaitement sur la base d'une stabilisation de la cétone par hyperconjugaison.<sup>2,3</sup> Contrairement à ce que l'on attendait, les effets isotopiques sont pratiquement du même ordre de grandeur pour ces deux nucléophiles. Il semble donc, en première approximation, que la variation de l'hyperconjugaison entre l'état initial et l'état de transition soit sensiblement la même dans les deux réactions d'addition de l'ion sulfite, ou de l'ion borohydrure, ce qui a priori peut paraître surprenant.

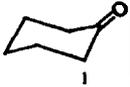
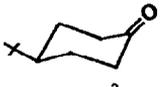
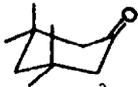
Il nous semble intéressant de montrer comment à partir d'une mesure semi-quantitative de la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique, on peut se faire une opinion sur ce point particulier.

L'hyperconjugaison, due au recouvrement des orbitales  $\sigma$  des liaisons C-H en  $\alpha$  du carbonyle avec l'orbitale  $\pi^*$  du carbonyle,<sup>1</sup> dépend, d'une part, de la géométrie de la cétone considérée—et en particulier de l'orientation des groupes méthylènes adjacents au carbonyle—et d'autre part, de l'augmentation du caractère "p" du carbone central entre l'état initial et l'état de transition.

Considérons tour à tour chacun des deux paramètres évoqués di-dessus. On sait<sup>6</sup> que le recouvrement orbitaire varie comme le carré du cosinus de l'angle des axes des orbitales (ici l'angle  $\theta$  de la liaison C-H avec la perpendiculaire au plan du carbonyle). Le schéma suivant (Fig. 1) indique la signification des angles  $\theta$  et  $\theta'$ .

Connaissant la valeur des angles  $\alpha$  et  $\beta$  faits par les liaisons C-H adjacentes avec le plan du carbonyle, on peut évaluer l'importance du recouvrement orbitaire

Tableau 1. Réactions de l'ion borohydrure et de l'ion sulfite. Constantes de vitesse d'addition et effets isotopiques cinétiques secondaires  $\beta$  du deutérium

Nucléophiles Cétones	$\text{BH}_4\text{Na}$		$\text{SO}_3\text{Na}$	
	$k \cdot 10^{+3} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$k^{\text{H}}/k^{\text{D}}$	$k \cdot 10^{+3} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$k^{\text{H}}/k^{\text{D}}$
 1	36,8 <sup>a</sup>	0,890 <sup>a</sup>	92,4	0,913
 2	188,5	0,901	142,3	0,896
 3	0,213	0,910	3,93	0,934
 4	0,550	0,966	15,63	0,879
 5	0,240	0,900	3,17	0,904
 6	0,116	0,906	1,05	0,912

a) cf réf. 2

La précision obtenue sur la valeur du rapport  $k^{\text{H}}/k^{\text{D}}$  est généralement meilleure que 1 %, Le troisième chiffre après la virgule est donné à titre indicatif.

lié aux données angulaires au moyen de la relation:

$$y = \cos^2 \theta + \cos^2 \theta'$$

En plus de cette dépendance angulaire, décrite ci-dessus, le recouvrement orbitalaire est également fonction du caractère  $\text{sp}^2$  du carbone réactionnel. Nous avons appelé  $k$  le facteur de proportionnalité traduisant la variation du caractère  $\text{sp}^2$  du carbonyle au cours de la réaction.

La stabilisation hyperconjugative (s.h.) d'une cétone, inhérente à l'évaluation des deux paramètres  $k$  et  $y$ , peut alors être représentée au moyen de la relation s.h. =  $ky$ .

Examinons à présent, comment évolue l'hyperconjugaison d'une cétone lors d'une réaction d'addition nucléophile.

Au cours de l'avancement de la réaction, la stabilisation hyperconjugative de la cétone va diminuer étant donné que les deux paramètres auxquels elle est reliée ( $k$  et  $y$ ) vont eux aussi subir de profonds changements. En effet, l'augmentation du degré de pyramidalisation ( $x$ ) de la liaison C-O va provoquer d'une part, une modification des angles  $\theta$  et  $\theta'$ —donc

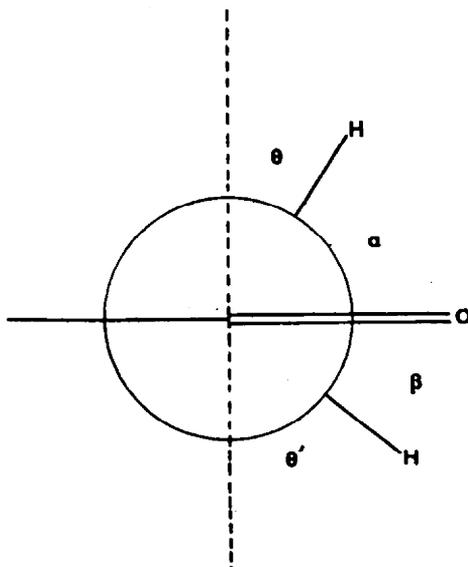


Fig. 1. Angles dièdres au voisinage du carbonyle.

$y$ —et d'autre part, une diminution du caractère  $sp^2$  du centre réactionnel.

Il est difficile, a priori, de connaître le mode d'évolution du facteur de proportionnalité  $k$ . Nous considérerons qu'il décroît linéairement en fonction de  $x$ .

Nous représenterons alors le taux de variation du caractère  $sp^2$  du centre réactionnel au moyen d'une constante  $k'$  telle que

$$k' = k(1 - x) \quad (0 \leq x \leq 1).$$

A titre d'exemple, examinons deux cas limites: état initial (la cétone)  $x = 0$ , le caractère  $sp^2$  est intact et  $k' = k$ , et état final (l'alcool ou la combinaison bisulfite), le caractère  $sp^2$  a entièrement disparu et  $k' = 0$ .

Compte tenu du mode de variation du caractère  $sp^2$  du centre réactionnel, la stabilisation hyperconjugative (s.h.), pour un degré d'avancement  $x$  de la réaction, devient alors:  $s.h. = k'y = k(1 - x)y$ .

La figure suivante (Fig. 2) schématise l'orientation relative des liaisons C-H en  $\alpha$  du carbonyle dans les deux états de transition, A et B, résultant de l'attaque axiale et de l'attaque équatoriale de l'ion sulfite sur la tertio-butyl 1-4 cyclohexanone. Dans l'état initial, les angles dièdres des liaisons C-H en  $\alpha$  avec la liaison C=O sont respectivement de  $10^\circ$  et  $110^\circ$  pour les liaisons équatoriales et les liaisons axiales.

Analisons alors les conséquences résultant des modifications de géométrie qui interviennent au cours de l'attaque équatoriale et de l'attaque axiale. Au cours de la pyramidalisation du centre réactionnel il se

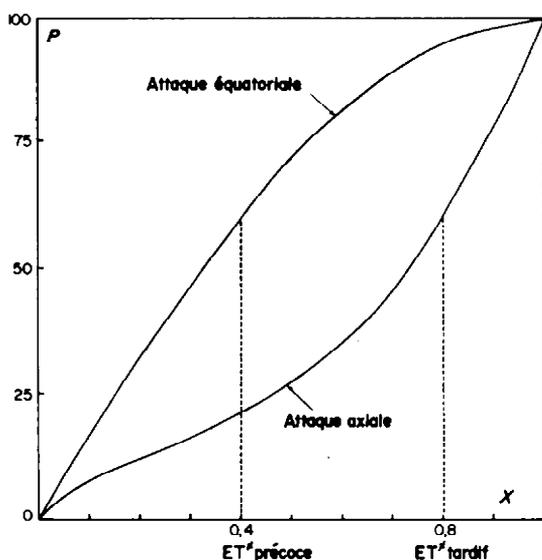


Fig. 3. Variation du terme hyperconjugatif en fonction de l'avancement de la réaction.

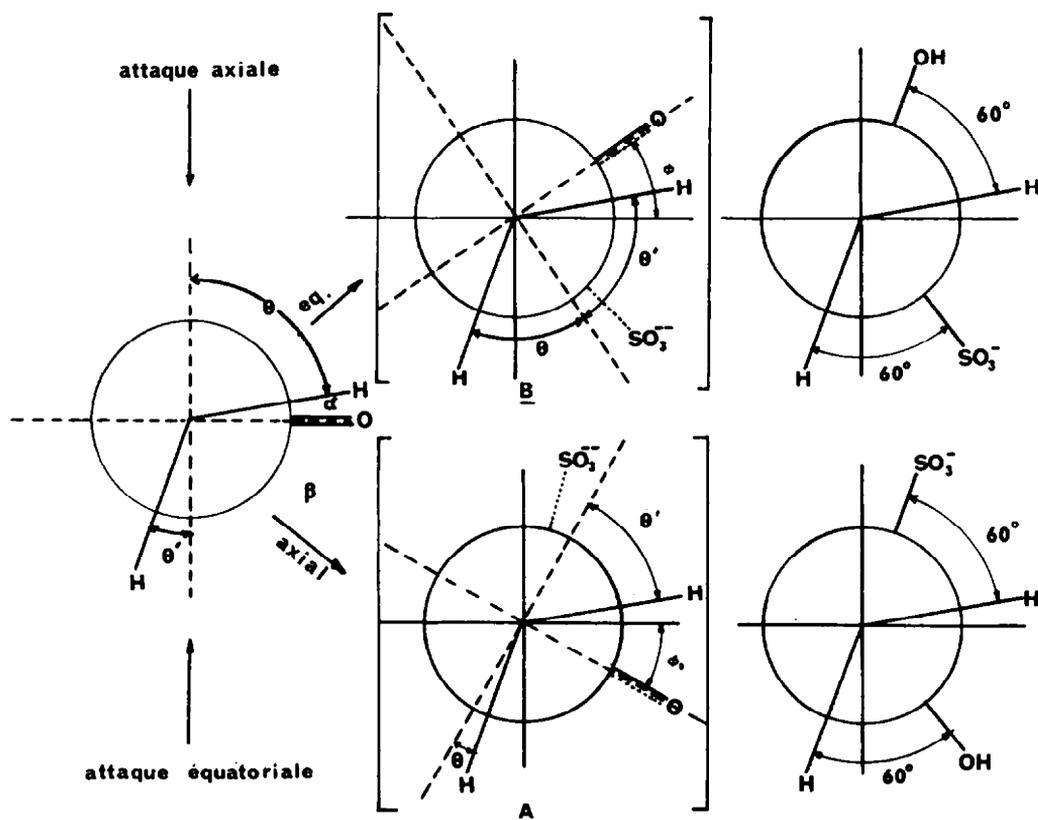


Fig. 2. Orientation des liaisons C-H en  $\alpha$  du carbonyle lors de l'attaque axiale et de l'attaque équatoriale de l'ion sulfite.

produit une légère déformation du cycle. Nous avons considéré que cette déformation n'apportait que des modifications négligeables sur les angles dièdres intervenant dans le calcul.

#### Méthodologie des calculs

**Attaque équatoriale.** La liaison C=O bascule au total de  $60 + 10 = 70^\circ$  entre l'état initial et l'état final.  $x =$  degré d'avancement de la réaction ( $0 < x < 1$ ). L'angle de basculement de la liaison C—O,  $\phi$ , est égal à  $\phi = 70x$ . Pour chaque valeur de  $x$ , nous déduirons les valeurs de  $\theta$  et  $\theta'$  à savoir:  $\theta = 20 + \phi = 20 + 70x$ , et  $\theta' = 120 - \theta$ .

**Attaque axiale.** La liaison C—O bascule de  $110 - 60 = 50^\circ$ . L'angle de basculement,  $\phi_1$ , devient alors:  $\phi_1 = 50x$ . Par suite:  $\theta = \phi_1 - 20 = 50x - 20$ , et  $\theta' = 120 + \theta$ .

On calcule alors pour chaque attaque:  $\theta$ ,  $\cos^2 \theta$ ,  $\theta'$ ,  $\cos^2 \theta'$ ,  $y = \Sigma \cos^2 \theta$ , en faisant varier  $x$  de 0 à 1. Quand  $x$  augmente, le recouvrement orbitalaire diminue, par suite de la décroissance du caractère  $sp^2$  du carbonyle, et par conséquent la stabilisation hyperconjugative.

Le pourcentage de perte de stabilisation par hyperconjugaison ( $P$ ) est calculée à partir de:

$$\frac{(k'y)_x - (k'y)_{x=0}}{(k'y)_{x=0}} \times 100 = P.$$

On peut alors déterminer le pourcentage restant d'hyperconjugaison à savoir:  $100\% - P = R$ .

Les valeurs de  $P$  ont été calculées en fonction de  $x$  pour les deux sens d'attaque. Les résultats obtenus sont schématisés sur la Fig. 3 qui indique la variation de  $P$  pour l'attaque axiale et pour l'attaque équatoriale; on peut constater que pour un même degré d'avancement de la réaction le pourcentage de perte d'hyperconjugaison augmente plus rapidement lors d'une attaque équatoriale que lors d'une attaque axiale, bien que tendant vers 100% dans les deux cas.

On remarque par exemple, que pour  $x = 0,5$ , — ce qui correspond à un état de transition à mi-chemin des réactifs et des produits —, il a disparu 3/4 de l'hyperconjugaison initiale lors de l'attaque équatoriale et 1/4 seulement lors de l'attaque axiale.

Ainsi, comme nous l'avons déjà souligné lors de la réaction de décomposition des combinaisons bisulfiteuses,<sup>1</sup> il apparaît que la contribution hyperconjugative demeure plus forte dans l'état de transition résultant de l'attaque axiale. Par conséquent, la variation de l'hyperconjugaison entre l'état initial (la cétone) et l'état de transition est plus élevée dans le cas de l'attaque équatoriale. Or on sait que la réaction d'addition de l'ion sulfite se fait essentiellement par la face équatoriale,<sup>3</sup> on doit donc s'attendre à un effet isotopique relativement élevé puisque la contribution hyperconjugative est plus importante par cette face.

Dans le cas de l'addition de  $BH_4^-$ , et quel que soit le sens d'attaque, l'hyperconjugaison a pratiquement disparu dans l'état de transition tardif; la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique sera donc maximale et sensiblement la même pour les deux attaques axiale et équatoriale.

A titre de comparaison, on peut remarquer, par exemple, que l'on aura sensiblement le même effet isotopique d'origine hyperconjugative quand on considère d'une part 80% d'avancement de la réaction lors d'une attaque axiale conduisant à un état de

transition tardif, et, d'autre part, 40% d'avancement de la réaction pour une attaque équatoriale conduisant à un état de transition précoce (Fig. 3).

Il n'est donc pas impossible que l'addition de l'ion sulfite, bien que présentant un état de transition précoce, donne lieu à un effet isotopique d'origine hyperconjugative comparable à celui de l'addition de l'ion  $BH_4^-$ , dont l'état de transition est pourtant tardif, mais qui se fait essentiellement par une attaque axiale.

#### CONCLUSIONS

La valeur des effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium dans la réaction d'addition de l'ion sulfite et de l'ion borohydrure en série cyclanique, nous a permis de confirmer le rôle important joué par le nucléophile dans le processus réactionnel et en particulier sur la géométrie de l'état de transition.<sup>7</sup>

Dans les deux cas, le facteur essentiel, à l'origine de l'effet isotopique, est le terme hyperconjugatif et nous avons montré comment on pouvait mettre en évidence la relation entre l'hyperconjugaison, donc entre l'effet isotopique observé, et l'orientation spatiale relative des liaisons C—H en  $\alpha$  du carbonyle.

Il est toutefois difficile de comparer les valeurs des effets isotopiques mesurés avec l'ion borohydrure et l'ion sulfite étant donné que ces deux réactions présentent, d'une part des états de transition positionnés différemment sur le chemin réactionnel et, d'autre part une stéréochimie différente pour l'attaque du nucléophile. Pour réaliser une étude comparative plus rigoureuse, il faudrait apprécier l'effet isotopique sur la seule attaque équatoriale du  $BH_4^-$ .

Ce mode de calcul n'est bien sûr qu'une évaluation grossière et, tout en confirmant nos précédentes analyses, il illustre bien la dépendance conformationnelle de l'effet isotopique.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Synthèse des produits

Des composés 1,2,3 et 4 sont des produits commerciaux. Le tétraméthyl-3,3,5,5 acetyl-4 cyclohexanone 4 nous a été gracieusement offerte par les établissements Roure-Bertrand Fils et J. Dupont. La méthode de préparation des cyclohexanones tricycliques 5 et 6 a déjà été décrite.<sup>8</sup>

Cylohexanones sélectives ont été effectuées par échanges successifs en milieu basique ( $D_2O/NaOD$ ) selon le procédé de Starks.<sup>9</sup>

##### Mesures cinétiques

Toutes les mesures ont été faites à  $25,0 \pm 0,1^\circ C$ .

##### Etude cinétique de l'addition de l'ion borohydrure

Les constantes de vitesse d'addition de  $BH_4^-$  ont été mesurées dans un mélange eau/dioxanne 50/50 en volume, selon un procédé déjà décrit.<sup>10</sup>

##### Etude cinétique de l'addition de l'ion sulfite

Nous avons utilisé la méthode spectrophotométrique UV mise au point au laboratoire et décrite par ailleurs.<sup>3</sup>

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **88**, 131 (1969).
- <sup>2</sup>P. Geneste et G. Lamaty, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 669 (1968).
- <sup>3</sup>P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron* **27**, 5539 (1971).

- <sup>4</sup>P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Ibid.* **27**, 5561 (1971).  
<sup>5</sup>B. Boyer, Thèse de Doctorat d'Etat, Montpellier, 1978.  
<sup>6</sup>R. O. C. Norman, *Chem. Br.* **6**, 66 (1970).  
<sup>7</sup>P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron Lett.* 5007 (1970).  
<sup>8</sup>B. Boyer, P. Dubreuil, G. Lamaty, J. P. Roque et P. Geneste, *Tetrahedron Lett.* 2919 (1974).  
<sup>9</sup>C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 195 (1971).  
<sup>10</sup>B. Boyer, P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **93**, 260 (1974).