

ETUDE DU MECANISME DE L'HYDROLYSE ALCALINE DES N-METHYL ACETANILIDES AU MOYEN DES EFFETS DE MILIEU†

V. GANI et P. VIOUT

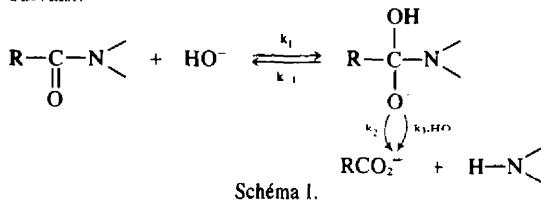
Groupe de Recherche 12, CNRS, 2 rue H. Dunant, 94 Thiais, France

(Received in France 8 October 1975; Received in the UK for publication 27 January 1976)

Résumé—Le mécanisme de l'hydrolyse alcaline des N-méthyl acétanilides $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ a été étudié au moyen des effets de solvant (DMSO et H_2O) d'une part et d'une corrélation structure-réactivité ($\log k_{\text{obs}} = f(pK_{\text{B, aniline}})$) d'autre part. Nos résultats sont compatibles avec une attaque lente de HO^- sur le seul amide p-nitro et avec une décomposition lente de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par l'eau pour $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O, H, p-Cl, m-Cl}$.

Abstract—N-methyl acetanilides alkaline hydrolysis mechanism has been studied by means of solvent effect (DMSO and H_2O) and of structure-reactivity correlation ($\log k_{\text{obs}} = f(pK_{\text{B, aniline}})$). Our results are consistent with HO^- rate determining attack only for p-nitro anilide and with a rate determining water assisted decomposition of the tetrahedral intermediate for $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O, H, p-Cl, m-Cl}$.

Le mécanisme de l'hydrolyse alcaline des amides est généralement représenté par le schéma réactionnel suivant:¹



Suivant le pH du milieu et la structure de l'amide considéré, l'étape lente de la réaction serait:^{1,2} (a) l'attaque des ions HO^- sur l'amide dont la constante de vitesse est k_1 ; (b) la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique ne faisant pas intervenir une catalyse par HO^- (décomposition directe), dont la constante de vitesse est k_2 ; (c) la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par HO^- , dont la constante de vitesse est k_3 .

En outre, la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique serait catalysée par les molécules d'eau.^{1b,2a,c}

Cependant l'ensemble de ces données provient d'un nombre relativement restreint d'exemples qui concernent notamment la nature du groupe partant $\text{N}^{\langle 1a,c,2 \rangle}$; en particulier ces données ne permettent pas de prévoir de façon certaine l'étape lente de la réaction. D'autre part, le rôle de l'eau dans la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique est encore mal défini.^{2c}

Afin de tenter d'élucider, d'une part quels sont les facteurs déterminant la position de l'étape lente et, d'autre part, quel est le rôle de l'eau, nous avons entrepris l'étude des effets du DMSO (diméthyl sulfoxyde), du méthanol et de l'eau lourde sur l'hydrolyse alcaline des amides; en effet, dans ces milieux interviennent des entités plus nucléophiles que les ions HO^- solvatés par l'eau: respectivement HO^- désolvaté,³ CH_3O^- ,⁴ et DO^- ,⁵ ce qui devrait entraîner une accélération de la première étape. De plus, ces milieux sont moins bons donneurs de liaisons hydrogène que l'eau,⁶ ce qui devrait défavoriser la catalyse acide de la décomposition de l'intermédiaire

tétrahédrique par le solvant protique (ralentissement du stade k_2).

Nous avons choisi comme modèles les N-méthyl acétanilides: $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{-X}$ pour les raisons suivantes: (a) l'azote ne portant pas d'atome d'hydrogène, les équilibres du type $\text{R-CO-NHR}' + \text{HO}^- \rightleftharpoons \text{R-CO-NR}'^- + \text{H}_2\text{O}$ n'interviennent pas; et (b) en faisant varier le substituant X, on modifie la basicité du groupe partant, sans changer sensiblement la structure de l'amide.

Nous avions précédemment étudié les effets du DMSO sur l'hydrolyse des N-méthyl-acétanilides lorsque $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O, H, p-NO}_2$,⁷ et du méthanol lorsque $\text{X} = \text{H, p-Cl, m-Cl, m-NO}_2, \text{p-NO}_2$.⁸ Nous avions interprété les résultats par une première étape lente (k_1) dans le cas de $\text{X} = \text{p-NO}_2$ et par une deuxième étape lente suivant la voie de décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par les molécules d'eau (k_2), dans le cas de $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O, H, p-Cl, m-Cl}$.

Dans le but d'approfondir l'étude précédente, en précisant certains points, nous avons voulu vérifier que la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique dans le cas des anilides cités a bien lieu sans catalyse par les ions HO^- , et cela en déterminant l'ordre de la réaction par rapport aux ions HO^- ; aussi compléter l'étude relative à l'influence du DMSO sur l'hydrolyse alcaline des N-méthylacétanilides, en utilisant des milieux plus riches en DMSO pour lesquels les effets de ce solvant sont plus prononcés et en considérant un éventail plus large de groupes partants ($\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O, H, p-Cl, m-Cl, m-NO}_2, \text{p-NO}_2$). Nous avons voulu confirmer le rôle particulier du substituant p-nitro dans la série des N-méthyl-acétanilides, d'une part en examinant des corrélations structure-réactivité susceptibles de mettre en évidence un changement de mécanisme et, d'autre part, en étudiant les effets d'eau lourde pouvant apporter un nouvel argument en faveur d'une première étape lente pour l'hydrolyse de cet anilide.

Ordre de la réaction par rapport aux ions HO^-

Compte-tenu de l'approximation de l'état stationnaire, l'expression de la constante de vitesse de pseudo-premier ordre correspondant au Schéma I est la suivante:

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{HO}^-] \frac{k_2 + k_3[\text{HO}^-]}{k_{-1} + k_2 + k_3[\text{HO}^-]} \quad (\text{equ. I})$$

Si $k_3[\text{HO}^-] \ll k_2 \ll k_{-1}$, k_{obs} devient:

†Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques soutenue le 25 avril 1975 à la Faculté des Sciences de Paris VI par Melle V. Gani, No. d'enregistrement au CNRS: A. O.11.068.

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{HO}^-] \text{ (équ. II); } \log k_{\text{obs}} = \log \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 + \log [\text{HO}^-]$$

et l'étape lente est la décomposition directe (voie k_2) de l'intermédiaire tétraédrique précédée d'un équilibre rapide.

Si $(k_2 + k_3[\text{HO}^-]) \gg k_{-1}$, k_{obs} devient:

$k_{\text{obs}} = k_1[\text{HO}^-]$ (équ. III); $\log k_{\text{obs}} = \log k_1 + \log[\text{HO}^-]$

et l'étape lente est l'attaque des ions HO^- sur l'anilide.

Dans ces deux cas, l'ordre de la réaction par rapport à HO^- est égal à un.

Nous avons effectué les expériences dans des conditions de pseudo-premier ordre, la concentration en soude variant entre 10^{-2} et 1N, à 76.7°C. Lorsqu'on porte le logarithme des constantes de vitesse en fonction du logarithme des concentrations en soude, pour $X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, p\text{-Cl}, m\text{-NO}_2, p\text{-NO}_2$ on obtient des droites de pente un (Fig. 1): la réaction est d'ordre un par rapport aux ions HO^- et correspond soit à une attaque lente de HO^- sur l'anilide (k_1), (équ. III), soit à une décomposition directe (k_2) de l'intermédiaire tétraédrique (équ. II). Nous avons également vérifié, dans le cas de $X = \text{H}$ et $X = p\text{-NO}_2$, que l'addition de DMSO au milieu aqueux ne modifie pas cet ordre (Fig. 1).

Influence du DMSO

L'influence de quantités croissantes de DMSO (0-80% en volumes) sur la constante de vitesse de pseudo-premier ordre, k_{obs} , a été examinée, pour une concentration en soude de 0.1N, à 76.7°C. Les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

Nous constatons que pour $X = p\text{-CH}_3\text{O}$, la réaction est ralenti, quelle que soit la proportion en DMSO; pour $X = \text{H}$, la réaction est d'abord ralenti, puis accélérée vers 60% en volumes de DMSO; pour $X = m\text{-Cl}$, $p\text{-Cl}$, la réaction est pratiquement insensible à l'addition de DMSO jusqu'à 60% en volumes environ (elle est accélérée au-delà); et pour $X = m\text{-NO}_2$ et $p\text{-NO}_2$, la réaction est toujours accélérée.

Compte-tenu, d'une part, de l'influence du milieu sur les coefficients d'activité des entités réagissantes et de l'état de transition et, d'autre part, de la concentration en eau, ces résultats peuvent être interprétés dans le cadre de l'hypothèse que nous avions précédemment avancée.^{7,8}

$X = p\text{-CH}_3\text{O}$, H, $p\text{-Cl}$, $m\text{-Cl}$. L'étape lente serait la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par l'eau. L'expression de k_{obs} tirée de l'équ. (II) devient d'après la relation de Brönsted:⁹

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_{\text{II}}}{k_{\text{I}}} \times \frac{\gamma_{\text{HO}^-} \times \gamma_{\text{unilide}}}{\gamma_{\text{H}_2\text{O}}} \times [\text{HO}^-] a_{\text{H}_2\text{O}} \quad (\text{équ. IV})$$

où k_i , k_{-i} , k_{II} sont respectivement les constantes de vitesse

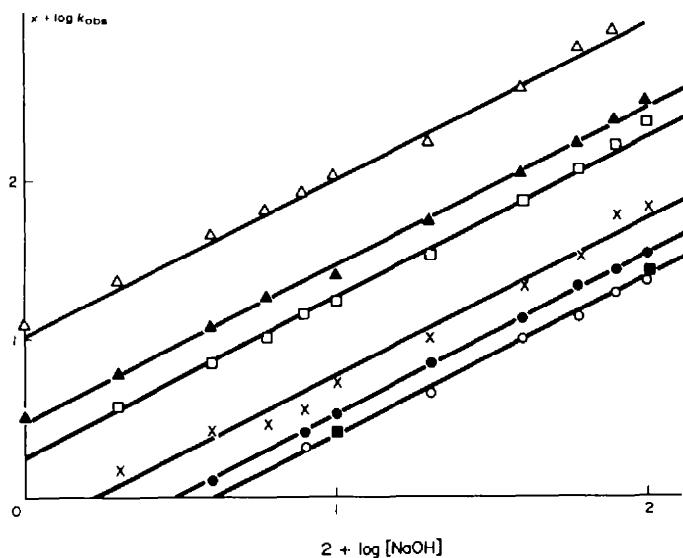


Fig. 1. Variation du logarithme de k_{obs} en fonction du logarithme de la concentration en soude pour $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$ à 76.7°. (x = 5; ■ X = p-CH₃O eau; ● X = H eau; ○ X = H 30% DMSO en vol.; × X = p-Cl eau; □ X = m-NO₂ eau) (x = 4; Δ X = p-NO₂ 50% DMSO en vol.; ▲ X = p-NO₂ eau).

Tableau 1. Variation de k_{obs} , en fonction du pourcentage en volumes ou de la fraction molaire (x_{DMSO}) en DMSO pour $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ [NaOH] = 0.1 N, t = 76.7°C

% vol. DMSO	1	10	20	30	40	50	60	70	80
X _{DMSO}	0.003	0.027	0.060	0.098	0.145	0.202	0.276	0.372	0.504
X = p-CH ₃ O	0.26		0.16		0.14		0.13		0.10
X = H	0.35		0.27		0.25		0.25		0.58
10 ⁴ k _{obs} en sec ⁻¹									
X = p-Cl	0.64	0.58	0.56	0.57	0.53	0.53	0.66	1.43	8.35
X = m-Cl	0.64	0.68	0.63	0.59	0.58	0.73	1.24	4.10	23.3
X = m-NO ₂	1.74	1.93	2.01	2.56	4.05	9.06	21.7	56.3	138
X = p-NO ₂	16.7	17.3	23.3	26.6	39.6	66.0	127	227	693

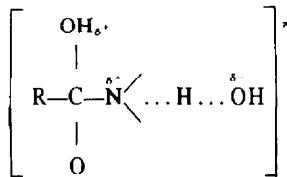
thermodynamiques d'attaque de HO^- sur l'anilide, de décomposition de l'intermédiaire tétraédrique vers les produits de départ et vers les produits de la réaction. γ_{HO^-} , γ^* sont respectivement les coefficients d'activité des ions HO^- , de l'anilide et de l'état de transition. $a_{\text{H}_2\text{O}}$ est l'activité de l'eau.

Il est généralement admis que les effets de solvant sur les espèces neutres sont plus faibles que sur les espèces chargées et que, en outre, ces effets se retrouvent au niveau de l'état de transition;¹⁰ par conséquent, nous négligerons l'effet du DMSO sur γ^* .

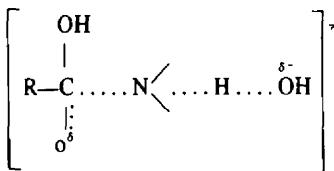
Lorsque la proportion de DMSO croît dans le milieu, il a été montré que l'activité de l'eau décroît par suite de la diminution non seulement de sa concentration mais aussi de son coefficient d'activité.¹¹ Par contre, le coefficient d'activité des ions HO^- augmente.¹²

Pour apprécier l'effet du DMSO sur γ^* , il est nécessaire de considérer le mode de décomposition de l'intermédiaire tétraédrique.

Deux cas peuvent se présenter: (a) un transfert lent du proton de l'eau vers l'azote de l'intermédiaire tétraédrique, suivi d'une rupture rapide de la liaison C-N, ainsi que l'a proposé Schowen^{2c}; la structure de l'état de transition serait alors:



Dans ces conditions, il apparaîtrait une charge négative partielle sur le groupement OH de l'eau. Un tel état de transition en présence de DMSO serait déstabilisé par désolvatation et γ^* augmenterait.^{13,14} (b) un transfert de proton concerté avec la rupture de la liaison C-N de l'intermédiaire tétraédrique; la structure de l'état de transition serait alors:



Dans ce cas la charge négative de l'état de transition est plus dispersée que dans la situation précédente, l'effet de désolvatation du DMSO devrait donc être moins important et, de ce fait, l'augmentation de γ^* en présence de ce solvant serait plus faible que dans le premier cas.¹⁵ D'après l'équ. (IV), l'effet du DMSO sur $a_{\text{H}_2\text{O}}$ et γ^* doit provoquer une diminution de k_{obs} alors que son effet sur γ_{HO^-} doit provoquer une augmentation de k_{obs} . Ces deux effets opposés permettent d'expliquer que, suivant la proportion de DMSO et le caractère électronique de X, on puisse observer un ralentissement ou une accélération.

Pour une même proportion en DMSO, $a_{\text{H}_2\text{O}}$ et γ_{HO^-} restant les mêmes quel que soit l'anilide considéré, on ne peut expliquer les effets opposés du DMSO sur k_{obs} que par des variations différentes de γ^* suivant la nature de X. On constate que, plus X est donneur d'électrons, plus le ralentissement est grand. Il faut donc admettre que la déstabilisation par désolvatation de l'état de transition, dans le milieu eau-DMSO, croît avec le caractère électro-donneur de X, une telle croissance provoquant

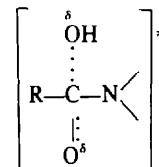
une augmentation parallèle de la densité de charge sur l'oxygène. Cette interprétation peut s'appliquer aux deux structures proposées pour l'état de transition et ne permet pas d'écarte l'une d'entre elles.

$X = p\text{-NO}_2$. L'étape lente serait l'attaque des ions HO^- sur l'anilide. Si, dans l'expression de k_{obs} (équ. III), on fait intervenir les coefficients d'activité des entités en présence et de l'état de transition, on a:

$$k_{\text{obs}} = k_1 \frac{\gamma_{\text{HO}^-}}{\gamma^*} [\text{HO}^-] \cdot \gamma_{\text{anilide}} \quad (\text{équ. V})$$

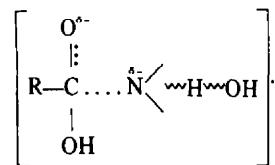
Comme précédemment nous négligerons l'effet du DMSO sur γ_{anilide} .

Lors de l'addition de DMSO, γ_{HO^-} croît, il en est de même de γ^* : en effet l'état de transition dont la structure serait la suivante:



est chargé négativement; par conséquent il serait déstabilisé en présence de DMSO. Cependant, sa déstabilisation serait moins grande que celle de l'ion HO^- dont la charge est beaucoup plus localisée; le rapport $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma^*$ augmenterait donc, d'où un accroissement de k_{obs} lorsque le milieu s'enrichit en DMSO.

Toutefois cette interprétation a été contestée par Broxton¹³ et Pollack¹⁴ qui admettent que dans le cas du N-méthyl p-nitro-acétanilide, l'étape lente est la rupture de la liaison C-N de l'intermédiaire tétraédrique, suivie d'une protonation rapide du groupe partant; l'état de transition aurait la structure suivante:



Cependant dans des articles plus récents,¹⁶ Broxton admet une première étape lente dans le cas de la méthanolysé alcaline des N-méthyl p-nitro-anilides.

$X = m\text{-NO}_2$. L'étude des effets du méthanol était en faveur d'un comportement intermédiaire entre celui de $X = p\text{-NO}_2$ ($k_2 > k_1$) et ceux de $X = \text{H}$, $p\text{-Cl}$, $m\text{-Cl}$ ($k_2 < k_1$), c'est à dire que $k_2 = k_1$.⁸ Dans le cas présent l'étude des effets du DMSO n'a apporté aucun renseignement supplémentaire.

Etude des corrélations structure-réactivité

Si un ralentissement de l'hydrolyse alcaline des anilides par le DMSO ($\text{p-CH}_3\text{O}$) est un argument en faveur d'une décomposition lente de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par l'eau, par contre une accélération par ce solvant (p-Cl , $m\text{-Cl}$, $m\text{-NO}_2$, $p\text{-NO}_2$) ne permet pas de situer le stade lent de la réaction: attaque des ions HO^- sur l'anilide ou décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par l'eau. L'étude de l'effet du méthanol nous a antérieurement permis de différencier ces deux mécanismes pour $X = p\text{-NO}_2$ et $X \neq p\text{-NO}_2$.

Un autre moyen de confirmer la position de l'étape

lente est l'examen des corrélations structure-réactivité: une rupture de pente dans ces corrélations est significative d'un changement de mécanisme.^{17a} Nous avons donc porté le logarithme de k_{obs} , en fonction du pK_B des anilines,[†] dans l'eau et dans un mélange eau-DMSO contenant 80% en volumes de DMSO à 76.7°C en présence de soude 0.1N (Fig. 2).

Nous observons, pour l'eau aussi bien que pour le mélange eau-DMSO, une corrélation linéaire pour $X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, p\text{-Cl}, m\text{-Cl}$, ce qui semble donc bien indiquer un même mécanisme d'hydrolyse pour les anilides correspondants. Le point correspondant au N-méthyl p-nitroacétanilide est en dehors de cette droite dans les milieux considérés, ce qui est en accord avec un mécanisme différent pour cet anilide. La rupture de pente se situe au niveau de $X = m\text{-NO}_2$ dont le mécanisme paraît donc bien intermédiaire entre ceux relatifs aux deux types de groupes partants.

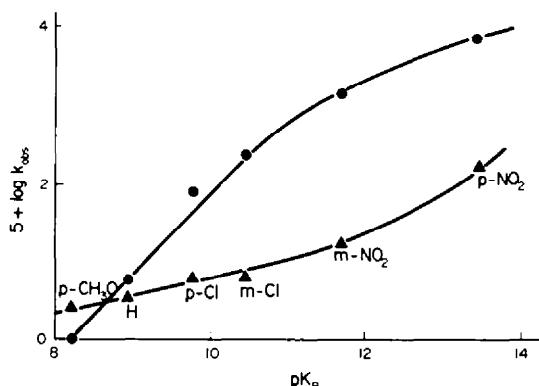


Fig. 2. Variation du logarithme de k_{obs} pour $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ ($[\text{NaOH}] = 0.1\text{N}$, $t = 76.7^\circ\text{C}$) en fonction du pK_B de $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)\text{H}$ ($t = 25.0^\circ$, $\mu = 0.05$). ●, 20% eau-80% DMSO en vol; ▲, eau.

Influence de l'eau lourde

Afin d'apporter un argument supplémentaire en faveur des interprétations avancées, en particulier de celle d'une première étape lente pour $X = p\text{-NO}_2$, nous avons étudié les effets d'eau lourde sur l'hydrolyse des anilides suivants: $X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, m\text{-Cl}, m\text{-NO}_2, p\text{-NO}_2$.

$X = p\text{-NO}_2$. Si l'étape lente est l'attaque de HO^- sur l'anilide, la réaction sera accélérée dans l'eau lourde: en effet, on sait que les réactions qui font intervenir l'attaque nucléophile de DO^- sur le carbonyle d'un ester sont de 1.3 à 5 fois plus rapides que les mêmes réactions avec HO^- .^{18,19} De plus, on a constaté que, dans le cas des N-méthyl trifluoro-acétanilides substitués, le rapport des constantes de vitesse d'attaque de DO^- et de HO^- est de l'ordre de 1.36.^{2c} On pourra donc s'attendre, dans le cas du N-méthyl p-nitroacétanilide, à ce que:

$$(k_{obs})_{\text{D}_2\text{O}}/(k_{obs})_{\text{H}_2\text{O}} = (k_1)_{\text{D}_2\text{O}}/(k_1)_{\text{H}_2\text{O}} > 1.$$

Si l'étape lente est la rupture de la liaison C-N de l'intermédiaire tétraédrique, ainsi que le proposent Broxton¹³ et Pollack,¹⁴ la réaction devrait être ralentie dans D_2O . En effet, Schowen a montré que la constante de

vitesse d'hydrolyse des N-méthyl trifluoro-acétanilides pour lesquels il admet ce mécanisme, est plus faible dans D_2O que dans H_2O .^{2c}

$X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, m\text{-Cl}$ (cas de mauvais groupes partants). Si la décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique est lente (étape k_2) et qu'elle nécessite le transfert d'un proton de l'eau suivant un processus de catalyse générale acide, elle sera défavorisée dans l'eau lourde, D_2O étant moins acide que H_2O ^{17b,19} (les constantes d'autoprotolyse de D_2O et H_2O sont respectivement 0.154×10^{-14} et 1.008×10^{-14} à 25°).^{6b} On peut donc s'attendre à un ralentissement de la réaction dans l'eau lourde: $(k_{obs})_{\text{D}_2\text{O}}/(k_{obs})_{\text{H}_2\text{O}} < 1$. C'est ainsi que Schowen^{2c} a constaté que la constante de vitesse d'hydrolyse des N-méthyl trifluoro-acétanilides, pour lesquels il admet ce mécanisme, est plus faible dans D_2O que dans H_2O . Ce même phénomène a été observé dans le cas du benzamide.²⁰

L'hydrolyse de ces anilides a donc été effectuée dans H_2O et D_2O à 76.7°C en présence de soude ($[\text{NaOH}] = [\text{NaOD}] = 1\text{N}$). Les résultats sont consignés dans le Tableau 2.

Nous constatons que (a) pour $X = p\text{-NO}_2$, $(k_{obs})_{\text{D}_2\text{O}}/(k_{obs})_{\text{H}_2\text{O}} > 1$, ce qui est en faveur d'une première étape lente (étape k_1); (b) pour $X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, m\text{-Cl}$: $(k_{obs})_{\text{D}_2\text{O}}/(k_{obs})_{\text{H}_2\text{O}} < 1$, conformément à une décomposition lente de l'intermédiaire tétraédrique (étape k_2); (c) pour $X = m\text{-NO}_2$: $(k_{obs})_{\text{D}_2\text{O}}/(k_{obs})_{\text{H}_2\text{O}} = 1$; à nouveau le N-méthyl m-nitroacétanilide présente un comportement intermédiaire, en accord avec les résultats obtenus en présence de méthanol, ou par l'étude de la corrélation structure-réactivité.

En conclusion, cette étude a permis d'apporter de nouveaux arguments en faveur du mécanisme d'hydrolyse alcaline des N-méthyl-acétanilides, déjà proposé, à savoir que: (a) pour $X = p\text{-CH}_3\text{O}, \text{H}, p\text{-Cl}, m\text{-Cl}$, l'étape lente serait la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique (k_2) catalysée par l'eau; (b) pour $X = p\text{-NO}_2$, qui semble jouer un rôle particulier dans la série considérée, l'étape lente serait l'attaque des ions HO^- sur l'anilide (k_1). (c) pour $X = m\text{-NO}_2$, le mécanisme serait intermédiaire entre les deux cas précédents, c'est à dire que les constantes de vitesse de décomposition de l'intermédiaire tétraédrique vers les produits de départ ou les produits de réaction doivent être du même ordre de grandeur ($k_2 \approx k_{-1}$).

Tableau 2. Hydrolyse de $\text{CH}_3\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{-X}$ dans H_2O et D_2O à 76.7°C en présence de soude 1N

X	$p\text{-CH}_3\text{O}$	H	$m\text{-Cl}$	$m\text{-NO}_2$	$p\text{-NO}_2$
$10^4 k_{obs}^{H_2\text{O}}$ sec ⁻¹	2.77	3.41	7.11	18.7	145
$10^4 k_{obs}^{\text{D}_2\text{O}}$ sec ⁻¹	2.50	2.93	6.19	18.9	209
$\frac{k_{obs}^{\text{D}_2\text{O}}}{k_{obs}^{H_2\text{O}}}$	0.90	0.86	0.87	1.01	1.44

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de $\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-X}$

$X = p\text{-CH}_3\text{O}$.²¹ A 123 g (1 mole) de p-anisidine sont ajoutés 300 cm³ d'acide acétique glacial et 217 cm³ d'eau. Après agitation, quand la p-anisidine est dissoute, 350 g de glace sont introduits. Quand la température atteint 0 à 5°, on ajoute 103 cm³ (1.1 mole) d'anhydride acétique en une fois en agitant rapidement. Le contenu du ballon précipite et la température atteint 20 à 25°. Le mélange réactionnel est chauffé au bain-marie jusqu'à dissolution du précipité puis refroidi avec agitation jusqu'à 45°, température à

*Les pK_B des anilines ont été calculés d'après les pK_A mesurés par Schowen^{2c} relatifs à l'équilibre $\text{ArNH}_2\text{-CH}_3 \rightleftharpoons \text{ArNHCH}_3^+ + \text{H}^+$ à 25° pour une force ionique de 0.05 dans l'eau.

Tableau 3. Concentrations en anilide utilisées lors des hydrolyses et longueur d'onde d'absorption de l'aniline formée

anilide $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$	concentration de l'anilide M/l	λ nm de l'aniline formée $\text{HN}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$
X = p-CH ₃ O	$3-4 \cdot 10^{-4}$	299
X = H	$5 \cdot 10^{-4}$	283
X = p-Cl	$4 \cdot 10^{-4}$	295
X = m-Cl	$3 \cdot 10^{-4}$	292
X = m-NO ₂	$5 \cdot 10^{-4}$	380
X = p-NO ₂	$3.6 \cdot 10^{-5}$	408

laquelle les cristaux commencent à se séparer. Le précipité est lavé à l'eau puis recristallisé dans l'éthanol.

X = p-Cl, m-Cl, m-NO₂. Ces anilides sont préparés à partir de l'aniline et d'anhydride acétique en excès. L'aniline se dissout, la solution s'échauffe et l'anilide précipite. On ajoute de l'eau très froide, on essore. Le précipité est lavé à l'eau jusqu'à neutralité puis recristallisé dans l'éthanol.

X = p-NO₂. Le produit est commercial (produit Koch-Light Laboratories Ltd).

La purification poussée de ces anilides n'a pas été effectuée, ils ont été utilisés tels quels dans la réaction de méthylation.

Méthylation de $\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$

X = p-CH₃O, p-Cl, m-Cl, m-NO₂, p-NO₂. On utilise la méthode de Patcher et Kloetzel:²² A 0.019 mole d'acétanilide substitué, dans 66 cm³ d'acétone sèche, sont ajoutés 3.7 g de potasse en poudre et 1.7 cm³ d'iode de méthyle dans 10 cm³ d'acétone sèche. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 min, puis l'iode de potassium est filtré. La solution est concentrée. Après addition d'eau et extraction à l'éther, le solide obtenu est recristallisé dans le cyclohexane (X = p-CH₃O) ou dans l'eau (X = p-Cl, m-Cl, m-NO₂, p-NO₂). Les points de fusion et les microanalyses des N-méthyl acétanilides sont donnés dans le Tableau 4.

Tableau 4

X	p-CH ₃ O	p-Cl	m-Cl	m-NO ₂	p-NO ₂
p.f. °C	60	96	98	98	151
%					
C	67.04	58.86		55.67	
H	7.26	5.45		5.15	
O	17.88	8.94		24.74	
Calculé	N	7.82	7.63	14.43	
	Cl	19.35			
%	C	66.77	58.59	58.62	55.83
H	7.21	5.56	5.52	5.11	5.22
O	17.93	8.92	8.68	24.83	24.63
Trouvé	N	7.86	7.43	7.62	14.64
	Cl	19.26	19.35		14.67

X = H. Le N-méthyl acétanilide pur du commerce est recristallisé dans l'hexane, pf = 100°.

DMSO. A été distillé sous pression réduite sur hydrure de calcium et recueilli sur tamis moléculaire 4 Å.

Les solutions de soude dans l'eau lourde (enrichie à 99.83%) ont été effectuées par dilution d'une lessive de soude deutériée 12N enrichie à 99.5%.

Méthode cinétique

Les cinétiques ont été effectuées à 76.7° dans des conditions de pseudo-premier ordre (Tableaux 1-3). Elles ont été suivies en

dosant l'aniline formée au cours du temps par spectrophotométrie UV ou visible (Tableau 3). Les constantes de vitesse ont été calculées par la méthode des moindres carrés. Nous n'avons généralement conservé que les constantes de vitesse dont le coefficient de corrélation est supérieur à 0.998. L'erreur sur les mesures est, dans la plupart des cas, inférieure à 10%.

Remerciements—Nous remercions vivement Mademoiselle B. Tchoubar pour ses précieux conseils lors de la réalisation de ce travail et de la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- ^aR. H. de Wolfe et R. C. Newcomb, *J. Org. Chem.* **36**, 3870 (1971); ^bS. O. Eriksson, *Acta Pharm. Suecica* **6**, 139 (1969); ^cJ. M. Moreau, M. Annez de Taboada, P. Van Brandt et A. Bruylants, *Tetrahedron Letters* 1255 (1970).
- ^dM. L. Bender et R. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4183 (1961); ^eR. M. Pollack et M. L. Bender, *Ibid.* **92**, 7190 (1970); ^fL. D. Kershner et R. L. Schowen, *Ibid.* **93**, 2014 (1971).
- ^gE. Tommila et M. L. Murto, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1947 (1963); ^hP. Haberfield, J. Friedman et M. F. Pinkston, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 71 (1972).
- ⁱW. P. Jencks et M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2910 (1962); ^jM. L. Bender et W. A. Glasson, *Ibid.* **81**, 1590 (1959).
- ^kY. Pocker, M. W. Beug et M. L. Stephens, *Ibid.* **96**, 174 (1974).
- ^lD. Martin, F. Weise et H. J. Niclas, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **6**, 318 (1967); ^mT. C. Bruice, T. H. Fife, J. J. Bruno et P. Benkovic, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3012 (1962); ⁿS. Villermaux et J. J. Delpuech, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2534 (1974); ^oF. Franks, *Physico-Chemical Processes in Mixed Solvents*, Heinemann, London, ed. F. Feakins, 71 (1969).
- ^pV. Gani et P. Viout, *Tetrahedron Letters* 5241 (1972).
- ^qV. Gani et P. Viout, *Ibid.* 3663 (1974).
- ^rL. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2^{me} Edn, p. 203. McGraw-Hill, New York (1970).
- ^sA. J. Parker, *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969).
- ^tA. K. Das et K. K. Kundu, *J. Chem. Soc.* 730 (1973).
- ^uD. Dolman et R. Stewart, *Canad. J. Chem.* **45**, 911 (1967).
- ^vT. J. Broxton et L. W. Deady, *Tetrahedron Letters* 3915 (1973).
- ^wR. M. Pollack, *J. Org. Chem.* **39**, 2018 (1974).
- ^xA. J. Parker, *Quart. Rev.* **16**, 163 (1962).
- ^yT. J. Broxton, L. W. Deady et Y. T. Pang, *Tetrahedron Letters* 2799 (1975); ^zT. J. Broxton et L. W. Deady, *J. Org. Chem.* **40**, 2906 (1975).
- ^{aa}W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, ^ap. 471, ^bp. 267 (1969).
- ^{ab}G. Pritchard et A. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3422 (1970).
- ^{ac}S. L. Johnson, *Adv. Phys. Org. Chem.* **5**, 279 (1967).
- ^{ad}C. A. Bunton, B. Nayak et C. O'Connor, *J. Org. Chem.* **33**, 572 (1968).
- ^{ae}Organic Synthesis, Coll. Vol. III, p. 661. Wiley, New York (1967).
- ^{af}I. J. Patcher et M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1321 (1952).