

## BROMURES ET ETHERS ORTHO- ET PARA-ACETOXYBENZYLTIQUES

HYDROLYSE ALCALINE ET ÉTUDE CINÉTIQUE DE LEUR  
RÉACTION AVEC L'IMIDAZOLE<sup>a</sup>P. REMUZON et M. WAKSELMAN<sup>\*b</sup>Laboratoire de Chimie Organique Biologique, <sup>c</sup> Université de Paris-Sud, Bâtiment 420, 91405-Orsay, France

(Received in France 26 February 1977; Received in the UK for publication 2 June 1977)

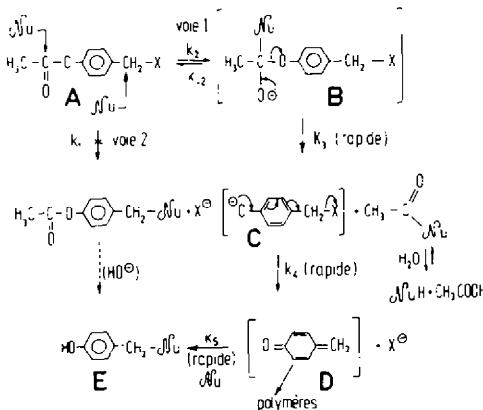
**Résumé**—L'hydrolyse alcaline et la réaction de l'imidazole avec une série de bromures et d'éthers *p*-nitrophényles *o*- ou *p*-acétoxybenzyltiques a été effectuée en fonction du pH et de la température. Cette réaction a lieu par attaque du nucléophile sur la fonction carbonyle comme le montre l'égalité des constantes de vitesse de disparition des esters et d'apparition des ions *p*-nitrophénolates ou bromures. Dans certains cas, l'attaque nucléophile a été mise en évidence par l'observation de l'intermédiaire N-acétyl-imidazole et par un effet isotopique de solvant pratiquement nul. Lorsque l'encombrement de la fonction acétoxy augmente l'hydrolyse alcaline est ralentie et la catalyse par l'imidazole ne peut plus avoir lieu. Dans ce dernier cas l'imidazole réagit par attaque nucléophile directe sur le méthylène benzyltique.

**Abstract**—A kinetic study of the alkaline hydrolysis and the imidazole-catalysed hydrolysis of a series of *o*- or *p*-acetoxybenzyl bromides and *p*-nitrophenyl ethers has been determined as a function of pH and temperature. The reactions were followed by disappearance of ester and by release of bromide or *p*-nitrophenoate anions. In both cases, the rates obtained were equal, and proportional to the ester and nucleophile concentrations. The formation of N-acetyl-imidazole intermediate, followed at 245 nm, as well as the observed deuterium isotope effect, correspond to a nucleophilic attack on the carbonyl group. When the acetoxy group is hindered, the reaction with hydroxide ion is slower, no catalysis can occur, and imidazole may react directly at the benzyllic site of the molecule.

Nous avons postulé antérieurement<sup>d</sup> que l'attaque de certains nucléophiles sur des composés *o*- et *p*-acétoxybenzyltiques s'effectuait par la voie 1 du Schéma 1,<sup>e</sup> attaque primaire sur la fonction acétoxy, libération de dérivés hydroxybenzyltiques instables C' puis élimination 1-4 ou 1-6 avec formation de méthylène-quinones D très réactives<sup>f,g</sup> ne s'accumulant pas dans le milieu.

La substitution directe au niveau du méthylène benzyltique<sup>g</sup> (voie 2) serait ainsi défavorisée par rapport à l'attaque nucléophile sur le carbonyle de l'ester (voie 1).

Pour confirmer ce mécanisme, nous avons entrepris les études cinétiques de la réaction de l'ion hydroxyle et de l'imidazole avec les quatre bromures acétoxybenzyltiques 1a, 2a, 3a et 4a et les quatre éthers *p*-nitrophényles



<sup>d</sup>Ce travail constitue une partie de la thèse de 3<sup>ème</sup> cycle de P. Remuzon soutenue le 30/11/76 à Orsay.

<sup>e</sup>Adresse actuelle: C.E.R.C.O.A. 2 rue H. Dunant, F-94320 Thiais, France.

<sup>f</sup>Équipe de recherche associée au C.N.R.S. No. 318.

<sup>g</sup>Etudes antérieures: réactions préparatives de l'imidazole avec des chlorures d'acétoxy-4-benzyl<sup>1</sup> et avec des dérivés halométhylés de lactones phénoliques<sup>2</sup> (réaction modèle de la réaction de ces composés avec des protéases).<sup>3</sup> hydrolyse alcaline de groupements acétoxy-4-benzylxycarbonyle.<sup>4</sup>

Ce schéma permet également d'interpréter la coupure de la liaison éther lors d'essais d'hydrolyse de la fonction ester d'acétates ou de benzoates d'aryloxymethyl-4-phényle.<sup>5</sup>

Les halogénures hydroxybenzyltiques sont très réactifs (ref. 6 et r<sup>éf.</sup> citées). Les éthers mixtes de *p*-nitrophényle et d'hydroxybenzyle le sont également: ainsi, le phénol 8 s'hydrolyse 120 000 fois plus vite que son dérivé acétylé 2b.

L'éther méthoxy-4-benzyltique 9b ne s'hydrolyse pas en milieu alcalin: nous n'avons pas observé de libération d'ion *p*-nitrophénolate après 48 heures à pH 11.10 et à 25°. La voie 2 semble donc très improbable dans le cas des éthers acétoxybenzyltiques.

La formation de l'intermédiaire tétraédrique B étant probablement plus lente que sa décomposition.<sup>16</sup>

$$\begin{cases} k_1 = 3r \\ k_2 = 2N_2 C_6 H_4 CO \\ k_3 = 40^6 \\ k_4 = N \end{cases}$$

Schéma 1.

**1b, 2b, 3b et 4b** obtenus par réaction des bromures correspondants avec le *p*-nitrophénolate de tétrabutylammonium.

Si l'on suppose que les constantes  $k_3$  et  $k_4$  sont très grandes par rapport à  $k_2$ , les vitesses de disparition de l'ester A et d'apparition de  $X^-$  devraient être égales et il n'est plus nécessaire d'appliquer le traitement cinétique des réactions consécutives du premier ordre.<sup>3</sup>

## RESULTATS ET DISCUSSION

## Hydrolyse alcaline

La disparition des acétoxy-éthers 1b, 2b, 3b et 4b a été suivie à 290 nm (longueur d'onde proche de leur maxi-

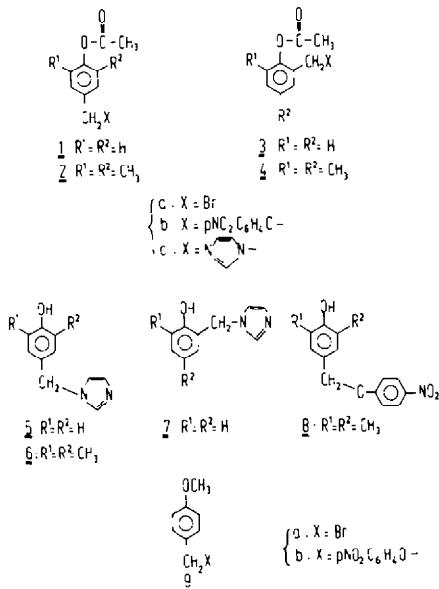


Fig. 1.

mum d'absorption<sup>1</sup>) et l'apparition de l'ion *p*-nitrophénolate (PNP) à 407 nm.

Pour les acétoxybromures **1a**, **2a**, **3a**, **4a** nous avons suivi l'apparition de l'ion phénolate (PA) par spectrophotométrie à 290 nm<sup>1</sup> et l'apparition de l'ion bromure par potentiométrie (au moyen d'une électrode spécifique pour cet ion).

A pH constant, dans le domaine de pH étudié, on observe un pseudo-premier ordre correspondant aux équations de vitesse suivantes:

pour les éthers:

$$v = \frac{-d(\text{ester})}{dt} = \frac{d(\text{PNP})}{dt} = k_{\text{obs}}(\text{ester})$$

pour les bromures:

$$v = \frac{d(\text{PA})}{dt} = \frac{d(\text{Br}^-)}{dt} = k_{\text{obs}}(\text{ester})$$

avec  $k_{\text{obs}} = k_{\text{OH}^-} - (\text{OH}^-)$ .

Les constantes de vitesse de disparition de l'ester A et d'apparition de  $\text{X}^-$  sont égales aux erreurs d'expérience près (Tableau 1). La réaction est ralenti lorsque la fonction acétoxy est encombrée.

Ce ralentissement est faible lorsque la fonction acétoxy se trouve en ortho du méthylène benzylque.

$$\left( \text{p.ex. } \frac{k_{\text{OH}^-} - (3\mathbf{b})}{k_{\text{OH}^-} - (1\mathbf{b})} = 0.7 \right)$$

<sup>1</sup>Pour les esters **1b**, **3b** et **9b**:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}} = 307 \text{ nm}$  ( $\epsilon_{\text{max}} = 12600$ ) et pour les esters **2b** et **4b**:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}} = 307 \text{ nm}$  ( $\epsilon_{\text{max}} = 13800$ ).

<sup>2</sup>La contribution de l'absorption des formes phénoliques des "polymères" (p.ex.: dihydroxy-4,4' diphénylméthane obtenu par condensation de la méthylène-quinone D avec l'alcool hydroxybenzylque suivie de déformylation<sup>10</sup>) est faible et supposée proportionnelle à celle de l'alcool hydroxybenzylque E ( $\text{Nu} = \text{OH}$ ).

<sup>3</sup>L'hydrolyse alcaline d'esters d'aryle est ralenti par encombrement stérique.<sup>11-13</sup>

<sup>4</sup>Keefer<sup>14</sup> n'a pas observé de participation du groupe benzyloxy voisin dans la solvolysie du bromure de benzyloxy-2 benzyle.

mais devient très important lorsque cette fonction est encombrée par deux groupes méthyle en *o*- et *o'*:

$$\left( \text{p.ex. } \frac{k_{\text{OH}^-} - (3\mathbf{b})}{k_{\text{OH}^-} - (1\mathbf{b})} = 0.02 \right).$$

Cet effet stérique peut difficilement être rationalisé par la voie 2 du Schéma 1. De plus, dans l'hypothèse d'une substitution nucléophile sur le méthylène benzylque on pourrait s'attendre à une grande différence de réactivité entre deux dérivés ayant des groupes partants aussi dissemblables que Br et l'ion *p*-nitrophénolate. Or, l'hydrolyse alcaline de l'acétoxyéther **1b** s'effectue aussi rapidement que celle de l'acétoxybromure **1a**.

L'influence de la température a été étudiée pour les six esters **1a**, **1b**, **2a**, **3a**, **3b** et **4a**. Les paramètres d'activation<sup>15</sup> (Tableau 2) sont similaires pour les acétoxybromures et acétoxy-éthers non encombrés **1a**, **1b**, **3a** et **3b**. Par contre, les enthalpies d'activation sont plus élevées pour les acétoxybromures encombrés **2a** et **4a**.

D'autre part, l'entropie d'activation de **4a** moins négative que pour les autres esters de la série pourrait correspondre à une stéréochimie favorable à l'attaque de  $\text{HO}^-$  due à l'encombrement stérique des méthyles et à une orientation et une polarisation du carbonyle par le dipole C-Br voisin. On observe en effet que la vitesse d'hydrolyse de **4a** est double de celle de son isomère *p*-bromométhylé **2a**.<sup>1</sup>

#### Réaction avec l'imidazole

En plus de son rôle de catalyseur (soit catalyseur nucléophile, soit catalyseur général basique assistant l'attaque d'une molécule d'eau sur la fonction ester),<sup>14-16</sup> l'imidazole joue ici le rôle de réactif dans l'étape  $k_4$  du schéma 1 et est donc consommé au cours de la réaction. Pour avoir des relations de pseudo-premier ordre, il a donc été utilisé en grand excès par rapport aux esters.

Le produit final de la réaction **5** a été isolé préparativement lors de la réaction de l'imidazole avec l'acétate **1a** et identifié par chromatographie sur couche mince dans le cas de l'acétate **1b** ( $\text{SiO}_2$ ;  $R_f = 0.42$ ; éluant  $\text{AcOEt-EtOH}$ , 60-40).

Pour les esters *p*-nitrophényles **1b** et **3b** les résultats obtenus sont en accord avec l'équation de vitesse suivante:

$$\frac{-d(\text{ester})}{dt} = \frac{d(\text{PNP})}{dt} = k_2(\text{ImH})_{\text{libre}}(\text{ester})$$

avec  $k_{\text{obs}} = k_2'(\text{ImH})_{\text{totale}} = k_2(\text{ImH})_{\text{libre}}$ .

L'apparition de l'ion *p*-nitrophénolate (PNP) a été suivie à 407 nm et la disparition des esters à 320 nm, longueur d'onde proche de leur maximum d'absorption et où les phénols **5** et **7** n'absorbent pas. Les constantes de vitesse de second ordre obtenues par les deux méthodes sont les mêmes ce qui confirme bien que  $k_2$  est l'étape lente de la réaction (voir Schéma 1).

A un pH donné la constante  $k_{\text{obs}}$  est proportionnelle à la concentration totale en tampon imidazole (Fig. 2).

Pour trancher entre la catalyse nucléophile et la catalyse générale basique nous avons suivi l'apparition et la disparition du N-acetyl-imidazole à 245 nm<sup>17,18</sup> pour les esters **1b** (Fig. 3) et **3b**.

Dans le cas des acétoxybromures **1a** et **3a** nous avons suivi à la fois l'apparition des phénols **5** et **7** à 274 nm et l'apparition de l'ion bromure à l'aide d'une électrode spécifique.

Tableau 1. Constantes de vitesse  $k_{OH^-}$  pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les bromures et éthers acetoxybenzyliques dans un mélange acétonitrile eau 10% ou 33% v/v,  $\mu = 0.1$  et à 25°

Ester	Domaine de pH	Nombre d'expériences	Méthode	$k_{OH^-}$ M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
1a <sup>+</sup>	11,50-12,10	10	Br <sup>-</sup> :	92
		10	290 nm :	85
1b <sup>+</sup>	10,30-12,40	12	290 nm :	86
		12	407 nm :	63
2a <sup>+</sup>	11,40-12,60	5	Br <sup>-</sup> :	1,7
		6	290 nm :	1,6
2b <sup>+</sup>	11,70-13,00	6	290 nm :	1,4 <sup>++</sup>
		6	407 nm :	1,00 <sup>++</sup>
3a <sup>+</sup>	11,40-12,30	10	Br <sup>-</sup> :	62
		10	290 nm :	66
3b <sup>+</sup>	10,30-12,40	10	290 nm :	61
		10	407 nm :	58
4a <sup>+</sup>	11,40-12,50	5	Br <sup>-</sup> :	3,0
		6	290 nm :	2,9
4b <sup>+</sup>	11,70-13,00	6	290 nm :	2,2 <sup>++</sup>
		6	407 nm :	2,2 <sup>++</sup>

++ Valeurs ramenées à 10% d'acétonitrile (voir partie expérimentale)

Tableau 2. Paramètres d'activation pour l'hydrolyse alcaline des acétoxybromures et acéoxy-éthers

Ester	$\Delta H^\ddagger$ (25°) ± 0,5 Kcal.mole <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ (25°) ± 1 u.e.	$\Delta G^\ddagger$ Kcal.mole <sup>-1</sup>
1a <sup>+</sup>	10,6	-22	17,2
1b <sup>+</sup>	10,1	-23,5	17,1
2a <sup>+</sup>	13	-21,5	19,4
3a <sup>+</sup>	10,1	-24	17,3
3b <sup>+</sup>	10,2	-24	17,3
4a <sup>+</sup>	14,9	-14	19,7

Pour le bromure **2a** nous avons suivi la disparition de l'ester à 274 nm et l'apparition de l'ion bromure par potentiométrique. Lorsque l'on porte la constante  $k_2'$  en fonction de la base libre, la droite obtenue ne passe pas par l'origine (Fig. 4). La forme protonée de la base intervient donc dans l'équation de la réaction:<sup>16</sup>

$$v = k_0 + k_2 B (\text{ImH})_{\text{libre}} + k_2 B \text{H}^+ (\text{ImH}_2^+).$$

La vitesse de disparition de cet acétoxybromure **2a** est égale à la vitesse d'apparition de l'ion bromure.

L'ensemble des constantes de vitesse de second-ordre pour la réaction de l'imidazole avec les acétoxybromures et acéoxy-éthers est reporté dans le Tableau 3.

Pour confirmer le caractère nucléophile de l'attaque de l'imidazole sur le carbonyle des acétates non encombrés, un effet isotopique de solvant dans l'eau lourde a été

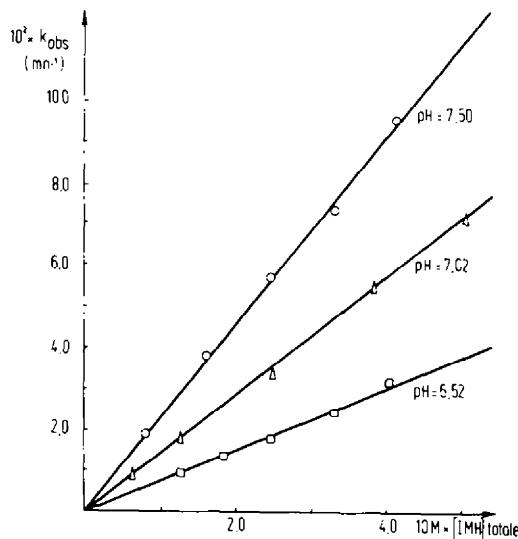


Fig. 2. Variation de  $k_{\text{obs}}$  en fonction de la concentration totale en tampon imidazole pour l'acétate **1b** suivie à 407 nm dans un mélange acetonitrile-eau 10% v/v,  $\mu = 0.1$  à  $25^\circ$ .

effectué sur les composés **1a** et **1b**:

$$\left( \frac{k_2^{\text{H}_2\text{O}}}{k_2^{\text{D}_2\text{O}}} = 1.14 \text{ pour } \mathbf{1a} \text{ et } \frac{k_2^{\text{H}_2\text{O}}}{k_2^{\text{D}_2\text{O}}} = 1.17 \text{ pour } \mathbf{1b} \right).$$

Les paramètres d'activation pour les 5 esters **1a**, **1b**, **3a** et **3b** ont été calculés à partir des constantes  $k_2$  mesurées à différentes températures (Tableau 4).<sup>19</sup>

#### DISCUSSION

L'attaque nucléophile de l'imidazole sur le carbonyle des acétoxy-bromures et des acétoxy-éthers étudiés **1a**, **1b**, **3a** et **3b** rend compte de l'ensemble des résultats expérimentaux conformément au Schéma 1. En général, l'apparition de l'ion  $X^-$  s'effectue à la même vitesse que la disparition de l'ester initial (**1b** et **3b**) ou l'apparition du phénol final (**1a**) comme dans le cas de l'hydrolyse alcaline.

Cependant, dans le cas du bromure **3a** l'apparition de  $\text{Br}^-$  (voir Tableau 3) est plus rapide que celle du phénol. Une participation du groupe acétoxy voisin représentée sur le Schéma 2 peut expliquer cette différence de vitesse.

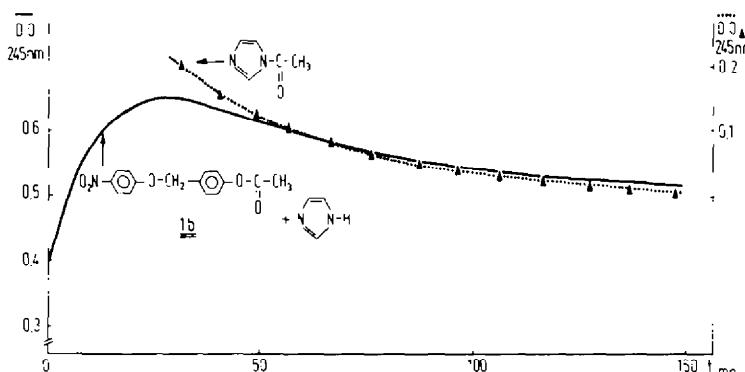


Fig. 3. Variation de la densité optique à 245 nm lors de: — l'hydrolyse par l'imidazole de l'acétate **1b** ... l'hydrolyse par l'imidazole du N-acetyl-imidazole témoin. Réactions effectuées dans un mélange acetonitrile-eau 10% v/v, à  $\text{pH} = 7.48$ ,  $\mu = 0.1$  et  $t = 25^\circ$ .

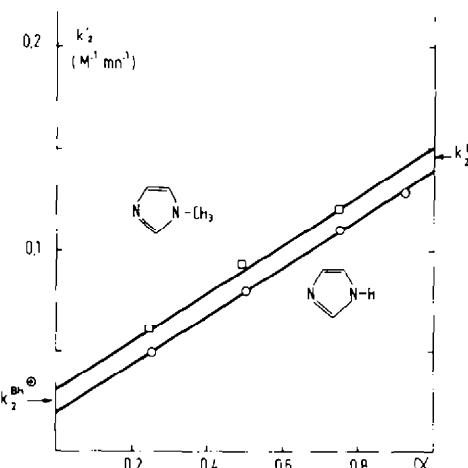


Fig. 4. Variation de la constante de vitesse  $k'_2$  en fonction de la fraction de base libre  $\alpha$  pour la réaction de l'imidazole avec le bromure de diméthyl-3,5 acétoxy-4 benzyle **2a** dans un mélange acetonitrile-eau 10% v/v,  $\mu = 0.1$  à  $25^\circ$  et  $\lambda = 274$  nm. (○), tampon imidazole; (□), tampon N-méthyl-imidazole.

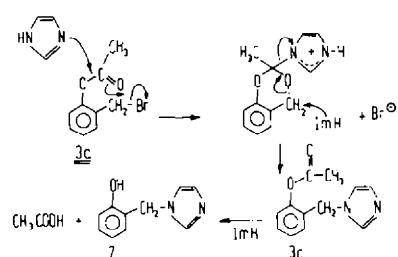


Schéma 2.

Les effets isotopiques de solvant sont faibles et sont donc compatibles avec une catalyse nucléophile.<sup>14</sup>

Les rapports  $k_{\text{OH}}^{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{OH}}^{\text{D}_2\text{O}}$  sont compris entre 10 et  $10^3$  pour les esters **1a**, **1b**, **3a**, **3b**<sup>20</sup> et dans le diagramme  $\log k_2 = f(k_{\text{OH}})$  (non montré) les esters **1a** et **1b** se trouvent dans la zone où la catalyse nucléophile prédomine.<sup>21</sup> La preuve directe de catalyse nucléophile est surtout la mise en évidence de la formation du N-acétyl-imidazole au cours de la réaction de l'imidazole sur les acétoxy-éthers **1b** et **3b** (Fig. 3): la vitesse de disparition

Tableau 3. Constantes de vitesse pour la réaction de l'imidazole et du N-méthyl-imidazole<sup>1</sup> avec les acétoxybromures et les acétoxy-éthers dans un mélange acétonitrile-eau 10% v/v,  $\mu = 0.1$  à 25°

Ester	Domaine de pH	Domaine de concentration	Nombre d'expériences	Méthode	$K_2 B$ (M <sup>-1</sup> nm <sup>-1</sup> )	$K_2 BH^+$ (M <sup>-1</sup> nm <sup>-1</sup> )
<sup>1a</sup>	6,52-8,03	0,6-4,0 M	15	274 nm	0,59 ± 0,02	
			10	Br <sup>-</sup>	0,61 ± 0,02	
<sup>1b</sup>	6,37-7,61	0,6-4,8	12	320 nm	0,32 ± 0,02	
			20	407 nm	0,31 ± 0,02	
			8 <sup>+</sup>	407 nm	0,21 ± 0,02	
<sup>2a</sup>	6,52-8,03	0,6-4,8	16	274 nm	0,14 ± 0,005	0,020 ± 0,001
			14 <sup>+</sup>	274 nm	0,15 <sup>+</sup> ± 0,005	0,032 <sup>+</sup> ± 0,002
			13	Br <sup>-</sup>	0,14 ± 0,01	0,024 ± 0,005
<sup>3a</sup>	6,52-8,03	0,6-4,8	15	274 nm	0,17 ± 0,01	
			13	Br <sup>-</sup>	0,26 ± 0,02	
<sup>3b</sup>	6,52-7,60	0,6-4,8	12	320 nm	0,10 ± 0,02	
			14	407 nm	0,99 ± 0,31	

Tableau 4. Paramètres d'activation pour la réaction de l'imidazole avec les acétoxybromures et acétoxy-éthers dans un mélange acétonitrile-eau 10% v/v,  $\mu = 0.1$ 

Ester	$\Delta H^\ddagger$ (25°C) Kcal.mole <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ u.c.	$\Delta G^\ddagger$ Kcal.mole <sup>-1</sup>
<sup>1a</sup>	6,8	-38	20,2
<sup>1b</sup>	8,8	-39	20,5
<sup>2a</sup>	17	-13	21
<sup>3a</sup>	6,5	-48	20,9
<sup>3b</sup>	10,4	-36	21,2

de l'intermédiaire provenant de la réaction de l'imidazole avec <sup>1b</sup> est égale à la vitesse de l'hydrolyse d'un échantillon témoin de N-acétyl-imidazole.

Les paramètres d'activation sont similaires pour les composés <sup>1a</sup>, <sup>1b</sup> et <sup>3b</sup>. Par contre, pour le bromure <sup>3a</sup>, l'entropie d'activation plus négative peut s'interpréter par l'assistance du groupe acétoxy voisin au départ de Br (Schéma 2).

<sup>1</sup>Cette attaque sur le méthylène benzylique plutôt que sur le carbonyle est indirectement confirmée par la non-réactivité de l'analogue *p*-nitrophényle <sup>2b</sup> avec l'imidazole dans les mêmes conditions.

Le cas du para-acétoxybromure encombré <sup>2a</sup> est très particulier: à 274 nm on suit la disparition de l'ester initial et non l'apparition du phénol attendu <sup>6</sup>. Le N-méthyl-imidazole réagit aussi rapidement avec cet acétoxybromure que l'imidazole (Fig. 4) alors que dans le cas de l'ester

$$\mathbf{1b} \text{ on a: } \frac{k_2^{\text{ImH}}}{k_2^{\text{ImMc}}} = 1,5.$$

Un terme de catalyse acide apparaît dans l'équation de vitesse. Les paramètres d'activation sont nettement différents de ceux des autres esters étudiés.

Les vitesses de disparition de l'ester initial d'une part et d'apparition de l'ion bromure d'autre part demeurent égales et le produit final de la réaction de cet acétoxybromure avec l'imidazole obtenu lors d'une réaction préparative est bien le N(hydroxy-4 diméthyl-3,5 benzyl) imidazole <sup>6</sup> (voir Schéma 3).

Ces données sont compatibles avec un mécanisme de substitution directe de l'halogène par l'imidazole,<sup>11</sup> le mécanisme général d'attaque nucléophile sur la fonction

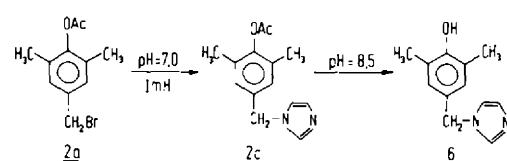


Schéma 3.

acycloxy étant empêché par encombrement stérique. Au cours du processus d'isolement à pH 8.5 le produit de substitution **2c** serait saponifié.

### CONCLUSION

En général, les résultats obtenus s'interprètent bien par la voie I du Schéma 1: attaque primaire du nucléophile sur le carbonyle de la fonction acétoxy, formation d'un dérivé hydroxy-benzylque instable puis d'une méthylène-quinone qui réagit avec les nucléophiles présents dans le milieu. Lorsque la grosseur du nucléophile est plus importante et/ou que la fonction acétoxy est plus encombrée, il n'y a plus de catalyse, ou bien une réaction concurrente de substitution directe sur le méthylène benzylque a lieu selon la nature du groupe partant.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Infracord 257 Perkin Elmer ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) et les spectres RMN sur un appareil Jeol C 60 H ( $\delta$  en  $10^{-6}$ ,  $J$  en Hz,  $s$  = singulet). Tous les composés pour lesquels le mot Analyse est indiqué suivie d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à  $\pm 0.2\%$  au plus.

#### Préparation des produits initiaux

Les acétoxybromures **1a** (Rdt 72%, F: 53-54°, Litt<sup>5</sup> F: 53-56°), **2a**, **3a** et **4a** ont été préparés par réaction d'un hydroxyméthyl-phénol avec un excès de bromure d'acétyle.<sup>22</sup> Les éthers *p*-nitrophényliques **1b**, **2b**, **3b**, **4b** et **9b** ont été obtenus en faisant réagir mole à mole les bromures correspondants avec le *p*-nitrophénolate de tétrabutylammonium dans l'acétonitrile.<sup>23</sup> Par exemple, pour l'éther mixte de *p*-méthoxybenzyle et de *p*-nitrophényle **9b** on additionne une solution de 2.1 g de bromure de 4-méthoxybenzyle **9a** dans 50 ml d'acétonitrile à 4.0 g de *p*-nitrophénolate de tétrabutylammonium dans 250 ml d'acétonitrile. Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'éther, lavé à l'eau puis au bicarbonate glacé et séché sur sulfate de sodium. On obtient 2.6 g de l'éther mixte qui est recristallisé dans un mélange benzène-hexane.

Le diméthyl-2,6 *p*-nitrophénoxyméthyl-4 phénol **8** a été obtenu en faisant réagir le bromure de diméthyl-3,5 hydroxy-4 benzyle<sup>24</sup> avec le *p*-nitrophénolate de sodium en présence d'un équivalent de 18-crown-6 dans l'acétonitrile. Nous avons obtenu un produit cristallisé mais contaminé par de la couronne restante que nous ne sommes pas parvenus à éliminer sans décomposition du

produit. Les caractéristiques physiques des éthers de *p*-nitrophényle sont reportées dans le Tableau 5.

#### Mesures cinétiques

Les réactions ont été suivies à l'aide d'un spectrophotomètre Cary 15 muni d'une enceinte thermostatée.

L'apparition de l'ion bromure a été suivie au moyen d'une électrode Radiometer Selectrode F 1022Br couplée à un pH-mètre Radiometer pHm 64 Research: on préleve un volume de 15 ml d'une solution tamponnée (voir plus loin) que l'on place dans une enceinte thermostatée à l'abri de la lumière. Une concentration initiale de  $10^{-4}$  M en bromure de sodium dans chaque solution tamponnée permet d'obtenir une réponse stable de l'électrode spécifique. La réaction est déclenchée en ajoutant 100  $\mu\text{l}$  d'une solution-mère  $10^{-1}$  M d'acétoxybromure au mélange soumis à une agitation magnétique.

L'apparition du PNP lors de l'hydrolyse alcaline du phénol **8** a été suivie à 400 nm à 20° au moyen d'un appareil pour cinétiques rapides "stopped-flow" Durrum.

#### Tampons

Lors des hydrolyses alcalines, le pH est maintenu constant au moyen de tampons décrits par Bates.<sup>27</sup> Un tampon type est obtenu de la manière suivante: on met 10 ml d'acétonitrile, 50 ml de tampon  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0.05 M; 7.6 ml de NaOH 0.1 M; 1.78 ml de  $\text{KNO}_3$  1 M (nécessaire pour obtenir une force ionique constante  $\mu = 0.1$ ) et on ajuste à 100 ml avec de l'eau distillée bouillie (pH obtenu 11.41).

Les tampons imidazole sont obtenus en ajoutant des quantités connues d'acide chlorhydrique à des solutions d'imidazole de titre déterminé.

L'acétonitrile a été utilisé comme co-solvant pour solubiliser les produits (mélange acétonitrile-eau 10% v/v ou 33% v/v). Pour pouvoir comparer les constantes de vitesse  $k_{\text{OH}^-}$  dans 33% d'acétonitrile (esters **2b** et **4b**) aux constantes de vitesse dans 10% de ce même solvant nous avons étudié l'hydrolyse alcaline de l'ester **1b** dans des milieux contenant des pourcentages variables d'acétonitrile. Dans la zone étudiée (10-35% d'acétonitrile), il existe une relation approximativement linéaire entre le pourcentage d'acétonitrile et la constante  $k_{\text{obs}}$  ( $k_{\text{obs}}^{10\%}/k_{\text{obs}}^{33\%} = 2.7$ ).

#### Concentrations en tampon

La concentration en ion  $\text{HO}^-$  est calculée à partir de la relation  $\text{pH}_{10} = -\log(\text{HO}^-) + 14.10 (\pm 0.02)$ . Nous avons obtenu cette relation par un étalonnage des électrodes avec des concentrations connues de soude dans un mélange acétonitrile-eau 10% v/v à 25°C. Dans 33% d'acétonitrile  $\text{pH}_{10} = \log(\text{HO}^-) + 14.58$ .<sup>26</sup> La concentration initiale des esters varie de  $5 \times 10^{-5}$  M à  $5 \times 10^{-3}$  M.

Tableau 5. Caractéristiques physiques des éthers de *p*-nitrophényle

Ester	Solvant de recristallisation	$\text{F}^\circ \text{ C}$	Rdt %	Analyse	$\nu\text{C=O}(\text{CHCl}_3)$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\delta \text{CH}_2$ benzylque
<b>1b</b>	benzène-pentane	135	90	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (C, H, N)	1760	5,16 (s)
<b>2b</b>	benzène-hexane	154	82	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (C, H, N)	1755	5,15 (s)
<b>3b</b>	benzène-pentane	115	52	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (C, H, N)	1769	5,15 (s)
<b>4b</b>	éthanol-eau	125-126	55	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (C, H, N)	1750	5,03 (s)
<b>9b</b>	benzène-hexane	120 (Litt. 125) : 107 (25)	50	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (C, H, N)	-	5,14 (s)

Les concentrations en tampon imidazole sont obtenues à partir des quantités d'acide chlorhydrique ajoutées et/ou à partir de la relation:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{B})}{(\text{BH}^+)} \quad (\text{B})$$

sachant que le  $\text{pK}$  de l'imidazole est de  $7.02 \pm 0.02$  dans un mélange acétonitrile-eau 10% v/v à  $25^\circ\text{C}$  et  $\mu = 0.1$  et de 7.06 pour le N-méthyl-imidazole dans les mêmes conditions.

*Calcul de la concentration en ion OH en fonction de la température*

L'étude en fonction de la température a été faite dans un tampon  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaOH}$  à un pH de 11.70 à  $25^\circ\text{C}$ <sup>27</sup> et dont la variation du pH en fonction de la température est d'environ 0.025 par Kelvin.<sup>28</sup> Dans un mélange acétonitrile-eau 10% v/v nous avons lu pour ce tampon un pH de 11.81 en étalonnant sur des tampons aqueux. Nous avons admis que la différence entre le  $\text{pH}_{10}$  et le pH indiqué par Bates était indépendante de la température entre  $20^\circ$  et  $41^\circ\text{C}$ . Nous avons également admis que la variation du  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$  en fonction de la température dans 10% d'acétonitrile est la même que dans l'eau pure. L'hydrolyse alcaline des esters a été suivie à 20, 27, 34 et  $41^\circ\text{C}$ .

*Analyse des produits de réaction*

(a) *N-(hydroxy-4 benzyl) imidazole 5*. 1.2 g (0.0052 mole) de bromure d'acétoxy-4 benzyle **1a** dans 15 ml d'acétonitrile sont additionnées à un mélange tampon (pH = 7.02) de 17.02 g d'imidazole et de 62.5 ml d'HCl 2N dans 172.5 ml d'eau contenant déjà 10 ml d'acétonitrile. Au cours de la réaction, on observe l'apparition de polymères insolubles qui sont filtrés. Au bout de 6 heures de réaction, après évaporation de l'acétonitrile, on alcalinise à pH 8.5 et on extrait en continu au chloroforme; le solide blanc obtenu est filtré (F 208°, Rdt 56%). Ses caractéristiques spectrales (IR, RMN) sont identiques à celles du N-(hydroxy-4 benzyl) imidazole témoin obtenu par condensation thermique.<sup>1</sup>

(b) *N-(hydroxy-4 diméthyl-3,5 benzyl) imidazole 6*. On additionne une solution de 1.1 g (0.0031 mole) de bromure d'acétoxy-4 diméthyl-2,6 benzyle **2a** dans 15 ml d'acétonitrile à un mélange de 17.02 g d'imidazole, 62.5 ml d'HCl 2N et 172.5 ml d'eau (pH = 7.01). Le mélange obtenu est agité une nuit à  $25^\circ\text{C}$ . On évapore l'acétonitrile et alcalinise jusqu'à pH 8.5. On extrait au chloroforme. Le produit ainsi recueilli est purifié sur couche épaisse de gel de silice Merck PF254 (éluant: acétate d'éthyle-éthanol 60-40) (F 175°, Rdt 27%). Ses caractéristiques spectrales sont identiques à celles d'un produit témoin obtenu par réaction thermique.<sup>1</sup>

*Remerciements*—Nous remercions M. le Prof. M. Vilkas pour son intérêt et Mme M. Laloi-Diard pour de nombreuses et fructueuses discussions.

**REFERENCES**

- Wakselman, J. C. Robert, G. Decodts et M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1179 (1973).
- J. F. Hamon, M. Wakselman et M. Vilkas, *Ibid.* 1387 (1975).
- J. J. Bechet, A. Dupaix, J. Yon, M. Wakselman, J. C. Robert et M. Vilkas, *Europ. J. Biochem.* **35**, 527 (1973); <sup>b</sup>J. J. Bechet, A. Dupaix et J. Blagoeva, *Biochimie* **59**, 231 (1977); <sup>c</sup>J. J. Bechet, A. Dupaix, C. Roucoux et A. Bonamy, *Ibid.* **59**, 241 (1977).
- M. Wakselman et E. Guibé-Jampel, *J. C. S. Chem. Comm.* 593 (1973).
- J. H. Barnes, J. Elks, F. F. Stephens, G. J. Waller, *J. Chem. Soc.* 764 (1953).
- G. Decodts, M. Wakselman et M. Vilkas, *Tetrahedron* **26**, 3313 (1970).
- L. J. Filar et S. Winstein, *Tetrahedron Letters* **9** (1960).
- B. Kouteck, L. Pavlíčková, J. Velek, V. Beránek et M. Souček, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **41**, 2607 (1976).
- A. A. Frost et R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, p. 166-170. Wiley, New York (1961).
- A. Merijan et P. D. Gardner, *J. Org. Chem.* **30**, 3965 (1965).
- H. L. Goering, T. Rubin et M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 787 (1954).
- T. Nishioka, T. Fujita, K. Kitamura et N. Nakajima, *J. Org. Chem.* **40**, 2520 (1975).
- T. H. Fife, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4597 (1965).
- T. C. Bruice et S. J. Benkovic, *Bioorganic Mechanisms*, Vol. I, p. 57. W. A. Benjamin, New York (1966).
- W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, p. 166. McGraw-Hill, New York (1969).
- A. J. Kirby, in C. H. Bamford and C. F. H. Tipper, *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 10, p. 153. Elsevier, Amsterdam (1972).
- M. L. Bender et B. W. Turnquest, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1652 (1957).
- T. C. Bruice et G. L. Schmir, *Ibid.* **79**, 1663 (1957).
- J. F. Bennett, in Weissberger, *Rates and Mechanisms of Reactions*, Part I, p. 201. Interscience, New York (1961).
- S. L. Johnson in V. Gold, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 5, p. 273. Academic Press, New York (1967).
- J. F. Kirsch et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 843 (1964).
- M. Wakselman et M. Vilkas, *C.R. Acad. Sc.* **259**, 4292 (1964).
- J. Ugelstad, T. Ellingen et A. Berge, *Acta. Chem. Scand.* **20**, 1593 (1966).
- K. Fries et K. Kann, *Liebigs Ann C* 353 (1907).
- J. M. Prokipcak et T. Breckles, *Can. J. Chem.* **49**, 914 (1971).
- J. F. Kirsch, W. Clewell et A. Simon, *J. Org. Chem.* **33**, 127 (1968).
- R. G. Bates, *Determination of pH, Theory and Practice*, p. 162. Wiley, New York 1965.
- R. G. Bates et V. E. Bower, *Anal. Chem.* **28**, 1322 (1956).
- A. Singh, L. J. Andrews et R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 479 (1962).