

HYDROLYSE BASIQUE COMPAREE D'ESTERS ALLOPHANQUES ET
PHOSPHORIQUES EN MILIEU MIXTE ACETONITRILE/EAU FAIBLEMENT AQUEUX;
MISE EN EVIDENCE D'UNE ENTITE CATALYTIQUE, INTERMEDIAIRE DE
LA REACTION ENTRE BASE ET SOLVANT

Par E.Monnier, J.M.Botella, A.Murillo, A.Klaëbé et J.Périé.

U.A. CNRS 454 et 470, UER PCA,

Université P.Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex.

(Received in France 13 November 1985)

Résumé

L'étude cinétique de l'hydrolyse basique, en milieu mixte acétonitrile/eau d'esters allophaniques (modèles de carboxybiotine) et phosphoriques, permet de mettre en évidence, lorsque la concentration de l'eau dans l'acétonitrile diminue ($[H_2O] < 1 M$), une forte accélération (10^3) atteignant un maximum dans la zone comprise entre 0.1 et 0.3 M. L'accélération est interprétée essentiellement par une désolvatation de l'état fondamental; le maximum suivi d'un ralentissement, correspond à un changement d'étape lente: l'élimination du groupe partant dans l'intermédiaire tétrahédrique devient en effet l'étape déterminante dans le domaine des concentrations en eau inférieures à 0.1 M. Dans le cas des esters phosphoriques chargés, l'accélération entre milieu aqueux à pH 10 et milieu organique est encore plus marquée puisqu'elle est de l'ordre de 10^6 .

D'autre part aux très faibles concentrations en eau, un effet catalytique supplémentaire de type catalyse bifonctionnelle est observé; il est montré que cet effet est dû à la formation d'une entité réactive résultant de l'action de la base sur l'acétamide qui s'accumule dans ce milieu par hydrolyse basocatalysée du solvant.

Abstract

Kinetic study of base catalysed hydrolysis in acetonitrile-water mixtures of allophanic esters (models of carboxybiotine) and phosphoric esters shows in the range of low water content (less than 1 molar) an enhancement in rate (10^3) with a maximum at 0.1-0.3 molar in water. This rate enhancement is ascribed to ground state desolvation and the maximum is interpreted by a change in the rate determining step: leaving group departure in the tetrahedral intermediate is indeed the slow step for the reactions in acetonitrile/water mixture less than 0.1 molar in water. For charged phosphoric esters the rate enhancement from an aqueous medium (pH = 10) to organic is larger since as high as 10^6 .

On the other hand, in such a medium, an additional catalytic effect is observed; it is shown that it is due to the formation of a reactive species which results from reaction of the base on acetamide when accumulated in the medium from base catalysed hydrolysis of the solvent.

Le travail décrit ici rend compte de la réactivité d'esters allophaniques et phosphoriques dans la réaction d'hydrolyse basique en milieu organique contenant de l'eau à très faible concentration.

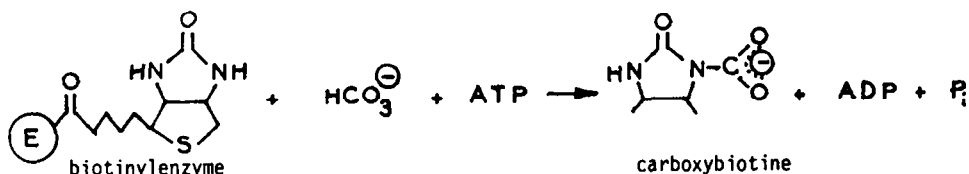
Le choix des esters allophaniques est lié à l'étude que nous menons de réactions modèles des carboxylations enzymatiques catalysées par la biotine dont on sait que le mécanisme demeure mal compris (schéma 1). Le rôle de la molécule d'ATP nécessaire à la formation de la carboxybiotine intermédiaire ainsi que l'étape de transfert du groupement carboxylate de l'intermédiaire à l'accepteur^{1,2,3,4} restent à préciser.

Nous avons dans un précédent travail⁵ étudié la réactivité de ces esters en milieu basique dans la zone de pH comprise entre 8,5 et 13 ainsi que l'effet d'un catalyseur métallique sur cette réaction. Il était intéressant d'étendre cette étude à des milieux mixtes solvant organique-eau, plus proches du milieu non aqueux dans lequel a lieu la réaction enzymatique^{6,7} (site actif).

Une étude préliminaire⁸ (esters allophaniques) nous a permis d'observer une réactivité particulière dans ces milieux; au fur et à mesure que décroît la concentration en eau dans le solvant acétonitrile, on note une augmentation progressive de la constante de vitesse

d'hydrolyse, qui passe par un maximum (figure 1), puis diminue et se stabilise, pour de très faibles concentrations en eau, à une valeur environ dix fois supérieure à celle mesurée en milieu aqueux.

a) étape de carboxylation de la biotine.



b) étape de transfert

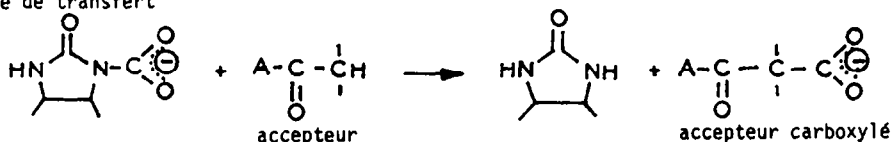


Schéma 1 :

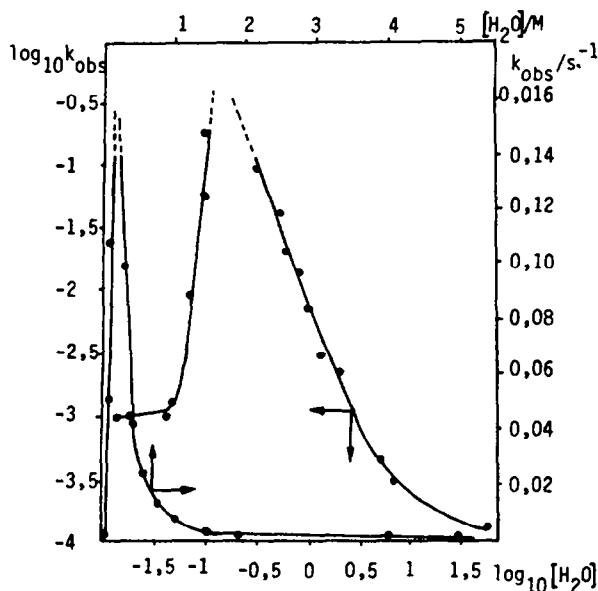


Figure 1 : Variation de la constante de vitesse expérimentale (et de son \log_{10}) de l'hydrolyse basique de l'ester allophanique 1 dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau (et de son \log_{10}).

$\text{Et}_4\text{N}^+\text{OH}^- = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; 1 = 10^{-5} M ; temp. = 20°C .

Il était intéressant de savoir si un tel effet était spécifique de ce type d'ester ou bien s'il avait un caractère plus général et dans ce cas d'en donner une interprétation. L'hydrolyse de l'acétate de paranitrophényle (ester de référence⁹), ainsi que celle de plusieurs esters phosphoriques a été également étudiée, cette dernière étant considérée comme un modèle des réactions de transfert de phosphate⁴. Par ailleurs l'étude préalable déjà citée, nous avait permis de mettre en évidence une entité très réactive formée entre base et solvant acétonitrile, entité dont l'effet catalytique pouvait s'ajouter à celui du milieu réactionnel proprement dit; il était donc nécessaire de mieux définir les caractéristiques de cette entité, son domaine d'existence ainsi que les raisons de son efficacité dans ces réactions d'hydrolyse basique.

1^o Partie : Etude cinétique de l'hydrolyse basique dans le binaire acétonitrile-eau, de différents types d'esters: mise en évidence d'un maximum pour $k_{\text{obs}} = f([\text{OH}_2])$.

Dans ce travail, nous comparons le comportement de quatre types d'esters vis à vis de

l'hydrolyse basocatalysée : un ester allophanique déjà étudié 1^8 , un ester carboxylique 2^9 , trois triesters phosphoriques 3 , 4 et 5^{10} et un monoester phosphorique 6 (schéma 6).

La synthèse de ces substrats est décrite dans la partie expérimentale; ils sont tous porteurs du même groupement partant, ceci afin de ne pas introduire une variable supplémentaire et de pouvoir suivre, par spectroscopie UV, l'apparition d'un des produits de la réaction, l'anion paranitrophénate.

La concentration en eau dans le solvant acétonitrile est ajustée lors de l'introduction de la base, l'hydroxyde de tétraéthylammonium; cette base est choisie en raison de sa solubilité dans tout le domaine d'existence du binaire eau-acétonitrile.

La concentration en base est toujours largement supérieure à celle du substrat de sorte que les conditions d'acido-basicité sont maintenues constantes même si le pH n'est pas déterminé dans ce système.

Les variations de constantes de vitesse d'hydrolyse avec la concentration en eau ont été déterminées pour les différents substrats :

1) les résultats cinétiques concernant l'ester allophanique 1 et l'acétate 2 sont indiqués sur les tableaux 1 et 2 ainsi que sur les figures 1 et 2.

$[H_2O] / M$	0,0195	0,0417	0,0472	0,0694	0,0944	0,1	0,5	0,5
$10^3 \times k_{obs} / s^{-1}$	1,00	0,90	1,22	1,15	46,7	107,0	95,1	41,1
$[H_2O] / M$	0,6	0,8	1,0	1,5	2,0	4,0	5,0	55,5
$10^3 \times k_{obs} / s^{-1}$	20,4	14,6	7,5	2,97	2,23	0,64	0,42	0,128

Tableau 1 : Variation de la constante de vitesse apparente de premier ordre de l'hydrolyse basique de l'ester 1 dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau à 20°C. La basicité du milieu est assurée par $[Et_4N^+OH^-] = 5 \cdot 10^{-4} M$. $[1] = 10^{-5} M$.

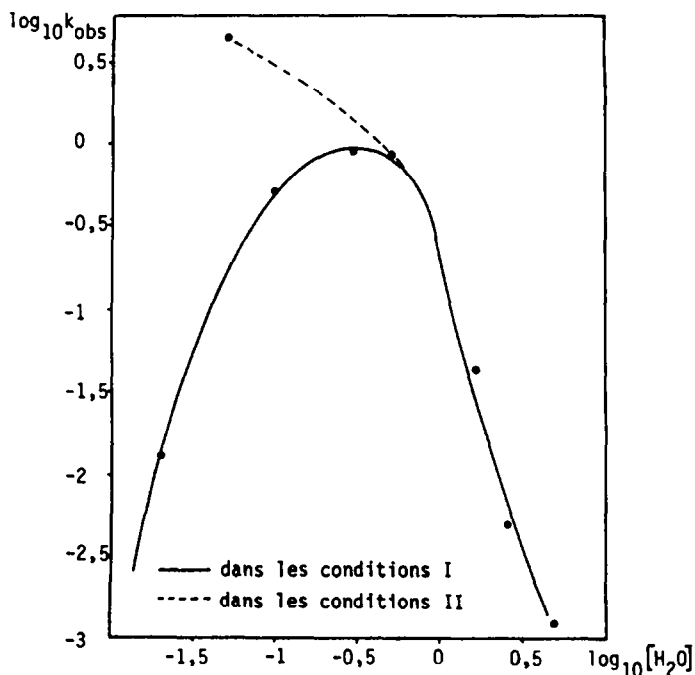


Figure 2 : Variation de la constante de vitesse expérimentale ($\log_{10} k_{obs}$) d'hydrolyse basique du paranitrophénylacétate 2 dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau ($\log_{10} [H_2O]$). $[Et_4N^+OH^-] = 5 \cdot 10^{-4} M$; $[2] = 10^{-5} M$; temp. = 20°C.

$\frac{[H_2O]}{M}$	5	2,5	1,5	0,5	0,3	0,1	0,05 ^(a)	0,02
$10^3 \times k_{obs} / s^{-1}$	1,24	5,06	42,5	868	960	500	4445	12,9

Tableau 2 : Variation de la constante de vitesse apparente de premier ordre de l'hydrolyse basique du substrat 2 dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau dans le solvant. $[Et_4N^+OH^-] = 5.10^{-4} M$; $[2] = 5.10^{-5} M$; temp. = 20°C.

(a) en présence de l'entité réactive 7 (conditions II dans la deuxième partie du texte).

L'existence d'un maximum, dans chacun de ces graphes, pour des concentrations faibles en eau dans CH_3CN , est significative et indique que l'observation que nous avons faite pour le substrat 1 n'est pas isolée. Pour ces deux substrats l'augmentation de vitesse devient notable pour des concentrations en eau inférieures à 1 M ; le maximum très aigu se situe autour de la valeur 0,2 M et il lui correspond une augmentation de constante de vitesse expérimentale de l'ordre de 1000 par rapport à celle obtenue en milieu aqueux. La diminution de la constante de vitesse pour des concentrations en eau inférieures à 0,1 M est très rapide et tend dans les deux cas vers une valeur limite (pour $[H_2O] = 2.10^{-2} M$) dix fois supérieure à celle observée dans l'eau.

2) En ce qui concerne les triesters phosphoriques neutres : 3, 4 et 5, une courbe à maximum est également observée dans chaque cas, ce maximum se situant dans la zone 0,3 à 0,1 M en eau dans l'acétonitrile (tableau 3 et figure 3); notons que l'effet est plus marqué pour l'ester 3 porteur de substituants aromatiques (voir également la référence 10).

3) Le monoester phosphoré chargé 6 (paranitrophénylphosphate disodique) présente une réactivité nettement inférieure de sorte que, même dans un milieu faiblement aqueux (0,5 M en eau dans CH_3CN), la constante de vitesse ne peut être mesurée à 20°C mais extrapolée à partir des paramètres d'activation, déduits des constantes de vitesse obtenues à différentes températures (tableau 4).

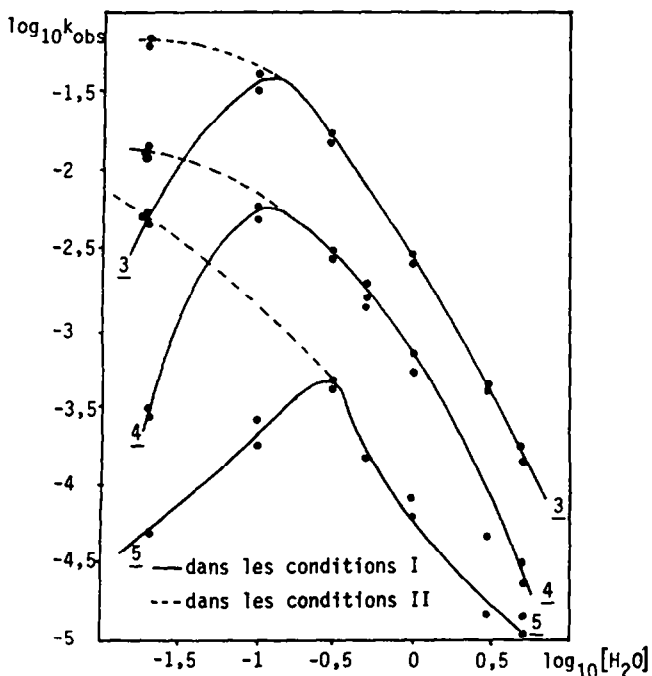


Figure 3 : Variation des constantes de vitesse expérimentales ($\log_{10} k_{obs}$) de l'hydrolyse basique des paranitrophénylphosphates de phényle 3, de benzyle 4 et d'éthyle 5, dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau ($\log_{10} [H_2O]$). $[Et_4N^+OH^-] = 5.10^{-4} M$; [ester] = $10^{-5} M$; temp. = 20°C.

$[H_2O]/M$	0,02 ^(a)	0,02	0,1	0,3	0,5	1	3	5
esters								
<u>3</u>	66,9	5,22	30,3	16,3	8,80	2,77	0,419	0,137
	65,8	4,57	39,6	14,4	7,60	2,44	0,386	0,165
	60,8				8,70			
					8,76			
<u>4</u>	11,9	0,283	5,86	2,80	1,39	0,525	0,049	0,024
	13,8	0,294	4,84	2,99	1,55	0,669		0,032
	11,9				1,91			
<u>5</u>	5,54	0,0491	0,247	0,389	0,149	0,086	0,0149	0,0145
	5,51	0,0489	0,186	0,409	0,143	0,062		0,0110
				0,452				

Tableau 3 : Constantes de vitesse d'hydrolyse ($k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$) en milieu basique dans l'acétonitrile des trois triesters phosphoriques : 3, 4 et 5 à des concentrations en eau variables. $[Et_4N^+OH^-] = 5 \cdot 10^{-4} M$; $[esters] = 10^{-5} M$; temp. 20°C.

(a) en présence de l'entité réactive 7 (conditions II : voir 2° partie du texte).

t/°C	40	50	60
$10^3 \times k_{obs} / s^{-1}$	0,188	0,95	3,86
	0,187	0,96	3,97

$$\Delta H^\ddagger = 32,6 \pm 1,6 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta S^\ddagger = 28,7 \pm 3 \text{ cal mol}^{-1} K^{-1}$$

extrapolation de la constante de vitesse à 20°C : $k_{obs} = 4,72 \cdot 10^{-6} s^{-1}$

Tableau 4 : Constantes de vitesse d'hydrolyse du paranitrophénylphosphate 6 à différentes températures dans l'acétonitrile 0,5 M en eau. $[6] = 1 \cdot 10^{-5} M$; $[OH^-] = 5 \cdot 10^{-4} M$. Les paramètres d'activation ont été calculés par la méthode d'Eyring et la constante de vitesse a été extrapolée à 20°C.

Notons d'autre part que la constante de vitesse d'hydrolyse de ce même ester en milieu plus sec ($2 \cdot 10^{-2} M$ en eau) est nettement plus élevée que la valeur précédente extrapolée (voir tableau 5).

Un effet éventuel de sel, en particulier de paires d'ions, sur ces réactions a été recherché; les valeurs expérimentales données dans les précédents tableaux, ayant été déterminées sans contrôle de la force ionique, nous avons étudié l'effet de sel sur l'ester de référence 2 l'acétate de paranitrophényle et également sur le monoester phosphorique 6 et l'ester allophanique 1 dans la zone des faibles concentrations en eau. Les résultats portés dans le tableau 6 montrent qu'aucun effet significatif n'est observé y compris lorsque le sel ajouté est en grand excès (5000 par rapport au substrat, 100 par rapport à l'hydroxyde de tétraalkylammonium).

DISCUSSION

Ces résultats entraînent deux types de commentaires concernant d'une part l'augmentation des vitesses de réactions, d'autre part la signification des courbes à maximum.

a) Concernant l'importance de l'accélération observée entre milieu aqueux et organique, les résultats les plus significatifs sont portés dans le tableau 5, dans lequel la réactivité des esters dans différents milieux est comparée. Le résultat le plus marqué est obtenu avec l'ester chargé 6 dont la constante de vitesse d'hydrolyse à 20°C en milieu aqueux, obtenue par extrapolation¹¹ est comparée à celle obtenue en milieu acétonitrile ($[H_2O] = 0,02 M$).

$[H_2O]/M$	55,5	5	0,5	0,1	$2 \cdot 10^{-2}$
$[esters]/10^{-5}M$					
<u>1</u>	(a) 0,128	0,42	37	110	1,1
<u>2</u>	5,5 ^(b)	1,2	868	500	12,9
<u>3</u>	0,35 ^(c)	0,15	8,7	35	4,9
<u>6</u>	(d) $6,2 \cdot 10^{-7}$	-	(e) $4,76 \cdot 10^{-3}$	0,25	2,0

Tableau 5 : Constantes de vitesse expérimentales de l'hydrolyse basique de quatre types d'esters : $k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$ à 20°C dans l'acétonitrile pour différentes concentrations en eau et dans l'eau.

$$[NET_4^+OH^-] = 5 \cdot 10^{-4}M.$$

(a) valeur issue de la référence 8 . pH = 10,6 tampon carbonate.

(b) valeur issue de la référence 9.

(c) valeur issue de la référence 10, déterminée dans le tampon borate et extrapolée à pH 10,7.

(d) valeur extrapolée a partir de données de la référence 11

(e) valeur extrapolée (voir tableau 4).

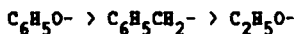
$[H_2O]/M$	$[sel\ ajouté]/M$	0	10^{-5}	$5 \cdot 10^{-4}$	10^{-4}	$5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-2}$
		composé					
0,03	$Et_4N^+ClO_4^-$	<u>2</u>	9,4			9,2	10,5
0,03		<u>6</u>	1,09	1,05			
0,03	$Bu_4N^+ClO_4^-$	<u>2</u>	6,3	6,2			6,7
1	$Mg^{++}(ClO_4^-)_2$	<u>1</u>	69,6	64,2	62,4		

Tableau 6 : Constantes expérimentales de vitesse d'hydrolyse des substrats 1, 2 et 6 dans l'acétonitrile en présence d'eau et de sels ajoutés au milieu réactionnel ($k_{obs} \times 10^3 / s^{-1}$). La concentration des substrats est de $10^{-5}M$. La concentration en base $NET_4^+OH^-$ est de $5 \cdot 10^{-5}M$. Temp. = 20°C.

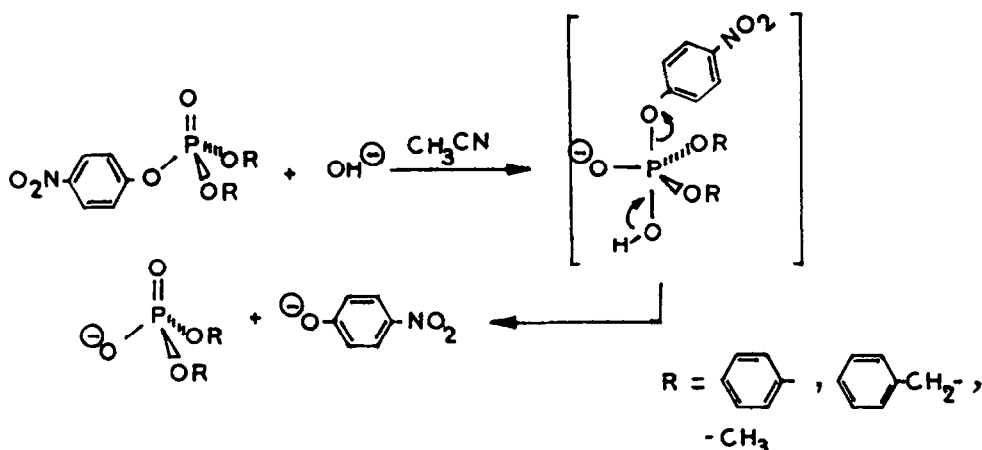
L'accélération observée, de l'ordre de 10^6 montre l'effet considérable d'un tel milieu organique sur l'hydrolyse des substrats chargés. Cette forte augmentation de la réactivité est à relier à une neutralisation au moins partielle de ces charges comme nous le proposons plus loin.

Dans le cas des triesters phosphoriques, l'accélération est moindre mais reste cependant notable, puisqu'au maximum de la courbe (pour des concentrations en eau voisines de 0,1 M) elle est de l'ordre de 40 à 300, selon les substrats, par rapport à la valeur mesurée ou extrapolée en milieu aqueux, pour une concentration équivalente en base. En effet la comparaison doit être établie à partir des constantes de vitesse expérimentales ramenées à une même concentration en base et non à partir des constantes de vitesse de deuxième ordre; ceci ne serait possible que si l'ordre par rapport à la base était le même dans tous les cas, ce qui n'est pas vérifié comme indiqué plus loin.

D'autres points sont à souligner concernant les triesters phosphoriques : la figure 3 montre, par l'absence de croisement des courbes, que les vitesses d'hydrolyse sont différentes, à toutes concentrations en binaire H_2O/CH_3CN , et dépendent des substituants portés par l'atome de phosphore. La réaction est d'autant plus rapide que les substituants sont plus aptes à stabiliser une charge négative :



Ceci implique que l'état de transition adopte une structure chargée qui puisse être diversement délocalisée suivant la nature des substituants. On peut donc envisager un mécanisme SN_2P , pour lequel l'état de transition adopte une géométrie bipyramidale trigonale pentacoordonnée (schéma 2) dans lequel le groupement partant paranitrophényle se placerait en position axiale car le plus électro-négatif dans tous les cas.



En ce qui concerne l'effet de désolvatation du nucléophile, il est moins marqué pour les triesters phosphoriques que pour les autres esters, ce qui signifie que l'effet de changement de milieu sur l'état de transition, pour les faibles concentrations en eau, doit être également à considérer. Cet effet pour les faibles concentrations en eau, au voisinage du maximum de l'accélération observée, est de l'ordre de 100 pour l'ester 3 qui est, des trois esters phosphoriques neutres, le plus sensible à ce changement. Cette accélération plus marquée pour l'ester le plus encombré, peut être en raison même de ce plus grand encombrement, est le plus sensible à la désolvatation de l'ion hydroxyle, celle-ci réduisant la taille de cet ion. Cet argument est à considérer dans l'hypothèse formulée ci-dessus d'un état de transition pentacoordonné lui-même fortement contraint.

b) Dans le cas du mécanisme d'hydrolyse des esters allophaniques, nous avons montré que ces esters s'hydrolysent dans l'eau par un mécanisme $B_{AC}2$ analogue à celui des carbamates⁵. Dans ce mécanisme l'étape lente est l'attaque par l'ion hydroxyle du carbone du carbonyle avec formation d'un intermédiaire tétraédrique chargé négativement. L'évolution de cet intermédiaire vers les produits est une étape rapide sauf si le groupe partant est un mauvais nucléofuge¹². Ce mécanisme permet de prévoir que le passage d'un solvant protique à aprotique doit se traduire par deux effets antagonistes :

- une accélération de la réaction par augmentation de la réactivité de l'anion hydroxyle, celui-ci étant moins solvato par liaison hydrogène. Cet effet bien connu de désolvatation¹³, a reçu un autre type de confirmation par l'étude, en spectrographie de masse, de substitutions nucléophiles par les ions hydroxyle diversement hydratés¹⁴ ;
- un ralentissement de la réaction d'hydrolyse par désolvatation de l'état de transition lorsque la fraction molaire de l'eau dans l'acétonitrile diminue.

Selon l'importance relative de ces deux effets, on peut observer soit une accélération (cas du mélange DMSO/eau où la désolvatation du nucléophile prédomine) soit un ralentissement (cas du mélange dioxane/eau où le second effet est prépondérant¹⁵).

Dans le cas du binaire eau-acétonitrile, nos résultats montrent que le premier effet est dominant, mais ceci jusqu'à une valeur seuil (0,1 à 0,3 M en eau selon les esters) au-dessous de laquelle une inversion est observée. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour rendre compte de ce dernier effet :

- la formation de paires d'ions : on peut considérer qu'au fur et à mesure que diminue la fraction molaire en eau, donc la constante diélectrique du mélange, la formation de paires d'ions entre OH^- et son contre-ion en diminue la réactivité. Si cette hypothèse est correcte l'addition d'ions communs tétraalkylammonium devrait diminuer encore cette réactivité, ce qui n'est pas le cas comme indiqué par les résultats du tableau 5. Cette hypothèse n'est donc pas à retenir.

- Un changement d'étape lente : en effet en milieu fortement aqueux, c'est l'attaque de l'ion OH^- sur le substrat qui est déterminante, l'ion paranitrophénate étant bon groupe partant. Par contre en milieu acétonitrile ($2 \cdot 10^{-2}$ M en eau) le pK_a du groupe partant est très fortement modifié puisqu'il passe de la valeur 7,2 dans l'eau à la valeur 20,7¹⁶ dans l'acétonitrile, de sorte que dans ce milieu la libération de l'anion paranitrophénate peut devenir l'étape déterminante. L'obtention, aux plus faibles concentrations en eau, de constantes de vitesse du même ordre de grandeur quel que soit l'ester, confirme cette interprétation (tableau 6). Il est à noter également que ces variations de pK_a particulièrement marquées pour les bases chargées¹⁶ peuvent également rendre compte de l'accélération observée pour l'ester 6 puisqu'en milieu acétonitrile à faible concentration en eau, les équilibres de Brönsted entre le dianion paranitrophénylphosphate et ses deux acides conjugués peuvent être fortement déplacés vers la forme mono et diprotonée (par réaction avec l'eau), ce qui aurait pour effet de diminuer la barrière électrostatique entre ester et nucléophile tous deux chargés¹⁷.

Signalons que d'autres types d'effets peuvent être envisagés en particulier de microstructuration du milieu; il a en effet été proposé que dans les mélanges eau-solvants aprotiques, l'eau est à l'état d'oligomère¹⁸ et de monomères¹⁹ ceci dans le domaine de molarités inférieures à 1, ce qui est le cas de la zone étudiée ici. Il se pourrait donc que se forment dans cette zone de concentrations en eau des agrégats entre substrat, la base et son contre-ion, agrégats qui contribueraient au maximum observé.

A cet effet nous avons déterminé, dans le cas du substrat 1, l'ordre de la réaction par rapport à la base, ceci à différentes concentrations en eau. Les résultats indiqués dans les figures 4 et 5, montrent que cet ordre passe de la valeur 1 dans l'eau à la valeur 3,5 pour le binaire acétonitrile-eau ($2 \cdot 10^{-2}$ M en eau). La formation d'agrégats, auxquels correspondraient ces ordres fractionnaires dans cette région, est donc à envisager.

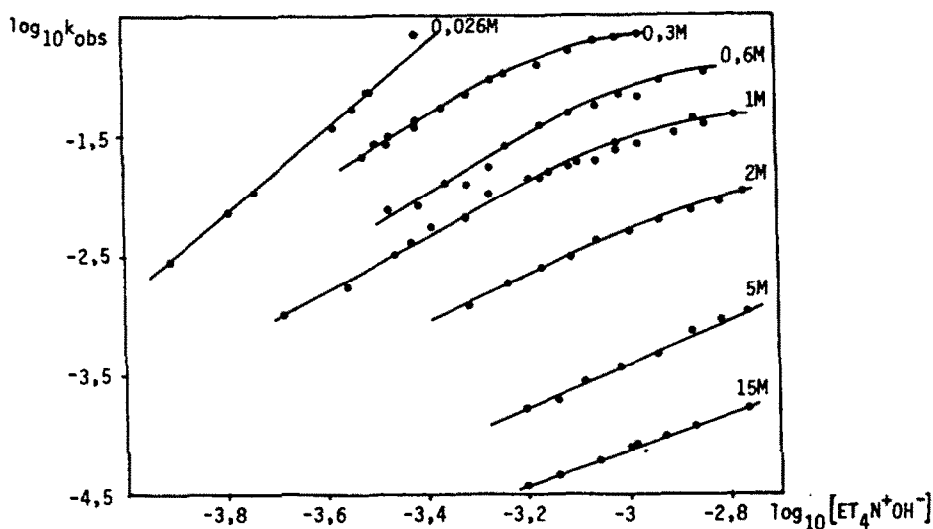


Figure 4 : Variation de la constante de vitesse expérimentale ($\log_{10} k_{\text{obs}}$) de l'hydrolyse du substrat 1 en fonction de la concentration en base ($\log_{10} [\text{ET}_4\text{N}^+\text{OH}^-]$) dans l'acétonitrile à différentes concentrations en eau. Temp. = 20°C.

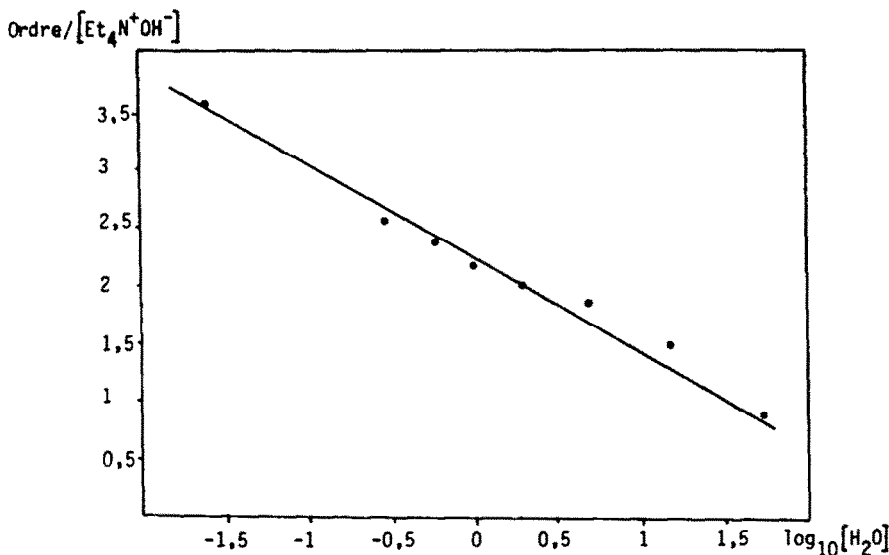


Figure 5 : Variation de l'ordre de la réaction d'hydrolyse par rapport à $[\text{Et}_4\text{N}^+\text{OH}^-]$ en fonction de la concentration en eau ($\log_{10}[\text{H}_2\text{O}]$) dans l'acétonitrile dans le cas du substrat 1. Temp. = 20°C.

Notons en dernier lieu, que d'autres réactions étudiées dans le binaire eau-acétonitrile, ont permis également de mettre en évidence des accélérations; il s'agit d'effets d'origine différente, observés dans l'hydrolyse acide soit des phosphosulfates^{20,21} soit de phosphonamides²², pour lesquelles la diminution de la fraction molaire en eau a pour effet d'augmenter la concentration en substrat protoné intervenant dans l'étape déterminante.

2° partie : Mise en évidence d'une catalyse particulière en milieu hydrolytique dans le cas de faibles concentrations en eau dans l'acétonitrile.

Résultats et discussion.

a) Conditions expérimentales. Nous avons observé que, dans le domaine de faibles concentrations en eau, les constantes de vitesse pouvaient dépendre de la technique de préparation des solutions. Nous avons donc étudié plus en détail cette question et mis en évidence une catalyse par une entité formée dans le milieu.

Le milieu réactionnel acétonitrile/eau/ $\text{Et}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, pour les plus faibles concentrations en eau, est préparé de la façon suivante : la solution de départ, dénommée A, est une solution aqueuse saturée d'hydroxyde de tétraéthylammonium : 1,44 M.

Cette solution A est diluée par de l'acétonitrile sec (0,0028 M. en eau), dans une première étape, pour conduire à une solution B dont la concentration en eau est de :

$$[\text{H}_2\text{O}] = 0,5 \text{ M}$$

et la concentration en hydroxyde de tétraéthylammonium est de :

$$[\text{Et}_4\text{N}^+\text{OH}^-] = 1,44 \cdot 10^{-2} \text{ M.}$$

Cette solution B est à nouveau diluée par de l'acétonitrile sec (0,0028 M en eau) pour conduire à une solution C qui constitue le milieu réactionnel et qui présente les concentrations suivantes :

$$[\text{H}_2\text{O}] = 2 \cdot 10^{-2} \text{ M et } [\text{Et}_4\text{N}^+\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M.}$$

Le substrat est dissous dans l'acétonitrile utilisé lors de la dilution B \rightarrow C de telle façon que sa concentration finale soit 10^{-5} M dans C.

Le substrat peut être également dissous directement dans C (une solution suffisamment concentrée de substrat est rapidement ajoutée au milieu réactionnel déjà en place dans la cuve spectrophotométrique de façon à ne pas faire varier son volume et obtenir une concentration finale de 10^{-5} M). Lorsque la solution C est utilisée environ une heure après sa préparation (c'est ce que nous appellerons les conditions I) comme milieu hydrolytique, les résultats

cinétiques obtenus sont bien reproductibles; ce sont ceux présentés dans la première partie de cet article. Par contre si la solution C est utilisée immédiatement après la dilution B → C (conditions II) on note de fortes augmentations de la vitesse d'hydrolyse pour la plupart des esters utilisés (tableau 7).

Substrats	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Conditions I k_I / s^{-1}	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$13 \cdot 10^{-3}$	$4,9 \cdot 10^{-3}$	$0,29 \cdot 10^{-3}$	$0,049 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-3}$
Conditions II k_{II} / s^{-1}	$> 0,5^{(a)}$	$4,5^{(b)}$	$65 \cdot 10^{-3}$	$13 \cdot 10^{-3}$	$5,5 \cdot 10^{-3}$	$3,2 \cdot 10^{-3}$
k_{II} / k_I	> 500	346	13	45	112	1,6

Tableau 7 : Comparaison des constantes de vitesse d'hydrolyse des différents substrats dans l'acétonitrile dans les conditions I et II (voir texte) à 20°C.

(a) valeur non mesurable par méthodes cinétique classiques.

(b) valeur mesurée par la méthode du flux arrêté.

b) Mise en évidence d'un intermédiaire réactif.

Les résultats précédents traduisent l'existence d'une entité catalytique se formant lors de la préparation des solutions suivant les conditions II. L'accélération maximale observée (γ) pour le substrat 6, entre le milieu aqueux et le milieu acétonitrile est de :

$$3,2 \cdot 10^6 < \gamma < 5,2 \cdot 10^6$$

suivant les conditions I ou II (tableaux 4, 6 et 7). Le tableau 7 montre en outre pour chacun des autres esters une accélération, $\gamma = 1,6$ à 500 selon les cas, par rapport à la réaction d'hydrolyse catalysée par OH^- .

La spectroscopie U.V. nous a permis de mettre en évidence la formation de cette entité nouvelle dans le milieu. En effet en enregistrant, en fonction du temps, les spectres des solutions C préparées à partir des solutions B ayant des âges différents, on obtient les spectres de la figure 6. Nous constatons sur l'ensemble des enregistrements, l'apparition progressive d'une bande d'absorption à $\lambda_{max} = 245$ nm et d'un épaulement à $\lambda_{max} = 215$ nm. Un enregistrement rapide de plusieurs spectres successifs montre la disparition ultérieure de l'épaulement, avec un temps de demi-réaction compris entre 7 s et 3 mn et la présence d'un point isosbestique à 236 nm entre ces deux bandes. Sur l'ensemble des enregistrements de la figure 6 apparaît nettement l'augmentation de la D.O. initiale à 215 nm. Il y a donc une relation directe entre l'âge de la solution B et la concentration initiale de l'entité absorbant à 215 nm dans la solution C.

Par ailleurs la spectroscopie I.R. de la solution B permet de caractériser la présence d'acétamide et de mettre en évidence l'augmentation de sa concentration en fonction du temps écoulé avant l'utilisation (par dilution) de cette solution (l'acétamide ne peut être détecté en solution par spectroscopie U.V. étant donné son faible coefficient d'extinction moléculaire ($\epsilon = 60$ à 220 nm dans l'eau). Ceci indique que la solution B est le siège d'une hydrolyse lente basocatalysée de l'acétonitrile en acétamide (schéma 3)^{23,24}. Il existe donc une relation entre l'apparition de l'entité absorbant à 215 nm et la concentration en acétamide dans le milieu, laquelle dépend précisément de l'âge de la solution B. Il est à noter que la formation d'acétamide consomme partiellement l'eau présente dans la solution B (voir le dosage spectrophotométrique de l'eau dans la partie expérimentale).

L'entité labile observée en U.V. doit être l'intermédiaire de l'hydrolyse basocatalysée de l'acétonitrile en acétamide, entité qui peut également se former par déprotonation de l'acétamide par la base OH^- selon le schéma 3, le tout constituant un système en équilibre²⁵.

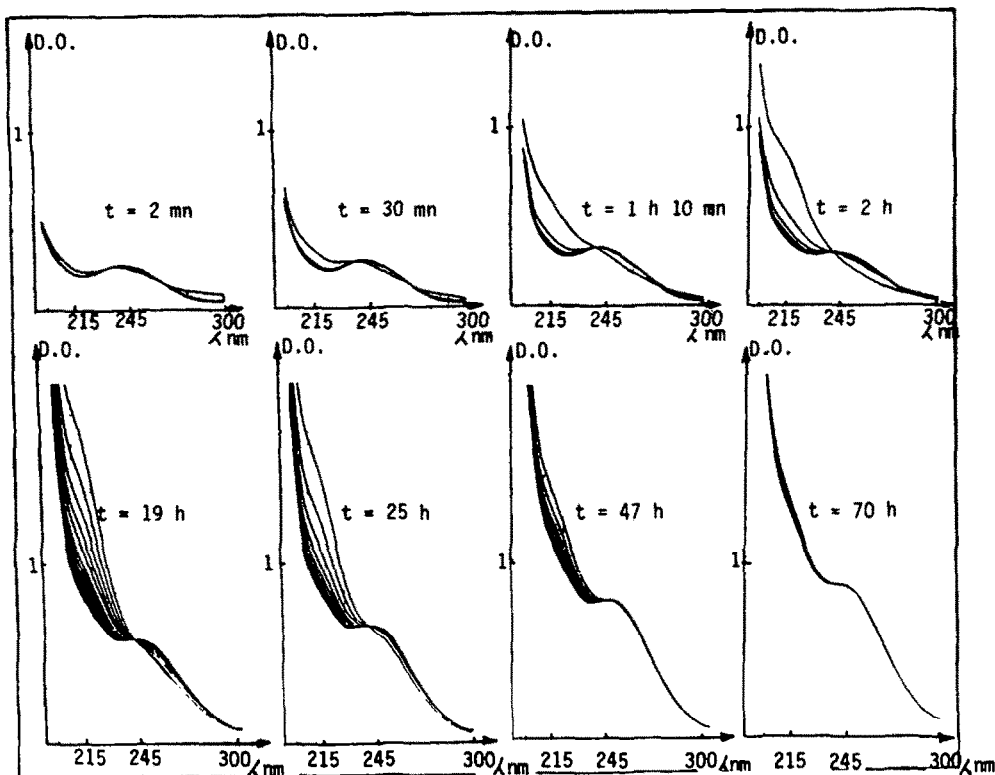


Figure 6 : Evolution dans le temps suivie par spectroscopie U.V. des solutions de base (hydroxyde de tétraéthylammonium) définies dans le texte comme solutions C obtenues par dilution de la solution B à des temps (t) différents (t = âge de la solution B) Temp. = 20°C. Le temps séparant deux balayages est de 1 mn 18 s.

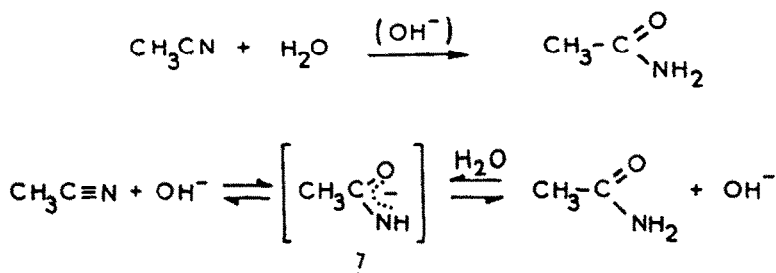


Schéma 3 :

Un certain nombre d'observations confirment le schéma réactionnel précédent :

- l'injection dans la cuve U.V. de 20 μl d'eau à 3 ml de la solution C, présentant l'absorption à 215 nm, fait disparaître instantanément cette absorption alors que la bande à 245 nm persiste;
- La solution B (2 jours) est diluée à la concentration C par technique de dilution rapide ; l'observation de la solution à 215 nm permet de mettre en évidence une augmentation très rapide de la densité optique ($t_{1/2} = 0,1$ s), puis sa décroissance lente au profit de l'entité à 215 nm. Ceci indique que cette entité qui absorbe à 215 nm se forme bien au moment de la dilution $\text{B} \rightarrow \text{C}$;
- l'addition d'une solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium (concentration finale : $[\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-4}$ M) à une solution $3 \cdot 10^{-2}$ M d'acétamide dans l'acétonitrile sec fait apparaître instantanément l'épaule à 215 nm qui disparaît ensuite de façon analogue à celle indiquée sur

la figure 6. Cette augmentation rapide dans ce cas, de l'absorption à 215 nm ne peut provenir de l'attaque de OH^- sur le solvant acétonitrile (nous aurions observé le même phénomène quelles que soient les conditions de préparation de **B** ou de **C**) mais bien d'une réaction de déprotonation de l'acétamide par OH^- et donc de la formation de l'anion délocalisé de structure **7**.

En raison de cette forte délocalisation électronique cet intermédiaire doit présenter un coefficient d'extinction moléculaire élevé situé dans le domaine de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, ce qui est bien ce que nous observons.

La solution **C** contenant l'anion **7** à un comportement hydrolytique très variable vis à vis des esters **1** à **6**. Lorsque la concentration en espèce réactive **7** est élevée, la vitesse d'hydrolyse est très grande pour les substrats **1** et **2** (tableau 7). Lorsque l'espèce réactive a disparu, l'hydrolyse du substrat est beaucoup plus lente (voir première partie). On peut donc en conclure que ce changement de vitesse correspond à l'épuisement de l'entité réactive suivant les conditions expérimentales (solution **B** préparée depuis 2 jours et stockée à la température ambiante). Nous avons pu évaluer la concentration limite en espèce réactive en déterminant, par approches successives, la concentration maximale à partir de laquelle la réaction d'hydrolyse très rapide (suivie par l'apparition de l'anion paranitrophénate) n'est plus totale mais suivie de la réaction relativement lente due à la base OH^- . La concentration en **7** est au moins de $5 \cdot 10^{-5}$ M ce qui nous permet d'estimer son coefficient d'extinction moléculaire minimum à 20000, compatible avec une structure délocalisée.

D'autres résultats expérimentaux confirment l'existence dans la solution de l'anion **7**.

- Nous avons mesuré l'évolution de la variation de la densité optique à 215 nm en fonction de l'âge de **B** (il s'agit des variations maximales de la D.O. à 215 nm : $\Delta \text{D.O.}$, que l'on peut évaluer sur les spectres de la figure 6 et que l'on suppose proportionnelles aux concentrations de **7** dans **C**).

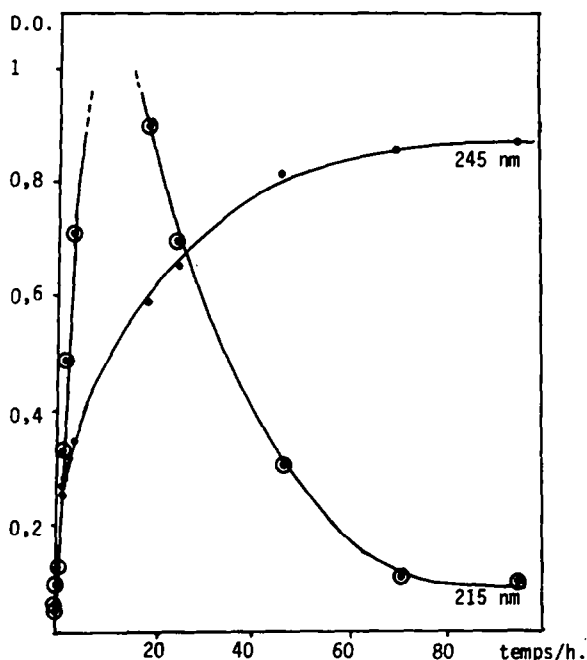


Figure 7 : Variation de la densité optique à 245 nm • et à 215 nm ◉ des solutions **C** en fonction de l'âge de la solution **B** de départ. L'absorption à 215 nm est attribuée à l'intermédiaire **7**, l'absorption à 245 nm est attribuée au composé **8**.

La figure 7 montre que cette courbe présente un maximum. Nous avons également tracé sur le même graphe la variation de l'absorption à 245 nm en fonction de l'âge de **B** : on peut constater une relation directe entre la diminution de la concentration en anion **7** et l'augmentation de

l'intensité de cette bande, ce qui est en accord avec la présence d'un point isosbestique entre les absorptions à 215 et 245 nm, cette dernière absorption correspondant à une espèce chimique stable.

"age de B" / mn	$10^2 \times k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1} \text{M}^{-1}$	erreur relative moyenne (%)
2	49,3	1,4
21	20,0	0,5
45	7,8	1,7
65	10,6	2,3
83	4,5	2,5

Tableau 8 : Constantes de vitesse de deuxième ordre correspondant à la décroissance de la concentration de l'intermédiaire 7 à différents âges de la solution B.

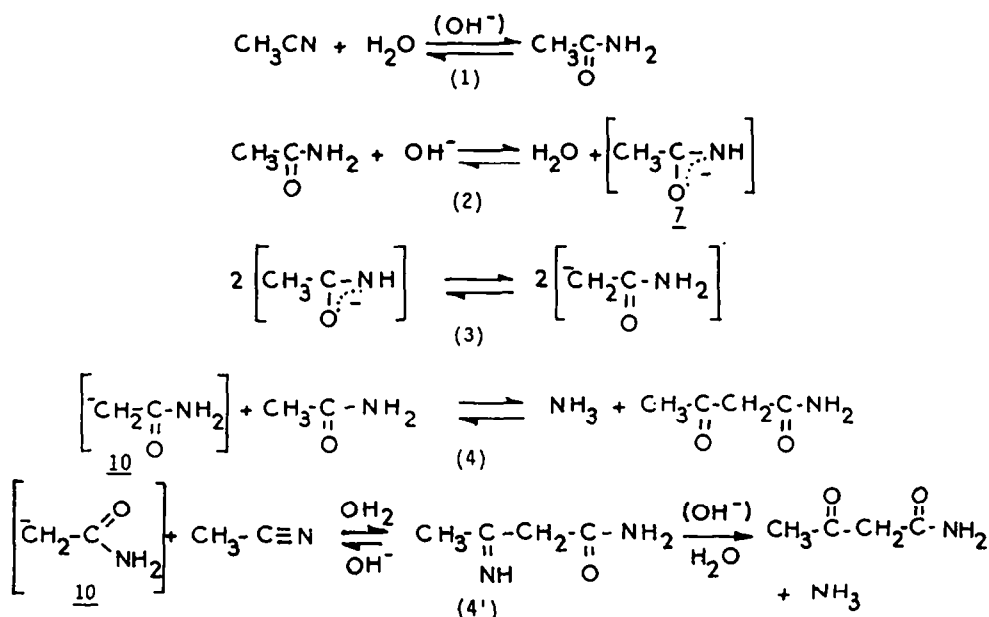


Schéma 4 : Schéma réactionnel conduisant à la formation d'acétylacétamide.

Le carbanion 10, issu du réarrangement bimoléculaire (3) de l'anion 7 (voir schéma 3), réagit sur l'acétamide ou le solvant acétonitrile suivant (4) et/ou (4').

- (1) réaction très lente ($t_{1/2}$ = plusieurs heures)
- (2) réaction très rapide ($t_{1/2}$ = 10^{-1} s)
- (3) réaction lente ($t_{1/2}$ = quelques minutes) voir schéma 5 et tableau 8.
- (4) et/ou (4') réaction rapide.

- Nous avons déterminé l'ordre de la réaction de disparition de l'entité réactive 7 avec le temps à 215 nm ; cette décroissance est d'ordre deux durant la première heure de "vieillessement" de la solution B (tableau 8). Au-delà d'une heure les données cinétiques ne sont plus exploitables. Ceci indique clairement que le composé absorbant à 245 nm doit être le produit de la réaction de l'entité réactive 7 sur elle-même pour conduire soit à l'acétylacétamide 8 soit au diacétamide. La spectrographie de masse par désorption de champ montre la présence, dans le milieu 8, d'acétamide : (M^+ = 59) et d'un pic de masse = 101 qui peut être aussi bien le pic moléculaire de 8 que du diacétamide ; la comparaison du spectre ultraviolet d'un échantillon

authentique d'acétylacétamide confirme la première hypothèse. La formation d'acétylacétamide implique la formation préalable du carbanion **10** tautomère de **7** qui, réagissant rapidement sur l'acétamide ou l'acétonitrile, conduirait à l'acétylacétamide, produit final et stable du système suivant le schéma 4.

- L'ordre 2 de la cinétique de disparition de **7** permet d'interpréter la formation du carbanion **10**. Une catalyse basique et un transfert concerté de proton intermoléculaire analogues à ceux décrits par DUBOIS et coll.²⁶ dans le mécanisme de tautomérisation de l'hydroxypyridine/pyridone peut être proposé suivant le schéma 5.

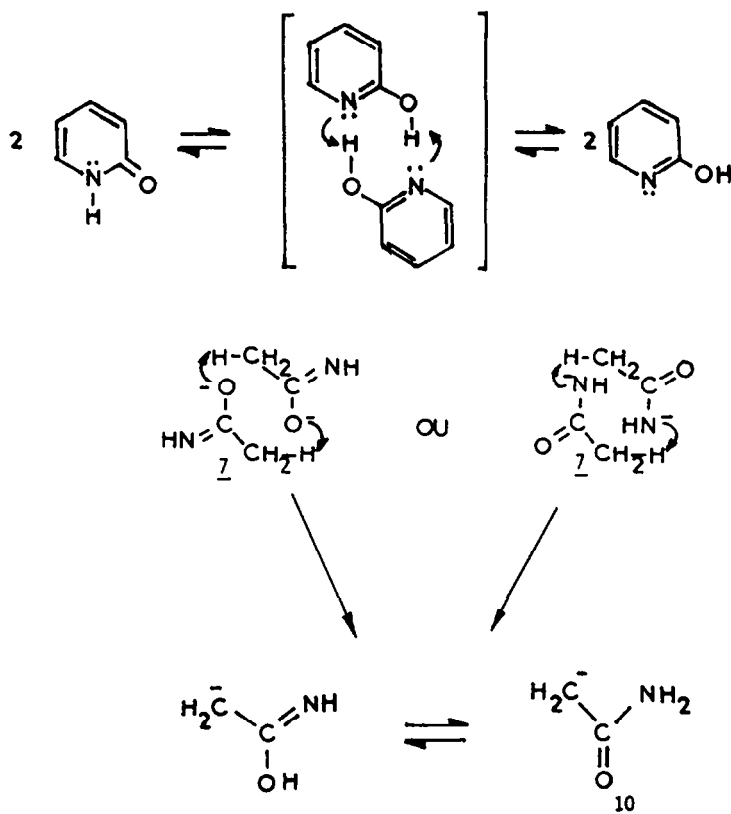


Schéma 5 : Réaction de tautomérisation de l'anion **7** conduisant à la formation du carbanion **10** par un processus bimoléculaire analogue à celui proposé dans la référence 26 pour l'isomérisation du pyridinol en pyridone.

c) Catalyse bifonctionnelle

En résumé les résultats précédents peuvent être interprétés de la façon suivante : le "vieillessement" de la solution **B** consiste en une accumulation d'acétamide par hydrolyse basocatalysée du solvant acétonitrile. Lorsque la solution **B** est diluée par de l'acétonitrile sec, on provoque un abaissement brutal de la concentration en eau ce qui a pour effet de faire régresser l'équilibre de formation de l'acétamide (schéma 3) par déprotonation de ce dernier par OH^- . On a dans ces conditions une augmentation de la concentration en anion délocalisé **7**.

Il faut enfin rendre compte du fait que l'anion **7** est apparemment plus nucléophile que l'ion OH^- vis à vis des substrats étudiés pour comprendre la catalyse observée. En effet l'anion délocalisé **7**, base moins forte que OH^- , s'avère cependant être un nucléophile nettement plus efficace que l'ion hydroxyle. Ceci est vraisemblablement lié au départ plus facile du groupe neutre paranitrophénol, par assistance intramoléculaire (transfert de proton interne), meilleur nucléofuge que l'ion paranitrophénate (schéma 6). Ceci est également en accord avec l'interprétation proposée, dans la première partie, des courbes à maximum (figures 1, 2 et 3) à savoir un changement d'étape lente dans les milieux faiblement aqueux, le départ du groupe paranitrophénate devenant l'étape déterminante.

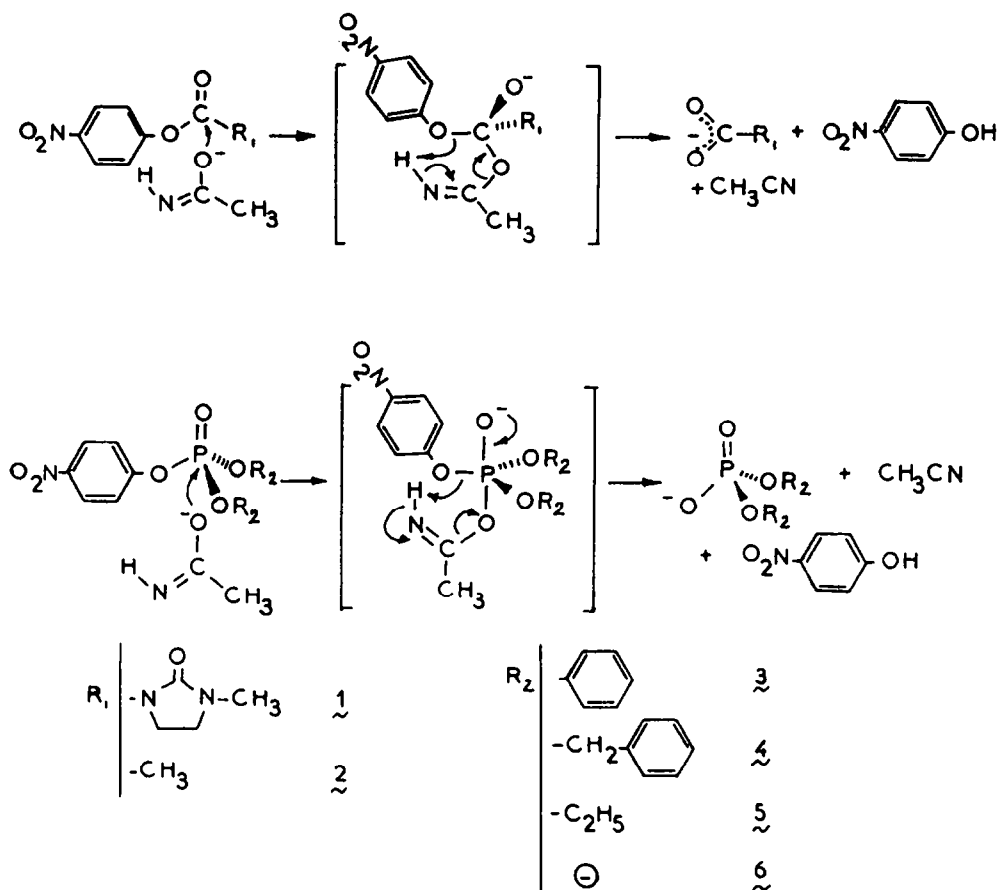


schéma 6 : Mécanisme proposé pour la réaction de 7 sur les différents esters étudiés.

En conclusion, ce travail met en évidence l'intérêt de l'étude de ces milieux réactionnels mixtes eau/solvant organique, faiblement aqueux. La diminution de la concentration en eau dans l'acétonitrile provoque une augmentation des constantes de vitesse de l'hydrolyse d'esters appartenant à des séries différentes (allophaniques, triphosphoriques, carboxyliques, monophosphorique). Cette augmentation de vitesse passe par un maximum qui traduit, selon nous, le changement de l'étape lente du mécanisme réactionnel dû essentiellement à la désolvatation des espèces en présence, lorsque l'on diminue la concentration en eau du milieu et non à un effet de paires d'ions. Cette désolvatation provoque une augmentation du caractère nucléophile de l'ion hydroxyle, une diminution de la stabilité des états de transition, et augmente le pK_a du groupe partant commun paranitrophénate ; ces effets antagonistes conduisent à ces courbes à maximum.

Nous avons également pu mettre en évidence, pour des concentrations très faibles en eau, la formation d'une espèce transitoire très réactive, formée entre solvant et base du milieu, qui joue le rôle de catalyseur nucléophile bifonctionnel très efficace. Les accélérations maximales observées sont de l'ordre de 10^6 pour le paranitrophénylphosphate ; l'étude détaillée de cette dernière observation peut avoir des implications mécanistiques et biochimiques intéressantes en relation avec l'activation par transfert de phosphoryle.

Partie expérimentale

Les cinétiques ont été suivies à l'aide de spectrophotomètres UV UNICAM S.P.1800 et BECKMAN U.V. 5250, couplés aux calculateurs HEWLETT PACKARD 85 et TEKTRONIX 4051, par l'apparition de la bande d'absorption de l'ion paranitrophénate entre 396 et 428,5 nm suivant la concentration en eau (voir figure 8). Dans tous les cas la concentration en hydroxyde de tétraéthylammonium est en excès suffisant par rapport au substrat ($\sim 10^{-5}\text{M}$) pour satisfaire aux conditions de pseudopremier ordre.

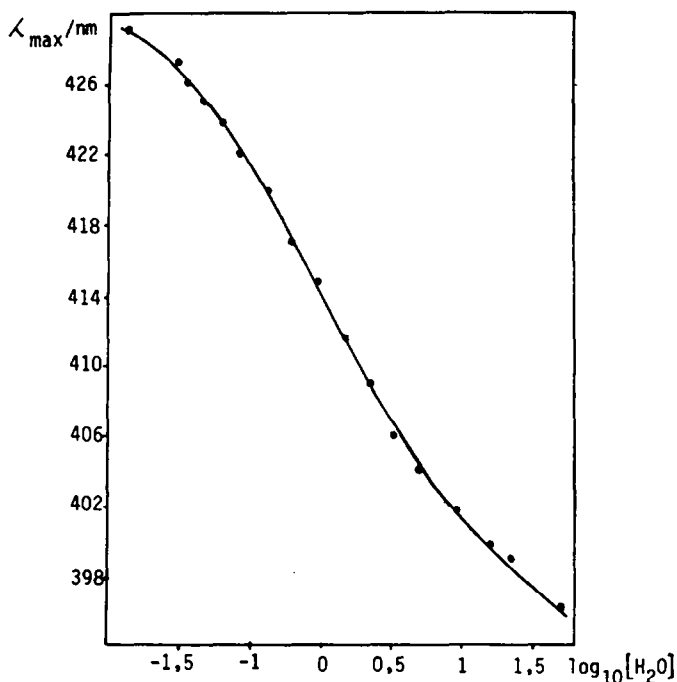


Figure 8 : Déplacement du λ_{max} de la bande d'absorption de l'ion paranitrophénate dans l'acétonitrile en fonction de la concentration en eau ($\log_{10}[\text{H}_2\text{O}]$).

Les cuves sont thermostatées à $20^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$. Les cinétiques très rapides ($k_{\text{obs}} > 10^{-1} \text{s}^{-1}$) ont été suivies par spectroscopie à écoulement arrêté (stopped flow) : DURUM D110. Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre PERKIN ELMER 683 ; les spectre de RMN ^1H ont été réalisés sur VARIAN T 60 (60 MHz) et BRUCKER WH (90 MHz), TF, référence TMS. Les spectre de RMN ^{31}P ont été enregistrés sur BRUCKER HW (90 MHz), TF, référence H_2PO_4 85%.

L'acétonitrile utilisé est de qualité spectroscopique : UVASOL MERCK, ($[\text{H}_2\text{O}] = 0,0028 \text{ M}$). La teneur en eau dans l'acétonitrile a été dosée à l'aide d'un aquamètre BECKMAN fonctionnant selon la méthode de KARL-FISHER. Nous avons également mis au point une méthode de dosage par spectrophotométrie de la concentration des binaires acétonitrile/eau en utilisant comme indicateur la bande d'absorption de l'ion paranitrophénate : le λ_{max} se déplace de 396 nm dans l'eau à 428,5 nm dans CH_3CN à $[\text{H}_2\text{O}] = 4,78 \cdot 10^{-2} \text{ M}$; cette augmentation de λ_{max} est accompagnée d'une augmentation de l'extinction moléculaire (ϵ) liée à la désolvation croissante de l'ion paranitrophénate par l'eau^{27,28} (figure 8).

Synthèse du *N*-paranitrophénoxy-carbonyl-3*N*-méthyl-2-imidazolidinone : Composé : 1

Un mélange de 0,01 mol (2,02 g) de chloroformate de paranitro-phényle et de 0,01 mol (1 g) de *N*-méthyl-2-imidazolidinone est porté à reflux dans 25 ml de dichlorométhane, séché sur tamis moléculaire 4 \AA , pendant 4 jours. Les cristaux obtenus après refroidissement sont séparés par filtration (2,54 g). Le produit obtenu est recristallisé dans le diméthylformamide : $t_f = 182^\circ\text{C}$. IR (KBr) : 1785 (-C(O)-N), 1710 (-C(O)-N), cm^{-1} . UV (CH_3CN) : λ_{max} 272 (4,16), nm (log ϵ). RMN ^1H (CDCl_3) : δ 3,95 (4H, m); 3,1 (3H, s); 8,05 (4H, dd). CCM : R_f 0,49 (silice 60 F 254 MERCK, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{COCH}_3$ -85/15). (Trouvé : C, 49,90; H, 4,09; N, 15,86; O, 30,14. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 49,81; H, 4,15; N, 15,85; O, 30,19%)

Les esters phosphoriques non chargés (2,4 et 5) ont été préparés selon la référence²⁹.

Dibenzyl *p*-nitrophénylphosphate : 4

préparé à partir :

- du dibenzylhydrogène phosphite

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,16 (10 H, s); 4,9 (4H, dd) $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 9 \text{ Hz}$; 6,8 (1H, d) $^1\text{J}_{\text{H-P}} = 700 \text{ Hz}$.

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ 7,78 $^1\text{J}_{\text{H-P}} = 700 \text{ Hz}$.

IR (nujol) : 2420 (P-H), 2260 (P-O) cm^{-1} .

-et du paranitrophénate de lithium :

0,01 mol d'une solution de *n*-butyl lithium : 1,6 M (soit 6,25 ml) est ajoutée goutte à goutte à 0,01 mol (1,36 g) de paranitrophénol dans 30 ml de THF sec à 0°C en agitant. On laisse revenir à la température ambiante et l'on concentre par évaporation.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7,0 (4H, m).

IR disparition du ν_{OH} du phénol.

Préparation de **4** :

A $5,8 \cdot 10^{-3}$ mol (1,0 g) de diphenylchlorophosphate dans 20 ml de THF on ajoute $5,8 \cdot 10^{-3}$ mol (0,84 g) de paranitrophénate de lithium dissous dans 30 ml de THF. La réaction s'effectue en 30 mn à la température ambiante sous agitation. Le THF est évaporé, l'ajout de 20 ml d'éther permet de précipiter le chlorure de lithium. Le filtrat est concentré et conduit à une huile jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,7 (4H, m); 7,36 (6H, s); 5,15 (4H, dd) $^3J_{\text{HP}} = 9$ Hz.

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ -7,66.

UV (CH_2CN) : $\lambda_{\text{max}} = 276$ (4,98) nm (log ϵ).

(trouvé : C, 61,16; H, 4,55; N, 3,37; P, 6,37. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{P}$: C, 60,15; H, 4,51; N, 3,51; P, 7,77 %).

Diphényl p-nitrophényl phosphate : **3**

préparé à partir du diphenylchlorophosphate, produit commercial (ALDRICH)

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ -6,76.

diphénylparanitrophénylphosphate :

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,8 (4H, m); 7,3 (10H, s).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ -18,54

UV (CH_2CN) : $\lambda_{\text{max}} = 256$ (4,2) nm (log ϵ).

(trouvé : C, 58,08; H, 3,88; P, 8,28. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$: C, 58,22; H, 3,77; P, 8,28 %).

Diéthyl p-nitrophénylphosphate : **5**

préparé à partir du diéthylhydrogénophosphate :

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 4,11 (4H, m); 1,33 (6H, m); 6,7 (1H, d) $^1J_{\text{HP}} = 688$ Hz.

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ 7,06 $^1J_{\text{HP}} = 690$ Hz.

puis du diéthylchlorophosphate

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 4,2 (4H, m); 1,35 (6H, m).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ 3,04.

diéthylparanitrophénylphosphate

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,9 (4H, m); 4,33 (4H, m); 1,4 (6H, m).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ -7,47.

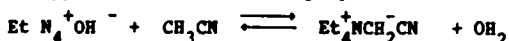
UV (CH_2CN) : $\lambda_{\text{max}} = 274$ (4,3) nm (log ϵ).

(trouvé : C, 43,84; H, 5,56; N, 4,31; P, 9,81. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$: C, 39,08; H, 4,56; N, 4,56; P, 10,09 %).

Le 4-nitrophénylphosphate disodique **6** et le 4-nitrophénylacétate **2** sont des produits commerciaux JANSSEN.

Bibliographie et notes :

- 1) J. MOSS, M. D. LANE, *Adv. in Enzymology*, **35**, 321 (1971).
- 2) H. G. WOOD, R. E. BARDEN, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 385 (1977).
- 3) M. J. WIMMER, J. A. ROSE, *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 1031 (1978).
- 4) H. DUGAS, C. PENNEY, "Bioorganic Chemistry", Springer-Verlag Ed., New-York, (1981).
- 5) E. MONNIER, A. KLAEBE, J. PERIE, **41**, 3269 (1985).
- 6) D. E. KOSHLAND, K. E. MEET, *Ann. Rev. Biochem.*, **37**, 359 (1968).
- 7) W. P. JENCKS, "Catalysis in Chemistry and Enzymology", Mc. Graw-Hill, New-York (1969).
- 8) E. MONNIER, A. KLAEBE, J. PERIE, *Tetrahedron Letters*, **24**, 3067 (1983).
- 9) M. L. BENDER, B. W. TURNQUEST, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1656 (1956).
- 10) C. A. BUNTON, S. J. FARBER, E. J. FENDLER, *J. Org. Chem.*, **33**, 29 (1968).
- 11) A. J. KIRBY, W. P. JENCKS, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3209 (1965).
- 12) T. H. FIFE, T. S. PRYZSTAS, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7297 (1980).
- 13) A. J. PARKER, *Chem. Rev.*, **62**, 1 (1969).
- 14) D. K. BOHME, G. I. MACKAY, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 978 (1981).
- 15) C. H. BAMFORD, C. F. H. TIPPER, "Comprehensive Chemical Kinetics", **10**, 182-188, Elsevier Ed., Amsterdam (1972).
- 16) J. F. COETZE, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **4**, 45 (1967).
- 17) A. MURILLO BELTRAN, A. KLAEBE, et J. J. PERIE, *Tetrahedron Letters*, **26** 1711 (1985).
- 18) S. D. CHRISTIAN, A. A. TAHA, B. W. GASH, *Quart. Rev.*, **24**, 20 (1970).
- 19) J. L. KURZ, J. LEE, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5427 (1980).
- 20) W. TAGAKI, Y. ASAI, T. EIKI, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3037 (1973).
- 21) T. EIKI, Y. ASAI, W. TAGAKI, *Bull. Soc. Chim. Japan*, **55**, 1097 (1982).
- 22) J. M. BONICAMP, P. HAAKE, *Tetrahedron Letters*, **23**, 3127 (1982).
- 23) P. A. S. SMITH, W. A. BENJAMINE, "The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds", **1**, 212 (1965).
- 24) J. MARCH, "Advanced Organic Chemistry", 2^e éd., Mc Graw-Hill, Kogakusha Ed., Tokyo (1977).
- 25) Un autre type de mécanisme a été proposé :



voir R. H. BOYLD, *J. Phys. Chem.*, **65**, 1834 (1961).

- 26) O. BENSUADE, A. CHEVRIER, J. E. DUBOIS, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7055 (1978).
- 27) F. M. HENGER, A. C. VITALE, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4931 (1973).
- 28) H. BABA, A. MATSUYAMA, H. KOKUBUN, *Spectrochim. Acta*, part A, **25**, 1709 (1969).
- 29) F. R. ATHERTON, H. T. OPENSHAW, A. R. TODD, *J. Chem. Soc.*, 382 (1945).