

ETUDE CINETIQUE DE L'HYDROLYSE DU PARANITROPHENYLPHOSPHATE DANS  
 L'ACETONITRILE FAIBLEMENT AQUEUX. PROCESSUS DISSOCIATIF.

par A.MURILLO BELTRAN, A.KLAEBE et J.J.PEIRIE.

ERA CNRS 264 et 926, UER PCA, Bat. 2R<sub>1</sub>B<sub>2</sub>, Université P.SABATIER, 118 route de Narbonne,  
 31062 TOULOUSE Cedex, FRANCE.

Summary : Basic hydrolysis of paranitrophenylphosphate in acetonitrile of low water content (0.02 to 0.5 M) is an unimolecular process, with likely a phosphonium cation as intermediate. Comparison with reaction in water - also occurring through an unimolecular process - indicates that the large rate enhancement in CH<sub>3</sub>CN ( $3 \cdot 10^6$  for  $[H_2O] = 0.02$  M) is entropy controlled.

En raison de l'intérêt biologique des réactions modèles<sup>1</sup> de transfert de phosphate en milieu organique<sup>2</sup>, nous présentons ici les résultats concernant l'hydrolyse basique du paranitrophénylphosphate disodique (PNPP) en milieu acétonitrile faiblement aqueux. Les conditions standard utilisées sont : base  $[OH^-] = 5 \cdot 10^{-4}$  M, température : 20°C (sauf indication contraire). La réaction est suivie par U.V. (paranitrophénate : 400 nm.) dans des solutions d'eau dans l'acétonitrile avec des concentrations variables en eau :  $0,5 \text{ M} \gg H_2O \gg 2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ . Les cinétiques d'hydrolyse montrent un très bon premier ordre par rapport au substrat PNPP (tableau 1).

$[H_2O]/M$	0,02	0,1	0,3	0,5
$k_{exp} \times 10^6 / s^{-1}$	1970 2140 1800	194 279 260	20,2 19,5	4,76 <sup>(a)</sup>

tableau 1 : Constantes de vitesse apparentes d'hydrolyse du PNPP dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau;

$[Et_4N^+OH^-] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $[PNPP] = 10^{-5} \text{ M}$ ;  $t = 20^\circ \text{C}$

(a)<sup>4</sup>: valeur extrapolée à 20°C à partir des paramètres d'activation.

On peut noter une très forte augmentation de la constante de vitesse d'hydrolyse avec la diminution de la concentration en eau dans l'acétonitrile. Contrairement à ce que nous avons observé pour les esters neutres (acétates, allophanates, triesters phosphoriques), cette variation est monotone et ne donne pas lieu à une courbe à maximum<sup>1</sup>. Des mesures cinétiques complémentaires montrent : 1) l'absence d'effet de sel (perchlorate de tétraéthylammonium); 2) l'absence d'effet d'un cryptant spécifique du cation sodium. Ces expériences visaient à mettre en évidence un éventuel effet de paires d'ions à ces faibles concentrations en eau. Il est à remarquer que le premier ordre de la réaction par rapport au substrat indique l'absence d'effet d'association<sup>3</sup>. Nous avons également déterminé l'ordre de la réaction par rapport au nucléophile du milieu  $OH^-$  (tableau 2), pour une concentration en eau 0,5 M dans l'acétonitrile (40°C)

$[OH^-] \times 10^4 / M$	2,5	5,0	12,5	25	35
$k_{exp} \times 10^3 / s^{-1}$	0,218 0,275	0,282 0,275	0,297 0,304	0,352 0,342 0,373	0,387 0,332 0,310

tableau 2 : Constantes de vitesse apparentes d'hydrolyse de PNPP dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en  $Et_4N^+OH^-$  ;

$[PNPP] = 10^{-5} \text{ M}$ ;  $[H_2O] = 0,5 \text{ M}$ ;  $t = 40^\circ \text{C}$ .

Dans le domaine de concentration choisi, l'ordre par rapport à  $OH^-$  est 0,1; ceci signifie que dans le processus majoritaire d'hydrolyse, le réactif  $OH^-$  n'intervient pas dans l'étape lente mais postérieurement. Nous avons également déterminé les paramètres d'activation de la réaction d'hydrolyse dans les mêmes conditions : tableau 3.

t/°C	40	50	60
$k_{\text{exp}} \times 10^3 / \text{s}^{-1}$	0,188 0,187	0,950 0,960	3,86 3,97

tableau 3 : Constantes de vitesse d'hydrolyse du PNPP dans l'acétonitrile à différentes températures.  $[\text{H}_2\text{O}] = 0,5 \text{ M}$   
 $[\text{PNPP}] = 10^{-5} \text{ M}$ ;  
 $[\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .

Ces paramètres d'activation :  $\Delta H^\ddagger = 32,6 \pm 1 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = 28,7 \pm 3 \text{ cal.mole}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ , peuvent être comparés à ceux obtenus, pour la même réaction, dans l'eau et pour laquelle un mécanisme dissociatif a été proposé<sup>4</sup> :  $\Delta H^\ddagger = 30,3 \pm 0,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = 2,7 \pm 1,6 \text{ cal.mole}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ .

L'ordre de la réaction, l'absence d'effet de sel et de cryptant, les paramètres d'activation, en particulier la valeur très grande et positive de l'entropie d'activation nous incitent à proposer un mécanisme dissociatif pour cette hydrolyse en milieu organique.

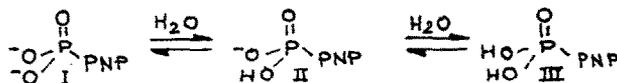
Les paramètres d'activation montrent que les accélérations observées, à partir des vitesses extrapolées, en milieu organique, sont essentiellement d'origine entropique :

$$J(\Delta H^\ddagger) = +2 \text{ kcal.mole}^{-1} \quad J(T \cdot \Delta S^\ddagger) = +7,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

ces valeurs se traduisent, à 20°C, par l'accélération suivante :  $k_{\text{CH}_3\text{CN}, [\text{H}_2\text{O}] 0,5 \text{ M}} / k_{\text{H}_2\text{O}} = 7,8 \cdot 10^3$   
 L'accélération observée, lorsque l'on compare le milieu eau et l'acétonitrile le plus faiblement aqueux utilisé (0,02 M en eau), est de  $k_{\text{CH}_3\text{CN}} / k_{\text{H}_2\text{O}} = 3 \cdot 10^6$ .

Ces résultats sont également à comparer à ceux obtenus avec un ester proche du PNPP<sup>5</sup>, dans un mélange eau/acétonitrile : 50/50, pour lequel l'accélération observée est de l'ordre de 3.

En considérant un mécanisme identique à celui proposé en milieu aqueux<sup>4</sup>, comment ce processus est-il si fortement accéléré? Une interprétation peut être proposée à partir de considérations sur le  $pK_a$  qui est fortement augmenté dans l'acétonitrile par rapport à l'eau; dans le cas du PNPP les  $pK_a$  ont été récemment évalués<sup>6</sup>:  $pK_{a1} = 14$ ,  $pK_{a2} = 23$  dans l'acétonitrile. Le dianion phosphate, devenant une base très forte dans ce milieu appauvri en eau doit exister non seulement sous la forme dianionique mais également en équilibre avec les formes II et III. Ainsi l'accélération observée doit correspondre à une moindre solvataion de I mais aussi à la présence de ces formes protonées.



Rappelons que les intermédiaires de type métaphosphate ont été envisagés dans l'hydrolyse basique de phosphoramidates<sup>7</sup>, dans la réaction d'une base sur un acylphosphate dans l'acétonitrile<sup>8</sup>, lors de l'ionisation d'un chlorophosphoramidate conduisant à un sel d'imino-phosphénium isolé<sup>9</sup>; la dissociation monomoléculaire que nous observons doit conduire dans le cas de I, II et III respectivement aux intermédiaires anion métaphosphate, acide métaphosphorique et phosphénium, entités que nous cherchons à caractériser d'une part par effet de substituant d'autre part par observation directe (RMN<sup>31</sup>P et IR en TF). L'extension de ces résultats aux réactions de transfert de phosphates catalysés par les enzymes dont le site actif est également un milieu très appauvri en eau<sup>2</sup> doit être envisagé.

Nous remercions R.Wolf pour les discussions critiques à propos de ce travail.

#### REFERENCES :

- 1)-Tetrahedron, soumis à publication, E.Monnier, A.Klaëbé et J.J.Périeré.  
 -A.Murillo Beltran, Thèse de 3ème cycle n° 3035, 10/07/84, Université P.Sabatier, Toulouse.  
 -E.Monnier, Thèse de Docteur-Ingénieur n° 806, 9/07/82, Université P.Sabatier, Toulouse.
- 2)-E.Monnier, A.Klaëbé, J.J.Périeré, Tetrahedron Letters, 24, 3067 (1983).
- 3)-R.Lipscomb, Chem.Soc.Rev., 1, 319 (1972).
- 3)-D.Dryssen, D.H.Liem, Acta.Chim.Scand., 14, 1091 (1960).  
 -D.Dryssen, D.H.Liem, S.Ekberg, *ibid*, 18, 135 (1964).
- 4)-A.J.Kirby, W.P.Jencks, J.Am.Chem.Soc., 87, 3209 (1965).
- 5)-A.J.Kirby, A.G.Varvoglis, J.Am.Chem.Soc., 89, 415 (1967).
- 6)-F.Ramirez, J.F.Marecek, Pure Appl.Chem., 52, 1023 (1980).
- 7)-P.S.Traylor, F.H.Westheimer, J.Am.Chem.Soc., 87, 553 (1965).
- 8)-F.Ramirez, J.F.Marecek, S.S.Yemul, J.Org.Chem., 48, 1417 (1983).
- 9)-M.R.Marre, M.Sanchez, R.Wolf, Phosphorus and Sulfur, 13, 327 (1982).

(Received in France 3 August 1983)