

CATALYSE ET INHIBITION DE DEUX REACTIONS CONCURRENTES EN MILIEU MICELLAIRE CATIONIQUE

R. SOTO

Dept Química, Fac. Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago, Chile.

et

G. MEYER et P. VIOUT*

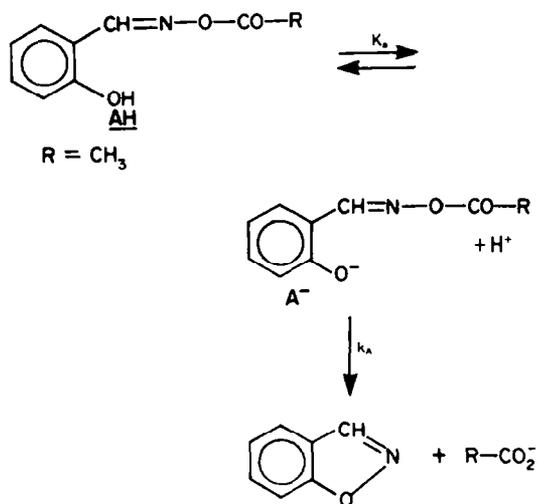
Groupe de Recherche No. 12, C.N.R.S., 2, Rue H. Dunant, 94320-Thiais, France

(Received in France 17 December 1980)

Abstract—The general acid catalysed hydrolysis and the intramolecular nucleophilic anionic cyclization of acyloximes operate concurrently in water at pH 7–9. Hydrolysis is inhibited by cationic micelles; changing the length of the acyl chain does not affect the micellar effect, possibly because the environment of the reacting species is not influenced by this variation in the structure of the micelle.

Résumé—Dans l'eau et à des pH compris entre 7 et 9 les acyloximes subissent deux réactions compétitives: hydrolyse basique catalysée par la forme acide du tampon et cyclisation intramoléculaire par attaque nucléophile anionique. En présence de micelles cationiques, l'hydrolyse est totalement inhibée et la réaction est orientée sélectivement vers la cyclisation en benzisoxazole. La longueur de la chaîne acyle ne fait pas varier sensiblement l'effet micellaire et, par conséquent, ne semble pas modifier l'environnement du groupe réactif.

L'effet intrinsèque du milieu micellaire cationique sur la réactivité nucléophile anionique a été récemment mis en évidence sur une réaction intramoléculaire.¹



L'effet catalytique micellaire est de l'ordre de 2.5. Nous avons tenté de l'augmenter en changeant le micro-environnement du groupe réactif. On peut penser que l'anion oxygéné interagit fortement par liaisons hydrogène avec les molécules d'eau dans un milieu aqueux et que, par conséquent, il est encore partiellement solvété dans la couche de Stern à l'extérieur de la micelle, ce qui diminue sa réactivité. Afin de faire pénétrer plus profondément le réactif anionique dans le coeur hydrophobe de la micelle, nous avons remplacé le groupe R=CH₃ par une chaîne plus longue (R=C₆H₁₃ ou C₁₁H₂₃) susceptible d'exalter les interactions hydrophobes micelle-substrat. L'orientation du groupe ester dans les micelles pro-

voquée par un allongement de la chaîne R dans les esters carboxyliques a été évoquée pour expliquer les effets micellaires observés lors d'une réaction d'acylation des acyloximes.²

Le tensio-actif cationique choisi est le CTAB {C₁₆H₃₃N⁺(CH₃)₃Br⁻}. En outre, quelques essais ont été effectués avec un tensio-actif non ionique, l'Igepal CO 880 (p. C₉H₁₉C₆H₄O(CH₂CH₂O)₃₀H), afin de préciser si la catalyse observée dépend de facteurs électrostatiques ou est uniquement liée à la nature du milieu (polarité, constante diélectrique etc).

L'étude cinétique de la cyclisation des acylsalicylaldoximes dans des solutions tampons de pH compris entre 7 et 11 a été effectuée par spectrophotométrie en suivant la disparition de la bande d'absorption de l'anion A⁻; la constante de vitesse k_a a été déduite de la variation de k_{obs} en fonction du pH de la solution (voir Partie Expérimentale).

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

En l'absence de tensio-actif

L'étude préliminaire effectuée dans l'eau en présence de tampon "tris", (CH₂OH)₃CNH₂/(CH₂OH)₃CNH₃⁺Cl⁻, 7 < pH < 9, a conduit à des résultats inattendus. Pour les dérivés acétique et hexanoïque, les spectres obtenus en fin de réaction indiquent la présence simultanée de salicylaldoxime S et de benzisoxazole B. La constante de vitesse observée, k_{obs} , augmente avec la concentration en tampon (Courbe I). Avec le tampon carbonate-bicarbonate, pH ≥ 9.6, on observe uniquement la formation de benzisoxazole et k_{obs} ne dépend plus de la concentration en tampon.

La salicylaldoxime provient vraisemblablement de l'hydrolyse de la forme neutre de l'acylsalicylaldoxime, AH. En effet, elle n'a jamais été identifiée dans des milieux de pH > 9 où seul le benzisoxazole provenant de la forme A⁻ est présent.

En outre, la proportion de salicylaldoxime, définie par

le rapport [salicylaldoxime]/[benzoxazole] = [S]/[B] diminue quand le pH augmente. (Tableau 1). Ceci est en faveur d'une intervention de la forme acide du tampon "tris" qui favoriserait l'attaque du carboxyle de AH soit par HO⁻ soit par H₂O. Nous avons vérifié que le rapport

[S]/[B] croît linéairement avec la concentration en forme acide du tampon (Courbe II). En outre, les résultats confirment une catalyse acide générale de l'attaque nucléophile par HO⁻ et non par H₂O (voir appendice cinétique). Un schéma général plausible serait le suivant:

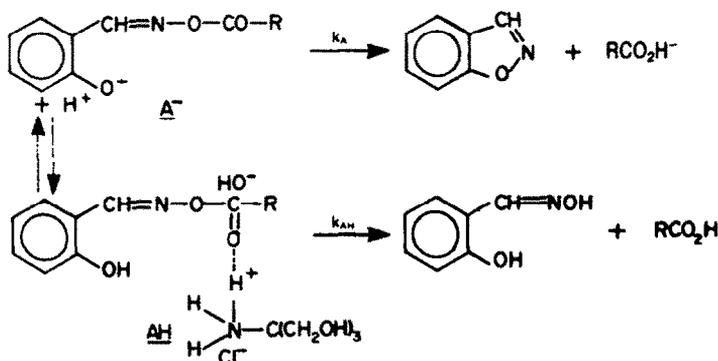


Tableau 1. Réactions des acylsalicylaldoximes dans l'eau à divers pH, [substrat] = 2×10^{-4} M, [tampon] = 2×10^{-2} M, $\lambda_{\text{max}} = 365\text{nm}$

pH	$10^3 k_{\text{obs}} \text{ sec}^{-1}$	$10^4 [S]$	$10^4 [B]$	$[S] / [B]$
7	0,82	1,2	0,78	1,5
7,7	1,15			
8,0	2,74	0,95	0,93	1,1
8,4	3,48	0,65	1,40	0,46
8,9	4,58			
9,0	5,09	0,55	1,49	0,37
9,6	5,24			
10,2	5,73			

pH	$10^3 k_{\text{obs}} \text{ sec}^{-1}$	$10^4 [S]$	$10^4 [B]$	$[S] / [B]$
7,5	1,42			
7,7	2,22			
8,0	2,15			
8,7	3,70			
9,2	3,40			
10,2	3,68			
11,3	4,0			

Réaction de la laurylsalicylaldoxime [substrat] = $3,3 \times 10^{-5}$ M
 [tampon] = 2×10^{-2} M
 $\lambda_{\text{max}} = 370\text{nm}$

[HO ⁻]	$10^3 k_{\text{obs}}$
10^{-3} M	0,93
$1,5 \times 10^{-3}$ M	1,47
pH: 10,8, eau-acétonitrile.	
25% acétonitrile	2,25
34%	1,43

Tableau 1 (Contd).

Réactions des acylsalicylaldoximes en présence de CTAB

[substrat] = 2×10^{-4} M, [tampon] = 2×10^{-2} M

	pH	7,7	8,3	8,9	9,6	9,9	10,2	10,8	11
	R=CH ₃	6,78	11,5	13,3	13,4		13,9		
	λ=370nm								
	R=C ₆ H ₁₃	6,26	6,64			9,73			9,98
	λ=372nm								
	R=C ₁₁ H ₂₃	4,93	6,6	8,46	7,8		8,21	8,76	
	λ=375nm								

Effet micellaire sur k_A⁻

	10 ³ k _{eau} sec ⁻¹	10 ³ k _{CTAB} sec ⁻¹	k _{CTAB} /k _{eau}
Acétate	5,7	13,9	2,4
Hexanoate	4,0	9,98	2,5
Laurate	2,25	8,76	3,9

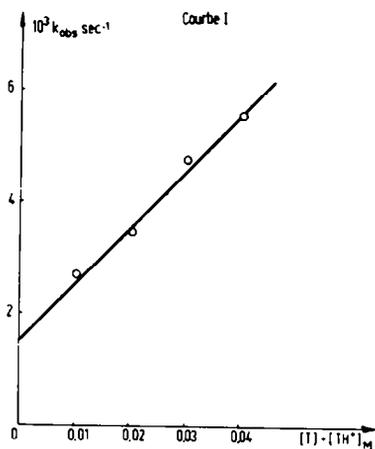


Fig. 1.

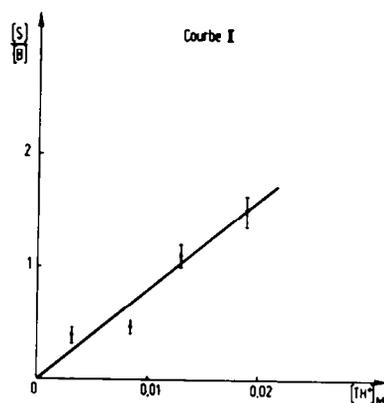


Fig. 2.

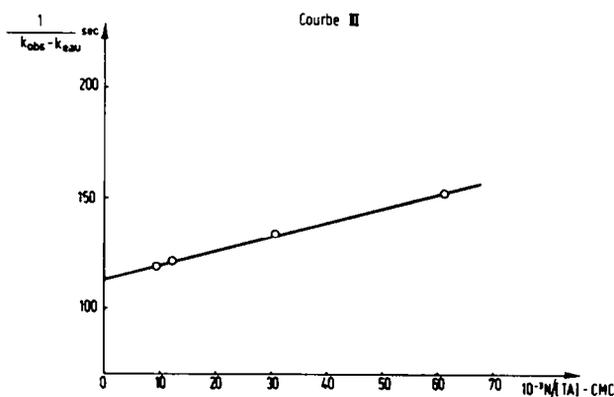


Fig. 3.

En présence de CTAB

Afin de se placer dans les conditions correspondant à l'effet micellaire maximum, la constante d'association de l'anion A^- avec les micelles, $K(A^- + M \rightleftharpoons A^-M)$ a été déterminée pour l'acétate. La valeur de K peut être déduite graphiquement de la variation de k_{obs} en fonction de la concentration en CTAB (voir appendice cinétique).⁴

On calcule ainsi que pour le dérivé acétylé de la salicylaldoxime $K \approx 10^3 M^{-1}$ (Courbe III). On retrouve un ordre de grandeur de K comparable à celui qui a été calculé pour l'acétate de *p*-nitrophényle.⁵ La constante de vitesse observée k_{obs} atteint un palier à partir d'une concentration en CTAB d'environ $7 \times 10^{-3} M$. La constante d'association K étant généralement plus élevée pour les dérivés à longue chaîne⁴ par suite des interactions hydrophobes plus importantes, la constante de vitesse observée doit être maximale pour toutes les acyloximes étudiées à la concentration en CTAB de $10^{-2} M$ choisie pour cette étude; la réaction a lieu uniquement dans l'environnement micellaire.

En présence de CTAB, quelle que soit la nature du tampon et le pH, le seul produit obtenu est le benzisoxazole. La suppression de la réaction concurrente d'hydrolyse conduisant à la formation de salicylaldoxime par addition de CTAB, peut être la conséquence des deux phénomènes suivants. Le pK_a apparent des acides organiques diminue lorsqu'on passe de l'eau au milieu micellaire cationique; ceci est la conséquence, d'une part, de la variation du pH et, d'autre part, des interactions hydrophobes et coulombiennes entre les micelles et les diverses entités présentes, chargées ou non.⁵⁻⁷ Ainsi, la proportion de AH par rapport à A^- , et par conséquent, de produits d'hydrolyse par rapport aux produits de cyclisation, doit être plus faible en présence de CTAB. En outre, alors que k_{A^-} est légèrement augmentée par le CTAB, il n'en est vraisemblablement pas de même pour k_{AH} ; en effet, la proportion de forme chargée positivement du tampon dans les micelles cationiques est certainement très faible ou nulle et la catalyse acide ne peut avoir lieu.

Par ailleurs, on constate que l'effet micellaire sur k_{A^-} varie pas sensiblement avec la longueur de la chaîne acyle: k_{CTAB}/k_{eau} est voisin de 2.5 pour $R=CH_3$ et pour $R=C_6H_{13}$. Pour le dérivé laurique, sa grande insolubilité en l'absence de tensio-actif n'a permis d'effectuer l'étude cinétique que dans la soude $10^{-3} M$ ou $1.5 \times 10^{-3} M$ ou dans un mélange acétonitrile/eau à 25 et 34% et à pH 10.8. Afin d'estimer au moins grossièrement la valeur de l'effet micellaire nous avons opéré en présence de CTAB à pH 11 dans un mélange acétonitrile—eau à 15%. La valeur de k_{CTAB}/k_{eau} est de 3.9. Quoique cette valeur ne soit pas directement comparable aux précédentes puisque le milieu est différent, elle semble confirmer que l'effet micellaire ne varie pas beaucoup avec la longueur de la chaîne.

On peut en déduire que les interactions hydrophobes entre les longues chaînes du substrat et le cœur de la micelle ne provoquent pas un changement de micro-environnement du groupe réactif. Cette conclusion est en accord avec les résultats des études de Bunton et Sepulveda sur l'énergie libre de transfert des *p*-alkyl-phénols et phénoxydes,⁶ ils ont montré que les interactions ion-dipole entre un groupe phényle polarisable et un groupe cationique jouent un rôle considérable. La contribution des forces hydrophobes entre les micelles et les noyaux aromatiques et celle de l'attraction électrostatique entre les anions organiques et les groupes ammonium, seraient plus faibles.

Bunton a précédemment noté que, notamment pour des réactions monomoléculaires en présence de micelles cationiques, la catalyse est plus importante lorsqu'un anion "dur" dans l'état initial conduit à un état de transition anionique "mou" c'est à dire de charge dispersée.⁸ Dans ces conditions la stabilisation par interaction entre anion et cation ammonium quaternaire dans l'état de transition est supérieure à celle de l'état initial. Dans notre exemple, la charge négative doit être déjà dispersée dans l'état initial par suite de la forte conjugaison de la molécule. La stabilisation par interaction électrostatique est vraisemblablement trop peu différente dans l'état initial et dans l'état de transition pour que l'effet micellaire soit important.

En présence de micelles non ioniques et à pH 9.5 on n'observe pas d'effet cinétique sur la réaction de cyclisation en benzisoxazole pour $R=CH_3$; elle est ralentie pour $R=C_6H_{13}$ et complètement supprimée pour $R=C_{12}H_{25}$. Ces résultats peuvent s'expliquer par une association micelles/substrat croissant avec la longueur de la chaîne et une inhibition totale de la réaction dans les micelles d'Igepal.

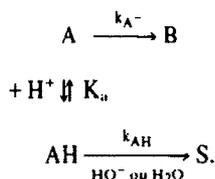
Avec le dérivé acétique, la réaction aurait lieu dans l'eau, et le dérivé laurique, totalement incorporé aux micelles sous forme neutre, ne serait pas cyclisé.

Cette étude a montré que le milieu micellaire du CTAB oriente sélectivement la réaction des salicylaldoximes vers la cyclisation en benzisoxazole, en supprimant la réaction d'hydrolyse due à une catalyse acide générale. L'effet micellaire n'a pu être exalté par un allongement de la chaîne acyle qui ne paraît pas faire varier sensiblement l'environnement du groupe réactif. Une activation anionique limitée a été observée.

APPENDICE CINÉTIQUE

Catalyse par le tampon

Le schéma général peut être exprimé sous la forme simplifiée



Pour un pH donné, les constantes de vitesse de disparition de A^- et de AH étant de premier ordre ou de pseudo-premier ordre, on peut écrire le rapport des concentrations de S et B en fin de réaction sous la forme:

$$\frac{[S]}{[B]} = \frac{k_{AH}[AH]}{k_{A^-}[A^-]}.$$

Pour l'attaque par HO^- :

$$\frac{[S]}{[B]} = \frac{k_2[AH][HO^-][TH^+]}{k_{A^-}[A^-]}$$

$[TH^+] =$ concentration en forme acide du tampon.

$$\text{Comme } \frac{[AH]}{[A^-]} = \frac{[H^+]}{K_a}$$

$$\frac{[S]}{[B]} = \frac{k_2[H^+][HO^-][TH^+]}{K_a k_{A^-}} = \frac{k_2 K_w [TH^+]}{K_a k_{A^-}} = Cte \times [TH^+].$$

Pour l'attaque par H₂O:

$$\frac{[S]}{[B]} = \frac{k_2[AH]H_2O[TH^+]}{k_A[A^-]} = \frac{k_2[H^+]H_2O[TH^+]}{K_A k_A^-}$$

$$= Cte \times [H^+][TH^+]$$

Afin de vérifier l'une ou l'autre de ces hypothèses, il est nécessaire de calculer [TH⁺] à divers pH, la proportion de [S]/[B] étant déterminée par spectrophotométrie en fin réaction.

$$[TH^+] + [T] = 2 \times 10^{-2} M$$

$$pH = pK + \log \frac{[T]}{[TH^+]}, \log \frac{[T]}{[TH^+]} = pH - pK$$

$$pK \text{ du tampon tris} = 8.27^9.$$

Si on écrit

$$\frac{[TH^+] + [T]}{[TH^+]} = 1 + a = \frac{2 \times 10^{-2}}{[TH^+]}$$

et

$$[TH^+] = \frac{2 \times 10^{-2}}{1+a} \text{ (en M)}$$

optique. L'appareil utilisé est le modèle ACTA III Beckman. Les tampons employés sont le "tris": (CH₂OH)₃C-NH₂/(CH₂OH)₃C-NH₃⁺Cl⁻, pH 7 à 9, et le carbonate/bicarbonate de sodium: NaCO₃/NaHCO₃, pH 9 à 11.⁹ La concentration des tampons est généralement de 2 × 10⁻² M.

La technique opératoire est la suivante: 30 μl d'acétylsalicylaldoxime c = 2 × 10⁻² M dans CH₃CN sont ajoutés à 3 ml de la solution tamponnée du tensio-actif. La température d'étude cinétique (en général 20°C) est maintenue constante dans le compartiment des cuves du spectrophotomètre grâce à un thermostat-cryostat à circulation et elle est contrôlée à l'aide d'une thermosonde. La constante de vitesse k_A⁻ est calculée à partir de l'équation:

$$-\frac{d[A^-]}{dt} = k_A[A^-] = k_{obs}[A_T]$$

Pour les pH élevés où le substrat est entièrement ionisé k_{obs} = k_A⁻, [A_T] étant la concentration totale en substrat mis en jeu.

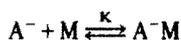
Les pourcentages de benzisoxazole et de salicylaldoxime formés en fin de réaction ont été calculés par la mesure des densités optiques observées à 284 nm et à 345 nm respectivement. Les analyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du C.N.R.S.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 157. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil T 60 Varian. Les signaux décrits sont exprimés en ppm, par rapport au T.M.S. Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur silice Merck Art. 7734. L'acétylsalicylaldoxime a été préparée suivant une méthode déjà décrite.¹ les hexanoyl—et

pH	log [T]/[TH ⁺]	a	[TH ⁺](M)	[TH ⁺] × [H ⁺]	[S]/[B]
7	-1.27	0.053	19 × 10 ⁻³	19 × 10 ⁻¹⁰	1.5
8	-0.27	0.53	13 × 10 ⁻³	13 × 10 ⁻¹¹	1.1
8.4	+0.13	1.35	8.5 × 10 ⁻³	8.5 × 10 ⁻¹²	0.46
9	+0.73	5.37	3.14 × 10 ⁻³	3.14 × 10 ⁻¹²	0.37

[S]/[B] varie linéairement avec [TH⁺] et non avec [TH⁺] × [H⁺], ce qui vérifie la première hypothèse.

Association anion A⁻/micelle



La valeur de K est déterminée graphiquement à partir de la relation (4)

$$\frac{1}{k_{eau} - k_{obs}} = \frac{1}{k_{eau} - k_m} + \frac{1}{k_{eau} - k_m} \cdot \frac{N}{K} \cdot \frac{1}{[TA] - CMC}$$

N = nombre d'agrégation du tensio-actif, ici 61⁴. [TA] = concentration en tensio-actif; CMC = concentration micellaire critique; = 10⁻³ M pour le CTAB et 2 × 10⁻⁴ M pour l'Igepal CO 880.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les réactions ont été étudiées par spectrophotométrie en suivant la disparition de la bande d'absorption correspondant à l'anion A⁻, de longueur d'onde variant un peu avec le substrat et le milieu (environ 370 nm), dans des cuves de 1 cm de parcours lauroyl-salicylaldoximes ont été obtenues à partir de salicylaldoxime et d'hexanoate ou de laurate de p-nitrophényle par une

méthode analogue à celle déjà décrite par Raoult et Vilkas.¹⁰ L'hexanoate et le lauroate de p-nitrophényle ont été préparés par la méthode de Bodansky et de du Vigneaud, reprise par Blyth et Knowles.¹¹ On fait réagir l'acide carboxylique avec le p-nitrophénol dans l'acétate d'éthyle en présence de dicyclohexylcarbodiimide. 0.01 mole d'ester de p-nitrophényle et 0.01 mole de salicylaldoxime dans 100 ml d'acétone sont traités par 100 ml d'une solution 0.1 N de bicarbonate de sodium. Après agitation à température ordinaire pendant 24 hr, la solution est évaporée à sec et le résidu est repris par l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée, concentrée. Le produit est isolé après chromatographie sur silice (le système éluant est un mélange éther/hexane à 10% d'éther), puis cristallisé dans le pentane ou l'hexane.

Hexanoylsalicylaldoxime: F: 43–44°. RMN (CDCl₃): 8.35 (S, 1H; CH=N), 6.9–7.6 (M, 4H arom), 0.8–2.7 (M, 13H). IR (CHCl₃): ν_{C=O}: 1770 cm⁻¹; ν_{C=N}: 1620 cm⁻¹. Analyse Tr C, 66.06; H, 7.31; N, 6.19; O, 20.72; Calc C, 66.38; H, 7.23; N, 5.95; O, 20.42%. Lauroylsalicylaldoxime: F: 49°. RMN (CCl₄): 8.35 (S, 1H, CH=N), 6.7–7.5 (M, 4H arom), 0.6–2.7 (M + S), 1.4 (23H). IR (CHCl₃): ν_{C=O}: 1780 cm⁻¹; ν_{C=N}: 1620 cm⁻¹. Analyse Tr C, 71.52; H, 8.96; N, 4.46; O, 15.27; Calc C, 71.47; H, 9.09; N, 4.39; O, 15.04%.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Meyer, *J. Org. Chem.* **44**, 3983 (1979).
- ²I. V. Berezin, K. Martinec et A. K. Yatsimirskii, *Russian Chem. Rev.* **42**(10), 787 (1973).
- ³V. Gani et C. Lapinte, *Tetrahedron Letters* 2775 (1973).

- ⁴J. H. Fendler et E. J. Fendler, *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*. Academic Press, London (1975), et réfs citées.
- ⁵G. Meyer, *Tetrahedron Letters* 4581 (1972).
- ⁶C. A. Bunton, B. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3742 (1973); C. A. Bunton et M. J. Minch, *Ibid.* **78**, 1490 (1974); M. J. Minch, M. Giaccio et R. Wolff, *Ibid.* **97**, 3766 (1975).
- ⁷C. A. Bunton et L. Sepulveda, *J. Phys. Chem.* **83**, 680 (1979); *Israel J. Chem.* **18**, 298 (1979).
- ⁸C. A. Bunton, *Pure Appl. Chem.* **49**, 969 (1977), et réfs citées.
- ⁹R. G. Bates et V. E. Bower, *Anal. Chem.* **28**, 1322 (1956).
- ¹⁰A. Raoult et M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3315 (1968).
- ¹¹M. Bodansky et V. du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 2481 (1940); C. A. Blyth et J. R. Knowles, *Ibid.* **93**, 3017 (1971).