

l'actualité chimique

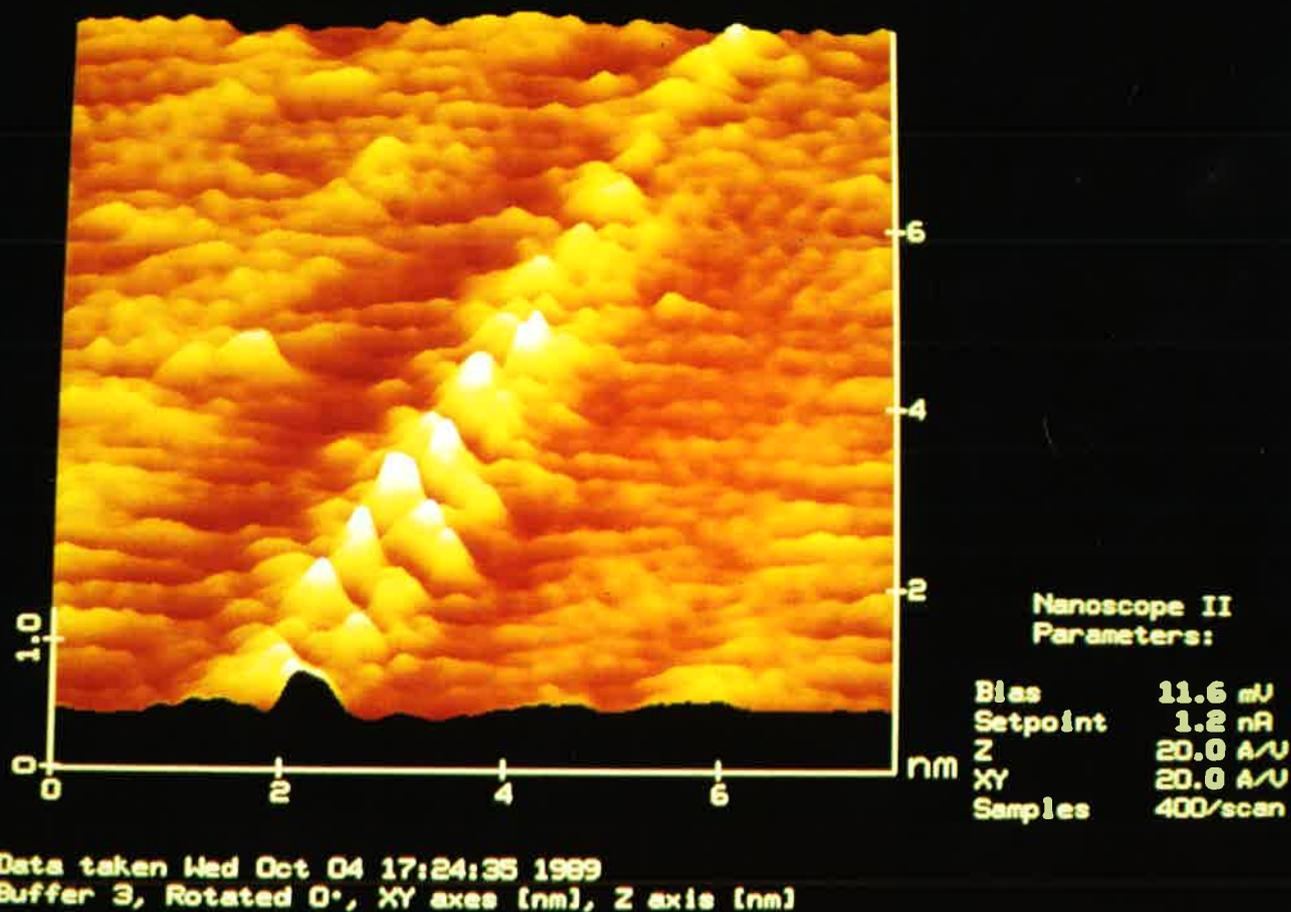


Image de macromolécules de polyhexylthiophène adsorbées parallèlement sur une surface de graphite.
(voir page 2)

Seventh European Symposium on Organic Chemistry

Namur, Belgium
July 15-19, 1991



Topics:

Synthetic Organic Chemistry
Physical and Bio-Organic Chemistry

Lectures will be presented by prominent chemists from all over Europe.

L.P. Ahlberg (Göteborg, Denmark)
J. Baldwin (Oxford, U.K.)
J. Barluenga (Oviedo, Spain)
Y. Belokon (Moscow, U.S.S.R.)
M. Benezra (Strasbourg, France)
S.A. Benner (Zürich, Switzerland)
H. Bock (Frankfurt, F.R.G.)
M. Chmielewski (Warsowa, Poland)
J. Cossy (Paris, France)
P. De Clercq (Gent, Belgium)
F. De Schryver (Leuven, Belgium)
K.H. Dötz (Marburg, F.R.G.)
A. Fersht (Cambridge, U.K.)
C. Fuganti (Milano, Italy)
C. Gennari (Milano, Italy)
H.P. Husson (Gif sur Yvette, France)
P. Kocienski (Southampton, U.K.)
R.J. Kostyanovskü (Moscou, USSR)
D. Mansuy (Paris, France)
C. Mioskowski (Strasbourg, France)
J. Nasielski (Bruxelles, Belgium)
U.K. Pandit (Amsterdam, The Netherlands)
G. Pattenden (Nottingham, U.K.)
A. Pross (Beer Sheva, Israel)
Z. Rappoport (Jerusalem, Israel)
M.T. Reetz (Marburg, F.R.G.)
H. Ringsdorf (Mainz, F.R.G.)
A.I. Scott (Texas, U.S.A.)
D. Seebach (Zürich, Switzerland)
A. Vassella (Zürich, Switzerland)
B. Zwanenburg (Nijmegen, The Netherlands)
and Special Lecturer: **P. Janssen** (Beerse, Belgium)

Posters are invited to submission. Financial support such as sponsorship, publicity in the programme or participation in the exhibition is gratefully welcomed.

For further details please contact:

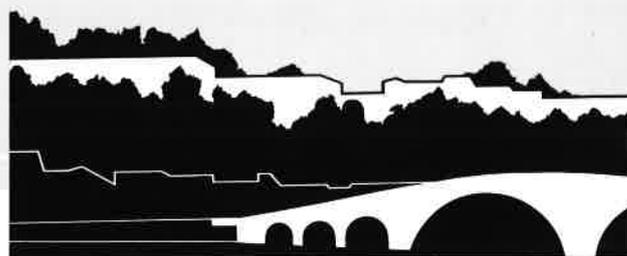
Prof. A. Krief (President)
Department of Organic Chemistry
Facultés Universitaires Notre Dame de la Paix
61, rue de Bruxelles - B-5000 Namur (Belgium)
Tel.: 32(0)81-72.45.39, Telex: 59222 facnam,
Fax: 32(0)81-72.45.36

INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE: Profs.:

- Y. Apeloig (Haifa) Israel, • J. Font (Barcelona) Spain,
- A. Krief (Namur) Belgium, • M. Mikolajczyk (Lodz) Poland,
- J. Metzger (Marseille) France, • G. Modena (Padova) Italia,
- O. Nefedov (Moscow) U.S.S.R., • D. Ollis (Sheffield) U.K.,
- H. Paulsen (Hamburg) F.R.G., • P. Sinay (Paris) France,
- L. Sunko (Zagreb) Yugoslavia, • C. Tamm (Basel) Switzerland

INTERNATIONAL ORGANIZING COMMITTEE: Profs.:

- L. Ghosez (Louvain-la-Neuve) Belgium, • L. Hevesi (Namur) Belgium,
- R. Kellogg (Groningen) The Netherlands, • G. L'abbé (Leuven) Belgium,
- D. Reinhout (Twente) The Netherlands, • J. Reisse (Bruxelles) Belgium,
- N. Speckamp (Amsterdam) The Netherlands, • M. Vandewalle (Gent) Belgium,
- H.G. Viehe (Louvain-la-Neuve) Belgium



Numéro spécial

Les transferts de protons

(3^e séminaire du Groupe Réactivité et Mécanismes, Paris 6-7 novembre 1990)

- Editorial : Transferts de protons. Approches expérimentales et théoriques. Applications en synthèse et en biologie **5**
M.-F. Ruasse

- Cinétique des transferts de proton impliquant des substrats organiques en phase liquide **7**
J. Toullec

- Acides carbonés : réactivité intrinsèque et effets "d'imbalance" des états de transition **15**
F. Terrier

- Protonation of Anion Radicals in Polar Aprotic Solvents. A Search for microscopic Rate Constants **21**
M. Nielsen

- Theoretical Perspectives on Proton Transfer and Bifunctional Catalysis **27**
J.H. Williams

- Transferts de proton en phase gazeuse **32**
G. Bouchoux

- Transfert de protons par effet tunnel dans des cristaux à liaison hydrogène à très basse température **43**
H.P. Trommsdorf, J.C. Vial

- Le transfert d'hydrogène en catalyse hétérogène **50**
M. Guisnet, D. Barthomeuf, C. Marcilly

- Activation des liaisons C-H et C-C par le proton superacide et d'autres superélectrophiles **55**
J. Sommer, J.C. Culmann, S. Delavarenne, M. Fauconet, M. Simon

- Réactivité de substrats organiques sous forme protonée **60**
J.C. Jacquesy

- L'échange avec l'eau des protons imino : une sonde du mouvement d'ouverture des paires de bases, et de la structure des acides nucléiques 64
M. Guéron

- La base catalytique d'une lactate déshydrogénase à flavine : sur l'origine possible du déplacement extrême de son pK 65
F. Lederer

- Transferts de protons impliqués dans l'accumulation intracellulaire de molécules antitumorales 67
M.A. Schwaller, J. Aubard, F. Sureau, G. Dodin, M.F. Ruasse, R. Leverage, M.-F. Poupon, F. Moreau

*
**

| | |
|-------------------------------|----|
| Informations générales | 74 |
| Courrier des lecteurs | 77 |
| Livres | 78 |
| Petites annonces | 79 |
| Table des annonceurs | 80 |

Notre couverture :

On voit sur l'ensemble de la surface la structure atomique du graphite. Les pics blancs correspondent à des manomères successifs (échelle de couleur) : blanc en élévation, noir en profondeur). (E. Lacaze, Groupe de Physique des Solides, Universités Paris VII et Paris VI).

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Jean-Baptiste Donnet

RÉDACTEUR, CHEF DES INFORMATIONS
Thérèse Chaudron

**RELATIONS EXTÉRIEURES, PROMOTION
ET PUBLICITÉ**
Gérard Perreau

FABRICATION
Jacqueline Zundel

MEMBRES DU COMITÉ DE RÉDACTION

Jean-Baptiste Donnet
président de la SFC

Claude Jeanmart
secrétaire général de la SFC
Rhône-Poulenc

Gérard Perreau
secrétaire exécutif de la SFC

Jean-Claude Depezay
Paris V
(cnscignement)

André Picot
ICSN (Gif-sur-Yvette)
(sécurité)

Publication analysée par
Chemical Abstracts Service

ABONNEMENTS 1991
(6 numéros)

Membres de la SFC et de la SCI
Les membres des deux sociétés bénéficient d'un prix d'abonnement préférentiel de 420 F (TTC) à cette revue.

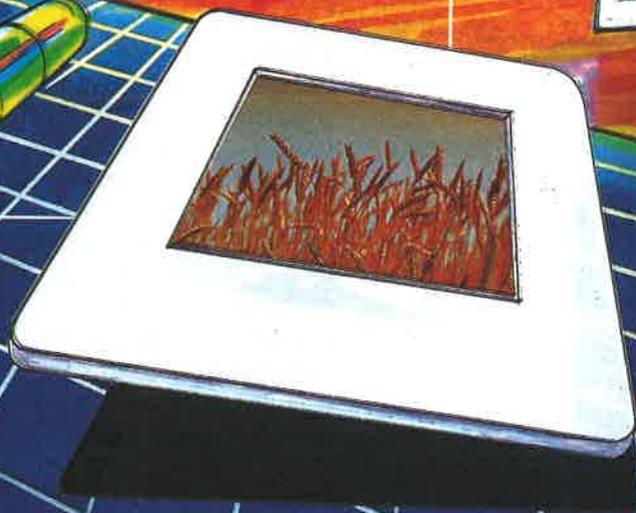
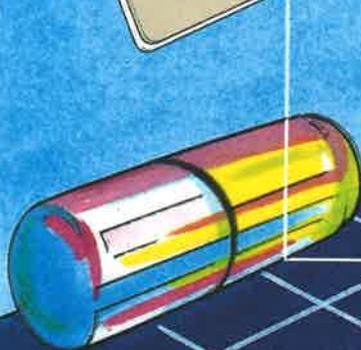
Non-membres
France 850 F (TTC)
Europe et autres pays 1 000 F
(envoi par avion + 280 F)
Chèques au nom de la SFC, CCP 7078-60 U Paris

En vente uniquement au siège de la SFC

L'ACTUALITÉ CHIMIQUE
250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : (1) 43.25.20.78.
Télécopie : (1) 43.25.87.63.



Dérivés Bromés



 **POTASSE ET PRODUITS CHIMIQUES**
GROUPE RHÔNE-POULENC

ACIDES BROMHYDRIQUES

ACIDE BROMHYDRIQUE ANHYDRE
ACIDE BROMHYDRIQUE DANS L'ACIDE ACETIQUE
ACIDE BROMHYDRIQUE 48/49 %
ACIDE BROMHYDRIQUE 60/62 %
ACIDE BROMHYDRIQUE 60/63 %

BROMURES MINÉRAUX

BROMURE D'AMMONIUM
BROMURE D'AMMONIUM EN SOLUTION A 38 %
BROMURE DE POTASSIUM
BROMURE DE SODIUM
BROMURE DE SODIUM EN SOLUTION A 45 %

BROMURES ORGANIQUES LIQUIDES

BROMO-1 CHLORO-3 METHYLE-2 PROPANE
BROMO-1 CHLORO-3 PROPANE
BROMO-2 ISOBUTYRATE D'ISOPROPYLE
BROMOACETATE D'ETHYLE
BROMOACETATE DE METHYLE
BROMOBENZENE
BROMOFORME PHARMA
BROMOFORME 98/99 %
BROMURE D'ALLYLE
BROMURE D'ETHYLE 99 %
BROMURE D'ISOBUTYLE
BROMURE D'ISOPROPYLE
BROMURE DE CETYLE
BROMURE DE CYCLOHEXYLE
BROMURE DE LAURYLE 70/30 %
BROMURE DE N-BUTYLE
BROMURE DE N-DECYLE
BROMURE DE N-DODECYLE
BROMURE DE N-HEPTYLE
BROMURE DE N-OCTYLE
BROMURE DE N-PROPYLE
BROMURE DE SEC-AMYLE
BROMURE DE STEARYLE
DIBROMO-1,6 HEXANE

BROMURES ORGANIQUES SOLIDES

BROMO-2 METHOXY-6 NAPHTALENE
BROMOVANILLINE 95 %
BROMOVANILLINE 95 % SECHEE
DIBROMO-1,4 BENZENE
DIBROMO-2,2 CYANACETAMIDE
HEXABROMOCYCLODODECANE
HEXABROMOCYCLODODECANE HFP
N-BROMO SUCCINIMIDE
PENTABROMOETHYLBENZENE
TRIBROMO-1, 3, 5 BENZENE

Transferts de protons. Approches expérimentales et théoriques. Applications en synthèse et en biologie

Marie-Françoise Ruasse

Deux caractéristiques essentielles des transferts de protons expliquent l'énorme intérêt qu'ils suscitent depuis longtemps et aujourd'hui encore dans tous les domaines de la chimie. D'une part, le proton est unique en son genre, puisqu'il s'agit d'un ion dont le noyau se trouve dénudé de tout électron. Dans ce sens, le transfert d'un proton entre un acide et une base est, après les transferts monoélectroniques, l'une des réactions les plus simples que l'on puisse imaginer. Encore faut-il remarquer que cette simplicité n'est que théorique puisque l'ion H^+ n'existe pas en tant que tel, et ceci même en phase gazeuse où il trouve toujours une espèce suffisamment basique pour l'accepter. D'autre part, la catalyse acide-base que réalisent ces transferts est sans doute l'un des tout premiers types de catalyse qui aient été étudiés aussi bien en chimie organique qu'en biochimie.

Du fait des multiples aspects de ces réactions, leurs mécanismes ont été examinés très tôt à l'aide d'abord de mesures thermodynamiques puis cinétiques. Sans remonter jusqu'à l'approche empirique des relations de Brønsted [1], les noms de R.P. Bell [2], de M. Eigen [3] puis de E.F. Caldin et V. Gold [4] sont intimement associés au développement de notre compréhension de ces réactions. Dans ce domaine comme dans bien d'autres, l'élaboration des concepts fondamentaux s'est trouvée conditionnée par le progrès des techniques de cinétique rapide puisque les transferts de protons, entre acide et base oxygénés ou azotés au moins, sont le plus souvent très rapides et même contrôlés par la diffusion. L'attribution du prix Nobel à M. Eigen à qui l'on doit à la fois un mécanisme général, dit "mécanisme de Eigen", et la conception des méthodes cinétiques de relaxation illustre cette dualité. Ainsi dès les années 70, tous les outils techniques et méthodologiques (lois de vitesse des catalyses acide-base, exploitation des courbes pH-vitesse, effets isotopiques, équation de Marcus, etc.) sont en place pour aborder les réactions de transferts de protons dans toute leur complexité. Vingt ans plus tard, ces principes, tels qu'ils sont présentés par J. Toullec, restent la base de toute approche expérimentale.

Dans ce domaine de la *chimie organique physique en solution*, les thèmes les plus en pointe se rapportent à des situations de transferts où le niveau microscopique de la transformation chimique (concertation, synchronisme ou asynchronisme entre les ruptures et les formations de liaisons covalentes et entre solvation et désolvation des espèces ioniques ou partiellement chargées) doit être envisagé quantitativement pour comprendre le mécanisme et interpréter précisément les données expérimentales.

D'une part, F. Terrier aborde les questions posées par l'asynchronisme ("imbalance") entre le développement de charge et la stabilisation par résonance, lors de la formation de carbanions par transfert de protons d'un acide carboné à une base forte. D'autre part, l'étude électrocinétique de M. Nielsen montre le rôle important de la solvation de donneurs de protons, tels que les phénols, par des solvants aprotiques accepteurs (DMSO, DMF, PC, ou MeCN). En considérant que les donneurs de protons actifs sont les phénols libres, on observe que les vitesses de transfert entre donneurs non solvatés et un accepteur type (anion radical de l'antracène) dépendent peu du solvant mais seulement des pK intrinsèques de la source de protons.

Avoir une mesure de l'acidité ou de la basicité intrinsèque en l'absence de tout solvant est un vieux rêve pour tous ceux qui travaillent en solution ou en phase condensée, afin de discerner le rôle de la solvation. Ce rêve est en cours de réalisation grâce aux spécialistes de la spectrométrie de masse. Après avoir décrit les techniques expérimentales et les méthodes d'acquisition des données thermodynamiques des transferts de protons en *phase gazeuse* (affinités protoniques et acidités, enthalpies libres et entropies standard), G. Bouchoux présente dans quels termes aujourd'hui peuvent être discutés les rôles respectifs du solvant et des substituants quant à la stabilité d'espèces protonées ou déprotonées.

En *chimie théorique*, le calcul des énergies et des modifications de structure mises en jeu lors d'un transfert de proton entre acides et bases oxygénés ou azotés est abordé depuis longtemps. I.H. Williams explique comment les théoriciens d'aujourd'hui s'impliquent dans les aspects plus complexes, mais plus pragmatiques, de la catalyse acide-base générale ou spécifique, bifonctionnelle ou non. En particulier, ils s'attaquent maintenant à des réactions où un double transfert de proton, souvent concerté avec des ruptures ou des formations d'autres liaisons, est une étape importante à l'origine de la réorganisation d'atomes lourds. Les modèles sont encore très simples (par exemple, addition nucléophile de l'eau sur le formaldéhyde, prototropie d'acides carboxyliques ou de formamidines), mais les résultats miment bien le comportement cinétique et thermodynamique en solution aqueuse et apportent des éclairages intéressants sur les mécanismes de transferts. Non seulement les enthalpies mais aussi les entropies d'activation peuvent maintenant être calculées a priori.

Le transfert de proton par *effet tunnel*, c'est-à-dire par traversée directe d'une barrière de potentiel, est un phénomène bien établi en mécanique quantique. Malheureusement, les preuves expérimentales en restent très discutées quand il s'agit de réactions en solution. Par une analyse énergétique détaillée des transitions spectroscopiques de cristaux d'acide benzoïque dopés par un colorant, P. Trommsdorff montre comment il est possible d'en démontrer l'existence et l'importance en *chimie du solide*.

Ces approches et ces concepts fondamentaux sur les mécanismes et la dynamique des transferts de protons trouvent maintenant des applications concrètes dans des domaines très variés concernant aussi bien la chimie fine que la chimie industrielle. Quelques exemples sont ici proposés.

En *catalyse hétérogène*, et en particulier en ce qui concerne la pétrochimie, les transferts d'hydrogène, d'hydrure ou de protons entre supports solides acido-basiques et substrats organiques ou entre espèces adsorbées sont mis en œuvre pour le réarrangement, le craquage ou l'alkylation d'hydrocarbures fossiles. M. Guisnet illustre ce rôle sur des réactions d'intérêt industriel : isomérisation d'hydrocarbures insaturés sur alumine ou oxyde de magnésium, craquage catalytique de naphthènes sur zéolithes et réduction de cétones.

Une *chimie de synthèse* extraordinairement sélective a été développée dans les milieux superacides en utilisant leurs possibilités d'activation des liaisons C-C et C-H. Les transferts de protons de ces acides, plus forts que l'acide sulfurique, à des substrats tels que des alcanes, des hydrocarbures aromatiques (J. Sommer) ou des cétones α - β -éthyléniques (J.C. Jacquesy) donnent accès à des carbocations dont les réarrangements sont très sélectifs dans ces milieux. Par exemple, la transmission de la charge cationique le long du squelette hydrocarboné en série stéroïde permet des fonctionnalisations spécifiques à longue distance que l'on ne sait pas obtenir par des méthodes plus classiques. De même, l'inversion de la régiosélectivité usuelle ortho/para/méta des substitutions aromatiques électrophiles est un résultat notablement utile.

En *biologie*, on spéculait depuis longtemps sur l'importance des transferts de protons. De très nombreuses études physico-chimiques sur la catalyse acide-base des réactions de transferts d'acyle, par exemple, ont été réalisées sur des modèles simplifiés de sites actifs d'enzymes [5]. Aujourd'hui, on ne se contente plus de ces modélisations. Les mesures de pK d'une histidine particulière d'un flavocytochrome présentées par F. Lederer illustrent comment on peut reconnaître le rôle catalytique du transfert d'un proton particulier au sein de protéines natives sur leurs réactions d'oxydo-réduction. La RMN telle qu'elle est mise en œuvre par M. Guéron permet de montrer et de suivre les échanges, avec des molécules d'eau, des protons imino des bases nucléiques incluses dans un DNA. A partir de mesures de thermodynamique et de cinétique rapide des divers modes de protonation de l'ellipticine présentées par M. Schwaller, on accède à des données quantitatives sur l'accumulation *in vivo* de cette drogue antitumorale dans les différents compartiments de la cellule

Les séminaires du Groupe Réactivité et Mécanismes de la SFC

Ce numéro spécial sur les transferts de protons a été réalisé à la suite du 3^e séminaire du Groupe Réactivité et Mécanismes, qui s'est tenu à Paris les 6 et 7 novembre 1990. Il est constitué par la plupart des conférences qui ont été données à cette occasion pour présenter les multiples approches de ce thème selon les différentes spécialités : chimie théorique quantique et stochastique, chimie physique, chimie organique physique, chimie en solution et chimie du solide, catalyses homogène et hétérogène, chimie de synthèse et chimie bioorganique.

Ce séminaire faisait suite à ceux tenus en 1988 et 1989 sur les transferts d'électrons et les intermédiaires réactifs. Ces réunions ont pour objectif de rassembler, sur un thème d'intérêt général, toutes les sous-disciplines de la chimie qui contribuent à la compréhension de la réactivité et des mécanismes réactionnels. De ce fait, les conférenciers ont pour mission de présenter les méthodes et les concepts de leur spécialité sous une forme pédagogique accessible à tout chimiste quelles que soient sa culture et ses compétences personnelles.

vivante et donc sur ses possibilités d'atteindre sa cible finale, le DNA.

Ces quelques exemples ne présentent qu'une vue partielle de l'ensemble des réactions et des phénomènes physico-chimiques où se trouvent impliqués des transferts de protons puisque bien d'autres aspects auraient dû être abordés. Les articles rassemblés ici ne constituent donc pas une revue exhaustive sur ce sujet très vaste ; ils cherchent seulement à attirer l'attention sur un certain nombre d'avancées technologiques et conceptuelles dans l'espoir d'en faire bénéficier les domaines les plus divers de la chimie.

Références

- [1] Brønsted J.N. et Pedersen K.J., *Z. Physikal. Chem.*, **1924**, *108*, 185.
- [2] Bell R.P., "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, New York, **1973**.
- [3] Eigen M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, *3*, 1.
- [4] Caldin E.F. et Gold V., "Proton Transfer Reactions", Chapman and Hall, London, **1975**.
- [5] Page M.I. and Williams A., "Enzyme Mechanisms", Royal Society of Chemistry, London, **1987**.

Cinétique des transferts de proton impliquant des substrats organiques en phase liquide

Jean Toullec

Les transferts de proton interviennent dans de nombreuses réactions de la chimie organique en phase liquide, en particulier très souvent dans celles qui mettent en jeu des coupures (ou formations) hétérolytiques de liaisons et, par conséquent, des espèces ioniques. Il n'est pas étonnant, dès lors, qu'en chimie organique physique, dont l'un des rôles est de comprendre les mécanismes réactionnels et la réactivité sur des bases quantitatives, en particulier cinétiques, on se soit intéressé à l'aspect cinétique de ces processus de transfert de proton. Cet exposé donnera un vaste aperçu des acquis dans ce domaine.

On a coutume en chimie organique de faire la distinction entre deux types de transferts de proton : ceux entre hétéroatomes électronégatifs (par exemple O ou N) portant des doublets n d'électrons et ceux entre un atome de carbone et un hétéroatome, ou éventuellement entre deux atomes de carbone. Dans le premier cas, le transfert de proton est généralement rapide (au sens d'instantané) et l'acide, que l'on dénomme souvent « acide vrai » ou « acide normal », appartient à une des classes de composés considérés comme acides en chimie organique, les acides carboxyliques ou les ions ammonium, par exemple. Dans le second cas, le transfert est lent (au sens que les temps de demi-

réaction peuvent être de plusieurs secondes, de plusieurs minutes ou même de plusieurs heures). Il s'agit alors d'espèces acides souvent nommées « pseudo-acides », « composés à hydrogène mobile », « composés à hydrogène labile » ou, mieux, « acides CH ». Ce sont toutes des espèces hydrocarbonées portant un groupe π -électroaccepteur susceptible de stabiliser l'anion formé (par exemple, les composés carbonylés ou les nitroalcanes) ou, éventuellement, des acides conjugués correspondants conduisant à des espèces tautomères (ions oxocarbénium, par exemple, les acides conjugués des composés carbonylés, conduisant aux énols), ou bien encore des ions carbénium ayant pour bases conjuguées des composés éthyléniques. J'examinerai en premier lieu comment ces deux séries se distinguent au plan cinétique, je montrerai ensuite qu'un transfert « rapide » de proton peut contrôler une réaction lente, puis je traiterai de deux points plus spécifiques : celui du caractère concerté synchrone des coupure et formation des liaisons covalentes entre H^+ et les deux atomes sièges du transfert et, brièvement, celui de l'asynchronisme entre la délocalisation électronique et le transfert du proton lorsque celui-ci conduit à un carbanion à charge délocalisée à partir d'un acide CH. Ce dernier point est examiné plus complètement par F. Terrier [1].

Cinétique des transferts rapides de proton

Il a fallu attendre la fin des années 50 et le début des années 60, et surtout l'avènement des méthodes de cinétiques rapides, la méthode de relaxation par saut de température (T-jump), mais aussi les progrès de la RMN [2], pour acquérir des données quantitatives sur les vitesses de ces réactions rapides. On s'est vite aperçu, notamment avec les travaux de Eigen [3], que les vitesses étaient souvent contrôlées - ou presque - par la diffusion microscopique des réactifs, c'est-à-dire par la fréquence des collisions. Autrement dit, les vitesses sont nivelées par les processus physiques de diffusion et d'approche des réactifs. Étant donné que ces fréquences de rencontre entre entités sont presque indépendantes de leurs natures chimiques et même de leur tailles, les constantes de vitesse plafonnent à des valeurs proches de $10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (disons de 10^9 à $10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, sauf pour des polymères), celles calculées par la théorie [2a, 4].

Avant d'aborder une présentation succincte de quelques données de la littérature, il est nécessaire de considérer que « contrôle par

la diffusion » ne signifie pas obligatoirement que la constante de vitesse est proche de $k_{\text{diff}} \approx 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. En effet, considérons l'équilibre acide-base suivant :



Si cette réaction est exergonique ($\Delta G^\circ < 0$), $K (= (K_a)_{\text{HA}} / (K_a)_{\text{BH}^+} = k_{2f} / k_{2r})$ est supérieur à 1 et $k_{2f} > k_{2r}$. Ceci veut dire que ces deux constantes de vitesse ne peuvent pas être toutes deux voisines de k_{diff} . Nécessairement, si la plus grande des deux, k_{2f} , est égale à k_{diff} , $k_{2r} = k_{\text{diff}} / K$. Au contraire, si $\Delta G^\circ > 0$, K est inférieur à 1, $k_{2f} < k_{2r}$, $k_{2r} = k_{\text{diff}}$ et $k_{2f} = K k_{\text{diff}}$. Ceci conduit à tracer le diagramme de la figure 1, qui permet de représenter les variations de $\log k_{2f}$ et $\log k_{2r}$ en fonction de $\log K (-\Delta pK_a)$ lorsque le phénomène d'échange du proton est totalement contrôlé par la diffusion pour, par exemple, une famille de bases B face à un acide HA.

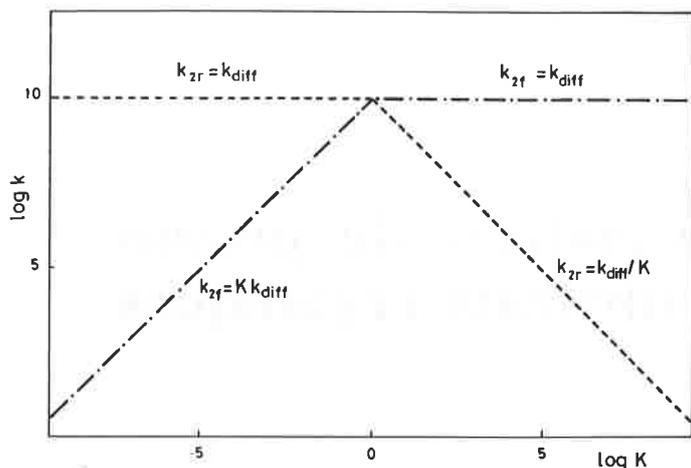


FIGURE 1. - Variations des constantes de vitesse directe (k_f) et inverse (k_r) de transfert de proton d'un acide HA à une base B, en fonction de la différence de pK_a des deux couples acide-base, pour un système idéal tel qu'il y ait, quelle que soit la différence des pK_a , contrôle de la vitesse par la diffusion microscopique, soit dans le sens direct, soit dans le sens inverse.

Les données expérimentales obtenues par Eigen et coll. [3], puis par de nombreux autres auteurs, ont permis de montrer que les constantes de vitesse directe et inverse vérifient ces prévisions pour de nombreux couples acido-base lorsque le transfert de proton s'effectue entre hétéroatomes [2a,3,5]. La figure 2 montre que, pour NH_3 face à différentes espèces comportant un groupe OH, k_{zf} est proche de k_{diff} pour $K > 1$, puis décroît pour $K > 1$, mais ce comportement idéal n'est vérifié qu'en dehors des valeurs de K comprises grossièrement entre 10^{-3} et 10^3 . Dans la zone intermédiaire, lorsque K se rapproche de l'unité ($-\Delta pK_a = 0$), les constantes mesurées sont un peu plus faibles que celles attendues. On peut noter aussi sur cette figure que les valeurs asymptotiques diffèrent sensiblement dans le sens direct et dans le sens inverse. Ceci provient d'un facteur q d'attraction ou de répulsion électrostatique (ici d'attraction), qui provoque (en accord avec la théorie [6]) une augmentation ou une diminution des constantes limites.

Les courbes de $\log k_{zf}$ et de $\log k_{zr}$ en fonction de $\log K$ sont généralement analogues à celles de la figure 2 pour de nombreux

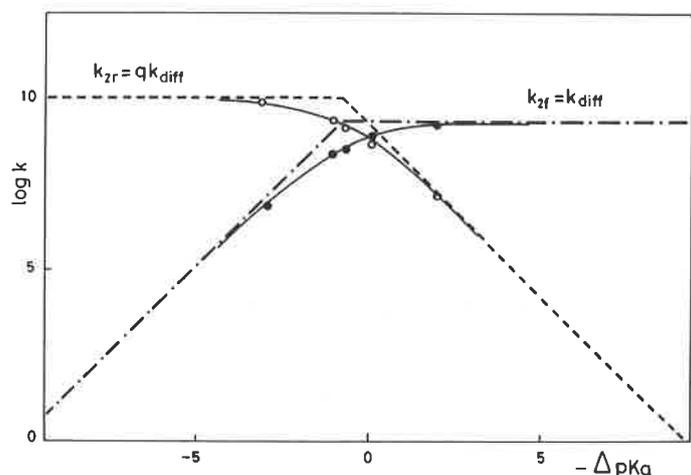
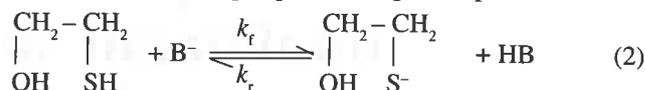


FIGURE 2. - Variations des constantes de vitesse directe (k_f) et inverse (k_r) en fonction de la différence de constantes d'acidité des deux couples acide-base, observées pour le transfert d'un proton d'une série d'acides oxygénés à l'ammoniaque (référence [3]). Les écarts par rapport à un système idéal, correspondant à un contrôle complet par la diffusion microscopique, sont faibles.

systèmes de deux couples acide-base, en particulier lorsque le transfert s'effectue entre des atomes O et N [2a,3,5]. Il arrive cependant que, même pour un transfert de proton entre hétéroatomes, les réactivités soient sensiblement abaissées. C'est souvent le cas, en particulier, des transferts de proton ayant pour siège un atome de soufre. La figure 3 donne un exemple de ce type pour la déprotonation du thioglycol et pour la protonation de l'anion correspondant (équation 2). Ceci se produit également pour un système aussi simple que l'échange d'un proton entre des



ions carboxylate aliphatiques : pour ΔpK_a proche de 0, k_{zf} et k_{zr} sont de $3 \times 10^8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ environ, c'est-à-dire plus d'un facteur de 10 au-dessous de k_{diff} [7]. De même, la constante d'échange $k_{zf} = k_{zr}$ entre $(\text{PhCH}_2)_2\text{NCH}_3$ et $(\text{PhCH}_2)_2\text{NHCH}_3$ n'est seulement que de $1,5 \times 10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [8], et de nombreux exemples similaires ont été signalés, surtout pour des transferts de proton intervenant dans des solvants autres que l'eau ou les alcools. En particulier, Ritchie et Lu [9] ont rapporté tout récemment des constantes d'échange, mesurées par RMN du proton, de l'ordre de $10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans le DMSO, ou même inférieures, pour le transfert d'un proton entre les acides carboxyliques et les ions *p*-nitrophénate substitués et entre les acides carboxyliques et leurs anions. En général, ces faibles valeurs des constantes de vitesse sont interprétées soit par des effets stériques, soit par la nécessité de fortes réorganisations du solvant en passant des espèces acides aux espèces acides, soit encore par la délocalisation par résonance des charges négatives impliquant une importante redistribution électronique au moment de la protonation de l'anion. Dans le cas des travaux de Ritchie et Lu, le fait que les constantes de vitesse plafonnent à des valeurs de l'ordre de $10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans le sens exergonique a été interprété par la prédominance des effets de désolvatation [9].

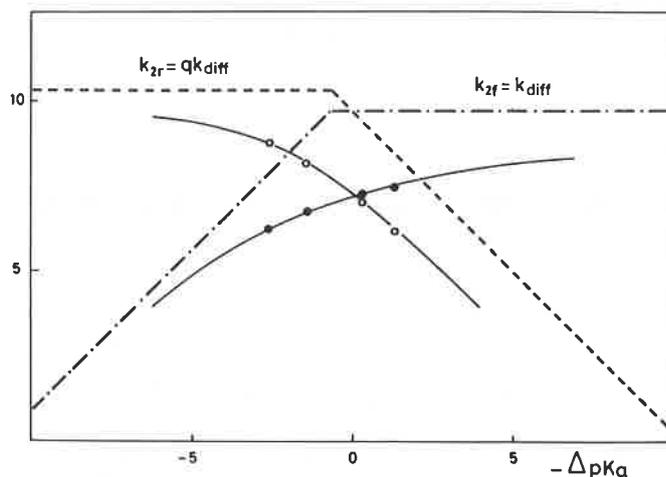


FIGURE 3. - Variations des constantes de vitesse directe (k_f) et inverse (k_r) en fonction de la différence de constantes d'acidité des deux couples acide-base, observées pour le transfert d'un proton du thioglycol à une série d'ions carboxylates. Les écarts par rapport à un système idéal, correspondant à un contrôle complet par la diffusion microscopique, sont importants.

Il est fréquent d'admettre, lors de l'évaluation des pK_a à partir des données cinétiques, que la constante de protonation, ou celle de déprotonation, a une valeur proche de k_{diff} lorsque la réaction est thermodynamiquement favorable. La constante $K = 10^{-\Delta pK_a}$ prend

contrôlée par la diffusion, la vitesse globale de la réaction doit être faible. Dans le cas particulier où HA = PrNH₃⁺ (pK_a = 12,2), une estimation du pK_a de T₂ (- 0,7) conduit à prévoir une constante k₁ de l'ordre de 10⁻³dm³.mol⁻¹.s⁻¹ environ.

Il arrive cependant fréquemment, et c'est le cas de la réaction précédente de la coupure de T₀ avec R = Ph, R¹ = p-NO₂C₆H₄ et R² = Pr, que la coupure de la liaison covalente, ici celle de C-N, s'effectue de manière concertée avec le transfert de proton. On dit alors que les deux processus sont « énergétiquement couplés », la réaction suivant un chemin plus favorable que celui consistant à former d'abord l'espèce instable (ici T₂). Dans le cas particulier traité, la constante catalytique observée pour PrNH₃⁺, 0,14 dm³.mol⁻¹.s⁻¹, est effectivement supérieure à celle attendue pour un processus par étapes via T₂ (10⁻³ dm³.mol⁻¹.s⁻¹). Cet exemple fait apparaître qu'un transfert de proton peut s'effectuer de manière concomitante avec la coupure (ou la formation) d'une liaison covalente, mais qu'alors le processus se déroule avec une constante de vitesse nettement inférieure à k_{diff}, même s'il est globalement énergétiquement favorable. Le transfert est lent puisqu'il est accompagné d'un réarrangement des atomes lourds. Un tel phénomène intervient très fréquemment dans les mécanismes de la chimie organique. On peut citer, par exemple, les processus de catalyse acide et basique générale pour la formation et l'hydrolyse des hémiacétals [16].

Une telle situation est généralement représentée par un diagramme de Jencks-More O'Ferrall (figure 5) [17,18]. Les deux coordonnées expriment les degrés de coupure (ou de formation) de la liaison covalente (C-N dans la figure 5) et de transfert du proton le long du chemin réactionnel. Les mécanismes par étapes (soit protonation initiale puis coupure de C-N ou bien coupure de C-N, sans catalyse, puis protonation de l'ion amidure) correspondent aux bords du diagramme.

Une analyse du même type permet d'expliquer que les constantes de temps de l'échange des protons entre les acides benzoïques et le méthanol (tableau I), mesurées par RMN dynamique du proton [19], soient nettement supérieures à 10⁻¹¹ seconde (celles attendues pour un simple échange), mais beaucoup plus faibles que celles prévues en examinant les conséquences cinétiques d'un

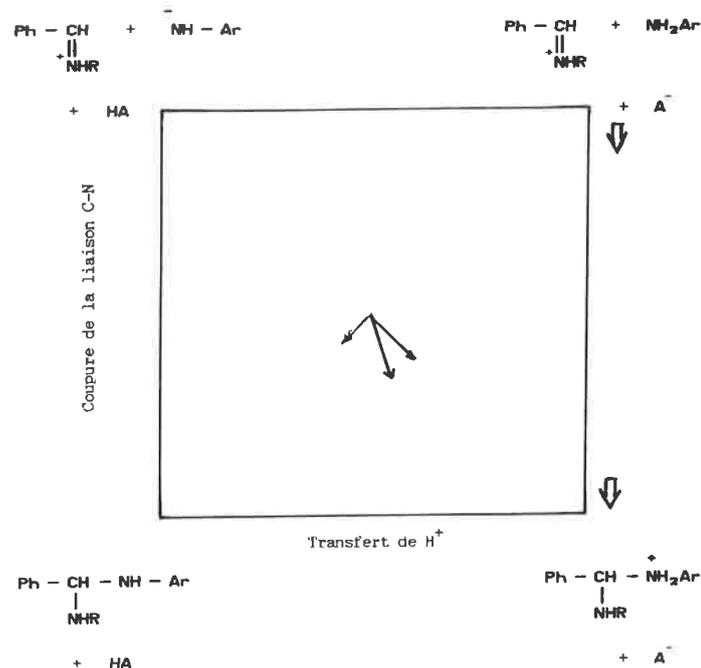


FIGURE 5. - Diagramme de Jencks-More O'Ferrall pour la coupure des gem-diamines.

TABLEAU I. - Constantes de vitesse d'échange du proton entre les acides benzoïques et le méthanol dans ce solvant.*

| Substituant X | H | m-NO ₂ | p-NO ₂ | (NO ₂ -3,5) | o-NO ₂ |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| 10 ⁻⁵ x k (s ⁻¹)** | 0,66 | 1,8 | 2,25 | 8,0 | 9,5 |
| 10 ₃ x τ (s)*** | 7,6 | 2,8 | 2,2 | 0,62 | 0,53 |
| (pK _a) _{ArCOOH} - (pK _a) _{MeOH} | 10,80 | 973 | 9,72 | 8,67 | 8,95 |
| (pK _a) _{MeOH} - (pK _a) _{Ar(OH)₂} | 24,8 | 25,5 | 25,7 | 26,2 | 25,9 |

* Équation 8.

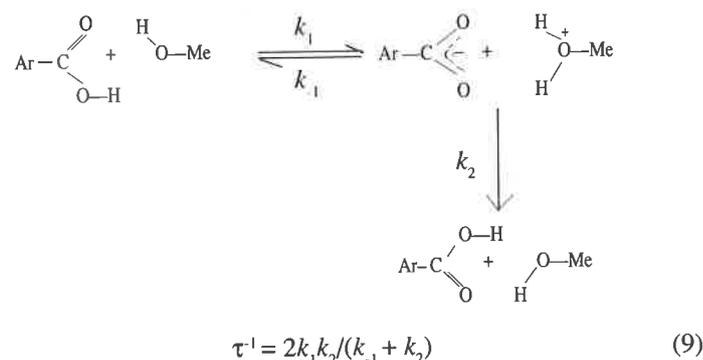
** Constantes de vitesse d'échange associées au processus non catalysé faisant intervenir une [19b] ou deux [19a, b] molécules de méthanol. Des constantes de vitesse d'ordre 2 ou d'ordre 3 peuvent être calculées en divisant k par la concentration de méthanol dans le solvant pur ou par son carré.

*** τ = 1/2k, temps de relaxation du processus d'échange en admettant la seule intervention de la voie non catalysée en milieu tampon.

mécanisme de double transfert par étapes successives. On doit considérer, en effet, que si la réaction globale (équation 8)



s'effectuait par étapes successives, avec, comme décrit dans le schéma suivant, d'abord transfert du proton de l'acide benzoïque (l'espèce la plus acide) au méthanol, puis transfert de l'ion lyonium à l'ion benzoate, la constante de temps serait donnée par l'équation 9, établie en admettant un état stationnaire des intermédiaires.



De plus, puisque l'on peut admettre que les deux processus identiques correspondant aux constantes k₁ et k₂ seraient contrôlés par la diffusion, puisque étant fortement exergoniques, les constantes de temps τ devraient être égales à celles calculées par l'équation 10. Les pK_a des acides benzoïques dans le méthanol

$$\tau^{-1} = k_{\text{diff}}(K_a)_{\text{ArCOOH}}/(K_a)_{\text{MeOH}_2^+} \quad (10)$$

étant de 9 environ (tableau I), et celui de l'ion lyonium de -1,39, τ devrait être de l'ordre de 0,1 seconde environ. Les valeurs beaucoup plus faibles observées, de l'ordre de 10⁻⁵ seconde, résultent de l'intervention d'un mécanisme concerté asynchrone, selon lequel les deux transferts de proton sont énergétiquement couplés, même si les degrés d'avancement de ces deux actes élémentaires sont sensiblement différents [19]. Là encore, ce processus concerté, bien que relativement lent, est énergétiquement plus favorable que celui correspondant à deux transferts successifs.

Cinétique des transferts lents de proton [20]

Nous avons vu ci-dessus que, pour les transferts « rapides » d'un proton entre atomes électronégatifs, il existe une zone de valeurs de K (la constante de l'équilibre d'échange) pour lesquelles les constantes k_{2r} et k_r sont inférieures aux valeurs attendues pour un système idéal, c'est-à-dire tel que l'une ou l'autre des deux constantes est contrôlée par la diffusion. On considère maintenant que cette zone de non-idéalité est plus ou moins large selon la réaction examinée, notamment selon les atomes sièges de la réaction de transfert ; elle peut même être très large pour les systèmes lents, lorsque le transfert s'effectue entre un atome de carbone et un hétéroatome ou entre deux atomes de carbone. Ainsi, pour une série de réactions analogues, par exemple pour la déprotonation des aldéhydes et des cétones [21], ou pour la protonation des anions correspondants, on admet que l'on parcourt des courbes comme celles représentées dans la figure 6. Les vitesses ne deviennent contrôlées par la diffusion, ou par les constantes k_{diff}/K ou $k_{diff}K$, que pour des valeurs très grandes ou très petites de K , souvent au-delà des domaines accessibles expérimentalement.

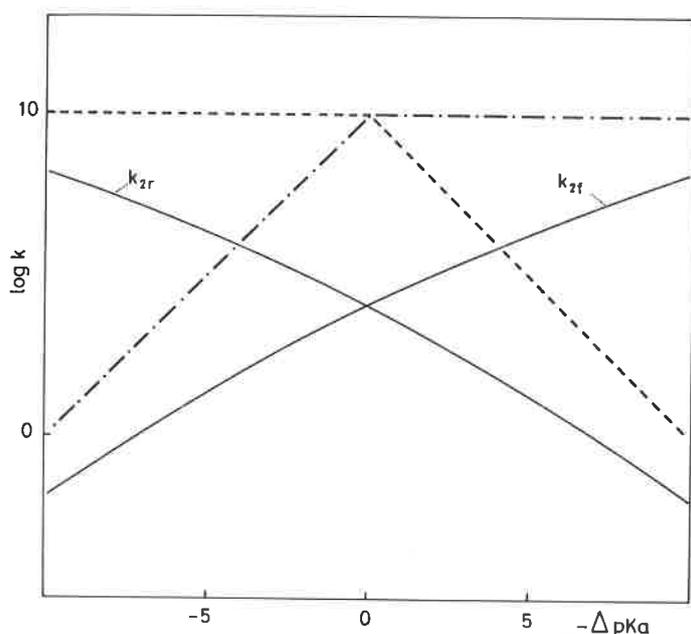


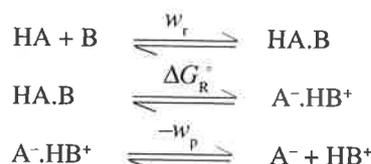
FIGURE 6. - Variations théoriques des constantes de vitesse directe (k_r) et inverse (k_{2r}) en fonction de la différence de pK_a des deux couples acide-base pour un système lent de transfert de proton. Les courbes représentées sont celles calculées par l'équation de Marcus (équation 11) en prenant $\gamma = 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $w_r = w_p = 8 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

Il s'avère ainsi que les différents types de systèmes acide-base se distinguent par la courbe $\log k_{2r} - \log K$ (ou $\log k_{2r} - \log K$) qui est parcourue lorsque l'on change soit le substrat organique (tout en restant dans la même famille), soit l'acide ou la base antagoniste ; ils se distinguent aussi par la valeur de k_{2r} (ou k_r) atteinte lorsque $\log K = 0$. Ceci permet de définir une « constante intrinsèque », k_{oo} , lorsque la réaction ne possède aucune affinité thermodynamique.

Il est généralement admis que l'équation qui permet d'exprimer les variations de k_{2r} ou de k_r en fonction de K (ou ΔG_{2r}^\ddagger ou ΔG_r^\ddagger en fonction de ΔG°) est celle proposée par Marcus (équation 11) [21-23]), dans laquelle γ est la « barrière intrinsèque », w_r , un « terme

$$\Delta G_r^\ddagger = w_r + \gamma(1 + \Delta G_r^\circ / 4\gamma)^2 = w_r + \gamma + \Delta G_r^\circ / 2 + (\Delta G_r^\circ)^2 / 16\gamma \quad (11)$$

de travail », considéré comme l'enthalpie libre nécessaire pour former une « paire de contact » entre les réactifs, et ΔG_r^\ddagger , l'affinité thermodynamique de la réaction corrigée du terme w_r et du terme équivalent, w_p , pour les produits ($\Delta G_p^\ddagger = \Delta G^\circ + w_p - w_r$). On considère alors que la réaction de transfert d'un proton entre un acide HA et une base B peut se décomposer formellement en trois étapes, la formation de la paire de contact entre les réactifs, le transfert de proton lui-même et la séparation des produits, conformément au schéma suivant :



Selon cette hypothèse, ΔG_r^\ddagger correspond à l'affinité du transfert du proton en tant que tel et, γ , à son enthalpie libre d'activation lorsque cette affinité est nulle. Si $w_r = w_p$, la barrière intrinsèque γ se distingue par la quantité w_r de la valeur ΔG_{oo}^\ddagger calculée à partir de k_{oo} (équation 12) par l'équation d'Eyring.

$$\Delta G_{oo}^\ddagger = RT \ln(kT/h) - \ln k_{oo} = \gamma + w_r \quad (12)$$

Les bases de l'équation de Marcus ne seront pas développées ici. J'indiquerai simplement que, fondée à l'origine sur une analogie avec les transferts d'électron [22], elle a reçu plus récemment un support théorique satisfaisant à la suite des travaux de Kurtz [24], Murdoch [25], etc.

Une des hypothèses pour établir l'équation 11 a été d'admettre qu'il existe un paramètre z , variant de 0 (réactifs) à 1 (produits), qui exprime le « degré d'avancement de la réaction le long du chemin réactionnel », et que z à l'état de transition est donné par l'équation 13. Ce paramètre z^\ddagger correspond ainsi, pour un substrat

$$z^\ddagger = \frac{\partial(\Delta G_r^\ddagger)}{\partial(\Delta G_r^\circ)} = \frac{1}{2} + \frac{\Delta G_r^\circ}{8\gamma} = -RT \frac{\partial(\log k_{2r})}{\partial(\log K)} \quad (13)$$

et un acide donnés, à la pente de la tangente à la courbe de $\log k_{2r}$ en fonction de $\log K$ caractéristique de la famille de réactions considérée.

Il est intéressant de noter que l'on rejoint ici la notion de corrélation de Brönsted, proposée dès 1924 par cet auteur [26] (voir aussi référence [23]) pour exprimer que, pour un substrat basique donné et une famille d'acides HA_i , $\log k_{\text{HA}_i}$ varie, selon l'équation 14, linéairement avec le pK_a de l'acide HA_i (k_{HA_i} : constante catalytique associée à l'acide HA_i), et qu'inversement, pour un substrat acide

$$\log k_{\text{HA}_i} = -\alpha(pK_a)_{\text{HA}_i} + \text{Cste} \quad (14)$$

et une famille de bases B_i , $\log k_{\text{B}_i}$ est donné par l'équation 15 (en

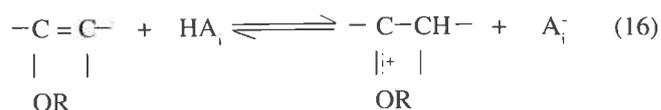
$$\log k_{\text{B}_i} = \beta(pK_a)_{\text{HB}_i^+} + \text{Cste} \quad (15)$$

négligeant ici les termes statistiques usuels tenant compte de la multiplicité de l'acide et du nombre de sites équivalents de la base). En effet, les deux paramètres α ou β (généralement compris entre 0 et 1) correspondent au paramètre z^\ddagger , ceci à condition que, pour des variations d'amplitude limitées des constantes d'acidité de HA_i ou de HB_i^+ , on puisse assimiler à un segment de droite la portion de courbe parcourue sur la figure 6. Ceci n'est évidemment vrai que si la courbure des relations $\log k_{2r}$ ou $\log k_r = f(\log K)$ est peu accentuée, c'est-à-dire si le paramètre γ est suf-

fisamment grand. On comprend ainsi que, dans des cas favorables, des relations curvilignes aient été observées au lieu des droites vérifiant les équations 14 et 15.

Une des difficultés rencontrées dans le maniement de l'équation de Marcus réside dans le fait que les termes de travail, w_r et w_p , sont généralement inconnus et qu'ils doivent, au même titre que γ , être estimés ou calculés par régression. On peut noter aussi qu'il est quelquefois nécessaire d'admettre des valeurs anormalement élevées de w_r et de w_p pour rendre compte des données expérimentales. C'est le cas, en particulier, des transferts de proton sur les doubles liaisons et notamment dans le cas de la protonation des

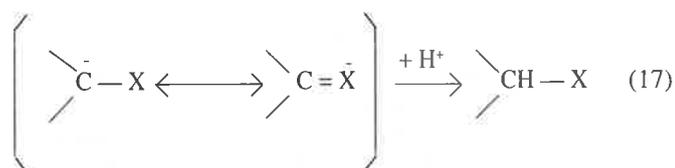
éthers d'énol [23,27], stade initial de la réaction d'hydrolyse (équation 16). Dans ce cas,



Dans ce cas, les valeurs de w_r et de w_p , voisines de 50 kJ.mol⁻¹ et beaucoup plus fortes que celles de γ (de 10 à 20 kJ.mol⁻¹), ont été interprétées en considérant que l'approche de la double liaison par HA₁ nécessite une désolvation coûteuse en énergie.

Pourquoi le transfert d'un proton sur un atome de carbone (ou à partir d'un atome de carbone) est-il lent ?

Cette question a attiré l'attention de nombreux auteurs, mais elle ne semble pas avoir reçu de réponse complète et satisfaisante. La première cause invoquée, en particulier par Kresge [28], est que, si l'on regarde la réaction dans le sens de la fixation du proton sur un anion stabilisé par résonance (ions énolate ou nitranions, par exemple), le doublet susceptible de former une liaison covalente avec le proton est délocalisé par résonance (équation 17).



Ainsi, contrairement aux hétéroatomes, tels que O ou N, qui disposent de doublets électroniques disponibles, la fixation du proton nécessite de « libérer » les électrons de leur rôle liant avec les autres atomes.

A l'appui de cette hypothèse, on peut noter, comme le montre le tableau II, que, pour la fixation du proton sur de tels carbanions, la barrière intrinsèque augmente grossièrement avec le paramètre σ_R^- [29] du groupe X, qui caractérise l'aptitude de X à délocaliser la charge négative. Il peut être aussi noté que, lorsque deux groupes π -électroaccepteurs sont attachés au carbone, les effets ne semblent pas additifs.

Une explication analogue apparaît valable pour l'addition sur les doubles liaisons éthyléniques : les électrons devant intervenir pour former la liaison avec le proton sont engagés dans la liaison π . Cette rupture de la liaison π est probablement très coûteuse en énergie à l'état de transition, même si l'ion carbénium formé est, comme dans le cas des éthers d'énol, fortement stabilisé par résonance.

L'observation de constantes de vitesse proches de k_{diff} pour des espèces à doublet délocalisé (les amides, par exemple [28]), ainsi que les valeurs élevées de w_r et de w_p dans le cas de nombreux transferts de proton ayant pour siège un atome de carbone, et, en particulier, pour l'addition sur une double liaison éthylénique, suggèrent que le facteur de résonance n'est probablement pas suffisant pour expliquer que ces transferts soient lents. Il apparaît vraisemblable que l'une des causes essentielles réside dans la nécessité d'une désolvation de l'acide ou de la base lors de l'approche du substrat hydrocarboné, et Bernasconi [30] a mis l'accent sur ces problèmes de désolvation préalable de l'anion ou « en avance » sur le processus de transfert de proton lui-même. De manière générale, on peut comprendre que le transfert d'un proton entre deux hétéroatomes soit rapide car il ne nécessite que de faibles réorganisations des molécules de solvant, celles-ci

TABLEAU II. - Influence de la délocalisation de la charge du carbanion sur la hauteur de la barrière intrinsèque de la réaction de protonation*.

| RCH ₂ X ou RCHX ₂ | Log k ** (dm ³ .mol ⁻¹ .s ⁻¹) | γ *** (kJ.mol ⁻¹) | (σ_R^-)**** |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| R-CH $\begin{array}{l} \diagup \text{CN} \\ \diagdown \text{CN} \end{array}$ | 7,0 | 33 | 0,26 |
| CH ₂ $\begin{array}{l} \diagup \text{CN} \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-NO}_2 \end{array}$ | 3,1 | 55 | 0,26 |
| CH ₂ $\begin{array}{l} \diagup \text{COCH}_3 \\ \diagdown \text{COCH}_3 \end{array}$ | 2,9 | 56 | 0,41 |
| CH ₃ -CH $\begin{array}{l} \diagup \text{NO}_2 \\ \diagdown \text{NO}_2 \end{array}$ | 1,0 | 57 | 0,57 |
| CH ₂ $\begin{array}{l} \diagup \text{NO}_2 \\ \diagdown \text{Ph} \end{array}$ | -1,0 | 78 | 0,57 |

* Données rassemblées par Bernasconi (référence [30]).

** Constantes intrinsèques (voir texte).

*** Barrières intrinsèques (voir équation 11).

**** Constantes caractérisant les effets des substituants les plus π -électroaccepteurs [29].

étant, tout au moins dans le cas des solvants hydroxylés, liées aux espèces acides ou basiques par liaison hydrogène. Par opposition, les espèces hydrocarbonées étant généralement hydrophobes, le gain ou la perte d'un proton doit entraîner de fortes réorganisations du solvant autour de substrat. Celles-ci sont particulièrement importantes lors de la formation des carbanions stabilisés par l'effet mésomère du groupe X, pour lesquels la charge négative se trouve surtout localisée sur X dans l'état final. La relation qualitative entre la barrière intrinsèque et l'aptitude de X à délocaliser la

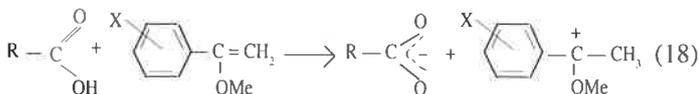
charge peut être, dans une certaine mesure, le reflet de ces réorganisations du solvant.

Dans le même ordre d'idées, on doit noter que le transfert de

proton entre hétéroatomes électronégatifs s'effectue généralement au sein de complexes d'association par liaison hydrogène et ne nécessite donc pratiquement pas de déplacement des atomes lourds dans l'acte de transfert de proton lui-même.

Le transfert de proton correspond-il à un mécanisme concerté synchrone de coupure et de formation des liaisons ?

Les transferts de proton entre une espèce HA et une espèce B, par exemple entre un acide carboxylique et un α -méthoxystyrène (équation 18) supposent la coupure d'une liaison covalente, O-H,



et la formation d'une nouvelle liaison covalente, C-H. Le problème qui se pose est de savoir si le degré de formation de C-H est identique à l'état de transition au degré de coupure de O-H ou si, au contraire, il y a asynchronisme entre les deux processus, la liaison O-H étant fortement rompue et la liaison C-H peu formée, ou vice-versa.

Ces différentes situations peuvent s'expliquer par un diagramme de Jencks-More O'Ferrall, dans lequel les deux axes correspondent aux deux actes élémentaires, coupure et formation des liaisons (figure 7). Sur ce diagramme, qui correspond à une forme schématisée d'une carte de courbes de niveaux représentant la surface énergétique de la réaction, un mécanisme asynchrone est décrit par des chemins I (formation de CH en avance sur la coupure de OH) ou III (formation de CH en retard sur la coupure de OH), et un mécanisme synchrone, par le chemin II. Dans ce dernier cas, l'ordre de la liaison CH est complémentaire à 1 de l'ordre de la liaison OH. Les sommets i et j représentent des états moléculaires, réels ou fictifs, par où passerait le chemin réactionnel dans le cas très improbable (par suite de la très forte instabilité de ces états) où la réaction s'effectuerait par étapes successives.

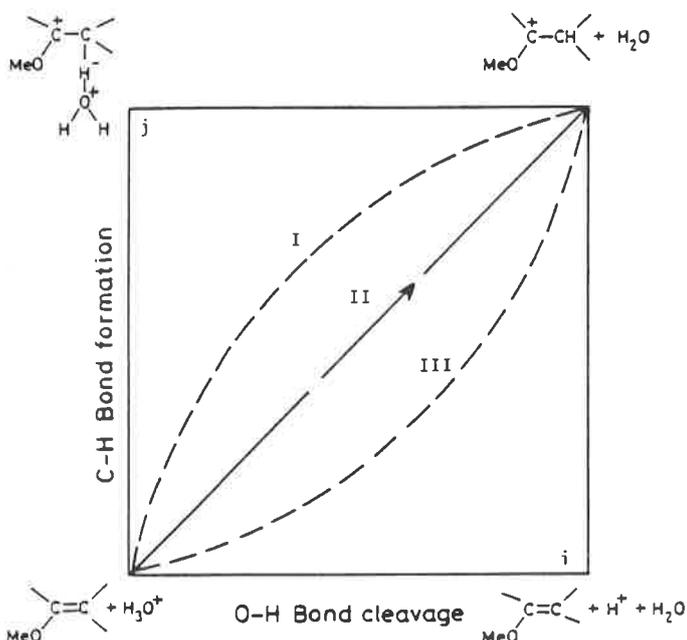


FIGURE 7. - Diagramme de Jencks-More O'Ferrall pour le transfert de proton de H_3O^+ aux éthers vinyliques.

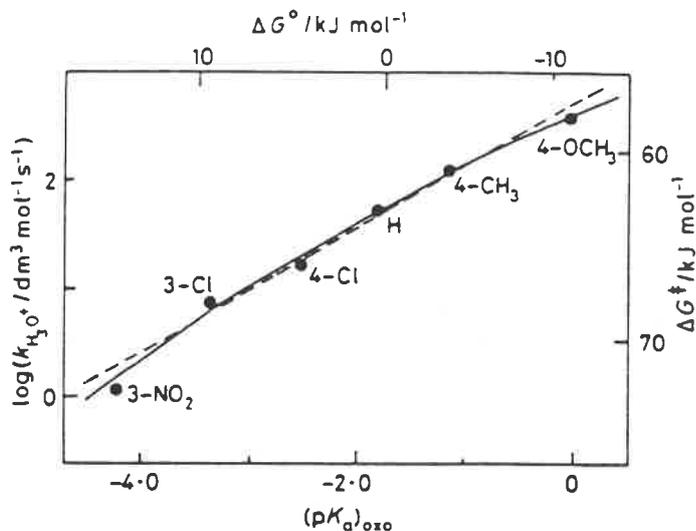


FIGURE 8. - Tracé de Brønsted pour le transfert d'un proton de H_3O^+ aux α -méthoxystyrènes. Le paramètre $(\text{pK}_a)_{\text{oxo}}$ correspond aux constantes d'acidité des ions oxocarbenium formés (équation 18).

J'ai examiné ce problème, il y a peu de temps [31], dans le cas de la protonation des α -méthoxystyrènes, en étudiant les relations vitesse-équilibre associées, d'une part, à des changements d'acide (acides carboxyliques) et, d'autre part, à des changements de substrat (différents substituants X) (équation 18). Il s'agissait de comparer les exposants de Brønsted ou les paramètres de l'équation de Marcus obtenus dans les deux cas. Si les relations vitesse-équilibre présentent une courbure, un mécanisme concerté synchrone doit se caractériser par des paramètres γ , w_r et w_p identiques ; si ces relations peuvent être assimilées à des droites, le coefficient α_{HA} (changements d'acide) doit être identique à l'exposant β_s (changements de substrat).

Cette étude, qui repose sur des évaluations des constantes d'acidité des ions formés, a conduit à observer des relations vitesse-équilibre légèrement curvilignes, les paramètres de Marcus étant dans chaque cas quasiment identiques $\gamma = 16,7$, $w_r = 37$ et $w_p = 50$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), d'une part, pour la famille des acides carboxyliques ; $\gamma = 15,0$, $w_r = 44,5$ et $w_p = 52$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), d'autre part, pour la famille des substrats diversement substitués (la figure 8 représente le tracé de Brønsted pour cette dernière étude). De plus, en assimilant les relations vitesse-équilibre à des droites, la valeur de β_s (0,58) est très voisine de celle de α_{HA} . Il a été conclu que le transfert de proton des acides carboxyliques aux α -méthoxystyrènes suit un mécanisme concerté synchrone.

Pour expliquer cette propriété, on peut considérer que le caractère de synchronisme dépend de la concavité de la surface énergétique de réaction selon la direction perpendiculaire au chemin réactionnel (chemin de minimum d'énergie) aux alentours de l'état de transition (point de selle). Lorsque les états i et h sont de haute énergie, comme c'est le cas pour les transferts de proton, le chemin ne peut

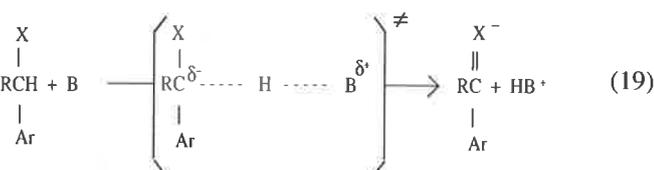
pas se rapprocher des coins du diagramme, mais doit pratiquement suivre la première diagonale. Pour cette raison, il apparaît probable que ce caractère de synchronisme soit valable pour toutes les

réactions de transfert de proton, même lorsque la barrière intrinsèque est élevée. Il doit toujours y avoir complémentarité entre les degrés de coupure et de formation des liaisons covalentes.

Problèmes d'asynchronisme entre formation ou coupure de liaison C-H et réarrangement électronique

Alors que, pour le transfert d'un proton d'un acide HA aux α -méthoxystyrènes, il y a parfaite identité entre les paramètres de Brønsted en changeant tour à tour l'acide et le substrat, la même concordance n'est généralement pas observée pour la plupart des acides CH du type RCH_2X où X est un groupe π -électroaccepteur. Ce phénomène a d'abord été mis en évidence par Bordwell dans le cas des aryl-1 nitroalcanes [32]. Dans ce cas, β_s , correspondant à différentes amines secondaires, par exemple, est de l'ordre de 0,5 à 0,6, en accord, au vu de la relation de Marcus (équation 9), avec la faible différence de pK_a entre le composé nitré et les ions ammonium (pK_a des arylnitroalcanes de l'ordre de 7), mais α_s , relatif à différents substrats est supérieur à l'unité. Les constantes de vitesse sont ainsi plus sensibles aux effets du substituant sur le groupe aryle que ne le sont les constantes de vitesse correspondantes. Ce phénomène, dont l'ampleur est exprimée par les différences $\alpha_s - \beta_B$, et nommé d'abord "the nitroalkane anomaly" [23], puis "imbalance" [18b] ou "imperfect synchronisation" [30], est en fait un phénomène général. Celui-ci intervient pour tous les acides RCH_2X et ce d'autant plus que X est plus π -électroaccepteur (tableau III).

Pour interpréter les forts écarts entre α_s et β_B , et que α_s puisse même être supérieur à l'unité, indiquant que la charge sur C à l'état de transition est fortement négative, on admet maintenant qu'il existe un phénomène d'asynchronisme entre la coupure de la liaison C-H, d'une part, et la redistribution des électrons et/ou la réorganisation du solvant, d'autre part. Ceci peut être représenté par l'équation 19.



Il a été remarqué par Bernasconi [30] que cet effet d'asynchronisme est d'autant plus marqué que la barrière intrinsèque de la réaction est plus élevée. Ceci est particulièrement important si l'on se rappelle les raisons essentielles invoquées pour expliquer le caractère de lenteur du transfert de proton, à savoir que le transfert sur l'atome de carbone requiert une réorganisation électronique,

TABLEAU III. - Phénomènes d'asynchronisme pour la déprotonation des acides CH*.

| RCH_2X ou $RCHX_2$ | B_i | α_s^* | β_B^{**} | $\alpha_s - \beta_B$ | $(\sigma_R^-)^{****}$ |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|----------------|----------------------|-----------------------|
| $Ar-CH \begin{array}{l} / CN \\ \backslash CH \end{array}$ | RCO_2^- | 0,98 | 1,00 | 0 | 0,26 |
| $Ar-CH_2CH \begin{array}{l} / COMe \\ \backslash COMe \end{array}$ | RCO_2^- | 0,58 | 0,44 | 0,14 | 0,41 |
| $Ar-CH_2CH \begin{array}{l} / COMe \\ \backslash Me \end{array}$ | RCO_2^- | 0,76 | 0,44 | 0,32 | 0,41 |
| $Ar-CH \begin{array}{l} / Me \\ \backslash NO_2 \end{array}$ | R_2NH | 1,29 | 0,55 | 0,74 | 0,57 |

* Données rassemblées par Bernasconi (référence [30]).

** Coefficients moyens des relations de Brønsted (équation 15) obtenues en changeant le substituant du groupe aryle pour différentes bases B_i .

*** Coefficients moyens des relations de Brønsted obtenues en changeant de base B_i pour chaque substrat.

**** Constantes de substituant caractérisant les effets π -électroattracteurs des substituants X (référence [29]).

avec transfert d'électrons de X à C, ainsi qu'un réarrangement des molécules de solvant d'autant plus importantes que X est plus π -électroaccepteur. L'asynchronisme plus marqué pour des groupes X plus π -électroaccepteurs, donc pour des barrières intrinsèques plus élevées, signifie que ce réarrangement des électrons et du solvant anticipe d'avantage le transfert de proton.

Références et notes

[1] Terrier F., *L'Actualité Chimique*, **1991**, ce numéro,

[2] Pour des revues sur les méthodes cinétiques appliquées aux transferts rapides de protons, voir : a) Caldin E.F., "Fast Reactions in Solution", Blackwell, Oxford, **1964** ; b) Bernasconi C.F., "Relaxation Kinetics", Academic Press, Londres, **1976**; c) Caldin E.F., "Techniques and Applications of Fast Reactions in Solution" (Gettins W.J., Wyn-Jones E., Eds.), Reidel, Dordrecht, **1979**, p. 1 ; d) Grunwald E., Eustace D., "Proton Transfer Reactions" (Caldin E., Gold V., Eds), Chapman & Hall, Londres, **1975** ; e) Strehlow H., Knoche W. "Fundamentals of Chemical

Relaxation", Verlag Chemie, Weinheim, **1977**; f) Bradley J.N. "Fast Reactions", Clarendon Press, Londres, **1975**; g) Czlerinski G. H. "Chemical Relaxation", Marcel Dekker, New York, **1966**.

[3] Eigen M., *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 489 ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 1.

[4] Moelwyn Hughes E.A., "The Chemical Statics and Kinetics of Solutions", Academic Press, Londres, **1971**, pp. 99-123.

[5] Hibbert F., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, 22, 113.

[6] Debye P., *Trans. Electrochem. Soc.*, **1942**, 82, 265.

[7] Ahrens M.L., Maas G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 818.

[8] Grunwald E., Ralph E.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4405.
 [9] Ritchie C.D., Lu S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7748.
 [10] Rosenberg S., Silver S.M., Sayer J.M., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7986.
 [11] Kresge A.J., *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 189.
 [12] Cox M.M., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5956.
 [13] Hogg J.L., Jencks D.A., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4772 ; Fischer H., De Candis F.X., Ogden S.D., Jencks W.P., **1980**, *102*, 1340.
 [14] Okuyama T., Nagamatsu H., Kitano M., Fueno T., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1516 ; Toullec J., Razafindralambo R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1646.
 [15] Razafindralambo S.R., *Thèse de Doctorat*, Université Paris 7, Paris, **1989**.
 [16] Funderburk L.H., Aldwin L., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5444 ; Sorensen P.E., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4675 ; Grunwald E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4710 et 4715.
 [17] More O'Ferrall R.A., *J. Chem. Soc. B.*, **1970**, 274.
 [18] Jencks W.P., *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 705 ; *Ibid.*, **1985**, *85*, 511.
 [19] a) Grunwald E., Meiboom S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2047 ; b) Grunwald E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 125.

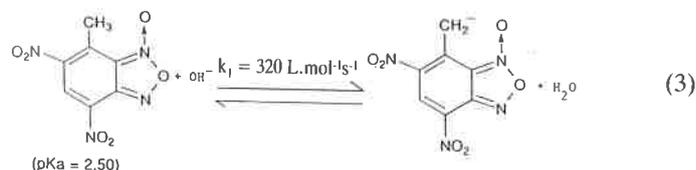
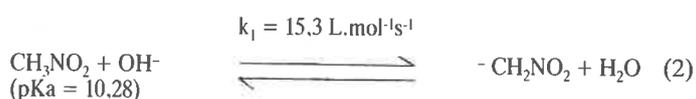
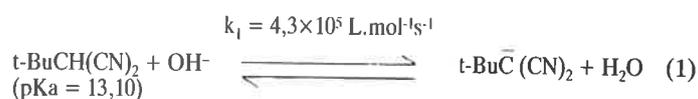
[20] Pour une revue sur les transferts lents de protons, voir : Hibbert F., "Comprehensive Chemical Kinetics", vol. 8 (Bamford C.H., Tipper C.F.H., Eds.), Elsevier, Amsterdam, **1977**, p. 97.
 [21] Bell R.P., "The Proton in Chemistry", 2nd Ed., Cornell University Press, Ithaca, **1973**, p. 203.
 [22] Marcus R.A., *J. Phys. Chem.*, **1968**, *72*, 891.
 [23] Kresge A.J., *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, *2*, 475.
 [24] Kurtz J. L., *Chem. Soc. Lett.*, **1978**, *57*, 243.
 [25] Murdoch J.R., Magnoli D.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3792 ; Murdoch J.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2159.
 [26] Brønsted J.N., Pedersen K., *Z. Phys. Chem.*, **1924**, *108*, 185.
 [27] Kresge A.J., Sagatys D.S., Chen H.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7228.
 [28] Kresge A.J., *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 354.
 [29] Ehrenson S., Bronwlee R.T.C., Taft R.W., *Progr. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 1.
 [30] Bernasconi C.F., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3219 ; "Nucleophilicity" (Harris J.M. et McManus S.P., Eds.), American Chemical Society, Washington, **1987**, p. 115.
 [31] Toullec J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 167.
 [32] Bordwell F.G., Boyle W.J., Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3907.

Acides carbonés : réactivité intrinsèque et effets "d'imbalance" des états de transition

F. Terrier

1 - Introduction

L'ionisation des acides carbonés constitue l'exemple type de réactions dont l'analyse mécanistique implique impérativement la comparaison de systèmes réactionnels de même pKa. La comparaison des trois réactions ci-dessous permet de comprendre facilement la situation et de mettre l'accent sur les caractéristiques essentielles des transferts protoniques sur sites carbonés [1-7] : (1) ces transferts sont beaucoup plus lents que les transferts protoniques sur sites oxygénés ou azotés ($k_1 \approx 10^{10} \text{ L.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$) ; (2) une acidité thermodynamique élevée n'est pas synonyme d'une



vitesse d'ionisation élevée ; ainsi le dinitro-4,6-méthyl-7 benzofuroxanne s'ionise environ 1 000 fois moins vite que le t-butyl malonitrile d'acidité pourtant 10^{10} fois plus faible [8,9] ; (3) les différences de réactivité telles qu'elles ressortent de la comparaison des constantes de vitesse k_1 ne reflètent pas les véritables réactivités relatives des acides carbonés. Si un malonitrile de même pKa que le 4,6-dinitro-7-méthylbenzofuroxanne pouvait être étudié, sa vitesse d'ionisation serait nécessairement accrue par rapport à celle mesurée pour le t-butylmalonitrile, accentuant encore le divorce observé entre la réactivité et l'acidité thermodynamique des deux composés. Il en serait de même avec un nitrométhane hypothétique de pKa = 2,5 et il est probable que la valeur mesurée pour k_1 serait alors supérieure à celle correspondant au benzofuroxanne.

Pour obtenir une échelle plus réaliste des réactivités relatives des acides carbonés, il convient donc de s'affranchir des facteurs thermodynamiques en comparant des réactions de même constante d'équilibre. En général, on fait appel au formalisme développé par Marcus pour les réactions de transfert de proton et on détermine les constantes de vitesse intrinsèques absolues, k_0 , ou les barrières intrinsèques, ΔG_0^\ddagger , des réactions [11]. Pour l'ionisation d'un acide carboné CH par une base B⁻ formulée selon l'équation générale (4), la constante de vitesse intrinsèque k_0 est en pratique définie comme égale aux constantes de vitesse k_1 et k_{-1} relatives à une réaction de constante d'équilibre $K_1 = 1$ ($\Delta G^0 = 0$). Il en résulte parallèlement :

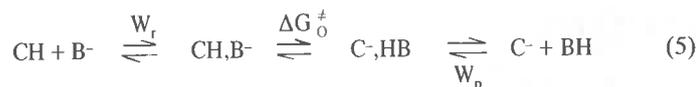
$$\Delta G_0^\ddagger = \Delta G_1^\ddagger = \Delta G_{-1}^\ddagger = -2,3 RT (\log k_0 - \log \frac{\bar{k}T}{h})$$

Cette définition simple permet une détermination expérimentale très facile de k_0 puisqu'il suffit d'extrapoler ou d'interpoler les tracés de Brønsted $\log k = f(\log K_1)$ afférents aux changements de réactivité induits par des variations de la basicité des bases B⁻ (figure 1) [7,12,13].

Avant de procéder plus avant dans la discussion, il est peut-être utile de rappeler ce que représente exactement la constante de vitesse k_0 ainsi définie.



Normalement, l'application de la théorie de Marcus à la réaction d'ionisation d'un acide carboné CH par une base B, choisie arbitrairement comme négativement chargée dans l'équation (4), implique la décomposition du processus selon les 3 étapes de l'équation (5) : [11,14-16].



L'étape limitante du transfert de proton est donc considérée comme précédée de la formation rapide du complexe de contact (CH...B⁻) et suivie de la dissociation rapide du complexe de contact (C⁻...HB⁺). Si W_r et W_p représentent les variations d'enthalpie libre respectivement associées à la formation de ces complexes, si on note ΔG^0 la variation d'enthalpie libre associée à la réaction globale et ΔG^\ddagger l'enthalpie libre d'activation correspondante, on a la relation :

$$\Delta G^\ddagger = W_r + \Delta G_0^\ddagger \left(1 + \frac{\Delta G_0^\ddagger - W_r + W_p}{4\Delta G_0^\ddagger}\right)^2 \quad (6)$$

où ΔG_0^\ddagger représente la barrière intrinsèque associée au transfert de proton dans le cadre de la paire de contact CH...B⁻. Même si l'on admet en première approximation que la différence entre les termes dits de travail W_r et W_p est négligeable dans de très nombreuses réactions, l'équation (6) conduit pour $\Delta G^0 = 0$ à :

$$\Delta G^\ddagger = W_r + \Delta G_0^\ddagger \quad (7)$$

Il en résulte que les valeurs de ΔG_0^\ddagger définies classiquement sur la base de l'équation (4) et déduites expérimentalement des mesures de k_0 sur la base de la figure 1 ne correspondent pas rigoureusement à la barrière intrinsèque. Elles incluent un terme de travail W_r qui est probablement négligeable pour des réactions de très haute barrière intrinsèque. D'une manière générale, la contribution de W_r n'est pas considérée comme étant de nature à affecter les raisonnements [7,12,15-17].

Dans la mesure où k_0 et ΔG_0^\ddagger sont indépendants de la thermodynamique d'une réaction de type (4), la compréhension des facteurs qui affectent ces paramètres est nécessaire à la compréhension de la réactivité des acides carbonés. Le but de cette mise

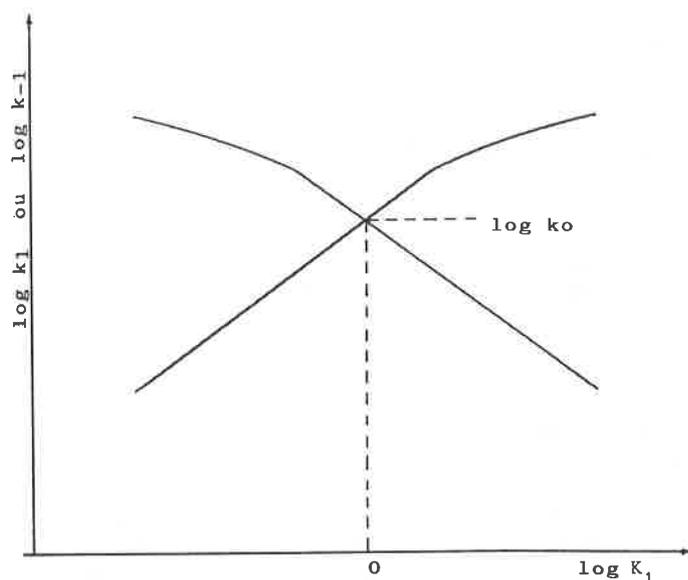


FIGURE 1. - Détermination expérimentale de la réactivité intrinsèque à l'aide des tracés de type Brønsted.

au point est de montrer que l'obtention de valeurs élevées de ΔG_0^\ddagger est en fait caractéristique du passage par un état de transition en situation de non-équilibre, que l'on désigne souvent par le terme d'"imbalance" [12-20]. Dans le cas des réactions (4), l'acte essentiel du processus d'ionisation, le transfert de proton, ne progresse pas de manière synchrone avec les autres événements réactionnels qui l'accompagnent, notamment la réorganisation structurale et la réorganisation de la solvation nécessaires à la formation des carbanions C⁻.

2 - Réactivités intrinsèques

Les tableaux I et II résument quelques valeurs de k_0 et ΔG_0^\ddagger relatives à l'ionisation de divers acides carbonés représentatifs de motifs structuraux variés dans l'eau et dans un milieu H₂O-DMSO 50:50 (v/v), respectivement. Trois points importants se

TABLEAU I. - Réactivité intrinsèque de divers acides carbonés en solution aqueuse.

| Acide carboné | pKa | log k_0 | ΔG_0^\ddagger kJ.mol ⁻¹ | Réf |
|-----------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------|-----|
| CH ₂ (CN) ₂ | 11,1 | 7 a.d.c | 33 | 6 |
| 9-Cyanofluorène | 10,71 | 3,62 a.c.e | 52,2 | 21 |
| CH ₃ NO ₂ | 10,28 | -0,59 a.d | 76,3 | 10 |
| CH ₃ COCH ₂ COCH ₃ | 9,11 | 1,90 a.e 2,75 a.d | 62 | 22 |
| 1,3-Indanedione | 7 | 2,27 a.c 3,13 a.d | 60 | 23 |
| Phénylnitrométhane | 6,77 | -1,22 a.d | 80 | 10 |
| CH ₃ CH(NO ₂) ₂ | 5,24 | 1 a.f | 67 | 24 |
| 7-Méthyl-4,6-dinitrobenzofuroxane | 2,50 | -2,15 b.f | 85,5 | 8 |

(a) t = 20 °C ; (b) t = 25 °C ; (c) 90 % H₂O-10 % DMSO (v/v) ; (d) Ionisation par des amines secondaires ; (e) Ionisation par des amines primaires ; (f) Ionisation par des ions carboxylate.

TABLEAU II. - Réactivité intrinsèque de divers acides carbonés dans 50 % H₂O-50 % DMSO.

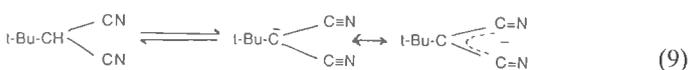
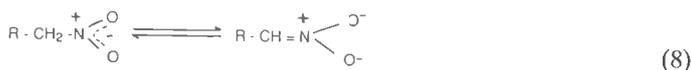
| Acide carboné | pKa | log k _o | ΔG _o [‡] kJ.mol ⁻¹ | Réf |
|-----------------------------------------------------|-------|--------------------|------------------------------------------------------|-----|
| 4-Nitrophénylacétonitrile | 12,62 | 3,95 a.c | 50,4 | 25 |
| 2,4,4'-Trinitrodiphénylméthane | 12,19 | - 1,10 b.c | 79,2 | 26 |
| CH ₃ NO ₂ | 11,32 | 0,73 a.c | 68,7 | 10 |
| (α-Cyanodiphénylméthane)bis (chrometricarbonyle) | 10,26 | 2,94 a.d | 56,2 | 27 |
| 9-Cyanofluorène | 9,53 | 3,76 a.d | 51,5 | 21 |
| 2,4-Dinitrophénylacétonitrile | 8,06 | 2,70 a.c | 57,5 | 25 |
| CH ₃ COCH ₂ COCH ₃ | 9,12 | 2,06 a.d | 61,2 | 22 |
| Phénylnitrométhane | 7,93 | - 0,25 a.c | 74,3 | 10 |
| 1,3-Indanedione | 6,35 | 2,44 a.d | 59 | 23 |

(a) t = 20 °C ; (b) t = 25 °C ; (c) Ionisation par des amines secondaires ; (d) Ionisation par des amines primaires ; (e) Ionisation par ions RCOO⁻.

dégagent de ces tableaux : (1) le fait que la réactivité intrinsèque la plus élevée, celle des malonitriles, reste sans commune mesure avec celle qui caractérise les acides oxygénés ou azotés usuels (log k_o = 10) [1] ; (2) l'absence, prévisible, au vu de la comparaison des réactions (1)-(3), de toute corrélation entre k_o (ΔG_o[‡]) et pKa. On notera, toutefois, que le nitrométhane apparaît maintenant comme plus réactif que le 4,6-dinitro-7-méthylbenzofuroxanne ; (3) le fait que les valeurs de log k_o semblent systématiquement élevées dès lors que l'activation de l'acide carboné est essentiellement assurée par un groupe CN et systématiquement faibles dès lors que ce rôle est dévolu à un groupe NO₂.

Ce sentiment de l'importance du fait structural a été pris très rapidement en considération par les auteurs qui ont avancé deux arguments essentiels pour expliquer l'importance des barrières intrinsèques mesurées par l'ionisation de nombreux acides carbonés [1,2].

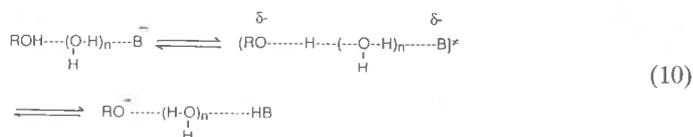
Le premier facteur évoqué est précisément l'ampleur de la réorganisation structurale et électronique qui accompagne la formation de certains carbanions [1,2,4,28,29]. Ainsi, l'ionisation des nitroalcanes (eq. 8) donne naissance à des carbanions dont la charge négative se trouve du fait de la résonance rejetée presque totalement sur les atomes d'oxygène du groupe NO₂. Il en résulte une réorganisation structurale intense (réhybridation sp³-sp² du site réactionnel, raccourcissement de la liaison C-N, allongement de la liaison N-O), qui laisse prévoir un ΔG_o[‡] élevé, conformément à ce qui est observé (tableaux I et II).



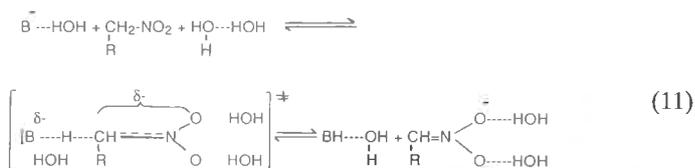
En revanche, les nitriles donnent des carbanions (eq. 9) dont la charge négative ne serait pas aussi délocalisée sur les atomes d'azote ; le site réactionnel conserverait donc un notable caractère sp³ [2,4,7]. La réorganisation structurale serait plus modérée, engendrant pour l'équation (9) une barrière énergétique nettement plus faible que pour l'équation (8).

Le second facteur considéré est la réorganisation du solvant au cours de la réaction ; à cet égard, il est remarquable que l'incidence de ce paramètre ait été envisagée sous deux angles très différents. La nécessité d'une désolvatation préalable des réactifs afin qu'ils s'approchent suffisamment l'un de l'autre pour réagir

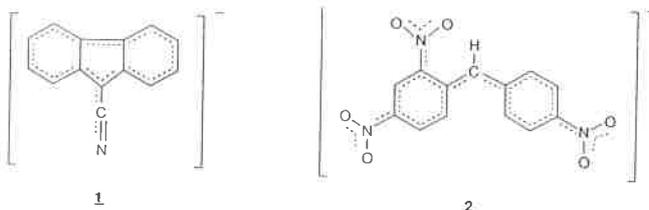
a été logiquement évoquée comme devant jouer un rôle déterminant dans les valeurs de ΔG_o[‡] mesurées, surtout dans les solvants protiques [1,2,28]. Cette désolvatation est rendue nécessaire par la faible aptitude des acides carbonés comme des carbanions conjugués à jouer le rôle de donateurs ou d'accepteurs de liaisons hydrogène et donc à s'intégrer dans le réseau de liaisons hydrogène du solvant. Il en résulte qu'un mécanisme par saut de proton du type de ceux considérés dans l'ionisation des acides oxygénés ou azotés n'est pas possible (eq. 10) [1]. On peut, d'ailleurs, noter que le coût énergétique de cette désolvatation correspond sans doute largement au terme de travail W_r de l'équation (7).



Par ailleurs, il est difficile d'envisager qu'une réorganisation électronique et structurale parfois intense puisse se réaliser sans engendrer de modifications dans l'organisation générale du solvant au voisinage des réactifs [30-32]. Des changements dans l'orientation des molécules de solvant et dans les interactions de type dipole-dipole, la rupture de liaisons hydrogène solvant-solvant et/ou solvant-soluté, la formation de nouvelles liaisons hydrogène en des endroits différents de la coquille de solvation figurent parmi les modifications les plus susceptibles d'accompagner la formation des carbanions, même si une modulation de l'importance relative de ces contributions en fonction du système étudié et du solvant choisi est prévisible. Ainsi, dans le cas de composés comme les nitroalcanes qui donnent naissance à des carbanions dont la charge négative est largement localisée sur des atomes d'oxygène (eq. 8), on peut s'attendre à ce que la formation de nouvelles liaisons hydrogène solvant-soluté joue un rôle prédominant dans la réorganisation d'un solvant protique. Celle-ci a été visualisée par Bernasconi selon l'équation (11) qui met également en évidence la nécessité de désolvatation préalable de la base [7] :



Si l'on considère, en revanche, des acides carbonés (acides cyanocarbonés, fluorènes 9-X-substitués, polynitrodiphénylméthanes) qui donnent naissance à des carbanions de charge négative assez dispersée, on peut alors imaginer que ce sont des interactions de type dipole-dipole qui auront un rôle primordial, surtout si le solvant est un solvant dipolaire aprotique [31,32]. La stabilisation d'anions fluorényle tels que 1 ou polynitrodiphénylméthyle tels que 2 est en effet très élevée dans des solvants comme le DMSO [13,21,26,31-34].



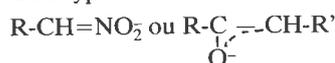
La caractéristique principale d'une réorganisation du solvant telle que nous venons de l'évoquer est qu'elle implique le déplacement de molécules de solvant le long du coordinaat de réaction, d'où la nécessité de se poser la question suivante : cette réorganisation intervient-elle obligatoirement de manière synchrone avec le transfert de proton et la réorganisation structurale qu'il engendre ou se peut-il qu'elle n'intervienne que postérieurement à ces

deux événements ? C'est cette dernière éventualité qui a été prise en compte dans l'écriture de l'état de transition de l'équation (11) [7].

3 - Effets d'imbalance dans les états de transition

Les idées traditionnelles en matière d'effets de solvant sur les réactions reposent sur le principe qu'un état de transition doit, au même titre qu'une espèce stable, être en équilibre avec le solvant. En d'autres termes, la réorganisation du solvant qu'implique une réaction doit intervenir de manière synchronisée avec la réorganisation électronique et structurale. Le fait d'envisager qu'un tel équilibre puisse n'être pas réalisé dans l'état de transition n'est donc pas un concept anodin, facile à accepter [7]. Il existe pourtant des résultats expérimentaux qui confortent l'idée que l'ionisation de nombreux acides carbonés met en jeu des états de transition en situation de non-équilibre, à commencer par l'impossibilité de concilier les effets de solvant observés sur la réactivité intrinsèque de certains acides carbonés avec les théories classiques [36,37]. D'une manière générale, ces théories suggèrent que la réactivité intrinsèque des acides carbonés évoluera largement en fonction de la stabilisation ou de la déstabilisation des entités ioniques mises en jeu.

Les transferts d'un solvant protique (eau-méthanol) à un solvant dipolaire aprotique (DMSO) ont été plus particulièrement étudiés. De nombreuses études thermodynamiques ont montré que le DMSO déstabilise considérablement les entités anioniques à charge localisée alors qu'il affecte assez peu les entités cationiques correspondantes [36,37]. Ainsi, les pKa relatifs à la formation de carbanions de type

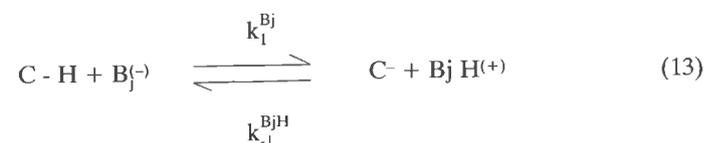
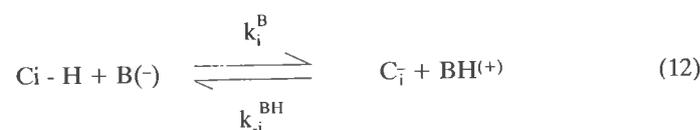


d'oxyanions tels que OH⁻, ions carboxylate ou phénate augmentent fortement lors d'un transfert eau-DMSO [10,21,38] ; comparativement, les pKa associés à l'ionisation d'ions ammonium (RNH₃⁺, R₂NH₂⁺, R₃NH⁺) sont peu modifiés. En revanche, le DMSO est connu pour ses propriétés stabilisantes d'entités anioniques à charge très délocalisée telles que des ions cyclohexadiényle ou fluorényle : les pKa relatifs à la formation de ces carbanions diminuent nettement lorsqu'on passe de l'eau ou du méthanol au DMSO (tableau III) [21,28,32,39-41]. En fonction de ces résultats, on peut alors anticiper une forte augmentation de la réactivité intrinsèque des nitroalcanes par suite de la déstabilisation des carbanions RCH=NO₂⁻ et, éventuellement, du réactif basique (RCOO⁻, ArO⁻) alors même que la stabilité de l'état de transition correspondant, de charge nécessairement plus dispersée (eq.11), doit être moins sévèrement affectée par le change-

ment de solvant. Les données réunies dans le tableau III montrent que les réactivités intrinsèques du nitrométhane et du phénylnitrométhane augmentent effectivement d'une manière parallèle aux variations de pKa lors d'un transfert eau-DMSO [10]. En outre, l'augmentation de k_o est supérieure lorsqu'on détermine la réactivité intrinsèque en prenant pour référence les réactions d'ionisation avec des ions RCOO⁻ et non les réactions d'ionisation avec des amines [22,23]. De la même manière, les variations de k_o relatives à l'ionisation des composés β-dicarbonylés apparaissent conformes aux théories classiques [22,23]. Ainsi, la réactivité intrinsèque de l'indanedione augmente par addition de DMSO mais, en accord avec une moindre augmentation des pKa, les variations de k_o sont plus faibles que dans le cas des nitroalcanes [23] (tableau III).

Un même raisonnement appliqué aux systèmes donnant naissance à des carbanions à charge très dispersée laisse prévoir une diminution de la réactivité intrinsèque, en particulier quand les réactifs mis en jeu sont des amines [7]. Les résultats indiqués pour l'ionisation des fluorènes dans le tableau III ne correspondent pas aux idées développées ci-dessus. La réactivité intrinsèque du cyano-9 fluorène, mesurée par référence aux réactions d'ionisation par des amines primaires, augmente légèrement lors d'un transfert eau-90 % DMSO [21]. Quant à celle du 9-carboéthoxyfluorène, certes mesurée par référence à l'ionisation par des oxyanions, elle augmente notablement lors d'un transfert méthanol-DMSO [32]. C'est précisément cette incompatibilité entre les variations de la réactivité intrinsèque des fluorènes et les notions traditionnelles en matière d'effets de solvant qui ont conduit Ritchie à envisager l'importance d'une réorganisation du solvant au sens dynamique du terme [31,32].

L'observation d'effets isotopiques fortement dépendants du solvant lors de l'étude de l'ionisation d'un acide carboné comme le 4-nitrophénylnitrométhane a également conduit Caldin à retenir l'intervention d'un effet de solvant de nature dynamique [42]. La preuve la plus frappante du rôle de cet effet reste néanmoins liée à l'obtention d'informations incohérentes quant à l'image de l'état de transition lorsqu'on procède, dans le cadre d'une série homogène de réactions, à une étude des variations de réactivité dues à un changement de structure de l'acide carboné (eq.12) ou de la base (eq.13).



Normalement, les corrélations de type Brønsted $\log k_i^B = f(pK_a^{CH})$ et $\log k_j^{Bj} = f(pK_a^{Bj})$ correspondant aux équations (12) et (13) doivent fournir des coefficients α_{CH} et β_B compris entre 0 et 1 et, de surcroît, égaux. En effet, ces deux coefficients sont censés fournir la même information, à savoir le degré de transfert du proton de l'acide CH vers la base B dans l'état de transition. L'obtention d'une image cohérente de cet état de transition implique donc l'égalité :

$$\alpha_{CH} = \beta_B$$

La réalité expérimentale est moins simple puisque α_{CH} et β_B sont souvent différents et que les valeurs de α_{CH} sortent parfois du cadre (0-1) fixé par leur définition. La première mise en évidence d'un tel comportement anormal est due à Bordwell [43,44]. Cet auteur a étudié l'ionisation de divers phénylnitrométhanes X-substitués par OH⁻ et diverses amines secondaires (eq.14) et trouvé que la nature du déprotonant X a plus d'influence sur les constantes de vitesse de déprotonation (k^B) que sur les constan-

TABLEAU III. - Influence d'un transfert eau-DMSO sur la réactivité intrinsèque.

| | H ₂ O | | 90 % DMSO | | DMSO | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| | log k _o | pK _a ^{CH} | log k _o | pK _a ^{CH} | log k _o | pK _a ^{CH} |
| CH ₃ NO ₂ ^a | - 0,59 | 10,28 | 3,06 | 14,80 | - | 17,20 |
| ArCH ₂ NO ₂ ^a | - 1,22 | 6,77 | 1,75 | 10,68 | - | 12,32 |
| Indanedione ^b | 2,97 | 7,00 | 3,85 | 7,82 | - | - |
| 9-Cyanofluorène ^c | 3,62 | 10,71 | 3,76 | 8,01 | - | - |
| 9-CO ₂ CH ₃ fluorène ^c | 2,84 | 10,97 | 3,09 | 10,03 | - | 8,4 |
| 9-CO ₂ C ₂ H ₅ fluorène ^d | 2 ^e | 15,8 ^e | - | - | 4 | 10,3 |

(a) réf. 10 ; (b) réf. 23 ; (c) réf. 21 ; (d) réf. 7 et 32 ; (e) CH₃OH.

TABLEAU IV. - Effets d'imbalance dans l'ionisation des acides carbonés.

| Acide carboné | Base | α_{CH} | β_B | $I = \alpha_{CH} - \beta_B$ | $\log k_0$ | Réf. |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|-----------|-----------------------------|------------|------|
| X-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NO ₂ | OH ^{-a} | 1,67 | — | — | — | 44 |
| X-ArCH ₂ NO ₂ | RR'NH ^b | 1,29 | 0,55 | 0,74 | - 1 | 43 |
| 2,4-(NO ₂) ₂ -Ar-CH ₂ -ArX | RR'NH ^{b,d} | 0,87 | 0,45 | 0,42 | - 1,10 | 13 |
| ArCH ₂ CH(COMe)CO ₂ Et | RCOO ^{-a,c} | 0,76 | 0,44 | 0,32 | 2 | 51 |
| Pyrrrolium cations | RCOO ⁻ , H ₂ O ^{b,c} | 0,79 | 0,46 | 0,33 | 1,9 | 53 |
| 9-X fluorènes | RNH ₂ ^{a,c} | 0,81 | 0,58 | 0,23 | 3,30 | 21 |
| 2-X-4-NO ₂ -ArCH ₂ CN | RR'NH ^{a,d} | 0,41 | 0,62 | - 0,21 | 2,70 | 25 |
| RCH(CN) ₂ | RCOO ^{-a,c} | 0,98 | 1 | ≈ 0 | 7 | 6,51 |

(a) t = 20 °C ; (b) t = 25 °C ; (c) H₂O ; (d) H₂O-DMSO 50:50 (v/v) ; (e) H₂O-DMSO 10:90 (v/v).

De très nombreuses autres situations d'imbalance ont été décrites ces dernières années [13,21,25,26,51-53]. Le laboratoire a notamment étudié l'ionisation de dérivés benzyliques exclusivement activés par des groupes attracteurs situés sur le noyau aromatique tels que des polynitrodiphénylméthane qui donnent naissance à des carbanions plans à grand volume de délocalisation de la charge négative [13,26,34]. Le but était d'augmenter les exigences de réorganisation structurale tout en diminuant les contraintes de solvatation afin d'appuyer l'idée implicite de Bordwell que réorganisation structurale et de solvatation sont toutes

deux en retard par rapport au transfert de proton. Dans la même optique, et en collaboration avec C.F. Bernasconi, des fluorènes substitués en position-9 par des groupes moins électroattracteurs qu'un groupe NO₂ ont été examinés de manière à privilégier une large dispersion de la charge négative sur le système fluorényle [21]. Les résultats les plus significatifs sont résumés dans le tableau IV ; ils montrent que l'ionisation de ce type d'acides carbonés est effectivement sujette à de fortes imbalances que l'on caractérise habituellement par [12,13,17] :

$$I = \alpha_{CH} - \beta_B \quad (16)$$

Des transferts protoniques mettant en jeu des ions carbonium ont également été étudiés. La protonation des pyrroles par l'ion H₃O⁺ en solution aqueuse s'est révélée sujette à une imbalance appréciable [53].

Outre une certaine généralité de la situation d'imbalance dans l'ionisation des acides carbonés, le tableau IV fait clairement apparaître qu'il y a une relation très étroite entre l'ampleur de l'imbalance et la réactivité intrinsèque. Une barrière intrinsèque élevée est systématiquement associée à une forte valeur de I et donc à l'existence d'un asynchronisme important entre les divers événements réactionnels qui concourent à la formation du carbanion considéré. Si ce résultat est d'une importance essentielle pour la compréhension de la réactivité des acides carbonés, il faut noter que la notion d'imbalance n'est pas spécifique de cette classe de composés. Il apparaît en effet que de très nombreux processus mettent en jeu des états de transition en situation de non-équilibre eu égard aux divers paramètres représentatifs de l'évolution des réactions. Les réactions d'addition nucléophile sur des groupes >C=O , >C=N- ou >C=C constituent, par exemple, des processus où l'imbalance des états de transition est également bien établie [19,49,54].

Références

- [1] Eigen M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 1.
- [2] Bell R.P., "The Proton in Chemistry", Chapter 10, Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 2nd. Edition **1973**.
- [3] Stewart R., "The Proton : Applications to Organic Chemistry", Organic Chemistry Series, **1985**, 46, p. 49-77.
- [4] Hine J., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, 15, 1.
- [5] Crooks J.E., "Proton Transfer Reactions", Caldin E.F. et Gold V., Editeurs, Wiley, New York, **1975**, p. 153.
- [6] Hibbert F., *Compr. Chem. Kim.*, **1977**, 8, 97.
- [7] Bernasconi C.F., *Pure Appl. Chem.*, **1982**, 54, 2335.
- [8] Terrier F., Croisat D., Hallé J.C., Pouet M.J., résultats non publiés.
- [9] Hibbert F., Long F.A., Walters E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2829.
- [10] Bernasconi C.F., Kliner D.A.V., Mullin A.S., Ni J.X., *J. Org. Chem.*, **1986**, 53, 3342.
- [11] (a) Marcus R.A., *J. Phys. Chem.*, **1968**, 72, 891 ; (b) Cohen A.O., Marcus R.A., *Ibid.*, p. 4249.
- [12] Bernasconi C.F., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3219.
- [13] Terrier F., Lelièvre J., Chatrousse A.P., Farrell P.G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1479.
- [14] Kresge A.J., *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, 2, 475.
- [15] Kurz J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8631.
- [16] Bunting C.W., Stefanidis D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5834.
- [17] Bernasconi C.F., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 301.
- [18] Jencks D.A., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7948.
- [19] Gandler J.R., Jencks W.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1937.
- [20] Kreevoy M.M., Lee I.S.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2550.
- [21] Bernasconi C.F., Terrier F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7115.
- [22] Bernasconi C.F., Bunnell R.D., *Isr. J. Chem.*, **1985**, 26, 420.
- [23] Bernasconi C.F., Paschalis P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2969.
- [24] Bell R.P., Tranter R.L., *Proc. R. Soc., London, Ser. A*, **1974**, 337, 518.
- [25] Bernasconi C.F., Hibdon S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4343.
- [26] Terrier F., Xie H.Q., Farrell P.G., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2610.
- [27] Bernasconi C.F., Bunnell R.D., Terrier F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6514.
- [28] Ritchie C.D. in "Solute-Solvent Interactions" (Coetzee J.F. et Ritchie C.D., Eds.) Dekker Marcel, New York, **1969**, p. 219.
- [29] Okuyama T., Ikenouchi Y., Fueno T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6162.
- [30] Caldin E.F., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3345.
- [31] Ritchie C.D., Ushold R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3415.
- [32] Ritchie C.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6749.
- [33] Bernasconi C.F., Terrier F., *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 1273.
- [34] Simonin M.P., Xie H.Q., Terrier F., Lelièvre J., Farrell P.G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1553.
- [35] Cox B.G., Gibson A., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1974**, 638.
- [36] Parker A.J., *Chem. Rev.*, **1969**, 1, 69.

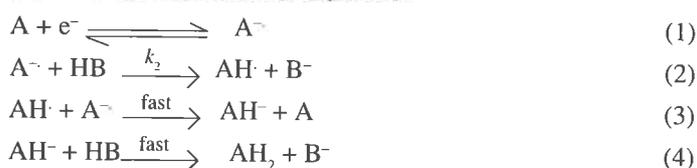
- [37] Buncel E., Wilson H., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, *14*, 133.
 [38] (a) Hallé J.C., Gaboriaud R., Schaal R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 204 ;
 (b) Sorkhabi H.A., Hallé J.C., Terrier F., *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 196.
 [39] Terrier F., *Chem. Rev.*, **1982**, *82*, 77.
 [40] Fendler J.H., Larsen J.W., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2608.
 [41] Larsen J.W., Amin K., Ewing S., Magid L.L., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3857.
 [42] Caldin E.F., Wilson C.J., *Faraday Symposia of the Chemical Society*, **1975**, *10*, 121.
 [43] Bordwell F.G., Boyle W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3907 ; **1975**, *97*, 3447.
 [44] Bordwell F.G., Bartmess J.E., Hautala J.A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3107.
 [45] Agmon N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2164.
 [46] Pross A., Shaik S.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1129 ;
 [47] Koch H.F., *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 137.
 [48] More O'Ferrall R.A., *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 274.
 [49] Jencks W.P., *Chem. Rev.*, **1985**, *85*, 511.
 [50] Un déphasage entre la réorganisation structurale liée à la délocalisation de la charge négative et la réorganisation du solvant a été également suggéré [12].
 [51] Bell R.P., Grainger S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1367.
 [52] Keeffe J.R., Morey J., Palmer C.A., Lee J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1295.
 [53] Terrier F., Debleds F.L., Verchère J.F., Chatrousse A.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 307.
 [54] Bernasconi C.F., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4017.

Protonation of Anion Radicals in Polar Aprotic Solvents. A Search for Microscopic Rate Constants

Merete Folmer Nielsen

Anion radicals derived from aromatic hydrocarbons have been used as electrogenerated bases for the study of proton transfer reactions in polar aprotic solvents. The main objective has been to quantify the multiple equilibria - especially hydrogen-bonding equilibria - involving the proton source in polar aprotic solvents, in order to arrive at the "true" microscopic rate constants for the proton transfer, by correcting the observed rates for the influence of these equilibria.

The general reaction scheme for the over-all formation of the dihydrogenated product (AH_2) from the aromatic hydrocarbon (A) and the proton donor (HB) is given by reactions (1)-(4), where (2) is the rate determining step [1-3].

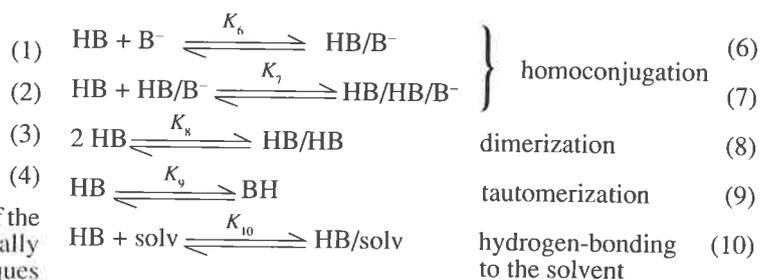


The anion radicals are formed by electrochemical reduction of the parent hydrocarbon, and the rate of reaction k_{obs} of the initially formed anion radical is followed by voltammetric techniques [3,4].

The rate law associated with the reaction scheme (1)-(4), assuming steady state for AH^- and AH , is given by eqn. (5).

$$-\frac{d[A^-]}{dt} = 2k_2[A^-][HB] \quad (5)$$

The main question is, how a measured rate of reaction of A^- , k_{obs} , is interpreted in terms of the rate constant for the microscopic step (2), k_2 , taking into account that the acid (phenols, benzoic acid or formal carbon acids as dimerone, acetyl acetone and ethyl acetoacetate) may participate in the following parallel equilibria (here an in the following "f" denotes a hydrogen-bond), when the reactions are carried out in a polar aprotic solvent (DMSO, DMF, PC and MeCN have been used).

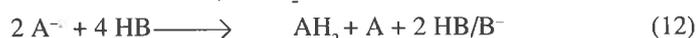


In the following the effect of simple homoconjugation, eqn. (6) [3,5-7], keto-enol tautomerization, eqn. (9) [8-9], and hydrogen-bonding to the solvent, eqn. (10) [10], will be discussed.

The effect of the homoconjugation equilibrium, eqn. (6)

It is well known that the polar aprotic solvents applied in these studies, DMSO, DMF, PC and MeCN, are inefficient in solvating anions [11], and the anions produced during the proton transfer reaction, B^- , are therefore to a large extent stabilized by hydrogen-bonds from the neutral acid. When HB = phenol the equilibrium constant, K_6 , is known in DMSO, $K_6 = 2.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ [12].

The large value of K_6 results in a change in the over-all stoichiometry of the protonation reaction. Mechanism (1)-(4) has the over-all stoichiometry in eqn. (11), while the inclusion of equilibrium (6) changes the over-all stoichiometry to eqn. (12).



When the acid is present in a large excess, the change in stoichiometry has no influence on the measured rate of reaction, but when $C_{HB}^o/C_A^o < 10$, the change in stoichiometry must be taken into account [3,5]. Measurements carried out at $C_{HB}^o/C_A^o = 1$ (A = anthracene, HB = phenol, solvent = DMSO) showed, Fig. 1, that reaction (6) behaves as a fast equilibrium with the equilibrium constant reported in ref. 12 and that the rate constant, k_2 (DMSO), determined from the working curve in Fig. 1, $(2.6 \pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, is identical within experimental error to the value of k_2 (DMSO) obtained with phenol in a large excess, i.e. with no indication of the homoconjugation complex as an active proton donor. This result was confirmed by application of the salt PhOH/PhO $^-$, Bu $_4$ N $^+$ as the proton source; in this case the concentration of "free" PhOH is so small (due to the large value of K_6) that possible contributions from PhOH/PhO $^-$ as the active proton donor is likely to be of importance. However, as shown in Fig. 2, the experimental data fit the working curve corresponding to the mechanism where only PhOH is an active proton donor, and the rate constant calculated from the fit is equal to $(2.34 \pm 0.16) \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, i.e. in good agreement with the values cited above [7].

The experiments were taken as evidence for a two-step mechanism in which PhOH has to dissociate from the homoconjugation complex before the proton can be transferred.

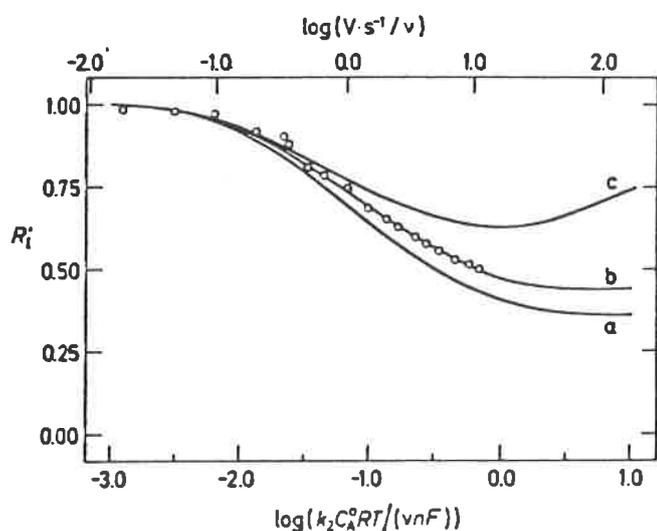


FIGURE 1. - Derivative cyclic voltammetry working curves for (a) mechanism (1)-(4); (b) mechanism (1)-(4), (6) assuming reaction (6) to be fast and reversible with $K_6 C_A^o = 2.3$; (c) mechanism (1)-(4), (6) assuming reaction (6) to be fast and irreversible. In all cases $C_{HB}^o/C_A^o = 1$. The experimental points (circles) are for $C_{PhOH}^o = C_{AN}^o = 1 \text{ mM}$ obtained at the sweep rates indicated by the top scale of the figure. $T = 20.4 \text{ }^\circ\text{C}$. (Reproduced from ref. [7]).

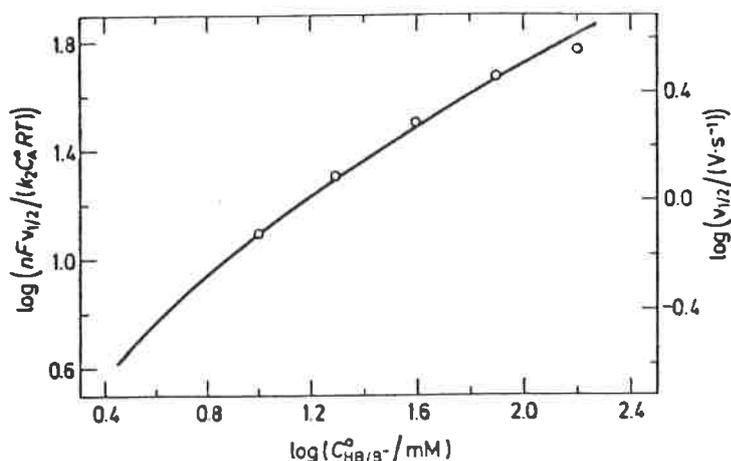


FIGURE 2. - Derivative cyclic voltammetry working curve for mechanism (1)-(4), (6) using HB/B $^-$ as the proton source and assuming reaction (6) to be fast and reversible with $K_6 C_A^o = 2.3$. The experimental points (circles) are for $C_{AN}^o = 1 \text{ mM}$ obtained at the sweep rates indicated on the right-hand scale. $T = 20.7 \text{ }^\circ\text{C}$. (Reproduced from ref. [7]).

The effect of the keto-enol tautomerization equilibrium, eqn. (9)

The influence of equilibrium (9) is much more serious from a mechanistic point of view than the homoconjugation equilibrium discussed above. Acids like dimedone (DIMH), acetyl acetone (AAH) and ethyl acetoacetate (EAAH) exist as a mixture of the keto form (C-acid) and the enol form (O-acid) in most solvents, and the participation of both tautomers as active proton donors can be envisaged.

The equilibrium constants for the tautomerization, K_9 , for the three acids in DMSO, DMF and MeCN as determined by NMR, can be found in Table I [9]. The most notable observation is the change in K_9 for dimedone when the solvent is changed from DMSO or DMF to MeCN. This observation reflects the fact that contrary to acetyl acetone and ethyl acetoacetate, dimedone is not able to stabilize the enol form by formation of an *intra*-molecular hydrogen-bond.

Consequently, hydrogen-bond stabilization of the enol form of

TABLE I. - Equilibrium constants, K_9 , for the keto-enol equilibrium of the applied carbon acids determined by NMR at $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Values in parentheses are literature values.

| Acid | Solvent | | |
|------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | DMSO | DMF | MeCN |
| DIMH | > 100 (> 20) (> 21) (94) | > 100 (85) (13) | 1.9 (2.3) |
| AAH | 1.4 (1.95) (1.6) (1.6) | 1.9 | 1.3 (1.6) (1.2) |
| EAAH | 0.02 (0.05) (0.023) | 0.04 | 0.04 (0.052) |

dimedone can only be achieved by hydrogen-bonding to the solvent; therefore the value of K_0 for dimedone changes when going from DMSO or DMF (strong hydrogen-bond acceptors) to MeCN (weak hydrogen-bond acceptor).

The apparent thermodynamic acidity constants are known for the three acids in DMSO [13], and from these values and the corresponding K_0 -values the thermodynamic acidities of the individual tautomers can be calculated, *Table II*.

In all cases the tautomer present in the smallest amount will be the thermodynamically most acidic. Kinetically, the enol forms are in general expected to be more acidic than the keto form (O-acids versus C-acids) even when the thermodynamic acidities are opposite.

The NMR-measurements showed that in the absence of any catalyst, the keto-enol interconversion is a slow process. However, during the proton transfer reaction enolate anions are formed, and as most bases they catalyze the interconversion, i.e. the reaction is autocatalytic. Approximate rate constants for the base catalyzed interconversion were determined by NMR, and by simulations based on these rate constants and on the assumption that the enol form is the only active proton donor, it was shown that the three systems, under the conditions of the voltammetric experiments, with only a few exceptions could be regarded as true equilibrium systems.

For all three acids the experimental data were in agreement with the enol as the active proton donor and with the tautomerization acting as a fast equilibrium. Only in a single case addition of small amounts of base to the solution gave rise to an increase in the rate of reaction. In *Table III* are shown the values of $k_{\text{obs}}(\text{solv})$ calculated from the stoichiometric concentration of the acid, and in parentheses the values of $k_2^{\text{enol}}(\text{solv})$ calculated as $k_2^{\text{enol}}(\text{solv}) = k_{\text{obs}}(\text{solv}) * (1 + K_0)/K_0$. From *Table III* it appears that the rate constants for the proton transfer from the enol forms of acetyl acetone and ethyl

acetoacetate are almost independent of solvent, while the rate constant for the enol form of dimedone like the rate constants for phenol and benzoic acid (also shown in *Table III*) increases by almost two orders of magnitude when the solvent is changed from DMSO or DMF to MeCN [9].

The effect of the hydrogen-bonding to the solvent, eqn. (10)

In order to investigate the above mentioned solvent effects in a more systematic manner, a series of phenols (phenol and mono-, di-, and trimethyl substituted phenols) were applied as proton sources for protonation of anthracene anion radical in four different solvents, DMSO, DMF, PC and MeCN [10].

Values of the second order rate constants - calculated taking into account the influence of homoconjugation - are shown in *Table IV* and again demonstrate a very large change in size, when the solvent is changed from DMSO or DMF to PC or MeCN, furthermore, the kinetic range covered by the proton transfer reactions is significantly larger in PC and MeCN than in DMSO and DMF. From the Hammett plot in *Fig. 3* the striking observation is made, that the 2,6-disubstituted phenols react *faster* in DMF (and in DMSO) than predicted from the correlation of the other points, whereas this is not the case in PC (or in MeCN).

From the results found for the enol-systems above, we may conclude that the rate differences are due to differences in the hydrogen-bonding between the acid and the solvent. The question is whether the hydrogen-bond to the solvent has to be broken *before* the proton transfer takes place or breaking of the hydrogen-bond and transfer of the proton is a concerted process. From the results discussed above obtained using the homoconjugation complex as a proton source, we find it most likely that the active proton donor is the free (non-hydrogen-bonded) phenol. This model allows a recalculation of the rate constant for the proton transfer, if the concentration of the free acid can be calculated according to eqn. (13).

$$[\text{HB}] = C_{\text{HB}}^0 / (1 + K_{10}[\text{solv}])$$

TABLE IV. - Second order rate constants, $k_2(\text{solv})$, for the protonation of anthracene anion radical by PhOH and 13 methyl-substituted phenols calculated using theoretical data taking into account deviations from pseudo-first order conditions.

| Phenol substituent | $k_2(\text{solv}) / (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ | | | |
|--------------------|---------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | DMSO | DMF | PC | MeCN |
| None | 3.40×10^3 | 6.08×10^3 | 1.34×10^5 | 2.82×10^5 |
| 2-methyl | 1.54×10^3 | 3.30×10^3 | 4.64×10^4 | 1.32×10^5 |
| 3-methyl | 2.46×10^3 | 3.99×10^3 | 7.32×10^4 | 2.22×10^5 |
| 4-methyl | 1.45×10^3 | 2.25×10^3 | 5.50×10^4 | 1.28×10^5 |
| 2,3-dimethyl | 9.22×10^2 | 1.74×10^3 | 2.30×10^4 | 7.16×10^4 |
| 2,4-dimethyl | 7.89×10^2 | 1.25×10^3 | 1.62×10^4 | 5.73×10^4 |
| 2,5-dimethyl | 1.31×10^3 | 1.96×10^3 | 3.41×10^4 | 9.39×10^4 |
| 2,6-dimethyl | 1.38×10^3 | 2.36×10^3 | 1.89×10^4 | 5.72×10^4 |
| 3,4-dimethyl | 1.04×10^3 | 1.64×10^3 | 2.41×10^4 | 9.68×10^4 |
| 3,5-dimethyl | 1.66×10^3 | 3.31×10^3 | 5.34×10^4 | 1.45×10^5 |
| 2,3,5-trimethyl | 9.47×10^2 | 1.21×10^3 | 1.48×10^4 | 5.34×10^4 |
| 2,3,6-trimethyl | 1.13×10^3 | 1.75×10^3 | 1.19×10^4 | 2.70×10^4 |
| 2,4,6-trimethyl | 7.30×10^2 | 1.45×10^3 | 6.12×10^3 | 1.49×10^4 |
| 3,4,5-trimethyl | 9.91×10^2 | 1.24×10^3 | 1.43×10^4 | 8.46×10^4 |

TABLE II. - Measured thermodynamic acidities in DMSO, pK , and the calculated thermodynamic acidities for the two tautomers, pK^K and pK^E .

| | pK | pK^K | pK^E |
|--------|------|--------|--------|
| DIMH | 11.2 | <9.2 | 11.2 |
| AAH | 13.3 | 12.9 | 13.1 |
| EAAH | 14.2 | 14.2 | 12.5 |
| PhOH | 18.0 | | |
| PhCOOH | 11.0 | | |

TABLE III. - Observed second order rate constants in $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ for protonation of anthracene anion radical at 20 °C, and in parentheses the $k_2^{\text{enol}}(\text{solv})$ -values in $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

| | DMSO | DMF | MeCN |
|--------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| DIMH | $1.8 \cdot 10^6$ | $3.6 \cdot 10^6$ | $1.6 \cdot 10^8$ ($2.4 \cdot 10^8$) |
| AAH | $2.1 \cdot 10^4$ ($3.6 \cdot 10^4$) | $3.8 \cdot 10^4$ ($5.8 \cdot 10^4$) | $2.1 \cdot 10^4$ ($3.7 \cdot 10^4$) |
| EAAH | $3.8 \cdot 10^3$ ($1.9 \cdot 10^5$) | $9.8 \cdot 10^3$ ($2.5 \cdot 10^5$) | $4.0 \cdot 10^3$ ($1.0 \cdot 10^5$) |
| PhOH | $2.6 \cdot 10^3$ | $5.4 \cdot 10^3$ | $3.0 \cdot 10^5$ |
| PhCOOH | $8.4 \cdot 10^5$ | $3.0 \cdot 10^6$ | $1.6 \cdot 10^8$ |

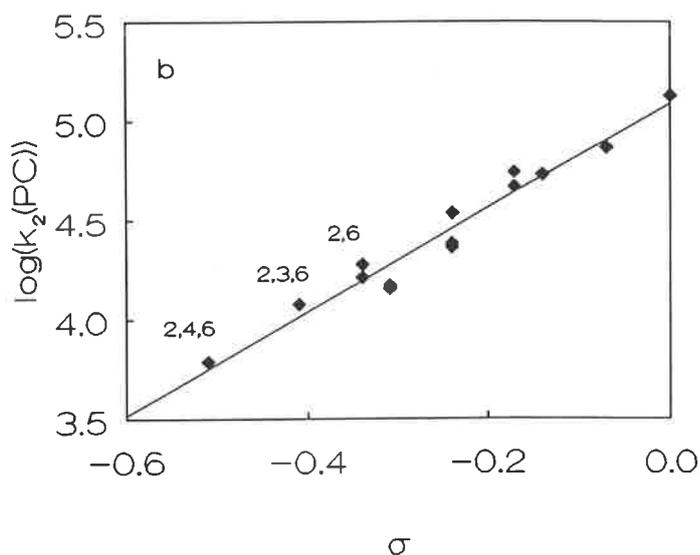
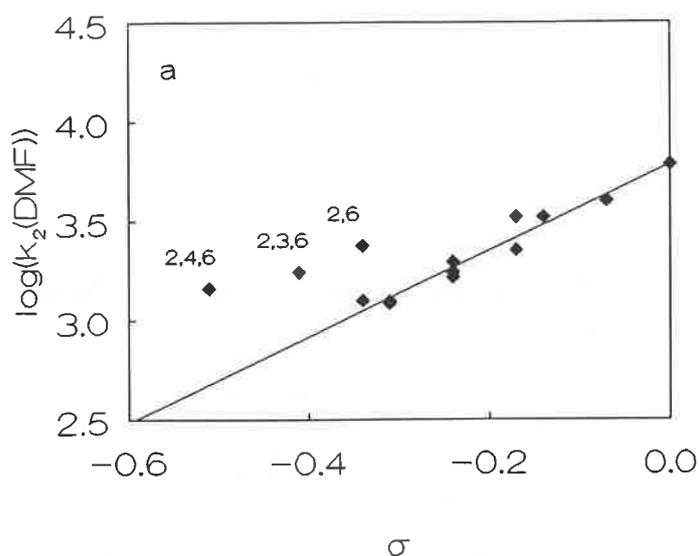


FIGURE 3. - Hammett plots of the $k_2(\text{solv})$ -values in Table IV for (a) DMF (b) PC.

Unfortunately, equilibrium constants for hydrogen-bonding between hydrogen-bond donors like phenols and hydrogen-bond acceptors like DMSO, DMF, PC and MeCN have not been measured with the hydrogen-bond acceptor as the solvent.

However, it has been found, [14] that the heat of hydrogen-bond formation, ΔH_f , for phenols and hydrogen-bond acceptors are practically identical, when measured in the hydrogen-bond acceptor and when measured in CCl_4 with the phenol and the hydrogen-bond acceptor as solutes, as shown in Table V. At the same time, the entropy of hydrogen-bond formation, ΔS_f , is practically constant for a series, when either the donor or the acceptor is kept constant [15-16]. We have therefore assumed that $K_{10}(\text{CCl}_4)$ -values can be used for K_{10} .

Only 6 of the 64 K_{10} -values can be found in the literature, but from other literature values secondary values can be obtained by application of linear free energy relations of the types shown in eqns. (14) and (15), and as demonstrated in Figs. 4 and 5.

TABLE V. - Data from ref. [14] for the heat of hydrogen-bond formation, ΔH_f , at 25 °C measured calorimetrically either by the pure base method or in dilute CCl_4 solution for PhOH and 4-fluoro-phenol as hydrogen-bond donors.

| H-acceptor | ΔH_f (kcal mol ⁻¹) | | $K_{10}(\text{CCl}_4)/\text{M}^{-1}$ | |
|------------------|----------------------------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | pure base | CCl_4 | IR* | $\Delta H_f(\text{pure base})^{**}$ |
| phenol: | | | | |
| DMF | -6.86±0.08 | -6.3±0.2 | 75.5±2.0 | 70.0±6.0 |
| THF | -5.75±0.08 | -5.7±0.3 | 13.3±0.4 | 13.6±0.4 |
| Pyridine | -7.34±0.10 | -7.2±0.2 | 49.7±1.0 | 48.0±2.0 |
| 4-fluoro-phenol: | | | | |
| DMF | -6.97±0.11 | -6.7±0.2 | 116.0±3.0 | 122±9 |
| DMSO | -7.21±0.08 | -6.6±0.1 | 346±8 | |
| THF | -5.75±0.08 | -6.0±0.3 | 17.7±0.5 | 19.4±1.0 |
| Pyridine | -7.40±0.09 | -7.2±0.2 | 75.0±1.5 | 74.0±5.0 |

* Equilibrium constant determined from IR measurements in dilute CCl_4 solution.

** Equilibrium constant calculated from calorimetrically determined ΔH_f^{acc} in dilute CCl_4 at several concentrations of the hydrogen-bond donor assuming $\Delta H_f(\text{pure base})$ equal to $\Delta H_f(\text{CCl}_4)$.

$$\log K_{10}(\text{donnor}_1/\text{acceptor}_1) = c_1 \log K_{10}(\text{donnor}_2/\text{acceptor}_1) + c_2 \quad (14)$$

$$\log K_{10}(\text{donnor}_1/\text{acceptor}_1) = c_3 \log K_{10}(\text{donnor}_1/\text{acceptor}_2) + c_4 \quad (15)$$

From applications of (14) and (15) the K_{10} -values in Table VI were obtained, and in the 6 cases where comparison with primary data were possible, the agreement was well.

From Table VI it appears that the 2,6-disubstituted phenols have relatively small K_{10} -values especially in DMSO and DMF.

Recalculation of the rate constants from Table IV using eqn. (13) and the K_{10} -values in Table VI results in the rate constants in Table VII, which are believed to be the best rate constants for the microscopic proton transfer step (2): (the rate constants in Table VII are also corrected for kinetic contributions from hydrogen-bonded phenol dimers which is not discussed here [10]). Three major results are apparent from Table VII: first, the rate constants are 2-3 orders of magnitude larger than the $k_2(\text{obs})$ -values in Table IV; second, the effect on k_2 of changing the solvent is within approximately half an order of magnitude, and is now comparable

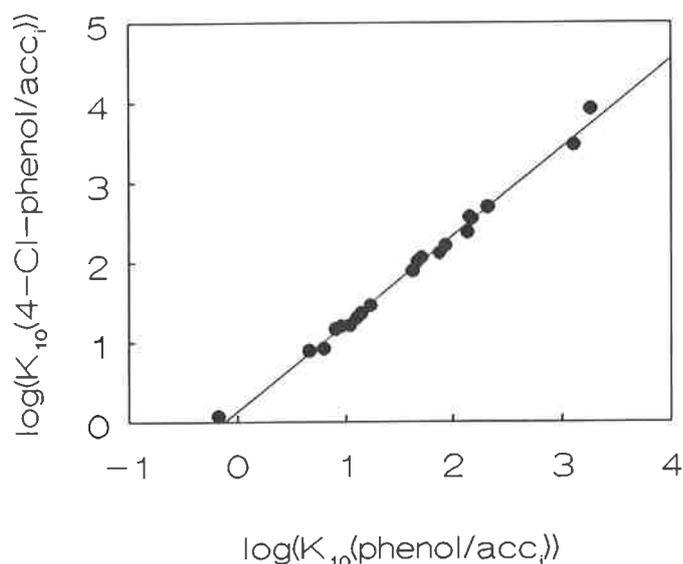


FIGURE 4. - Plot of $K_{10}(4\text{-Cl-phenol}/\text{acc.})$ vs. $K_{10}(\text{phenol}/\text{acc.})$ according to eqn. (14).

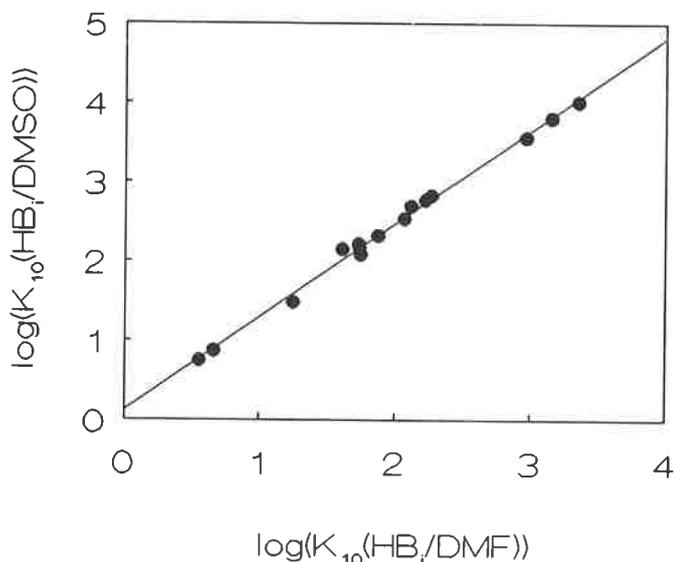


FIGURE 5. - Plot of $K_{10}(HB_1/DMSO)$ vs. $K_{10}(HB_1/DMF)$ according to eqn. (15).

TABLE VII. - Second order rate constants for proton transfer to anthracene anion radical from free, monomeric phenols calculated from the data in Table IV as described in the text.

| Phenol substituent | $k_2 / (M^{-1}s^{-1})$ | | | |
|--------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | DMSO | DMF | PC | MeCN |
| None | 9.9×10^6 | 5.6×10^6 | 1.5×10^7 | 2.8×10^7 |
| 2-methyl | 2.4×10^6 | 1.9×10^6 | 3.4×10^6 | 9.3×10^6 |
| 3-methyl | 5.5×10^6 | 2.9×10^6 | 6.7×10^6 | 1.8×10^7 |
| 4-methyl | 3.2×10^6 | 1.6×10^6 | 5.0×10^6 | 1.0×10^7 |
| 2,3-dimethyl | 1.1×10^6 | 7.4×10^5 | 1.4×10^6 | 4.1×10^6 |
| 2,4-dimethyl | 9.0×10^5 | 5.3×10^5 | 9.0×10^5 | 3.3×10^6 |
| 2,5-dimethyl | 1.6×10^6 | 8.9×10^5 | 2.1×10^6 | 5.6×10^6 |
| 2,6-dimethyl | 4.6×10^5 | 3.5×10^5 | 5.2×10^5 | 1.8×10^6 |
| 3,4-dimethyl | 1.6×10^6 | 8.8×10^5 | 1.5×10^6 | 6.2×10^6 |
| 3,5-dimethyl | 2.9×10^6 | 2.0×10^6 | 4.1×10^6 | 1.0×10^7 |
| 2,3,5-trimethyl | 9.3×10^5 | 4.4×10^5 | 7.7×10^5 | 2.8×10^6 |
| 2,3,6-trimethyl | 3.0×10^5 | 2.2×10^5 | 2.9×10^5 | 7.3×10^5 |
| 2,4,6-trimethyl | 1.7×10^5 | 1.6×10^5 | 1.3×10^5 | 3.8×10^5 |
| 3,4,5-trimethyl | 1.3×10^6 | 5.2×10^5 | 5.8×10^5 | 4.7×10^6 |

TABLE VI. - Secondary values of the equilibrium constant for hydrogen-bond formation, K_{10} , at 25 °C between 14 phenols and the four polar aprotic solvents determined as described in the text.

| Phenol substituent | DMSO | DMF | PC | MeCN |
|--------------------|------------------------|--------|-----|----------|
| | $K_{10}(CCl_4)/M^{-1}$ | | | |
| None | 210(210) | 75(75) | 9.2 | 5.1(5.1) |
| 2-methyl | 112 | 44 | 6.2 | 3.7 |
| 3-methyl | 160(130) | 60(57) | 7.8 | 4.5 |
| 4-methyl | 160(150) | 60 | 7.7 | 4.5 |
| 2,3-dimethyl | 84 | 34 | 5.1 | 3.2 |
| 2,4-dimethyl | 82 | 34 | 5.0 | 3.2 |
| 2,5-dimethyl | 89 | 36 | 5.3 | 3.3 |
| 2,6-dimethyl | 24 | 12 | 2.3 | 1.6 |
| 3,4-dimethyl | 110 | 44 | 6.2 | 3.7 |
| 3,5-dimethyl | 130 | 50 | 6.8 | 4.0 |
| 2,3,5-trimethyl | 71 | 30 | 4.6 | 2.9 |
| 2,3,6-trimethyl | 19 | 9.7 | 2.0 | 1.5 |
| 2,4,6-trimethyl | 17 | 8.8 | 1.8 | 1.4 |
| 3,4,5-trimethyl | 99 | 40 | 5.7 | 3.5 |

to the solvent effects observed for e.g. S_N2 -reactions; third, the effect of methyl substitution is similar in the four solvents. Also, the Hammett plots in Fig. 6 show that the 2,6-disubstituted phenols in DMF (and DMSO) behave "normally", when their much weaker hydrogen-bond interaction with the solvent is taken into account.

From these results we accept the model which includes dissociation of the HB/solv complex followed by proton transfer from the free HB for the protonation reaction. This model also implies that all other hydrogen-bond formations as e.g. the homoconjugation take place in competition with the hydrogen-bonding to the solvent. This allows calculation of an "intrinsic" value for the homoconjugation equilibrium constant, if the values of $K_6(\text{solv})$ for

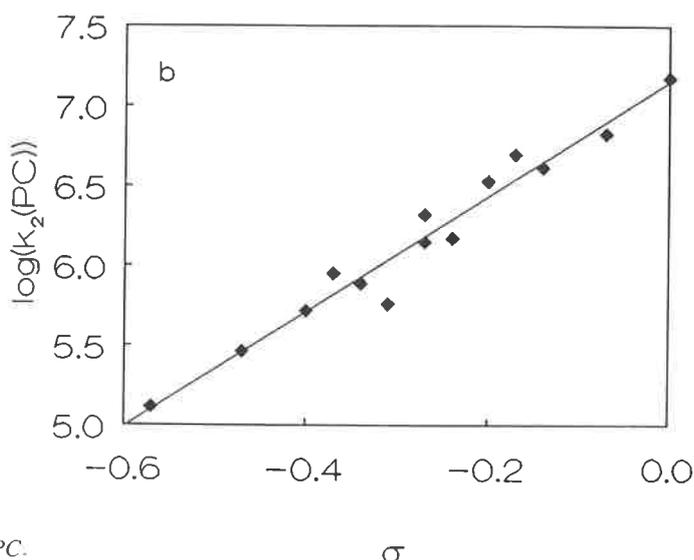
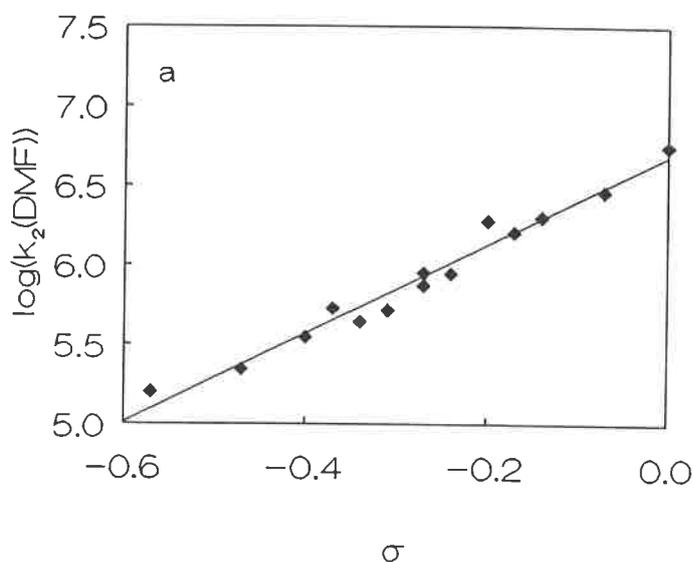


FIGURE 6. - Hammett plots of the k_2 -values in Table VII for (a) DMF (b) PC.

the HB, B system together with $K_{10}(\text{CCl}_4)$ for the HB, solv system are known, and in fact this calculation results in constant "intrinsic" K_6 -values for systems where $K_6(\text{solv})$ has been determined in several solvents [10].

Likewise, measured pK-values in polar aprotic solvents do not take into account that the proton donor is present in the two forms HB and HB/solv, and the pK-values must consequently be recalculated according to eqn. (16), if they are correlated with the new "intrinsic" rate constants in Table VII.

$$\text{pK}_{\text{intr}}(\text{solv}) = \text{pK}_{\text{meas}}(\text{solv}) - \log(1 + K_{10}[\text{solv}]) \quad (16)$$

In Table VIII pK-values for some of the methylsubstituted phenols measured in DMSO have been recalculated according to eqn. (16) and the appropriate K_{10} -values from Table VI. As a consequence, the apparent "high" acidity of 2,6-dimethyl phenol disappears, when it is taken into account, that the equilibrium constant for hydrogen-bonding between 2,6-dimethyl phenol and DMSO is much smaller than for the other phenols.

Similar corrections can be made for the other solvents, and the rate constants in Table VII can be correlated with the driving force for the proton transfer in a Brønsted plot. The results are summarized in Table IX.

TABLE VIII. - pK_{meas} at 25 °C and pK_{intr} , calculated from eqn. (16) for 5 of the phenols.

| Phenol substituent | pK_{meas} | pK_{intr} |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| none | 18.03 | 14.53 |
| 2-methyl | 18.10 | 14.89 |
| 3-methyl | 18.23 | 14.87 |
| 4-methyl | 18.86 | 15.51 |
| 2,6-dimethyl | 18.52 | 15.99 |

TABLE IX. - Summary of the Hammett slope, ρ , intercept (k_2 for PhOH), the regression coefficients and the Brønsted α -value for the reaction.

| | DMSO | DMF | PC | MeCN |
|------------------|------|------|------|------|
| slope, ρ | 3.1 | 2.8 | 3.6 | 3.3 |
| intercept | 7.0 | 6.7 | 7.1 | 7.5 |
| regr. coef., r | 0.99 | 0.99 | 0.98 | 0.98 |
| α | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.6 |

Conclusions

The results presented above demonstrate that high precision electrochemical methods can be used to obtain kinetic results, which together with physical chemical data from other areas, may

be used to refine the mechanistic description of homogeneous chemical reactions, in this case proton transfer reactions in polar aprotic solvents.

A main conclusion derived from the results outlined above is that very great care should be taken, when reported proton transfer rate constants are used in theoretical models on a molecular level, because the reported rate constants most often include specific (microscopic) solvent effects.

Acknowledgements: We gratefully acknowledge the receipt of funds from The Carlsberg Foundation and The Danish Natural Science Research Council for purchase of the instrumentation, and from The Carlsberg Foundation for support of MFN. MFN also gratefully acknowledge Dr. Christian Amatore, Laboratoire de chimie, École Normale Supérieure, Paris, for accepting MFN as a visitor in his laboratory for a year.

References

- [1] C. Amatore and J.M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* **1980**, 107, 353.
- [2] C. Amatore, M. Gareil and J.M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, **1983**, 147, 1.
- [3] M.F. Nielsen, O. Hammerich and V.D. Parker, *Acta Chem. Scand. ser. B40*, **1986**, 101.
- [4] M.F. Nielsen and O. Hammerich, *Acta Chem. Scand. Ser. B41*, **1987**, 668.
- [5] M.F. Nielsen, O. Hammerich and V.D. Parker, *Acta Chem. Scand. Ser. B41*, **1987**, 50.
- [6] M.F. Nielsen, O. Hammerich and V.D. Parker, *Acta Chem. Scand. Ser. B41*, **1987**, 64.
- [7] M.F. Nielsen and O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, **1989**, 43, 269.
- [8] M.F. Nielsen, Z. Porat, H. Eggert and O. Hammerich, *Acta Chem. Scand. Ser. B40*, **1986**, 652.
- [9] M.F. Nielsen, H. Eggert and O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.* **1990**, 44, in press.
- [10] Manuscript in preparation.
- [11] C. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1979**.
- [12] F.G. Bordwell, R.J. McCallum and W.N. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1424.
- [13] References to the pK-values can be found in ref. 9.
- [14] E.M. Arnett, T.S.S.R. Murty, P. v. Schleyer and L. Joris, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5955.
- [15] E.M. Arnett, E.J. Mitchell and T.S.S.R. Murty, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3875.
- [16] B. Stymne, H. Stymne and G. Wettermark, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3490.
- [17] M.H. Abraham, P. Grellier, D.V. Prior, R.W. Taft, J.J. Morris, P.J. Taylor, C. Laurence, M. Berthelot, R.M. Doherty, M.J. Kamlet, J.-L.M. Abboud, K Sraidi and G. Gihéneuf, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8534.
- [18] M.H. Abraham, P.P. Duce, P.L. Grellier, D.V. Prior, J. Morris and P.J. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1587.
- [19] R.W. Taft, Gurka D., L. Joris, P.R. v. Schleyer and J.W. Rakshys, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4801.

Theoretical Perspectives on Proton Transfer and Bifunctional Catalysis

Ian H. Williams

Simple proton transfer (PT) is a three-centre, four-electron process in which the positively charged proton moves between electronic lone pairs on the donor and acceptor groups. It is helpful to analyse the process further as the resultant of two individual components: - deprotonation of the donor $A-H^+$, and protonation of the acceptor $:B$. Each of these heterolytic components may be described qualitatively by self-consistent-field molecular-orbital (SCF MO) theoretical methods - since each species has a closed-shell electronic structure and there is no change in the number of electron pairs - and may be represented by a Morse-curve energy profile (figure 1).

Superimposition of energy profiles for the component processes generates a profile for the overall PT occurring linearly between donor and acceptor groups separated by a particular distance. A relatively long $A \cdots B$ distance leads to a double-well energy profile in which hydrogen-bonded species $A-H^+ \cdots B$ and $A \cdots H-B^+$ are separated by a central barrier. A relatively short $A \cdots B$ distance leads to a single-well energy profile for a proton-bound dimer $A \cdots H^+ \cdots B$, whereas an intermediate $A \cdots B$ distance leads to a flat energy profile for PT (figures 2 and 3).

An early *ab initio* SCF MO theoretical study relating to PT was made by Clementi [1]. The potential energy (PE) surface for the system NH_4Cl , with respect to the geometrical coordinates $Cl \cdots H$ and $H \cdots NH_3$, shows a minimum for the ion-pair complex $NH_4^+Cl^-$ which may be approached along valleys corresponding to the separated species, either $NH_4^+ + Cl^-$ or $NH_3 + HCl$. A diagonal section across the PE surface for constant $Cl \cdots N$ distance = 5.0 \AA yields a double-minimum energy profile for PT: a substantial barrier separates the gas-phase ions from the more stable neutral molecules. However, a diagonal section for constant $Cl \cdots N$ distance = 3.25 \AA yields a single-well energy profile.

An example of a simple PT in a system whose energy minimum

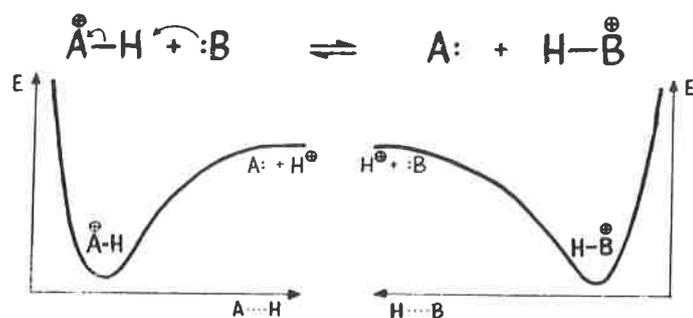


FIGURE 1.

is an asymmetrical hydrogen-bonded complex is provided by $NH_4^+ \cdots NH_3$, which was the subject of an important theoretical study by the groups of Delpuech (Nancy) and Veillard (Strasbourg) [2]. Their SCF calculations with a double-zeta plus polarization (DZP) basis yielded a $N \cdots N$ distance in the hydrogen-bonded complex very similar to the result of a recent study [3] which

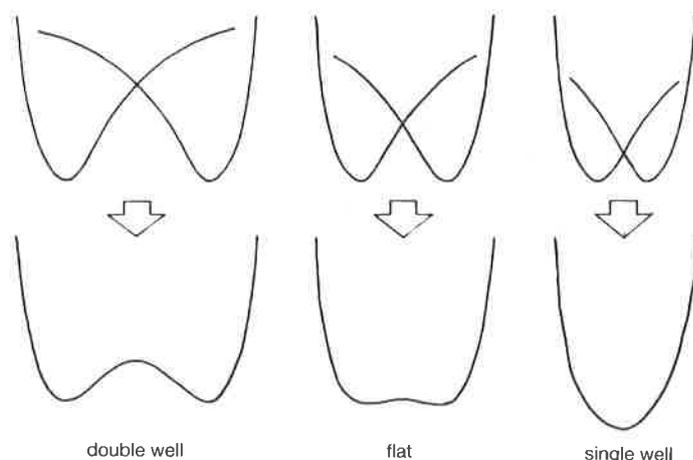


FIGURE 2.

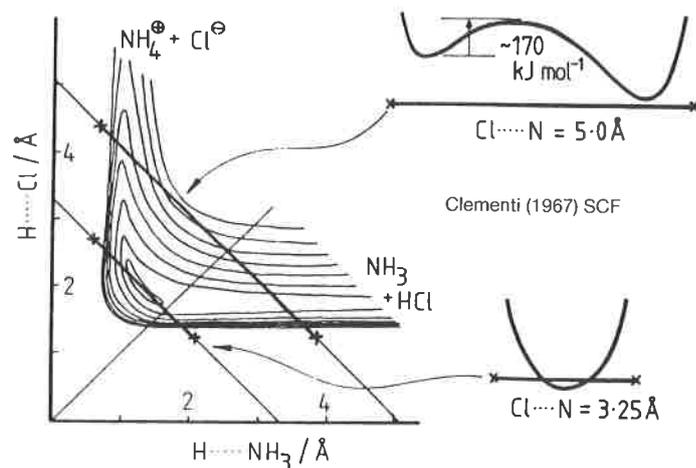
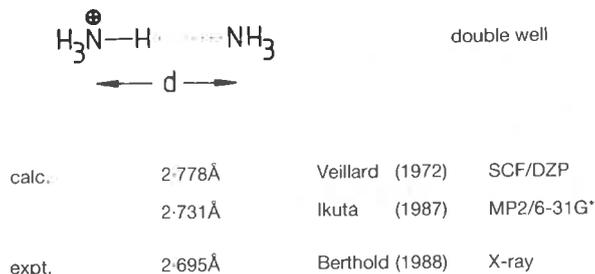


FIGURE 3.

included electron correlation at the MP2/6-31G(d) level and only 3% different from the still more recent X-ray crystallographic determination [4]. Veillard and co-workers [2] calculated a small barrier to the symmetrical PT of 12 kJ.mol⁻¹, which may be compared with a value of 11 kJ.mol mol⁻¹ at the MP4SDQ/6-311++G(d,p)//MP2/6-31G(d) level [5].



Scheiner has reviewed his extensive theoretical studies of PT [6]. To summarize the results of his group and of others, in regard to the factors which influence the barrier height to PT, it is generally found that increasing the size of the basis set in SCF MO calculations leads to an increase in the barrier height, whereas introducing electron-correlation effects tends to decrease the barrier height. Often these factors roughly compensate for each other, so that quite reasonable results may be obtained from SCF calculations using basis sets of only modest size. The longer is the distance between the donor and acceptor groups, the larger is the barrier to PT. Usually PT occurs along the path of an approximately linear pre-existing hydrogen bond. Angular deformation away from collinearity of A-H⁺...B tends to increase the barrier to PT, but if A and B are anionic groups (e.g. HO⁻...H⁺...OH⁻) angular bending leads to a smaller barrier; this difference in behaviour is due to the nature of the electrostatic interactions between the groups in the respective systems [6] (figure 4).

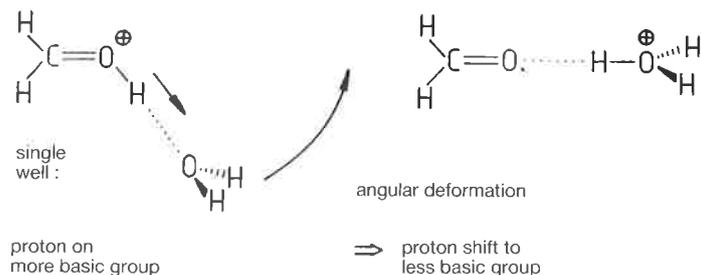
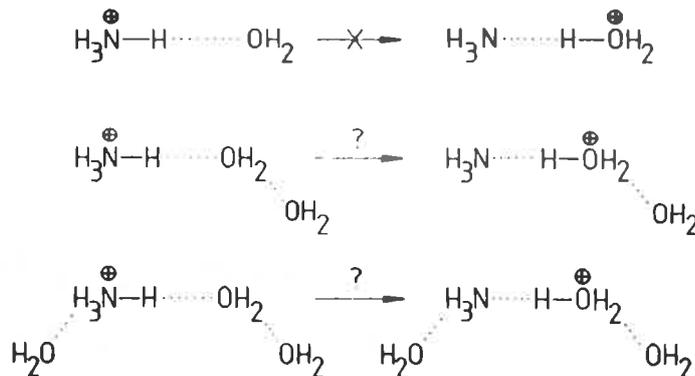


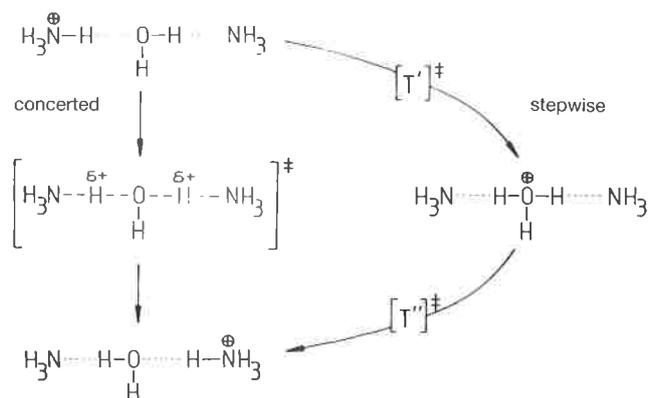
FIGURE 4.

The proton-bound dimer of formaldehyde and water, CH₂=OH⁺...OH₂, exists in a single-well potential with the proton more closely attached to the more basic oxygen atom of the carbonyl group [7]. However, if the hydrogen bond is constrained to be collinear with the carbonyl bond, the proton is predicted to shift to the less basic (lower proton affinity) site on water [8]. PT may thus be induced by a geometrical change which imposes this constraint. This result could have implications for enzymic catalysis.

At a particular hydrogen-bond distance between donor and acceptor groups, the barrier height for PT between nitrogen atoms NH → N is lower than for PT between oxygen atoms OH → O. Because the N-H bond in NH₄⁺ is slightly longer than the O-H bond in H₃O⁺, the energy profiles for the components of the NH₄⁺...NH₃ PT have, in effect, a smaller separation than those for H₃O⁺...OH₂, leading to a lower barrier [9]. Owing to the difference in proton affinity between nitrogen and oxygen bases, PT in the direction OH → N is facile, but has a substantial barrier in the reverse direction O ← HN [6].



Delpuech, Veillard and their co-workers [10] investigated the effects of specific solvation upon the NH₄⁺...OH₂ PT equilibrium. A single solvating water molecule, hydrogen bonded to the acceptor water, was found to make the hydroxonium form considerably less unstable than the unsolvated H₃N⁺-H-OH₂⁺ species, but a second solvating water molecule, hydrogen bonded to the donor ammonium, tended to restore the preference for the left-hand side of the equilibrium. It was predicted that additional solvation in this incremental manner would lead slowly to convergence upon the energetics of the equilibrium in the aqueous phase. At that time it was not feasible to search PE surfaces, calculated by *ab initio* SCF MO methods, for transition structures of reacting systems as large as these specifically solvated species. Consequently it was not possible to obtain meaningful results for barrier heights to PT in these systems, or to address issues of kinetics and catalysis in a meaningful way. Nonetheless, these authors did consider the possibility of PT being mediated by a solvent water molecule intervening between the donor and acceptor groups: the mediating molecular of water is itself both a proton acceptor and a proton donor. It was assumed by Delpuech and Veillard that the symmetrical species H₃N...H₃O⁺...NH₃ would represent a transition state; however, this species could equally well be an intermediate occurring along the pathway for a stepwise mechanism.



The question of concerted vs. stepwise mechanisms for double PT between a variety of donor and acceptor groups A-H⁺ and B, mediated by a variety of intervening groups S-H, was thoroughly investigated by Schowen and co-workers [11] using the INDO semiempirical SCF MO method. A concerted mechanism is one in which the two PTs are coupled and occur synchronously. There are two possibilities for stepwise mechanisms: either the group A donates its proton first, generating A-HS⁺...B as an intermediate, or the group B accepts a proton first, generating A-H⁺...S⁻...H-B⁺ as an intermediate. The reactant and product complexes and these intermediates may be located at the corners of a diagram on which the edges represent the individual proton-transfer steps PT' and PT''. A concerted mechanism (figure 5) corresponds to a diagonal path across the PE surface between the

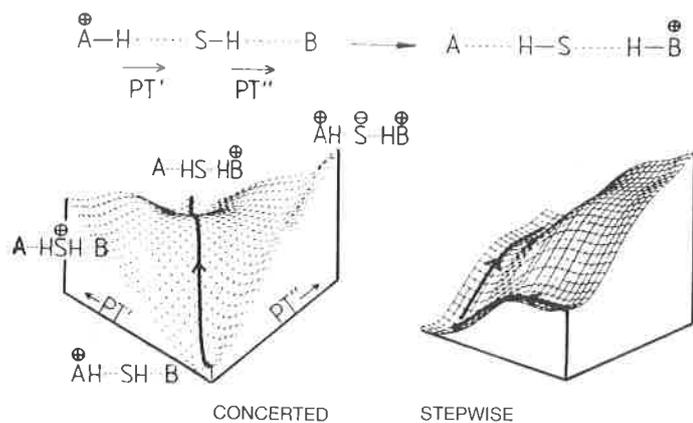
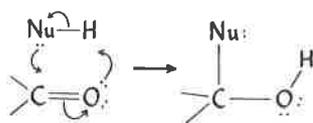
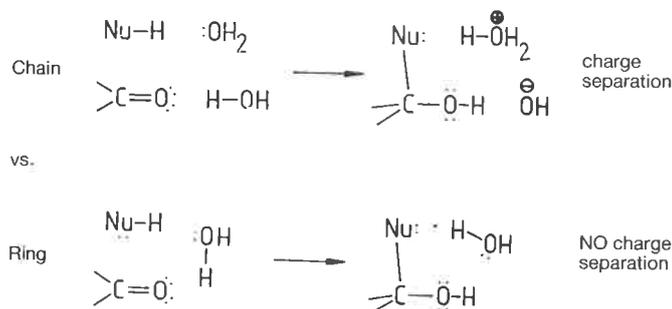


FIGURE 5.

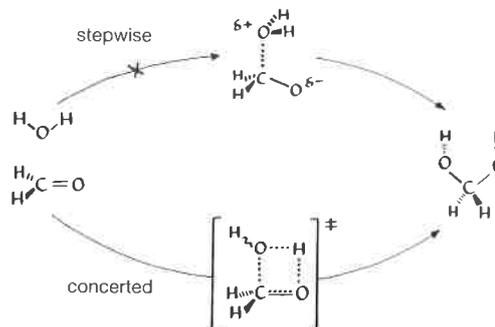
reactant complex $A-H^+ \cdots S-H \cdots B$ and the product complex $A \cdots HS \cdots H-B^+$, and occurs when both intermediates have high energies. The energetics of the individual PT steps depend upon the component hydrogen-bond distances $A \cdots S$ and $S \cdots B$, just as for simple PT. Shorter distances $A \cdots S$ tend to favour a concerted double PT, whereas longer distances tend to favour a stepwise mechanism. A relatively small change in the overall geometry can cause a change in mechanism. The chemical identities of the groups A, S and B are less important in determining the mechanism than are the geometrical features of the component hydrogen bonds. These theoretical findings may have implications for biological systems: for example, the charge-relay chain once thought to be involved in the catalytic mechanism of serine proteases [12].



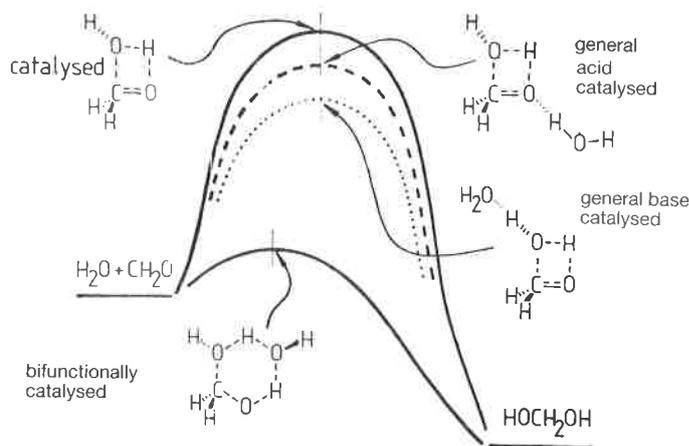
Proton Transfer (PT) is often a component of multibond reactions which also involve the making and breaking of bonds between atoms other than hydrogen, i.e. heavy-atom reorganisation (HAR). For example the addition of a neutral nucleophile Nu-H to a carbonyl group under neutral conditions involves PT as an essential component. In a protic solvent such as water, this process could be facilitated if one molecule of solvent could accept a proton from Nu-H and another molecule of solvent could donate a proton to the carbonyl oxygen. However, this scheme would lead to a separation of charges to the ends of the chain of molecules, which would be energetically unfavourable. In contrast, if a solvent molecule participates bifunctionally as both a proton acceptor (from Nu-H) and a proton donor (to the carbonyl O) then a double PT may occur, together with the nucleophilic addition, without any unfavourable separation of charges.



Ab initio SCF/STO-3G calculations for addition of water to formaldehyde revealed that the gas-phase reaction occurs not by a stepwise mechanism involving a zwitterionic intermediate but by a concerted mechanism involving a four-centre transition structure [13]. Several ways were considered by which one extra molecule of water might facilitate the addition: general acid catalysis



(proton donation to $CH_2=O$), general base catalysis (proton acceptance from the nucleophilic H_2O), or bifunctional catalysis. The first two possibilities gave only small reductions in the barrier height, but the latter mode of participation was predicted to lower the barrier height dramatically [13]. The transition structure FW2 \ddagger , involving two molecules of water, was found to be 41 kcal.mol⁻¹ (173 kJ.mol⁻¹) lower in energy than the transition



structure FW1 \ddagger for the uncatalysed addition at the STO-3G [14]. Inspection of the atomic displacements occurring in the reaction-coordinate vibrational mode shows that the double PT is concerted and that it occurs together with the HAR processes [14] (figure 6).

Bifunctional participation of a water molecule, as a proton acceptor and as a proton donor, in a six-membered cyclic transition structure has now been reported in many theoretical studies. Besides nucleophilic addition to double-bonded species, another class of reactions which are catalyzed in this manner are tautomeric equilibria. The barrier height for the lactam \rightleftharpoons lactim equilibrium between 2-pyridone and 2-hydroxypyridine is very substantially reduced by either one [15, 16] or two [16] molecules of water participating in a cyclic hydrogen-bonded arrangement. The barrier height of 41 kJ mol⁻¹ calculated for the two-water catalysed process by a configuration interaction (CI) method appears to agree well with the enthalpy of activation of 46 kJ.mol⁻¹ determined by Dubois and co-workers [17] for tautomerism of 6-methoxy-2-pyridone in water. The role of bulk solvent, as considered by a reaction-field continuum model, was not important for these specifically solvated species and did not affect the relative energetics significantly [16].

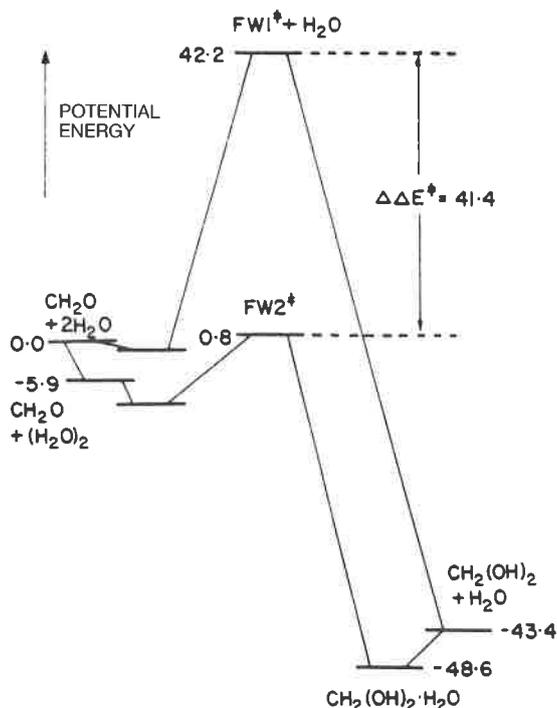
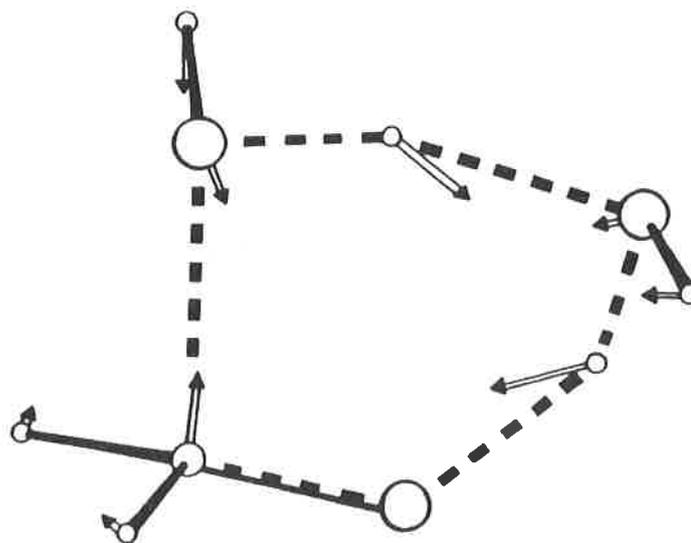
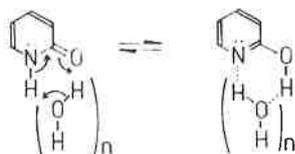


FIGURE 6.



The degenerate prototropic rearrangement of formamide is also predicted by SCF MO calculations [20] to be catalysed bifunctionally by a water molecule.

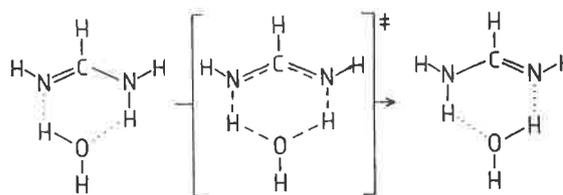


reduction in barrier height/kJ mol⁻¹ (vs. n = 0) :

| | | |
|-------|----------------------|-------------------------|
| n = 1 | > 155 | Bertran (1981) CNDO/2 |
| | 179 | Bertran (1985) STO-3G |
| | 129 | Hillier (1987) CI/3-21G |
| n = 2 | ΔE [‡] = 41 | Hillier (1987) CI/3-21G |
| cf. | ΔH [‡] = 46 | Dubois (1983) Expt. |

The barrier-height reduction for prototropy of formic acid catalysed by one molecule of water acting bifunctionally is almost certainly overestimated at the SCF/3-21G level, being twice the value calculated at the MP2/6-31G* with electron correlation [18]. Whereas the enthalpy of activation may be considered to be approximately the same in aqueous solution as for a specifically-solvated gas-phase process, the entropies of activation will be quite different. A simple and very approximate method for scaling gas-phase entropies to aqueous-phase values (cf. ref [14]) may be applied to the two-water catalysed process to yield activation parameters very close to those determined experimentally by dynamic NMR methods for prototropy of acetic acid in aqueous solution [19].

Formamide prototropy : bifunctional catalysis by H₂O



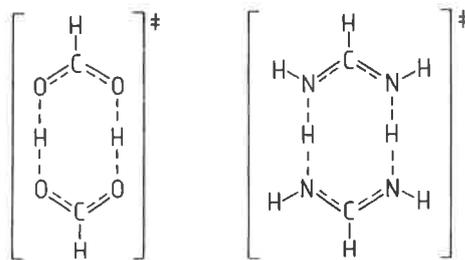
barrier reduction ~ 157 kJ mol⁻¹
Csizmadia(1983) } SCF
Fukuju (1984)

In all these systems the double PT is predicted to be concerted and is coupled with HAR processes. Another concerted double PT, which has been the subject of many theoretical studies [21], is the prototropic rearrangement occurring within the dimer of formic acid. Calculations at the SCF/STO-3G level for the analogous degenerate rearrangement of the formamide dimer predicted this also to be a concerted process [22], but very recent results from higher-level theoretical methods have revealed the D_{2h} symmetrical species to be a local minimum - and not a transition structure - thus implying that the two PTs occur in a stepwise fashion [23].

Formic acid prototropy : bifunctional catalysis by H₂O



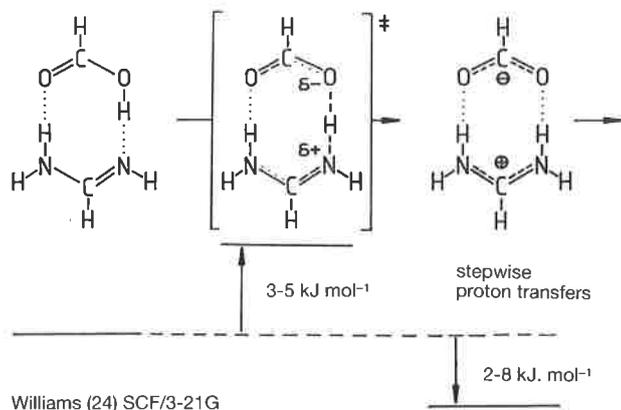
| | | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| n = 1 : | barrier reduction/kJ mol ⁻¹ | ~ 169 (SCF/3-21G) | |
| | | 84 (MP2/6-31G*) | |
| n = 2 : | (ΔH [‡]) _{aq} / (ΔS [‡]) _{aq} / J K ⁻¹ mol ⁻¹ | | |
| calc. | 15 | -57 | Petts & Williams [18] |
| expt. | 13 | -55 | Luz & Meiboom (1963) |



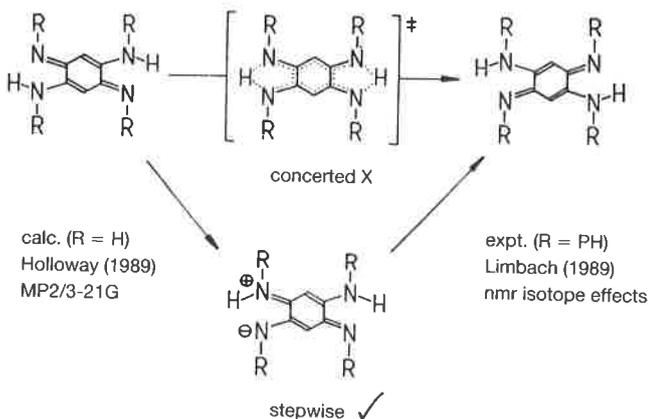
formic acid
Schaefer (1987)
SCF/DZP : concerted

formamide
Ahlberg (1989) STO-3G : concerted
Ahlberg (1990) 6-31G* : stepwise

Ahlberg has suggested the reason for the difference in behaviour between the formic acid and formamidine dimers may be the longer, weaker hydrogen bonds formed in the nitrogenous system [23]. This would accord with the view that it is geometrical features which determine the concerted *vs.* stepwise character of double PT processes [11]. The mixed dimer of formic acid with formamidine has been studied recently [24] at the SCF/3-21G level : a stepwise mechanism for the prototropic rearrangement is predicted, with a very low barrier to formation of the C_{2v} symmetrical carboxylate-formamidinium ion-pair intermediate.



Finally, recent MP2/3-21G calculations [25] agree with the results of NMR studies of isotopic effects upon the degenerate prototropic rearrangement of azophenine [26]. The double PT occurs by a stepwise mechanism involving a zwitterionic intermediate.



In summary, the following points may be listed which emerge from theoretical studies of PT and bifunctional catalysis :

- for simple, single PT the barrier height depends upon the hydrogen-bonded distance between the donor and acceptor groups ;
- PT may be induced by geometrical change ;
- specific solvation may modify the energetics of equilibria and of kinetics ;
- protic solvents, such as water, may participate bifunctionally in PT processes ;

- this bifunctional participation leads to catalysis of nucleophilic additions and of tautomerism ;

- PT and heavy-atom reorganisation are coupled in these processes ;

- for double PT the mechanism may be either concerted or stepwise, depending upon the hydrogen-bonded distances.

References

- [1] Clementi E., *J. Chem. Phys.*, **1967**, *46*, 3851.
- [2] Delpuech J.J., Serratrice G., Strich A., Veillard A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 817.
- [3] Ikuta S., *J. Chem. Phys.*, **1987**, *87*, 1990.
- [4] Berthold H.-J., Preitbsch W., Vonholdt E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1524.
- [5] Williams I.H., unpublished work.
- [6] Scheiner S., *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 174.
- [7] Williams I.H., Maggiora G.M., Schowen R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7831.
- [8] Scheiner S., Hillenbrand E.A., *J. Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 3053.
- [9] Scheiner S., Hillenbrand E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6266.
- [10] Delpuech J.-J., Serratrice G., Strich A., Veillard A., *Mol. Phys.*, **1975**, *29*, 849.
- [11] Gandour R.D., Maggiora G.M., Schowen R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6967.
- [12] Maggiora G.M., Schowen R.L., "Bioorganic Chemistry, Vol. 1, Enzyme Action", Academic Press, New York, **1977**, p. 173.
- [13] Williams I.H., Spangler D., Femec D.A., Maggiora G.M., Schowen R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6619.
- [14] Williams I.H., Maggiora G.M., Schowen R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 31.
- [15] Lledos A., Bertran J., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 775, *J. Mol. Struct., Theochem*, **1985**, *120*, 73.
- [16] Field M.J., Hillier I.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 617.
- [17] Chevri er M., Guillerez J., Dubois J.-E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 979.
- [18] Petts J., Williams I.H., unpublished work.
- [19] Luz Z., Meiboom S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3923.
- [20] Zielinski T.J., Poirier R.A., Peterson M.R., Csizmadia I.G., *J. Comput. Chem.*, **1983**, *4*, 419 ; Yamabe T., Yamashita K., Kaminoyama M., Koizumi M., Tachibana A., Fukui K., *J. Phys. Chem.*, **1984**, *88*, 1459.
- [21] Chang Y.-T., Yamaguchi Y., Miller W.H., Schaefer H.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7245.
- [22] Svensson P., Bergman N.-A., Ahlberg P., *Z. Naturforsch., Teil A*, **1989**, *44*, 473.
- [23] Svensson P., Bergmann N.-A., Ahlberg P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 82.
- [24] Williams I.H., unpublished work.
- [25] Holloway M.K., Reynolds C.H., Merz K.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3466.
- [26] Rumpel H., Limbach H.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5429.

Transferts de proton en phase gazeuse

G. Bouchoux

Introduction

Parmi les réactions se produisant entre un ion et une molécule organique à l'état gazeux, le transfert de proton occupe une place prépondérante. C'est, de loin, la réaction la plus fréquente et, de ce fait, celle qui a été le plus étudiée. En spectrométrie de masse, les réactions de transfert de protons interviennent majoritairement dans les processus d'"ionisation chimique" [1]. Dans ce mode d'ionisation, une substance M conduit à des ions MH^+ ("ionisation chimique positive") ou à des ions $[M - H]^-$ ("ionisation chimique négative"). Les conditions de formation de ces ions, c'est-à-dire les conditions d'observation des transferts de protons en phase gazeuse, ont été précisées durant ces vingt dernières années. Les notions d'acidité et de basicité au sens de Brønsted, en particulier, ont été affinées. Les résultats obtenus possèdent une portée dépassant largement leur cadre initial. Ils renseignent en effet sur la réactivité intrinsèque de la molécule, comportement dépouillé de tout effet de solvant ou de l'influence éventuelle d'un contre-ion.

Le présent article a pour but de présenter les outils dont dispose le chimiste pour atteindre expérimentalement et pour interpréter les données thermochimiques et cinétiques associées aux réactions de transferts de protons en phase gazeuse entre bases neutres :



ou entre bases anioniques :



Moyens d'étude expérimentaux

Parmi les techniques de la spectrométrie de masse, de nombreuses méthodes permettent l'étude de réactions ions-molécules en phase gazeuse [2,3]. Trois d'entre elles ont été principalement utilisées afin d'obtenir des données thermochimiques et cinétiques quantitatives. Il s'agit de la résonance cyclotronique ionique, de la spectrométrie de masse à haute pression et des systèmes à flux continu ("flowing afterglow" et "selected ion flow tube").

Résonance cyclotronique ionique

Cette technique a été appliquée à l'étude des réactions ions-molécules dès 1967 [3] ; à partir de l'année 1974, elle a bénéficié

de l'apport de la transformée de Fourier (FT-ICR ou FT-MS) [2,4,5].

Le principe de fonctionnement d'un appareil à résonance cyclotronique ionique à transformée de Fourier peut se résumer de la manière suivante. Les ions sont confinés dans une cellule métallique maintenue à une faible pression (de l'ordre de 10^{-7} mbar) et placée dans un champ magnétique intense ($B \approx 4$ à 7 tesla). Un ion de masse m et de charge $\pm ze$ décrit alors une trajectoire circulaire avec une fréquence propre particulière, appelée fréquence cyclotronique et donnée par la relation :

$$\omega_c = eB / (m/z)$$

Après leur mise en phase par une impulsion d'excitation, tous les ions de même masse produisent un courant image alternatif de fréquence ω_c . Ce signal, fonction du temps, est alors digitalisé et converti en un signal dans le domaine des fréquences par transformation de Fourier, puis en spectre de masse après étalonnage. L'éjection sélective d'un ou de plusieurs ions de masses différentes peut être simplement réalisée en appliquant une tension d'excitation de grande amplitude à la fréquence appropriée.

Une réaction entre une molécule et un ion sélectionné par ce procédé peut être suivie en fonction du temps de réaction. On a alors accès à la constante de vitesse et, dans certains cas, à la constante d'équilibre correspondante. La figure 1 présente l'évolution des abondances ioniques en fonction du temps de réaction entre l'ion radical $CH_3F^{+\cdot}$ et une molécule de fluorure de méthyle [6].

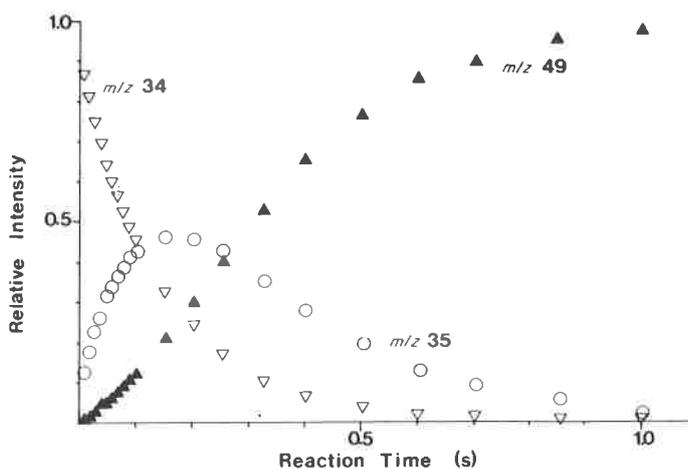
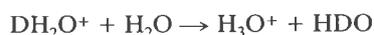


FIGURE 1. - Exemple de suivi temporel obtenu par résonance cyclotronique ionique pour la réaction $CH_3F^{+\cdot} + CH_3F$.

tions impliquant, soit l'ion réactif initial :



soit un ion produit :



La constante de vitesse de la réaction est déduite de la décroissance de l'abondance en ion réactif D_3O^+ .

Parmi les avantages des réacteurs à flux continu, on soulignera la "thermalisation" des réactifs et un contrôle possible de la température de la réaction. En revanche, une de leurs limitations est l'impossibilité d'atteindre un état d'équilibre thermodynamique : une constante d'équilibre ne peut être évaluée qu'après avoir déterminé séparément les constantes de vitesse des réactions aller et retour.

Thermochimie des transferts de proton en phase gazeuse

Les méthodes expérimentales présentées dans le paragraphe précédent permettent d'évaluer, et souvent avec une excellente précision, les variations d'enthalpie et d'enthalpie libre des réactions de transferts de protons en phase gazeuse. Les résultats ainsi collectés s'organisent, de manière logique, autour des notions d'acidité et de basicité au sens de Brønsted. Nous rappellerons ici les définitions précisément attachées à ces concepts avant d'examiner comment la structure moléculaire modifie les propriétés acido-basiques en phase gazeuse.

Basicité en phase gazeuse - Affinité protonique

La basicité en phase gazeuse d'un composé B, $BG(B)$, est par définition la variation d'enthalpie libre standard de la réaction (1) :



$$\Delta G^{\circ}_1 = BG(B)$$

$$\Delta H^{\circ}_1 = AP(B).$$

L'affinité protonique de B, $AP(B)$ est la variation d'enthalpie standard correspondante.

La réaction (1) est fortement endothermique ; les valeurs de BG ou de AP sont de l'ordre de plusieurs centaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [8,9]. Les chiffres de BG tabulés actuellement s'échelonnent entre $420 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (H_2, O_2, Kr) et plus de $1\,000 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ("éponges" à protons). Il est par conséquent impossible de réaliser directement la réaction (1).

En fait, on détermine expérimentalement les basicités gazeuses en effectuant une réaction de transfert de protons entre deux composés de basicité comparable (réaction (2)) :



$$\Delta G^{\circ}_2 = -RT \ln K_2 = BG(B) - BG(M)$$

La constante d'équilibre K_2 peut être évaluée à partir des mesu-

res des abondances en ions BH^+ et MH^+ et des pressions partielles des entités neutres M et B. L'incertitude sur ΔG°_2 est généralement de l'ordre de $0,5$ à $1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; les basicités relatives sont donc connues avec une excellente précision.

Le passage à une valeur absolue de la basicité BG nécessite l'ancrage sur une ou plusieurs valeur(s) de référence. Cette question reste encore délicate comme en font état deux revues récentes [9, 10]. Plusieurs références sont utilisées de manière à couvrir le large éventail de valeurs de BG connues à ce jour, il s'agit de l'isobutène ($BG = 784 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), du propène ($BG = 718 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), de l'éthylène ($BG = 651 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), du monoxyde de carbone ($BG = 562 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), du dioxyde de carbone ($BG = 520 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), de l'oxygène atomique ($BG = 463 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)... L'ammoniac, souvent cité comme référence en raison de sa position centrale dans l'échelle des BG , possède en réalité une basicité assez mal connue ($BG = 818 \pm 12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). D'une manière générale, après alignement sur ces références, la précision obtenue sur BG est de l'ordre de 3 à $8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Pour atteindre une affinité protonique, AP , il reste à effectuer le passage d'une enthalpie libre standard à une enthalpie standard :

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T\Delta S^{\circ} \quad (3)$$

Ceci peut être réalisé de deux manières :

Si l'expérience permet de mesurer la constante d'équilibre à diverses températures, un tracé de Van't Hoff est réalisable. Un

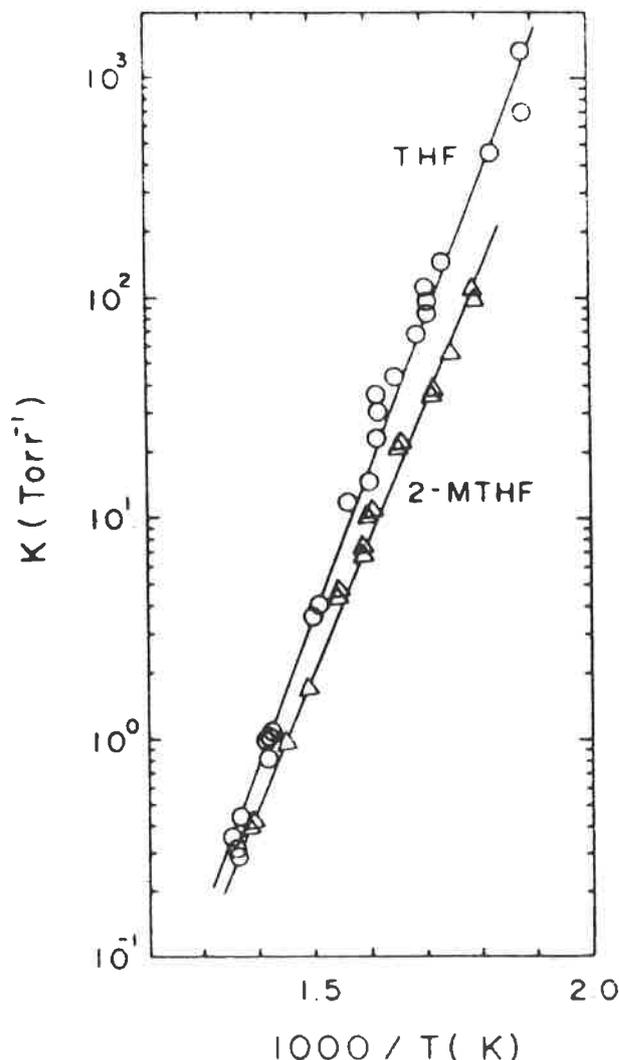


FIGURE 4. - Tracés de Van't Hoff associés aux réactions $XH^+ + X \rightarrow X_2H^+$ avec $X = THF$ ou $2-MTHF$.

exemple de ce type de tracé est présenté sur la *figure 4*. Il concerne les réactions de condensation :



où THF = tétrahydrofurane et 2-MTHF = méthyl-2-tétrahydrofurane [11].

A partir de ces mesures, effectuées par spectrométrie de masse à haute pression, on obtient les valeurs de ΔH° et ΔS° des réactions correspondantes.

Le second procédé consiste à utiliser la relation (3) après avoir évalué ΔS° au moyen de la thermodynamique statistique [12]. Ce traitement peut s'appliquer à la réaction de transfert de proton (2) ou encore à la réaction (1).

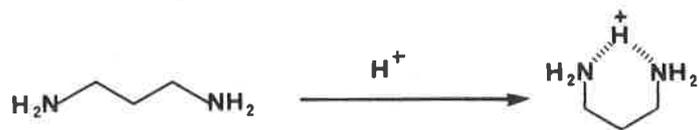
Le calcul précis des composantes d'un ΔS :

$$\Delta S = \Delta S_{\text{translation}} + \Delta S_{\text{vibration}} + \Delta S_{\text{rotation}}$$

nécessite la connaissance de nombreux paramètres dynamiques et géométriques des réactifs et produits. Il est rare d'être dans cette situation et on a nécessairement recours à certaines approximations. Ainsi, dans le cas de la réaction (2), si B et M sont de taille appréciable, le terme de translation :

$$\Delta S_{\text{trans}} = (3/2) \cdot R \cdot \ln(m_{BH} \cdot m_M / m_B \cdot m_{MH})$$

pourra être négligé. De la même manière, le terme de vibration est souvent ignoré, il convient toutefois de le prendre en compte dans certaines circonstances. Ainsi, le blocage d'une rotation interne sous l'effet de la protonation de M conduit à un abaissement : $\Delta S_{\text{vib}} \approx -30 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. De la même manière une cyclisation, comme par exemple :



se traduit par $\Delta S_{\text{vib}} = -60 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. Dans la plupart des cas, l'approximation consiste à ne considérer que le ΔS de rotation :

$$\Delta S_{\text{rotation}} = (1/2) \cdot R \cdot \ln(I_B \cdot I_{MH} / I_M \cdot I_{BH}) (\sigma_M \cdot \sigma_{BH} / \sigma_{MH} \cdot \sigma_B)$$

où I désigne le moment d'inertie réduit et σ le nombre de symétrie de l'espèce considérée. Lorsque B et M sont de tailles comparables et appréciables, le rapport des moments d'inertie est proche de l'unité et, en conséquence, le ΔS peut être estimé uniquement par :

$$\Delta S \approx (1/2)R \cdot \ln(\sigma_M \cdot \sigma_{BH} / \sigma_{MH} \cdot \sigma_B)$$

Une manière courante de passer de BG à AP consiste, plus simplement, à évaluer la variation d'entropie de la réaction (1) puisque :

$$BG(B) = AP(B) - T\Delta S^\circ_1$$

Dans ce cas, la contribution essentielle à ΔS°_1 est l'abaissement d'entropie dû à la disparition des modes de translation du proton. A la température de 298 K, $T\Delta S^\circ_1 = -TS^\circ_{\text{trans}}(H^+)$ est égal à $-32 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Acidité en phase gazeuse

L'acidité en phase gazeuse d'un composé AH, $\Delta G^\circ_{\text{acide}}(AH)$, est définie par la variation d'enthalpie libre standard de la réaction (4) :



$$\Delta G^\circ_4 = \Delta G^\circ_{\text{acide}}(AH) = BG(A^-)$$

$$\Delta H^\circ_4 = \Delta H^\circ_{\text{acide}}(AH) = AP(A^-)$$

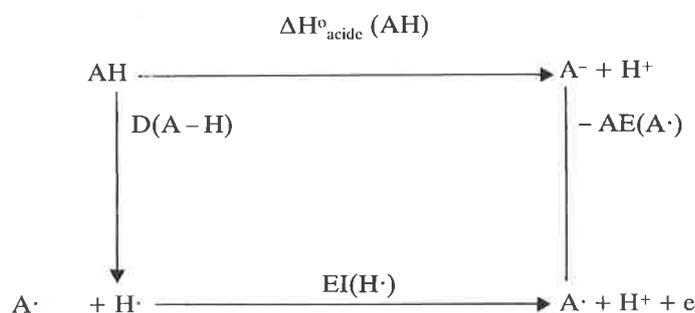
La variation d'enthalpie standard correspondante, $\Delta G^\circ_{\text{acide}}(AH)$, ne possède pas de dénomination particulière. On notera que l'acidité de AH est strictement égale à la basicité de la base conjuguée A^- .

Ici encore, la réaction (4) est fortement endothermique [8,9]. Les valeurs de $\Delta G^\circ_{\text{acide}}$ mesurées se situent, pour le moment, entre $1670 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (CH_3OCH_3) et $1293 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (HI). On ne peut accéder expérimentalement qu'à des valeurs relatives de $\Delta G^\circ_{\text{acide}}$ en réalisant une réaction de transfert de proton :



$$\Delta G^\circ_5 = RT \ln K_5 = \Delta G^\circ_{\text{acide}}(AH) - \Delta G^\circ_{\text{acide}}(M)$$

La mesure de la constante d'équilibre K_5 permet d'atteindre l'acidité relative de AH et de M. Une échelle de $\Delta G^\circ_{\text{acide}}$ est ensuite construite en prenant appui sur des chiffres de référence précisément établis, exactement de la même manière que lors de l'établissement de l'échelle des basicités. Enfin, le passage $\Delta G^\circ_{\text{acide}} \rightarrow \Delta H^\circ_{\text{acide}}$ est réalisé moyennant des hypothèses identiques à celles qui ont été présentées dans le paragraphe précédent. L'ancrage des valeurs absolues de $\Delta G^\circ_{\text{acide}}$ peut toutefois être obtenu d'une autre manière. Le $\Delta H^\circ_{\text{acide}}$ peut être relié à d'autres grandeurs thermochimiques connues dans certains cas avec précision. Il suffit de considérer le cycle :



avec :

$D(A-H)$ = enthalpie standard de dissociation homolytique de la liaison A-H

$EI(H\cdot)$ = énergie d'ionisation de l'atome d'hydrogène ($1312 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)

$AE(A\cdot)$ = affinité électronique du radical A

d'où l'on déduit :

$$\Delta H^\circ_{\text{acide}}(AH) = D(A-H) + EI(H\cdot) - AE(A\cdot) \quad (6)$$

Un travail d'ajustage de l'échelle d'acidité, exploitant la relation (6) sur une vingtaine de points d'ancrage a été réalisé récemment [9].

Inversement, la relation (6) peut être utilisée pour évaluer $D(A-H)$ ou $AE(A\cdot)$. Une illustration récente de ce procédé est apportée par l'évaluation des $D(C-H)$ de l'éthylène et de l'acétylène [13]. Ces quantités sont en effet mal connues ; les chiffres tabulés pour $D(\text{CH}_2\text{CH-H})$ oscillent entre 418 et $488 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ et entre 530 et $552 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour $D(\text{HCC-H})$ [14]. L'utilisation de l'expression (6) afin de déterminer les $D(C-H)$ nécessite la connaissance de $\Delta H^\circ_{\text{acide}}(AH)$ et de $AE(A\cdot)$. Ces deux quantités ont fait l'objet de deux séries de déterminations expérimentales [13] :

- le $\Delta H^\circ_{\text{acide}}$ a été déduit de mesures de constantes de vitesse de transfert de proton par la technique SIFT ;

- l'affinité $AE(A\cdot)$ a été déterminée à partir de la mesure de

l'énergie cinétique des électrons éjectés lors du processus : $A^- + hv \rightarrow A + e^-$ (photodétachement). Les auteurs en déduisent :

$$D(\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}-\text{H}) = 459 \pm 4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$D(\text{HC}\equiv\text{C}-\text{H}) = 549 \pm 3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

chiffres confortés par des estimations théoriques (calculs d'orbitales moléculaires de type "generalized valence bond") effectuées indépendamment [14].

Rôle de la structure moléculaire sur l'acidité et la basicité

Acidité et basicité intrinsèque

Le grand nombre de valeurs expérimentales de BG et de $\Delta G^\circ_{\text{acide}}$ permet de se faire une idée de l'influence d'un atome ou d'un groupe d'atomes sur la basicité ou l'acidité d'une molécule à l'état gazeux. Les effets électroniques ou stériques exercés par les substituants peuvent être chiffrés à partir de ces données. Mieux encore, les résultats obtenus en phase gazeuse sont plus appropriés si l'on veut connaître l'effet intrinsèque exercé par le substituant sur le site réactif puisque ces mesures ont été faites en l'absence de solvant ou de contre-ion. On est donc en mesure d'approcher les effets électroniques spécifiques dans de bien meilleures conditions en phase gazeuse qu'en phase condensée. Il n'est donc pas surprenant que certaines interprétations traditionnelles, déduites de résultats obtenus en solution, aient été réajustées après examen des données obtenues en phase gazeuse. La remise en question la plus notable est probablement celle de l'"effet inductif" des groupes alkyles, point sur lequel nous reviendrons à la fin de ce chapitre.

A côté de l'expérience, un second moyen d'approche des acidités et basicités intrinsèques consiste à utiliser les méthodes de calcul de la chimie quantique. Les géométries des entités neutres (AH, B) et ionisées (A^- , BH^+) peuvent être "optimisées" afin d'identifier les structures les plus stables. Ces renseignements sont parfois indispensables à une interprétation correcte de l'expérience : les structures stables en phase gazeuse ne coïncident pas toujours avec celles de la chimie en solution. Ainsi, en phase gazeuse, la structure $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ des acides α -aminés est plus stable que la structure zwitterionique [15], les β -dicétones aliphatiques ou alicycliques sont plus stables sous forme cétonoliques [16], les composés aliphatiques comportant deux sites basiques se cyclisent sous l'effet de la protonation...

Si les calculs d'orbitales moléculaires apportent des indications précieuses sur la structure des réactifs et des produits, ils peuvent aussi, a priori, fournir des valeurs de $\Delta H^\circ_{\text{acide}}$ et d'affinités protoniques. En pratique, ces évaluations nécessitent le déploiement complet des techniques de calculs les plus élaborées si l'on cherche à atteindre une précision comparable à la précision expérimentale. Le calcul précis d'une affinité protonique ou, pire, d'un $\Delta H^\circ_{\text{acide}}$ est en conséquence actuellement limité à des molécules de petite taille [10, 17].

Effets de substituants

Un atome, ou un groupe d'atomes, exerce nécessairement sur son environnement une perturbation électrostatique. D'après les lois de l'électrostatique, cet effet sera plus intense s'il s'exerce sur un centre porteur d'une charge électrique. Les effets de substituants sur l'acidité ou la basicité peuvent être interprétés qualitativement à l'aide de cet argument.

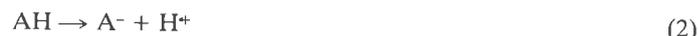
Reprenons la réaction (1) qui nous a servi à définir la basicité :



Un substituant stabilisant une charge positive (électrodonneur)

stabilisera BH^+ , l'affinité protonique de B sera augmentée, la basicité de B sera augmentée, la réaction (1) sera défavorisée.

Une argumentation analogue peut s'appliquer à la réaction (2) :



Un substituant stabilisant la charge négative (électroattracteur) stabilise A^- , diminuera $\Delta H^\circ_{\text{acide}}$ et donc l'acidité de AH en favorisant la réaction (2).

Les effets électroniques classiquement répertoriés sous les rubriques "inductifs" et "mésomères" peuvent avoir pour origine la polarisabilité du substituant, sa polarisation permanente ou sa conjugaison avec un système d'électrons π déjà existant dans la molécule. Ces trois contributions peuvent être appréciées de diverses manières.

Les versions modernes des relations de type Hammett introduisent trois ensembles de paramètres [18-20]. La variation d'enthalpie libre associée à la basicité ou à l'acidité d'une molécule à l'état gazeux peut se mettre sous la forme :

$$\Delta G^\circ = \text{Cste} + \rho_\alpha \sigma_\alpha + \rho_F \sigma_F + \rho_R \sigma_R \quad (7)$$

où les lettres ρ et σ désignent les constantes de réaction et les constantes de substituants ; les indices, α , F et R se rapportent aux effets dus à la polarisabilité, à la polarisation permanente et à la résonance. Les participations des trois phénomènes peuvent être dégagées à l'aide de ce type de corrélation. Les autres moyens englobent les calculs d'orbitales moléculaires et, s'il n'existe aucune ambiguïté, sur les structures des ions et des neutres, la comparaison avec des analogues structuraux.

A titre d'exemple, ces divers moyens ont été utilisés pour apporter une réponse à la question suivante : pourquoi les acides carboxyliques sont-ils plus acides que les alcools ? [20, 21]. Pour la plus large part, il semble que ce soit l'effet inductif du groupe carbonyle et non une meilleure délocalisation des électrons π dans l'ion carboxylate qui donne au groupe COOH son caractère acide. Ceci peut être chiffré par la méthode de Taft [20] :

$$\Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{AH}) = \Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{H}_2\text{O}) + \rho_\alpha \sigma_\alpha + \rho_F \sigma_F + \rho_R \sigma_R$$

$$\Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = \Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{H}_2\text{O}) - 48 - 0 - 6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}) = \Delta G^\circ_{\text{acide}}(\text{H}_2\text{O}) - 54 - 80 - 51$$

Il apparaît dans ces égalités que le terme $\rho_F \sigma_F$ l'emporte sur le terme $\rho_R \sigma_R$ (sans que ce dernier soit toutefois négligeable), dans le cas de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$. On notera également l'importance du terme de polarisabilité $\rho_\alpha \sigma_\alpha$. Cette remarque mérite un plus long développement.

Rôle de la polarisabilité du substituant

Parmi les améliorations apportées aux descriptions des effets électroniques figure la prise en compte de la polarisabilité du substituant. Son rôle a été mis en évidence grâce aux mesures d'acidité et de basicité en phase gazeuse, son importance est primordiale pour les substituants alkyle.

Considérons les valeurs d'affinité protonique, AP(M), portées sur le tableau I, il apparaît clairement une augmentation de la basicité lorsqu'on passe de H_2O à CH_3OH puis à $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$.

TABLEAU I. - Valeurs de AP(M) et $\Delta H^\circ_{\text{acide}}(M)$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

| M | AP(M) | $\Delta H^\circ_{\text{acide}}(M)$ |
|-----------------------------|-------|------------------------------------|
| H_2O | 697 | 1635 |
| CH_3OH | 761 | 1595 |
| $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ | 810 | 1566 |

Ce résultat est aisément interprété par un effet stabilisant croissant des groupes CH₃ et t-butyle sur la forme protonée MH⁺.

Les valeurs de ΔH^o_{acide} se prêtent à une interprétation similaire. De H₂O à (CH₃)₃COH, l'acidité augmente : les groupes CH₃ et t-butyle exercent un effet stabilisant croissant sur la forme déprotonée [M-H]⁻.

D'une manière générale, un groupe alkyle stabilise une entité ionique, que sa charge soit positive ou négative. Cette stabilisation résulte d'une interaction électrostatique du type ion-dipôle induit entre le site chargé et le groupe alkyle, entité polarisable. Le gain d'énergie ΔE du système est de la forme :

$$\Delta E = -\alpha \cdot q^2 / r^4$$

où q est la charge permanente, α le coefficient de polarisabilité du groupe alkyle et r leur distance de séparation.

Cette polarisation du groupe alkyle peut être visualisée dans le cas du méthanol et de l'ion méthanolate à l'aide des résultats de calculs d'orbitales moléculaires ab-initio (6-311 ++ G**) publiés dernièrement [22]. La répartition des charges nettes, calculée pour les deux espèces est la suivante :



L'arrachement du proton se traduit par une augmentation de la charge négative sur l'oxygène qui induit l'apparition d'un excédent de charge positive sur le carbone et de charges négatives sur les atomes d'hydrogène. La polarisation du méthyle implique ici un déplacement des électrons en direction des atomes d'hydrogène.

Une corrélation selon le procéd de Taft [20] conduit à :

$$\Delta G^o_{acide}(\text{CH}_3\text{OH}) = \Delta G^o_{acide}(\text{H}_2\text{O}) + \rho_\alpha \sigma_\alpha + \rho_F \sigma_F + \rho_R \sigma_R$$

$$= \Delta G^o_{acide}(\text{H}_2\text{O}) \quad -34 \quad -0 \quad -9 \quad \text{kJ.mol}^{-1}$$

où le terme de polarisabilité l'emporte largement sur le terme d'hyperconjugaison ρ_R σ_R.

Cinétique des transferts de proton en phase gazeuse

Les réactions ions-molécules exothermiques ou thermoneutres sont généralement des processus extrêmement rapides qui ne semblent pas posséder d'énergie d'activation appréciable. Les transferts de proton n'échappent pas à cette règle. Ce chapitre est destiné à montrer comment il est possible de juger de la rapidité (ou de l'efficacité) d'une réaction de transfert de proton en phase gazeuse et pourquoi certains transferts font exception au comportement général.

Constante de vitesse

Constante de vitesse de collision

D'un point de vue dynamique, l'interaction entre un ion et une molécule peut être traitée par la mécanique classique. Si l'on est capable de traduire la nature des forces s'exerçant entre l'ion et la molécule, on pourra évaluer leurs chances de rencontre. On

obtiendra ainsi une "constante de vitesse de collision" :

$$k_{coll} = \int_0^\infty v \cdot \sigma(v) f(v) dv$$

où v est la vitesse relative des deux particules, f(v) la distribution en vitesse v et σ la section efficace de collision. Cette dernière est la surface que semblent présenter les particules lors de leur collision, elle est en général nettement plus grande que les dimensions des particules elles-mêmes. L'évaluation de σ(v) dépend du type d'interaction ion-molécule envisagé. Le modèle le plus simple est constitué d'une charge ponctuelle en interaction avec une sphère polarisable (modèle de Langevin). La prise en compte d'un moment dipolaire permanent dans l'espèce neutre conduit à des modèles plus réalistes ("Average Dipole Orientation", ADO, et ses versions améliorées) [3].

Les valeurs de k_{coll} calculées pour des couples ion-molécule de taille moyenne de situent aux alentours de 10⁻⁹ cm³.molec⁻¹.s⁻¹ (soit ≈ 10¹² L.mol⁻¹.s⁻¹).

Constante de vitesse expérimentale

Les techniques décrites dans la première partie de cet article permettent d'atteindre la constante de vitesse expérimentale de disparition des réactifs, k_{exp}.

Il est intéressant de comparer k_{exp} au chiffre théorique k_{coll} afin d'apprécier l'efficacité (= k_{exp} / k_{coll}) de la réaction. En ce qui concerne les transferts de proton, deux situations doivent être distinguées :

(a) un transfert de proton entre deux sites basiques localisés se fait à une vitesse proche de la vitesse de collision :

$$k_{exp} / k_{coll} \approx 1$$

tant que la réaction est exothermique [1, 9, 23]. Lorsque la réaction s'approche de la thermoneutralité, son efficacité chute brutalement comme l'indiquent les courbes présentées sur la figure 5.

La majorité des réactions de transferts de proton connues actuellement évoluent de cette manière avec une efficacité proche de l'unité. Chaque collision est réactive, mais il existe des exceptions.

(b) Certains transferts de proton, impliquant des sites basiques délocalisés [9, 24] ou encombrés [25], sont des réactions lentes :

$$k_{exp} / k_{coll} \ll 1$$

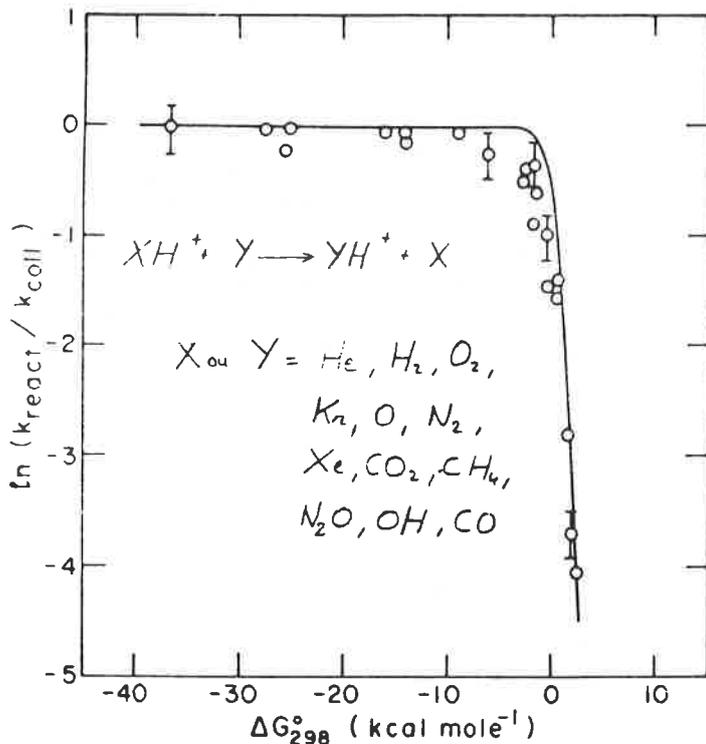
Ce phénomène est sensible si la réaction est thermoneutre ou faiblement exothermique (ΔG^o ≥ -40 kJ.mol⁻¹). Si la réaction est fortement exothermique, l'efficacité tend à nouveau vers l'unité.

A titre d'exemple, le transfert de proton entre le 3-trifluorométhyltoluène et l'anion benzyle possède une efficacité de 0,07 ± 0,01 [24] ; le transfert de proton entre la 2,6-ditertiobutyle pyridine et l'ion 2,6-diisopropyle pyridinium possède une efficacité inférieure à 10⁻² [25].

Les raisons de ce comportement singulier résident dans le profil énergie-trajet réactionnel de ces réactions.

Surface de potentiel

L'une des principales caractéristiques des réactions ions-molécules en phase gazeuse est le fait que les intermédiaires réactionnels sont plus bas en énergie que les réactifs. Ce phénomène, qu'il est possible de chiffrer, possède des conséquences cinétiques importantes.



Stabilité des intermédiaires réactionnels

L'attraction entre un ion et une molécule fait intervenir des forces ion-dipôle permanent et ion-dipôle induit. En l'absence d'autres interactions, une association (un "complexe") formée à partir de ces entités est nécessairement plus stable que ses constituants séparés. Le gain d'énergie ΔE est fonction de la distance de séparation r selon :

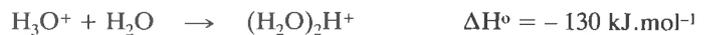
$$\Delta E = -q \cdot \mu_D / r^2 - q^2 \cdot \alpha / r^4$$

Dans le cas d'une réaction de transfert de proton, il n'est pas rare de former des complexes assurant leur stabilité par des liaisons hydrogènes. L'énergie de complexation ΔE est alors généralement renforcée.

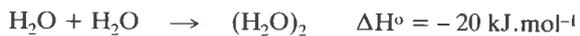
De nombreuses mesures d'énergies de complexation ont été effectuées ces dernières années [7, 11, 26] à partir des valeurs des constantes d'équilibre (8) :



Un tracé de Van't Hoff associé à ce genre de réaction a été présenté sur la figure 4. D'une manière générale, la création d'une liaison hydrogène entre un ion \pm et une molécule se traduit par un abaissement d'enthalpie qui souvent dépasse 100 kJ.mol⁻¹. Ainsi par exemple [11, 26] :



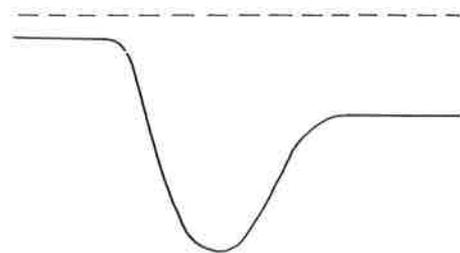
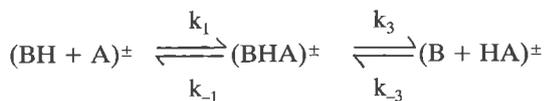
la stabilisation est considérablement plus élevée que pour la réaction analogue n'impliquant que des entités neutres [27] :



Il apparaît inéluctable que l'approche d'un ion \pm et d'une molécule aboutisse à une association fortement stabilisée. C'est à partir de ce complexe que se déroulera éventuellement le transfert de proton si la suite du trajet réactionnel lui est favorable.

Modèle à un puits de potentiel

Considérons la courbe d'énergie potentielle schématisée ci-dessous. Le transfert de proton est amorcé par la formation du com-



plexe $(BHA)^\pm$ dont la constante de vitesse de formation, k_1 , n'est autre, en théorie, que la constante de vitesse de collision k_{coll} . Dans les conditions opératoires usuelles, les chances de rencontre entre B et HA sont infimes, la recombinaison $(B + HA)^\pm \rightarrow (BHA)^\pm$ n'est donc pas envisagée.

Le complexe $(BHA)^\pm$ possède deux voies de disparition dont les constantes de vitesse k_{-1} et k_3 peuvent être évaluées par la théorie des réactions unimoléculaires [28].

FIGURE 5. - Efficacité du transfert de proton en fonction de l'enthalpie standard (ou de l'enthalpie libre, le terme $T\Delta S^\circ$ étant ici inférieur à 3 kJ.mol⁻¹) de la réaction.

Si l'on applique l'hypothèse de l'état stationnaire au complexe (BHA)[±], la constante de vitesse globale de disparition des réactifs sera de la forme :

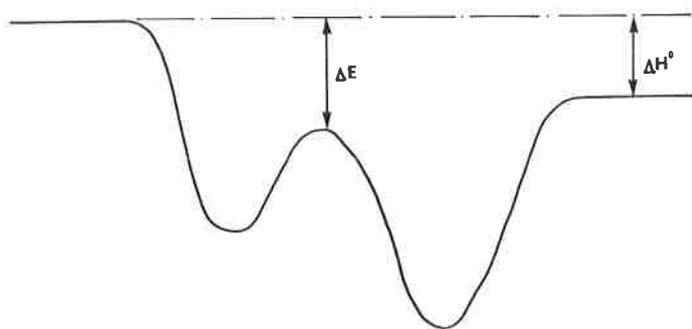
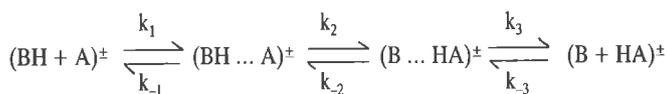
$$k_{\text{exp}} = k_1 \cdot k_3 / (k_{-1} + k_3)$$

Lorsque les réactifs ont peu, ou pas, d'énergie interne (comme indiqué en pointillés sur le schéma), on a nécessairement $k_3 > k_{-1}$. Cette inégalité sera du reste d'autant plus marquée que l'exothermicité de la réaction sera importante. En conséquence, pour cette tranche d'énergie interne : $k_{\text{exp}} \approx k_{\text{coll}}$, l'efficacité du transfert de proton sera voisine de l'unité.

Ce modèle simple permet par conséquent d'interpréter une partie des observations expérimentales, mais il est incapable de prévoir des baisses d'efficacité allant jusqu'à $k_{\text{exp}} / k_{\text{coll}} = 10^{-2}$, un autre modèle est nécessaire.

Modèle à deux puits de potentiel

Considérons cette fois une courbe d'énergie potentielle possédant un double minimum :



Les complexes (BH_mA)[±] et (B_mHA)[±] représentent des entités résultant d'une simple attraction électrostatique entre leurs constituants. Les états de transition associés aux étapes 1 et 3 sont donc "souples". En revanche, l'état de transition de l'étape 2 doit posséder une énergie d'activation et un caractère "bloqué" notables pour que le modèle fonctionne. En d'autres termes, le transfert de proton doit impliquer des contraintes à la fois enthalpique et entropique.

L'hypothèse de l'état stationnaire appliquée aux deux complexes intermédiaires conduit à :

$$k_{\text{exp}} = k_1 \cdot k_2 \cdot k_3 / [k_{-1} \cdot k_2 + (k_{-1} + k_2) \cdot k_3]$$

Pour une réaction exothermique, on aura toujours $k_3 \gg k_2$ et par conséquent $k_{\text{exp}} \approx k_1 \cdot k_2 / (k_{-1} + k_2)$.

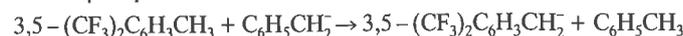
Deux situations peuvent alors se présenter :

- ΔE est grand ; dans ce cas, malgré la différence de nature des états de transition 1 et 2, k_2 sera supérieur à k_{-1} et alors : $k_{\text{exp}} \approx k_{\text{coll}}$.
- ΔE est petit ; alors, pour une énergie interne déterminée, k_2 pourra être inférieur à k_{-1} en raison du caractère "bloqué" de l'état de transition 2 et par conséquent : $k_{\text{exp}} < k_{\text{coll}}$.

Un freinage de la réaction de transfert de proton est observé si ΔE est petit et si l'état de transition 2 est "bloqué".

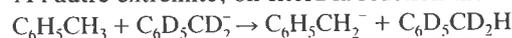
Bien souvent ΔE et ΔH° évoluent de concert, il n'est en conséquence pas surprenant d'observer des transferts de proton rapides lorsque la réaction est fortement exothermique. A titre

d'exemple, pour la réaction :



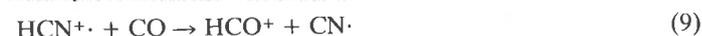
la variation d'enthalpie est $\Delta H^\circ = -83 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, la valeur de ΔE calculée est égale à $49 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour une efficacité : $k_{\text{exp}} / k_{\text{coll}} = 0,68$ [24].

A l'autre extrémité, on citera la réaction thermoneutre :



pour laquelle ΔE vaut $22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ et l'efficacité : $k_{\text{exp}} / k_{\text{coll}} = 0,004$ [24].

Certaines réactions de transfert de proton peuvent être freinées par une réaction compétitive, cette dernière peut même être transparente à certaines techniques expérimentales. C'est, par exemple, le cas de la réaction :



pour laquelle une constante de vitesse $k_{\text{exp}} = 3 \cdot 10^{-12} \text{ cm}^3 \cdot \text{molec}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ a été mesurée. Une étude récente [29] dévoile qu'il se produit compétitivement la réaction :



avec une constante de vitesse : $k'_{\text{exp}} = 4,6 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{molec}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Pour le spectrométriste de masse, il pourrait s'agir d'une "non-réaction", puisque $\text{HCN}^{+\cdot}$ et $\text{HNC}^{+\cdot}$ sont indiscernables par leur masse. Un moyen d'identification élégant est l'usage de réactions ion-molécule spécifiques. Ainsi, $\text{HCN}^{+\cdot}$ est le seul isomère à réagir avec CF_4 . Avec SF_6 comme réactif neutre, $\text{HCN}^{+\cdot}$ conduit à SF_5^+ , tandis que $\text{HNC}^{+\cdot}$ conduit à HNCF^+ .

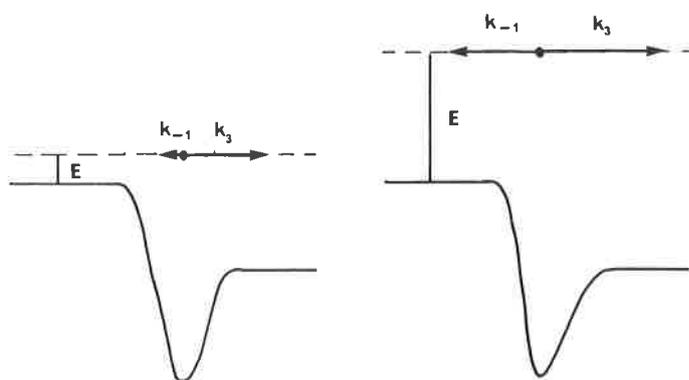
Il est intéressant de signaler que la réaction (10) est en réalité un transfert de proton impliquant intermédiairement les complexes $(\text{NCH} \dots \text{CO})^{+\cdot}$ et $(\text{CNH} \dots \text{CO})^{+\cdot}$.

Effet de température sur les transferts de proton

Contrairement aux réactions en solution, certaines réactions ion-molécule se déroulant en phase gazeuse sont ralenties lorsque la température augmente. C'est généralement le cas des réactions dont l'efficacité est inférieure à l'unité, leur constante de vitesse peut se mettre sous la forme :

$$k = \text{cste} \cdot T^{-x}$$

avec x de l'ordre de 0,5 à 10 [3]. Les réactions dont l'efficacité est proche de 1 sont beaucoup moins sensibles à la température. Ce phénomène peut être expliqué aisément à partir du modèle le plus simple de profil énergie-trajet réactionnel :



Lorsque les réactifs possèdent peu d'énergie interne E , il a été établi précédemment que l'efficacité de la réaction était voisine de l'unité puisque k_{-1} est négligeable devant k_3 . Quand l'énergie interne des réactifs augmente, la constante de vitesse k_{-1} croît plus vite que k_3 (à énergie infinie, les deux constantes tendent vers la même limite). En conséquence, l'efficacité de la réaction

diminue lorsque E (ou la température) augmente.

Dans le cas d'une réaction fortement exothermique, l'inégalité $k_3 > k_{-1}$ subsistera sur une plus large gamme d'énergie interne. L'efficacité de la réaction restera voisine de l'unité quelle que soit la température.

Transferts de proton en phase gazeuse : solvation et réactivité unimoléculaire

Deux aspects de la réactivité acido-basique en phase gazeuse seront présentés dans ce chapitre. Ils illustreront, d'une part le rôle de la solvation sur les propriétés thermochimiques et cinétiques des transferts de proton et, d'autre part, les rapports entre chimies ioniques bimoléculaire et unimoléculaire.

Du gaz au solvant

Une réaction ion-molécule, un transfert de proton en particulier, ne nécessite pas d'énergie d'activation appréciable en phase gazeuse. Si l'on considère la même réaction effectuée dans un solvant, la surface d'énergie potentielle du système est fortement perturbée (figure 6).

La solvation des réactifs et des produits se traduit par une forte stabilisation, surtout si la charge est localisée. Au stade de l'état de transition, la solvation apporte une stabilisation moins conséquente, car la charge est généralement plus dispersée. Le résultat de ces solvations différentes est l'apparition d'une barrière d'énergie séparant réactifs et produits lorsque la réaction est effectuée en solution. On conçoit aisément que des différences de réactivité notables apparaissent lorsque l'on passe de la phase gazeuse à la phase solvatée. Ces différences peuvent se

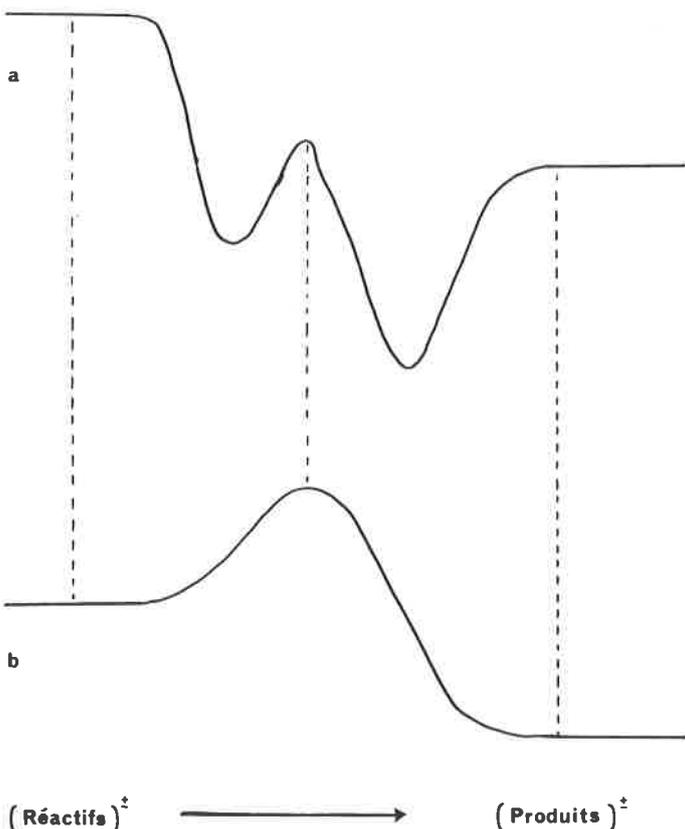


FIGURE 6. - Profil énergie-trajet réactionnel d'une réaction de transfert de proton réalisée (a) en phase gazeuse et (b) en solution.

manifeste de diverses manières. La situation la plus défavorable est celle où la barrière d'activation inhibe la réaction en solution [30]. L'ion méthanolate, par exemple, réagit sur l'acrylonitrile pour donner CH_2CCN^- en phase gazeuse et $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CN}^-$ en solution. Dans d'autres cas, c'est le site du transfert de proton qui est différent : certaines bases azotées se protonent sur le noyau aromatique en phase gazeuse et sur l'atome d'azote en solution...

Effet de solvant sur l'acidité et la basicité

Le rôle du solvant sur la thermochimie des réactions (11) et (12) se déduit facilement d'un cycle thermodynamique impliquant les réactions (1) ou (2) :



et les solvations des entités correspondantes. Si l'on s'en tient aux variations d'enthalpie, on obtiendra :

$$\Delta H_{11}^{\circ} = \Delta H_{01}^{\circ} + \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{B}) + \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{H}^+) - \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{BH}^+)$$

$$\Delta H_{12}^{\circ} = \Delta H_{02}^{\circ} + \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{A}^-) + \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{H}^+) - \Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{AH})$$

où $\Delta H_{\text{solv}}^{\circ}(\text{X})$ représente l'enthalpie standard de solvation de X gazeux. En règle générale, les termes $\Delta H_{\text{solv}}^{\circ}$ les plus grands en valeur absolue sont associés aux espèces chargées, et ce d'autant plus que la charge est plus fortement localisée. Le $\Delta H_{\text{solv}}^{\circ}$ de l'ion H^+ dans l'eau vaut $-1136 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [31] tandis que pour la plupart des ions polyatomiques, cette quantité est située entre -200 et $-400 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [3].

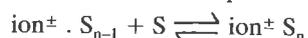
De manière qualitative, si l'on considère l'acidité, la stabilisation apportée par la solvation de A^- et H^+ aura pour effet de diminuer ΔH_{12}° par rapport à ΔH_{02}° , soit : $\Delta H_{\text{acid}}^{\circ}(\text{AH})$. La solvation a donc pour effet d'augmenter l'acidité de AH (un exemple : $\Delta H_{02}^{\circ}(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}) = 1460 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $\Delta H_{12}^{\circ}(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}) = -15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

En ce qui concerne la basicité, des considérations analogues amènent à conclure que ΔH_{11}° est inférieur à ΔH_{01}° , c'est-à-dire à AP (B). La solvation a pour effet de diminuer la basicité de B (un exemple : $\Delta H_{01}^{\circ}(\text{NH}_3) = 860 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $\Delta H_{11}^{\circ}(\text{NH}_3) = 10 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Parallèlement à ces fortes variations d'acidité et de basicité, le rôle de la polarisabilité des substituants s'estompe : c'est le solvant qui assure la dispersion des charges induites.

Solvation progressive

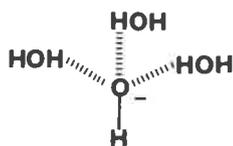
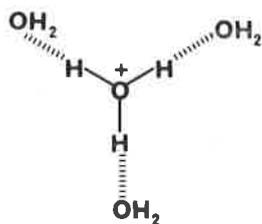
Une approche intéressante du phénomène de solvation consiste à suivre les effets de l'addition progressive de molécules de solvant autour de l'ion étudié. Les caractéristiques thermodynamiques de ces associations sont, le plus souvent, déterminées à partir des mesures de constantes d'équilibre des réactions :



où S représente une molécule de solvant.

Les enthalpies de solvation progressive des ions OH^- et H_3O^+ par H_2O sont portées sur la figure 7 en fonction du nombre n de molécules d'eau [32].

On constate tout d'abord un tassement progressif des valeurs de $-\Delta H_{n-1,n}^{\circ}$: la solvation par une première molécule de solvant disperse la charge rendant ainsi moins bénéfique la solvation par la seconde molécule de solvant... Une question importante, qui ne semble pas trouver de réponse claire à partir de ces figures, est de connaître la structure de la cage de solvant. L'infléchissement soupçonné par certains auteurs pour $n = 3$ et attribuable aux structures :



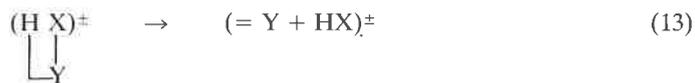
n'est pas évident.

Il apparaît en tout cas prometteur d'étendre ce genre d'étude aux modifications de réactivité occasionnées par la solvata-tion progressive. Il suffit parfois d'une molécule de solvant pour "simuler" la solvata-tion. Citons à nouveau l'action de CH_3O^- sur l'acrylonitrile qui, en phase gazeuse, se traduit par un échange de proton mais qui, en solution ou même en phase gazeuse mais après solvata-tion par une molécule de méthanol, conduit à un produit de condensation [30]. Le changement profond de réacti-vité induit par la complexation par une molécule de solvant a été également constatée récemment durant la déshydrata-tion acido-catalysée de l'éthanol [33].

Réactivité unimoléculaire ou bimoléculaire ?

Ce paragraphe est destiné à montrer comment la réacti-vité *uni-moléculaire* de certains ions en phase gazeuse peut être décrite par des processus *bimoléculaires* parmi lesquels le transfert de proton occupe, bien entendu, une place prépondérante.

A titre d'exemple, les dissociations d'un grand nombre d'ions organiques gazeux impliquent formellement une élimination 1,2 :



Une réaction concertée, passant par un état de transition tendu à quatre centres, possède une énergie d'activation élevée. Cela ne semble pas être le cas des réactions (13) qui, au contraire, constituent souvent des processus se produisant exclusivement à partir d'ions précurseurs de faible énergie interne. Par ailleurs, ces réactions sont parfois précédées de nombreux échanges d'hydro-gène. Ces deux raisons, parmi d'autres, amènent à la conclusion que les réactions (13) ne sont pas de simples éliminations 1,2 [34, 35].

L'alternative proposée est la suivante : la réaction (13) débute par l'élongation de la liaison Y-X jusqu'à former un complexe intermédiaire $(= \text{Y} \dots \text{H} \dots \text{X})^\pm$ assurant sa cohésion par des forces électrostatiques. La dissociation intervient ensuite, après transfert de proton au sein du complexe. On notera que ce dernier est strictement identique au complexe qui résulterait de l'ap-proche des entités séparées $(= \text{Y} + \text{HX})^\pm$. La réaction unimoléculaire (13) est traitée comme une réaction "rétro-bimoléculaire".

Quelques exemples de réaction de ce type sont indiqués ci-dessous [34-36] :

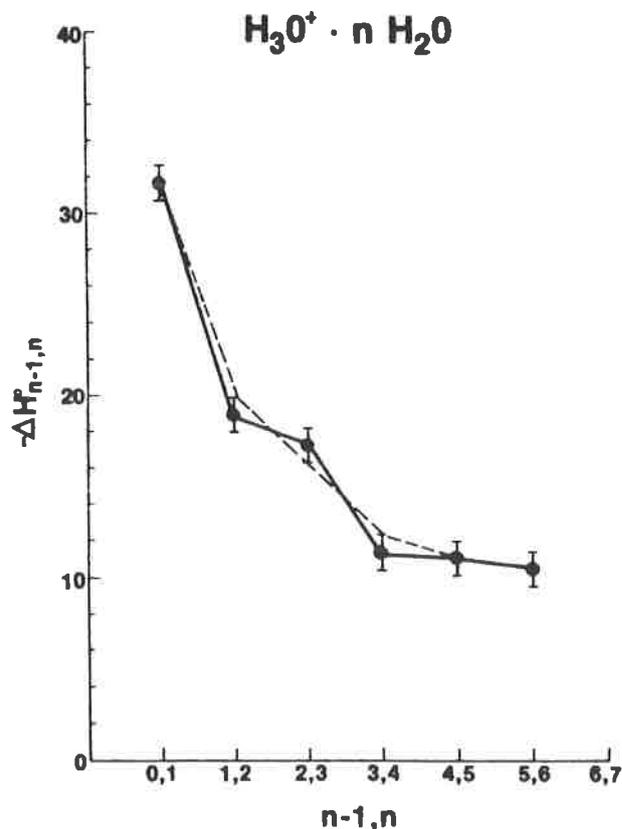
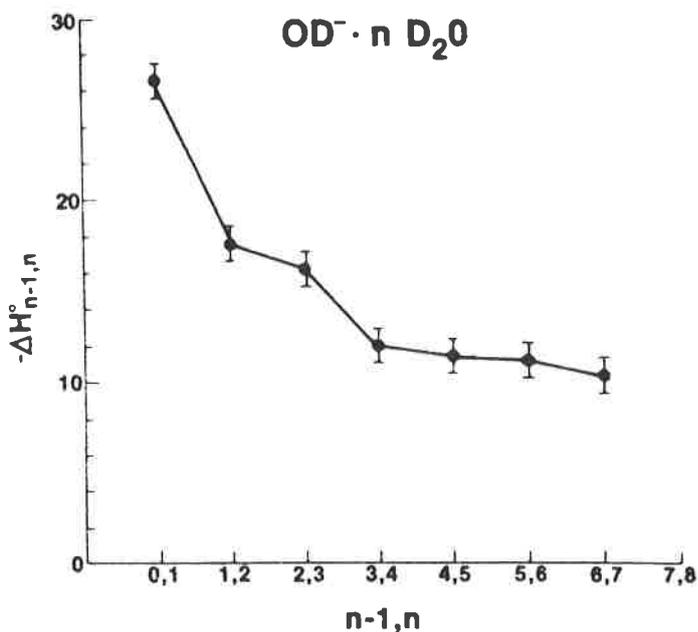
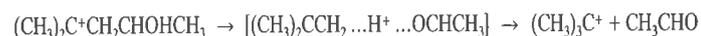
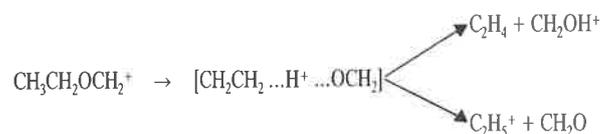
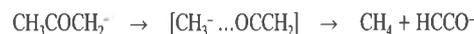
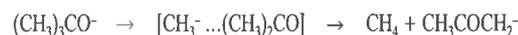
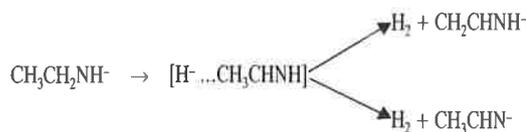


FIGURE 7. - Enthalpies standard des réactions de solvata-tion :
 $\text{OD}^- \cdot (\text{D}_2\text{O})_{n-1} + \text{D}_2\text{O} \rightarrow \text{OD}^- (\text{D}_2\text{O})_n$
 $\text{H}_3\text{O}^+ \cdot (\text{H}_2\text{O})_{n-1} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ (\text{H}_2\text{O})_n$





Signalons, pour conclure, que ce type d'interprétation n'est pas limité aux réactions (13), le transfert de proton à l'intérieur du complexe peut faire intervenir des sites basiques initialement très éloignés.

Références bibliographiques

- [1] Harrison A.G., "Chemical Ionisation Mass Spectrometry", CTRC Press, Boca Raton, 1983.
- [2] Farrar J.M., Saunders W.H. Jr. (Ed), "Techniques for the Study of Ion-Molecule Reactions", Wiley, New York, 1988.
- [3] Bowers M.T. (Ed), "Gas-phase Ion Chemistry", 3 volumes, Academic Press, New York, 1979.
- [4] Wilkins C.L., Chowdhury A.K., Nuwaysir L.M., Coates M.L., *Mass Spectrom. Rev.*, 1989, 8, 67.
- [5] Gal J.F., *L'Actualité Chimique*, 1985, 15.
- [6] Houriet R., Rolli E., Flammang R., Maquestiau A., Bouchoux G., *Org. Mass Spectrom.*, 1987, 22, 770.
- [7] Kebarle P., Dillon G.W., Paul G.J.C., *Adv. Mass Spectrom.*, 1989, 11, 506.
- [8] Lias S.G., Bartmess J.E., Liebman J.F., Holmes J.L., Levin R.D., Mallard W.C., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1988, 17, Supplément 1.
- [9] Bartmess J.E., *Mass Spectrom. Rev.*, 1989, 8, 297.
- [10] Dixon D.A., Lias S.G. in "Molecular Structures and Energetics", vol. 2, VCH, New York, 1987.
- [11] Hiraoka K., Takimoto H., Yamabe S., *J. Phys. Chem.*, 1986, 90, 5910.
- [12] Loewenschuss A., Marcus Y., *Chem. Rev.*, 1984, 84, 89.
- [13] Ervin K.M., Groner S., Barlow S.E., Gilles M.K., Harrison A.G., Bierbaum V.M., Depuy C.H., Lineberger W.C., Ellison G.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 5750.
- [14] Wu C.J., Carter E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 5893.
- [15] Locke M.J., Mc Iver R.T. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 4226.
- [16] Bouchoux G., Hoppilliard Y., Houriet R., *Nouv. J. Chim.*, 1987, 11, 225.
- [17] Hehre W.J., Radom L., Schleyer P v R., Pople J.A., "Ab-initio molecular orbital theory", Wiley, New York, 1986.
- [18] Taft R.W., *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1983, 14, 247.
- [19] Taft R.W., Abboud J.L.M., Anuia F., Berthelot M., Fujio M., Gal J.F., Headley A.D., Henderson W.G., Koppel I., Qian J.H., Mishima M., Taagepera M., Ueji S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1797.
- [20] Taft R.W., Koppel I.A., Tupsom R.D., Anuia F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 2047.
- [21] Siggel M.R.F., Streitwieser A. Jr., Thomas T.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 8022.
- [22] Wiberg K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3379.
- [23] Scheiner S., Latajka Z., *J. Phys. Chem.*, 1987, 91, 724.
- [24] Han C.C., Brauman J.I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 6491.
- [25] Jasinski J.M., Brauman J.I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 2906.
- [26] Mautner M., Sieck L.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 7525.
- [27] Curtiss L.A., Blander M., *Chem. Rev.*, 1988, 88, 827.
- [28] Forst W., "Theory of unimolecular reactions", Academic Press, London, 1973.
- [29] Petrie S., Freeman C.G., Mautner M., Mc Ewan M.J., Ferguson E.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7121.
- [30] Bohme D.K., Rakshit A.B., Mackay G.I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 1100.
- [31] Klots C.E., *J. Phys. Chem.*, 1981, 85, 3585.
- [32] Mautner M., Speller C.V., *J. Phys. Chem.*, 1986, 90, 6616.
- [33] Bouchoux G., Hoppilliard Y., *J. Am. Chem. Soc.*, sous presse (1990).
- [34] Mc Adoo D.J., *Mass Spectrom. Rev.*, 1988, 7, 363.
- [35] Bouchoux G., *Adv. Mass Spectrom.*, 1989, 11, 812.
- [36] Bowie J.H., *Mass Spectrom. Rev.*, 1990, 9, 349.

H. Peter
Trommsdorff
Jean-Claude Vial

Transfert de protons par effet tunnel dans des cristaux à liaison hydrogène à très basse température

L'effet tunnel est un phénomène quantique qui permet à une particule de franchir des barrières de potentiel qui, en mécanique classique, l'arrêteraient. Cet effet est souvent invoqué pour des réactions à transfert d'atomes d'hydrogène, mais son observation, en phase condensée, devient difficile pour des particules relativement lourdes comme l'est le proton. Nous avons développé et utilisé des méthodes de spectroscopie optique pour accéder aux manifestations à la fois spectrales et dynamiques de l'effet tunnel de protons dans des liaisons hydrogène.

Introduction

Le phénomène que l'on appelle "effet tunnel" est certainement une des manifestations les plus spectaculaires des lois de la mécanique quantique, qui met en évidence la nature ondulatoire de la matière. La délocalisation de la fonction d'onde limite la précision avec laquelle la position d'une particule peut être mesurée - elle est d'autant plus grande que la masse de la particule est petite. Pour des systèmes isolés, l'effet tunnel et la délocalisation quantique sont bien compris et ont été modélisés très tôt dans le cas où une seule particule est impliquée et le potentiel peut être réduit à une dimension. Sans utiliser le nom "effet tunnel", Gamow et indépendamment Condon avec Gurney ont ainsi, en 1928, expliqué la désintégration nucléaire par émission de particules alpha (Gamow [7] ; Gurney et Condon [9, 10]) alors que F. Hund, en 1927 déjà, discute l'interconversion lente d'isomères optiques (Hund [16]) (une bonne discussion sur les origines de la chiralité de molécules est donné par Quack [24]) et le dédoublement des niveaux de l'ammoniac par inversion au travers de la barrière de potentiel que constitue la configuration plane de la molécule. Ces deux exemples mettent à la lumière deux facettes de l'effet tunnel (voir appendice A) :

- d'une part, l'oscillation de la probabilité de présence d'une particule dans deux puits équivalents si initialement elle est localisée dans un des puits. La fréquence de cette oscillation, ν , correspond à la différence d'énergie, J , des états stationnaires ($J = h\nu$) ;

- d'autre part, le phénomène irréversible d'échappement d'un puits de potentiel métastable pour une particule dont l'énergie, en mécanique classique, serait insuffisante pour franchir la barrière.

Ce deuxième aspect est invoqué pour expliquer des réactions chimiques à très basse température, en l'absence d'activation thermique (Goldanskii [8]).

Pour les réactions de transfert d'hydrogène, la contribution de l'effet tunnel à la vitesse de réaction est souvent invoquée, et

cette question est évidemment d'une très grande importance dans tout système biologique, au vu du rôle central que joue ici la liaison hydrogène (Maréchal [20]). L'importance de cette question contraste avec une absence quasi totale de données expérimentales, même pour des systèmes modèles relativement simples. Cette situation provient du fait que la description théorique devient difficile si plusieurs particules sont mises en jeu et si le potentiel est multidimensionnel et plus complexe. En phase condensée, surtout, l'étude de l'effet tunnel devient plus intéressante et s'adresse à des questions posées dans le milieu vivant. Le potentiel du proton n'est alors pas seulement déterminé par un édifice moléculaire isolé, mais est modifié par l'interaction avec tous les autres atomes de l'environnement. Même dans un cristal à basse température où les positions de ces atomes sont bien déterminées, la compréhension de l'interaction d'un système à effet tunnel avec son "bain" reste un challenge comme le témoignent les nombreux travaux récents à ce sujet (voir par exemple Hänggi *et al.*, [11]). Ces interactions sont à l'origine d'une friction qui s'exerce sur le mouvement de la particule ; elles brisent également la symétrie du potentiel et tendent à localiser la particule dans l'un ou l'autre des puits. Sur le plan expérimental, l'observation de l'effet tunnel est également rendue difficile sinon impossible : à basse température où les phénomènes quantiques seraient le plus clairement observables, la particule reste localisée, gelée dans la position énergétique la plus favorable.

Nous avons découvert une approche originale, basée sur des méthodes de spectroscopie optique, pour l'étude de l'effet tunnel dans des solides à très basse température. Cette approche a permis d'étudier les deux facettes de l'effet tunnel et utilise à son avantage le fait que le potentiel du proton est influencé par l'environnement. Ainsi une molécule de colorant peut servir de perturbateur et simultanément de sonde, car ses transitions optiques reflètent les états et la dynamique du proton dont l'effet tunnel nous intéresse.

Transfert de protons dans les liaisons hydrogène

La liaison hydrogène est une force purement électrostatique dont l'intensité se situe entre celles des forces covalentes (environ 10 fois plus fortes) et des forces de Van der Waals (10 fois plus faibles) (Schuster *et al.* [27]). L'atome d'hydrogène, par sa petite taille, joue un rôle particulier en permettant aux partenaires (des atomes plus lourds comme l'oxygène ou l'azote) de s'approcher à une distance plus faible que la somme des rayons de Van der Waals. Dans la plupart des liaisons hydrogène, le mouvement du proton est gouverné par un potentiel en double puits. Les configurations nucléaires correspondant aux minimums d'énergie sont les formes tautomères dans lesquelles l'atome d'hydrogène établit une liaison covalente avec l'atome lourd le plus proche. Leur interconversion, la tautomérisation, se fait par le transfert du proton vers l'autre minimum. Ce transfert est l'une des réactions chimiques les plus simples, mais aussi l'une des plus importantes, surtout en biologie. Si les deux tautomères sont équivalents, le potentiel est symétrique et sa description théorique devient plus simple. Cette situation est réalisée plus facilement si la liaison hydrogène est intramoléculaire (*fig. 1*).

Si un seul atome d'hydrogène ou un proton est transféré entre molécules différentes, un des partenaires de la réaction doit être un radical ou un ion. De telles réactions peuvent être étudiées en phase vapeur, tandis qu'en phase condensée, à cause des fortes interactions avec l'environnement, le système est facilement piégé dans une configuration très asymétrique. Si, par contre, deux atomes d'hydrogène (ou protons) sont transférés simultanément de façon concertée entre deux molécules, la charge et le spin de chaque molécule ne sont pas changés et la surface de potentiel sur laquelle se situe le chemin de la réaction est moins sensible à des perturbations par l'environnement. Il est facile de réaliser des situations où le transfert se fait entre molécules identiques et où les deux tautomères sont également identiques.

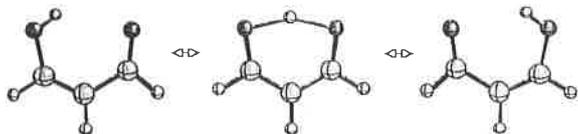


FIGURE 1. - L'aldéhyde malonique, ($C_3O_2H_4$), est le prototype d'une tautomérisation intramoléculaire symétrique et un modèle pour le calcul du transfert, par effet tunnel, d'un proton dans une surface multidimensionnelle. Cette surface a pu être modélisée par un calcul *ab initio*. Les calculs, à la limite des possibilités des machines d'aujourd'hui, conduisent à des éclatements tunnel proches des valeurs expérimentales (Shida *et al.* [28]).

Un système modèle : l'acide benzoïque

L'acide benzoïque, comme de nombreux acides carboxyliques (Leiserowitz [18]), forme des dimères et constitue ainsi un bon modèle pour l'étude expérimentale (*fig. 2*). Les deux tautomères, indiscernables pour un dimère isolé, deviennent inéquivalents dans le cristal (Sim *et al.* [31] ; Feld *et al.* [6]) : leurs orientations par rapport aux axes cristallographiques et les contacts avec les autres molécules sont différents. Néanmoins, la différence d'énergie des deux formes reste faible, et dans le cristal à la température ambiante les deux formes sont thermiquement peuplées (Hayashi et Kimura [12] ; Hayashi et Umemura [13]) : les protons sont désordonnés en occupant de façon aléatoire les positions correspondant aux minimums d'énergie. Mais c'est un désordre dynamique qui change à l'échelle de temps de l'interconversion entre les tautomères. Cette interconversion se fait par

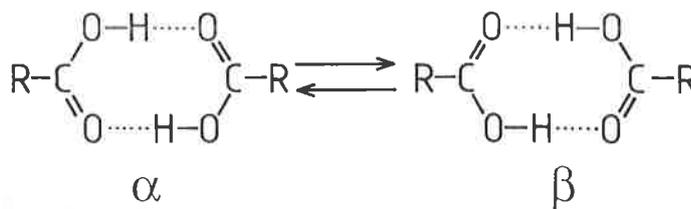


FIGURE 2. - Dimère d'acide carboxylique. Les deux formes tautomères α et β pour un dimère isolé sont équivalentes et séparées par une barrière de potentiel qui, à basse température, est franchie par effet tunnel.

activation thermique et sa vitesse est connue grâce à des mesures de résonance magnétique nucléaire (Nagaoka *et al.* [21, 22] ; Agaki *et al.* [1]) et de diffusion inélastique de neutrons (Ernst *et al.* [4, 5]). Par contre, à basse température, les protons s'ordonnent en occupant les minimums de plus basse énergie : le processus d'interconversion devient inobservable par des méthodes conventionnelles. Dans tous les solides à liaison hydrogène, connus à l'heure actuelle, cette localisation, par interaction avec l'environnement, domine la tendance à la délocalisation quantique. En d'autres termes (voir *appendice A*), l'élément de matrice d'effet tunnel, J , est beaucoup plus faible que la différence d'énergie, A , des minimums du potentiel. C'est la raison pour laquelle ni la vitesse de transfert des protons à très basse température ni l'élément de matrice d'effet tunnel n'ont pu être mesurés.

Mesures optiques

La nouvelle approche par des mesures optiques a été démontrée dans des cristaux d'acide benzoïque dopés à une très faible concentration ($< 10^{-5}$ mol/mol) avec des colorants ayant des propriétés optiques souhaitables (absorption dans un domaine spectral commode, bon rendement de fluorescence et raies spectrales fines) et dont la taille est comparable à un dimère d'acide, de telle sorte qu'une molécule de colorant remplace dans le cristal un dimère (Clemens *et al.* [3]). L'énergie de la transition optique du colorant dépend alors de la configuration (α ou β) des dimères voisins et les spectres renseignent ainsi sur les énergies et la relaxation des états des protons comme l'illustre la *figure 3*.

Élément de matrice d'effet tunnel

La mesure directe de l'élément de matrice d'effet tunnel n'est possible que dans le cas d'un potentiel en double puits presque symétrique, de telle sorte que $J \geq A$. L'asymétrie doit être suffisamment petite pour que le proton soit effectivement délocalisé sur les deux puits. Si cette condition est réalisée, la transition directe entre les deux niveaux peut être vue par diffusion inélastique de neutrons, mais une telle mesure n'a été faite que dans un seul cas, l'hydrogène dans un cristal de niobium (Magerl *et al.* [19]). Pour tous les systèmes à liaison hydrogène, connus à présent, l'asymétrie du potentiel domine l'effet tunnel. La possibilité de modifier, par une sonde perturbatrice, l'asymétrie du potentiel nous a permis de réaliser la situation illustrée dans la *figure 3a* : l'asymétrie du potentiel est presque nulle, car le colorant voisin, dans son état fondamental, compense la dissymétrie du cristal. Cette compensation (accidentelle) n'opère plus si le colorant est dans un état électronique différent. La mesure des transitions optiques entre état fondamental et excité du colorant donne alors directement la séparation des niveaux pour le dimère qui est perturbé par la molécule de colorant. L'intensité relative

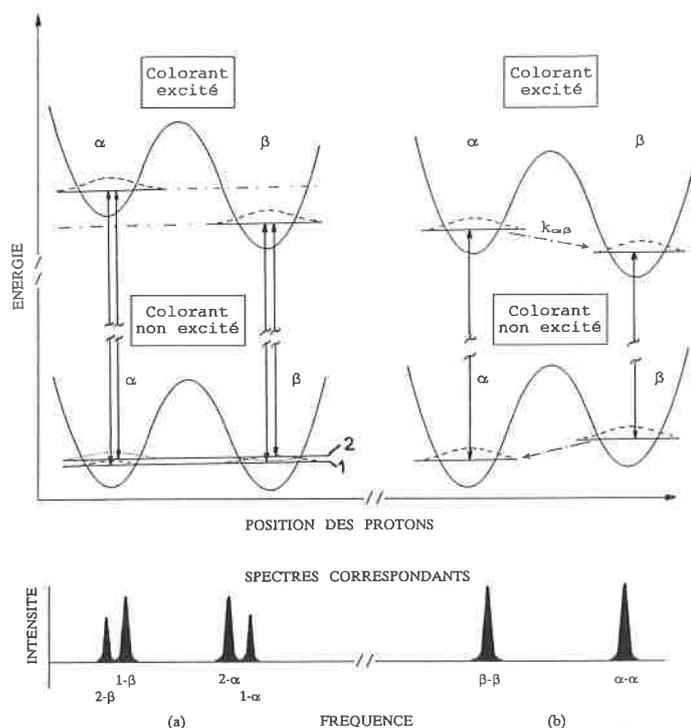


FIGURE 3. - Utilisation d'une sonde optique pour accéder à la structure et la dynamique de niveaux dans un potentiel en double puits :

- a) un système peut être presque symétrique dans l'état fondamental sans l'être dans l'état excité (ou l'inverse). Les transitions optiques ont une amplitude qui dépend du mélange des états localisés et conduisent à un spectre à 4 raies d'intensités inégales ;
- b) pour un système dissymétrique, les états sont localisés. Seules deux transitions optiques sont intenses et produisent un spectre à 2 raies.

des raies mesure le carré de l'amplitude de la fonction d'onde du proton dans chacun des deux puits, donc le degré de la délocalisation. En pratique, cette information est cachée par l'élargissement, dit inhomogène, des raies dans un solide (voir *appendice Ba*). Mais il existe des méthodes laser qui permettent de s'affranchir de cet élargissement ; elles sont basées sur le fait qu'un laser de faible largeur spectrale peut exciter sélectivement une classe de molécules caractérisées par la même énergie de transition (voir *appendice Bb*). Ces méthodes ont été utilisées pour mesurer la valeur de J , c'est-à-dire l'éclatement des niveaux d'énergie par effet tunnel que l'on observerait pour un potentiel parfaitement symétrique (*figure 4*) (Hochstrasser et Trommsdorff [14] ; Oppenländer *et al.* [23]). La valeur de 8,4 GHz trouvée ici pour J ne peut pas, pour l'instant, être comparée à aucune autre valeur mesurée en phase vapeur ou en phase condensée, mais nous pensons qu'elle est typique d'un dimère d'acide carboxylique. Cette mesure servira d'étalon des calculs directs qui commencent à être à la portée des ordinateurs les plus puissants (Shida *et al.* [28, 29]).

Transfert de protons par effet tunnel

Le deuxième volet de l'effet tunnel, l'échappement d'un puits métastable, a également pu être étudié par voie optique dans les mêmes cristaux d'acide benzoïque (Clemens *et al.* [3] ; Holtom *et al.* [15] ; Rambaud *et al.* [25]). Quand l'asymétrie domine, les protons sont localisés et on observe l'une ou l'autre des deux formes tautomères. Avec certaines molécules de colorant, il a été

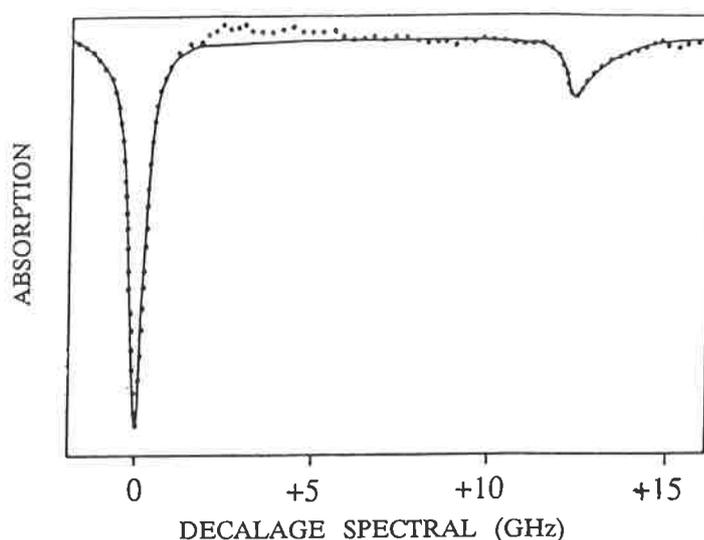


FIGURE 4. - Spectre expérimental de trous observés dans l'acide benzoïque.

La différence d'énergie entre le trou principal et le trou latéral est une mesure de l'effet tunnel des protons de la liaison hydrogène (le trou symétrique par rapport à O n'est pas montré). La forme du trou latéral reflète la distribution des asymétries du potentiel (Oppenländer *et al.* [23]).

possible de modifier le potentiel de la manière montrée dans la *figure 3b* : l'asymétrie du potentiel change de signe si le colorant est porté dans un état électronique excité. On peut alors, même à la température du zéro absolu, créer, par excitation optique, la forme tautomère métastable. Le passage, par effet tunnel, vers la forme stable peut être suivi en mesurant l'évolution temporelle du spectre du colorant qui sert de sonde. Cette mesure devient très facile si la molécule de colorant "fluoresce" et si la durée de vie de l'état excité est plus longue que le processus de relaxation. Il suffit de suivre, après excitation sélective par une impulsion lumineuse brève de l'une des configurations, l'évolution temporelle de l'émission de fluorescence du colorant aux longueurs d'onde caractéristiques de chacune des deux configurations α et β . Une analyse simple des deux signaux donne la vitesse de relaxation $k_{\alpha\beta}$ (Clemens *et al.* [3] ; Holtom *et al.* [15]). D'autres techniques optiques (méthodes de pompe sonde, ou de "réseaux transitoires") permettent également de suivre directement l'évolution de la population des quatre niveaux d'énergie mis en jeu dans l'expérience, et on a déterminé ici également la vitesse de relaxation d'un dimère voisin d'un colorant dans son état fondamental (Rambaud *et al.* [25]). Les constantes de vitesse, $k_{\alpha\beta}$, ainsi mesurées, se situent dans une fourchette de 2 à $5 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ pour des asymétries de 20 à 40 cm^{-1} ($0,24$ à $0,48 \text{ kJ/mol}$). Elles sont, jusqu'à 12 K , pratiquement indépendantes de la température.

Ces valeurs sont à comparer à celles mesurées dans des cristaux purs et à des températures supérieures à 50 K où le passage de la barrière par activation thermique commence à dominer et donne une contribution à la cinétique qui vaut : $k_b = k_z \cdot \exp(-W/kT)$ (avec $k_z = 2,7 \cdot 10^{11} \text{ s}^{-1}$ et $W \approx 5 \text{ kJ/mol}$). A la température ambiante, k_b vaut $3,6 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$.

Avec la mesure du dédoublement des niveaux (élément de matrice J) ainsi que de la cinétique de passage de la barrière (constante de vitesse k_b), nous avons déterminé pour un même système physique deux grandeurs caractéristiques des deux facettes de l'effet tunnel. Ces deux grandeurs peuvent être reliées entre elles dans un modèle simple qui assimile les phonons du cristal à un ensemble d'oscillateurs harmoniques qui sont couplés linéairement au potentiel en double puits qui décrit le mouvement des protons (Skinner et Trommsdorff [32]) (voir *appendice A*). Si l'on fait l'hypothèse que les paramètres (a , J , C , voir *appendice A*) sont les mêmes pour tous les dimères étudiés et ne

dépendent donc pas de la nature de la sonde utilisée, on prévoit que k_0 est proportionnel à Δ . Cette relation est approximativement vérifiée par les expériences et on a déterminé ainsi la grandeur de a , la seule inconnue. La valeur de cette constante a également été déterminée de façon indépendante par la mesure de la variation de l'éclatement des niveaux, et donc de la variation de l'asymétrie, en fonction d'une contrainte appliquée (Rambaud *et al.* [26]). Le bon accord qualitatif montre que ce modèle très simplifié décrit, pour l'essentiel, correctement, le mécanisme de transfert pour des protons localisés.

Le modèle précédent s'applique aux dimères où $A \gg J$, mais n'est pas valable pour décrire la relaxation de protons délocalisés (Silbey et Trommsdorff [30]). La cinétique de relaxation de protons délocalisés a aussi été déterminée à partir de la mesure, par "Holeburning" de la largeur homogène des raies et en comparant les mesures obtenues pour des cristaux protonés et deutérés (figure 5). Elle augmente de façon très rapide en fonction de la température et prend, à la température de l'hélium liquide déjà, une valeur qui est, à un ordre de grandeur près, celle qui a été mesurée, à la température ambiante, pour les protons localisés (dans le même cristal d'acide benzoïque). Cette observation suggère que le transfert de protons par effet tunnel pourrait, pour des potentiels à asymétrie faible, dominer les transferts par passage thermiquement activé de la barrière : une conclusion qui aurait évidemment des répercussions importantes pour de nombreuses réactions non seulement chimiques, mais surtout biochimiques.

Remerciements : Le travail qui est résumé ici a été accompli en collaboration avec nombreux collègues qui se trouvent cités dans les références : J.M. Clemens, R.M. Hochstrasser, G.R. Holtom, A. Oppenländer, M. Pierre, Ch. Rambaud, R. Silbey, et J.L. Skinner.

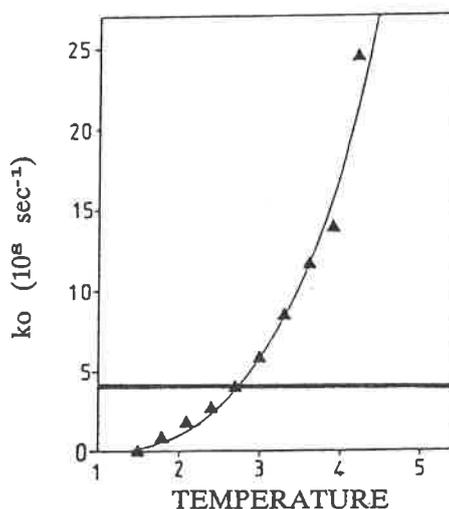


FIGURE 5. - Variation, en fonction de la température, de la vitesse de relaxation entre niveaux tunnel des dimères d'acide benzoïque symétrisés par une molécule de colorant. Les valeurs sont déduites des mesures de largeurs de trous spectraux. Pour la comparaison est représentée sur la même figure, par le trait horizontal, la vitesse de relaxation entre niveaux localisés pour une asymétrie de 40 cm^{-1} correspondant au cristal pur (Rambaud *et al.* [25]).

APPENDICE A

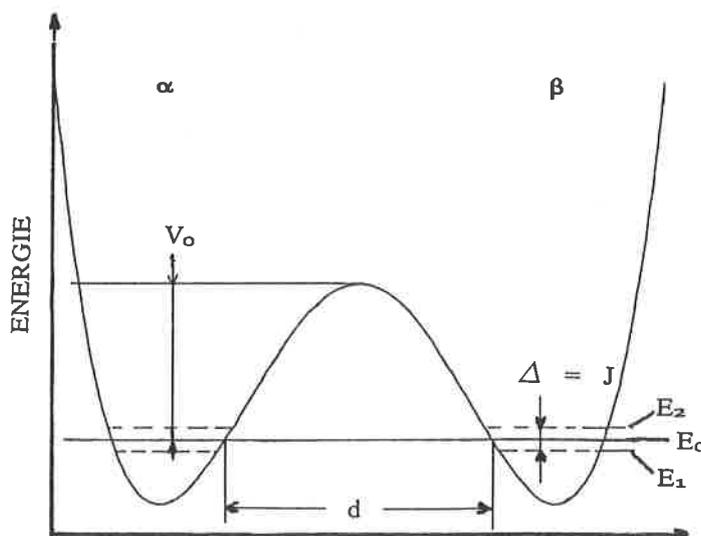
Effet tunnel translationnel

Effet tunnel d'une particule isolée dans un potentiel en double puits symétrique

La description d'une particule, de masse m , soumise à un potentiel en double puits symétrique $U_0(x)$ (figure 6) est un exercice classique que l'on trouve dans les livres de mécanique quantique (voir par exemple : Landau et Lifshitz [17]). En première approximation, l'état fondamental est doublement dégénéré : les fonctions d'onde, $|\alpha\rangle$ et $|\beta\rangle$, sont celles des puits pris indépendamment, localisées dans le puits gauche ou droit, respectivement, et ayant la même énergie E_0 . Tenir compte de la proximité des puits et de la barrière de potentiel finie qui les sépare conduit à un mélange de ces deux fonctions et à un éclatement en deux niveaux d'énergie, E_1 et E_2 . Cet éclatement est la manifestation de l'effet tunnel dans l'espace des fréquences : les fonctions d'onde $|\alpha\rangle$ et $|\beta\rangle$ n'étant pas confinées dans chacun des puits, l'élément de matrice de l'opérateur énergie cinétique $J/2 = \langle \beta | (\hbar^2/2m)(d^2/dx^2) | \alpha \rangle$ est différent de zéro et apporte une correction à l'énergie. Un calcul approché donne :

$$J = E_2 - E_1 = (E_0/\pi) \exp[-(\sigma d/\hbar) \sqrt{2mV_0}] \quad (1)$$

La signification des paramètres E_0 , V_0 , et d , est indiquée dans la figure 6 et σ prend une valeur proche de 1 pour des formes de barrière classiques (triangle, parabole). Notons que la description d'une particule moins idéalisée, comme un proton dans une liaison hydrogène, devient plus complexe, car le potentiel ne peut être réduit à une dimension.



POSITION DE LA PARTICULE

FIGURE 6.

Effet d'un environnement solide

Dans un solide, il faut, en plus, tenir compte de l'environnement et le potentiel en double puits, auquel est soumis le proton, est donc modifié. Si on représente par Q l'ensemble des variables de l'environnement, l'hamiltonien du problème peut s'écrire :

$$H = H_0(x) + H_B(Q) + V(x, Q) \quad (2)$$

où $H_0(x)$ est l'hamiltonien du proton dans le potentiel en double puits décrit précédemment. Dans un cristal à basse température, l'environnement, décrit par le deuxième terme de (2), $H_B(Q)$, est assimilé à un ensemble d'oscillateurs harmoniques :

$$H_B(Q) = 1/2 \sum_i [P_i^2 + (\omega_i Q_i)^2] \quad (3)$$

Le troisième terme de (2), $V(x, Q)$, représente l'énergie d'interaction proton-environnement qui peut être développée en série de Taylor, dont on ne retiendra que le premier terme :

$$V(x, Q) = aQx = aQ_0x + (\sum a_i Q_i)x \quad (4)$$

Q_0 donne la position d'équilibre de l'environnement et le terme aQ_0x représente la déformation statique du potentiel du proton par l'environnement (fig. 7). La dissymétrie du potentiel qui en résulte a tendance à localiser le proton dans l'un ou l'autre des puits. Les fonctions d'onde du proton et les énergies dans le potentiel déformé sont :

$$|u\rangle = \cos \varphi |\alpha\rangle + \sin \varphi |\beta\rangle ; E_u = E_0 + 1/2\Delta \quad (5)$$

$$|l\rangle = -\sin \varphi |\beta\rangle + \cos \varphi |\alpha\rangle ; E_l = E_0 - 1/2\Delta \quad (6)$$

Avec $\tan 2\varphi = J/A$, $A/2 = -\langle \alpha | aQ_0x | \alpha \rangle = \langle \beta | aQ_0x | \beta \rangle$, et $\Delta = (A^2 + J^2)^{1/2}$. En prenant E_0 comme zéro d'énergie, l'hamiltonien total pour les deux états de plus basse énergie

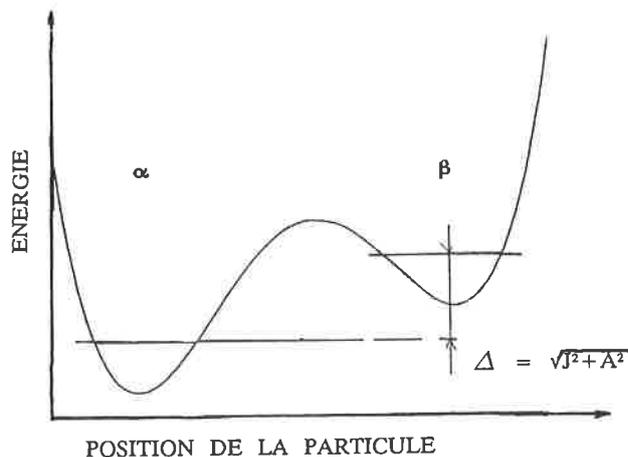


FIGURE 7.

s'écrit :

$$H = 1/2\Delta\sigma_z + 1/2\sum \{ P_i^2 + (\omega_i Q_i)^2 \} + (1/2\Delta)(J\sigma_x - A\sigma_z)\sum a_i Q_i \quad (7)$$

où σ_i sont les matrices de Pauli. Le dernier terme de (7), dont la valeur moyenne est nulle, est responsable de la relaxation entre ces deux niveaux "tunnel". On note que le couplage avec l'environnement est responsable à la fois de la dissymétrie du potentiel et de la relaxation.

Transfert par effet tunnel. Relaxation

Dans l'approximation du potentiel déformable et pour le modèle de Debye, la vitesse de relaxation de la population du niveau supérieur vers le niveau inférieur est donnée par un calcul de perturbation au deuxième ordre (Skinner et Trommsdorff [32]) :

$$k_0 = C \cdot J^2 \cdot \Delta \cdot a^2 [n(\omega) + 1] \quad (8)$$

La constante C contient des paramètres du matériau (densité, fréquence de Debye), $n(\omega)$ est la fonction de distribution d'Einstein-Bose et le couplage du proton avec les phonons est supposé être isotrope tels que $a_i = a$. A basse température, la vitesse de transfert par effet tunnel est proportionnelle à la différence d'énergie des deux niveaux, pourvu que cette différence soit plus

petite que la fréquence de Debye. Pour des potentiels presque symétriques, cette différence (et donc la vitesse) devient très petite. Dans ce cas, des processus d'ordre supérieur doivent être pris en compte. Des processus à deux phonons apparaissent via le terme de couplage linéaire de l'équation (7), mais à un ordre supérieur de calcul de perturbation. Alternativement des termes supérieurs, quadratiques dans les coordonnées de l'environnement $(Q_i Q_j)x$, du développement de $V(x, Q)$ (éq. 4), doivent être considérés (Silbey et Trommsdorff [30]). Dans ce cas, la vitesse de relaxation est dominée par des processus Raman (pour des valeurs faibles de Δ) et varie de façon plus complexe en fonction de la température et de la séparation énergétique.

APPENDICE B

Élargissement inhomogène et méthodes d'affinement des raies spectrales

a) Élargissement homogène et élargissement inhomogène des transitions optiques

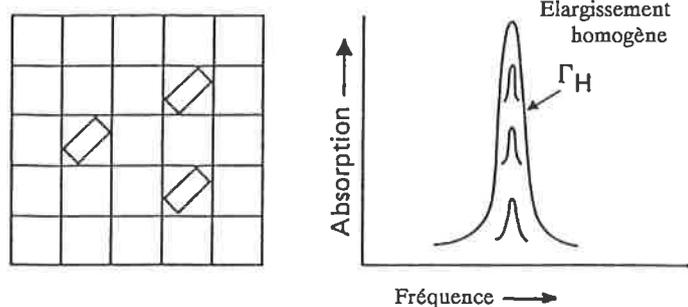
Nos expériences utilisent des cristaux faiblement dopés en centres optiques avec un dopage de type substitutionnel.

• Pour un cristal parfait et une substitution idéale, les molécules optiquement actives occupent des sites identiques (cas de la figure 8a) et les transitions optiques individuelles coïncident tou-

tes. La largeur spectrale de la raie est alors la largeur naturelle ou largeur homogène Γ_H (typiquement ≈ 10 MHz pour une transition singulet-singulet d'une molécule à basse température).

• Pour un cristal réel, les transitions optiques sont spectralement distribuées (fig. 8b). Pour un cristal de bonne qualité, la largeur spectrale de cette distribution (Γ_i) peut atteindre des dizaines de GHz et domine la largeur homogène à basse température.

(a) CRISTAL PARFAIT



(b) CRISTAL REEL

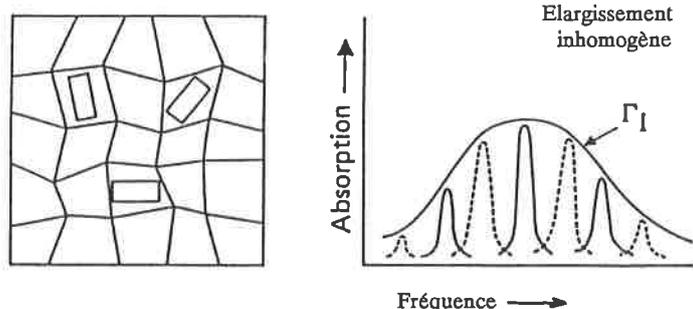


FIGURE 8.

b) Techniques d'affinement spectral dans les solides : le "holeburning" spectral et la fluorescence sélective

Ces deux techniques utilisent une excitation spectrale sélective grâce à un laser fin et accordable (figure 9). Toutes les deux visent à sélectionner à l'intérieur d'une raie inhomogène des classes de molécules ayant les mêmes fréquences de résonance. Si la largeur spectrale du laser peut être négligée et pour un échantillon faiblement absorbant, la distribution spectrale de cette classe sélectionnée représente la largeur homogène de raie.

- En fluorescence sélective, la détection se fait sur la fluorescence consécutive à l'excitation fine. Cette émission étant résonnante, la raie de fluorescence possède une largeur qui est le produit de convolution de la largeur spectrale de la classe sélectionnée avec la largeur homogène de raie. Pour un profil de raie lorentzienne, cette largeur est deux fois la largeur homogène de raie.

- En "holeburning", la détection se fait par absorption : la classe sélectionnée de molécules est détruite et ne participe plus à l'absorption. Dans la raie d'absorption inhomogène apparaît un trou. Pour le spectroscopiste, ces trous sont l'équivalent de raies fines. En ce qui concerne le profil spectral du trou, les mêmes considérations que pour la fluorescence sélective s'appliquent.

Références

[1] Agaki T., Imashiro F., Terao T., Hirota N., Hayashi S., "A Study of Hydrogen-Bond Dynamics in Carboxylic Acids by NMR T_1 Measurements : Isotope Effects and Hydrogen Bond Length Dependence", *Chem. Phys. Letters*, 1987, 139, 331.

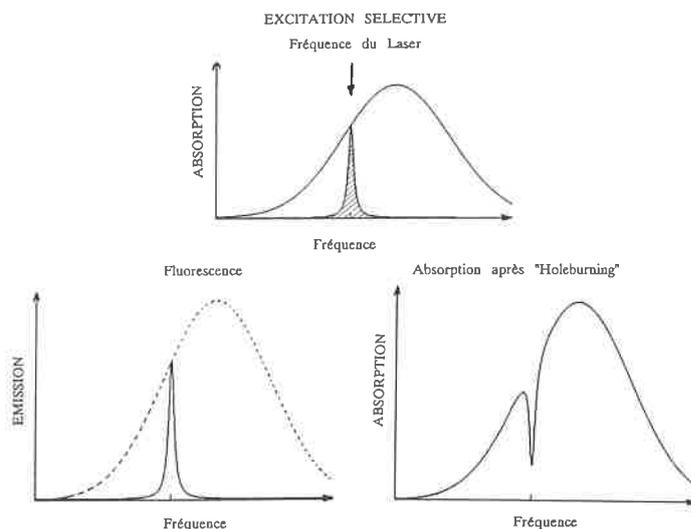


FIGURE 9.

c) Résolution des structures à l'intérieur des raies inhomogènes

Cas du "holeburning" : Un doublet (α , β), dans l'état fondamental, noyé dans l'élargissement inhomogène, fera que deux classes de molécules, (a) et (b), seront sélectionnées par le laser et photolysées (fig. 10). En l'absence de relaxation entre composantes du doublet, on obtient un seul trou à la fréquence du laser. Lors de la relaxation, le déficit de population s'équilibre sur les deux niveaux. Le spectre est constitué d'un trou principal et de deux trous latéraux dont la distance reflète la structure de niveaux de l'état fondamental.

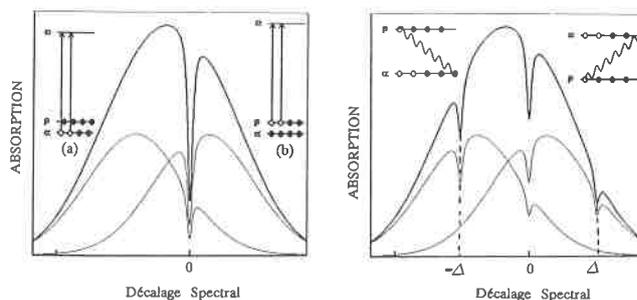


FIGURE 10.

Cas de la fluorescence sélective : On observe deux raies latérales même sans relaxation entre niveaux proches. Si, par contre, on souhaite résoudre une structure fine de l'état excité, une relaxation entre niveaux proches plus rapide que la fluorescence est nécessaire (alors qu'en "holeburning" on observe, dans ce cas, des trous latéraux sans relaxation). En pratique, la difficulté de filtrer la lumière du laser rend la méthode de holeburning supérieure.

[2] Barbara P.F., Trommsdorff H.P., "Spectroscopy and dynamics of elementary proton transfer in polyatomic systems", Special issue *Chemical Physics*, 1989, 136 (2), 153-360.

[3] Clemens J.M., Hochstrasser R.M., Trommsdorff H.P., "Di-

- rect Studies of Proton Tunneling in Hydrogen Bonded Mixed Molecular Crystals by Optical Excitation", *J. Chem. Phys.*, **1984**, *80*, 1744.
- [4] Ernst R.R., Furrer A., Heidemann A., Stöckli A., Schoenberger Ch., "Dynamics of Hydrogen Bonds in Carboxylic Acid Dimers", ILL Report N° 9-04-350 of Dec. 23., **1985**.
- [5] Ernst R.R., Furrer A., Heidemann A., Stöckli A., Anderson I., "Dynamics of Hydrogen Bonds in Carboxylic Acid Dimers", ILL Report N° 9-04-371 of Dec. 12., **1986**.
- [6] Feld R., Lehmann M.S., Muir K.W., Speakman J.C., "The Crystal Structure of Benzoic Acid : A Redetermination with X-Rays at Room Temperature ; a Summary of Neutron-Diffraction Work at Temperatures Down to 5K", *Z. Krist.*, **1981**, *157*, 215.
- [7] Gamow G., "Zur Quantentheorie des Atomkerns", *Z. Phys.*, **1928**, *51*, 204.
- [8] Goldanskii V.I. "Quantum chemical reactions in the deep cold", *Scientific American*, **1986**, *254* (2) 38.
- [9] Gurney R.W., Condon E.U. "Wave Mechanics and Radioactive Desintegration", *Nature*, **1928**, *122*, 439.
- [10] Gurney R.W., Condon E.U., "Quantum Mechanics and Radioactive Desintegration", *Phys. Rev.*, **1929**, *33*, 127.
- [11] Hänggi P., Talkner P., Borkovec M., "Reaction Rate Theory : Fifty Years after Kramers", *Rev. Mod. Phys.*, **1990**, *62*, 251.
- [12] Hayashi S., Kimura N., "Infrared Spectra and Molecular Configuration of Benzoic Acid", *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **1966**, *44*, 335.
- [13] Hayashi S., Umemura J., "Disappearances of COOH Infra-red Bands of Benzoic Acid", *J. Chem. Phys.*, **1974**, *60*, 2630.
- [14] Hochstrasser R.M., Trommsdorff H.P., "Observation of Delocalized States of the Proton in Carboxylic Acid Dimers in Condensed Matter", *Chem. Phys.*, **1987**, *115*, 1.
- [15] Holtom G.R., Hochstrasser R.M., Trommsdorff H.P., "Impurity Induced Double Proton Transfer in Benzoic Acid Crystals", *Chem. Phys. Letters*, **1986**, *131*, 44.
- [16] Hund F., "Zur Deutung der Molekelspektren III", *Z. Phys.*, **1927**, *43*, 805.
- [17] Landau L.D., Livshitz E.M., Quantum Mechanics, Pergamon Press, Oxford, London, Paris, **1958**, p. 177.
- [18] Leiserowitz L., "Molecular Packing Modes. Carboxylic Acids", *Acta Cryst.*, **1976**, *B32*, 775.
- [19] Magerl A., Dianoux A.J., Wipf H., Neumaier K., Anderson I.S., "Concentration Dependence and Temperature Dependence of Hydrogen Tunneling in NB(OH)_x", *Phys. Rev. Lett.*, **1986**, *56*, 159, et références citées.
- [20] Maréchal Y., "La liaison hydrogène", *La Recherche*, **1989**, *209*, 480.
- [21] Nagaoka S., Terao T., Imashiro F., Saika A., Hirota N., Hayashi S., "A Study on the Proton Transfer in the Benzoic Acid Dimer by ¹³C High-Resolution Solid-State NMR and Proton T₁ Measurements", *Chem. Phys. Letters*, **1981**, *80*, 580.
- [22] Nagaoka S., Terao T., Imashiro F., Saika A., Hirota N., Hayashi S., "An NMR Relaxation Study on the Proton Transfer in the Hydrogen Bonded Carboxylic Acid Dimers", *J. Chem. Phys.*, **1983**, *79*, 4694.
- [23] Oppenländer A., Rambaud Ch., Trommsdorff H.P., Vial J.C., "Translational Tunneling of Protons in Benzoic Acid Crystals", *Phys. Rev. Lett.*, **1989**, *63*, 1432.
- [24] Quack M., "Structure and Dynamics of Chiral Molecules", *Angew. Chem., Int Ed*, **1989**, *28*, 571.
- [25] Rambaud Ch., Oppenländer A., Pierre M., Trommsdorff H.P., Vial J.C., "Tunneling Dynamics of Delocalized Protons in Benzoic Acid Dimers : A Study of the Temperature Dependence by Time and Frequency Domain Optical Spectroscopy", *Chem. Phys.*, **1989**, *136*, 335.
- [26] Rambaud Ch., Oppenländer A., Trommsdorff H.P., Vial J.C., "Tunneling Dynamics of Delocalized Protons in Hydrogen Bonds at Low Temperatures", *J. Luminescence*, **1990**, *45*, 310.
- [27] Schuster P., Zundel G., Sandorfy C., Edts., The Hydrogen Bond, Vol. 1-3, North Holland, Amsterdam, New York, Oxford, **1976**.
- [28] Shida N., Barbara P.F., Almlöf J., "A Theoretical Study of Multidimensional Nuclear Tunneling in Malonaldehyde", *J. Chem. Phys.*, **1989**, *91*, 4061.
- [29] Shida N., Barbara P.F., Almlöf J., "A Reaction Surface Hamiltonian Treatment of the double Proton Transfer of Formic Acid Dimer", *J. Chem. Phys.* submitted (**1990**).
- [30] Silbey R., Trommsdorff H.P., "Two Phonon Relaxation in Tunneling Systems : An Anomalous Energy Gap Dependence", *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, *165*, 540.
- [31] Sim G.A., Robertson J.M., Goodwin T.H., "The Crystal and Molecular Structure of Benzoic Acid", *Acta Cryst.*, **1955**, *8*, 157.
- [32] Skinner J.L., Trommsdorff H.P., "Proton Transfer in Benzoic Acid Crystals : A Chemical Spin-Boson Problem. Theoretical Analysis of NMR, Neutron, and Optical Experiments", *J. Chem. Phys.*, **1988**, *89*, 897.

Michel Guisnet ¹
Denise Barthomeuf ²
Christian Marcilly ³

Le transfert d'hydrogène en catalyse hétérogène

Les applications de la catalyse hétérogène sont très nombreuses et touchent à des domaines aussi divers que le raffinage du pétrole, la pétrochimie, la valorisation du gaz naturel et du charbon, la combustion, la polymérisation, la chimie minérale, la chimie organique fine, la dépollution... Le premier avantage des catalyseurs solides est que leur séparation des produits de réaction (dans les procédés discontinus) est très facile. Qui plus est, les procédés impliquant des quantités importantes de réactifs peuvent être réalisés en continu et ceci jusqu'à des températures très élevées (environ 600 °C) compte tenu de la bonne stabilité thermique des catalyseurs solides.

Le transfert d'hydrogène joue un rôle très important dans de nombreuses réactions de catalyse hétérogène. Selon le catalyseur considéré, les hydrogènes transférés sont des atomes (ex. catalyseurs métalliques), des espèces hydrure ou proton (catalyseurs acidobasiques). Nous ne considérerons ici que le transfert d'hydrogène catalysé par les solides acides, basiques ou acidobasiques. Deux grands types de transfert peuvent être distingués. Dans le premier, le transfert d'hydrogène se produit uniquement entre la surface du catalyseur et les molécules organiques, le catalyseur intervenant comme donneur ou comme accepteur d'hydrogène. Dans le second, le transfert se produit entre deux molécules adsorbées sur des sites adjacents du catalyseur ou entre une molécule adsorbée et une molécule venant de la phase fluide. Nous illustrerons par quelques exemples ces deux types de transfert d'hydrogène en soulignant l'intérêt industriel des réactions et en décrivant les mécanismes de transfert.

1. Transfert d'hydrogène avec intervention du catalyseur comme donneur ou comme accepteur

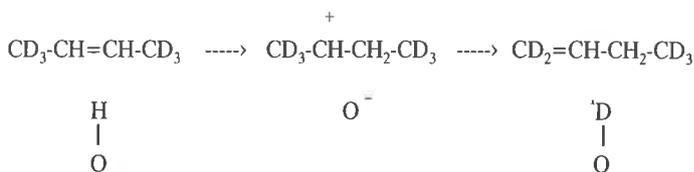
Ces transferts d'hydrogène sont des étapes de nombreuses réactions de catalyse hétérogène : réarrangement, craquage, alkylation... L'hydrogène transféré est celui des espèces présentes à la surface du solide catalyseur (souvent des OH). Une réaction simple, le réarrangement des butènes, a été choisie pour illustrer les transferts de proton du catalyseur au réactif (ex. alumine [1]) et du réactif au catalyseur (ex. magnésie [2]).

Isomérisation des butènes sur alumine

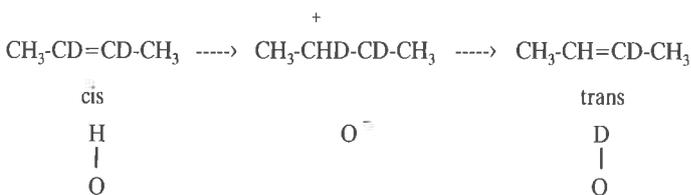
L'alumine prétraitée à basse température (≤ 500 °C) présente à sa surface des groupes hydroxyle qui se comportent comme des sites acides protoniques. Ces sites n'étant pas très forts ($\text{Ho} > 0,8$

[3]) ne peuvent catalyser que des réactions faciles telles que les isomérisations *cis trans* et de position des oléfines, et seulement à température élevée (> 200 °C).

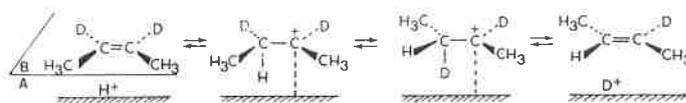
Sur une alumine prétraitée à 400 °C, l'isomérisation des butènes à 250 °C est empoisonnée par l'ammoniac [1]. L'utilisation comme réactif de butène-2 *cis* marqué au deutérium en position allylique (D_6) ou en position vinylique (D_2) montre qu'il y a échange d'un hydrogène entre butène et catalyseur en position allylique pour l'isomérisation de position et en position vinylique pour l'isomérisation *cis-trans* [1]. Ces observations s'expliquent par le mécanisme acide classique : transfert d'un proton d'un OH de l'alumine au réactif avec formation d'un ion carbénium *s*-butyle puis élimination d'un autre proton de cet ion carbénium avec formation du produit isomère de position :



ou isomère géométrique :



L'isomérisation du butène-2 *cis* D_2 conduisant uniquement au butène-2 *trans* D_1 , cela signifie que le transfert du proton du catalyseur au butène-2 *cis* et l'élimination du proton (ou du deutérium) de l'ion carbénium se font de façon stéréospécifique, c'est-à-dire sur le même côté de la molécule (vraisemblablement le côté A qui fait face au catalyseur).



Cette stéréospécificité ne se retrouve pas en isomérisation *cis-trans* des oléfines par l'acide phosphorique en solution homogène dans le dioxanne [4]. C'est donc une caractéristique de réactions de catalyse hétérogène.

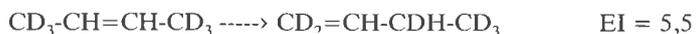
¹ URA CNRS DO350, Catalyse en chimie organique, Université de Poitiers, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex.

² Université P. et M. Curie, URA CNRS 1106, Laboratoire de réactivité de surface et structure, 4, place Jussieu, Tour 55, 75252 Paris Cedex 05.

³ Institut Français du Pétrole, 1-4, avenue de Bois Préau, Boîte 311, 92506 Reuil-Malmaison Cedex.

Isomérisation des butènes sur MgO

L'oxyde de magnésium obtenu par déshydratation de l'hydroxyde de magnésium à 500 °C est très actif pour l'isomérisation des butènes [3]. A basse température (60 °C), seule l'isomérisation de position est observée ; cette réaction est fortement empoisonnée par CO₂, ce qui démontre la participation de sites basiques dans sa catalyse. En revanche, l'effet de NH₃ est peu important et, de plus, réversible dans les conditions opératoires. Les sites acides qui participent à la réaction sont donc très faibles. L'isomérisation des butènes deutériés se produit sans échange de deutérium entre butène et catalyseur, mais avec un effet isotopique (EI) important en position allylique.



Le mécanisme proposé par Baird et Lunsford [5] rend bien compte de ces observations : l'isomérisation se produit sur un ion O²⁻ exposé qui arrache un proton allylique et le transfère du carbone 1 au carbone 3. Pendant ce transfert le carbanion allylique est maintenu "drapé" sur l'ion oxygène par interaction électrostatique entre ses deux carbones extrêmes et deux cations magnésium, ce qui exclut toute possibilité d'isomérisation *cis-trans* directe (figure 1).

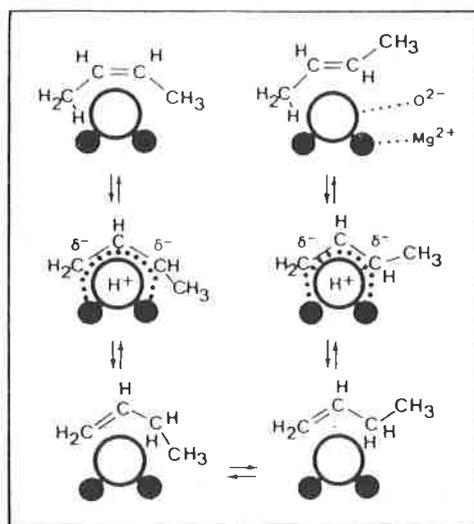


FIGURE 1.

Transfert d'hydrogène entre molécules

Ce transfert d'hydrogène entre deux molécules adsorbées sur des sites adjacents ou entre une molécule adsorbée et une molécule venant de la phase fluide se traduit par l'hydrogénation d'une de ces molécules et par la déshydrogénation de l'autre. Nous avons choisi d'illustrer le transfert entre molécule adsorbée et molécule venant de la phase fluide sur deux procédés de fabrication de carburant automobile : le craquage de charges pétrolières lourdes et la conversion du méthanol en essence. Ces deux procédés utilisent des catalyseurs zéolithiques très acides. Le transfert entre deux molécules adsorbées sera détaillé en prenant comme exemples la réduction des dérivés carbonyles par les alcools sur les oxydes acidobasiques (réaction du type Meerwein-Ponndorf-Verley-MPV).

Craquage catalytique

Le craquage catalytique est l'un des procédés clef de l'industrie

moderne du raffinage. Ce procédé de conversion permet de transformer des coupes pétrolières lourdes en essence [6]. Compte tenu de la raréfaction des débouchés des fuels lourds excédentaires sur le marché et de la croissance de la demande en produits légers, notamment en carburants, la position de ce procédé ne peut que se renforcer dans l'avenir. La variante de loin la plus utilisée est le FCC (ou Fluid Catalytic Cracking). On compte plus de 400 unités dans le monde dont 12 en France. Une unité de taille moyenne traite annuellement 1 à 1,5 million de tonnes de coupes lourdes avec un inventaire de l'ordre de 100 à 150 tonnes de catalyseur dans l'installation. Une telle unité consomme en moyenne environ 500 tonnes de catalyseur par an, voire beaucoup plus, si la charge est très lourde et contaminée (résidu atmosphérique, par exemple).

Le catalyseur de FCC se présente sous forme d'une poudre très fine, constituée de microsphères de 60 µm de diamètre en moyenne et contient 10 à 40 % en poids d'une zéolithe acide dispersée dans une matrice relativement amorphe et d'acidité variable selon les cas. Ce catalyseur circule rapidement à l'état fluidisé dans l'installation industrielle ne résidant que quelques secondes dans le réacteur, d'où il ressort couvert de composés polyaromatiques lourds (coke) après avoir transformé vers 500 °C la charge pétrolière en produits valorisables dont l'essence ; il est ensuite dirigé vers le régénérateur où une injection d'air assure la combustion du coke en quelques minutes à haute température.

La zéolithe utilisée en craquage est la zéolithe Y. L'élément de base de sa structure, comme celui de toute structure zéolithique [7], est le tétraèdre MeO₄ où Me est un atome de silicium ou d'aluminium. Chaque tétraèdre partage ses quatre atomes d'oxygène avec quatre tétraèdres différents. Au centre du tétraèdre aluminique, l'aluminium est, en fait, un ion porteur de trois charges positives. Les quatre ions oxygène environnant apportent quatre charges négatives ; trois neutralisent les charges positives, la dernière reste libre sur le tétraèdre [AlO₄]⁻. En revanche, les quatre charges positives du silicium sont entièrement compensées par les quatre charges négatives des oxygènes voisins immédiats : le tétraèdre [SiO₄] est donc neutre. A l'issue de la formation des zéolithes dans la nature ou de leur synthèse au laboratoire ou dans les unités industrielles, les charges négatives résiduelles de la charpente aluminosilicatée, localisées sur les tétraèdres [AlO₄]⁻, sont compensées par des cations généralement alcalins (Na⁺ ou K⁺ le plus souvent), quelquefois alcalino-terreux. Les cations alcalins Na⁺ présents dans la zéolithe Y à l'issue de sa synthèse peuvent être facilement extraits pour la plupart et remplacés par des protons H⁺ qui confèrent à la zéolithe des propriétés acides. Chaque tétraèdre [AlO₄]⁻ peut être accompagné par un proton et est donc potentiellement un site acide. En pratique, une faible fraction des sites acides n'est pas utilisable : soit qu'ils restent neutralisés par des ions Na⁺ résiduels, soit qu'ils sont situés dans des emplacements inaccessibles.

La structure de la zéolithe Y est identique à celle d'un minéral naturel connu depuis longtemps et baptisé faujasite par les géologues. Comme le montre la figure 2, elle peut se décrire comme

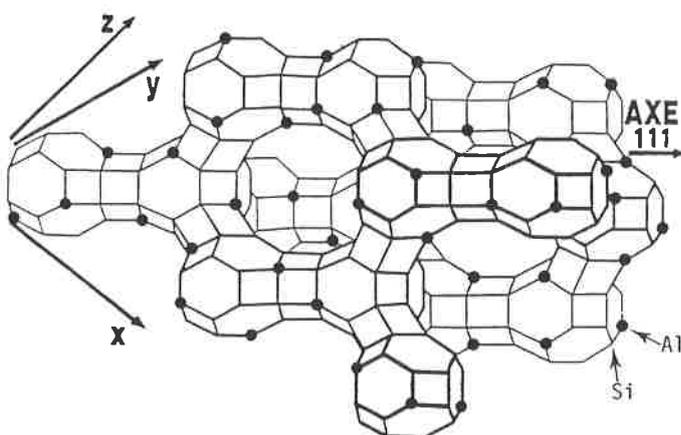


FIGURE 2. - Structure de la zéolithe Y.

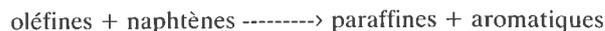
un empilement de cubo-octaèdres (ou cages sodalites) reliés les uns aux autres par des prismes hexagonaux. Pour des raisons de clarté, les atomes d'oxygène des tétraèdres MeO_4 ne sont pas représentés ; les atomes de silicium et d'aluminium figurent au sommet des polyèdres. L'empilement particulier des cubo-octaèdres fait apparaître une grosse cavité polyédrique à 26 faces appelée supercage α de diamètre libre égal à 13 Å. Elle est accessible par quatre contours dodécagonaux de 8 Å d'ouverture. Chaque supercage est reliée à quatre autres supercages environnantes avec lesquelles elle partage ses ouvertures à douze côtés. La succession de ces supercages dans une direction de l'espace constitue un pore principal accessible à toutes les molécules de taille inférieure à environ 8-9 Å.

La zéolithe Y est considérablement plus active (10 à 10.000 fois) et est plus sélective en essence que les silice-alumines amorphes, anciens catalyseurs qu'elle a complètement remplacés en FCC. Son avantage vient non pas de la force de ses sites acides qui est comparable à celle des sites des silice-alumines amorphes, mais du fait des deux propriétés spécifiques suivantes [8] qui permettent de la comparer à un véritable réacteur à l'échelle moléculaire :

- 1) la forte concentration en protons présents dans la structure : celle-ci peut atteindre 7.10^{-3} par gramme, ce qui la rend équivalente à un acide fort de normalité 9 N environ. Ses canaux sont largement ouverts et permettent à de grosses molécules d'avoir accès à l'énorme quantité de sites acides portés par la charpente ;
- 2) Les réactifs qui pénètrent à l'intérieur de la structure restent confinés dans les canaux à proximité des sites, ce qui accroît considérablement leur concentration et donc leur probabilité d'être transformés. Pour fixer les idées, à 200 °C la densité de n-heptane dans les pores est de $0,4 \text{ g/cm}^3$, c'est-à-dire 250 fois plus grande que la densité du gaz [7a].

Toutefois, la zéolithe Y d'abord utilisée (échangée aux terres rares) fournit une essence dans laquelle la distribution des quatre grandes familles d'hydrocarbures est très différente de celle trouvée avec les silice-alumines amorphes. La figure 3 montre en effet que le transfert d'hydrogène très rapide sur cette zéolithe provoque une diminution importante de la teneur en oléfines et naphthènes de l'essence au profit des paraffines et des aromati-

ques. Cette réaction de transfert d'hydrogène que l'on peut schématiser par :



provoque une diminution des qualités antidétonantes de l'essence (baisse des deux indices* d'octane recherche et moteur). Le confinement des réactifs dans les supercages et la densité élevée des sites acides de cette zéolithe sont responsables de sa très grande activité pour le transfert d'hydrogène.

Par suite de la diminution progressive des additifs à base de plomb pour des raisons de respect de l'environnement, et de la sévèrisation des spécifications sur les qualités antidétonantes des essences, le raffineur cherche depuis quelques années des moyens lui permettant d'accroître l'indice d'octane de ses bases carburant. En craquage catalytique, l'utilisation de catalyseurs contenant une zéolithe dite ultrastable pauvre en terres rares offre la possibilité de gagner un ou deux précieux points d'indice d'octane recherche et de se rapprocher ainsi sensiblement des valeurs d'octane que permettaient d'atteindre les anciens catalyseurs à base de silice-alumines amorphes. Contrairement aux zéolithes Y riches en terres rares, la zéolithe Y ultrastable présente une faible densité d'atomes d'aluminium dans sa charpente aluminosilicatée. La probabilité de trouver des sites acides continus est donc faible et le transfert d'hydrogène entre deux molécules est peu favorisé. Les oléfines et naphthènes présents dans la coupe essence sont par conséquent nettement moins transformés que précédemment en hydrocarbures paraffiniques et aromatiques. Ce phénomène est illustré dans la figure 4 qui présente les évolutions parallèles et corrélées de la teneur en oléfines et de l'indice d'octane recherche de l'essence avec le nombre moyen d'aluminium donc de sites acides par supercage.

Le mécanisme du transfert d'hydrogène a pu être établi grâce à l'utilisation de molécules modèles telles que le méthylcyclohexane ou le cyclohexène. Le méthylcyclohexane subit les principales transformations suivantes [9] :

- 1) isomérisation en diméthylcyclopentanes,
- 2) ouverture du cycle, formation d'heptènes et craquage de ces oléfines en hydrocarbures plus légers,
- 3) transferts d'hydrogène successifs entre les oléfines produites par craquage et les naphthènes pour former des alcanes et des aromatiques. Le craquage est ainsi accompagné d'une formation importante de toluène et d'alcanes. Des réactions successives de condensation et de transfert d'hydrogène conduisent en outre à la formation de coke responsable de la désactivation de la zéolithe.

Le cyclohexène est une molécule modèle très représentative de la réaction de transfert d'hydrogène et très simple à utiliser. Cette molécule se comporte à la fois comme donneur et accepteur d'hydrogène. La réaction la plus rapide est cependant son isomérisation en méthylcyclopentène qui va à son tour donner lieu à du transfert d'hydrogène [10,11]. Pour des raisons de clarté, le schéma réactionnel détaillé du transfert d'hydrogène présenté dans la figure 5 ne concerne que le cyclohexène. La première étape est la protonation de la cyclooléfine. Le carbocation formé abstrait un ion hydrure d'une seconde molécule de cyclohexène produisant ainsi du cyclohexane et un carbocation allylique. Ce dernier cède un proton au catalyseur pour se transformer en cyclooléfine qui, successivement, subit une abstraction d'hydrure et cède un proton et se transforme ainsi finalement en benzène.

* L'indice d'octane évalue la tendance d'un carburant à engendrer du cliquetis (manifestation d'une anomalie de combustion). Il est déterminé dans des conditions normalisées à l'aide d'un moteur standard. Deux vitesses de rotation du moteur sont utilisées. L'indice d'octane recherche (RON) correspond à une vitesse de 600 tours par minute représentant une conduite lente en ville. L'indice d'octane moteur (MON) est déterminé à 900 tours par minute caractéristique d'une conduite sur route ou autoroute.

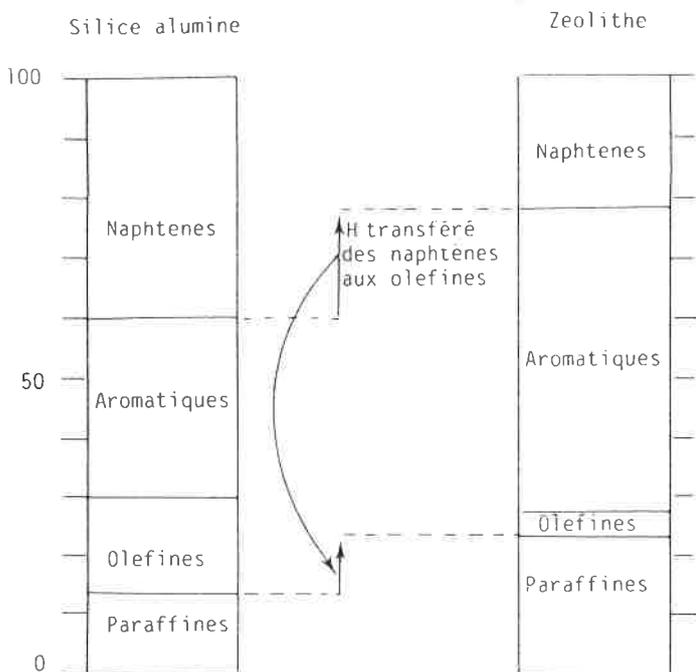


FIGURE 3. - Distribution des produits de craquage d'un gasoil catalysé par la silice-alumine et par une zéolithe Y échangées aux terres rares.

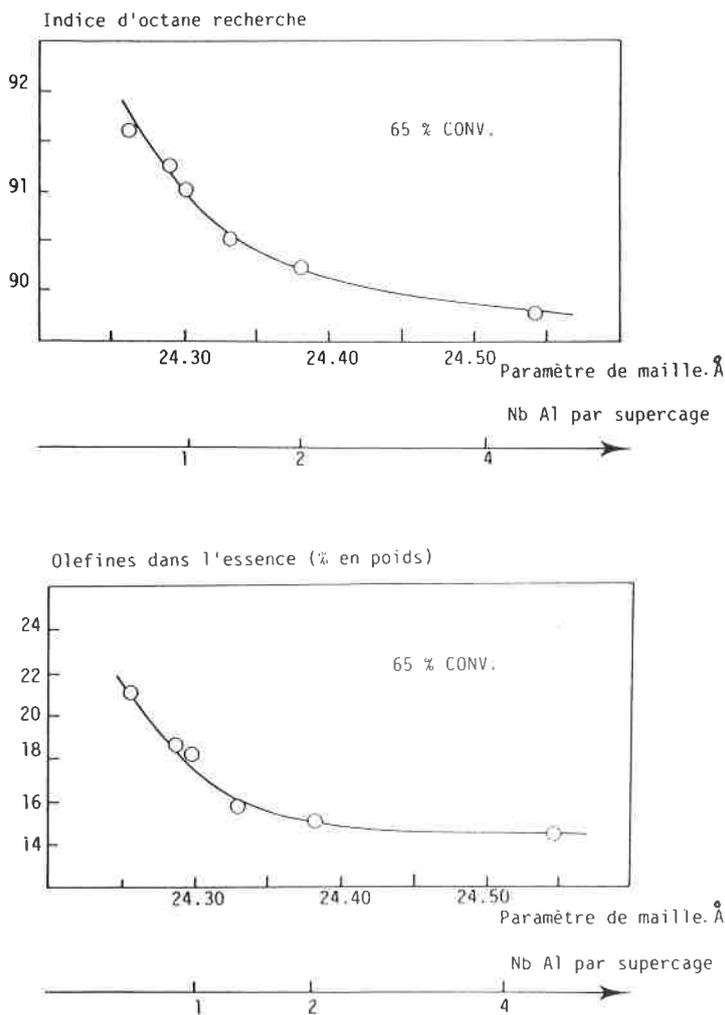


FIGURE 4. - Influence du degré de désalumination de la zéolithe Y sur ses performances en craquage catalytique.

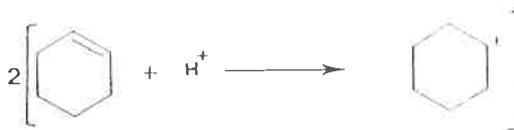
Comme dans le cas des coupes pétrolières lourdes, la vitesse du transfert d'hydrogène avec le cyclohexène dépend fortement de la densité de sites acides de la zéolithe Y. La figure 6 résume les résultats obtenus sur une série de zéolithes Y diversement désaluminées. Dans cette figure, l'étendue du transfert d'hydrogène mesurée par le rendement en cycloalcanes produit est portée en fonction du nombre de sites acides par supercage. La courbe obtenue, comparable à celles de la figure 4, indique qu'en-dessous d'un site acide par supercage (en moyenne) l'intensité du transfert d'hydrogène diminue rapidement. Ce résultat suggère que la réaction de transfert nécessite la présence d'au moins deux sites acides dans la même supercage.

Conversion du méthanol en essence

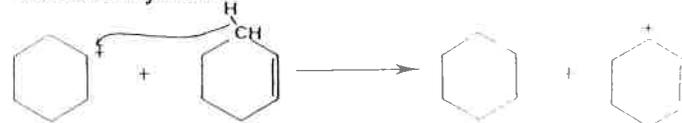
Le procédé développé par la société Mobil (MTG : méthanol to gasoline) ouvre une nouvelle voie pour la production d'essence à partir du charbon ou du gaz naturel [12]. La réaction est réalisée vers 400 °C sur une zéolithe HZSM5. Si le réseau de la zéolithe ZSM5 est tridimensionnel comme celui de la zéolithe Y, il ne présente pas de cavités et l'ouverture des pores est plus étroite. La structure poreuse est constituée de deux systèmes de canaux elliptiques de dimensions voisines (5,1 x 5,7 Å et 5,4 x 5,6 Å), le premier linéaire, le second sinusoïdal (figure 7).

Les sites acides de cette zéolithe sont situés aux intersections de

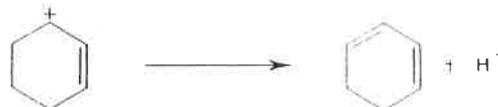
Transfert de proton du catalyseur au cyclohexène



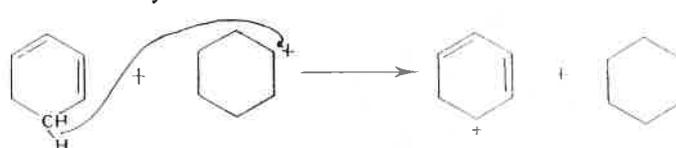
Transfert d'hydrure



Transfert de proton au catalyseur



Transfert d'hydrure



Transfert de proton au catalyseur



FIGURE 5. - Mécanisme de transformation du cyclohexène.

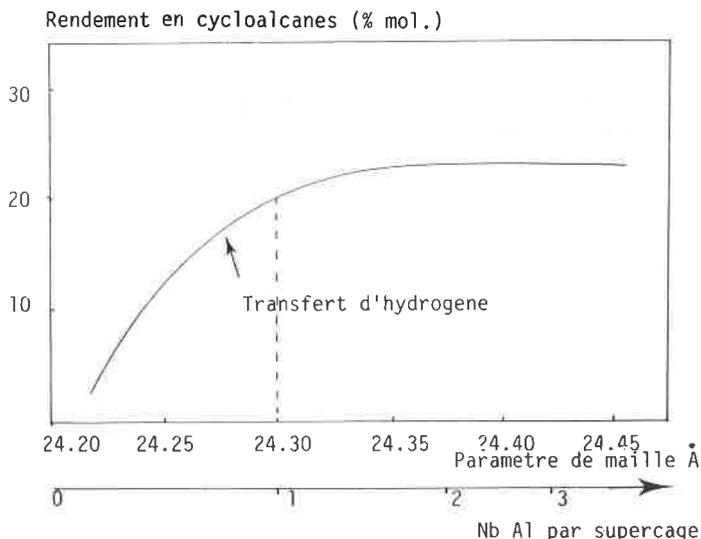
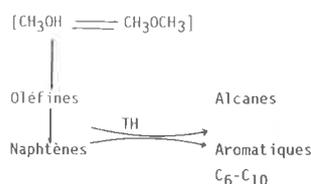


FIGURE 6. - Conversion du cyclohexène : influence du degré de désalumination de la zéolithe Y sur son activité en transfert d'hydrogène.

canaux. Ces intersections de canaux peuvent donc comme les supercages de la zéolithe Y être considérés comme des micro-réacteurs.

Le schéma réactionnel suivant rend parfaitement compte de la conversion sélective du méthanol en essence sur la zéolithe ZSM5 [13] :



Toutes les réactions sont catalysées par les sites acides protoniques. La première est la formation d'oléfines légères. Cette étape qui nécessite la formation de liaisons carbone-carbone à partir du méthanol ou du diméthyléther est celle dont le mécanisme est le plus controversé [14]. Les mécanismes des autres étapes : cyclisation, transfert d'hydrogène, étapes qui interviennent dans le craquage catalytique, sont bien connus. Ce qui est remarquable ici, c'est que la taille des intersections de canaux permet les réactions conduisant aux monoaromatiques C₆-C₁₀ (constituants des essences), mais n'autorise pas la formation de composés plus encombrés.

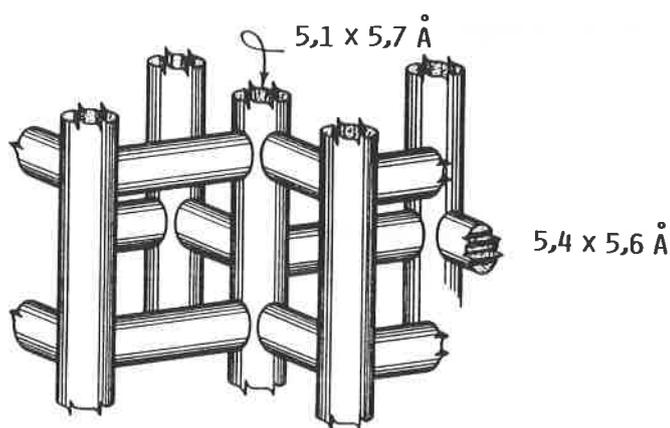


FIGURE 7. - Structure poreuse de la zéolithe ZSM5.

Réduction des dérivés carbonyles par les alcools

Cette réaction est catalysée par les métaux, le plus actif étant le palladium et par les oxydes acidobasiques MgO, Al₂O₃, hydroxyapatite zéolithes échangées par des cations alcalins [15]. Ces oxydes possèdent à leur surface des centres acides et des centres basiques adjacents (ex. pour MgO, Mg²⁺ et O²⁻). La réduction sur un oxyde acidobasique d'un composé carbonyle par l'isopropanol (souvent utilisé comme donneur d'hydrogène) est schématisé ci-dessous :



Il y a transfert d'hydrure et transfert de proton de l'alcool adsorbé sur un site basique au dérivé carbonyle adsorbé sur un site acide adjacent.

Le mécanisme est évidemment plus complexe. Ainsi, tous les auteurs admettent comme première étape de la réaction une coupure de l'alcool avec formation d'un alcoolate et transfert d'un proton à un site basique du catalyseur [16-19] :

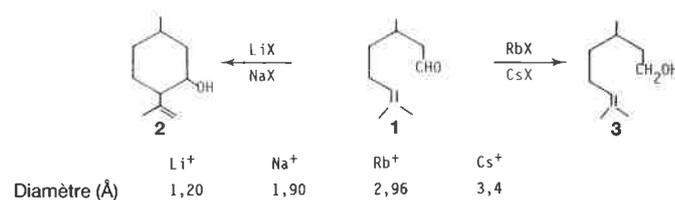


La seconde étape est le transfert d'hydrure de l'espèce alcoolate au dérivé carbonyle adsorbé sur le même site acide [4] ou sur un autre site acide adjacent [16,17] :



Cette étape est l'étape cinétiquement limitante de la réaction [16,17]. La troisième est l'étape inverse de la première, c'est-à-dire le transfert d'un proton du catalyseur à l'espèce alcoolate avec formation d'un alcool.

La réaction de MPV est souvent accompagnée de diverses réactions secondaires : condensation aldolique, déshydratation, dimutation, alkylation, déalkylation... [20] dont l'importance dépend beaucoup du catalyseur. Ainsi Shabtaï *et al.* montrent que la réduction du citronellal **1** par le système isopropanol-zéolithe X échangée par un cation alcalin dépend beaucoup du cation choisi [4]. Lorsque la zéolithe X est échangée par des cations Li⁺ ou Na⁺ la réaction principale du citronellal **1** est sa cyclisation en isopulegol **2** alors qu'avec la zéolithe échangée par des cations Rb⁺ ou Cs⁺ c'est la réduction MPV normale en citronnellol **3** :



Cette évolution de la sélectivité avec le cation d'échange pourrait s'expliquer par une évolution de l'acidobasité, la formation de **2** étant favorisée sur les zéolithes les plus acides (LiX et NaX) et celle de **3** sur les zéolithes les plus basiques (RbX et surtout CsX). Toutefois les auteurs privilégient une autre explication. Selon eux, la formation de **2** par une réaction intramoléculaire de Prins est beaucoup plus sensible aux contraintes stériques que la réaction de MPV et ne peut donc se produire que si les cations d'échange sont de petite taille.

Les réactions de réductions par transfert d'hydrogène catalysées par les oxydes acidobasiques ne sont pas limitées aux couples alcools-dérivés carbonyles. De nombreux autres couples donneurs-accepteurs d'hydrogène peuvent être utilisés [15]. Ceci fait de ce mode de réduction un concurrent potentiel de la réduction par l'hydrogène pour la synthèse de nombreux composés [15-19].

Conclusion

Le transfert d'hydrogène catalysé par les solides joue un rôle important dans de nombreux procédés industriels du raffinage du pétrole et de la pétrochimie : craquage, alkylation, oligomérisation, conversion du méthanol en essence... Son utilisation pour la réduction sélective de groupes fonctionnels divers (chimie "fine") devrait connaître un développement important à court terme.

Avec les catalyseurs solides, acides, acidobasiques ou basiques, les hydrogènes impliqués dans le transfert sont des protons (intervenant dans la formation et la désorption d'intermédiaires adsorbés) ou des couples proton-hydrure (intervenant lors des réactions intermoléculaires).

Références

- [1] a) Guisnet M., Lemberon J.L., Perot G., Maurel R., *J. Catal.*, **1977**, *48*, 166.
b) Lemberon J.L., Perot G., Guisnet M., *J. Chem. Research (S)*, **1979**, *94 (M)*, 1290-1297.
- [2] Lemberon J.L., Perot G., Guisnet M., *J. Catal.*, **1984**, *89*, 69.
- [3] Lemberon J.L., Doctorat es Sc. Phys. **1980** (n° 322), Poitiers.
- [4] Guisnet M., Moudachirou M., Perot G., Maurel R., *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1972**, *274*, 2137.
- [5] Baird M.J., Lunsford J.H., *J. Catal.*, **1972**, *26*, 440.
- [6] Decroocq D., Catalytic cracking of heavy petroleum fractions, Technip, Paris, **1984**.
- [7] a) Breck D.W., Zeolite Molecular Sieves, Wiley, New York, **1974** ;
b) Meier W.M., Olson D.H., Atlas of zeolite structure types, Butterworths, Londres, **1987**.
- [8] Gates B.C., Katzer J.R., Schuit G.C.A., Chemistry of Catalytic Processes, Mc Graw Hill, New York, **1979**.
- [9] Lin L., Gnep N.S., Guisnet M., *Symposium FCC*, American Chemical Society, **1989**, p. 687.
- [10] Jacquinet E., Raatz F., Macedo A., Marcilly C., Zeolites as Catalysts, Sorbents and Detergent Builders. Studies in Surface Science and Catalysis, *46* (Karge K.G., Weitkamp J., Eds.) Elsevier, Amsterdam, **1989**, p. 115.
- [11] Magnoux P., Gallet A., Guisnet M., *Bull. Soc. Chim., France*, **1987**, 810.
- [12] Chen N.Y., Garwood W.E., Dwyer F.G., "Shape Selective Catalysis in Industrial Applications", Chemical Industries, 36, M. Dekker, New York, **1989**, p. 221
- [13] Chang C.D., *Cat. Rev.*, **1983**, *25*, 1.
- [14] Perot G., Cormerais F.X., Guisnet M., Actes du 6^e Séminaire Franco-Soviétique sur la Catalyse, Moscou, **1983**, p. 46.
- [15] Johnstone R.A.W., Wilby A.H., Entwistle I.D., *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
- [16] Kibby C.L., Hall W.L., *J. Catal.*, **1978**, *31*, 65.
- [17] Venkatasubramanian N., Ramana D.V., Pillai C.N., *J. Catal.*, **1978**, *51*, 40.
- [18] Shabtai J., Lazar R., Biron E., *J. Molec. Catal.*, **1984**, *27*, 35.
- [19] Kijenski J., Gliniski M., Reinhercs J., "Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals" (Guisnet M. et al. Eds.) Studies in Surface Science and Catalysis, *41*, Elsevier, Amsterdam, **1988**, p. 231.
- [20] Ganesan K., Pillai C.N., *J. Catal.*, **1989**, *118*, 371.

J. Sommer ¹
J.C. Culmann ¹
S. Delavarenne ²
M. Fauconet ³
M. Simon ⁴

Activation des liaisons C-H et C-C par le proton superacide et d'autres superélectrophiles

La réactivité des liaisons σ dans les hydrocarbures saturés peut être mise en évidence par des électrophiles très puissants. En particulier, dans les milieux superacides, le proton très peu solvaté ou d'autres électrophiles générés "in situ" montrent une réactivité et une sélectivité remarquables. La carbonylation du propane est un exemple dont l'intérêt industriel est très stimulant.

Les constituants essentiels du pétrole sont les hydrocarbures saturés ou alcanes encore appelés paraffines à cause de leur inertie vis-à-vis des réactifs chimiques. En dehors de leur utilisation comme combustibles (gaz, essence, fuel, kérosène) et du cracking spécifique de l'éthane (principalement mis en œuvre aux USA et dans certains pays producteurs), une faible proportion est transformée sélectivement en produits de base pour l'industrie chimique organique tels que oléfines, aromatiques et

dérivés. A cause de la grande résistance chimique des alcanes, les opérations nécessitent l'usage de catalyseurs et de températures élevées de (500 à 800 °C).

Depuis une vingtaine d'années, on sait que les alcanes réagissent même à basse température avec des acides dont l'acidité est supérieure à celle de l'acide sulfurique pur, c'est-à-dire les superacides [1]. Dans ce cas, l'alcanes se comporte comme une base

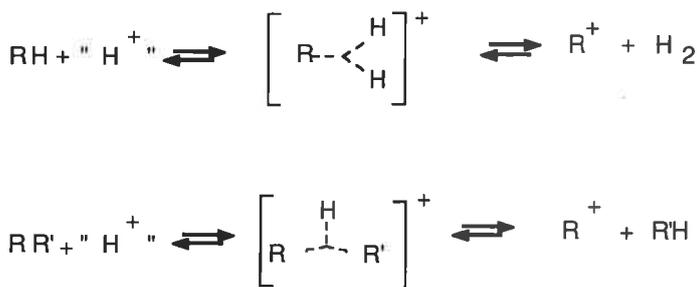
¹ Laboratoire de physico-chimie des hydrocarbures, URA n° 469, Institut de Chimie, université Louis-Pasteur, 1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg.

² Division IOS, Atochem, 4/8, cours Michelet, Cedex 42, 92091 Paris-La Défense 10.

³ Atochem, Centre de recherches Est, Boîte Postale 1005, 57501 Saint-Avold Cedex.

⁴ Atochem, Centre de recherche Nord, Boîte Postale 57, 62670 Mazingarbe.

acceptant un proton sur un des points de densité électronique maximale, c'est-à-dire une liaison covalente C-C ou C-H. On parle dans ce cas de la σ -basicité des alcanes [2]. A partir de là, la réaction se poursuit généralement par une coupure (protolyse) de la liaison avec la formation d'un carbocation.

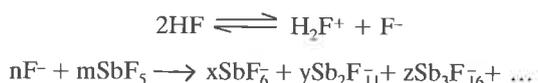


Le proton "H⁺" peut être remplacé par de nombreux autres électrophiles qu'il est possible de générer dans les milieux superacides : "NO⁺, Br⁺, OH⁺, O₃H⁺, etc."

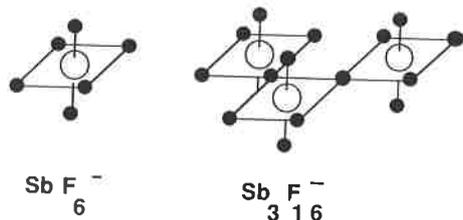
Un ouvrage récent [1] étant consacré aux milieux superacides et leurs applications, nous n'évoquerons que très brièvement la structure et l'acidité de ces milieux avant d'aborder leur réactivité vis-à-vis des alcanes.

1. Les milieux superacides

Par définition, les superacides sont des milieux dont l'acidité est supérieure à celle de H₂SO₄ concentré (H₀ = -12 dans l'échelle de Hammett). On les obtient en combinant un acide de Brønsted fluoré (HF, HSO₃F, CF₃SO₃H...) avec un acide de Lewis également fluoré (SbF₅, AsF₅, NbF₅...). L'exaltation de l'acidité est la conséquence du déplacement de l'équilibre d'autoprotonation résultant de la capture de l'anion par l'acide de Lewis. Dans le cas du système HF-SbF₅ :



les anions ainsi formés ont un rapport charge/volume extrêmement faible et sont donc très faiblement basiques et très faiblement nucléophiles



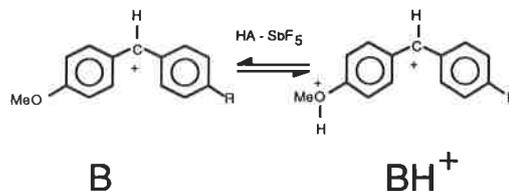
le milieu est de ce fait compatible avec l'existence d'électrophiles très puissants, car faiblement solvatés.

En ce qui concerne les mesures d'acidité de ces milieux, elles ne peuvent être exprimées en unités de pH que dans un domaine de concentration très restreint [3]. On utilise alors la méthode de Hammett [4] qui consiste à mesurer l'équilibre de protonation d'un indicateur (base faible) de pK_{BH⁺} connu, ce qui permet d'exprimer l'acidité dans l'échelle H₀

$$H_0 = pK_{BH^+} - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

H₀ remplace le pH, le rapport d'ionisation BH⁺/B étant mesuré spectroscopiquement. Malheureusement, les bases de Hammett

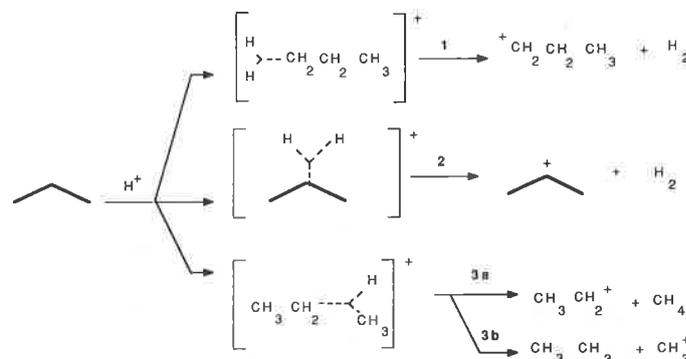
(anilines diversement substituées) qui ont permis de mesurer l'acidité du système H₂O-H₂SO₄ jusqu'à 100 % en acide sulfurique sont des bases trop fortes, totalement protonées en milieu superacide. Pour que le rapport BH⁺/B soit mesurable, on a d'abord utilisé comme indicateur des dérivés aromatiques nitrés [5] jusqu'à H₀ ~ -15 et ensuite une famille de cations benzhydryls [6] qui ont permis d'atteindre la limite de H₀ = -24 (avec R = CF₃).



2. La carbonylation du propane catalysée par le proton superacide

Face à une telle acidité, les alcanes se comportent comme une base et réagissent à basse température. Dans le cas du propane [7] quatre réactions sont *a priori* possibles :

- 1) Protolyse d'une liaison C-H primaire.
- 2) Protolyse d'une liaison C-H secondaire.
- 3a) Protolyse d'une liaison C-C avec formation de méthane.
- 3b) Protolyse d'une liaison C-C avec formation d'éthane.



Le piégeage des carbocations formés par de l'oxyde de carbone permet de transformer les ions carbénium R⁺ secondaires et primaires très instables en ions oxocarbenium R-CO⁺, dont la durée de vie en milieu superacide est très grande. On peut alors évaluer les vitesses relatives de formation des carbocations par les quatre chemins compétitifs en dosant les ions oxocarbenium formés, soit directement par spectroscopie RMN, soit indirectement après piégeage dans l'éthanol qui transforme les ions oxocarbenium en esters éthyliques faciles à doser par chromatographie en phase gazeuse.



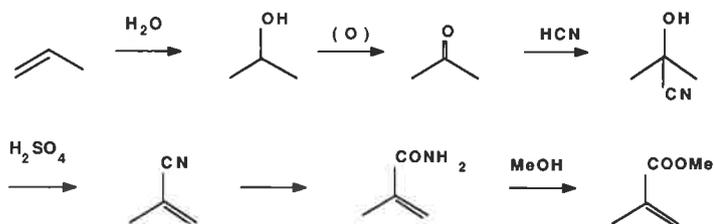
Lorsque le mélange gazeux propane/CO à pression atmosphérique (rapport molaire CO/C₃ = 3) est mis en contact avec un mélange HF-SbF₅ (rapport molaire 4:1) durant une heure, la solution résultante montre seulement deux ions en RMN du proton : l'ion isopropylloxocarbenium (IPOC) et l'ion éthylloxocarbenium (ETOC) dans un rapport 2:3. L'analyse CPV de la phase gazeuse donne un rapport H₂ : méthane : éthane de 4 : 89 : 7.

Ceci est en parfait accord comme on le confirmera plus loin avec les chemins réactionnels préférentiels 3a > 2 >>> 1 et 3b. Ce résultat s'explique à la fois par la σ -basicité relative des liaisons

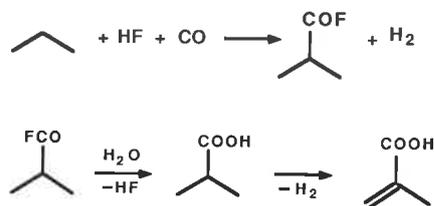
C-H primaire <<< C-H secondaire < C-C vis-à-vis du proton superacide telle qu'elle a été mesurée sur des alcanes à plus de quatre atomes de carbone, et par l'énergie élevée des cations primaires.

L'ion isopropyloxocarbénium peut être transformé en fluorure d'acide en diluant le milieu superacide dans HF. Le fluorure d'isobutyryle est séparable par distillation et constitue un précurseur intéressant pour la fabrication du méthacrylate de méthyle [8].

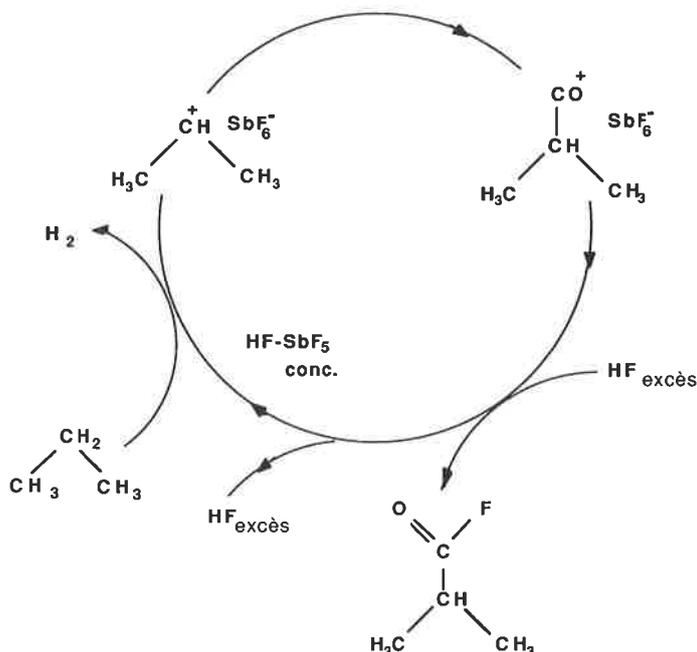
Le méthacrylate de méthyle dont la production mondiale annuelle dépasse le million de tonnes est le constituant n° 1 des verres organiques. Il est actuellement obtenu essentiellement à partir de l'acétone par un procédé initialement mis au point par ICI en 1936 [9].



Lorsqu'on obtient le fluorure d'isobutyryle à partir du propane, on peut concevoir un mode d'obtention de l'acide méthacrylique par un chemin qui peut être résumé comme suit, le superacide étant utilisé comme catalyseur :



le cycle catalytique comprend une séparation du fluorure d'isobutyryle qui repose sur une modification de l'acidité du milieu superacide par addition ou enlèvement de HF. Après l'obtention de l'ion oxocarbénium sous la forme d'hexafluoroantimoniate très stable en milieu superacide, l'addition d'une quantité importante de HF abaisse suffisamment l'acidité du milieu pour permettre la formation du fluorure d'acide. Ce dernier ainsi que l'excès d'HF sont entraînés par distillation ce qui permet au milieu de retrouver son acidité initiale nécessaire pour attaquer le propane et conduire au cycle catalytique suivant :



Cette synthèse s'apparente dans une certaine mesure à la réaction classique de carbonylation Koch-Haaf [10] dans laquelle le substrat de départ est un alcène transformé en carbocation par protonation dans l'acide sulfurique, la différence principale résidant dans la formation des carbocations directement à partir d'un alcane.

3. La sélectivité par l'utilisation de superélectrophiles

a) Le cation éthyle

La recherche d'une sélectivité optimale a permis de mettre en évidence des processus compétitifs dans l'étape d'activation des liaisons σ . En modifiant les conditions réactionnelles, on peut modifier la nature de l'électrophile et obtenir des processus d'activation sélectifs privilégiant en particulier l'activation de la liaison C-H secondaire par rapport à la liaison C-C pourtant plus nucléophile.

- Activation par le cation éthyle

Les réactions de carbonylation décrites ci-dessus ont été toutes conduites en présence d'un excès de CO dont le rôle était de piéger les carbocations avant leur réarrangement ou avant leur rencontre avec d'autres espèces nucléophiles. Lorsque l'on diminue cet excès de CO, on constate que la sélectivité en IPOC est radicalement modifiée [11] : lorsque le % de C_3H_8 dans le mélange gazeux $C_3 + CO$ passe de 5 % à 80 %, la sélectivité en IPOC passe de 25 à 98 % comme le montre la figure 1.

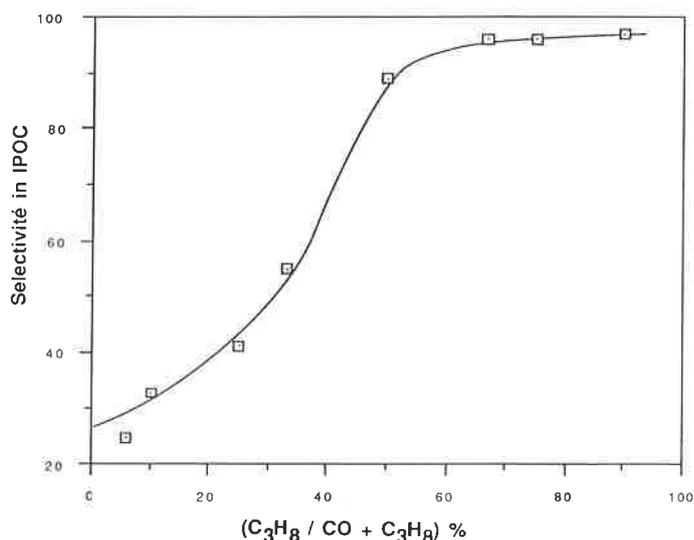
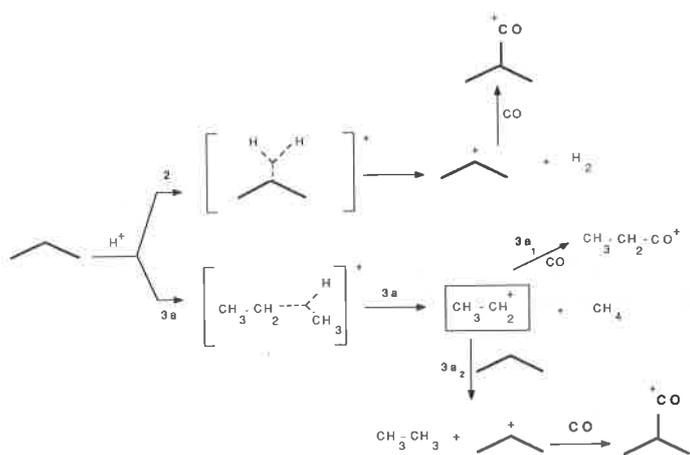


FIGURE 1.

Il est intéressant de noter que, même pour une concentration équimolaire de propane et de CO, la sélectivité en IPOC atteint 80 %. L'analyse de la phase gazeuse montre par contre une augmentation très nette de la production d'éthane qui ne peut s'expliquer que par une modification radicale du mécanisme réactionnel.



Dans l'étape d'activation du propane, les deux chemins réactionnels 2 et 3a sont toujours en compétition. Cependant, le destin des ions formés est modifié par leur environnement immédiat. Le cation éthyle primaire réagit beaucoup plus rapidement avec le propane par transfert d'hydrure qu'il ne réagit avec CO. Ce résultat est, bien sûr, lié à la concentration en propane et en CO.

De plus, pour des raisons stériques, le cation éthyle n'a pas accès à la liaison C-C d'où l'activation sélective d'une liaison C-H. Le cation isopropyle, formé dans ce cas par deux voies complémentaires, réagit avec CO pour donner l'IPOC comme seule issue stable, étant donné que la réaction avec une molécule de propane redonnant un autre cation isopropyle par transfert d'hydrure (secondaire-secondaire) ne conduit, de toute façon pas, à une modification du bilan réactionnel.

Dans ce cas, l'électrophile produit par la protolyse de la liaison C-C apparaît nettement plus réactif et plus sélectif que le proton superacide qui a permis d'initier la réaction. Au bilan de la réaction, on constate que la formation du cation ETOC est remplacée par la production d'éthane. De ce fait, pour chaque mole d'IPOC formée par cette voie complémentaire (chemin 3a₂), une mole de propane est transformée en méthane et éthane. Dans ce cas, c'est l'analyse de la phase gazeuse qui permet de vérifier que la voie d'activation directe est devenue négligeable.

Cette interprétation est confirmée par l'effet de la pression de CO. Tenant compte du fait que les vitesses de transfert d'hydrure entre les cations et l'alcane sont très peu sensibles à l'effet de la pression, on peut malgré tout renverser la sélectivité en augmentant la pression de CO et orienter la réaction vers la synthèse de fluorure de propionyle (chemin 3a₁).

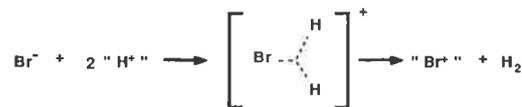
b) Les cations halogènes

L'halogénéation des alcanes fait habituellement intervenir des procédés photochimiques avec des mécanismes radicalaires peu sélectifs. A part quelques travaux très récents décrivant la chloration ionique du méthane en chlorure de méthyle à l'aide de superacides solides [12], l'halogénéation électrophile était réservée aux dérivés aromatiques et réalisée à l'aide de catalyseur du type Friedel et Crafts.

Dans les essais de carbonylation du propane, nous avons remarqué que la présence de traces d'ion bromure augmentaient remarquablement la sélectivité en IPOC [8]. Un effet similaire est observé lors de l'addition de brome (figure 2).

L'effet sur la sélectivité est, par contre, nettement moins important avec les iodures et négligeable avec les chlorures. Dans le

milieu HF-SbF₅, l'ion bromure est doublement protoné pour donner un ion halogène positif :



Le cation halogène formé est un excellent abstracteur d'hydrure et reforme HBr qui peut ensuite être réoxydé de la même manière, ce qui explique la faible concentration nécessaire pour assurer la sélectivité de la réaction, à condition d'admettre ici que l'électrophile "X⁺" formé est plus réactif que le proton à la même température. Cet électrophile "Br⁺" apparaît donc comme un catalyseur plus sélectif et plus réactif que le proton superacide ; c'est pour cette raison que nous le considérons comme un *superélectrophile*. Néanmoins, pour l'instant, la structure de cet électrophile dans nos conditions réactionnelles reste inconnue.

Plus récemment, nous avons mis en évidence d'autres électrophiles méritant à notre avis la même appellation ; il s'agit des cations de type tri- et dichlorométhyle CCl₃⁺ et CHCl₂⁺. Des cations CX₃⁺ (X = Cl, Br, I) ont pu être observés directement par RMN du ¹³C à -70 °C dans une solution de SbF₅-SO₂ClF [13]. Ils sont engendrés par abstraction d'ion halogénure par SbF₅ à partir du tétra(ou tri-)halométhane correspondant.

La réaction de carbonylation du propane en milieu HF-SbF₅, telle que décrite ci-dessus en présence ou en l'absence d'ion halogénure, nécessite une température supérieure ou égale à -10 °C pour observer une conversion significative de l'alcane après une heure dans les conditions décrites ci-dessus. A -30 °C, la conversion du propane est très faible. En présence de CCl₄ (rapport molaire CCl₄ : SbF₅ de 0.08 : 1), non seulement la sélectivité en IPOC observée est de 100 % mais de plus la conversion est multipliée par un facteur 8 à -10 °C et par un facteur 50 à -50 °C [14].

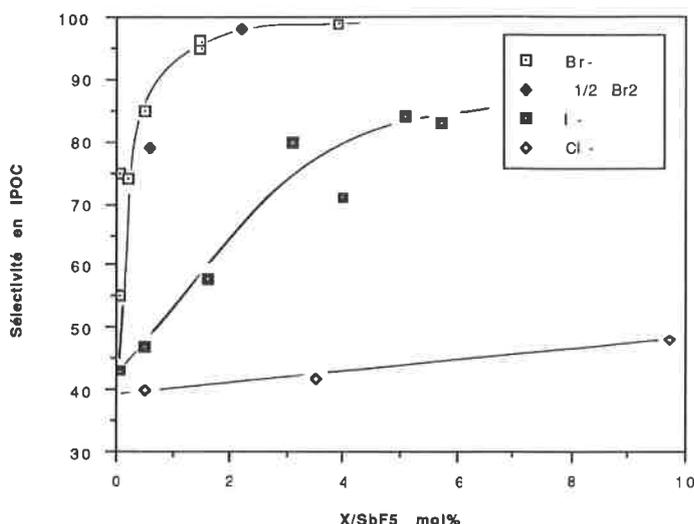
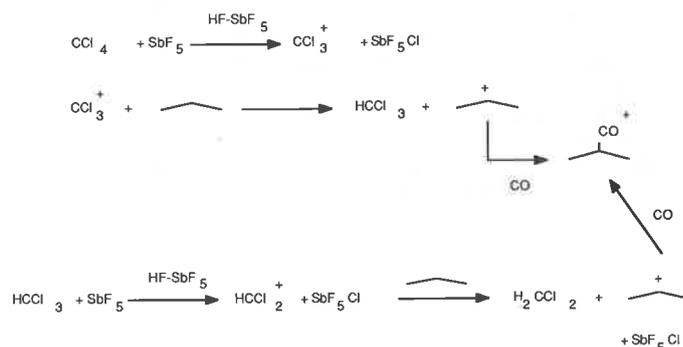


FIGURE 2.

La présence de fluorocarbures du type H_2CF_2 dans le milieu réactionnel confirme le mécanisme par lequel le propane cède un hydrure "secondaire" à Cl_3C^+ . On peut supposer, en effet, que $CHCl_3$ est à son tour ionisé pour former HCl_2C^+ qui abstrait également un hydrure "secondaire" au propane. Les cations isopropyle formés sont piégés par l'oxyde de carbone sous forme d'IPOC, alors que les dérivés chlorés du méthane résultant de la première étape sont transformés en fluorométhanes par un échange classique d'halogènes Cl/F dans le milieu $HF-SbF_5$.

Là encore, malgré la présence simultanée de protons superacides, l'électrophile CCl_3^+ ou $CHCl_2^+$ est à l'origine de la réactivité et de la sélectivité remarquables.

Bien que la sélectivité pour des raisons d'encombrement stérique soit facile à comprendre, la réactivité accrue de la part d'un cation sur lequel les ions chlorés peuvent stabiliser la charge par effet mésomère n'est pas facile à expliquer.

Cette réactivité exceptionnelle a été très récemment confirmée par les travaux de Vancik et Sunko [15] montrant que l'ionisation d'alcane aussi variés que le norbonane, l'adamantane, le n-hexane peut être réalisée à 150 K dans une matrice de SbF_5 en présence de CCl_4 . Ceci montre bien que les alcanes peuvent réagir même à des températures très basses face à des superélectrophiles tels que $^+CCl_3$. Il est possible que la réactivité de ces élec-

trophiles vis-à-vis de la σ -basicité soit aussi attribuable à la difficulté de solvation de ces ions par les anions fluoroantimonates. L'expérience montre ici que, même si l'attaque initiale se fait sur le C-H secondaire, le cation observé en milieu superacide est toujours le cation thermodynamiquement le plus stable même s'il est obtenu au prix d'un réarrangement de Wagner-Merwein ce qui, bien sûr, n'est pas possible dans le cas de propane.

Conclusion

L'utilisation du propane comme alcane modèle et de la technique de piégeage des carbocations par le monoxyde de carbone dans le milieu réactionnel a permis une approche nouvelle dans l'étude des réactions d'activation des alcanes en milieu superacide. Les vitesses de réaction ainsi que la régiosélectivité dépendent étroitement de la nature de l'électrophile généré dans ces milieux. Dans certaines conditions, il est matériellement possible d'obtenir des sélectivités de pratiquement 100 %.

Remerciements : Nous remercions la société Atochem pour son intérêt et son soutien financier.

Références bibliographiques

- [1] Olah G.A., Prakash S.K., Sommer J., "Superacids", Wiley, New York, 1985.
- [2] Olah G.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1973, 12, 173.
- [3] Fabre P.L., Devynck J., Tremillon B., *Chem. Rev.*, 1982, 82, 591.
- [4] Hammett L.P., Deyrup A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 2721.
- [5] Gillespie R.J., Peel T.E., *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1972, 9, 1.
- [6] Touiti D., Jost R., Sommer J., *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1986, 1793.
- [7] Delavarenne S., Simon M., Fauconet M., Sommer J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 383.
- [8] Delavarenne S., Simon M., Fauconet M., Sommer J., Eur. Pat. n° 270398, 22 October 1987 ; Delavarenne S., Simon M., Fauconet M., Sommer J., Eur. Pat. n° 272945, 22 October 1987.
- [9] Weissmermel K., Arpe H.J., "Chimie Organique Industrielle", Masson, Paris, 1981, p. 200.
- [10] a) Koch H., Haaf W., *Org. Synth.*, 1964, 44, 1 ; b) Pour une revue cf. Bahrmann H. in "Synthesis with Carbon Monoxide" (Falbe J., ed.), Springer Verlag, Berlin, 1980.
- [11] Delavarenne S., Simon M., Fauconet M., Sommer J., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1989, 1049.
- [12] Olah G.A., Gupta B., Farnia M., Felberg J.D., In W.M., Husain A., Karpeles R., Lammertsmaa K., Melhotra A.K., Trimedi N.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 7097.
- [13] Olah G.A., Heiliger L., Prakash G.K.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8020.
- [14] Culmann J.-C., Simon M., Sommer J., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1990, 1098.
- [15] Vancik H., Percac K., Sunko D.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7418.

4^e Séminaire du Groupe Réactivité et Mécanismes

1-2 octobre 1991, Paris

Ce 4^e Séminaire aura lieu à l'Université de Paris 7 (Amphi 56B, 2, place Jussieu, 75005 Paris, sur le thème de l'activation par interaction donneur-accepteur et applications.

C. Dietrich-Bucherer (Strasbourg, Chimie de coordination), O. Eisenstein (Orsay, Chimie théorique), G. Pallacin (CEA-Saclay, Couches de Langmuir) et D. Mansuy (Paris, Biochimie) ont déjà accepté de donner une conférence plénière.

Une part importante du séminaire sera consacrée à la présentation de communications affichées.

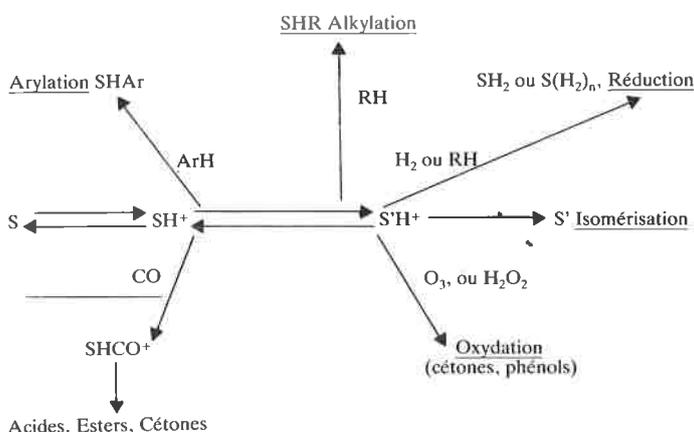
Les demandes de renseignements et les *propositions de communications par affiches* sont à adresser, dès maintenant, à C. Amatore, Laboratoire de Chimie de l'ENS, 24, rue Lhomond, 75005 Paris (tél. : (1) 47.07.19.66) ou à M.-F. Ruasse, ITODYS-Université Paris 7, 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris (tél. : (1) 44.27.68.18).

Réactivité de substrats organiques sous forme protonée

J.C. Jacquesy

Les superacides [1] qui sont, par définition, des systèmes plus acides que l'acide sulfurique pur sont capables de protoner tout substrat organique, même un hydrocarbure saturé. Les réactions observées dans ce cas (isomérisation, désalkylation, oligomérisation...) font intervenir des ions carbonium [2, 3], le plus simple étant l'ion méthonium CH_5^+ .

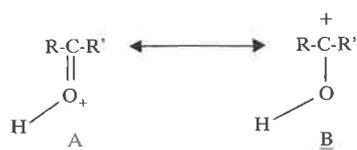
Les composés fonctionnalisés, plus basiques, sont mono- ou polyprotonés dans les mêmes conditions, les espèces résultantes très réactives donnent lieu à des réactions nouvelles souvent très sélectives dont quelques-unes sont schématisées ci-dessous :



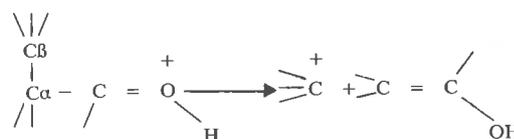
Nous nous sommes limités dans ce mémoire, pour illustrer les possibilités offertes en synthèse par ces milieux, à quelques réactions observées sur des cétones et des composés aromatiques.

Réactivité des dérivés carbonyles

Lorsqu'une cétone est placée en milieu superacide, elle se trouve essentiellement sous forme protonée, A et B étant les formes limites du cation résultant [4]. Aucune énolisation n'est observée dans ces conditions.



Si la forme A reflète la conservation du caractère de double liaison de la liaison C-O, la forme B permet de rendre compte de son comportement. Des calculs d'orbitales moléculaires ont montré qu'il existe une déficience électronique au niveau du carbone porteur de l'oxygène, déficience très accusée au niveau de l'orbitale p_z [5]. Il en résulte un affaiblissement des liaisons en β du CO, ce qui entraîne des réactions de rupture en β [6].



Ces ruptures sont facilitées quand l'orbitale p_z et la liaison qui doit migrer sont dans le même plan. Ces coupures dégradatives dans le cas des cétones simples ne le sont plus si l'ion carbénium et l'énol intermédiaire restent liés. Par exemple, la pregnane-3,20 dione (figure 1, 1a), placée dans HF-SbF_5 , conduit à un mélange des quatre cétones (figure 1, 1a, 2a, 3a, 4a) en équilibre dans le milieu [7].

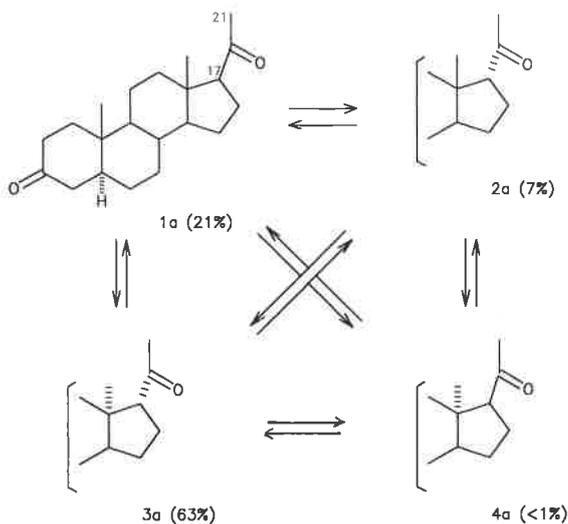
On observe donc une épimérisation en α et/ou en β du carbonyle.

L'emploi d'une cétone deutériée (en 17 et 21) montre qu'il y a conservation du deutérium dans les produits, ce qui implique que le passage de 1a à 2a (figure 1) ne résulte pas d'une énolisation classique, par coupure d'une liaison C-H en α du CO.

La réaction observée s'explique par la coupure de la liaison $\text{C}_{13}-\text{C}_{17}$: l'ion ouvert résultant 1c (figure 1) conduit par refermeture sous ses différentes conformations aux quatre produits.

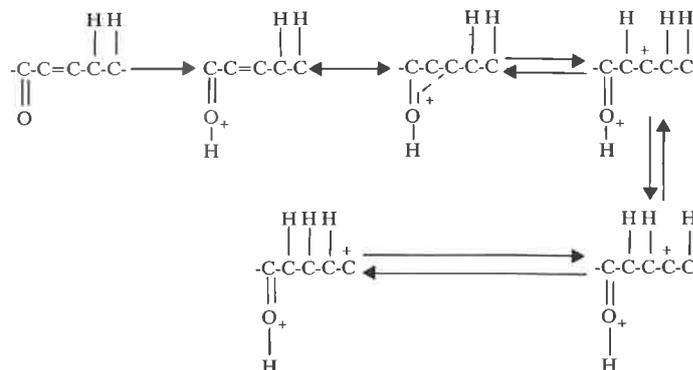
Ce type de réaction permet donc de réaliser l'inversion de configuration d'un carbone quaternaire en β d'un carbonyle.

Un autre exemple nous est fourni par le camphre (figure 2, 5) qui conduit, dans HF-SbF_5 à des cétones isomères (figure 2, 6) (12 %), (figure 2, 7) (27 %) et à un produit de déshydrogénation (figure 2, 8) (20 %) [8]. Le mécanisme postulé fait intervenir initialement une coupure en β du carbonyle, malgré une géométrie peu favorable que doit compenser la diminution des tensions dans l'ion ouvert. Il en résulte une racémisation du camphre, beaucoup plus rapide que le processus d'isomérisation en cétones (figure 2, 6 et 7). L'énone (figure 2, 8) est un produit secondaire formé par déshydrogénation et réarrangement de la cétone (figure 2, 6).



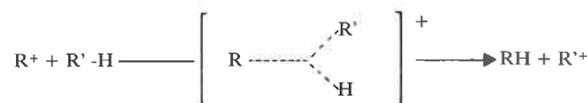
Cétones α,β -éthyléniques

Alors qu'en milieu acide "classique" une énone conjuguée donne lieu à une énolisation, en milieu superacide elle se trouve sous forme d'ion hydroxyallyle stable [9].

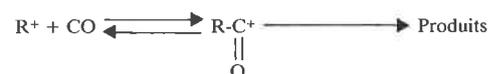


Dans les milieux les plus acides comme HF-SbF_5 , une seconde protonation peut intervenir [9], l'ion résultant évoluant rapidement le long du squelette par une succession de protonations-déprotonations (ou par migration d'hydrures) et être, éventuellement, piégé par des réactifs divers :

- réducteurs (hydrocarbure, hydrogène) [10]



- oxyde de carbone [11]



La réduction des énonés (figure 3, 9 et 10) conduit à 0 °C, dans HF-SbF_5 et en présence de cyclohexane, aux cétones saturées (figure 3, 11, 12 et 13) [12].

L'obtention de la cétone (figure 3, 12), résulte d'un réarrangement classique d'un ion cyclohexyle en un ion méthylcyclopentyle suivi d'une réduction.

Il semble que la nature de la jonction des cycles soit déterminée par des facteurs thermodynamiques, puisque décalone *trans* et indanone *cis* sont les produits obtenus.

L'emploi comme réducteur de cyclohexane perdeutéié permet d'obtenir des cétones monodeutéiées (85 à 94 % d_1) et de déterminer les sites de réduction :

- en série décalone, la réduction s'effectue au niveau d'ions secondaires (figure 3, 14) en position 6 (0,66 atome incorporé) ou en position 7 (0,28 atome incorporé), aussi éloignés que possible du carbonyle protoné ;

- en série indane, c'est surtout l'étape de réduction en position 8 (0,65 atome incorporé) qui fixe la nature de la jonction des cycles, la réduction en position 2 ne conduisant qu'à 0,15 atome incorporé (ion 15).

La carbonylation des mêmes substrats, la réaction étant effectuée sous oxyde carbone, permet d'accéder aux esters méthyliques (figure 3, 16 et 17, et 18) après piégeage par le méthanol [13].

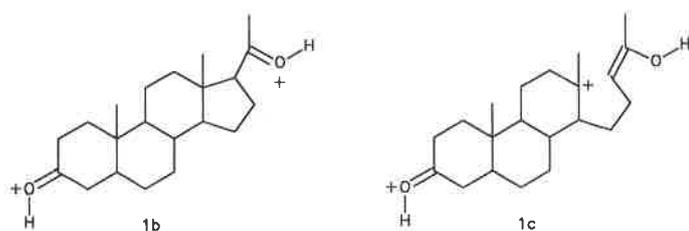
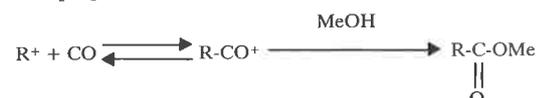


FIGURE 1.

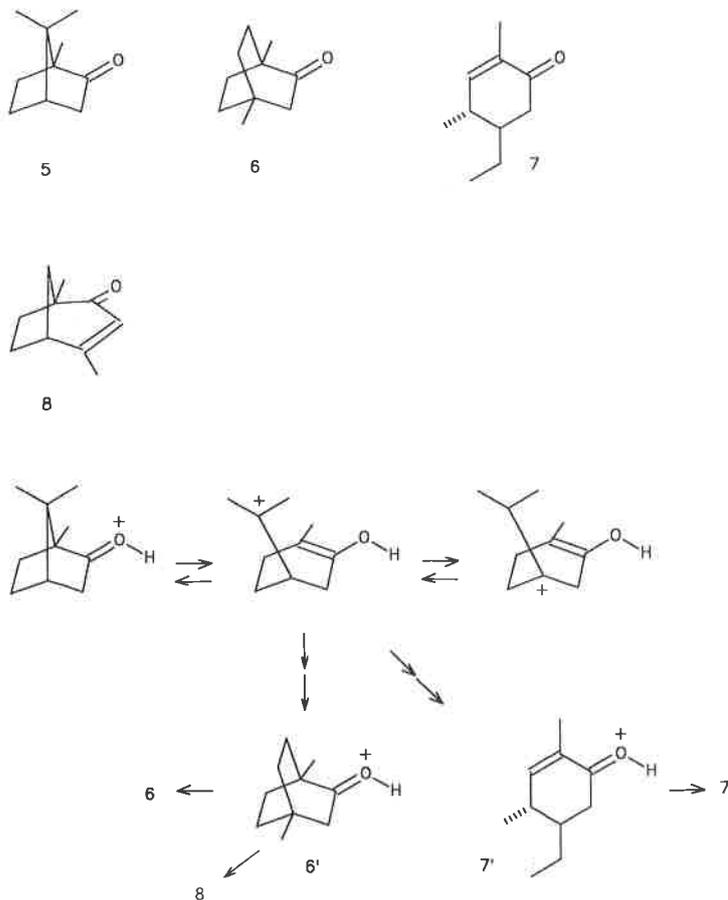


FIGURE 2.

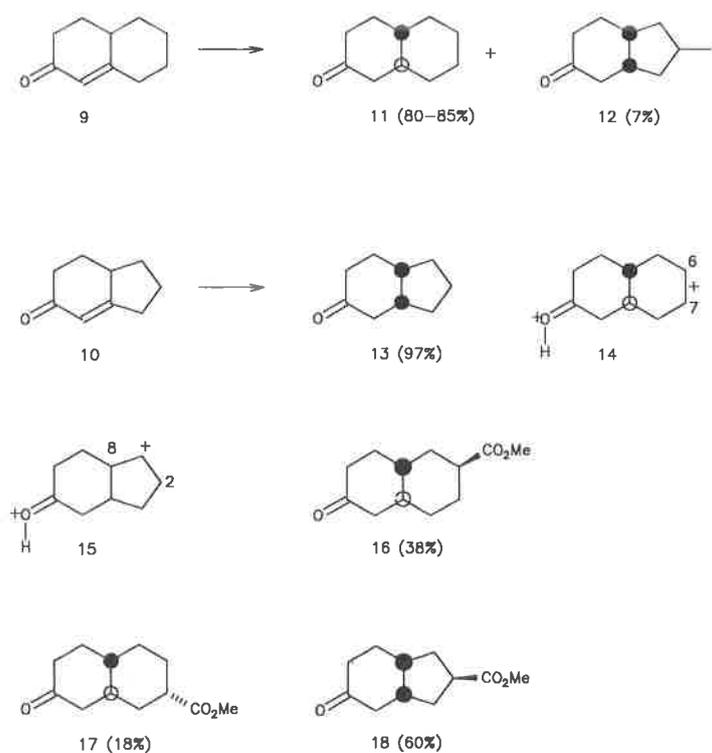


FIGURE 3.

La réaction est très régio- et stéréosélective et se traduit donc par la fonctionnalisation de liaisons non activées ;

- en série décaline, l'ion (figure 3, 14) (charge positive en 6 ou 7) rend compte de la formation des produits réduits et de carbonylation, ces derniers étant uniquement axiaux ;
- en série indane, la carbonylation intervient uniquement en position 2 du côté le moins encombré.

L'absence de produit de piégeage en position 8 résulte du fait que la carbonylation est une réaction réversible, et que la décarbonylation d'un ion tertiaire est rapide, alors que celle d'un ion secondaire est extrêmement lente [14]. Le piégeage des mêmes ions acylium par le benzène conduit aux cétones R-CO-C₆H₅ correspondantes.

La diprotonation d'une cétone α,β-éthylénique permet également de réaliser des isomérisations, éventuellement à longue distance du groupement fonctionnel [15, 16].

En série stéroïde, les énones (figure 4, 19), conduisent au seul composé (figure 4, 20) après 10 minutes à 0 °C dans HF-SbF₅. La RMN montre une diprotonation des cétones (figure 4, 19) pour donner les ions (figure 4, 21) correspondants mais l'isomérisation observée implique une 3^e protonation intervenant sur l'ion hydroxyallyle. La répulsion des charges dans l'ion (figure 4, 22) résultant favorise le déplacement de l'ion carbénium le long du squelette jusqu'à la position 14. Le fait que les énones isomères en 9 et 10 conduisent au même produit (figure 4, 20) thermodynamiquement plus stable implique que la réaction procède par un mécanisme faisant intervenir des oléfines en équilibre dans le milieu avec des ions carbénium. Comme attendu, l'emploi d'un superacide deutérié se traduit par une incorporation multiple de deutérium.

Ces espèces triprotonées ont une durée de vie suffisante pour être piégées dans une réaction de transfert d'hydrogène en utilisant comme donneur le cyclohexane ou le méthylcyclopentane pour conduire avec un rendement de 76 % à la cétone (figure 4, 23).

L'emploi d'un hydrocarbure perdeutéérié montre que la réduction est intervenue pour 25 % en 7, 63 % en 8 et 12 % en 9, c'est-à-

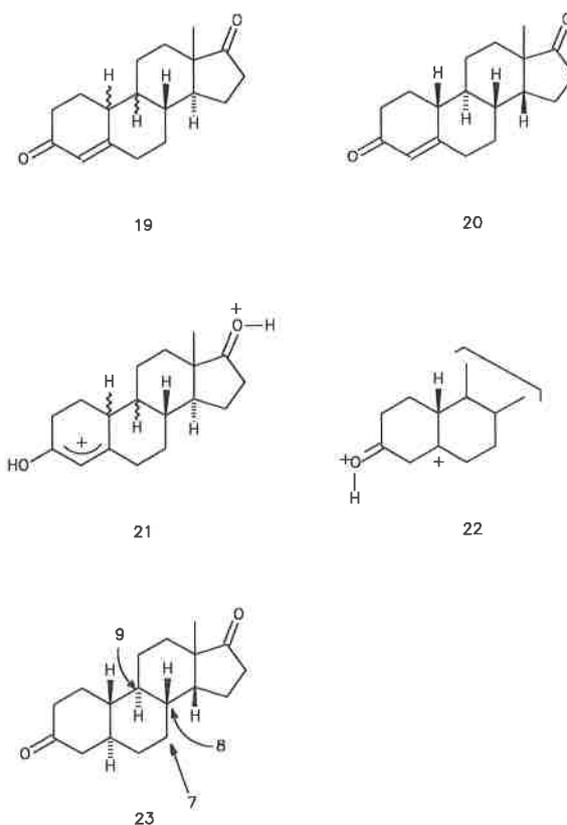


FIGURE 4.

dire sur des positions aussi éloignées que possible des deux carbonyles protonés.

Réactivité des dérivés aromatiques

Les dérivés aromatiques donnent également lieu à des réactions inhabituelles impliquant l'intervention d'espèces mono- ou polyprotonées. Les exemples qui suivent seront limités aux réactions de substitution électrophile effectuées sur des dérivés oxygénés ou azotés.

La protonation des dérivés phénoliques en milieu superacide a fait l'objet de très nombreuses études [17]. Diverses formes protonées sont en équilibre et la RMN montre que la protonation peut intervenir sur l'oxygène (O-protonation) ou sur le cycle (C-protonation), les proportions relatives dépendent de nombreux facteurs (acide, structure du substrat, température). La forme neutre est, de toute manière, très défavorisée à l'équilibre, compte tenu de l'acidité du milieu. En présence d'un électrophile, seules les formes A et O sont susceptibles de réagir, la réaction étant gouvernée par leurs réactivités et leurs concentrations relatives. Dans le cas du phénol, du *méta* et de l'*ortho* crésol et de leurs éthers, la O-protonation est trop défavorisée à l'équilibre : la réaction conduit aux produits "normaux" de substitution en *ortho* ou *para* de la fonction.

Par contre, dans le cas du paracrésol, et plus généralement des *para* alkyl phénols et des 2,6 dialkyl phénols, et de leurs éthers, la forme O-protonée est moins défavorisée à l'équilibre et son intervention conduit aux dérivés *méta* substitués (figure 5, 24), sous l'effet conjugué des substituants du cycle.

On accède ainsi directement avec d'excellents rendements à des dérivés *méta* bromés sous l'action de Br₂ ("Br⁺") [18], à des

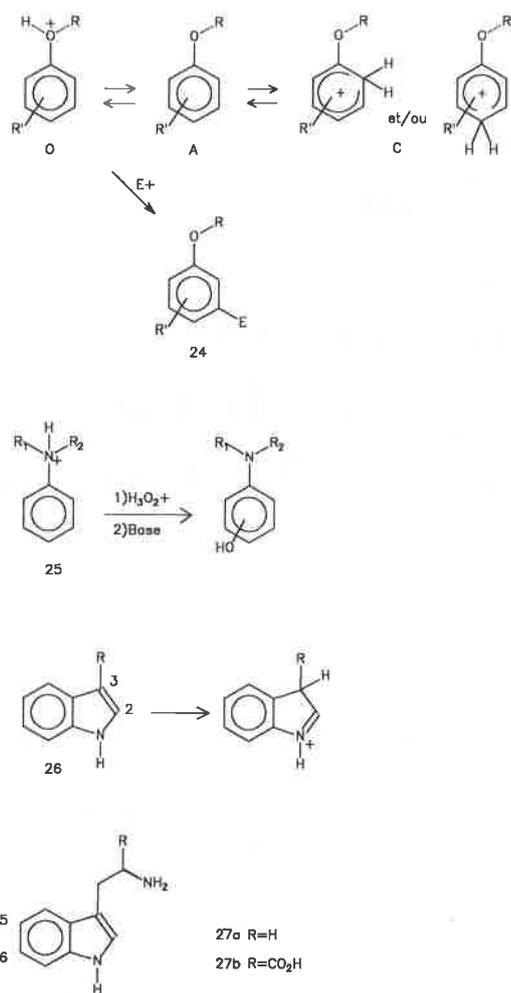


FIGURE 5.

résorcinol sous l'action de H_2O_2 [19] ($\rightarrow \text{H}_3\text{O}_2^+$), à des dérivés *méto* alkylés. Dans les conditions "classiques", la régiosélectivité est différente, l'effet orienteur du groupe oxygéné favorisant la substitution en *ortho* ou *para* de celui-ci.

Les dérivés azotés donnent également lieu à des substitutions inhabituelles. Les anilines, présentes sous forme d'ions anilinium, conduisent sous l'action d'électrophiles E^+ (*vide supra*), aux dérivés de substitution, la proportion d'isomère *méto* étant toujours élevée. La présence d'un second substituant peut favoriser la formation exclusive de celui-ci [20], comme avec la *para* toluidine.

L'action du peroxyde d'hydrogène fournit des aminophénols, le proton se comportant comme un véritable groupe protecteur, évitant toute oxydation ou dégradation du substituant aminé par l'oxydant.

Des réactions analogues peuvent être réalisées sur les indolines, les tétrahydroquinoléines [21] et même sur les indoles (figure 5, 26) [22] que la protonation protège d'une attaque électrophile en position 2 ou 3 qui sont les plus réactives dans les conditions ordinaires. On accède ainsi directement à des analogues hydroxylés

en position 5 (ou 6) de la tryptamine (figure 5, 27a) et du tryptophane (figure 5, 27b) dont les activités biologiques sont multiples.

En conclusion, si la réactivité des composés organiques apparaît modifiée de façon notable en milieu superacide, il faut noter que les processus secondaires sont toujours limités, la poly(protonation) protégeant les substrats des dégradations observées dans les milieux acides classiques.

Références

- [1] Olah G.A., Sarya Prakash G.K., Sommer J., *Superacids*, John Wiley and Sons, New York, 1985.
- [2] Olah G.A., Schlosberg R.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2726.
- [3] Olah G.A., Halpern Y., Shen J., Mo Y.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1251 ; *ibid.*, 1973, 95, 4960.
- [4] Olah G.A., Calin M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 938.
- [5] Ros P., *J. Chem. Phys.*, 1968, 49, 4902 ; Hopkinson A.C., Csizmadia I.G., *Can. J. Chem.*, 1974, 52, 546.
- [6] Brouwer D.M., Van Doorn J.A., *Tetrahedron Letters*, 1969, 1353 ; Brouwer D.M., Hogeveen H., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 211.
- [7] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Patoiseau J.F., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, 1959.
- [8] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Patoiseau J.F., *Tetrahedron*, 1976, 32, 1699.
- [9] Hogeveen H., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1968, 87, 1295.
- [10] Hogeveen H., Gaasbeck C.J., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 858 ; Siskin M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 3641.
- [11] Olah G.A., Olah J.A., *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 3, Part 2, Wiley-Interscience, New York, 1964, pp. 1272 ; Yoneda N., Takahashi Y., Sakai Y., Susuki A., *Chem. Lett.*, 1978, 1151.
- [12] Coustard J.M., Douteau M.H., Jacquesy J.C., Jacquesy R., *Tetrahedron Letters*, 1975, 2029.
- [13] Coustard J.M., Jacquesy J.C., *J. Chem. Research (S)*, 1977, 280, M 3274-96.
- [14] Hogeveen H., Baardman F., Roobeck C.F., *Rec. Trav. Chim.*, Pays-Bas, 1970, 89, 227 ; Hogeveen H., Roobeck C.F., *ibid.*, p. 1121.
- [15] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Joly G., *Tetrahedron Letters*, 1972, 4739.
- [16] Jacquesy J.C., Jacquesy R., Joly G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 2281.
- [17] a) Olah G.A., White A.M., O'Brien D.H., *Chem. Rev.*, 1970, 70, 61 ; b) Olah G.A., Mo Y.K., *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 353 ; c) Larsen J.W., Eckert-Maksic M., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4311 ; d) Childs R.F., Parrington B.D., *Can. J. Chem.*, 1974, 52, 3303.
- [18] Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Makani S., *Nouv. J. Chim.*, 1980, 4, 747.
- [19] a) Olah G.A., Fung A.P., Keumi T., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4305 ; b) Gesson J.P., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1980, 1128 ; c) Gesson J.P., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., *Nouv. J. Chim.*, 1982, 6, 477.
- [20] Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Morellet G., Vidal Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1986, 625-29.
- [21] Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Renoux A., *New J. Chem.*, 1987, 11, 605-609.
- [22] Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Renoux A., *New J. Chem.*, 1987, 11, 611-615.

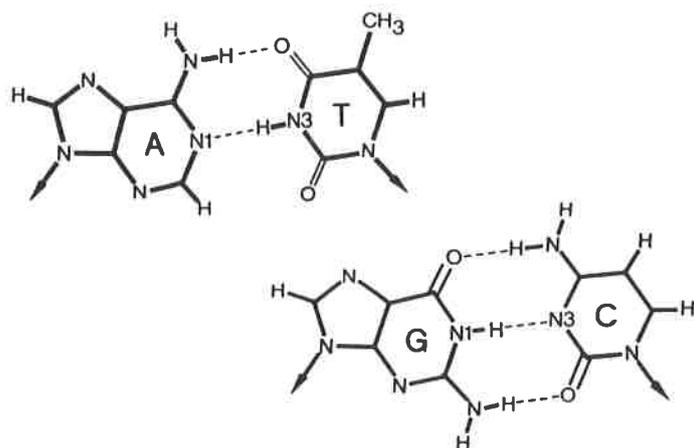
L'échange avec l'eau des protons imino : une sonde du mouvement d'ouverture des paires de bases, et de la structure des acides nucléiques

M. Guéron

La double hélice des acides nucléiques est soumise à des mouvements internes d'amplitudes et de fréquences très différentes. Alors que des fluctuations rapides animent la chaîne ribose-phosphate, l'ouverture des paires de bases, qui nécessite la rupture de liaisons hydrogène, apparaît par comparaison comme une déformation considérable mais rare. La possibilité d'un rôle structural ou fonctionnel du mouvement d'ouverture, ainsi que la mutabilité par attaque chimique dans l'état ouvert, ont été souvent évoquées, et elles ont conduit depuis près de 25 ans, à un nombre considérable d'études expérimentales, fondées pour la plupart sur la différence de réactivité d'un groupement dans la paire de bases fermée et dans l'état ouvert de la paire.

La réaction la plus utilisée est le transfert vers le solvant du proton imino engagé dans une liaison hydrogène inter-bases (*fig. 1*). Ce processus est en général mesuré par le RMN des protons, qui est capable d'identifier les protons échangeables et de mesurer leur vitesse d'échange individuelle. Les études portent sur des acides nucléiques naturels ou synthèses ou synthétiques comportant de quelques paires à quelques dizaines de paires de bases.

Lorsque l'effet d'un catalyseur externe d'échange est suffisant, on peut tirer de la cinétique d'échange, d'une part la vitesse, et d'autre part la constante d'équilibre, du processus d'ouverture de la paire de bases. Dans l'ADN B, les ordres de grandeur en sont respectivement 100 s^{-1} et 10^{-6} . L'ouverture concerne une paire à la fois ; ses caractéristiques dans une structure donnée (B, B', Z...) dépendent de la nature de la paire (A-T ou G-C) ; elles sont peu sensibles à la nature des paires voisines, et la portée des effets de bout est faible.



Mais la valeur de ces paramètres est affectée par la structure de l'acide nucléique, dont elle est par conséquent un indicateur précieux. Nous avons ainsi montré que les séquences répétées de paires A.T. qui courbent l'ADN adoptent une structure particulière en solution, et nous avons déterminé les conditions de sa formation, qui s'avère être coopérative. Nous avons aussi étudié la forme Z (en hélice gauche) de l'ADN. Pour les complexes d'ADN avec des agents anti-tumoraux, les méthodes cinétiques donnent des renseignements complémentaires de ceux que l'on peut obtenir par les méthodes de RMN structurale.

Ces résultats reposent sur une compréhension suffisante des processus d'échange, qui n'a été acquise que récemment, lorsqu'on a démontré expérimentalement l'existence d'un catalyseur d'échange au sein de l'acide nucléique et que l'on a pris en compte ses effets. Le modèle proposé met en jeu le transfert du proton dans l'état ouvert à travers une molécule d'eau vers le groupe accepteur de la liaison hydrogène. Il est compatible quantitativement avec les vitesses d'échange observées. Il impose des restrictions à la structure de l'état ouvert, encore inconnue. Le modèle explique aussi les propriétés, découvertes ultérieurement, de l'échange dans d'autres formes d'associations : paires Hoogsteen au sein de doubles ou de triples hélices (structure H), ou encore paires C.C⁺.

A pH acide apparaît un mécanisme de catalyse d'échange des protons imino de la guanosine encore incompris. Il se manifeste dans tous les cas examinés jusqu'ici et pourrait mettre en œuvre une structure minoritaire.

Références

- Guéron M., Kochoyan M., Leroy J.-L., *Nature* (London), **1987**, 328, 89-92.
Guéron M., Charretier E., Hagerhorst J., Kochoyan M., Leroy J.-L., Moraillon A., in "Biological Structure, Dynamics, Interactions & Expression", Proceedings of the Sixth Conversation in Biomolecular Stereodynamics, Vol. 2 (R.H. Sarma et M.H. Sarma, Eds.), Adenine Press, N.Y., **1989**.
Leroy J.L., *Regard sur la Biochimie*, **1990**, 5, 57-65.

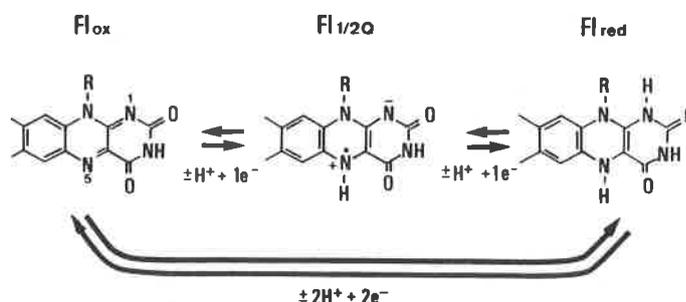
La base catalytique d'une lactate déshydrogénase à flavine : sur l'origine possible du déplacement extrême de son pK

Florence Lederer

Un certain nombre de chaînes latérales d'acides aminés portent des groupements ionisables. Lorsque ces acides aminés sont inclus dans une protéine native, il n'est pas rare de constater que leur pK est modifié par rapport à celui de l'acide aminé libre. L'exemple le plus fréquemment cité en est celui de la lysine du site actif de la décarboxylase acétoacétique, dont le pK - de 5,9 - est abaissé de 4 unités de pH par rapport à celui de l'acide aminé libre [1]. Les modifications de pK peuvent aussi affecter des résidus situés ailleurs qu'au site actif. C'est bien évidemment le repliement de la chaîne peptidique qui, en induisant des microenvironnements différents de celui imposé par le solvant, est responsable des variations observées ; mais même la connaissance de la structure cristallographique d'une protéine ne permet pas toujours de comprendre les facteurs qui entrent en jeu dans les phénomènes observés. Les méthodes les plus courantes pour évaluer le pK de chaînes latérales consistent à étudier, en fonction du pH, les variations de la cinétique enzymatique, de la cinétique de marquages chimiques, les modifications spectrales du chromophore tyrosine ou le déplacement chimique de signaux de l'histidine en RMN (proton, ^{15}N , ^{13}C).

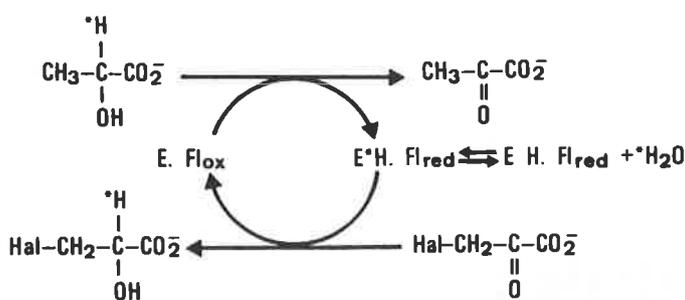
Le travail des dernières années dans mon laboratoire a permis de mettre en évidence le cas spectaculaire de l'histidine 373 du flavocytochrome b_2 (ou L-lactate déshydrogénase) dont le pK apparent se situe autour de 15 dans l'enzyme réduit, soit environ 8 unités de pH plus haut qu'une histidine normale. La méthode utilisée pour déterminer ce pK est fondée sur la mesure de la vitesse d'échange d'un atome de tritium entre l'enzyme et le solvant. La connaissance de la structure tridimensionnelle de l'enzyme nous permet de formuler des hypothèses raisonnables sur l'origine de ce déplacement de pK.

Le flavocytochrome b_2 de levure possède deux cofacteurs : une flavine (FMN) et un hème de type b. La flavine oxyde le lactate en pyruvate dans une réaction impliquant le transfert de deux équivalents réducteurs. Ceux-ci sont cédés un à un lors d'une réaction intramoléculaire à l'hème b_2 qui les transmet à son tour à un accepteur externe monoélectronique (le cytochrome c dans la cellule, le ferricyanure par exemple dans le tube à essais). Les flavines sont capables d'une chimie rédox à la fois biélectronique et monoélectronique :



On pouvait donc a priori envisager plusieurs mécanismes, homolytiques et hétérolytiques, pour l'oxydation d' α -hydroxyacides par le flavocytochrome b_2 et d'autres enzymes apparentées. De nombreuses études, chez nous et dans d'autres laboratoires, ont permis de définir la séquence d'étapes suivante : l'enzyme arrache le proton en α du carboxylate, puis le carbanion ainsi formé cède ses électrons à la flavine [2,3]. La nature de cette deuxième étape reste encore sujette à controverse, par contre un consensus existe sur la formation intermédiaire d'un carbanion au cours du cycle catalytique.

Nous avons pu apporter des arguments décisifs qui excluent un transfert d'hydrure ou une rupture homolytique de la liaison $\text{C}_\alpha\text{-H}$ grâce à l'étude d'une réaction non physiologique catalysée par le flavocytochrome b_2 . En absence d'accepteur monoélectronique, l'enzyme mélangé avec un hydroxyacide et un cétoacide effectue une réaction de transhydrogénation entre les deux substrats [4]. Si, de plus, on met en présence du [2- ^3H]lactate et, par exemple, du fluoropyruvate, on observe la formation de [2- ^3H]fluorolactate ainsi que d'eau tritiée. Si l'enzyme peut ainsi catalyser une réaction de transfert intermoléculaire d'hydrogène, c'est que le proton α du substrat, une fois arraché par l'enzyme, ne s'échange que lentement avec le solvant. Divers éléments nous ont conduits à postuler que l'échange n'a lieu que lorsque le site actif de l'enzyme réduit est libre, c'est-à-dire après dissociation du pyruvate et avant fixation du fluoropyruvate. Une étude du taux de transfert de tritium au fluoropyruvate en fonc-



tion de la concentration initiale en fluoropyruvate nous a permis de construire un graphique reliant l'inverse du taux de transfert à l'inverse de la concentration en fluoropyruvate. Une équation cinétique dérivée du schéma réactionnel montre que la pente de cette droite est proportionnelle à la vitesse d'échange du tritium avec le solvant. Connaissant l'effet isotopique sur la réaction, nous avons pu calculer une vitesse d'échange du proton avec le solvant de l'ordre de $100 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Sachant que les expériences sont effectuées en tampon phosphate 100 mM , $\text{pH } 7$, on peut calculer grâce à l'équation de Eigen [5] un pK de 15 pour l'ionisation de la liaison Enzyme-X- H_α [3].

Les pK normaux des chaînes latérales envisageables comme base catalytique étant situés entre 3 et 10, et le pK probable du N 5 du noyau isoalloxazine (sommet par où entrent les équivalents réducteurs) étant compris entre 20 et 25 (6,7), un pK de 15 pose un problème d'attribution. Il aurait pu résulter d'une élévation de pK de la base catalytique dans l'enzyme réduit par rapport à l'enzyme oxydé. Ou alors il aurait pu appartenir à la flavine réduite, dont le pK aurait été abaissé par rapport à celui de la flavine libre. Ceci supposerait que la base catalytique serait capable de transférer le proton du substrat au sommet N 5 de la flavine, hypothèse qui ne pouvait être écartée a priori.

La structure tridimensionnelle du flavocytochrome b_2 [8,9] nous a apporté l'image du site actif, la connaissance de la nature des chaînes latérales qui participent à la catalyse ainsi que le mode de fixation d'un ligand, le pyruvate. A partir de ces données, un rôle a été attribué à divers acides aminés dans la fixation du substrat et dans la catalyse d'une réaction par carbanion, rôle qui est étayé par des expériences de modélisation sur un appareil de graphisme moléculaire [10,11].

La structure indique ainsi clairement que :

1. la base chargée d'arracher le proton α du substrat est l'imidazole de l'histidine 373 ;
2. il n'y a pas de liaison hydrogène possible entre l'histidine 373 et le sommet N 5 flavinique, donc aucun transfert de proton ne peut se produire entre les deux groupes.

On est donc obligé de conclure que le pK de 15 appartient à l'histidine 373 de l'enzyme réduite.

Un examen minutieux de la structure cristallographique suggère deux hypothèses pour expliquer l'élévation du pK de l'histidine dans l'enzyme réduite [11]. Tout d'abord la configuration particulière d'un réseau de molécules d'eau fixes présentes dans le cristal au site actif réduit suggère que, même pour l'enzyme en solution, certaines de ces molécules pourraient rester attachées par des liaisons hydrogène à des résidus critiques du site actif, en particulier l'histidine 373. Ainsi pourrait se produire une dissipation partielle du potentiel électrostatique de l'ion imidazolium, et surtout l'approche des ions du solvant responsables de l'échange de proton ne pourrait se faire normalement ; en d'autres termes, la composition du solvant au voisinage immédiat de l'histidine 373 ne serait pas la même que celle de la solution globale. La deuxième hypothèse, qui n'exclut pas la première, est celle d'une interaction électrostatique entre le noyau de l'imidazolium et le noyau isoalloxazine de la flavine réduite, dont on sait que le sommet N 1 est anionique dans le flavocytochrome b_2 . En effet, les plans des deux systèmes aromatiques sont presque parallèles et quasiment en contact de Van der Waals, quoique légèrement décalés. La distance entre les deux azotes de l'ion imidazolium et le N 1 anionique de la flavine est de 3.5 \AA . Certains éléments de la structure tridimensionnelle, combinés aux caractéristiques cinétiques de la réaction, suggèrent même que le sommet N 5 de la flavine réduite pourrait rester anionique en cours de catalyse, ce qui fournirait un autre exemple de pK fortement déplacé au site actif du flavocytochrome b_2 [11].

Références

- [1] Schmidt D.E., Westheimer F.H., *Biochemistry*, **1971**, *10*, 1249-1253.
- [2] Ghisla S. in *Flavins and Flavoproteins* (Massey V., Williams C.H., eds), Elsevier, Amsterdam, **1982**, p. 133-142.
- [3] Urban P., Lederer F., *J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, 11115-11122.
- [4] Urban P., Alliel P.M., Lederer F., *Eur. J. Biochem.*, **1983**, *134*, 275-281.
- [5] Eigen M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 1-19.
- [6] Venkataram U.V., Bruice T.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5703-5709.
- [7] Massey V., Ghisla S., in *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes* (Müller F., ed), Vol. 2, CRC Press, in press, **1991**.
- [8] Mathews F.S., Xia Z.x., in *Flavins and Flavoproteins* (Edmondson, D. and McCormick, D.B., eds) Walter de Gruyter, Berlin, **1987**, p. 123-132.
- [9] Xia Z.x., Mathews F.S., *J. Mol. Biol.*, **1990**, *212*, 837-863.
- [10] Lederer F., Mathews F.S., in *Flavins and Flavoproteins* (Edmondson D. and McCormick D.B., eds) Walter de Gruyter, Berlin, **1987**, p. 133-142.
- [11] Lederer F., in *Flavins and Flavoproteins* (Curti B., Ronchi S., Zanetti G., eds), Walter de Gruyter, Berlin, in press, **1991**.

M.A. Schwaller ¹
 J. Aubard ¹
 F. Sureau ²
 G. Dodin ¹
 M.F. Ruasse ¹
 R. Leverge ³
 M.F. Poupon ⁴
 F. Moreau ⁵

Transferts de protons impliqués dans l'accumulation intracellulaire de molécules antitumorales

L'ellipticine est choisie comme modèle d'étude des transferts de protons impliqués dans l'accumulation intracellulaire d'un certain nombre de molécules antitumorales. In vitro, son pK de protonation apparent est profondément affecté lors de son interaction avec divers milieux hydrophobes organisés tels que l'ADN et les membranes. In vivo, les accumulations intracellulaires et intramitochondriales de l'ellipticine sont principalement contrôlées par les différences de potentiel transmembranaire et les pH locaux. Ce mécanisme d'accumulation électrochimique peut être modulé grâce à l'emploi de vecteurs anioniques hydrophobes.

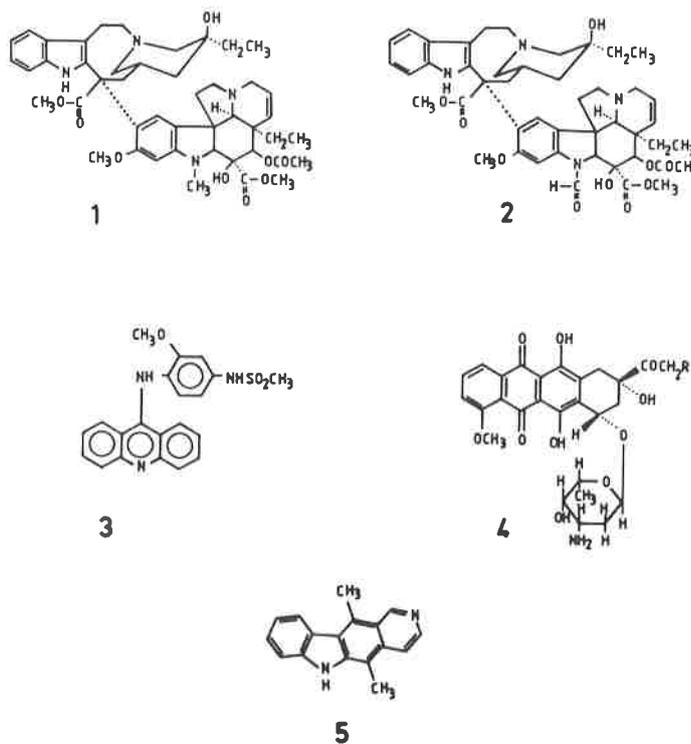
Introduction

Un certain nombre de molécules antitumorales (figure 1), telles que la vinblastine ou la vincristine, les anthracyclines (daunomycine et adriamycine), les acridines (amsacrine) ou les elliptiques, présentent un atome d'azote faiblement basique dont le pK de protonation est compris entre 7 et 8,5.

Dans les milieux biologiques, dont le pH est voisin de la neutralité, ces molécules peuvent, a priori, exister, en équilibre, sous deux formes, neutre et protonée. L'équilibre de protonation est cependant susceptible d'être déplacé lorsque ces molécules interagissent avec les macromolécules biologiques [1], lors de leurs passages transmembranaires ou lors de leurs accumulations dans des compartiments présentant un pH local spécifique. Nous présentons ici quelques travaux relatifs aux changements d'états de protonation de ces molécules mis en jeu lors de leurs interactions avec les systèmes biologiques.

L'ellipticine a été choisie comme modèle pour deux raisons. D'une part, la valeur de son pK de protonation, 7,4, est idéale et, d'autre part, son azote protonable étant intracyclique, ses deux états de protonation présentent des propriétés spectrales caractéristiques autorisant une détermination spectroscopique directe de son état de protonation "in vivo".

FIGURE 1. - Vinblastine (1), Vincristine (2), Amsacrine (3), Daunomycine (4, R = H), Adriamycine (4, R = OH), Ellipticine (5).



¹ Institut de Topologie et Dynamique des Systèmes, université Paris 7, CNRS URA 34, 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris.

² Laboratoire de physique et chimie biomoléculaire, CNRS URA 198, Institut Curie, 11, rue P. et M. Curie, 75005 Paris.

³ Laboratoire de pharmacie galénique de biopharmacie, université de Rennes I, UER du médicament, 2, avenue du Pr Léon Bernard, 35033 Rennes Cedex.

⁴ Laboratoire de biologie des métastases, CNRS UPR6, Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, Boîte Postale 8, 94800 Villejuif.

⁵ Laboratoire de physiologie végétale, université Paris 6, CNRS URA 1180, 12, rue Cuvier, 75005 Paris.

I. Les modèles *in vitro*

I-1. Pouvoir dissociant et pK intrinsèque

La forme neutre de l'ellipticine absorbe à 290 nm et fluoresce dans le bleu à 430 nm alors que la forme protonée présente une bande d'absorption à 310 nm et une bande d'émission dans le vert à 520 nm (figure 2). L'étude de la variation du spectre d'absorption ou d'émission de l'ellipticine avec le pH, en solution aqueuse, permet la détermination de son pK de protonation intrinsèque (pKi) qui est égal à 7,4 (figure 2 A et B).

Lorsque l'ellipticine est liée à des milieux hydrophobes neutres comme les micelles de triton ou les liposomes de dimirystoylphosphatidyl choline (DMPC), son pK intrinsèque est de l'ordre de 6 (tableau I). Cet abaissement de pK résulte du faible pouvoir dissociant de ces milieux par rapport à l'eau [2]. Il est ainsi possible de reproduire le même abaissement apparent de pK de l'ellipticine en solution dans les mélanges dioxanne/eau.

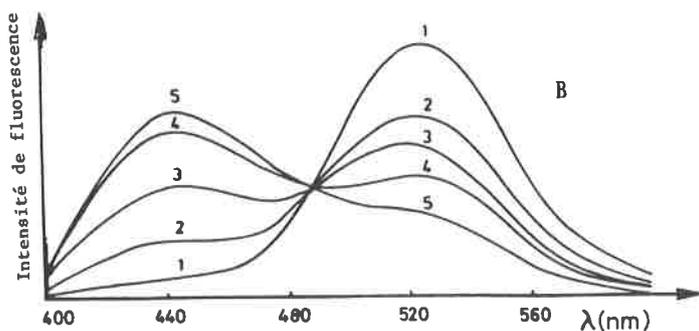
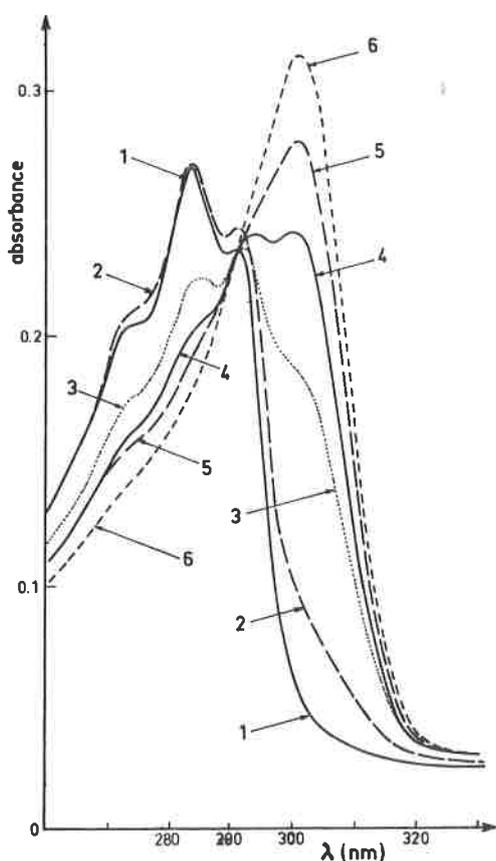


FIGURE 2. - (A) Variation du spectre d'absorption d'une solution aqueuse d'ellipticine (3 μM) avec le pH : (1) pH 9, (2) pH 8, (3) pH 7,42, (4) pH 7, (5) pH 6, (6) pH 5. (B) Variation du spectre d'émission d'une solution aqueuse d'ellipticine (1 μM) avec le pH : (1) pH 6, (2) pH 7,4, (3) pH 8, (4) pH 11,2, (5) pH 12,2.

TABLEAU I. - pK apparent de l'ellipticine fixée à différentes macromolécules.

| | Charge | pK apparent |
|------------------|--------|-------------|
| Micelles SDS | - | 9,4 |
| Liposomes DMPG | - | 9,2 |
| ADN | - | 9,1 |
| H ₂ O | 0 | 7,4 |
| Micelles triton | 0 | 6,1 |
| Liposomes DMPG | 0 | 6,2 |
| Micelles DTAB | + | 5 |
| Micelles CTAB | + | 4,9 |

I-2. Effet électrostatique et pK apparent

Dans les milieux hydrophobes cationiques, tels que les micelles de bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) ou les liposomes de DOTMA, le pK apparent de l'ellipticine est de l'ordre de 4,5-5 (tableau I).

Au contraire, lorsque la molécule d'ellipticine est intercalée dans des milieux anioniques tels que l'ADN, les micelles de SDS ou les liposomes de dimirystoylphosphatidylglycérol (DMPG), son pK apparent est fortement augmenté, atteignant des valeurs de l'ordre de 9 (tableau I).

Au niveau des milieux chargés, ces pKs apparents varient linéairement en fonction de la concentration du milieu en contre-ion [1], ce qui implique un effet électrostatique.

En effet, l'activité en ion hydrogène à l'interface varie avec le potentiel électrique interfacial selon la loi de Boltzmann :

$$(H^+)_{interface} = (H^+)_{solution} e^{-F\psi/RT}$$

dans laquelle F est la constante de Faraday, ψ le potentiel interfacial, R la constante des gaz parfaits et T la température absolue. Cette modification interfaciale de l'activité en ion hydrogène implique une variation du pK apparent selon :

$$pK_{apparent} - pK_{intrinsèque} = -F\psi/2,3 RT$$

II. Etude directe "in vivo" au niveau cellulaire

Les études de modélisation *in vitro* ont été poursuivies par des travaux sur l'état de protonation de l'ellipticine *in vivo*, c'est-à-dire à l'échelle des différents compartiments d'une cellule vivante isolée. Ces études ont été entreprises grâce à la technique récente de microspectrofluorimétrie *in vivo* [3,4] qui permet la détermination du spectre de fluorescence des molécules contenues dans un microvolume cellulaire (figure 3). Cette technique présente un certain nombre d'avantages. Il s'agit d'une méthode directe (ce qui évite une éventuelle redistribution entre les différents compartiments cellulaires), non destructive (des temps d'irradiation lumineuse très brefs permettent d'opérer dans des conditions subléthales) et extrêmement sensible (jusqu'à des concentrations de l'ordre du nanomolaire dans le cas de l'ellipticine).

Lorsque l'analyse porte sur le noyau cellulaire (figure 4), le spectre d'émission ne comporte que la bande verte à 530 nm qui caractérise la forme protonée, intercalée dans l'ADN. Ce résultat est conforme à la valeur élevée du pK apparent obtenue *in vitro* en présence d'ADN (tableau I).

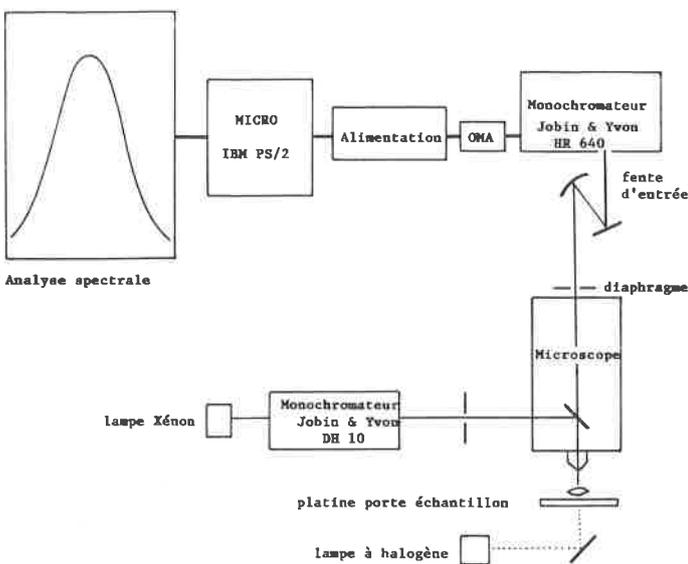


FIGURE 3. - Représentation schématique d'une installation de microspectrofluorimétrie.

III. Etude au niveau subcellulaire, les mitochondries

L'ellipticine [5], les anthracyclines [6] et les acridines [7] s'accumulent au niveau mitochondrial vis-à-vis duquel elles présentent une certaine toxicité. Ces observations nous ont conduits à étudier plus en détail le mécanisme d'accumulation de l'ellipticine dans les mitochondries.

Ces organites, spécialisés dans la production énergétique de la cellule, présentent une double membrane (figure 5). La membrane externe joue un rôle essentiellement structural alors que la membrane interne présente un rôle métabolique fondamental, car elle renferme les protéines de la chaîne respiratoire. L'énergie libérée lors de l'oxydation des substrats réduits par la chaîne respiratoire est utilisée pour la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) par une autre enzyme, l'ATP synthétase. Le couplage entre la libération d'énergie (oxydation des substrats réduits par la chaîne respiratoire) et la mise en réserve de cette énergie (synthèse d'ATP) a longtemps été l'objet de controverses jusqu'à ce que l'hypothèse du couplage chimio-osmotique, défendue par Mitchell, finisse par s'imposer [8]. Selon la théorie de Mitchell, le couplage est lié à l'existence d'un gradient électrochimique entre la face interne et la face externe de la membrane mitochondriale. Ce gradient électrochimique résulte d'une différence de potentiel transmembranaire (c'est-à-dire une différence de distribution de charges électriques, orientées négativement vers l'intérieur) et d'une différence de pH (l'intérieur étant plus alcalin que l'extérieur). Lorsque les mitochondries sont fonctionnelles, le gradient électrochimique global (environ 220 mV) se répartit en une différence de potentiel (environ 160 mV) et une différence de pH (1,2 unité pH, soit environ 60 mV).

La figure 6 représente l'évolution du spectre d'émission de l'ellipticine fixée à des mitochondries entre l'état de repos et l'état énergisé (l'état énergisé étant obtenu par l'addition d'un substrat réduit, le succinate). Lors du démarrage de l'activité mitochondriale, la proportion de forme neutre augmente au détriment de

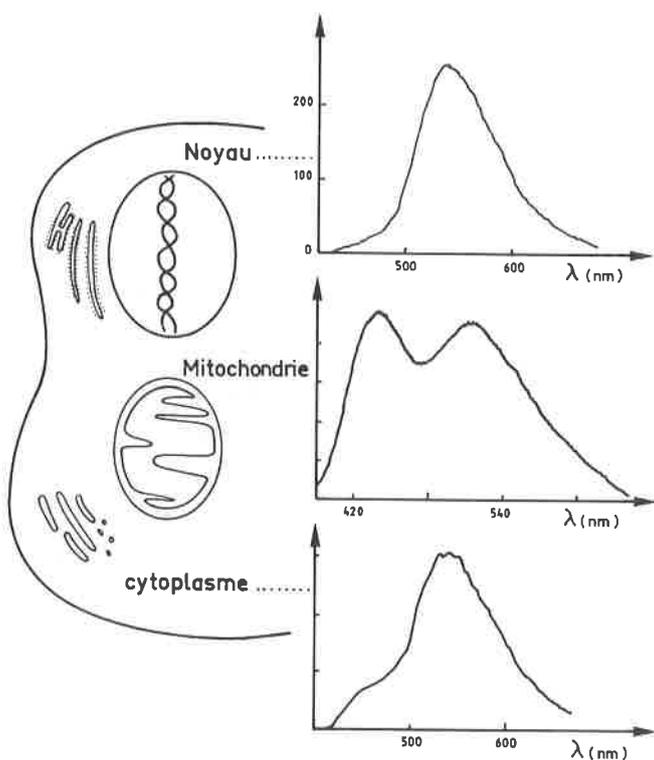


FIGURE 4. - Représentation simplifiée de l'architecture mitochondriale et du gradient électrochimique de la membrane interne.

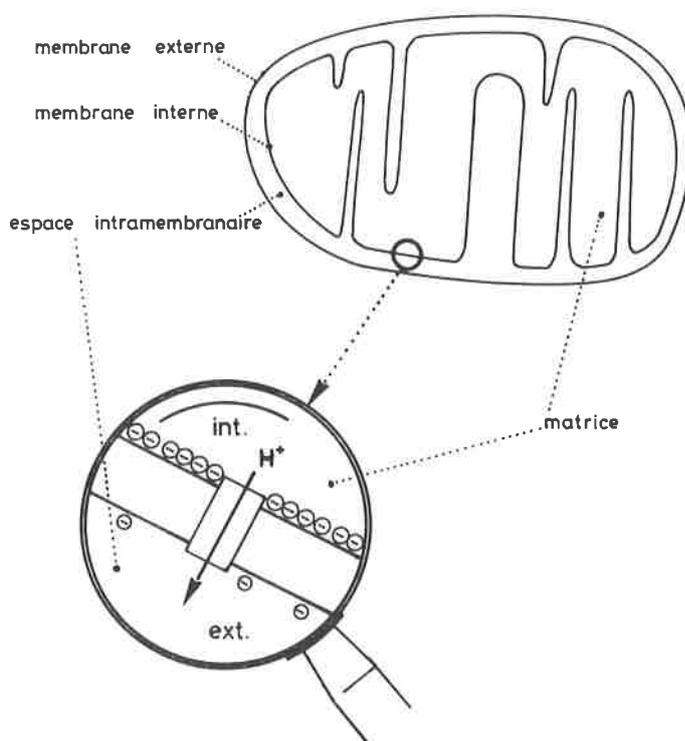


FIGURE 5. - Spectres d'émission de l'ellipticine (0,1 μ M) obtenus lors de l'analyse de trois compartiments intracellulaires d'une cellule leucémique humaine K562.

Au niveau du cytoplasme, le spectre s'enrichit d'un épaulement centré à 430 nm qui correspond à la fraction neutre de l'ellipticine libre dans le cytoplasme (pK de l'ordre de 7).

Lorsque l'analyse porte sur certains organites cytoplasmiques, tels que les mitochondries, la proportion de forme neutre devient nettement plus importante, ce qui suggère que l'ellipticine s'accumule principalement sous forme neutre dans ces organites.

la forme protonée. Le pH analytique étant maintenu rigoureusement constant grâce au tampon présent dans la suspension, l'ellipticine détecte la variation de pH du compartiment intramitochondrial. Lorsque l'on ajoute un agent découplant, c'est-à-dire un transporteur de protons susceptible d'équilibrer les pH intra et extra mitochondriaux, un retour aux conditions initiales est observé (figure 6). L'évaluation des rapports d'intensité de fluorescence à 430 et 530 nm, avant et après énergisation, permet d'estimer une variation de pH de 1,2 unité pH, en parfait accord avec les prévisions de la théorie du couplage chimio-osmotique.

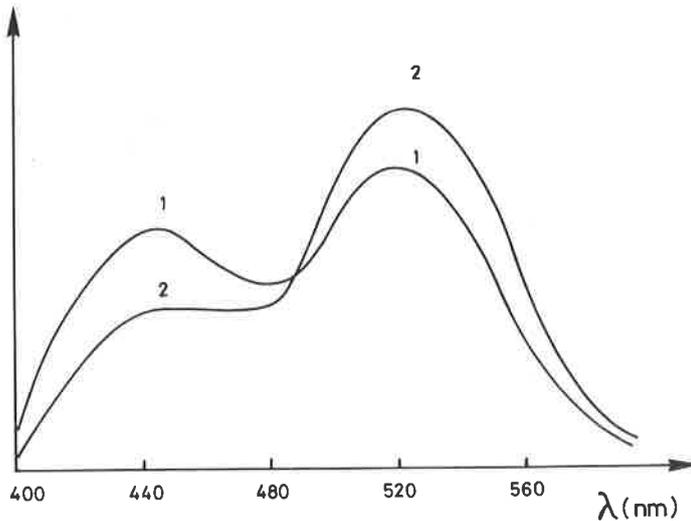


FIGURE 6. - Spectre d'émission de fluorescence de l'ellipticine (0,5 μM) en présence d'une suspension de mitochondries de foie de rat purifiées (0,1 mg/ml). Les états énergisés (1) et découpés (2) sont successivement obtenus par addition de succinate puis de valinomycine.

IV. Modèle électrochimique d'accumulation

IV-1. Accumulation intramitochondriale

Les résultats obtenus ci-dessus suggèrent que l'ellipticine se comporte comme une sonde de pH spécifique du compartiment mitochondrial interne, ce qui implique une accumulation de la molécule du côté interne de la membrane.

Cette accumulation est liée à la seconde composante du gradient électrochimique, la différence de potentiel transmembranaire. En effet, lorsque l'on annule la différence de potentiel (ddp) transmembranaire par addition d'un agent ionophore tel que la valinomycine (ionophore sélectif des ions K⁺), l'ellipticine perd ses propriétés d'accumulation intramitochondriale et, du même coup, ses propriétés de sonde spécifique du pH interne. L'accumulation apparaît ainsi contrôlée par la ddp transmembranaire de la membrane interne. En effet, la ddp transmembranaire crée, du fait de la très faible épaisseur de la membrane, un champ électrique local de l'ordre de 400 000 volts par cm qui entraîne une électrophorèse de la forme protonée (cationique) vers l'intérieur.

Au niveau de la membrane mitochondriale interne, l'ellipticine est soumise à deux équilibres.

- Le premier équilibre, chimique, correspond à l'équilibre de protonation au niveau de la membrane interne où le pK apparent

de l'ellipticine est égal à 7,2 :



$$pK = pH + \text{Log} \frac{(E)}{(EH^+)}$$

- Le second équilibre, physique, correspond à l'accumulation matricielle qui ne s'applique qu'à l'espèce protonée et est régi par la loi de Nernst :



$$(EH^+) \text{ int.} / (EH^+) \text{ ext.} = 10^{-\Delta\psi/nRT}$$

Si l'on admet que le facteur d'accumulation de l'espèce protonée est compris entre 10³ et 10⁴ (nRT = 59, Δψ compris entre 160 et 220 mV), l'équilibre de protonation se trouve déplacé d'un facteur équivalent, ce qui correspond à une élévation du pK apparent de l'ordre de trois à quatre unités.

Ainsi, en présence de membranes énergisées, l'équilibre de protonation est très fortement déplacé en faveur de l'espèce protonée qui, dans ces conditions, peut être considérée comme la forme de transport de l'ellipticine (figure 7).

Au niveau de la matrice, le pH étant plus alcalin d'environ 1,2 unité pH, l'équilibre de protonation est à nouveau déplacé en faveur de la forme neutre, qui peut ainsi être considérée comme la forme de stockage intramitochondriale (figure 7).

Si l'on effectue le bilan des protons mis en jeu dans ce mécanisme (figure 7), on s'aperçoit que l'ellipticine a transporté un proton de l'extérieur vers l'intérieur. Ainsi, ce mécanisme permet d'expliquer l'activité découplante de l'ellipticine [5].

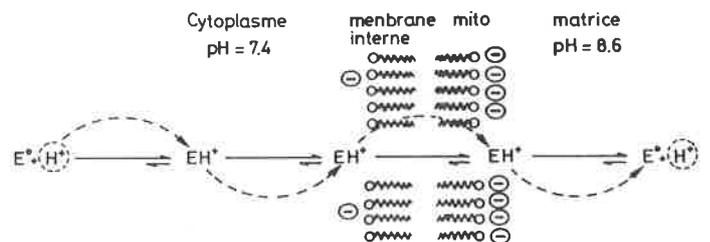


FIGURE 7. - Représentation schématique de l'accumulation électrophorétique au niveau de la membrane mitochondriale interne.

V-2. Accumulation intracellulaire

La membrane plasmique des cellules eucaryotes présente elle-même une ddp transmembranaire de l'ordre de 50 à 100 mV orientée négativement vers l'intérieur. Afin de tester l'éventuelle participation de cette ddp dans le processus d'accumulation intracellulaire, nous avons comparé les concentrations d'ellipticine dans le cytoplasme, avant et après dissipation du potentiel de la membrane plasmique. Lorsque la ddp transmembranaire de la membrane cellulaire est annulée, le taux d'accumulation intracellulaire de l'ellipticine est très diminué. Ainsi, l'accumulation intracellulaire apparaît être également contrôlée par un mécanisme électrochimique lié à la ddp transmembranaire de la membrane cellulaire (figure 8).

répartition intracellulaire est déplacée de la mitochondrie vers le compartiment nucléaire (figure 8).

Conclusion et perspectives

L'étude des états de protonation de l'ellipticine est considérablement facilitée par le fait que les deux formes de la molécule présentent des caractéristiques spectrales spécifiques. La molécule subit de multiples transferts de protons lors de son parcours intracellulaire. La connaissance de l'état de protonation de la molécule à l'intérieur des différents compartiments de la cellule permet de proposer un mécanisme électrochimique d'accumulation rendant compte de son activité découplante. Des transferts de protons assez similaires sont probablement mis en jeu lors de l'accumulation intracellulaire de nombreuses molécules d'intérêt pharmacologique présentant des propriétés basiques faibles, tels que les alcaloïdes.

Références

- [1] Dodin G., Pantigny J., Aubard J., Schwaller M.A., *Anti-Cancer Drug Design*, **1990**, 5, 129-134.
- [2] Fernandez M.S., Fromherz P., *J. Phys. Chem.*, **1977**, 18, 1755-1763.
- [3] Gigli M., Doglia S.M., Millot J.M., Valentini L., Manfait M., *Biochem. Biophys. Acta*, **1988**, 950, 13-20.
- [4] Sureau F., Chinsky L., Duquesne, Laigle A., Turpin P.-Y., Amirand C., Ballini J.P., Vigny P., *Eur. J. Biophys.*, **1990**, 18, 301-307.
- [5] Dupont J., Dodin G., Schwaller M.A., *Plant Science*, **1987**, 54, 109-115.
- [6] Porumb H., Petrescu I., *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **1986**, 48, 103-128.
- [7] Baguley B.C., Ferguson L., *Biochem. Pharmacol.*, **1986**, 35, 4581-4584.
- [8] Nicols D.G., "Bioenergetics, an introduction to the chemi-osmotic theory", Academic Press, London, **1982**.
- [9] Un groupement d'équipes de recherches sur la réversion de la résistance aux médicaments anticancéreux vient d'être créé à l'initiative du département Chimie du CNRS.
- [10] Bradeley G., Juranka P.F., Ling V., *Biochem. Biophys. Acta*, **1988**, 948, 87-128.
- [11] Couvreur P., Roblot-Treupel L., Poupon M.F., Brasseur F., Puisieux F., *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1990**, 5, 209-230.

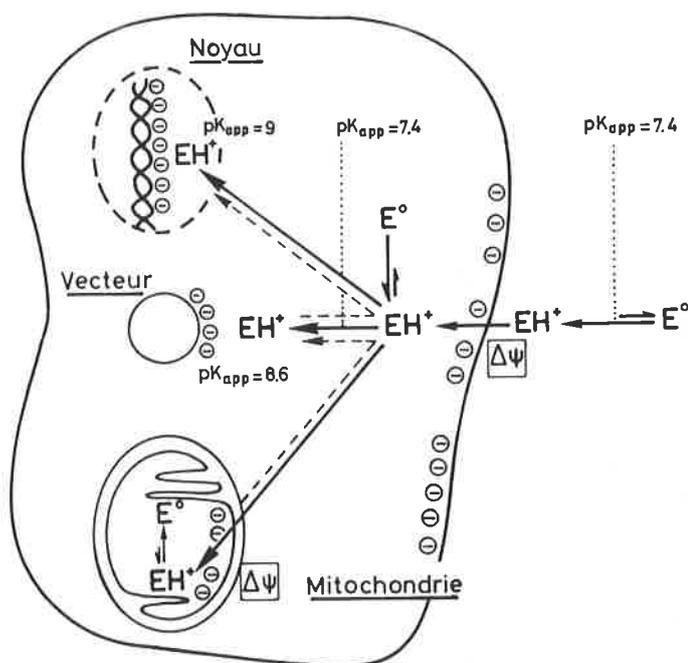
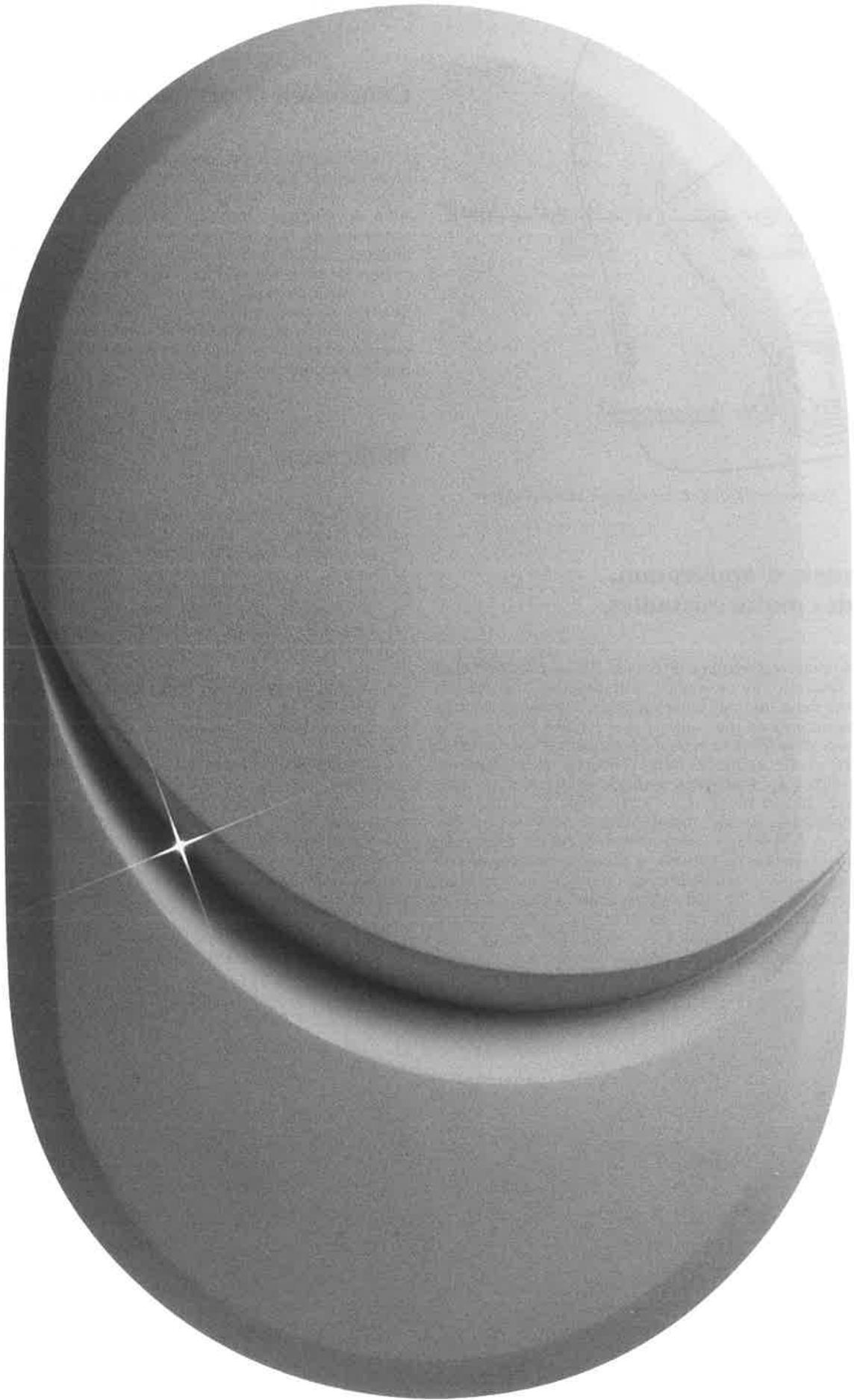


FIGURE 8. - Schéma général d'accumulation intracellulaire.

V. Exemple d'application, les cellules multirésistantes

Nous nous sommes récemment intéressés [9] au cas particulier des cellules résistant aux molécules antitumorales. Ces cellules présentent une diminution de leurs capacités d'accumulation des molécules antitumorales par rapport aux cellules sensibles [9]. L'une des voies utilisées pour tenter d'augmenter l'accumulation intracellulaire et de retrouver ainsi l'activité thérapeutique, consiste à coupler les molécules antitumorales à des vecteurs nanosphériques polycarboxyliques [9,10]. Nous avons pu montrer que l'ellipticine se fixe aux nanosphères sous forme protonnée ($pK_{app} = 8,5$) selon le rapport de 1 molécule fixée pour 2 carboxylates. Dans ces conditions, la charge cationique de l'ellipticine protonnée est neutralisée et la rétention intracellulaire devient indépendante des ddp transmembranaires, tant au niveau de la membrane cellulaire qu'au niveau de la membrane mitochondriale. L'accumulation intracellulaire s'effectue alors selon un processus non électrophorétique d'endocytose [11] et la

THIOCHIMIE



Certains médicaments se sentent beaucoup mieux avec un peu de Thiochimie.

Si la mise au point de vos nouveaux produits ou l'évolution d'applications déjà existantes vous posent des problèmes, la chimie du soufre d'ATOCHEM peut vous aider à retrouver le sourire.

Parce qu'à l'image de ce médicament heureux, de grands groupes internationaux sont déjà très satisfaits du savoir faire des thiochimistes d'ATOCHEM.

Ceux-ci participent activement à l'élaboration de produits aussi variés que les antibactériens, les antifongiques, les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les antibiotiques ou les neuroleptiques.

Spécialiste mondial de la Thiochimie, ATOCHEM dispose de 8 sites industriels et de 3 installations pilotes, spécialisés dans la chimie organique du soufre.

ATOCHEM peut produire dans la quantité souhaitée des molécules performantes, de qualité constante et propose une gamme étendue de mercaptans (RSH), de sulfures, disulfures et polysulfures (RSXR), de sulfoxydes (CH₃SOCH₃), de thioacides et de spécialités (Acide Méthane Sulfonique, Chlorure de Méthane Sulfonyle).

Véritable partenaire de vos travaux, les thiochimistes d'ATOCHEM sont toujours disponibles pour vous conseiller et répondre à vos attentes. Car leur réussite, c'est d'abord la vôtre. Alors si un problème vous fait perdre votre bonne humeur, la meilleure formule est de contacter Pascale GOUJON

Tél. : (1) 49 00 75 32

Téléfax : (1) 49 00 84 27.

Elle vous montrera qu'avec un peu de Thiochimie, vos produits se sentiront beaucoup mieux.

ATO
ATOCHEM

elf aquitaine

LA CHIMIE DES GRANDS DÉFIS

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Coopérations industrielles et technologiques dans l'industrie chimique

Le Groupe de Stratégie Industrielle (GSI) "Chimie" du Commissariat Général au Plan a publié, en juillet 1990, une étude tout à fait intéressante sur l'évolution des structures de la chimie, sur les perspectives dans ce domaine et sur les enseignements à en tirer pour les entreprises françaises.

Un constat et une hypothèse marquent d'emblée le cadre de la réflexion du groupe de travail :

"Les entreprises de l'industrie chimique, soumises de longue date à une forte concurrence au niveau mondial et sévèrement touchées par la crise économique au début des années 1980, ont mis en œuvre ces dernières années des stratégies particulièrement actives de rationalisation et de réorganisation de leurs structures de production, de recombinaison de leur portefeuille d'activité et d'internationalisation.

La nécessité pour ces entreprises de s'assurer de larges marchés et de diminuer leur sensibilité à la conjoncture les a, en particulier, amenées dans le cadre de ces stratégies à multiplier les opérations d'acquisitions et de fusions.

En complément et à côté des opérations de fusions et acquisitions, les prochaines années devraient être marquées par un développement des actions de coopération et de rapprochement de toute sorte (création de joint-ventures, partenariats...)"

Le rapport procède, ensuite, à une analyse macroéconomique des restructurations de la chimie mondiale à la fin des années 80. Il rappelle, tout d'abord (tableau I), que la chimie est fondamentalement américano-européenne. Les Japonais, chez eux, n'ont guère besoin de se restructurer et, jusqu'ici, leur chimie, largement autarcique, n'attire pas les craintes que suscite l'automobile.

Il souligne également que "la chimie est, en France, le secteur industriel qui était fin 1987 le plus représenté à l'étranger. L'encours des investissements directs à l'étranger dans ce secteur s'élevait, selon la Banque de France, à 29,4 milliards de francs, soit plus de 20 % de l'encours pour l'ensemble des secteurs. Près de 40 % de cet encours sont détenus aux Etats-Unis".

Plus remarquable encore, il faut noter que, pour l'ensemble de la seconde moitié des années 80, le rythme annuel des investisse-

ments à l'étranger de la chimie française a dépassé les 10 GF/an, contre moins de 1 GF/an au début de la décennie.

Le graphique de la figure 1, établi par le BIPE, ne suscite qu'un bref commentaire de la part du Plan qui n'y voit qu'une preuve du dynamisme des entreprises françaises et leur taille encore insuffisante.

Tout de même, en six ans, la chimie a vu son chiffre d'affaires annuel en monnaie courante croître d'à peu près 50 % (de 230 à 320 GF pour notre pays entre 1982 et 1988). Une des conclusions essentielles de ce tableau ne serait-elle pas qu'inexorablement les plus grandes entreprises prennent une place de plus en plus grande dans leur secteur d'activité ?

La place des entreprises US peut surprendre, mais :

- Union Carbide est engagée, on le sait, dans une large politique de désinvestissement,
- Exxon a un portefeuille très étroit et porteur (jusqu'ici) de peu d'innovations,
- Du Pont est resté à l'écart du mouvement de restructuration et, quand il a acheté quelque chose, il s'est empressé de le vendre (Conoco),
- Le taux de change du dollar a probablement "tiré vers le bas" les chiffres américains dans leur ensemble.

En tout cas, si certaines des entreprises du sommet, françaises en particulier, doivent largement à la croissance "externe", ce n'est

pas le fait de toutes. Alors, les PME doivent se situer en bas à gauche, ou certaines d'entre elles, par l'innovation, sont-elles plus haut contre la droite des ordonnées. Une analyse plus poussée aurait, sans conteste, été intéressante et instructive mais, à vrai dire, ce n'était pas l'objectif du Groupe.

Concernant l'évolution récente du mouvement de concentration, le rapport note :

"Deux axes majeurs ont caractérisé les opérations de restructuration intervenues dans l'industrie chimique en 1989 : les fusions d'entreprises pharmaceutiques leaders et la restructuration des chimies nationales.

L'industrie pharmaceutique mondiale reste, par rapport à d'autres secteurs ayant une forte intensité de R et D, relativement peu concentrée du fait, en particulier, d'une segmentation par domaines thérapeutiques.

Les groupes pharmaceutiques, même les plus importants d'entre eux, ne peuvent en effet pas investir simultanément pour la recherche de nouveaux médicaments dans l'ensemble de ces domaines thérapeutiques.

Les coûts croissants de la R et D et du marketing nécessaires pour lancer un nouveau médicament, l'intensité de la concurrence dans les génériques qui intervient dès la fin de validité des brevets, la pression à la baisse des prix exercée par les systèmes de protection sociale conduisent aujourd'hui à d'importantes restructurations dans le secteur.

Les fusions intervenues en 1989 ont concerné certaines des entreprises les plus importantes du secteur : Beecham avec Smith Kline Beckman, Bristol Myers avec Squibb et Dow Chemical avec Marion.

TABLEAU I. - Acquisitions dans les domaines de la chimie et des produits connexes (1988).

| Localisation du siège social de la société acquéreuse | Localisation de la société acquise | | | | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------|----------------|-------|
| | USA | Europe de l'Ouest | Japon | Reste du Monde | Total |
| USA | 511 | 69 | 4 | 29 | 613 |
| Europe de l'Ouest | 163 | 316 | 1 | 40 | 520 |
| Japon | 25 | 7 | 19 | 5 | 56 |
| Reste du monde | 24 | 12 | — | 58 | 94 |
| Total | 723 | 404 | 24 | 132 | 1 283 |

Source : Chemtrak - Kline & Co.

FIGURE 1. - Taille et croissance des principales entreprises chimiques mondiales (source : BIPE, d'après Fortune (1983 et 1989) et rapports d'activité annuels).

Rhône-Poulenc, avec le rachat de la société américaine Rorer, devrait se situer parmi les dix plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales (il ne se situait qu'aux environs du 20^e rang mondial en 1987)".

Ici encore, le Plan aurait pu faire observer que ces mouvements touchent essentiellement les leaders et que les centaines de micro-entreprises pharmaceutiques nationales (elles sont plus de 1000 au Japon !) restent encore en dehors du débat.

Quant aux restructurations "nationales", elles n'ont guère concerné que notre pays (au centre, il est vrai, des préoccupations du Plan).

Allons nous passer de "l'absorption" au "partenariat" ?

Le plan répond positivement à cette question ou, plus exactement, il suggère que la voie des coopérations devrait progressivement se substituer, au moins dans une large mesure, à la stratégie "d'acquisition" observée ces dernières années.

Le groupe de travail du Plan y voit un nombre d'avantages :

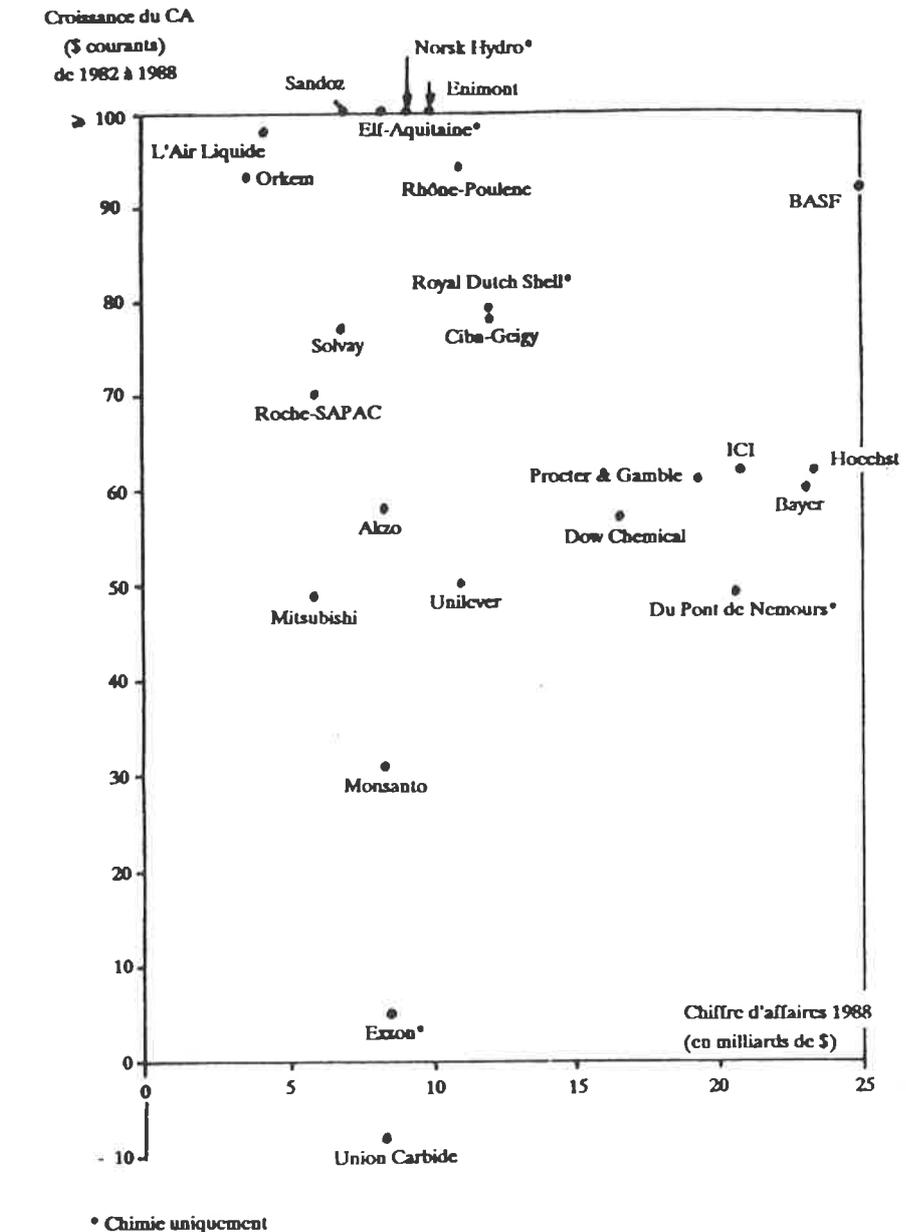
- "La réduction des coûts grâce à des économies d'échelle, la mise en commun de ressources... (c'est notamment le cas pour les accords relatifs à la fabrication de produits chimiques de base).
- La maîtrise technologique avec l'exploitation de savoir-faire complémentaire ou le rattrapage de retards par l'acquisition de savoir-faire.
- Le partage des risques techniques, commerciaux, financiers.
- L'accès à de nouveaux marchés protégés par des mesures ou des pratiques protectionnistes ou simplement inconnus d'un des partenaires (géographiquement et/ou culturellement).
- La concentration des efforts notamment en matière de recherche-développement (organisation de spécialisation et de complémentarités...).
- La rapidité accrue dans le développement de nouveaux produits, notamment dans le secteur pharmaceutique.
- La recherche de positions de leader dans certains créneaux d'activité (en complément d'une politique de spécialisation par cession-acquisitions)".

Mais, avec une belle honnêteté intellectuelle, il n'en cache pas :

... "les difficultés et les risques".

Les stratégies visant à développer les accords de coopérations ne sont exemptes ni de difficultés, ni de risques.

Les effets bénéfiques d'un accord de coopération sont parfois beaucoup plus limités que prévu. Ils peuvent même, dans certains cas,



être inexistantes ou négatives : la réduction des coûts peut être contrebalancée par des charges nouvelles, les effets de synergie attendus peuvent ne pas se manifester du fait de dissensions internes, les désaccords entre les partenaires peuvent freiner le développement (le risque d'un développement à la vitesse du partenaire le plus lent existe en tout état de cause), etc.

Les expériences de coopérations et de partenariats analysées ont notamment permis de mettre en évidence les nombreuses difficultés susceptibles d'être rencontrées et quelques précautions à prendre pour permettre d'y pallier :

- L'importance des aspects humains dans le succès des accords de coopérations : ce sont les hommes qui permettent à un partenariat de fonctionner.
- Un engagement clair des partenaires sur le projet (notamment pour les coopérations en matière de recherche et développement) et un suivi régulier sont indispensables.

- L'existence de motivations communes (ayant en outre la même échéance de temps) constitue également un élément essentiel.

Chaque partenaire doit être en mesure de retirer un bénéfice de l'accord à un horizon identifiable.

- Une définition préalable précise des objectifs de l'accord et de la stratégie qui sera suivie dans le cadre de cet accord (organisation, gestion des ressources humaines, développement des synergies...).

Un accord de coopération peut permettre à chacune des entreprises concernées de se renforcer vis-à-vis de ses concurrentes, mais il peut aussi conduire à une fragilisation de certaines d'entre elles. Le bénéfice mutuel, s'il est possible, n'est pas nécessairement acquis. Le partage des gains peut ne pas être équitable. Certaines alliances peuvent même avoir pour objectif à terme d'évincer le partenaire.

Une définition et une connaissance récipro-

que précises des objectifs de l'accord de coopération pour chacun des partenaires sont bien entendu des préalables indispensables. Le souci d'apprendre de nouveaux savoir-faire, d'acquérir de nouvelles compétences... auprès des partenaires doit en outre être constant et doit s'accompagner d'une vigilance toute particulière en ce qui concerne l'accès des partenaires aux compétences propres de l'entreprise.

Le contrat conclu reflète par ailleurs les données de coûts, de marchés et de technologies au moment où les entreprises le signent. Ces données sont amenées inévitablement à changer au cours du temps ; il est indispensable que chacun des partenaires reconnaisse ces changements et accepte les ajustements rendus nécessaires.

La gestion du développement des alliances est par ailleurs souvent difficile, notamment pour celles comportant la mise en commun d'actifs. L'exemple des alliances franco-françaises nouées dans les années 1970 peut, notamment, être cité. Les divergences de vue entre les partenaires conduisent parfois à un certain malthusianisme. Les sociétés mères ne laissent, en outre, pas toujours à la structure créée (joint-venture par exemple) un espace de développement suffisant.

La question qui se pose en fait aux entreprises n'est pas de savoir si elles doivent ou non coopérer. Ainsi que cela a été rappelé plus haut, la coopération, notamment à l'échelle internationale, est, dans bien des domaines, indispensable pour permettre aux entreprises de répondre aux enjeux de la mondialisation de l'économie. Il s'agit pour celles-ci de déterminer, dans les stratégies qu'elles se sont définies, notamment dans le domaine technologique, celles pour lesquelles elles auront besoin de développer des coopérations et celles qu'elles mèneront seules. Ce deuxième point est également important. Une entreprise qui ne développerait plus et ne commercialiserait plus de produits que par le biais d'alliance prendrait à l'évidence le risque d'une perte d'identité".

Avec de telles mises en garde, on peut se demander si ces "coopérations" ne seront pas simplement, pour reprendre un auteur célèbre de romans policiers, des "communautés réduites aux AGUETS" !

Quant aux exemples donnés en annexe du rapport, ils apparaissent d'importance secondaire (mais ceci n'est pas critiquable en soi), non industriels (laboratoires mixtes avec le CNRS) et évitant donc les problèmes stratégiques, ou encore artificiels comme la participation de Bombrini-Parodi-Delfino (BPD) à la fabrication des propulseurs à propergols liquides que la SNPE pouvait parfaitement assurer seule, mais qui a été imposée par une volonté politique "européenne" (ceci n'est pas une critique à l'égard de BPD).

On dit (mais depuis si longtemps !) que la compétition est de plus en plus vive, forte, intense (pour ne pas dire féroce !). En vérité, elle ne l'est probablement pas plus qu'il y a 60 ou 70 ans où les "gros" marquaient déjà les "petits" et où les fusions marquaient déjà la chimie (ICI, Rhône-Poulenc).

La constitution d'entreprises puissantes, de grande taille, capables d'être à la fois les moteurs efficaces du progrès technologiques et les exploitants raisonnables (mais oui !) de l'économie de marché, passera sans doute encore durablement par des mouvements de fusion-acquisitions (c'est-à-dire absorptions) dont trois caractéristiques sont essentielles :

- C'est le seul moyen *rapide* et *sûr* pour une entreprise de structurer un portefeuille d'activités. Il est coûteux précisément à raison de ses qualités.

- C'est le seul moyen *durable* et même, pratiquement, irréversible de réduire le nombre d'acteurs présents sur un domaine avec, pour conséquence, bénéfique à tous dans le cas des biens intermédiaires comme en chimie, la stabilisation économique des marchés correspondants.

- C'est un moyen *brutal* au niveau des hommes. C'est vrai, mais où est-on le mieux traité : dans une PME qui se traîne de concourants en dépôt de bilan, ou dans une grande entreprise, nécessairement respectueuse des lois et où, de surcroît, le sentiment d'appar-

tenir à une communauté qui cultive son intérêt empêche de faire "n'importe quoi".

Au demeurant, a-t-on vu, en ces occasions, se développer les vastes mouvements de grève de personnels concernés, qui se seraient élevés contre des décisions dont ils auraient pensé qu'elles étaient totalement négatives, les concernant ?

La "coopération" (il ne fallait surtout pas dire alors "collaboration") a été à la mode dans la chimie française des années 50-60. Le groupe de travail du Plan reconnaît lui-même que les résultats n'en ont pas été très satisfaisants. La "coopération" va-t-elle revenir à la mode ?

Le fait, comme le montre le document du Plan, que cette nouvelle stratégie d'"alliances" soit en particulier le fait de nombreuses entreprises japonaises du secteur pharmaceutique est peut-être illustratif des ambiguïtés que recèle cette nouvelle démarche.

On saura ce qu'il en est advenu de tout ceci à la fin du siècle.

M. Bohy

Le prix Nobel E. J. Corey

E. J. Corey, lauréat 1990 du prix Nobel de chimie, est né le 12 juillet 1928 à Methuen, petite ville du Massachusetts aux Etats-Unis.

En 1948, il entre au MIT et devient ensuite professeur à l'université de l'Illinois. En 1959, il est nommé à l'université de Harvard où il enseigne actuellement. Il y a attiré de nombreux collaborateurs en provenance du monde entier et y a formé une multitude d'étudiants dont nombre sont devenus célèbres, citons B. J. Samuelson (prix Nobel de médecine en 1983 pour ses recherches sur la physiologie des leucotriènes).

Le prix Nobel 1990 a été attribué au professeur Corey pour : "le développement magistral de la théorie méthodologique de la synthèse organique", il a, en particulier, travaillé sur la synthèse de produits naturels importants pour la recherche médicale, on pense en premier à ses travaux de pionnier sur la synthèse totale des prostaglandines et leucotriènes naturels. Mais Corey s'est intéressé à l'ensemble de la synthèse chimique : il a découvert de nouvelles réactions, a participé de façon décisive à la technique des groupes protecteurs (par exemple silylés), a introduit en chimie organique des réactifs utilisés maintenant en TP (chlorochromate de pyridinium, PCC, cuprates).

Corey fait encore partie de ceux qui ont utilisé l'analyse informatique (l'analyse conformationnelle pour les réactions de cyclisation et, en général, pour résoudre les problèmes de synthèse). Il a également contribué au développement de la chimie organométallique et a montré son intérêt pour la chimie organique théorique. Mais ses travaux les plus importants de ces dernières années ont porté principalement sur trois points : la syn-

thèse totale de produits naturels compliqués (gingkolide), des recherches sur la biogénèse des écosanoïdes et la synthèse asymétriques par catalyse dans les réactions organiques importantes : synthèses diéniques, aldolisations, réactions de Michael, réduction des cétones, addition d'organométalliques sur des aldéhydes, dihydroxylation des oléfines en glycols.

Les catalyseurs utilisés pour ces synthèses asymétriques sont des composés simples à relativement faible masse molaire, conçus rationnellement par Corey, et qui conduisent à des rendements intéressants et à une énantiosélectivité de l'ordre de grandeur de ce que l'on observe habituellement dans la nature avec les enzymes (d'où le nom de "chemenzymes" donné par Corey).

E. J. Corey a reçu de nombreux titres de docteur honoris causa, il a été plusieurs fois lauréat de l'American Chemical Society, et a reçu le prix *Tetrahedron* pour la créativité en chimie organique.

Shell Chimie : des résultats non comparables

Les résultats de Shell Chimie, pour 1990, sont particuliers car ils ont été marqués par l'arrêt accidentel du vapocraqueur de l'Aubette, de février à juillet (qui a pesé pour 200 millions de francs sur ceux-ci) et par l'arrêt d'une usine de caoutchouc SBR. Le résultat net de la branche Chimie a atteint 174 millions de francs contre 679 millions en 1989.

Rhône-Poulenc Rorer : objectifs atteints

Août 1990 a vu la naissance de Rhône-Poulenc Rorer Inc. : les objectifs prévus sont atteints sur le plan financier et de l'organisation, ce qui est extrêmement important pour les années à venir. Aujourd'hui, Rhône-Poulenc Rorer est un des 10 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux, le n° 2 en Europe et le n° 1 en France.

La croissance a été forte au 4^e trimestre et l'équipe est pleinement intégrée. Pour l'exercice 1990, le chiffre d'affaires a atteint 2,9 milliards de dollars. A structure comparable, la progression a été de 19 %. Quant au résultat, il est à l'équilibre. Notons que les sept produits principaux ont une croissance de + 25 % ; l'avenir est donc prometteur, quand on sait que RRR a en réserve 8 opportunités et 17 molécules au stade préclinique.

BP Chemicals : production record, mais chute des bénéfices

La baisse du résultat annuel, annoncée dès 1989, s'est effectivement produite mais, en 1990, la société a cependant réalisé le 3^e meilleur résultat de son histoire, bien que celui-ci soit en diminution de - 5,5 % et s'élève à 507 millions de francs pour un chiffre d'affaires en baisse de 7 % (5 573 millions de francs hors taxes).

Du Pont met en service une unité de Kevlar au Japon

L'usine de Tokai est la troisième pour la fabrication du para-aramide Kevlar que Du Pont produit commercialement depuis 1972 à Richmond, Virginie (Etats-Unis) et depuis 1988 à Maydown en Irlande du Nord. La nouvelle usine a une capacité initiale de 2 500 tonnes par an et représente ainsi 10 % d'augmentation de la capacité mondiale pour le Kevlar.

Courrier des lecteurs

Suite à la rubrique "Livres" de *L'Actualité Chimique*, juillet-août 1990, n° 4, p. 188, je souhaiterais vous faire part de mon étonnement concernant la critique du livre "Chimie organique - Travaux dirigés, tome 1 : Structures et réactivités, tome 2 : Fonctions d'intérêt biologique", de G. Dumas, M. Golfier, R. Rigny et L. Schriver.

Si les remarques concernant les formes d'écriture inexactes me paraissent justifiées, en revanche insister sur le mécanisme "inexact" dans la désamination nitreuse me paraît exagéré, car cela risque de décourager le lecteur de s'intéresser à cet ouvrage qui est un livre d'enseignement pouvant "intéresser", par exemple "mes" élèves de classes préparatoires, où les exemples retenus dans le livre de G. Dumas et coll. apportent un éclairage bien nécessaire, vers la biologie en particulier.

Doublément de la capacité de chlorate de sodium à Jarrie

Dans une première étape, la capacité de production sera portée de 45 000 à 75 000 t/an, extensible à 90 000 t/an. Cette augmentation de capacité, dont le démarrage est prévu au printemps 1992, nécessite un investissement de 130 millions de francs.

Cette extension de capacité permettra à Atochem de répondre à l'accroissement prévisionnel pour le marché de la pâte à papier, pour la production de perchlorate (propulsion des fusées) et de chlorite de sodium (blanchiment textile et traitement des eaux).

Akzo va augmenter sa production de fibre de carbone

Le groupe chimique néerlandais Akzo a commencé, sur le site d'Oberbruch de la division fibres et polymères (près d'Aix-la-Chapelle), des préparatifs en vue d'un agrandissement de sa production de fibres de carbone Tenax. Les capacités, qui sont actuellement de 500 tonnes par an, doivent passer à 1 600 tonnes annuelles au total avec la construction d'une deuxième unité de production. Cette opération fera d'Akzo un des plus grands producteurs mondiaux de fibres de carbone.

Altuglass, marque unique pour le PMMA d'Atochem

Issu du regroupement des activités d'Altulor, de Casolith et de Vedril, le PMMA d'Atochem s'appuie maintenant sur des moyens élargis. De nombreuses synergies produits, technologiques et commerciales sont engagées et, depuis le 1^{er} février 1991, a été créée une marque unique et un nouveau logo Altuglass.

Le marché mondial de PMMA est estimé à 800 000 t, dont 30 % sur l'Europe de l'Ouest. Atochem possède 25 % du marché européen.

Je voudrais rappeler, en tant qu'ancien président de l'Union des Physiciens, qu'il est toujours très difficile d'animer dans une revue une analyse critique d'ouvrages. J'ai été, moi-même, maladroite dans une critique, un peu trop rapidement écrite, sur un ouvrage d'un collègue et l'on a, à l'époque "critiqué" la forme de ma rédaction !

Je souhaiterais, donc, que *L'Actualité Chimique* retienne comme code de déontologie : critiquer les livres qu'elle reçoit, mais en respectant quelques règles de courtoisie élémentaire, ce qui n'empêche pas les remarques de fond fort justifiées dans l'analyse.

Je voudrais terminer en vous suggérant de prendre contact avec le Bulletin de l'Union des Physiciens pour mettre au point, si possible, une collaboration entre les deux revues, concernant cette rubrique d'analyse de livres reçus.

Jean-Pierre Foulon

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



CNRSFormation

au service de l'Entreprise

Spectrométrie d'absorption atomique dans les flammes et les fours

Initiation

du 13 au 17 mai 1991

BONDY

sous la direction de

M. PINTA,

Directeur de Recherche

droits d'inscription : 5000 F

Résonance magnétique nucléaire et ses applications

Initiation

du 27 au 31 mai 1991

NANTES

sous la direction de

M. MARTIN, Professeur

droits d'inscription : 6000 F

Formation de la personne compétente à la radioprotection

Stage agréé

(option IIB : sources
non-scellées)

du 27 au 31 mai et

du 12 au 13 juin 1991

ORSAY

sous la direction de

F. CLAPIER, Ingénieur

et P. ROGELET,

Ingénieur de Sécurité

droits d'inscription : 7000 F

Les risques chimiques au laboratoire

du 19 au 21 juin 1991

AUBIERE

sous la direction de

A. ROUX,

Chargé de Recherche

droits d'inscription : 3600 F

Renseignements,
programmes et inscriptions

CNRSFormation

1 place Aristide Briand

92195 MEUDON Cedex

Téléphone : (1) 45 07 58 80

Télécopie : (1) 45 07 59 00

LIVRES

Economiser la planète

Claude Allègre

Fayard (Le temps des sciences)

Se sentir responsables, pas coupables pourrait résumer l'argumentation de Claude Allègre, spécialiste des sciences de la terre, qui tente de dire, dans ce livre de quelque 375 pages qu'on lit comme un roman, comment nous devrions nous y prendre pour que nos arrières-arrières-petits-enfants vivent sur une terre qui soit demeurée, ou même plutôt devenue, hospitalière à tous.

"...Eloignée des "écologistes" militants à cause de leurs méthodes, de leur ignorance scientifique, de leurs ambitions politiques troubles, je me sens on ne peut plus proche d'un certain nombre de leurs objectifs proclamés, et les questions qu'ils soulèvent me paraissent essentielles". Dès le départ, l'auteur revendique la démarche du scientifique, modeste sur ce qu'il pense ne pas savoir ou ne pas comprendre, ferme sur ce qui lui paraît clairement établi. Elle sera largement illustrée dans le livre sur les cas (actuels) du "trou d'ozone" et de "l'effet de serre".

A propos de l'évolution du climat, Cl. Allègre note encore (mais sa remarque est de portée

générale) : "...La presse et les autres médias sont remplis d'informations et plus encore d'affirmations qu'on est presque gêné de devoir exposer une fois de plus le problème... car, à force de supposer que tout le monde sait tout, on contribue à ce que personne ne sache rien et qu'au raisonnement scientifique se substituent les affirmations péremptoires. ...Comme, sur ce sujet la politique s'en mêle, il n'est pas étonnant que les anathèmes aussi bien que les âneries tombent dru".

Eh si, hélas ! sur certains points, on trouve dans le livre de Cl. Allègre des affirmations qui surprennent ou, pire, effarent le chimiste. Elles concernent heureusement des points pas vraiment fondamentaux, voire mineurs : que H_2O et CO_2 contribuent également à l'effet de serre n'est pas l'avis des spécialistes de la physico-chimie atmosphérique, dire que la combustion de l'essence dégage des quantités non négligeables de SO_2 est faux (on pardonnera la faute du typographe qui l'appelle "bioxyde de soude" (p. 61)), conseiller "d'éviter que les enfants portent à leur bouche les jouets peints avec de la peinture au plomb, généralement de couleur blanche", est vraiment folklorique quand on sait que la céruse (carbonate de plomb blanc) est interdit en France depuis

1915 ! Quant à "l'abus des tapis rouges (colorés au mercure) à proscrire et celui des moquettes d'intérieur rouges à surveiller", l'auteur aurait mieux fait de conseiller de ne pas laisser les gosses sucer les piles alcalines décortiquées d'il y a quelques années qui, elles, étaient bourrées de mercure !

Avec une telle honnêteté, l'auteur avoue ne pas savoir comment on en est venu, aux USA, à édicter des lois prohibant l'emploi du plomb dans "l'essence". C'est dommage qu'il laisse croire, en tout cas, que c'est à cause de ses effets nocifs sur les populations alors qu'en vérité ce fut clairement pour permettre l'adoption des pots catalytiques sur les automobiles, les effets "nocifs" n'ayant, à l'époque, jamais été clairement démontrés !

On admettra, enfin, que dire que le gaz naturel est constitué "de méthane, d'éthylène (sic) et de quelques autres" relève de la simple inattention.

La vaste revue entreprise par Cl. Allègre énumère bien des dangers, soulève bien des questions, sans que la tonalité générale de son écriture soit misérabiliste, bien au contraire (le "problème" du trou de l'ozone est



RENCONTRES CHIMIQUES DE L'OUEST
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes

16 -17 avril 1991

" PARFUMS ET PRODUITS DE BEAUTE : NATURELS OU SYNTHETIQUES, QUELS CHOIX POUR DEMAIN ?"

INDUSTRIELS de la Cosmétique, venez découvrir lors de ces rencontres:
les nouveaux procédés d'extraction
de synthèse de molécules,
et leur impact sur les produits futurs

- EXPOSITION DE MATERIEL -

PRINCIPAUX CONFERENCIERS :

L'OREAL - YVES ROCHER - CHRISTIAN DIOR - G.A.F - FIRMENICH - SOLABIA -
PHYTOMER - ARCHIMEX - E.N.S.C.N - SEPREX ...

Pour tous renseignements s'adresser à :

E.N.S.C.R R.C.O av du Gal Leclerc 35700 RENNES-BEAULIEU

Tél : 99.36.29.95 Fax : 99.63.42.88

assez sèchement remis à sa place) ; il prend soin, d'ailleurs, de suggérer dans chaque cas des solutions dont le degré de réalisme est, inévitablement, très variable : le "il n'y a que" est bien illustré par la généralisation de la voiture électrique ou à hydrogène, ou encore par le développement vigoureux du génie génétique écologique conduisant à des "espèces agricoles dont la croissance ne requiert ni pesticides ni engrais et dont les rendements sont élevés". Quant à l'idée originale de stocker les déchets nucléaires dans les déserts "secs" français de la Crau ou des Agriates, chacun appréciera.

Il est cependant un problème dont Cl. Allègre reconnaît pourtant qu'il "domine toute l'économie planétaire", et qui n'est évoqué qu'aux toutes dernières pages de l'ouvrage : c'est celui de la démographie. Peut-être n'entre-t-il pas tout à fait à ses yeux dans le cadre de l'approche scientifique voulue pour ce livre.

Dire que "l'écologie n'entrera dans les préoccupations des déshérités de la planète que le jour où l'on aura mis fin aux injustices les plus criantes qui les accablent" est sans doute vrai, mais on aurait aimé qu'une approche quantitative, si risquée et contestable soit-elle en ce domaine, ait été tentée. C'eût été une application spectaculaire de tous les corps de connaissances rassemblés dans ce livre qu'on lit avec plaisir, parce que ne craignant pas de prendre clairement parti, il est à la fois courageux et sincère, ce qui est bien sympathique.

M. Bohy

**Primary, Secondary and
Tertiary Phosphines,
Polyphosphines and
Heterocyclic
Organophosphorus (III)
Compounds**

Frank R. Hartley
John Wiley and Sons

Dans la collection bien connue "The chemistry of functional groups" de Saul Patai, apparaît une nouvelle série "The chemistry of organophosphorus compounds". Le premier volume (le seul paru à ce jour) est consacré aux phosphines primaires, secondaires et tertiaires, aux polyphosphines et aux hétérocycles contenant un atome de phosphore (III).

Ce livre de plus de 700 pages peut être apprécié aussi bien par des enseignants ou des étudiants de 3^e cycle qui souhaitent avoir quelques connaissances sur la chimie moderne du phosphore, que par des spécialistes de cette chimie qui y trouveront une source bibliographique importante.

Il ne s'agit pas d'une compilation exhaustive mais plutôt d'une sélection de résultats significatifs. Ce choix permet une lecture agréable de l'ouvrage qui, comme la plupart des livres de cette collection, bénéficie d'une édition soignée.

Le choix des 14 chapitres qui composent ce livre est astucieux et original. On y trouve par exemple des chapitres consacrés aux phosphines optiquement actives, à l'électrochimie des composés organophosphorés, aux réactions photochimiques ou même aux

Travailler au sein d'ALCATEL ALSTHOM RECHERCHE c'est travailler au carrefour de la recherche et de l'industrie, pour un grand groupe international qui réalise des projets de première importance : le groupe ALCATEL ALSTHOM (ex CGE, un groupe diversifié dans les secteurs de l'énergie, les transports, les communications avec notamment ALCATEL, GEC ALSTHOM, FRAMATOME, CEGELEC).

Pour vous, chimiste de haut niveau, c'est l'opportunité de vous investir dans des études conséquentes avec tous les moyens nécessaires.

C'est aujourd'hui le moment de nous rejoindre car fort de nos succès constants, ALCATEL ALSTHOM RECHERCHE, se lance dans une nouvelle grande phase de développement.

Ingénieur chimie/électrochimie

Nous vous proposons d'intégrer notre groupe d'électrochimie au sein duquel, nous vous confierons les missions suivantes :

- Des travaux de chimie sur les composés du nickel (et du cadmium) pour la fabrication d'accumulateurs.
- Des études de laboratoire pour effectuer l'analyse théorique des mécanismes et des réactions mises en jeu (compréhension des phénomènes, caractérisations).
- Ce poste comporte nécessairement des relations avec les fabrications, pour transférer les résultats au niveau du process en vue d'optimiser les performances.

Dans votre fonction vous serez en contact régulier avec l'environnement scientifique et technique des laboratoires d'électrochimie et d'analyse, avec qui vous effectuerez des réflexions, expérimentations, interprétations.

Vous êtes débutant ou avez une 1^{ère} expérience et êtes diplômé d'une grande école de chimie, ESPCI, ENSC..., ou universitaire (thèse de chimie ou d'électrochimie) avec de préférence une option génie des procédés. De plus, vous avez des compétences en chimie minérale ou chimie du solide.

▼
ALCATEL
ALSTHOM
RECHERCHE

**Investissez vous dans la recherche industrielle
et envoyez votre candidature (lettre manuscrite, CV) à
ALCATEL ALSTHOM RECHERCHE - Philippe PASTOR
Direction des Ressources Humaines
route de Nozay - 91460 MARCOUSSIS.**

applications biochimiques du phosphore. De ce fait, les spécialistes de domaines très variés y trouveront aussi une information condensée.

On peut être surpris, par contre, d'y trouver un chapitre, certes excellent, consacré aux phosphoalcyne (composés à triple liaison phosphore-carbone) qui n'a guère sa place dans ce volume.

Si on ajoute que les auteurs des différents chapitres sont sans aucun doute les meilleurs spécialistes du domaine, on peut conclure que ce livre a sa place dans toutes les bibliothèques universitaires.

G. Bertrand

Les propriétés physiques des roches Théorie et modèles

J. Grolier, A. Fernandez
M. Hucher, J. Riss
Masson, 1990

Cet ouvrage s'adresse aux pétrographes, mais devrait aussi intéresser ceux qui étudient les matériaux. Les roches forment un sous-ensemble des matériaux, très hétérogène, englobant des entités aussi différentes que les sables mouvants ou les granites. Leur seul point commun est d'affleurer sur notre planète sur notre satellite et sur Mars.

Ce livre comporte vingt-et-un chapitres que l'on peut classer en six parties différentes :

- définitions et nomenclatures des roches,
- éléments de morphologie : les fondements théoriques (probabilités géométriques, géométrie intégrale, géométrie des convexes, stéréologie, modes d'échantillonnage), les modèles du grain à l'équilibre, les modèles d'agrégats, les formes. L'analyse d'images termine ce domaine d'études,
- propriétés physiques du monocristal ; ce chapitre unique sert à introduire le calcul tensoriel et comporte en appendice quelques notions sur les dislocations,
- propriétés des roches liées à l'hétérogénéité de leurs constituants : joints de grains, granulométrie, porosité, orientation des grains, perméabilité,
- réactions de roches à un champ : propriétés électriques, magnétiques, thermiques ; absorption, réflexion, transmission, émission d'ondes électromagnétiques,
- propriétés mécaniques des roches : rhéologie, propagation des vibrations, rupture.

Les auteurs présentent uniquement le plan théorique, les méthodes de mesure et les résultats n'ont pas leur place dans ce contexte sauf cas exceptionnel pour illustrer quelques points précis.

Cette œuvre fait appel à nombre de corps des mathématiques et de la physique. A l'heure de l'hyperspécialisation des chercheurs, ce livre étonne par sa polytechnicité. Mais le sujet très vaste doit tenir en 450 pages dont 20 occupées par une abondante bibliographie. Il en résulte une densité qui paralysera plus d'un lecteur.

Seuls, les sujets déjà connus sont lisibles par l'étudiant moyen quel que soit son degré. Par contre, il aura tout loisir de "sécher" sur les chapitres qu'il aborde pour la première fois, le livre servira de guide grâce à sa bibliographie étendue et l'étudiant persévérant se forgera ainsi une belle culture.

Je regrette toutefois qu'aucune possibilité ne soit offerte de vérifier la compréhension : un recueil d'exercices me paraîtrait fort utile.

Je recommande ce livre de langue française à tous les spécialistes des roches et des matériaux. Il leur permettra d'évaluer l'ampleur de leurs connaissances ou de leurs lacunes, il leur fournira rapidement la ou les formules oubliées. Les enseignants y trouveront le plan de nombreux cours et les références bibliographiques correspondantes. Ce livre éveillera peut être aussi la curiosité de nos futurs génies.

R. Wey

HPLC of biological macromolecules. Methods and Applications

(Chromatographic Science Series,
vol. 51)

Marcel Dekker, New York, 1990

La parution de cet ouvrage intervient au moment où la chromatographie liquide à hautes performances a acquis ses lettres de noblesse dans le domaine difficile de la séparation et de la purification des macromolécules. Réalisé sous la direction d'un des pionniers de ce nouveau domaine de l'analyse chromatographique, cet ouvrage complet bien structuré et logiquement construit, constitue à l'évidence un ouvrage fondamental pour le chimiste analyticien ou le biochimiste.

Articulé en 3 parties d'importance inégale, il aborde tour à tour :

- les techniques,
- les polypeptides,
- les polynucléotides.

La première partie, qui représente le tiers du livre, constitue la pierre angulaire de cet ouvrage, en abordant successivement de façon claire et précise :

- les différentes techniques chromatographiques utilisées actuellement, en soulignant leurs potentialités et leurs limitations (chapitre 3 à 7),
- les supports utilisés (chapitre 1 et 2),
- la préparation de l'échantillon (chapitre 8),
- et le gradient d'éluion (chapitre 9).

Hétérogène en qualité, cette première partie renferme un grand nombre de chapitres tout à fait remarquables. On peut toutefois regretter quelques imperfections de présentation liées à des erreurs typographiques.

La seconde partie, quant à elle, a trait aux applications (acides aminés, peptides, enzymes, isoenzymes, protéines, anti-corps). Elle est également d'intérêt fort inégal :

- les chapitres 11 (peptides), 14 (protéines des membranes), 15 (protéines ribosomales) et 19 (anticorps) constituant d'excellentes mises au point sur les sujets abordés,
- les chapitres 17 et 18 (traitant de l'hémoglobine) et 20 (histones) péchant par leur manque de généralité.

Toutefois, du fait de l'importance de la bibliographie compulsée, elle constitue une base de données fort intéressante tant pour le chercheur abordant pour la première fois l'art difficile de l'analyse et de la purification des macromolécules, que pour l'analyste averti dans ce domaine.

Enfin, la troisième partie consacrée aux polynucléotides s'avère fort réduite et se rapporte à la résolution des oligonucléotides.

En résumé, cet ouvrage bien construit constitue, en raison de l'ampleur de la bibliographie examinée (un millier de références), un ouvrage de référence que tout analyste biochimicien se doit de posséder.

P.-L. Desbène

Table des annonceurs

| | |
|------------------------------|---------|
| ATOCHEM | 72, 73 |
| CNRS Formation | 77 |
| Ecole de Chimie de Rennes | 78 |
| ESOC 7 | Couv. 2 |
| Eurocoat 91 | Couv. 4 |
| Helvetica Chimica Acta | Couv. 3 |
| Potasse et Engrais Chimiques | 3, 4 |

Directeur de la publication : Jean-Baptiste DONNET

© Société Française de Chimie. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans la présente publication, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code Pénal art. 425). Toutefois, des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre Français du Copyright, 6 bis, rue Gabriel Laumain, 75010 PARIS, auquel la Société Française de Chimie a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.



SCHWEIZERISCHE
CHEMISCHE GESELLSCHAFT
Verlag Helvetica Chimica Acta
Postfach, CH-4002 Basel

HELVETICA CHIMICA ACTA

Subscription

Vol. 74, 1991

sFr. 515.- + postage

32.- Europe

sFr. 515.- + postage

50.- Oversea

Still available

Reprinted editions

Vols 1-27 (1918-1944)

Vol. 28 Out of print

Original editions

Vols 29-73 (1946-1990)

Please request our
price list

EUROCOAT 91

NICE DU 17 AU 20 SEPTEMBRE 1991



XIX^èm^e CONGRÈS/EXPOSITION INTERNATIONALE



PEINTURES, VERNIS, ENCRE D'IMPRIMERIE, ADHÉSIFS,
MISE EN COULEUR ET PROTECTION DES MATIÈRES PLASTIQUES
XIXTH INTERNATIONAL CONGRESS/EXHIBITION
PAINTS - VARNISHES - PRINTING INKS - ADHESIVES
TINTING AND PROTECTION OF PLASTICS

Exposition : ORGANISATION IDEXPO - 21, av. de la Div. Leclerc, F 94230 CACHAN - Tél. (1) 46 65 18 34 - Télex 205 170 F. IDEXPO - Téléfax (1) 46 63 26 00