

SUR L'ISOMERIE GEOMETRIQUE D'ACIDES  
 $\alpha, \beta$ -ETHYLENIQUES—II<sup>1</sup>  
CONSTANTES DE DISSOCIATION D'ACIDES CINNAMIQUES  
 $\alpha$ - ET  $\beta$ -SUBSTITUES\*

C. SANDRIS

Laboratoire de Pharmacie Chimique de l'Université d'Athènes, 104, rue Solonos, Athènes—144, Grèce

(Received in France 26 October 1967; accepted for publication 6 November 1967)

**Résumé**—La corrélation par l'équation de Hammett des pK de quatre séries d'acides cinnamiques  $\alpha$ - et  $\beta$ -substitués a été examinée. La corrélation des acides  $\alpha$ -substitués a été possible à l'aide des constantes de substituant  $\sigma_m$  et  $\sigma'$ , celle des acides  $\beta$ -substitués à l'aide des constantes  $\sigma_p$ . L'influence de l'effet de champ du substituant, mise en évidence par Charton,<sup>8</sup> sur l'acidité relative des acides isomères, est discutée.

**Abstract**—The dissociation constants for four series of  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted cinnamic acids are correlated with the Hammett equation, using the substituent constants  $\sigma_m$  (or  $\sigma'$ ) and  $\sigma_p$ , respectively. The influence of the field effect of the substituent, which was observed by Charton,<sup>8</sup> on the relative acidities of the isomeric acids is discussed.

DANS la précédente communication,<sup>1</sup> la stabilité thermodynamique des acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -méthyl-cinnamiques isomères a été interprétée en tenant compte des contraintes stériques introduites, lors de la substitution sur la chaîne latérale des acides *cis*- et *trans*-cinnamiques. Une mesure qualitative de ces contraintes a été possible, par l'évaluation approximative des angles dièdres entre le plan du noyau benzénique et la chaîne latérale des acides examinés, à partir des spectres d'absorption ultraviolette.

Parmi les propriétés qui sont influencées par la configuration des molécules dans l'espace, on peut citer le cas des constantes de dissociation électrolytique. Ainsi, la différence d'acidité des acides *cis* et *trans*-cinnamiques est attribuée à l'empêchement stérique de la résonance de l'isomère *cis*:<sup>2</sup> la diminution de l'énergie de résonance de l'acide *cis*-cinnamique par rapport à l'isomère *trans* entraîne une augmentation de l'acidité du composé *cis*. Dans le cas des acides cinnamiques  $\alpha$ - et  $\beta$ -substitués isomères on doit cependant tenir compte, en dehors des facteurs stériques, des effets polaires des substituants: le substituant agit sur le point de la réaction, dans le cas présent sur le carboxyle, par des effets d'induction, quelque soit la configuration de l'acide examiné. Le substituant en  $\beta$  agit en plus par l'effet de résonance, qui est transmis à travers la double liaison conjuguée au carboxyle; on peut s'attendre à ce que la configuration de l'acide intervienne dans ce cas, l'influence du substituant par résonance étant bien plus importante pour cet isomère pour lequel la conjugaison du système acrylique est plus prononcée.

\* Cette étude a été subventionnée par la Fondation Royale Hellénique de Recherches. Une communication préliminaire a été présentée au 19<sup>e</sup> Congrès International de Chimie pure et appliquée, Londres (1963).

Les constantes *apparentes* de dissociation électrolytique dans l'éthanol 50% à 25° des acides *cis*- et *trans*-cinnamiques substitués en  $\alpha$  ou en  $\beta$  (substituant méthyle ou halogène) de configuration I à IV sont rapportées sur le Tableau 1 en valeurs de pK.

TABLEAU 1. CONSTANTES APPARENTES DE DISSOCIATION ÉLECTROLYTIQUE DES ACIDES CINNAMIQUES  $\alpha$ - ET  $\beta$ -SUBSTITUÉS DANS L'ÉTHANOL 50% À 25°

Acides	Isomères <i>trans</i>		Isomères <i>cis</i>	
		pK (litt., Réf. 3)		pK (litt., Réf. 3)
Cinnamique <sup>a</sup>	I, R = H	5.55 (5.77)	II, R = H	5.18 (5.38)
$\alpha$ -Méthyl- <sup>a</sup>	I, R = Me	6.00 (6.10)	II, R = Me	4.95 (5.10)
$\alpha$ -Chloro- <sup>b</sup>	I, R = Cl	4.10 (4.30)	II, R = Cl	3.40 (3.73)
$\alpha$ -Bromo- <sup>c</sup>	I, R = Br	4.15 (4.28)	II, R = Br	3.38 (3.55)
$\alpha$ -Iodo- <sup>d</sup>	I, R = I	4.34 —	II, R = I	3.56 —
$\beta$ -Méthyl- <sup>a</sup>	III, R = Me	5.99 (6.16)	IV, R = Me	6.00 (6.13)
$\beta$ -Chloro- <sup>e</sup>	III, R = Cl	4.79 (4.94)	IV, R = Cl	4.77 (4.98)
$\beta$ -Bromo- <sup>f</sup>	III, R = Br	4.64 (4.78)	IV, R = Br	4.72 (4.85)
$\beta$ -Iodo- <sup>g</sup>	III, R = I	4.49 —	IV, R = I	4.79 —

<sup>a</sup> Réf. 1.

<sup>b</sup> J. J. Sudborough et T. C. James, *J. Chem. Soc.* **89**, 105 (1906).

<sup>c</sup> J. J. Sudborough et K. J. Thompson, *Ibid.* **83**, 666 (1903).

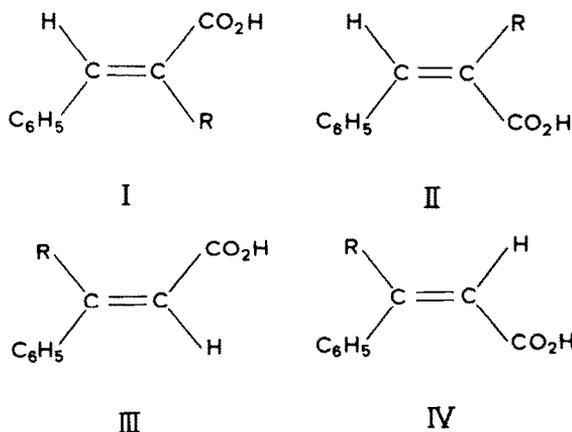
<sup>d</sup> J. Bougault, *C. R. Acad. Sci., Paris* **163**, 363 (1916); R. Stoermer et H. Kirchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **53**, 1289 (1920).

<sup>e</sup> T. C. James, *J. Chem. Soc.* **99**, 1620 (1911).

<sup>f</sup> J. J. Sudborough et K. J. Thompson, *Ibid.* **83**, 1153 (1903).

<sup>g</sup> A. Michael, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 3640 (1901); T. C. James, *J. Chem. Soc.* **103**, 1368 (1913).

Les acides substitués en  $\alpha$  présentent une différence notable d'acidité, suivant leur géométrie; les isomères *cis* (II) sont des acides plus forts que les isomères *trans* (I). Par contre, on ne décèle pratiquement pas de différence d'acidité des acides  $\beta$ -substitués isomères (III et IV).



L'influence des facteurs stériques et électroniques sur la dissociation des acides du Tableau 1 a été discutée récemment par Hogeveen.<sup>3</sup> L'extension de l'équation de

Hammett<sup>4-6</sup> à la corrélation des constantes de dissociation d'acides acryliques substitués a déjà été étudiée par Charton,<sup>7,8</sup> qui a examiné entre autres les séries d'acides  $\alpha$ -substitués-*trans* (I, R = H, Br, Cl, I, Me, Ph),  $\alpha$ -substitués-*cis* (II, R = H, F, Br, Cl, I, Me, Ph) et  $\beta$ -substitués-*trans* (III, R = H, Cl, I, Ph). Les constantes de dissociation utilisées pour ces corrélations ont été déterminées dans l'eau à 25°, à part les constantes des dérivés méthylés et phénylés, qui ont été estimées à partir des constantes déterminées dans des mélanges alcool-eau ou acétone-eau. D'autre part, Hogeveen<sup>3</sup> a donné une corrélation satisfaisante des acides  $\beta$ -substitués *cis* (IV, R = H, Br, Cl, Me; constantes de dissociation déterminées dans l'éthanol à 50%). Etant donné que les constantes rapportées au Tableau 1 ont été déterminées dans des conditions identiques, nous avons réexaminé la corrélation dans les quatre séries examinées (I à IV). Les valeurs des constantes de substituant utilisées sont portées sur le Tableau 2. Les corrélations ont été effectuées par la méthode de Jaffé<sup>5</sup> et les résultats sont portés

TABLEAU 2. CONSTANTES DE SUBSTITUANT UTILISÉES (CF. REF. 6)

Substituant	$\sigma_p$	$\sigma_m$	$\sigma'$
H	0.000	0.000	0.00
Me	-0.170	-0.069	-0.05
Cl	0.227	0.373	0.47
Br	0.232	0.391	0.45
I	0.276	0.352	0.38

TABLEAU 3. CORRÉLATION DES CONSTANTES DE DISSOCIATION

Série d'acides cinnamiques	Constantes de substituant	$p$	$r^a$	$s^b$	$pK_a$ calc.
$\alpha$ -Substitués- <i>trans</i> (I)	$\sigma_p$	4.445	0.962	0.275	5.33
	$\sigma_m$	3.912 (3.762) <sup>c</sup>	0.993 (0.957) <sup>c</sup>	0.116 (0.251) <sup>c</sup>	5.65
	$\sigma'$	3.458	0.992	0.118	5.69
$\alpha$ -Substitués- <i>cis</i> (II)	$\sigma_p$	4.210	0.907	0.448	4.57
	$\sigma_m$	3.910 (4.420) <sup>c</sup>	0.981 (0.966) <sup>c</sup>	0.197 (0.277) <sup>c</sup>	4.91
	$\sigma'$	3.466	0.985	0.175	4.96
$\beta$ -Substitués- <i>trans</i> (III)	$\sigma_p$	3.358 (3.87) <sup>d</sup>	0.992 (0.9998) <sup>d</sup>	0.086 (0.0115) <sup>d</sup>	5.47
	$\sigma_m$	2.826	0.980	0.148	5.68
	$\sigma'$	2.403	0.944	0.246	5.69
$\beta$ -Substitués- <i>cis</i> (IV)	$\sigma_p$	2.730 (2.87) <sup>e</sup>	0.967 (0.976) <sup>e</sup>	0.156 (0.45) <sup>e</sup>	5.48
	$\sigma_m$	2.197	0.913	0.254	5.55
	$\sigma'$	1.878	0.881	0.293	5.56

<sup>a</sup> Coefficient de corrélation.

<sup>b</sup> Déviation standard.

<sup>c</sup> Corrélation de Charton;<sup>7</sup> solvant eau à 25°.

<sup>d</sup> Corrélation de Charton;<sup>8</sup> solvant eau à 25°.

<sup>e</sup> Corrélation de Hogeveen;<sup>3</sup> solvant éthanol 50% à 25°.

sur le Tableau 3 (voir figures 1 et 2). Notons toutefois que les résultats de ces corrélations doivent être interprétés avec précaution étant donné que le nombre d'acides utilisés est restreint et que les substituants introduits (méthyle et halogène) ne permettent pas l'utilisation d'une échelle étendue des constantes de substituant  $\sigma$ .

Les corrélations des quatre séries examinées sont au moins satisfaisantes, d'après les définitions de Jaffé.<sup>5</sup> L'effet *polaire* du substituant constitue donc l'effet principal, quelque soit la configuration géométrique de l'acide examiné et quelques soient les contraintes stériques introduites par le substituant (cf. réf. 1). La corrélation des acides  $\alpha$ -substitués I et II à l'aide des constantes  $\sigma_m$  et  $\sigma'$  montre bien l'opération de l'effet inductif. Par contre, une corrélation satisfaisante des acides  $\beta$ -substitués III et IV n'est possible qu'à l'aide des constantes  $\sigma_p$ , ce qui était à prévoir (voir plus haut).\*

Une comparaison des constantes de réaction des systèmes  $\alpha$ -substitués I et II (pour  $\sigma_m$ ,  $\rho_I = 3.912 \pm 0.116$  et  $\rho_{II} = 3.910 \pm 0.197$ ) semble indiquer qu l'effet du substituant est transmis d'une façon identique dans les deux séries. Ceci est en contradiction avec la corrélation de Charton<sup>7</sup> (pour  $\sigma_m$ ,  $\rho_I = 3.762 \pm 0.251$  et  $\rho_{II} = 4.420 \pm 0.277$ ), qui indique que le système portant les groupements phényle et carboxyle en *cis* (II) est plus influencé par le substituant R. D'autre part, les constantes de réaction des systèmes  $\beta$ -substitués III et IV (pour  $\sigma_p$ ,  $\rho_{III} = 3.358 \pm 0.086$  et  $\rho_{IV} = 2.730 \pm 0.156$ ) montrent que les effets polaires du substituant sont transmis bien plus facilement dans le cas des isomères *trans* (III). Cette situation a été également rencontrée dans le cas de systèmes analogues par Charton,<sup>8</sup> qui explique la plus grande facilité de transmission des effets des substituants, lorsque ceux-ci sont en *cis* par rapport au groupement carboxyle (cf. III), par l'intervention de l'effet inductif de champ du substituant.

On peut remarquer que l'effet de champ intervient aussi bien dans le cas des acides cinnamiques  $\alpha$ -substitués *cis* (II), que dans le cas des acides  $\beta$ -substitués isomères (III et IV). La comparaison des constantes de dissociation des acides isomères du Tableau 1 doit ainsi tenir compte de ce facteur :

— *acides  $\alpha$ -substitués*: l'intervention de l'effet de champ du phényle dans les acides *cis* (II) explique l'acidité accrue de l'isomère *cis* pour un substituant R quelconque.

— *acides  $\beta$ -substitués*: l'effet de champ intervenant dans les deux isomères (III et IV), il est difficile de prévoir l'ordre d'acidité par ce facteur.

— *acides cinnamiques non-substitués en  $\alpha$  ou en  $\beta$* : on doit considérer l'effet de champ comme un facteur considérable justifiant l'augmentation d'acidité de l'acide *cis*-cinnamique.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

La préparation des acides cinnamiques isomères  $\alpha$ - et  $\beta$ -substitués a été effectuée par application de procédés décrits dans la littérature (références du Tableau 1).

Les constantes de dissociation électrolytique des acides ont été déterminées potentiométriquement à l'aide d'un appareil Cambridge pHmètre, à une température de  $25 \pm 1^\circ$ , avec des électrodes à verre et au calomel. L'appareil était contrôlé, avant et après les mesures, avec des solutions tampons de pH 4.0 et

\* Les constantes de substituant  $\sigma_p$  expriment l'ensemble des effets de résonance et d'induction, les constantes  $\sigma_m$  surtout l'influence des effets d'induction. Une séparation plus satisfaisante des deux effets est donnée par les constantes  $\sigma'$ , qui expriment l'effet inductif du substituant par rapport à l'hydrogène.<sup>7</sup>

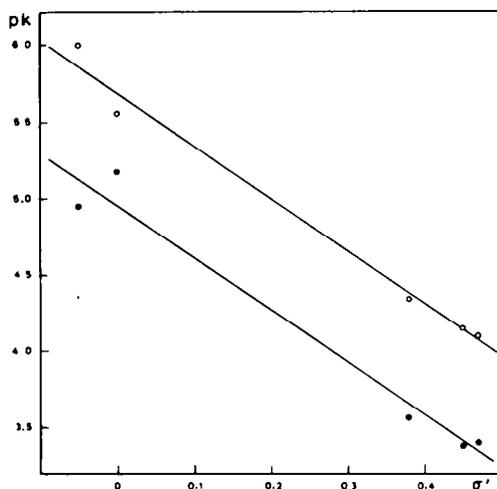


FIG. 1 Représentation graphique des pK en fonction des constantes  $\sigma'$ . O Acides cinnamiques  $\alpha$ -substitués-*trans* (I). ● Acides cinnamiques  $\alpha$ -substitués-*cis* (II).

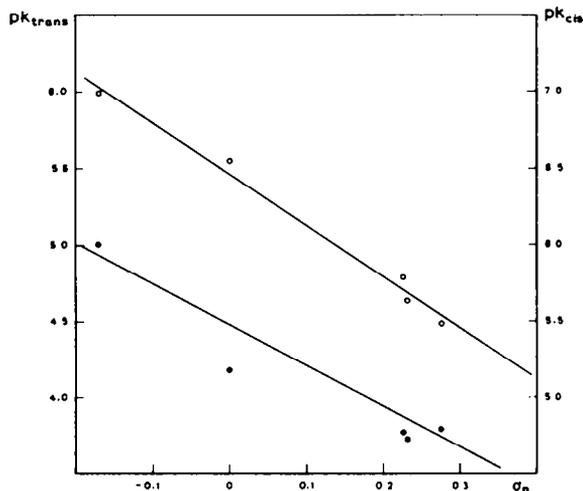


FIG. 2 Représentation graphique des pK en fonction des constantes  $\sigma_p$ . O Acides cinnamiques  $\beta$ -substitués-*trans* (III). ● Acides cinnamiques  $\beta$ -substitués-*cis* (IV).

9.27. Dans 40 ml d'éthanol à 50 % en volume on dissolvait 0.4 mmole de l'acide, et on ajoutait sous agitation magnétique et sous atmosphère d'azote une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N/10 (fractions de 0.4 ml dans la région de demi-neutralité, fractions de 0.1 ml dans la région de la neutralité) d'une burette de 5 ml au 1/100<sup>e</sup>; après chaque addition l'agitation était arrêtée et on procédait à la lecture. Le calcul des valeurs de pK a été effectué par application de l'équation de Henderson à la région de la demi-neutralité. Pour chaque acide on a effectué deux ou trois mesures de la valeur de pK, de façon à ce que la différence des déterminations successives ne dépasse pas 0.02 unité pH. Nous admettons donc que l'approximation des valeurs de pK ainsi déterminées se trouve dans les limites de  $\pm 0.02$  unité pH. Les valeurs des constantes de dissociation électrolytique, portées sur le Tableau 1, constituent des constantes *apparentes*.

Remerciements—Je remercie M. G. Théophanopoulos pour son assistance technique.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> Partie I. C. Sandris, *Tetrahedron* **24**, 3569 (1968).
- <sup>2</sup> E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* p. 328. McGraw-Hill, New York, N.Y. (1962).
- <sup>3</sup> H. Hogeveen, *Rec. Trav. Chim.* **83**, 836 (1964).
- <sup>4</sup> L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry* Chap. 7. McGraw-Hill, New York, N.Y. (1940).
- <sup>5</sup> H. H. Jaffé, *Chem. Revs.* **53**, 191 (1953).
- <sup>6</sup> R. W. Taft, *Steric Effects in Organic Chemistry* (Edited by M. S. Newman) p. 556. Wiley, New York, N.Y. (1956).
- <sup>7</sup> M. Charton, *J. Org. Chem.* **30**, 557 (1965).
- <sup>8</sup> M. Charton, *Ibid.* **30**, 974 (1965).