

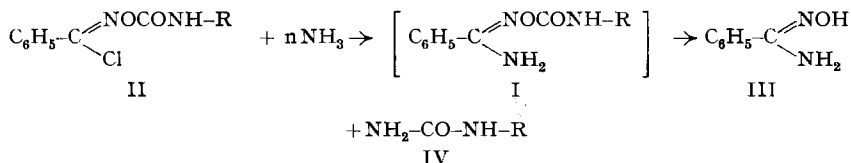
270. Sur les esters activés

I. Aminolyse des dérivés acylés des oximes et amidoximes¹⁾

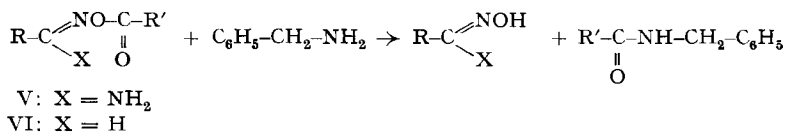
par R. Buyle

(15 X 64)

Dans un article antérieur [1]²⁾, nous avons mentionné que la benzamidoxime (III) et l'urée (IV) se forment instantanément lorsqu'on tente de préparer la carbamylamidoxime I en faisant réagir l'ammoniac sur le chlorure de benzhydroxamyle O-carbamylé (II), I étant aminolysé très rapidement.



La publication présente a pour objet de décrire cette réaction d'aminolyse qui a été étendue à des dérivés similaires plus facilement accessibles: les amidoximes et oximes acylées (resp. V et VI). En présence d'amine – la benzylamine, par exemple –, ces dérivés donnent aisément et à température ambiante l'amide correspondant, avec des rendements quantitatifs.



Les dérivés V et VI peuvent donc être considérés comme de bons agents acylants et entrent de ce fait dans la catégorie des «esters activés» si l'on considère les dérivés O-acylés des oximes comme des esters. Il est en effet prouvé que l'acylation des amidoximes a lieu sur l'atome d'oxygène de la fonction oxime [2].

L'étude cinétique de cette réaction d'aminolyse par la benzylamine a été entreprise par dosage acidimétrique de l'amine consommée. En effet, les esters de départ (V et VI) n'ont aucun caractère basique et parmi les produits de réaction, seul l'amidoxime (X = -NH₂) est dosable par l'HCl. Mais, la différence des constantes d'acidité entre l'amine utilisée et l'amidoxime formée est suffisamment importante pour que les deux sauts soient bien marqués (v. fig.).

En présence d'un excès d'amine, la réaction d'aminolyse peut être considérée comme devant être d'ordre un par rapport à l'ester de départ; l'expérience a confirmé que c'est effectivement le cas dès que la concentration initiale en amine est au moins double de celle en ester.

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée générale de la Société Suisse de Chimie du 10 octobre 1964 à Zurich et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

²⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 2448.

Déterminées dans ces conditions, les constantes cinétiques montrent que la réactivité de ces «esters» dans la réaction d'aminolyse dépend, entre autres, de l'acidité de l'«alcool» R-CX=NOH éliminé. Dans les benzaldoximes, par exemple, la constante

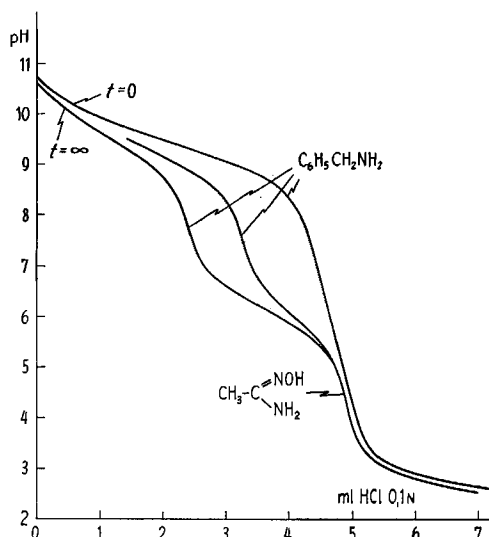


Fig. 1. Evolution de la réaction de la benzylamine sur l'acétamidoxime acétylée en fonction du temps dans le dioxanne à 25°
Concentrations initiales: [ester]₀ = 0,05 M; [amine]₀ = 0,10 M

d'acidité croît dans l'ordre [3] *p*-CH₃O-C₆H₄CH=NOH < C₆H₅CH=NOH < *p*-NO₂C₆H₄CH=NOH, et la constante cinétique de l'aminolyse, par la benzylamine, des *p*-nitrobenzoates correspondants croît dans le même ordre (Tableau I).

Tableau I. Constantes cinétiques de la réaction des benzaldoximes *p*-nitrobenzoylées avec un excès (2 mol.) de benzylamine dans un mélange dioxanne: diméthylformamide 1:1 (v:v)

$$p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOR}^* + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-NH}_2 \xrightarrow{k} p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CONH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 + \text{R}^*\text{OH}$$

R*	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=N-	C ₆ H ₅ -CH=N-	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH=N-
<i>k</i> (min ⁻¹)	2,7 · 10 ⁻³	4,0 · 10 ⁻³	2,3 · 10 ⁻²

Concentrations initiales: [ester]₀ = 0,05 M; [amine]₀ = 0,1 M; t°: 25°.

D'autre part, si l'hydrogène α de la benzaldoxime est remplacé par un groupement donneur d'électrons, nous pouvons nous attendre à une diminution de l'acidité de la fonction =NOH; les amidoximes [4] R-C(NH₂)=NOH, p.ex., sont des composés à caractère basique dominant.

Effectivement, dans les conditions expérimentales du tableau I, les constantes de vitesse de l'aminolyse, par la benzylamine, sont respectivement de 4,0 · 10⁻³ min⁻¹ pour le *p*-nitrobenzoate de la benzaldoxime et 4,3 · 10⁻⁴ min⁻¹ pour celui de la benzamidoxime. D'autre part, la comparaison des vitesses d'aminolyse d'une série d'amidoximes acétylées en fonction de la constante de basicité, p*K*_b, des amidoximes montre

que ces deux grandeurs évoluent dans le même sens (Tableau II). Donc, plus la base est forte, moins la réaction sera rapide. Et comme dans les amidoximes, la nucléophilie de la fonction -NH_2 diminue l'acidité du groupement =NOH , nous retrouvons la même influence du caractère acide de l'«alcool» éliminé.

Tableau II. Constantes cinétiques de la réaction:

$$\text{CH}_3\text{-COOR}' + \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-NH}_2 \xrightarrow{k} \text{CH}_3\text{CONH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 + \text{R}'\text{OH}$$

en solution dans le dioxanne à 25° ([ester]₀ = 0,05 M; [amine]₀ = 0,10 M)

R'	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ C(NH ₂)=N-	C ₆ H ₅ C(NH ₂)=N-	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ C(NH ₂)=N-	C ₆ H ₅ C[N(C ₂ H ₅) ₂]=N-
p <i>K</i> _b [*])	10,38	9,15	8,82	8,50
<i>k</i> (min ⁻¹)	4,9 · 10 ⁻³	2,9 · 10 ⁻³	1,4 · 10 ⁻³	4,4 · 10 ⁻⁴

*) $\text{R-C(=NOH)-NH}_2 + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{K_b} \text{R-C(=NOH)NH}_3^+$ déterminé dans un mélange eau : éthanol 6:1 (*v:v*).

Ces observations concordent d'ailleurs très bien avec celles de SCHWYZER [5] qui souligne la nécessité de l'introduction d'un substituant électrophile dans le radical alcoyle des esters pour que ceux-ci deviennent des agents d'acylation efficaces. Ces substituants ont pour effet de diminuer la densité électronique au niveau de l'oxygène, donc de rendre l'alcool plus acide.

Dans le tableau III, les constantes de vitesse de l'aminolyse de divers «esters» de la benzamidoxime sont comparées à celles des esters correspondants du *p*-nitrophénol, de l'alcool cyanométhylque et de l'alcool éthylique.

Tableau III. Constantes cinétiques de l'aminolyse par la benzylamine (*C*₀ = 0,10 M) de divers esters activés (*C*₀ = 0,05 M)
$$\text{R-C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OR}' \end{array} + \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-NH}_2 \rightarrow \text{R-C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \end{array} + \text{R}'\text{OH}$$

R'	<i>k</i> . min ⁻¹			
	$\text{CH}_3\text{-C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OR}' \end{array}$ (a)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OR}' \end{array}$ (b)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -C $\begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OR}' \end{array}$ (b)	$\text{NO}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \end{array} \text{-C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OR}' \end{array}$ (b)
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3,0 · 10 ⁻²	3 · 10 ⁻¹	~ 10	∞
C ₆ H ₅ -C(NH ₂)=N-	2,9 · 10 ⁻³	3,0 · 10 ⁻⁵	4,3 · 10 ⁻⁴	4,7 · 10 ⁻³
CN-CH ₂ -	1,7 · 10 ⁻⁴	3,8 · 10 ⁻⁵	5,9 · 10 ⁻⁴	2,1 · 10 ⁻²
C ₂ H ₅ -	~ 10 ⁻⁶		~ 10 ⁻⁷	7 · 10 ⁻⁵

(a) Dioxanne à 25°.

(b) Diméthylformamide: dioxanne; 1:1; *v/v* à 25°.

Les esters provenant de l'amidoxime et de l'alcool cyanométhylque ont donc des réactivités relativement semblables et nettement supérieures à celles des esters éthyliques correspondants; les esters *p*-nitrophénoliques sont de beaucoup les plus réactionnels; dans le cas du nitrofurate de *p*-nitrophényle, la réaction d'aminolyse est d'ailleurs instantanée.

Tableau IV. Amidoximes acylées $R-C(NR'R'')=NOCOR'''$, données analytiques

R	R''	Solvant de cristallisation	F.°	Analyses			
				% calculés	% trouvés		
				C	H	N	O
$R' = R'' = H$							
$p-CH_3OC_6H_4-$	CH_3-	acétate d'éthyle-hexane	102°	57,70	5,77	13,45	—
C_6H_5-	$p-NO_2-C_6H_4-$	diméthylformamide-éthanol	220°	58,96	3,86	14,73	—
C_6H_5-		acétate d'éthyle	218°	52,40	3,27	—	29,07
$R' = R'' = C_6H_5-$							
C_6H_5-	CH_3-	—	Eb. 118° (0,01 Torr)	66,72	7,69	—	13,67
				66,40	7,71	—	13,53

Tableau V. Oximes *p*-nitrobenzoylées $p-NO_2-C_6H_4-COON=CH-R$ et esters cyanométhyliques $R-COOC_6H_4CN$, données analytiques

Subst.	R	Solvant de cristallisation	F.°	% calculés		% trouvés	
				C	H	O	N
				[Eb.]	[N]	[N]	[N]
oximes	$p-CH_3OC_6H_4-$	HCON(CH ₃) ₂ -éthanol	171°	60,00	4,00	26,66	—
<i>p</i> -nitrobenz.	$p-NO_2C_6H_4-$	HCON(CH ₃) ₂ -éthanol	197°	53,34	2,86	30,48	—
esters	CH_3-	(liquide)	[78°/25 Torr]	48,50	5,05	32,32	—
cyanométhyl.	C_6H_5-	(liquide)	[91°/0,6 Torr]	67,08	4,35	19,87	—
	$p-O_2N-C_6H_4-$	éther	85°	52,45	2,91	[13,59]	[13,90]
		CH ₃ CO ₂ C ₃ H ₇ -hexane	122°	42,88	2,04	[14,30]	[14,11]
				60,04	4,22	60,04	26,48
				53,03	2,96	53,03	30,71
				48,86	5,24	48,86	32,04
				66,93	4,52	66,93	20,24
				52,40	2,95	[13,59]	[13,90]
				42,97	1,96	42,97	[14,11]

Une telle réactivité est attendue si l'on attribue à l'acidité de l'alcool formé une influence déterminante [6] sur la vitesse d'aminolyse. Le pK_a de l'éthanol, p. ex., est de 18,0 contre 7,2 pour le *p*-nitrophénol [7].

Partie expérimentale³⁾. – *Mesures cinétiques*. La solution 0,05M en ester activé et 0,10M en benzylamine est placée dans un thermostat à 25°. A des intervalles de temps convenables, les concentrations en benzylamine sont déterminées sur des prélèvements de 5 ml par titrage potentiométrique à l'acide chlorhydrique 0,1N après addition de 15 ml d'eau. Appareils utilisés: potentiomètre électronique Radiometer 22 avec électrode de verre, Radiometer G202 B, opposée à une électrode de calomel saturée, appareil utilisé aussi pour la détermination des constantes d'acidité.

Préparation de la N-diéthylbenzamidoxime. A une solution de 7,3 g (0,1 mole) de diéthylamine dans 100 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte 7,75 g (0,05 mole) de chlorure de phénylhydroxamyle dans 50 ml d'éther. Après filtration du chlorhydrate de diéthylamine, la solution éthérée est évaporée sous pression réduite. Le résidu cristallise de l'éther de pétrole. F. 81°.

$C_{11}H_{16}ON_2$ Calc. C 68,75 H 8,33 N 14,59% Tr. C 68,8 H 8,39 N 14,2%

Préparation des «esters». – a) *O-Acylamidoximes* (tableau IV). A une solution contenant 0,02 mole d'amidoxime dans 50 ml de tétrahydrofurane ou de dioxanne est ajouté goutte à goutte 0,01 mole de chlorure d'acide dans 25 ml de même solvant. Après élimination du chlorhydrate d'amidoxime et évaporation de la solution organique sous pression réduite, le résidu est cristallisé. Les rendements sont pratiquement quantitatifs.

b) *Acyloximes* (tableau V). Une solution contenant 0,02M d'oxime et 0,02M de chlorure d'acide dans 100 ml d'éther est chauffée 3 h à reflux. Le dérivé acylé précipite quantitativement.

c) *Esters cyanométhyliques* (tableau V). Une solution contenant 0,02 mole d'acide et 0,03 mole de triéthylamine dans 30 ml d'acétate d'éthyle est chauffée 3 h à reflux en présence de 0,03 mole de chloracétonitrile. Après refroidissement, le chlorhydrate de triéthylamine est séparé par filtration, et la solution d'acétate d'éthyle évaporée sous pression réduite. Le résidu est distillé ou cristallisé. Les rendements varient de 70 à 95%.

d) *Ester de p-nitrophénol*. A une solution contenant 0,02 mole de *p*-nitrophénol et 0,02 mole de pyridine dans 50 ml d'éther est ajouté goutte à goutte 0,02 mole de chlorure d'acide dans 20 ml d'éther. Après l'addition, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu traité par l'eau. L'ester, insoluble dans l'eau, est isolé par filtration et cristallisé. Les rendements sont quantitatifs.

Le nitrofucoate de *p*-nitrophényle est cristallisé dans un mélange diméthylformamide-éthanol. F. 193°.

$C_{11}H_8O_7N_2$ Calc. C 47,50 H 2,16 N 10,08% Tr. C 47,88 H 2,17 N 9,99%

SUMMARY

O-Acylamidoximes and acyloximes can be considered as activated esters which are useful acylating agents. A number of activated esters are compared in their action on benzylamine. Their acylating power is directly related to the acidity of the OH group of the leaving species (alcohol or oxime respectively).

Union Carbide European Research Associates,
95, rue Gatti de Gamond, Bruxelles 18, Belgique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. BUYLE, F. ELOY & R. LENAERS, *Helv.* 46, 68 (1963).
- [2] F. ELOY, R. LENAERS & R. BUYLE, *Bull. Soc. chim. belges* 73, 518 (1964).
- [3] O. L. BRADY & J. MILLER, *J. chem. Soc.* 1950, 1234.
- [4] J. MOLLIN & F. KASPAREK, *Acta Univ. Palackianae Olom.*, Fac. Rerum nat. 7, 125 (1961).
- [5] R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, *Helv.* 38, 69 (1955).
- [6] M. L. BENDER, *Chem. Rev.* 60, 53 (1960).
- [7] J. MATHIEU & A. ALLAIS, *Principes de Synthèse Organique*, Masson & Cie, Paris VI^e 1957

³⁾ Réalisée avec le concours de M. W. RENNERTS. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et MM. F. GOES et W. MATTHYS.