

Etude cinétique de la décomposition radicalaire de la liaison C-ON d'une alcoxyamine : effet de solvant

Ali DOUADI^{1,*}, Gérard AUDRAN² et Paul BREMOND²

¹ Département de Chimie, Faculté des Mathématiques et des Sciences de la Matière,
Université Kasdi Merbah Ouargla, Ouargla 30000, Algérie

² Laboratoire de Chimie Radicalaire, Université d'Aix Marseille, Marseille, France.

*E-mail : alidouadi@gmail.com

RÉSUMÉ : Les alcoxyamines (ou trialkylhydroxylamines) $R_1R_2NOR_3$ sont des molécules très labiles capables de subir une rupture homolytique à température physiologique pour donner un nitroxyde stable pour des applications diagnostiques et un radical alkyle très réactif pour des applications thérapeutiques.

Dans ce travail, nous présentons les résultats de l'homolyse d'une alcoxyamine et l'influence du solvant sur cette décomposition radicalaire.

MOTS-CLÉS : Alcoxyamine, Homolyse, Cinétique, Effet de solvant, Energie d'activation.

ABSTRACT: The alkoxyamines (or trialkylhydroxylamines) $R_1R_2NOR_3$ are very labile molecules able to undergo a homolytic rupture at physiological temperature to give a stable nitroxide radical for diagnostic applications and a highly reactive alkyl radical for therapeutic applications.

In this work, we present the results of an alkoxyamine homolysis and the influence of solvent on this radical decomposition.

KEYWORDS: Alkoxyamine, Homolysis, Kinetics, Solvent effect, Activation energy.

1. Introduction

Les alcoxyamines (ou trialkylhydroxylamines) $R_1R_2NOR_3$ sont connus depuis des décennies, et leur chimie, soit comme réactifs/produits, ou comme intermédiaire, a été passée en revue plusieurs fois [1], mais leur réactivité radicalaire a seulement été signalée en 1974 par Kovtun et al. [2] : l'homolyse de la liaison C-ON des alcoxyamines libère un radical alkyle et un radical nitroxyde. L'application d'alcoxyamines comme médicaments pour la thérapie est basée sur leur réactivité essentiellement radicalaire nécessitant la préparation de molécules stables et dont l'homolyse de la liaison C-ON peut avoir lieu sous des conditions douces (35°C à 40°C).

Ces exigences nous ont amené à proposer un concept d'alcoxyamines "intelligentes" (flèche en pointillé rouge) subdivisées en trois familles (Figure 1) : l'une avec l'Energie de dissociation de Liaison (BDE) supérieure à 140 kJ/mol, qui ne convient pas pour la chimie radicalaire, une autre avec la BDE comprise entre 100 kJ/mol à 140 kJ/mol, qui est approprié pour la chimie radicalaire et la polymérisation radicalaire, et une dernière avec la BDE inférieure à 100 kJ/mol, qui est inutilisable en raison de la très faible BDE impliquant des molécules trop instables à température ambiante.

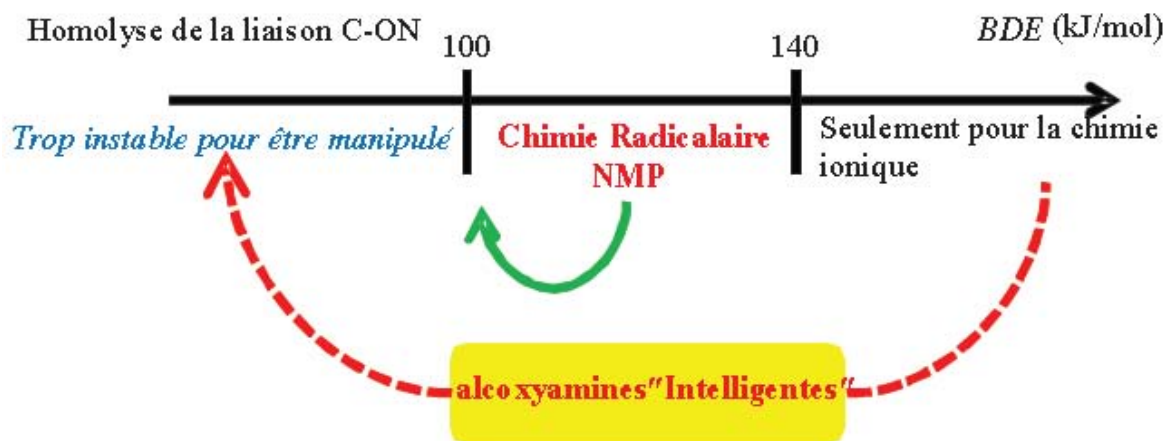


Figure 1 : Les trois familles d'alcoxyamines suivant l'énergie de dissociation de la liaison

Ainsi, une alcoxyamine pourrait être utilisée comme agent thérapeutique et de diagnostic. En effet, par simple chauffage, une alcoxyamine peut se décomposer de manière homolytique au niveau de la liaison NO-C et fournir le radical alkyle R_3^\bullet , capable d'amorcer la dégradation cellulaire (effet thérapeutique) et donc responsable de l'activité de la molécule et le radical nitroxyde $R_1R_2NO^\bullet$ susceptible d'en assurer la visualisation (effet diagnostic) (Schéma 1).

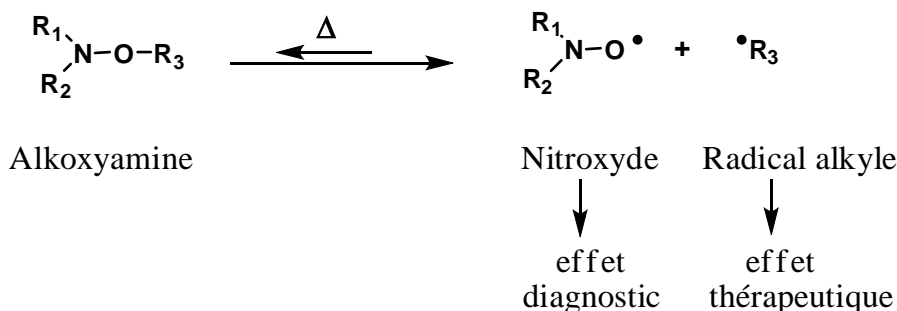


Schéma 1 : Alcoxyamine comme source de radicaux

2. Mesure de la constante de vitesse d'homolyse (constante de dissociation) k_d

Les alcoxyamines se décomposent thermiquement pour donner les radicaux nitroxyde persistant et alkyl transitoire (Schéma 2). Contrairement à la constante de recombinaison k_c qui peut varier de 10^6 à 10^9 $L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$, la constante k_d peut prendre une gamme de valeurs plus large ($2 s^{-1}$ - $10^{-10} s^{-1}$).

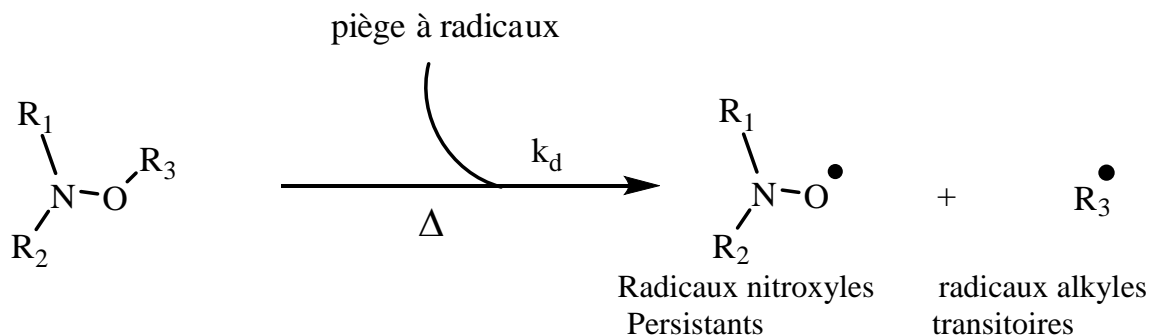
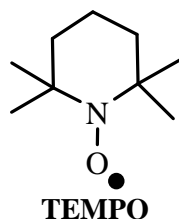


Schéma 2 : équation de décomposition des alcoxyamines

Les valeurs de k_d peuvent être déterminées par R.P.E, HPLC et par la spectroscopie RMN (^1H et ^{31}P). On considère que l'alcoxyamine se décompose en un radical alkyl transitoire et un radical nitroxyde persistant, avec une concentration de radicaux égale à zéro au début de la réaction. Les concentrations de ces deux espèces radicalaires (proportionnelles à leur signal RMN ^{31}P) augmentent linéairement avec le temps et donc liées à la constante de vitesse de dissociation k_d . Cependant en raison de la réaction de reformation de l'alcoxyamine, la constante k_d ne peut être mesurée directement à partir de la décomposition de l'alcoxyamine. Le radical alkyl transitoire est rapidement convertit en d'autres espèces non réactives ; donc le suivi de l'évolution de la concentration de l'alcoxyamine est réalisé en ajoutant les pièges à radicaux comme le TEMPO (2,2,6,6-tétraméthyl pipéridine-N-oxyl), la Phénylhydrazine ou le Thiophénol en excès.



Les constantes de vitesse k_d sont alors mesurées en utilisant par exemple la méthode de la pente initiale (équation), à partir de la courbe donnant la variation de la concentration de l'alcoxyamine ou du nitroxyde en fonction du temps.

$$\ln(C/C_0) = -k_d \cdot t \tag{1}$$

$$k_d = A \cdot e^{-E_a/RT} \tag{2}$$

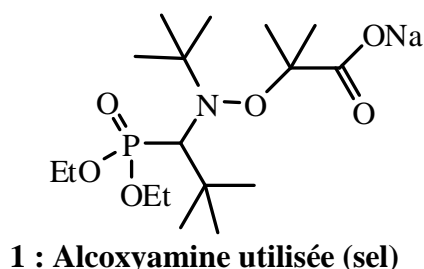
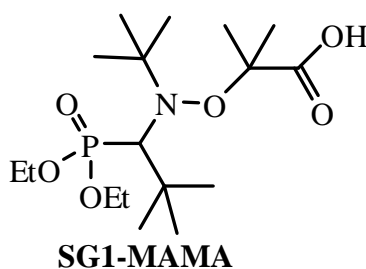
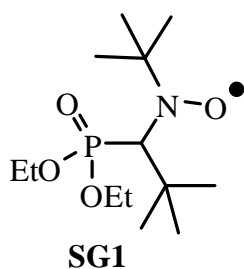
L'énergie d'activation est calculée à partir de cette constante de dissociation k_d et le facteur de fréquence A est considéré égal à $2,4 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$, valeur correspondant à une moyenne obtenue à partir d'une étude réalisée sur différentes alcoxyamines. Des études ont montré que le facteur de fréquence ne varie pas en fonction de la structure l'alcoxyamine [3, 4].

3. Influence du solvant

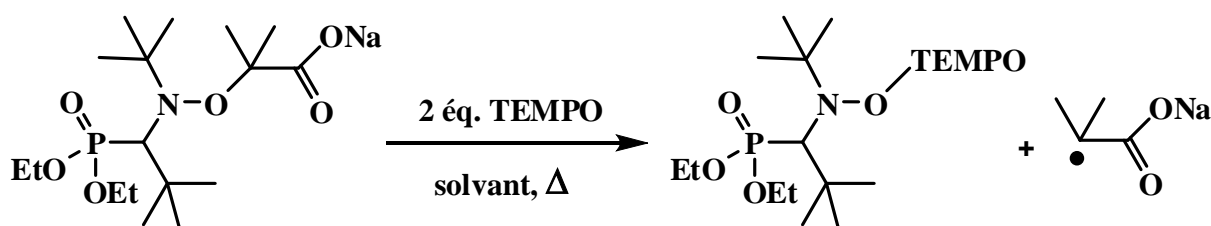
Moad et Rizzardo [5] et plus récemment, Marque [6] ont montré que la vitesse d'homolyse d'une alcoxyamine augmente avec la polarité du solvant : par exemple, elle peut être multipliée par 2 en passant d'un solvant apolaire au *t*-BuOH. Récemment, Tordo et Bertin [7] ont mis en évidence que la constante de dissociation d'une alcoxyamine à base de SG1 ne semble pas affectée par la viscosité du solvant.

4. Expérimental

L'alcoxyamine utilisée **1**, a été préparé par une réaction acido-basique entre une alcoxyamine commerciale ; un acide connu sous le nom SG1-MAMA (Acide 2-méthyl-2-[N-tertiobutyl-N-(diéthoxyphosphoryl-2,2-diméthylpropyl) aminoxy] propionique) et NaOH.



Les constantes de vitesse k_d ont été mesurées en utilisant 2 équivalents de TEMPO comme piège du radical alkyl :



4.1. Protocole expérimental

Ce travail a été réalisé à l'aide d'un agitateur magnétique muni d'une plaque chauffante et un thermomètre digital, un chronomètre et un appareil RMN 300 MHz selon le protocole expérimental suivant :

Solution A : 10 ml d'une solution à 4×10^{-2} M en alcoxyamine + 8×10^{-2} M en TEMPO.

Solution B : 5 ml d'une solution à 15×10^{-3} M en triéthylphosphate + solvant deutré (C_6D_6 pour les solvants apolaires et $DMSO-d_6$ pour les solvants polaires).

1. Répartir la solution A dans des tubes RMN (500 μ L/tube).
2. Immerger les tubes RMN (sauf un) dans un bain d'huile chauffé à 80 °C.
3. Retirer les tubes à intervalles réguliers (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 135, 165, 195 min).
4. A la sortie du bain, essuyer rapidement le tube et le plonger immédiatement dans un bain d'eau glacée et le numéroter.
5. Ajouter 100 μ L de la solution B dans chaque tube RMN.
6. Effectuer un spectre RMN ^{31}P (découplé) pour chaque tube.
7. Intégrer les pics de chaque spectre en mettant la référence (triéthylphosphate, $\delta = 0$ ppm) à 1.0
8. Avec le logiciel Origin, tracer la courbe $\ln(C/C_0) = f(t)$, faire la régression linéaire et déterminer k_d .

Les solvants utilisés : octane, *t*-butylbenzène (tbuph), 1,2-dichloroéthane (DCE) et formamide (F).

5. Résultats et discussion

L'intégration des spectres RMN ^{31}P (découplé) pour chaque tube ; en mettant la référence (triéthylphosphate, $\delta = 0$ ppm) à 1.0 avec différents solvants, a permis de suivre la variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps :

Tableau 1 : La variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant *t*-butylbenzène à 80 °C

t (min)	0	5	10	15	20	25
C (mM/s)	33.33	23.67	22.78	21.79	15.35	14.2

t (min)	30	40	50	60	75	90	105
C (mM/s)	13.1	8.06	6.26	4.18	2.14	0.65	0

Les résultats obtenus (Tableau 1) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (Figure 2).

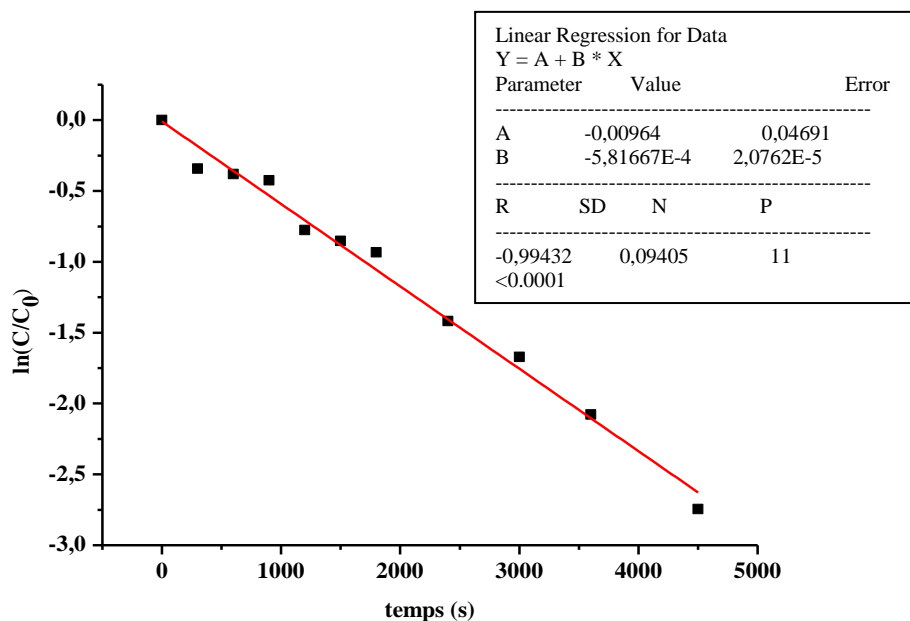


Figure 2 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : *t*-butylbenzène)

Tableau 2 : La variation de la concentration d’alcoxyamine au cours du temps, en utilisant 1,2-dichloroéthane à 80 °C

t (min)	0	5	10	15	20	25	
C (mM/s)	33.33	28.59	20.76	15.93	13.88	9.63	
t (min)	30	40	50	60	75	90	105
C (mM/s)	7.09	4.16	2.63	1.71	1.07	0.52	0.24

Les résultats obtenus (Tableau 2) ont permis de tracer la courbe $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (Figure 3) :

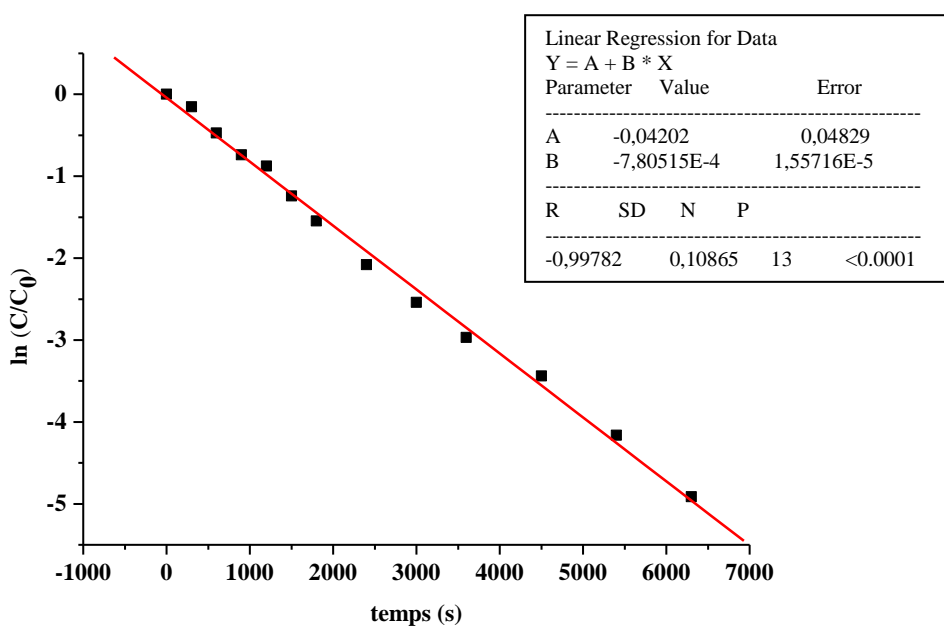


Figure 3 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : 1,2-dichloroéthane)

Tableau 3 : La variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le formamide à 80 °C

t (min)	0	5	10	15	20	25	30
C (mM/s)	33.33	26.53	24.4	22.3	19.76	17.94	15.64
t (min)	40	50	60	75	90	105	135
C (mM/s)	12.77	11.1	10.36	6.94	5.36	4.12	2.73

Les résultats obtenus (Tableau 3) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (Figure 4) :

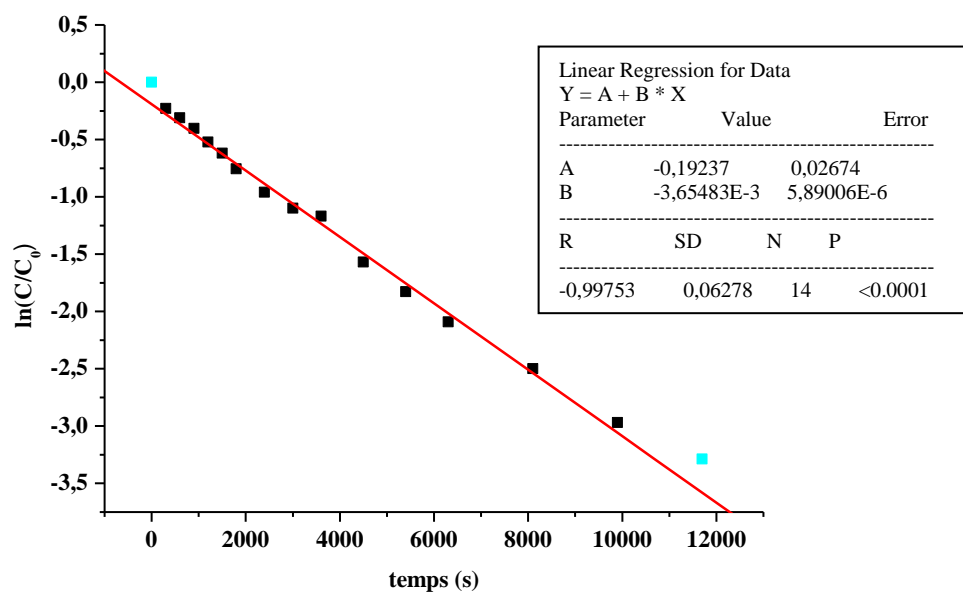


Figure 4 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : formamide)

Les courbes $\ln(C/C_0) = f(t)$ pour les trois solvants (tbuph, DCE et F) présentent des droites, ce qui montre que la cinétique de la décomposition homolytique de l'alcoxyamine étudiée est une cinétique d'ordre 1.

Les constantes de dissociation k_d sont calculées suivant l'équation (1) ou d'après les pentes des courbes $\ln(C/C_0) = f(t)$ dont $k_d = -\text{pente}$.

Les énergies d'activation (E_a) sont calculées suivant la relation d'Arrhenius (2), sachant que $A = 2,4 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$.

A travers cette évolution (variation de la concentration en fonction du temps), nous avons calculé les valeurs de l'énergie d'activation et la constante de dissociation pour les trois solvants à 80 °C, qui sont respectivement : $(E_a)_{\text{tbuph}} = 124.1 \text{ KJ/mol}$, $(E_a)_{\text{DCE}} = 117.2 \text{ KJ/mol}$, $(E_a)_{\text{F}} = 113.7 \text{ KJ/mol}$, $(k_d)_{\text{tbuph}} = 5.81 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $(k_d)_{\text{DCE}} = 7.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $(k_d)_{\text{F}} = 3.65 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Les résultats trouvés montrent que la polarité du solvant a un effet sur la vitesse de l'homolyse de l'alcoxyamine étudiée : avec la croissance de la polarité de solvant, la constante de dissociation (k_d) croît aussi, ce qui implique une décroissance de l'énergie d'activation (E_a).

Les valeurs de k_d et E_a sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 4: Les constantes de dissociation k_d et les énergies d'activation E_a obtenues pour chaque solvant

Solvant	octane	tbuph	DCE	F
Température (°C)	x	80	80	80
K_d (s ⁻¹)	x	5.81×10^{-4}	7.8×10^{-4}	3.65×10^{-3}
E_a (KJ/mol)	x	124.1	117.2	113.7

x : l'alcoxyamine est insoluble dans l'octane

6. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons suivi la décomposition homolytique d'un sel alcoxyamine ; dérivé d'une alcoxyamine commerciale (SG1-MAMA), par l'utilisation de quatre solvants à polarité différente. L'évolution de cette homolyse a été suivie par RMN ³¹P découplé.

Les résultats expérimentaux montrent que :

1. Les courbes $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps sont des droites ce qui montre que la cinétique de cette décomposition est d'ordre un.
2. L'effet de solvant est important comme facteur pour l'accélération de la réaction ; avec l'augmentation de la polarité de solvant, une croissance de la constante de vitesse et une décroissance de l'énergie d'activation a été confirmée.

Références

- [1] L. W. Jones et R. T. Major; *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 1527-1540 (1927).
- [2] G. A. Kovtun, A. L. Aleksandrov et V. A. Golubev; *Bull. Akad. Sci. USSR: Div. Chem. Ser.* **23** (10), 2115-2121 (1974).
- [3] D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque et P. Tordo; *Chem. Soc. Rev.* **40**, 2189-2198 (2011).
- [4] D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque et P. Tordo; *Macromolecules* **38** (7), 2638-2650 (2005).
- [5] G. Moad et E. Rizzardo; *Macromolecules* **28** (26), 8722-8728 (1995).
- [6] G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque et G. Obame; *Polymer chemistry* **3**, 2901-2908 (2012).
- [7] F. Chauvin, P. E. Dufils, D. Gigmes, Y. Guillaneuf, S. R. A. Marque, P. Tordo et D. Bertin; *Macromolecules* **39** (16), 5238-5250 (2006).