

# EFFET DU DIMETHYL-SULFOXYDE SUR LES DIFFERENTES ETAPES DE L'HYDROLYSE ALCALINE D'ACETANILIDES A GROUPE ACYLE ACTIVE PAR DES SUBSTITUANTS ELECTRO-ATTRACTEURS†

V. GANI et P. VIOUT

Groupe de Recherche No. 12, CNRS, 2 rue H. Dunant, 94320, Thiais, France

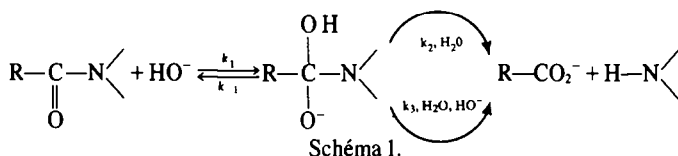
(Received in France 11 February 1976; Received in the UK for publication 29 April 1976)

**Résumé**—L'étude des effets du DMSO sur l'hydrolyse alcaline d'anilides à groupe acyle activé par des substituants électro-attracteurs a permis de mettre en évidence un ralentissement de la décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique, une accélération ou un ralentissement, suivant la basicité du groupe partant, de la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par HO<sup>-</sup>, et une orientation préférentielle vers cette dernière étape.

**Abstract**—DMSO affects the alkaline hydrolysis of acyl-activated anilides through a rate decrease of direct decomposition of the tetrahedral intermediate, a rate increase or decrease, according to basicity of the leaving group, of hydroxide catalysed decomposition of the tetrahedral intermediate, and a preferential orientation toward this step.

Au cours d'un travail antérieur,<sup>1</sup> nous avons étudié l'influence du DMSO (diméthyl-sulfoxyde) sur l'hydrolyse alcaline des N-méthyl acétanilides CH<sub>3</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X (Schéma 1).

L'addition de DMSO devrait favoriser l'étape k<sub>3</sub> par suite du déplacement du prééquilibre vers le dianion (Schéma 3) dû à l'augmentation des coefficients d'activité des ions HO<sup>-</sup> et de l'intermédiaire tétraédrique



Les résultats nous ont conduit à admettre que l'étape lente de la réaction était (a) pour X = p-NO<sub>2</sub>, l'attaque de HO<sup>-</sup> sur l'anilide (k<sub>1</sub>), accélérée par l'addition de DMSO, du fait de l'augmentation du coefficient d'activité des ions HO<sup>-</sup>;<sup>2</sup> (b) pour X = p-CH<sub>3</sub>O, H, p-Cl, m-Cl, la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique, catalysée par l'eau (k<sub>2</sub>), défavorisée par addition de DMSO, par suite de la diminution de l'activité de l'eau.<sup>2b</sup>

Nous nous sommes proposé d'étudier les effets du DMSO sur la compétition entre les deux modes de décomposition de l'intermédiaire tétraédrique k<sub>2</sub> et k<sub>3</sub> en fonction de la structure de l'amide. A notre connaissance une telle étude n'a été effectuée que dans le seul cas du p-nitroacétanilide.<sup>3</sup>

L'attaque des molécules d'eau et des ions HO<sup>-</sup> sur l'intermédiaire tétraédrique (k<sub>2</sub> et k<sub>3</sub>) se ferait suivant les deux schémas respectifs:<sup>3,4</sup>

monoanionique. Cet effet doit être supérieur à l'augmentation du coefficient d'activité de l'intermédiaire tétraédrique dianionique, la désolvatation par le DMSO des ions HO<sup>-</sup>, petits et à charge très localisée, constituant le facteur prédominant.<sup>5</sup> En outre, cette étape, comme l'étape k<sub>2</sub>, nécessiterait une catalyse générale acide par l'eau;<sup>4</sup> cette catalyse serait défavorisée par le DMSO du fait de la diminution de l'activité de l'eau. En faisant varier la structure de l'amide, on peut s'attendre à la prédominance de l'un ou l'autre de ces effets opposés sur l'étape k<sub>3</sub>. De plus, l'addition de DMSO orienterait dans tous les cas la décomposition compétitive de l'intermédiaire tétraédrique vers la voie k<sub>3</sub>.

Nous avons choisi des anilides à groupe acyle activé par des substituants électro-attracteurs pour lesquels on peut observer, dans l'eau, une décomposition lente de l'intermédiaire tétraédrique, par les deux processus

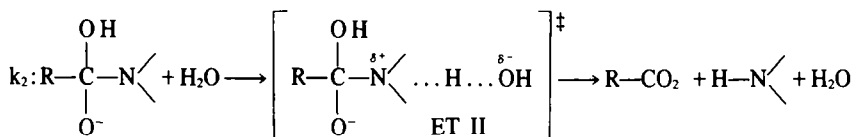


Schéma 2.

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

‡Afin de simplifier l'interprétation, nous discuterons les résultats en nous appuyant sur l'un des deux schémas antérieurement proposés pour l'état de transition de l'étape k<sub>2</sub>, les deux schémas conduisant aux mêmes conclusions.<sup>11</sup>

concurrents k<sub>2</sub> et k<sub>3</sub>, l'étape k<sub>3</sub> étant d'autant plus favorisée que le caractère électro-attracteur du groupe acyle est plus important<sup>6</sup> CH<sub>2</sub>Cl-CO-N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X, CHCl<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X, CF<sub>3</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Nous avons également étudié l'influence des effets électroniques des substituants du noyau aromatique sur les différentes étapes, k<sub>1</sub>, k<sub>2</sub> et k<sub>3</sub>, en faisant varier la nature de X: X = p-CH<sub>3</sub>O, H, p-Cl.

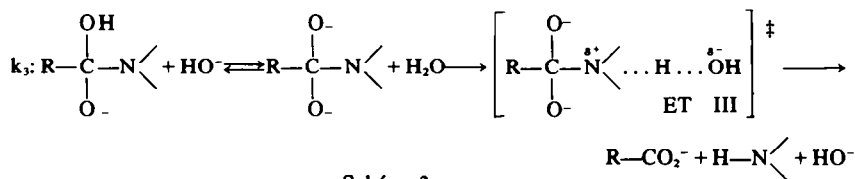


Schéma 3.

La réaction, effectuée dans les conditions de pseudo-premier ordre, a tout d'abord été étudiée dans l'eau, puis dans un mélange eau-DMSO à 50% en volumes; dans le seul cas du N-méthyl-dichloro-acétanilide, l'influence d'une proportion intermédiaire en DMSO (30% en volumes) a été considérée.

Les hydrolyses des anilides ont été suivies par dosage de l'aniline formée, par spectrophotométrie dans l'UV, à 25.3°C, dans un intervalle de concentration en soude choisi en fonction de la vitesse de réaction des anilides considérés entre  $10^{-2}$  N et 1 N pour les anilides à groupe acyle chloré, et entre  $8 \times 10^{-4}$  N et  $10^{-2}$  N pour le N-méthyltrifluoro-acétanilide.

*Influence du DMSO sur les variations de la constante de vitesse globale  $k_{\text{obs}}$  en fonction de la concentration en soude*

La constante de vitesse observée de pseudo-premier ordre, correspondant au Schéma 1 est:

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{HO}^-] \frac{k_2[\text{H}_2\text{O}] + k_3[\text{HO}^-][\text{H}_2\text{O}]}{k_{-1} + k_2[\text{H}_2\text{O}] + k_3[\text{HO}^-][\text{H}_2\text{O}]} \quad (1)$$

Lorsque la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique est l'étape déterminante:  $k_2[\text{H}_2\text{O}] + k_3[\text{HO}^-][\text{H}_2\text{O}] \ll k_{-1}$  et l'équation 1 se simplifie:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} [\text{HO}^-] (k_2[\text{H}_2\text{O}] + k_3[\text{HO}^-][\text{H}_2\text{O}]) \quad (2)$$

Aux faibles alcalinités  $k_3[\text{HO}^-]$  peut devenir négligeable devant  $k_2$ , et l'éqn (2) devient:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{HO}^-] [\text{H}_2\text{O}] \quad (3)$$

l'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  étant alors égal à un. Aux alcalinités élevées,  $k_3[\text{HO}^-]$  peut devenir très supérieur à  $k_2$  et l'éqn (2) se transforme en:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} [\text{HO}^-]^2 [\text{H}_2\text{O}] \quad (4)$$

l'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  est égal à 2.

Pour tous les anilides considérés, nous avons examiné les variations du logarithme de la constante de vitesse  $k_{\text{obs}}$  en fonction du logarithme de la concentration en soude (Figs. 1-7). La valeur des pentes obtenues est alors égale à l'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$ .

#### Milieu $\text{H}_2\text{O}$

(a) *N-Méthyl-chloro-acétanilides*. Aux concentrations élevées en soude, l'ordre apparent de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  est supérieur à un. L'expression de  $k_{\text{obs}}$  est donc donnée par l'éqn (2) et l'étape lente de la réaction est la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique par les deux voies  $k_2$  et  $k_3$ .

Aux faibles concentrations en soude, l'ordre de la

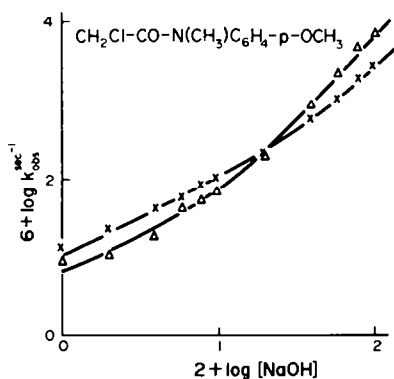


Fig. 1.

× eau  
Δ eau-DMSO 50% vol.

pente  
1.6  
2.0

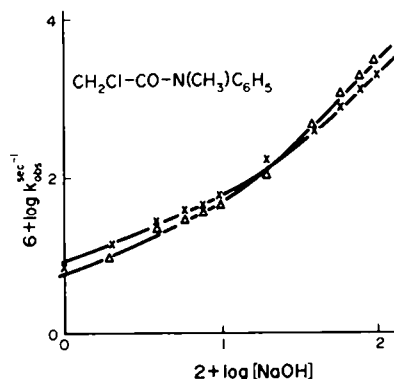


Fig. 2. Variation du logarithme de la constante de vitesse observée,  $k_{\text{obs}}$ , pour l'hydrolyse de  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$  ( $\text{X} = \text{p}-\text{CH}_3$  et  $\text{H}$ ), en fonction de la concentration en soude à 25.3°C (les pentes correspondent aux parties linéaires des courbes pour  $[\text{NaOH}] > 0.1\text{N}$ )

× eau  
Δ eau-DMSO 50% vol.

pente  
1.6  
2.0

réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  se rapproche de un pour la plupart de ces anilides.  $k_{\text{obs}}$  est alors représenté par l'éqn (3), la décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique ( $k_2$ ) devenant prépondérante.

(b) *N-Méthyl-trifluoro-acétanilide*. L'ordre par rapport à  $\text{HO}^-$  reste toujours plus grand que un, bien que les concentrations en soude utilisées soient beaucoup plus faibles que celles relatives aux dérivés chlorés; le terme  $k_3[\text{HO}^-]$  reste donc grand devant  $k_2$ , même pour les faibles valeurs de  $[\text{HO}^-]$ , ce qui indique une valeur élevée de  $k_3$  par rapport à  $k_2$  pour ce composé, en accord avec les données de la littérature.<sup>4</sup>

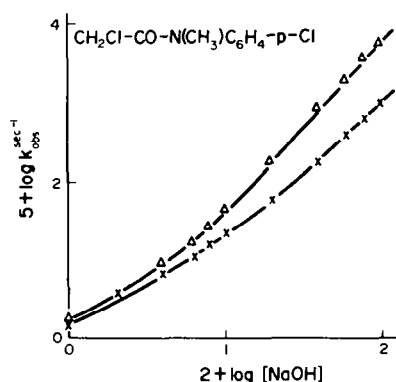


Fig. 3.

× eau                    pente  
 Δ eau-DMSO 50% vol. 2.1

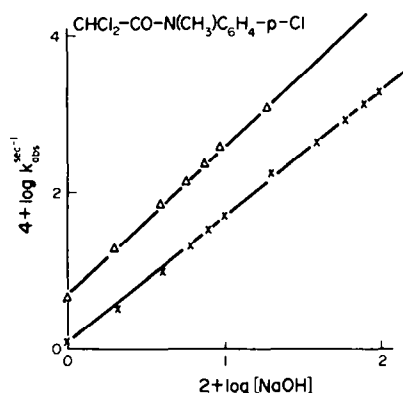


Fig. 4. Variation du logarithme de la constante de vitesse observée,  $k_{\text{obs}}$ , pour l'hydrolyse de  $\text{R-CO-N(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_4\text{-p-Cl}$  ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$  et  $\text{CHCl}_2$ ) en fonction du logarithme de la concentration en soude à 25.3°C (les pentes correspondent aux parties linéaires des courbes pour  $[\text{NaOH}] > 0.1\text{N}$ ).

× eau                    pente  
 Δ eau-DMSO 50% vol. 1.9

#### Milieux eau-DMSO

L'addition de DMSO provoque les effets suivants. L'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  augmente: les Figs. 1-6 montrent que, pour tous les dérivés à groupe acyle chloré, l'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  passe de 1.6-1.7,\* dans l'eau à 2 pour un mélange eau-DMSO à 50% en volumes; pour le dérivé fluoré (Fig. 7) l'ordre par rapport à  $\text{HO}^-$  passe de 1.4, dans l'eau, à 1.8 pour un mélange eau-DMSO à 50% en volumes. De plus, l'ordre par rapport à  $\text{HO}^-$  augmente avec la proportion de DMSO dans le milieu; ainsi pour le N-méthyl dichloro-acétanilide, il passe de 1.7 dans l'eau, à 1.8 pour 30% en volumes de DMSO, et devient égal à 2 pour 50% en volumes de DMSO (Fig. 5). Aux fortes alcalinités, la réaction est accélérée pour tous les anilides considérés. Aux faibles alcalinités, la réaction est ralentie dans certains cas: pour  $\text{CH}_2\text{Cl-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl-}$

$\text{CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$  (50% en volumes de DMSO);  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$  (30% en volumes de DMSO).

#### DISCUSSION DES RESULTATS

Une interprétation de ces résultats peut être avancée si on exprime l'éqn (2):

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} [\text{HO}^-] (k_2 [\text{H}_2\text{O}] + k_3 [\text{HO}^-] [\text{H}_2\text{O}])$$

en tenant compte de la relation de Brönsted.<sup>7</sup> L'expression de  $k_{\text{obs}}$  devient alors:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} [\text{HO}^-] \gamma_{\text{HO}^-} \left( k_{\text{II}} \frac{a_{\text{H}_2\text{O}}}{\gamma_{\text{II}}} + k_{\text{III}} [\text{HO}^-] \gamma_{\text{HO}^-} \frac{a_{\text{H}_2\text{O}}}{\gamma_{\text{III}}} \right) \gamma_{\text{anilide}} \quad (5)$$

où  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_{\text{II}}$ ,  $k_{\text{III}}$  sont respectivement les constantes de vitesse thermodynamiques correspondant aux constantes de vitesse cinétiques  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ;  $a_{\text{H}_2\text{O}}$  est l'activité de l'eau;  $\gamma_{\text{HO}^-}$ ,  $\gamma_{\text{anilide}}$ ,  $\gamma_{\text{II}}$ ,  $\gamma_{\text{III}}$  sont respectivement les coefficients d'activité de  $\text{HO}^-$ , de l'anilide, des états de transition ET II et ET III correspondant respectivement à la décomposition directe (Schéma 2) et catalysée par  $\text{HO}^-$  (Schéma 3) de l'intermédiaire tétraédrique.

Comme dans les publications précédentes,<sup>1b</sup> nous négligerons l'effet du DMSO sur  $\gamma_{\text{anilide}}$ : en effet, il est généralement admis que les effets de solvants sur les coefficients d'activité des espèces neutres sont beaucoup plus faibles que sur les espèces chargées.<sup>5</sup>

#### Interprétation de l'effet du DMSO sur l'ordre de la réaction par rapport à $\text{HO}^-$

Lors du passage du milieu aqueux au milieu eau-DMSO, les entités négativement chargées  $\text{HO}^-$ , ET II, ET III, sont déstabilisées par désolvatation, d'où une augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}$ ,  $\gamma_{\text{II}}$ ,  $\gamma_{\text{III}}$ .<sup>5</sup> Cependant, l'accroissement de  $\gamma_{\text{HO}^-}$  doit être supérieur à ceux de  $\gamma_{\text{II}}$  et  $\gamma_{\text{III}}$ , l'ion  $\text{HO}^-$  étant beaucoup plus petit que ET II et ET III, et sa charge très localisée.<sup>5</sup> Par conséquent dans l'éqn (5), le terme  $k_{\text{II}}/\gamma_{\text{II}}$  diminue alors que le terme  $k_{\text{III}}\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_{\text{III}}$  augmente: l'étape  $k_3$  doit être favorisée aux dépens de l'étape  $k_2$  et cela d'autant plus que la proportion en DMSO est plus grande. L'étape de décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique peut même devenir négligeable et  $k_{\text{obs}}$  devient:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1 k_{\text{III}}}{k_{-1}} \cdot \frac{\gamma_{\text{HO}^-}^2}{\gamma_{\text{III}}} \cdot [\text{HO}^-]^2 \cdot a_{\text{H}_2\text{O}}$$

ce qui expliquerait l'ordre deux par rapport à  $\text{HO}^-$ , obtenu pour les dérivés à groupe acyle chloré.

#### Interprétation de l'accélération de la réaction par le DMSO aux fortes alcalinités

Cette accélération peut être attribuée à une augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}$  plus importante que celle de  $\gamma_{\text{II}}$  et  $\gamma_{\text{III}}$ ; ce phénomène prévaudrait sur la diminution de  $a_{\text{H}_2\text{O}}$ .

Il faut noter que l'accélération provoquée par le DMSO est d'autant plus grande que les parties acyle et aniline des anilides portent des substituants plus électro-attracteurs. L'augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}$  et la diminution de  $a_{\text{H}_2\text{O}}$ , consécutives à la présence d'une proportion donnée de DMSO, intervenant de la même façon pour tous les anilides, cette variation de l'accélération ne peut provenir que de l'effet du DMSO sur  $\gamma_{\text{II}}$  et  $\gamma_{\text{III}}$ , différent suivant l'anilide considéré. Nous pouvons reprendre l'interprétation avancée dans le cas de l'hydrolyse alcaline

\*Pour simplifier l'écriture, nous parlons d'ordre fractionnel par rapport à  $\text{HO}^-$ , pour la partie de la courbe comprise entre les droites de pente 1 et de pente 2.

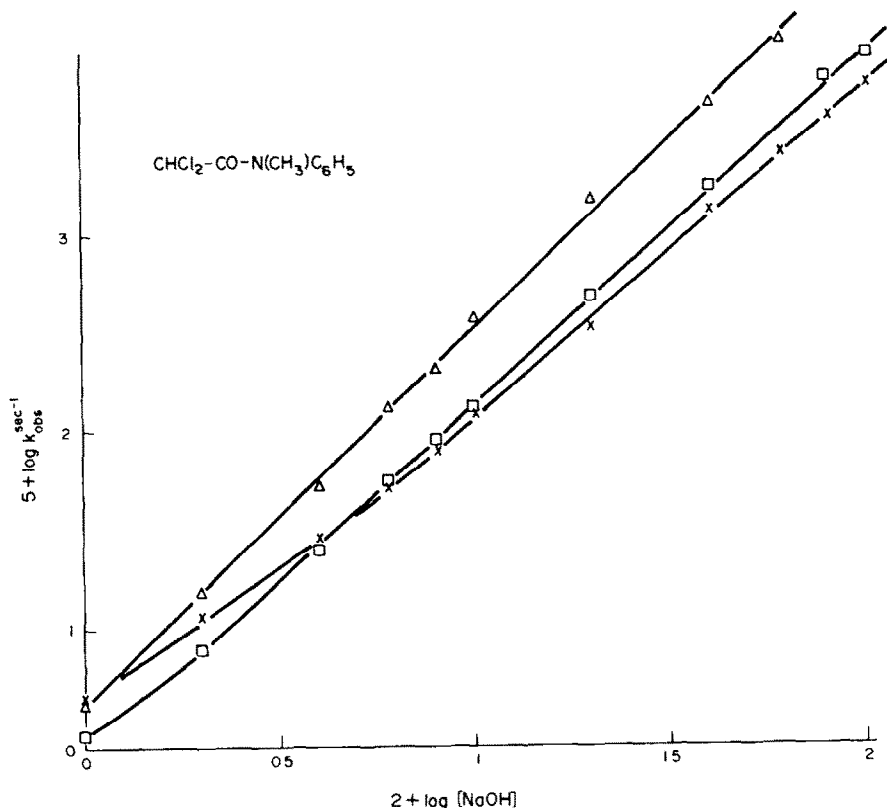


Fig. 5. Variation du logarithme de la constante de vitesse d'hydrolyse,  $k_{obs}$ , en fonction du logarithme de la concentration en soude à 25.3°C (les pentes correspondent aux parties linéaires des courbes pour  $[NaOH] > 0.1N$ ).

	pente
x eau	1.7
□ 70% eau—30% DMSO en vol.	1.8
Δ 50% eau—50% DMSO en vol.	2.0

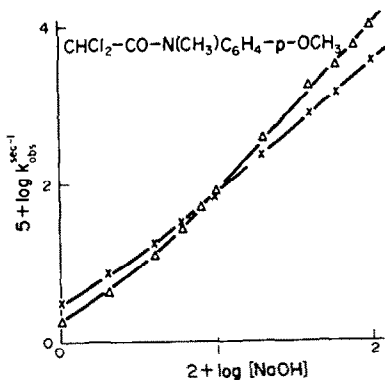


Fig. 6.

	pente
x eau	1.7
Δ eau—DMSO 50% vol.	2.1

des anilides par la seule voie  $k_2$ .<sup>1b</sup> Plus les parties acyle et aniline portent des substituants électro-attracteurs, plus la densité de charge sur les oxygènes de ET II et ET III sera petite et plus la déstabilisation des états de transition et, partant, l'augmentation de  $\gamma'_{II}$  et  $\gamma'_{III}$  par le DMSO seront faibles, d'où un accroissement de plus en plus important de  $k_{obs}$ .

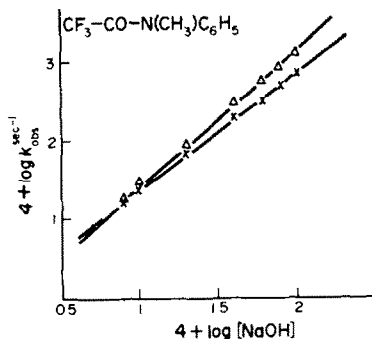


Fig. 7. Variation du logarithme de la constante de vitesse observée,  $k_{obs}$ , pour l'hydrolyse de  $CHCl_2-CO-N(CH_3)C_6H_4-p-OCH_3$  et  $CF_3-CO-N(CH_3)C_6H_5$ , en fonction du logarithme de la concentration en soude à 25.3°C (les pentes correspondent aux parties linéaires des courbes pour  $[NaOH] > 0.1N$ ).

	pente
x eau	1.4
Δ eau—DMSO 50% vol.	1.8

#### Interprétation du ralentissement de la réaction par le DMSO aux faibles alcalinités

Pour  $CH_2Cl-CO-N(CH_3)-C_6H_4-X$  ( $X = p-CH_3O, H$ ) et  $CHCl_2-CO-N(CH_3)-C_6H_4-p-OCH_3$ , en présence de 50% en volumes de DMSO (Figs. 1, 2 et 6) ainsi que pour

$\text{CHCl}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_5$ , en présence de 30% en volumes de DMSO (Fig. 5) l'ordre de la réaction par rapport à  $\text{HO}^-$  est voisin de un aux faibles alcalinités; dans l'expression de  $k_{\text{obs}}$  donnée par l'éqn (5) le terme correspondant à la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par  $\text{HO}^-$  devient négligeable devant celui correspondant à sa décomposition directe:

$$k_{\text{III}}[\text{HO}^-] \frac{\gamma_{\text{HO}^-}}{\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}} \ll k_{\text{II}} \frac{1}{\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}}$$

d'où

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_{\text{II}} [\text{HO}^-] \frac{\gamma_{\text{HO}^-}}{\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}} a_{\text{H}_2\text{O}} \quad (6)$$

La diminution de  $a_{\text{H}_2\text{O}}$  par le DMSO l'emporterait sur l'augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}$  par ce solvant, puisque la réaction est ralentie. Le terme  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}$  doit toujours augmenter par addition de DMSO, la charge négative étant dispersée dans l'état de transition, et localisée sur l'ion  $\text{HO}^-$ . Cependant, l'augmentation de ce terme est plus ou moins importante, suivant la structure de l'amide. Dans le cas du N-méthyl-dichloro-acétanilide, on observe un ralentissement pour 30% en volumes de DMSO et une accélération pour 50% en volumes de DMSO; dans ce dernier cas, le facteur prédominant est l'augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}$ .

Un résultat analogue a été obtenu précédemment pour d'autres anilides, dont la décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique est l'étape lente, en faisant croître la proportion en DMSO pour une alcalinité donnée.<sup>1</sup>

#### Influence du DMSO sur les constantes $k_1$ , $k_2/k_{-1}$ , $k_3/k_{-1}$

Les constantes de vitesse  $k_1$ ,  $k_2$  et  $k_3$  renferment respectivement les valeurs de  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}$ ,  $a_{\text{H}_2\text{O}}/\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}$  et  $a_{\text{H}_2\text{O}}\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_{\text{I}^{\ddagger}}$  (2 et 5). L'évaluation de ces constantes, dans l'eau et en présence de DMSO, pouvait nous permettre de confirmer les interprétations avancées à partir des valeurs de  $k_{\text{obs}}$ . Les valeurs de  $k_2$  et  $k_3$  ne sont pas directement accessibles; il est cependant possible de calculer les valeurs de  $k_1$ ,  $k_2/k_{-1}$ ,  $k_3/k_{-1}$  à partir des valeurs de  $k_{\text{obs}}$  et de l'éqn (1), à l'aide de la méthode itérative de Gauss-Newton.<sup>8</sup> Les résultats sont consignés dans le

Tableau 1. Dans le cas du N-méthyl-trifluoroacétanilide, les valeurs des constantes que nous avons déterminées dans l'eau sont en accord avec celles trouvées par Schowen.<sup>4</sup>

#### Variation des constantes dans le milieu aqueux

**Variation de  $k_1$ .** Conformément aux données de la littérature, nous constatons que  $k_1$  croît avec le caractère électro-attracteur des substituants sur les groupes acyle et aniline.<sup>9</sup> Dans le cas de  $\text{R-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $k_1$  passe de  $0.027 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$  à  $0.14 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CHCl}_2$  et à  $8.2 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CF}_3$ .

Dans le cas de  $\text{CH}_2\text{Cl-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ ,  $k_1$  passe de  $0.033 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$  à  $0.36 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{X} = \text{p-Cl}$  et, dans celui de  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ ,  $k_1$  passe de  $0.17 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$  à  $0.35 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{X} = \text{p-Cl}$ .

L'ensemble de ces résultats s'explique par une exaltation du caractère électrophile du carbone du carbonyle par les substituants électro-attracteurs sur les parties acyle et aniline, ce qui facilite son attaque par  $\text{HO}^-$ , entraînant une stabilisation d'autant plus marquée de l'état de transition de cette étape.

**Variation de  $k_2/k_{-1}$ .** Les valeurs de  $k_2/k_{-1}$  sont faibles, de l'ordre de  $10^{-2}$ , les variations de ce rapport en fonction de la nature des groupes acyle et aniline sont de l'ordre de l'erreur expérimentale.

**Variation de  $k_3/k_{-1}$ .** Conformément aux données de la littérature,  $k_3/k_{-1}$  augmente également avec le caractère électro-attracteur du substituant sur le groupe acyle.<sup>6,9</sup> Ainsi, dans le cas de  $\text{R-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $k_3/k_{-1}$  passe de  $0.09 \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$ , à  $0.7 \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CHCl}_2$ , et à  $310 \text{ M}^{-1}$  pour  $\text{R} = \text{CF}_3$ .

Par contre, l'influence de la substitution de la partie aniline sur  $k_3/k_{-1}$  n'est pas significative.

#### Variation des constantes dans le milieu eau-DMSO

**Variation de  $k_1$ .**  $k_1^{\text{DMSO}}$  est toujours plus grand que  $k_1^{\text{H}_2\text{O}}$ , et cela d'autant plus que la proportion de DMSO est plus importante dans le milieu: pour  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $k_1$  dans l'eau a pour valeur  $0.14 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$ , en présence de 30% en volumes de DMSO,  $0.21 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$ , et, en présence de 50% en volumes de DMSO,  $0.8 \text{ sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$ . L'augmentation de  $k_1^{\text{DMSO}}$  par rapport à  $k_1^{\text{H}_2\text{O}}$  peut être

Tableau 1. Constantes de vitesse de différentes étapes de l'hydrolyse alcaline de  $\text{R-CO-N}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$  (avec  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CF}_3$  et  $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{p-Cl}$ ) à  $25.3^\circ\text{C}$

Anilide	Constante de vitesse			Eau			Eau-DMSO 50% en vol.		
	$k_1, \text{sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$	$k_2/k_{-1}$	$k_3/k_{-1}, \text{M}^{-1}$	$k_1, \text{sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$	$k_2/k_{-1}$	$k_3/k_{-1}, \text{M}^{-1}$	$k_1, \text{sec}^{-1} \text{ M}^{-1}$	$k_2/k_{-1}$	$k_3/k_{-1}, \text{M}^{-1}$
N-méthyl-p-méthoxy-mono-chloro-acétanilide	0.033 ±0.005	0.04 ±0.02	0.04 ±0.01	0.08 ±0.02	<0.003	0.03 ±0.01			
N-méthyl-mono-chloro-acétanilide	0.027 ±0.005	0.03 ±0.01	0.09 ±0.02	0.2 ±0.04	<0.003	0.03 ±0.01			
N-méthyl-p-chloro-mono-chloro-acétanilide	0.36 ±0.06	0.010 ±0.008	0.020 ±0.005	3.7 ±0.5	<0.0002	0.014 ±0.003			
N-méthyl-p-méthoxy-dichloro-acétanilide	0.17 ±0.03	0.018 ±0.008	0.25 ±0.05	0.34 ±0.06	<0.002	0.3 ±0.1			
N-méthyl-dichloro-acétanilide	0.14 ±0.03	0.023 ±0.007	0.7 ±0.1	0.21† 0.8 ±0.04 ±0.2	<† <	0.7† 0.4 ±0.1 ±0.1			
N-méthyl-p-chloro-dichloro-acétanilide	0.35 ±0.06	0.05 ±0.03	1.0 ±0.2	1.8 ±0.4	<0.0005	2.5 ±0.4			
N-méthyl-trifluoro-acétanilide	8.2 ±0.8	0.10 ±0.05	310 ±50	32 ±6	0.03 ±0.02	70 ±10			

† Hydrolyse effectuée en présence de 30% en volumes de DMSO.

interprétée par l'augmentation du coefficient d'activité des ions  $\text{HO}^-$ ; Cependant, elle dépend de la structure de l'amide: elle est généralement plus grande quand la molécule porte des substituants plus électro-attracteurs. Ce résultat peut s'expliquer par une déstabilisation de ET I d'autant plus faible que sa charge est plus délocalisée, d'où une augmentation d'autant plus grande de  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_1^*$ .

**Variation de  $k_2/k_{-1}$ .** L'addition de DMSO au milieu aqueux provoque, dans tous les cas, une décroissance du rapport  $k_2/k_{-1}$ , conséquence probable de l'abaissement de  $a_{\text{H}_2\text{O}}$  et de l'augmentation de  $\gamma_1^*$  qui intervient dans ce terme. Cette diminution du rapport  $k_2/k_{-1}$  est au moins de l'ordre de 10.

**Variation de  $k_3/k_{-1}$ .** L'addition de DMSO au milieu aqueux provoque une diminution de  $k_3/k_{-1}$  lorsque l'anilide possède un mauvais groupe partant ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ , H). Ainsi  $k_3/k_{-1}$  passe de  $310 \text{ M}^{-1}$ , dans l'eau, à  $70 \text{ M}^{-1}$  en présence de 50% en volumes de DMSO, pour  $\text{CF}_3\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ , et de  $0.09 \text{ M}^{-1}$  à  $0.03 \text{ M}^{-1}$ , pour  $\text{CH}_2\text{Cl-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ .

Lorsque l'anilide possède un meilleur groupe partant ( $\text{X} = \text{p-Cl}$ ), le terme  $k_3/k_{-1}$  augmente lors du passage de l'eau à un milieu eau-DMSO. Par exemple, pour  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-p-Cl}$ ,  $k_3/k_{-1}$ , égal à  $1 \text{ M}^{-1}$  dans l'eau, devient égal à  $2.5 \text{ M}^{-1}$  en présence de 50% en volumes de DMSO. Ce résultat est comparable à celui donné par Pollack pour le p-nitro-acétanilide.<sup>3</sup>

Quand  $\text{X} = \text{p-OCH}_3$  ou H, la charge est plus localisée dans l'état de transition ET III que lorsque  $\text{X} = \text{p-Cl}$ ; l'effet de désolvation par le DMSO est donc plus grand et  $\gamma_{\text{III}}^*$  augmente davantage. Lorsque l'augmentation du rapport  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_1^*$  est faible, la diminution de l'activité de l'eau est le terme prédominant et  $k_3/k_{-1}$  diminue ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ , H). En revanche, lorsque l'augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}/\gamma_1^*$  est supérieure à la diminution de  $a_{\text{H}_2\text{O}}$ ,  $k_3/k_{-1}$  augmente.

**Variation de  $k_3/k_2$ .** Aux erreurs d'expérience près, le rapport  $k_3/k_2$  croît en présence de DMSO. La diminution de l'activité de l'eau provoquée par l'addition de DMSO joue de manière identique sur les deux étapes  $k_2$  et  $k_3$ . L'augmentation de  $k_3/k_2$  observée dans tous les cas s'explique par l'augmentation de  $\gamma_{\text{HO}^-}$ , plus grande que la variation de  $\gamma_{\text{III}}^*/\gamma_1^*$ , la désolvation par le DMSO déstabilisant davantage les ions  $\text{HO}^-$ , petits et à charge localisée que les états de transition où la charge est plus dispersée.

L'étude de l'influence du DMSO sur les valeurs de  $k_2/k_{-1}$ ,  $k_3/k_{-1}$  et  $k_3/k_2$  montre que la voie  $k_3$  est favorisée par rapport à la voie  $k_2$ , soit par suite d'une accélération de l'étape  $k_3$ , soit par suite d'un ralentissement de cette étape, plus faible que celui de l'étape  $k_2$ .

### CONCLUSION

Au cours de l'étude des effets du DMSO sur l'hydrolyse alcaline des anilides à groupe acyle activé par des groupes électro-attracteurs, nous avons mis en évidence un ralentissement de la décomposition directe de l'intermédiaire tétraédrique (voie  $k_2$ ), une accélération de la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique catalysée par  $\text{HO}^-$  (voie  $k_3$ ) quand le groupe partant est peu basique, ou un ralentissement de cette étape quand la basicité du groupe partant est plus grande, et une orientation préférentielle de la décomposition de l'intermédiaire tétraédrique vers la voie  $k_3$ .

Ces résultats peuvent s'interpréter par l'augmentation

des coefficients d'activité des ions  $\text{HO}^-$ , différente de celle des états de transition des étapes de décomposition de l'intermédiaire tétraédrique, et par la diminution de l'activité de l'eau, en présence de DMSO.

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Préparation des produits

##### Préparation des N-méthyl-acétanilides à groupe acyle chloré

Ils sont obtenus de deux façons: (a) par action du chlorure d'acide sur l'aniline substituée  $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ , suivie d'une méthylation et (b) par action du chlorure d'acide sur l'aniline préalablement méthylée, dans le cas où la méthode précédente n'est pas applicable.

Le chlorure de chloracétyle est commercial. Le chlorure de dichloracétyle est préparé à partir de l'acide dichloracétique et de chlorure de thionyle.

$\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{X}$  ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ ,  $\text{p-Cl}$ ). Ces dichloroacétanilides sont préparés par la méthode de Biechler et Taft, à partir du chlorure de dichloracétyle et de l'aniline  $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ .<sup>10</sup> L'anilide obtenu est recristallisé dans un mélange méthanol-eau, puis méthylé par la méthode de Patcher et Kloetzel.<sup>11</sup> Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole 45-70°C.

$\text{CH}_2\text{Cl-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-X}$  ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ , H,  $\text{p-Cl}$ ) et  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_5$ . Les N-méthyl-anilines substituées ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ ,  $\text{p-Cl}$ ) ont été obtenues à partir de N-méthyl-anilides préparés antérieurement:  $\text{CHCl}_2\text{-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-p-OCH}_3$  (méthode précédente) et  $\text{CH}_2\text{Cl-CO-N(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-p-Cl}$ .<sup>10</sup>

Le N-méthyl-anilide substitué est dissous dans le minimum d'éthanol et hydrolysé dans la soude 5N. Après extraction à l'éther et évaporation de celui-ci, la N-méthyl-aniline substituée est purifiée par distillation. La N-méthyl-aniline non substituée est commerciale. Les N-méthyl-anilides sont ensuite préparés par la méthode de Biechler et Taft, par action des N-méthyl-anilines ( $\text{X} = \text{p-CH}_3\text{O}$ , H,  $\text{p-Cl}$ ) sur le chlorure de mono- ou de dichloro-acétyle.<sup>10</sup>

Tableau 2.

R	$\text{CHCl}_2$			$\text{CH}_2\text{Cl-}$		
	X	$\text{p-CH}_3\text{O}$	H	$\text{p-Cl}$	$\text{p-CH}_3\text{O}$	H
P.F. °C		76	71	88	52	69
C		48.39	49.54	42.77	56.21	58.85
	%	4.44	4.13	3.17	5.62	5.45
	O		6.42	6.34	14.99	8.72
Calculé	N		7.34	5.54	6.56	
	Cl		32.56	42.18	16.63	
C		48.46	49.68	43.05	56.02	58.98
	%	4.45	4.26	3.22	5.74	5.55
	O		6.41	6.48	15.03	8.99
Trouvé	N		7.39	5.54	6.49	
	Cl		32.06	41.72	16.64	
			32,32			

#### Préparation du N-méthyl-trifluoracétanilide

Il a été préparé par la méthode de Bourne<sup>12</sup> à partir d'anhydride trifluoracétique et de N-méthyl-aniline. La recristallisation a été effectuée dans l'éther de pétrole 45-70°C.

#### Méthode cinétique

La détermination des constantes de vitesse  $k_{\text{obs}}$  a déjà été décrite<sup>10</sup>. La concentration initiale en anilide est de  $3$  à  $5 \times 10^{-4} \text{ M}$  et elle est obtenue par dilution, dans les milieux étudiés, d'une solution  $3$  à  $5 \times 10^{-2} \text{ M}$  d'anilide dans le DMSO.

#### Détermination des constantes $k_1$ , $k_2/k_{-1}$ , $k_3/k_{-1}$ ,†

L'équation 1 conduit à l'expression suivante de  $k_{\text{obs}}$ :

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{HO}^-] \frac{k_2/k_{-1} + k_3[\text{HO}^-]/k_{-1}}{1 + k_2/k_{-1} + k_3[\text{HO}^-]/k_{-1}}$$

†Ce calcul a été effectué en collaboration avec C. Lapinte.

ou encore:  $y = ax \frac{b+cx}{1+b+cx}$

avec  $y = k_{\text{obs}}$ ,  $x = [\text{HO}^-]$ ,  $a = k_1$ ,  $b = k_2/k_{-1}$ ,  $c = k_3/k_{-1}$ .

Nous avons utilisé un programme basé sur la minimisation de la fonction:

$$S^2 = \frac{1}{n-3} \sum_{i=1}^n \left( y_i - ax_i \frac{b+cx_i}{1+b+cx_i} \right)^2 \cdot w_i$$

$n$  est le nombre de couples de points  $x, y$

$w_i$  est le poids donné au couple de points  $x_i, y_i$ .

Le calcul a été effectué par la méthode itérative de Gauss-Newton.<sup>6</sup> Des valeurs initiales sont attribuées aux paramètres  $a, b, c$ . Les valeurs des constantes  $a, b, c$ , sont obtenues en une quinzaine d'itérations au maximum et ne dépendent pas des valeurs initiales; la précision du calcul est:

$$\frac{\Delta a}{a} = \frac{\Delta b}{b} = \frac{\Delta c}{c} < \frac{1}{10000}$$

Le poids  $w_i$  est choisi de manière à ce que chaque point  $(x_i, y_i)$  ait la même contribution dans la somme  $S^2$ , c'est à dire que  $y_i x_i = \text{constante}$ .

Le programme a été testé sur des fonctions  $y$  pour lesquelles les paramètres  $a, b, c$ , étaient connus.<sup>4,13</sup>

Chaque paramètre a une contribution différente dans l'évaluation de la fonction, en particulier la valeur de  $b$  joue un rôle très faible. Afin d'affiner cette valeur, nous avons effectué les calculs sur la fonction  $\log y$ .

Le calcul a été fait sur un ordinateur IBM 370/168, le temps approximatif d'un calcul est de trois secondes (compilation du programme comprise).

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>14</sup>V. Gani et P. Viout, *Tetrahedron Letters* 5241 (1972); <sup>15</sup>V. Gani et P. Viout, *Tetrahedron*, 1669 (1976).
- <sup>20</sup>D. Dolman et R. Stewart, *Can. J. Chem.* **45**, 911 (1967); <sup>21</sup>A. K. Das et K. K. Kundu, *J. Chem. Soc.* 730 (1973).
- <sup>3</sup>R. M. Pollack, *J. Org. Chem.* **39**, 2108 (1974).
- <sup>4</sup>L. D. Kershner et R. L. Showen, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2014 (1971).
- <sup>5</sup>A. J. Parker, *Quart. Rev.* **1** (1969).
- <sup>6</sup>R. L. Showen et G. W. Zuorick, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1223 (1966).
- <sup>7</sup>L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2ème Edn, McGraw Hill, (1970) p. 203.
- <sup>8a</sup>M. A. Efroymsen, *Multiple Regression Analysis. Mathematical Methods for Digital Computers*. Wiley, New York (1960). <sup>8b</sup>H. O. Hartley, *Modified Gauss Newton Method for Fitting on Non linear Regression*, *Technometrics* **3**, 269 (1961).
- <sup>9</sup>R. H. de Wolfe et R. C. Newcomb, *J. Org. Chem.* **36**, 3870 (1971).
- <sup>10</sup>S. S. Biechler et R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4927 (1957).
- <sup>11</sup>I. J. Patcher et M. C. Kloetzel, *Ibid.* **74**, 1321 (1952).
- <sup>12</sup>E. J. Bourne, S. H. Henry, C. E. M. Tatlow et J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* 4014 (1952).
- <sup>13</sup>R. L. Showen, H. Jayaraman et L. Kershner, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3373 (1966).