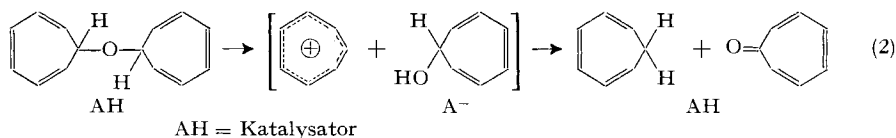
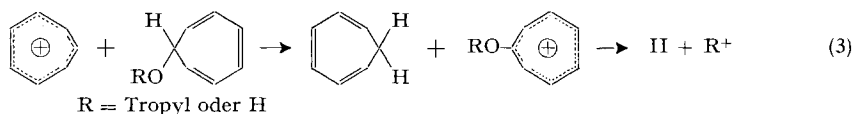


werden. Die Disproportionierung ist demnach ein Säure-katalysierter Vorgang (Gleichung 2).



Der Di-tropyl-äther (I) wird durch Zugabe eines Tropyliumsalzes zu überschüssigem wässrigen Alkali hergestellt²⁾. Wenn jedoch die Lauge langsam zu einer wässrigen Lösung eines Tropyliumsalzes bis zu pH 5 zugefügt wird, so bildet sich eine erhebliche Menge von Tropon (II) schon während der Neutralisation. Dies ist erklärbar, wenn man annimmt, dass das Tropylium-Ion vom gleichzeitig vorhandenen Di-tropyl-äther (oder Tropyl-alkohol) ein Hydrid-Ion aufnimmt und somit ein Produkt gibt, welches zu Tropon zerfällt (Gleichung 3)³⁾. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass sich der Di-tropyl-äther (I) in der Gegenwart von 5 Molprozent Tropyliumfluorborat bei etwa 100° in über 60-proz. Ausbeute ebenfalls zu Cycloheptatrien (III) und Tropon (II) disproportioniert.



Der in Zürich ausgeführte Teil dieser Arbeit (W. R. & A. S. D.) wurde durch einen Beitrag der STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH ermöglicht.

Koninklijke / Shell Laboratorium, Amsterdam
Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

²⁾ W. V. E. DOERING & L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 3203 (1954); M. J. S. DEWAR, C. R. GANELLIN & R. PETTIT, J. chem. Soc. 1958, 55; D. BRYCE-SMITH & N. A. PERKINS, Chemistry & Ind. 1959, 1022.

³⁾ Eine ähnliche Disproportionierung wurde von R. PETTIT, Chemistry & Ind. 1956, 1306, bei der Neutralisierung des Perinaphtindenyl-Kations beobachtet.

59. Recherches sur la formation et la transformation des esters XIX¹⁾

Sur la phosphorylation des groupements ester carboxylique

par Emile Cherbuliez, H. Probst et J. Rabinowitz

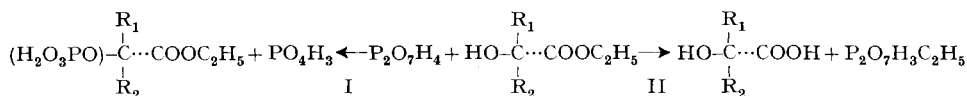
(15 VIII 59)

L'acide polyphosphorique est un très bon agent phosphorylant des fonctions alcool. Toutefois, l'action des acides polyphosphoriques sur des acides-alcools conduit non à la formation de groupements ester phosphorique mais surtout à celle d'esters carboxyliques intermoléculaires. Une phosphorylation des groupes OH n'intervient

¹⁾ XVIII: Helv. 42, 2277 (1959).

dans une proportion importante que lorsqu'on remplace les hydroxyacides par des dérivés dans lesquels la fonction acide est transformée en un groupement non ionisable (ester, amide, nitrile).

Or, dans toute une série de cas nous avons constaté que, dans la réaction entre acide polyphosphorique et esters de certains hydroxyacides, la phosphorylation prévue de la fonction alcool – réaction du type I – cédait le pas à l'acidolyse de la fonction ester carboxylique par l'acide polyphosphorique, avec production d'un acide monoalcoyl-polyphosphorique; c'est-à-dire qu'il se produisait une phosphorolyse d'un ester carboxylique, selon II:



La concurrence entre ces deux réactions I et II est évidemment fonction des vitesses relatives de l'alcoolyse des groupements anhydride d'acide de l'acide polyphosphorique (réaction I), et de l'acidolyse phosphorique d'un ester carboxylique

(réaction II). La vitesse d'alcoolyse des groupements $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ || \quad || \\ -\text{P}-\text{O}-\text{P}- \end{array}$ est fonction du degré de condensation de l'acide polyphosphorique, de la structure (ramifiée ou non) de ce dernier, et finalement du type de la fonction alcool. Les vitesses d'alcoolyse d'un acide polyphosphorique donné, par les propanol-1 et -2 sont à peu près dans le rapport 1,7:1; pour les alcools tertiaires simples, on ne peut déterminer des vitesses de réaction d'«alcoolyse» d'acides polyphosphoriques, puisque ces alcools sont déshydratés par le réactif en question. Dans les seuls cas où nous avons pu phosphoryler des alcools tertiaires (certains hydroxysters et hydroxynitriles), la durée de réaction a dû être portée à 20 h. env. (au lieu de 5 à 6 h), et malgré cela, les rendements n'ont pas dépassé 20%. On peut donc admettre une vitesse d'alcoolyse par les alcools tertiaires, encore nettement inférieure à celle qui caractérise les alcools secondaires. Par conséquent, il n'y a rien d'étonnant à voir l'acidolyse d'ester (réaction II) l'emporter sur l'alcoolyse d'anhydride d'acide (réaction I), p. ex. dans le cas du citrate d'éthyle. Mais ce qui est inattendu, c'est le degré élevé de cette phosphorolyse d'ester carboxylique, qui ici l'emporte tout à fait sur la phosphorylation. En effet, l'acidolyse d'une fonction ester carboxylique par l'acide phosphorique, dans le cas p. ex. de l'acétate d'éthyle, est lente; si dans le cas du citrate d'éthyle – à même température et même durée – l'acidolyse est beaucoup plus importante, c'est que la vitesse d'acidolyse d'une fonction carboxyle doit être nettement influencée par certains autres groupements fonctionnels qui peuvent être présents dans la molécule, et notamment par d'autres fonctions carboxyles.

L'étude de la phosphorolyse d'esters carboxyliques de divers types a confirmé ces vues.

Mode opératoire général. Sauf indications contraires, 0,1 mole d'ester et 0,1 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité d'acide polyphosphorique équivalente par le nombre de ses groupements $-\text{PO}-\text{O}-\text{PO}-$) sont chauffées 17 h à 100°. Après refroidissement, on reprend la masse par de l'eau, extrait cette solution par de l'éther (qui élimine notamment l'ester n'ayant pas réagi), neutralise la phase aqueuse par CO_3Ba puis, jusqu'au virage de la phénolphtaléine, par

Ba(OH)_2 , sépare les phosphate et polyphosphates de baryum et évapore le filtrat sous vide. Ce résidu de sels barytiques, d'acides alcoylphosphoriques et polyphosphoriques est traité de manière appropriée, indiquée dans chaque cas.

I. Esters d'hydroxyacides

Les esters éthyliques des acides lactique²⁾ et γ -hydroxybutyrique³⁾ se laissent phosphoryler sans formation appréciable d'acide éthylphosphorique. Il en est de même du salicylate de méthyle (pas d'acide méthylphosphorique formé en quantité appréciable). La fonction OH ne semble donc pas avoir une influence marquée sur la phosphorylation des esters carboxyliques.

II. Esters de céto-acides

Traités par l'acide polyphosphorique, les esters d'acides α -cétoniques (acides pyruvique, α -cétobutyrique, α -cétovallérique et α -cétosovalérique) ne subissent pas de phosphorylation appréciable de leur fonction ester dans des conditions de température et de durée (4 à 5 h à 90–100°) dans lesquelles leurs formes énoliques sont phosphorylées avec des rendements de 20 à 40%⁴⁾. Il n'y a donc pas interaction marquée entre fonction alcoylcarbonyle et carbonyle en α .

Il n'en est pas de même avec un carbonyle en β par rapport à la fonction ester carboxylique, comme nous l'avons constaté avec les esters éthyliques des acides acétylacétique et oxalylacétique. Dans les deux cas, une phosphorylation très marquée se produit; l'acétylacétate d'éthyle fournit un mélange de dérivés phosphorylés contenant 90% d'éthylphosphate contre 10% de produits de phosphorylation (ester phospho-énol-acétylacétique et/ou phospho-énol-acétone) caractérisés par la labilité prévisible de la fonction ester phosphorique (ces derniers produits n'ont pas encore été examinés de plus près). L'ester oxalylacétique subit la phosphorylation (avec formation d'acide éthylphosphorique) à un degré un peu moindre, mais là encore au moins 70% du P retrouvé en liaison ester phosphorique est représenté par l'acide éthylphosphorique.

Le cas des composés cétoniques (ou alcooliques) portant 2 fonctions ester carboxylique est d'ailleurs plus compliqué; car, si d'une part ces fonctions favoriseraient l'énolisation, donc à priori la phosphorylation, d'autre part – selon la position respective de ces deux groupements ester carboxylique dans la molécule – c'est l'acidolyse de ces fonctions par l'acide polyphosphorique qui devient favorisée jusqu'à pouvoir être prépondérante, comme nous allons le voir plus loin.

a) 11 g d'acétylacétate d'éthyle et 18 g d'acide polyphosphorique ($n = 3$ env.) sont chauffés 5 h à 90°. Il se produit un fort dégagement gazeux (CO_2), qui continue même si on baisse la température. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau et neutralise par BaCO_3 et Ba(OH)_2 jusqu'au pH de neutralité de la phénolphthaleïne. On filtre et concentre le filtrat sous vide. On y précipite les sels barytiques des esters phosphoriques par addition de 2 à 3 vol. d'alcool. On obtient 11,2 g de produit exempt de P minéral, et qui contient 11,7% de P ester. Pour $\text{C}_2\text{H}_5\text{OPO}_3\text{Ba}$, on calcule 11,8% de P, pour $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OPO}_3\text{Ba})-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ 9,0%, et pour $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OPO}_3\text{Ba})-\text{CH}_3$ 11,3%. Si la teneur en P ne permet guère une différenciation des diverses possibilités, l'hydrolyse en milieu chlorhydrique 1N montre la présence d'env. 13% de P sous forme d'un ester labile, à côté d'une part prépondérante qui présente la vitesse d'hydrolyse

²⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1461 (1956).

³⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST, J. RABINOWITZ & S. SANDRIN, *Helv.* 41, 1163 (1958).

⁴⁾ Phosphorylation de ces céto-esters: pyruvate de méthyle, voir²⁾; α -cétobutyrate, α -cétovallérate et α -cétosovalérate d'éthyle; voir un prochain mémoire.

de l'acide éthylphosphorique (cette hydrolyse a été effectuée en solution 0,1 M en ester et à 100°: 13% du P sont hydrolysés au bout de 3 h, et après ce laps de temps l'hydrolyse se poursuit selon une cinétique du premier ordre avec un temps de demi-hydrolyse de 45 h qui est celui de l'acide éthylphosphorique). L'ester phosphorique labile possède une double liaison: si on traite le mélange des sels barytiques par un excès de permanganate en milieu nitrique à chaud pendant quelques minutes, 13% du P sont libérés comme acide phosphorique. (0,1091 g de produit + 8 ml de permanganate à 1% sont chauffés dans NO_3H dilué pendant quelques minutes. On détruit l'excès de permanganate par de l'acide tartrique et précipite l'acide phosphorique libéré, sous forme de phosphomolybdate d'ammonium, que l'on dose normalement. On trouve que 13% du P total ont été libérés: 3,38 ml NaOH 0,5 N, au lieu des 21,3 ml pour le P total contenu dans cette prise. L'acide éthylphosphorique n'est absolument pas attaqué dans ces conditions.) Un ester phosphorique de l'énol soit de l'ester acétylacétique, soit de l'acétone (ce dernier fourni par acidolyse et décarboxylation du dérivé acétylacétique), serait caractérisé à la fois par la labilité de la fonction ester phosphorique et par l'oxydabilité au permanganate. Les données analytiques (P 11,7%, Ba 50,0% et P.M. 277) parlent en faveur d'un mélange d'env. $\frac{9}{10}$ d'acide éthylphosphorique et de $\frac{1}{10}$ d'acide acétone-énolphosphorique.

b) 6 g d'oxalylacétate d'éthyle et 6 g d'acide polyphosphorique ($n = 3$ env.) sont chauffés 17 h à 100°. On isole ici les esters phosphoriques de la même façon que précédemment. On obtient 2,6 g de produit, ce qui correspond à un rendement de 33% en produits phosphorylés (P 12,4%, Ba 40,0%). On constate ici également qu'il s'agit d'un mélange d'éthylphosphate de Ba et d'un énylphosphate de Ba dans des proportions de 3:1 env. (après hydrolyse de 30 min en milieu HCl 1 N, 20% du P sont hydrolysés).

III. Esters éthyliques d'acides mono- et di-carboxyliques

Le produit brut des sels barytiques est ici un mélange de dérivés d'acides alcoylphosphoriques et alcoyl (ou dialcoyl)-polyphosphoriques. Par traitement alcalin, les liaisons $-\text{PO}-\text{O}-\text{PO}-$ des groupements polyphosphoriques peuvent être hydrolysées grâce à l'action catalysatrice de l'ion Ba^{++} , et on l'obtient alors exclusivement des sels de dérivés orthophosphoriques.


Tableau I. Acidolyse d'esters monocarboxyliques par l'acide polyphosphorique (100°, 17 h)

Ester	Acide polyphosphorique ($n = 3$ à 4 env.) calculé en moles acide pyrophosphorique par mole d'ester	Rdt*, calculé en ac. éthylphosphorique %	Remarques
HCOOC_2H_5 formiate d'éthyle	1	24,2	Dégagement gazeux au cours de la réaction
$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ acétate d'éthyle	1	5,2	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ propionate d'éthyle	1	6,2	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ butyrate d'éthyle	1 0,5	3,5 2,8	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ valériante d'éthyle	1	4,9	
* Rapporté à 1 mole d'acide éthylphosphorique par mole d'ester = 100%.			

a) *Esters d'acides monocarboxyliques* (voir tableau I). A l'exception du cas du formiate d'éthyle, la phosphorolyse des esters monocarboxyliques est très lente; dans la limite de précision de nos essais, la vitesse varie peu en fonction de la longueur de la chaîne carbonique (jusqu'à C_5 dans nos essais).

Dans l'hypothèse d'une réaction à allure bimoléculaire où intervient une molécule d'acide et une de l'ester, la vitesse d'acidolyse doit être maximum pour le rapport moléculaire 1:1; un excès d'un des composants doit se traduire par une diminution

Tableau II. *Acidolyse d'esters d'acides dicarboxyliques par l'acide polyphosphorique*
(100°, 17 h)

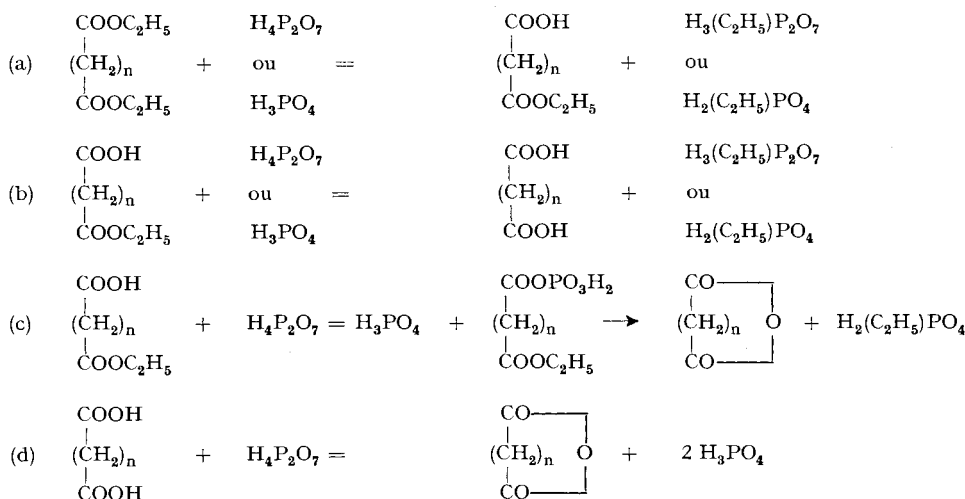
Ester	Ac. polyphosphorique ($n \approx 3$ env.) calculé en moles d'ac. pyrophospho- rique par mole d'ester [H_3PO_4 , moles par mole d'ester]	Rdt*, calculé en ac. éthyl- phospho- rique %	Remarques
$H_5C_2OOC-COOC_2H_5$ oxalate d'éthyle	1	2,1	
$H_5C_2OOC-CH_2-COOC_2H_5$ malonate d'éthyle	1 [1 H_3PO_4]	6,7 2,8	
$H_5C_2OOC-(CH_2)_2-COOC_2H_5$ succinate d'éthyle	1 [2 H_3PO_4]	59 14	On isole de la solution éthérée un mélange d'ac. et d'anhydride succini- ques
$CH-COOC_2H_5$ $CH-COOC_2H_5$ maléate d'éthyle	1 [2 H_3PO_4]	82 12,1	
$CH-COOC_2H_5$ $H_5C_2OOC-CH$ fumarate d'éthyle	1	14	
 $COOC_2H_5$ phtalate d'éthyle	1 [2 H_3PO_4]	67 9	On isole directement du mélange réactionnel de l'anhydride phtalique pur, et une 2 ^e partie de la solution éthérée
$H_5C_2OOC-(CH_2)_3-COOC_2H_5$ glutarate d'éthyle	1	22	
$H_5C_2OOC-(CH_2)_4-COOC_2H_5$ adipate d'éthyle	1	11,2	
$H_5C_2OOC-(CH_2)_6-COOC_2H_5$ subérate d'éthyle	1	8,7	
$H_5C_2OOC-(CH_2)_8-COOC_2H_5$ sébaçate d'éthyle	1	4,5	
* Rapporté à 1 mole d'acide éthylphosphorique par mole d'ester = 100%			

de vitesse, ce que nous avons observé dans l'unique cas (ester butyrique) où la proportion acide: ester a varié.

La réaction du formiate d'éthyle constitue un cas particulier; on retrouve chez ce composé la facilité avec laquelle l'acide formique et ses dérivés se décomposent avec dégagement d'oxyde de carbone.

La lenteur de la phosphorolyse des esters d'acides monocarboxyliques se retrouve dans le cas d'esters d'acides-alcools (voir plus haut sous I); on peut donc conclure à l'absence d'un effet activateur, quant à l'acidolyse d'esters, qui résulterait de la présence d'une fonction hydroxyle et qui générerait la phosphorylation.

b) *Esters d'acides dicarboxyliques* (voir tableau II). Ici, le tableau est très différent. La vitesse de phosphorolyse varie considérablement d'un corps à l'autre. Il y a un



parallélisme frappant entre le degré de phosphorolyse atteint dans des conditions expérimentales données, et la facilité de formation d'anhydrides intramoléculaires (où le maximum se situe aux dioïques-1,4 pour diminuer très rapidement des deux côtés). De toute la série des acides dicarboxyliques étudiés, les esters des dioïques-1,4 subissent l'acidolyse de beaucoup la plus marquée. Parmi les 2 isomères du butène-2-dioïque-1,4, seule la forme susceptible de donner un anhydride intramoléculaire, à savoir l'acide maléique, subit une phosphorolyse qui est même maximum. Or, du fait de la double liaison, la molécule possède une rigidité de forme qui favorise tout particulièrement une cyclisation intramoléculaire. Dans le cas des esters dioïques 1,4, on constate en outre une très forte diminution de la phosphorolyse lorsqu'on remplace l'acide polyphosphorique par de l'acide orthophosphorique (maléate, succinate et phthalate d'éthyle). Pour l'ester malonique, le degré de phosphorolyse est à peu près identique pour l'acide ortho- et pour l'acide poly-phosphorique, si l'on tient compte de ce que pour les fonctions fortement acides, 2 PO_4H_3 sont l'équivalent de 1 $\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_4$; or, avec 1 PO_4H_3 à la place de 1 $\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_4$ (soit la moitié des fonctions acides fortes), le degré de phosphorolyse tombe de 6,7% à 2,8%, c'est-à-dire à peu près à la moitié.

Là où l'acidolyse provoquée par l'acide polyphosphorique est très marquée, on isole facilement une certaine quantité de l'anhydride correspondant, ce qui n'est pas

le cas lors de l'emploi de l'acide orthophosphorique. Dans le cas du phtalate d'éthyle, on obtient même une molécule d'anhydride pour deux molécules d'acide éthylphosphorique. La différence entre les acides respectivement ortho- et poly-phosphoriques est donc considérable, mais nous n'avons pas encore assez de données pour pouvoir choisir entre les divers mécanismes possibles, dont certains sont indiqués dans le schéma de la p. 463 (a et b: réactions possibles pour l'acide orthophosphorique comme pour l'acide polyphosphorique; c et d: possibilités de réaction limitées à l'acide polyphosphorique).

IV. Conclusions

Les constatations exposées plus haut expliquent l'échec complet d'une phosphorylation directe du citrate d'éthyle par l'acide polyphosphorique¹⁾. Quant aux esters d'hydroxyacides en général, la concurrence entre phosphorylation du groupe -OH et phosphorolyse du groupe -COOR fait qu'il faudra rechercher dans chaque cas, et surtout pour les acides polycarboxyliques, les conditions de durée et de température assurant un optimum de phosphorylation avec un minimum d'acidolyse (qui produit de l'acide alcoylphosphorique dont la séparation du produit recherché est toujours désagréable). Pour les esters de mono-hydroxy-dioïques-1, 4, l'acide polyphosphorique n'est pas utilisable comme agent phosphorylant.

SUMMARY

The acidolysis of carboxylic esters by polyphosphoric acid is studied. Carboxylic esters heated 17 h at 100° with pyrophosphoric acid (or the corresponding amount of polyphosphoric acid) undergo very moderate acidolysis except in the case of dicarboxylic acids which yield easily intramolecular anhydrides (phthalic acid, succinic acid and maleic acid); in these cases the acidolysis is very high.

Laboratoires de chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

60. Recherches sur la formation et la transformation des esters XX¹⁾

Formation d'esters phosphoriques cycliques par l'action de l'acide polyphosphorique sur les glycols

par **Emile Cherbuliez, H. Probst** et **J. Rabinowitz**

(15 VIII 59)

Dans un précédent mémoire²⁾, nous avons décrit quelques méthodes de synthèse d'esters phosphoriques cycliques (pentagonaux, hexagonaux et heptagonaux) et avons étudié la vitesse d'hydrolyse de ces esters. Ici, nous compléterons ces données en montrant comment il est possible d'obtenir des esters phosphoriques cycliques – quoique avec des rendements faibles sauf dans le cas du triméthylèneglycol – à côté

¹⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* **43**, 458 (1960).

²⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 1377 (1959).