

MUTAROTATION DU TETRAMETHYLGLUCOSE EN SOLUTION

BENZENIQUE CATALYSEE PAR DES ACIDES CARBOXYLIQUES

A. KERGOMARD et M. RENARD

Faculté des Sciences, 63-Clermont-Ferrand, France

(Received in France 16 March 1968; Received in the UK for publication 10 May 1968)

Résumé—On a étudié l'action catalytique des acides carboxyliques sur la mutarotation du tétraméthylglucose en solution benzénique. On a montré l'influence de la dimérisation de l'acide, de sa force, et également de la température de la réaction. Les résultats montrent que la réaction obéit à une catalyse bifonctionnelle.

Abstract—The mutarotation of tetramethylglucose catalysed by carboxylic acids in benzenic solution has been studied. The strength of the acid and the temperature of the reaction have been shown to influence the dimerization. The results indicate that the catalysis is a bifunctional reaction.

LA MUTAROTATION du tétraméthyl-2,3,4,6d-glucose **1** (TMG) a été étudiée par Swain et Brown Jr.¹ Ces auteurs ont montré que la réaction obéissait à une catalyse bifonctionnelle par attaque d'un groupement électrophile E sur l'oxygène pontal du sucre et d'un groupement nucléophile N sur l'hydrogène du groupe hydroxyle en 1.

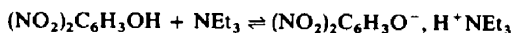
Ces auteurs ont montré que l'activité catalytique était maximum lorsque les deux centres actifs se trouvaient sur une même molécule.

C'est ainsi que l'activité de l'hydroxy-2 pyridine (ou α -pyridone) **4** était environ mille fois plus forte que celle des mélanges correspondants de phénol et de pyridine.

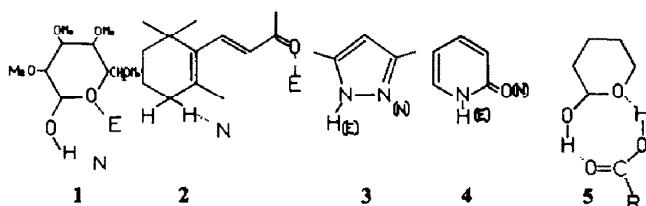
Au cours d'un travail sur l'isomérisation des ionones **2** nous avons étudié des catalyseurs composés de mélanges d'acide acétique et de triéthylamine² et aussi de mélanges de divers phénols et de triéthylamine. Ces études nous avaient amené à émettre l'hypothèse d'une isomérisation due à une catalyse bifonctionnelle par attaque du proton en α de la double liaison par un réactif nucléophile et attaque simultanée de l'oxygène cétonique par un réactif électrophile. Des essais avec des molécules à fonctions doubles telles que le diméthyl-3,5-pyrazole **3** ou l' α -pyridone **4** avaient confirmé ces résultats.

Les conditions expérimentales dues à la lenteur de l'isomérisation des ionones (haute température et absence de solvant) nous empêchaient de poursuivre l'étude de ces catalyseurs. Nous avons alors cherché une autre réaction plus rapide, permettant l'utilisation d'un solvant et de meilleures conditions expérimentales. Nous avons choisi la mutarotation du TMG et avons effectué des essais avec des mélanges de triéthylamine et de divers phénols.

Avec des phénols fortement acides comme le dinitro-2,4-phénol, nous avons montré³ que l'activité catalytique des mélanges phénol-triéthylamine était due aux paires d'ions qui se forment dans le mélange.



Avec des phénols moins acides les résultats sont plus complexes⁴ et les déterminations spectrophotométriques montrent que l'on n'a pas affaires à de vraies paires d'ions, mais à des espèces intermédiaires entre les molécules libres et les paires d'ions.



Nous avons alors voulu étudier les mélanges d'acides carboxyliques et de triéthylamine, mais nous avons constaté que les acides seuls provoquaient une mutarotation rapide. Un tel résultat était d'ailleurs connu pour la mutarotation du glucose dans l'eau, catalysée par l'acide acétique.⁵ Le mécanisme fait appel à une attaque simultanée de l'hydrogène du groupe carboxyle sur l'oxygène pontal du glucose et de l'oxygène de l'acide sur l'hydroxyle en 1 pour former un chélate **5** par deux liaisons hydrogène.

Nous avons alors étudié la catalyse du TMG dans le benzène par les acides carboxyliques du double point de vue de l'influence de la concentration de l'acide et de celle de sa constante d'ionisation dans divers solvants.

Le mécanisme proposé par Swain et Di Milo⁵ pour le glucose en milieu aqueux implique une loi cinétique de premier ordre en TMG et du premier ordre en acide carboxylique.

Nous écrirons cette loi sous la forme :

$$v = k' (\text{TMG}) (\text{catalyseur}) = k (\text{TMG})$$

Expérimentalement les mesures de rotation conduisent à

$$k = \frac{v}{(\text{TMG})} = k' (\text{catalyseur})$$

avec

$$kt = 2.3 \log \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha_t - \alpha_\infty}$$

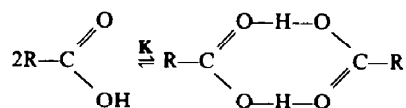
α_0 rotation au temps 0; α_t rotation au temps t ; α_∞ rotation au temps ∞ .

Influence de la concentration de l'acide

Si le mécanisme proposé est vérifié la vitesse spécifique doit varier linéairement avec la concentration en acide. Nous prendrons ici l'exemple de l'acide acétique avec lequel nous avons effectué des mesures pour des concentrations variant de $1 \cdot 10^{-3}$ mole/litre à $5 \cdot 10^{-2}$ mole/litre.

Si l'on reporte sur un graphique les valeurs de k en fonction de la concentration en acide, on obtient la Fig. 1 sur laquelle on constate que la vitesse spécifique ne varie pas linéairement avec la concentration en acide. Ceci indique que la concentration de l'espèce catalysant la réaction est plus faible que la concentration de l'acide.

Ce fait peut s'expliquer par la dimérisation bien connue des acides carboxyliques.



Seule la forme monomère aurait une action catalytique.

Une variation analogue de l'activité catalytique des acides carboxyliques avec la concentration a déjà été mise en évidence par Bell^{6a} qui l'a attribuée à des associations des molécules d'acides. Néanmoins, cet auteur n'a pas eu la possibilité d'en donner une explication complète. Cette explication est possible dans notre étude.

Si a , m et d sont les concentrations en acide carboxylique, en sa forme dimère et en sa forme monomère respectivement nous avons :

$$K = \frac{d}{m^2}$$

Si la forme monomère est seule à avoir une action catalytique

$$k = k'm$$

$$m = k/k'$$

$$a = m + 2d$$

$$a = m + 2Km^2$$

$$K = \frac{a - k/k'}{2(k/k')^2} \quad (1)$$

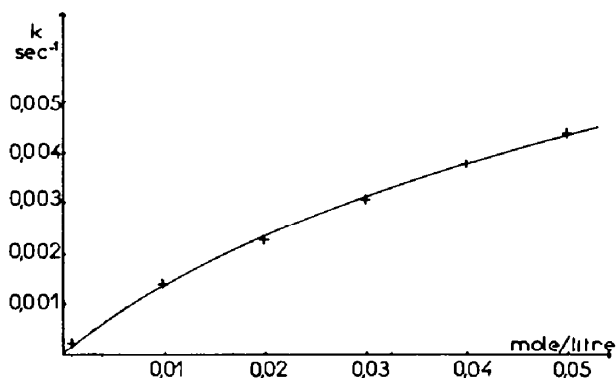


FIG. 1 Vitesse spécifique de la mutarotation du TMG dans le benzène à 25° C en fonction de la concentration en acide acétique.

Pour déterminer K et k' nous employons une méthode d'approximations successives. On trouvera en partie expérimentale un exemple de cette détermination pour l'acide pivalique.

On verra que la valeur de k' est donnée avec une bonne précision ; il n'en n'est pas de même pour K dont la valeur n'est donnée qu'à titre d'ordre de grandeur. C'est ainsi que pour l'acide acétique nous trouvons une valeur de $K = 60$ litres/mole, valeur plus faible que celles que nous avons pu trouver dans la littérature et qui varient entre 120 litres/mole et 400 litres/mole.⁷⁻⁹

La différence entre notre valeur et celles trouvées dans la littérature pourrait s'expliquer par le fait qu'une molécule d'acide acétique peut former un complexe soit avec une autre molécule d'acide acétique (dimérisation) soit avec une molécule de TMG.

L'équilibre étudié serait donc différent de l'équilibre classique de dimérisation de l'acide acétique.

De la même manière, nous avons effectué des déterminations avec divers acides carboxyliques.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1 avec les valeurs de K trouvées dans la littérature.⁷⁻¹¹

Les valeurs des constantes d'association sont donc extrêmement variables suivant les méthodes employées.

Cette détermination devient impossible lorsque les acides étudiés ont une trop forte activité catalytique. Dans ce cas en effet, il est impossible de mesurer expérimentalement la vitesse spécifique pour des concentrations en acide supérieures à 10^{-3} mole/litre. Or, pour des concentrations aussi faibles nous avons vu que la vitesse spécifique variait linéairement avec la concentration en acide.

Dans ces conditions la concentration en monomère et la concentration en acide sont pratiquement égales, et l'on peut écrire :

$$k = k'a$$

Nous donnons en partie expérimentale l'exemple de l'acide trifluoracétique.

II Influence de la force de l'acide

Pour relier l'activité catalytique des acides à leur acidité, nous avons essayé de voir si la relation de Brönsted était vérifiée :

$$k' = GK^{\alpha}$$

où K est la constante de dissociation d'un acide dans l'eau, α et G les constantes de la réaction.

On porte sur un graphique les $\log_{10} k'$ en ordonnées et les pKa^{12} correspondants en abscisses. Les points ainsi déterminés sont grossièrement alignés. On améliore la corrélation en traçant une droite pour les 12 premiers acides du Tableau 1 et une autre pour les 4 acides suivants qui sont des acides benzoïques. Il reste alors des exceptions que nous étudierons ensuite. Pour les 12 acides aliphatiques, on trouve en utilisant la méthode des moindres carrés :

$$\log_{10} k' = 0.75 - 0.29 pKa \quad (2)$$

La corrélation est convenable puisque les constantes sont :

$$\begin{aligned} \text{coefficient de corrélation } r &= 0.99 \\ \text{déviati} \text{on standard } s &= 0.065 \end{aligned}$$

Les 4 acides benzoïques numérotés de 13 à 16 sont alignés sur une droite.

$$\log_{10} k' = 1.15 - 0.35 pKa \quad (3)$$

Il est évidemment arbitraire de comparer deux réactions dans des solvants différents, benzène pour la mutarotation, eau pour la dissociation des acides. Cet inconvénient

déjà noté par d'autres auteurs est probablement la cause de la différence de comportement entre les acides aliphatiques et benzoïques.

En effet, l'acidité est directement liée aux interactions de l'acide et de son anion avec le solvant. Dans l'eau les interactions déterminantes sont pour la plupart de nature électrostatique (interactions ion-dipole ou dipole-dipole et liaison hydrogène).

En solvant aprotique, les interactions liées à la polarisabilité réciproque et induite des molécules de solvant et de soluté ne sont plus négligeables devant les précédentes. Elles sont d'autant plus importantes que la délocalisation électronique est forte. Ceci explique la variation différente de l'acidité des acides benzoïques d'une part, et des acides aliphatiques d'autre part, lors du passage de l'eau aux solvants aprotiques.

Les exceptions du Tableau 1 peuvent s'expliquer :

Acide ortho-nitrobenzoïque (n° 17). La valeur de k' expérimentale est $1.42 \text{ l. mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. La valeur calculée d'après l'équation (3) est 2.4. On peut expliquer la trop faible valeur expérimentale par une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement NO_2 et le groupe OH de l'acide.

Acide salicylique (n° 18). La valeur calculée d'après l'équation (3) est 1.26 au lieu de 0.96 expérimentalement. Ici encore il y a des liaisons hydrogène possibles avec l'hydrogène du phénol ou celui de l'acide.

Les faibles valeurs de la constante α de la relation de Brönsted, soit 0.26 et 0.35 donnent une indication sur le mécanisme de la réaction : l'état de transition de la réaction de mutarotation est très différent de celui de l'ionisation des acides dans l'eau. On trouve néanmoins une valeur aussi faible, soit 0.30 dans le réarrangement du N-bromoacétanilide dans le chlorobenzène,^{6b} les deux réactions ne peuvent cependant pas être comparées puisqu'alors les phénols vérifient la corrélation, ce qui n'est pas vrai dans notre cas.⁴

On peut alors reprendre l'hypothèse d'une catalyse bifonctionnelle déjà envisagée pour la mutarotation de glucose dans l'eau.⁵ Le caractère nucléophile du carbonyle décroît au fur et à mesure que le caractère acide de l'hydroxyle augmente. La faible valeur du coefficient α semble indiquer que la diminution d'une des liaisons du chélate 5 est partiellement compensée par l'augmentation de l'autre mais que le centre électrophile de l'acide a plus d'importance que son centre nucléophile. Dans le complexe intermédiaire formé entre le TMG et l'acide, la liaison la plus forte serait celle formée entre l'oxygène pontal du TMG et l'hydroxyle de l'acide.

On ne peut cependant pas envisager un mécanisme dans lequel il y aurait simplement fixation d'un proton acide par l'oxygène pontal sans attaque concertée de l'hydroxyle puisque les phénols ne provoquent aucune isomérisation du TMG, même dans le cas de phénols aussi acides que le dinitro-3,5-phénol ou l'acide picrique.⁴

A l'appui du mécanisme proposé on peut indiquer le cas de l'acide thioacétique.

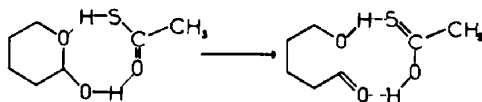
Pour cet acide le pK_a dans l'eau est de 3.4 et la constante catalytique est très faible : $0.007 \text{ l. mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$.

On sait que l'équilibre tautomérique de cet acide est pratiquement complètement

déplacé vers la forme $\text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{SH} \end{array}$ comme le montre la spectrographie dans l'infra-

rouge.¹³ Or, le mécanisme proposé pour la réaction implique le déplacement du

proton de l'acide vers une forme $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ La difficulté de ce déplacement explique la faible valeur de la constante catalytique.



Nous avons également cherché à vérifier la relation de Brönsted en utilisant les pK_a dans le méthanol,¹⁴ ce qui provoque une légère amélioration des coefficients α (0.26 et 0.267 pour les acides aliphatiques et benzoïques respectivement).

III Influence de la temperature

La détermination des constantes thermodynamiques d'activation de la réaction peut donner des renseignements sur le problème posé à la fin du paragraphe précédent. Dans ce but, nous avons effectué des mesures avec l'acide trichloracétique à quatre températures différentes à partir desquelles on calcule les valeurs suivantes des constantes thermodynamiques d'activation :

$$\Delta H^\ddagger = 15 \pm 2 \text{ kcal/mole}$$

$$\Delta S^\ddagger = -22 \pm 4 \text{ u.e.}$$

La valeur de ΔS^\ddagger est négative et relativement forte, ce qui indique un état de transition possédant moins de degrés de liberté que l'état initial, ce qui vient à l'appui de l'hypothèse d'une catalyse bifonctionnelle.

Nous avons cherché dans la littérature des grandeurs thermodynamiques pour des réactions ayant une analogie avec la réaction étudiée. La formation du dimère des acides carboxyliques correspond à une variation des degrés de liberté analogue à celle de la formation de l'état de transition du schéma 5.

Or, la valeur de l'entropie de réaction de dimérisation des acides carboxyliques dans le benzène est voisine de -20 u.e. ⁹ Par contre, la formation d'une simple liaison hydrogène sans complexe cyclique, entre le phénol et le dioxanne donne une valeur de $\Delta S = -11 \text{ u.e.}$,⁹ c'est-à-dire plus faible que la valeur $\Delta S^\ddagger = -22 \text{ u.e.}$ que nous avons obtenue.

Si la comparaison entre une entropie d'activation et des entropies de réaction est justifiée, on apporte ainsi un support à l'hypothèse de la catalyse bifonctionnelle.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de confirmer que la catalyse de la mutarotation par les acides carboxyliques dans un solvant non polaire est un processus bifonctionnel. Pour les faibles concentrations en acide la réaction est du premier ordre, pour les concentrations plus fortes, il est nécessaires de tenir compte de la dimérisation de l'acide. La vitesse de mutarotation est liée à la force de l'acide.

PARTIE EXPERIMENTALE

Reactifs. Le tétraméthyl-2,3,4,6-d-glucose est préparé suivant la méthode de West et Holden.¹⁵ Le produit est soumis à plusieurs recristallisations dans l'éther de pétrole en employant 100 cm^3 de solvant par gramme

de produit. On refroidit jusqu'à la température ambiante seulement. On arrive ainsi à des pouvoirs rotatoires $(\alpha)_D^{25}$ variant de $+125^\circ$ à $+130^\circ$ suivant les échantillons.

Le benzène est de qualité "pour analyses" et on vérifie qu'il ne contient pas d'eau par distillation azeotropique.

Les mesures sont faites à 25° pour la raie J du mercure.

Exemple des calculs dans le cas de l'acide pivalique. On mesure α_t à des intervalles de temps déterminés. Connaissant α_0 et α_∞ on calcule

$$\log_{10} \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha_t - \alpha_\infty}$$

On reporte ces valeurs sur un graphique en fonction du temps. La pente de la droite mesure k .

Sur le Tableau 2 on a indiqué dans les deux premières colonnes les valeurs de $10^4 k$ pour différentes concentrations en acide.

Sur un graphique analogue à celui de la Fig. 1 on porte k en fonction de a . La tangente à l'origine fournit une première approximation de la valeur de $k' = k/a$.

On prend ici $k' = 0.22 \text{ l.mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$.

On reporte cette valeur dans l'équation (1)

$$K = \frac{a - k/k'}{2(k/k')^2}$$

et l'on calcule ainsi K pour les différentes valeurs de a (voir Tableau 2, 3e colonne). Les valeurs de K ainsi obtenues ne sont pas constantes, elles croissent assez régulièrement avec la concentration.

Dans la 4e colonne on a donné les valeurs de K obtenues par l'équation 1 avec $k' = 0.25$. Les valeurs sont alors décroissantes avec la concentration.

TABLEAU 1. VALEURS DE k' ET K POUR DIVERS ACIDES $R \text{ CO}_2\text{H}$

No	R	$k' \text{ l.mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$	$K \text{ l.mole}^{-1}$	$K \text{ litt.}$	pK_a^{12}
1	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	0.23	50	600	5.05
2	CH_3	0.26	60	120 à 400	4.77
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	0.29	20	340	4.32
4	$\text{CH}_2\text{Br}-\text{CH}_2$	0.42	60		3.95
5	CH_2I	0.63			3.18
6	CH_2Cl	0.75			2.82
7	CH_2CN	1.17			2.45
8	$\text{CH}_2\text{Br}-\text{CHBr}$	1.10			2.18
9	CH_3-CCl_2	1.33			2.06
10	CHCl_2	2.00			1.3
11	CCl_3	4.7			0.66
12	CF_3	5.5			0.24
13	C_6H_5	0.45	20	45 à 500	4.20
14	$\text{Br}-3\text{C}_6\text{H}_4$	0.65			3.82
15	$\text{NO}_2-3\text{C}_6\text{H}_4$	0.87			3.50
16	$(\text{NO}_2)_2-3,5\text{C}_6\text{H}_3$	1.38			2.83
17	$\text{NO}_2-2\text{C}_6\text{H}_4$	1.42			2.20
18	$\text{HO}-2\text{C}_6\text{H}_4$	0.96			2.99

Dans les colonnes 5 et 6 du tableau on a fait des essais avec $k' = 0.24$ et $k' = 0.23$. Cette dernière valeur donne les résultats les plus satisfaisants. Elle est donc choisie comme valeur définitive et on donne ainsi:

$$k' = 0.23 \text{ l.mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$$

$$K = 60 \text{ l.mole}^{-1}$$

Enfin dans une dernière colonne on a indiqué les valeurs de k calculées à partir de valeurs de k' et K qui viennent d'être données. On constate que ces valeurs sont en bon accord avec celles de la colonne 2.

TABLEAU 2. DÉTERMINATION DES CONSTANTES k' ET K POUR L'ACIDE PIVALIQUE

$10^3 a$ mole/l	10^4 sec^{-1}	K avec $k' = 0.22$	K avec $k' = 0.25$	K avec $k' = 0.24$	K avec $k' = 0.23$	$10^4 k$ calculé avec $K = 50 k' = 0.23$
1	2.13	17	102	72	54	2.10
2	4.07	22	70	53	37	4.00
5	8.63	35	65	54	44	8.60
10	13.80	47	74	64	56	15.00
15	19.40	40	60	53	46	20.00
20	22.70	45	66	59	52	24.00

Cas de l'acide trifluoroacétique. On peut constater sur le tableau suivant que lorsque les concentrations en acide sont très faibles, la vitesse spécifique k varie linéairement avec la concentration en acide.

$C^{\text{ion}} 10^4$ mole/l.	1	2	3	4	5
10^{4k} sec^{-1}	5	11	16	22	27

On prend alors $k' = k/a$

soit ici: $k' = 5.5 \text{ l. mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$

Constantes thermodynamiques. Valeurs des constantes de vitesse k pour différentes températures dans le cas de l'acide trichloroacétique:

températures d°K	298	303	308	313
10^{4k} sec^{-1}	4.6	8.0	11.6	17

Remerciements. - Au cours de ce travail, nous avons bénéficié d'utiles discussions avec Mademoiselle Tchoubar et Monsieur Felkin, nous les en remercions très vivement. Nous remercions également MM, Julliard et Morel (Clermont-Fd) pour les discussions et des communications de travaux avant publication.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ C. G. Swain et J. F. Brown, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2534 et 2538 (1952).
- ² A. Kergomard, F. Pigeret et M. Renard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1648 (1962).
- ³ A. Kergomard et M. Renard, *Tetrahedron Letters* 769 (1968).
- ⁴ A. Kergomard et M. Renard, Résultats non publiés.
- ⁵ C. G. Swain et A. J. Di Milo, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5983 (1958).
- ⁶ ^a R. P. Bell, *Acid-Base Catalysis* p. 113. Oxford, Clarendon Press (1949);
^b *Ibid.* p. 110.
- ⁷ G. Charlot et B. Tremillon, *Les réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus* pp. 170, 171. Gauthier Villars, Paris (1963).
- ⁸ J. Wenograd et R. A. Spurr, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5844 (1957).
- ⁹ G. C. Pimentel et A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, pp. 368 à 370. Freeman, San Francisco (1951).
- ¹⁰ B. C. Barton et C. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4561 (1951).

- ¹¹ H. Dunken et K. Palm, *Z. Chem.* **1**, 53 (1961).
- ¹² G. Kortum, W. Vogel et K. Andrussov, *Dissociation of Organic Acids in Aqueous Solutions*, Butterworths, London (1961).
- ¹³ W. W. Crouch, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2926 (1952).
- ¹⁴ J. Juillard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1727 (1966);
C. Moreau, *Ibid.* 31 (1968).
- ¹⁵ E. S. West et R. F. Holden, *Organic Syntheses* coll. Vol. III p. 800. Wiley, New York, N.Y. (1955).