

267. Note sur les réactions d'échange de restes alcoyle chez des monoesters orthophosphoriques et benzènephosphonique¹⁾

par **E. Cherbuliez, Br. Baehler, J. Marszalek, G. Weber et J. Rabinowitz**

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

En hommage au prof. W. FEITKNECHT à l'occasion de son 70^e anniversaire

(12 XI 69)

Summary. Experimental data obtained from the study of the behaviour of monoalkyl phosphates ROP(O)(OH)O^- or monoalkyl phosphonates $\text{C}_6\text{H}_5\text{P(O)(OR)O}^-$ in aquo-alcoholic ($\text{H}_2\text{O} + \text{R}'\text{OH}$) solutions suggest: (1) in the case of monoalkyl phosphonates the exchange of R and R' must proceed by a direct alcoholysis; (2) in the case of monoalkyl phosphates, where the scission of the ester at about pH 4,5 proceeds *via* the intermediate formation of metaphosphate ion PO_3^{3-} , $\text{R}'\text{OPO}_3\text{H}^-$ can also be formed by the addition of $\text{R}'\text{OH}$ to PO_3^{3-} (competitive to the addition of water) besides direct alcoholysis of ROPO_3H^- .

Dans les réactions de scission des esters, on peut distinguer notamment l'hydrolyse, l'alcoolyse, l'acidolyse et l'halolyse. Pour vérifier si l'alcoolyse existe comme type de réaction autonome à côté de l'hydrolyse, même en solution aqueuse, nous avons étudié le comportement de monoesters éthyliques ou méthyles des acides orthophosphorique et benzènephosphonique en milieu aquo-alcoolique. La présente note résume les principaux résultats obtenus.

Le choix de ces esters a été dicté par les considérations suivantes. Les acides du phosphore pentavalent et tétracoordiné – dont les esters utilisés dérivent – sont caractérisés par la très grande lenteur de leur estérification directe avec un alcool primaire simple tel que le méthanol ou l'éthanol (v. p. ex. [2]). En milieu voisin de la neutralité, l'estérification de l'acide orthophosphorique par le méthanol dans les conditions générales de nos expériences ($\text{pH} \sim 4,5$, chauffe de 120 h à 100° en tube scellé) est pratiquement nulle (v. tableau, essai 7).

À ce pH, les monoesters phosphoriques, sous leur forme mono-ionisée ROPO(OH)O^- présentent un maximum de labilité en solution aqueuse. Le mécanisme de scission le plus généralement admis comporte la formation de l'ion métaphosphate PO_3^{3-} comme produit intermédiaire, qui est transformé en ion dihydrogénophosphate par réaction avec H_2O . En présence d'alcool $\text{R}'\text{OH}$, il y aurait compétition entre réaction d'addition de $\text{R}'\text{OH}$ et réaction d'addition d'eau à l'ion métaphosphate et l'on devrait obtenir des quantités croissantes de monoester $\text{R}'\text{OPO(OH)O}^-$ lorsqu'on augmente la concentration molaire de $\text{R}'\text{OH}$.

Si donc un monoester p. ex. méthyle, chauffé en solution aquo-éthanolique à $\text{pH} \sim 9,5$ est transformé d'une manière appréciable en ester éthylique, ce dernier doit sa formation non pas à une succession d'hydrolyse de l'ester éthylique suivie d'une estérification de l'acide par le méthanol aqueux (cf. tableau, essai 2), mais à une addition de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à l'ion métaphosphate intermédiaire et/ou une alcoolyse directe.

¹⁾ Cette note constitue la LXXXIV^e communication sur la formation et la transformation des esters; LXXXIII^e communication, v. [1].

Réactions effectuées à 100°, en tube scellé, à pH ~ 4,5

Essai n°	Subst. mises en œuvre	Vol. total	Durée de chauffe	Résultat	Méthodes analytiques
1	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,78 g	$+\text{H}_2\text{O}$ 25 ml	$+\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 25 ml	50 ml 118 h estérif. 1,3% au max.	titrage; chrom. pap. (qualitatif)
2	$\text{NaHPO}_4 \text{CH}_3$ 0,87 g	$+\text{H}_2\text{O}$ 25 ml	$+\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 25 ml	50 ml 116 h hydrolyse: 39%	titrage; chrom. pap.
3	$\text{NH}_4\text{HPO}_4 \text{C}_2\text{H}_5$ 0,715 g	$+\text{H}_2\text{O}$ 40 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 10 ml	50 ml 119 h ester éthylique: présent	titrage; chrom. pap.
4	$\text{NH}_4\text{HPO}_4 \text{C}_2\text{H}_5$ 0,585 g	rapp. mol. 9:1 $+\text{H}_2\text{O}$ 22 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 16 ml	38 ml ^{a)} 114 h hydrolyse: 37%	titrage; chrom. pap.
5	$\text{NH}_4\text{HPO}_4 \text{C}_2\text{H}_5$ 0,715 g	rapp. mol. 3:1 $+\text{H}_2\text{O}$ 15,5 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 34,5 ml	50 ml 119 h hydrolyse: 11%	titrage; chrom. pap.
6	$\text{NH}_4\text{HPO}_4 \text{C}_2\text{H}_5$ 0,715 g	rapp. mol. 11:1 $+\text{CH}_3\text{OH}$ 50 ml	50 ml 117 h hydrolyse: < 1,7%	est. méth./est. éth.: ~1:5	
7	$[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]\text{H}_2\text{PO}_4$ ^{b)} + $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_3)_3$ ^{c)} ~1,06 g	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 50 ml	50 ml 120 h est. méth./est. éth.: ~1:6 traces de monoester (?)	titrage; chrom. pap.	
8	$\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3 \text{NaC}_2\text{H}_5$ 12,5 mg	$+\text{H}_2\text{O}$ 0,480 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 0,120 ml	0,60 ml 115 h est. méth./est. éth.: ~1:2,8	comptage des esters
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3 \text{NaC}_2\text{H}_5$ 12,5 mg	rapp. mol. 9:1 $+\text{H}_2\text{O}$ 0,345 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 0,255 ml	0,60 ml 115 h est. méth./est. éth.: ~1:4	comptage des esters
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3 \text{NaC}_2\text{H}_5$ 12,5 mg	rapp. mol. 3:1 $+\text{H}_2\text{O}$ 0,185 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 0,415 ml	0,60 ml 115 h est. méth./est. éth.: ~1:0,7; ~1:0,5	comptage des esters
11	$\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3 \text{NaC}_2\text{H}_5$ 12,5 mg	rapp. mol. 1:1 $+\text{H}_2\text{O}$ 0,080 ml	$+\text{CH}_3\text{OH}$ 0,520 ml	0,60 ml 115 h est. méth./est. éth.: très grand	comptage des esters

^{a)} Concentration en dérivé phosphorique identique à celle dans les essai 1-3 et 5-7. ^{b)} Sel choisi en raison de sa solubilité dans le méthanol.

^{c)} Pour obtenir un pH d'environ 4,5.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau. Malgré la marge d'erreur assez grande, on constate avec certitude un échange de radicaux éthyle et méthyle, resp. entre un ester méthylique et l'éthanol, et entre un ester éthylique et le méthanol.

Si on analyse p. ex. les résultats fournis par le système $\text{NH}_4\text{HPO}_4(\text{C}_2\text{H}_5)/\text{eau} + \text{CH}_3\text{OH}$ (essais 3 à 6) on constate un échange de radicaux dans l'ester qui subsiste à la fin de la réaction, qui varie entre 5 et 20%. Or, le sel triéthylammonium primaire de l'acide phosphorique, chauffé en solution méthanolique amenée au pH d'environ 4,5 par addition d'une petite quantité de triéthylamine, ne fournit guère de monoester dans les conditions expérimentales générales de nos essais (essai 7). Le monoester méthylique apparu dans les essais 3 à 6 ne saurait donc résulter d'une hydrolyse du monoester éthylique produisant PO_4H_3 qui, dans le milieu aquo-méthanolique et à un pH pas très éloigné de 4,5, aurait été estérifié par le méthanol présent. Ce sont donc les mécanismes mentionnés plus haut (formation intermédiaire de l'ion PO_3^- ; alcoolysse directe de $\text{ROPO}(\text{OH})\text{O}^-$) qui interviennent, probablement les deux, en milieu aquo-alcoolique. - Les conclusions qu'on peut tirer de nos essais sur les esters phosphoniques sont plus nettes.

Dans le cas de l'acide monoéthyl-benzènephosphonique, nous avons fait réagir son sel sodique avec du méthanol marqué au ^{14}C , additionné de quantités variables d'eau. La radio-activité de la fraction ester isolée à la fin de la réaction, a fourni la possibilité de calculer le taux d'échange. Ayant travaillé avec de très petites quantités, nous n'avons pas déterminé ici le degré d'hydrolyse intervenue dans le milieu aquo-méthanolique. Nous estimons toutefois que les résultats montrent nettement qu'il y a échange et que l'alcoolysse existe ici comme telle, comme réaction autonome, même lors de la réaction d'un ester avec un milieu aquo-alcoolique. En effet, chez les mono-esters phosphoniques, la forme ionisée $\text{RO}-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{O})\text{O}^-$ qui prédomine au pH de nos essais, est relativement stable en milieu aqueux, et l'on ne saurait admettre ici la formation intermédiaire de $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_2$ (analogue au métaphosphate) qui réagirait resp. avec H_2O et l'alcool.

Données expérimentales.

1. *Essais avec les dérivés phosphoriques* (essais 1 à 7). - 1.1 *Essai 1*. Après refroidissement de la solution (composition : v. tableau), celle-ci est évaporée à sec sous vide. La solution du résidu dans env. 50 ml d'eau est additionnée de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ en excès, filtrée, amenée à pH 8 par SO_4H_2 dil., clarifiée par centrifugation et évaporée. Dans le résidu, on dose le P total et le P minéral; la différence donne le P présent comme ester phosphorique. L'identification de cet ester est faite par chromatographie descendante sur papier WHATMAN n° 3, en comparaison avec une solution de $\text{BaPO}_4\text{C}_2\text{H}_5$; solvant: *n*-propanol- NH_3 conc.- H_2O 6:3:1 (vol.), durée 14 h; révélation au molybdate d'ammonium en milieu perchlorique chlorhydrique à la lumière, selon le procédé classique.

1.2. *Essais 2 à 7*. - *Essai 2* (sel sodique): Après refroidissement de la solution et dosage du P minéral, celle-ci est débarrassée du P minéral comme dans l'essai 1, amenée à pH 8 par BrH dilué et additionnée de 2 vol. d'éthanol absolu. Dans le précipité des sels barytiques, repris dans de l'eau, le Ba^{2+} est remplacé par NH_4^+ au moyen de sulfate d'ammonium. Après centrifugation la solution est évaporée, et le résidu, chromatographié comme sous 1.1, parallèlement avec des solutions à 1% resp. de $(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4\text{CH}_3$ et de $(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4\text{C}_2\text{H}_5$ (prisces de 5 μl).

Essais 3 et 4: Après dosage du P minéral on évapore à sec, reprend le résidu dans 50 ml d'eau, ajoute de la baryte en excès, évapore à sec sous vide jusqu'à disparition de l'odeur de l'ammoniac, reprend dans 30 ml d'eau, filtre, amène au pH 8 par BrH dil. et précipite par 2 vol. d'éthanol absolu. Pour estimer la proportion d'ester méthylique et éthylique resp., on procède par chromatographie (comme décrit plus haut) avec comparaison avec des solutions de référence obtenues par le mélange de solutions standard de $\text{NaHPO}_4\text{CH}_3$ 1% et de $\text{NaHPO}_4\text{C}_2\text{H}_5$ 1%, mélanges contenant 1%

d'esters phosphoriques avec resp. 4%, 6%, 8% et 12% d'ester méthylique sur le total des esters; on compare l'intensité des taches de la solution à examiner, avec celle des taches des 4 solutions de référence.

Essai 5: Après isolement des sels barytiques comme précédemment, on remplace Ba^{2+} par K^+ et H^+ (résines d'échange) et compare en chromatographie comme plus haut, les taches de la solution à analyser avec celles de solutions de référence à 1% d'esters méthylique et éthylique au total et avec resp. une proportion de 15%, 20%, 25% et 30% de monoester méthylique.

Essai 6: Après évaporation et acidimétrie du résidu on procède à la chromatographie comparée avec des solutions de référence à 1% d'esters méthylique et éthylique au total, contenant 4%, 8%, 12% et 16% d'ester méthylique par rapport au total des esters.

Essai 7: Le phosphate primaire de triéthylamine, obtenu par évaporation d'une solution aqueuse d'acide orthophosphorique additionnée de la quantité calculée de triéthylamine, se présente sous forme d'une masse visqueuse contenant, d'après le titrage acidimétrique, env. 2% d'eau. Après refroidissement de la solution (préparée selon les indications du tableau), on l'évapore à sec sous vide, reprend dans de l'eau, ajoute de la baryte en excès, évapore au CRAIG jusqu'à disparition de l'odeur d'amine et reprend dans 50 ml d'eau. On amène à pH 8 par SO_4H_2 dil., centrifuge et concentre à 10 ml, qui sont analysés par titrage acidimétrique différentiel: moins de 1% d'ester phosphorique. A la chromatographie, la tache de l'éthylphosphate n'a pas été visible.

2. Essais avec le monoester éthylique de l'acide benzénephosphonique (essais 8-11) et du méthanol marqué au ^{14}C . Les essais de séparation des monoesters resp. méthylique et éthylique de cet acide phosphonique soit par chromatographie sur papier soit par chromatographie en phase vapeurs n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, nous avons eu recours à l'emploi de CH_3OH marqué au ^{14}C , mis en réaction en présence de quantités variables d'eau avec $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{NaC}_2\text{H}_5$; le degré d'échange de C_2H_5 contre $^{14}\text{CH}_3$ dans le mélange d'esters obtenu a été apprécié par détermination de la radioactivité de ce mélange, comparée à celle d'un échantillon de référence de $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{Na}^{14}\text{CH}_3$, préparé à partir de $^{14}\text{CH}_3\text{OH}$.

Préparation de $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_3\text{Na}^{14}\text{CH}_3$: 1,405 g (5 mmole) d'anhydride benzénephosphonique (préparé selon [3]) sont chauffés avec 800 μl de $^{14}\text{CH}_3\text{OH}$ (activité 2,0 $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$) pendant 24 h; on ajoute alors encore 1,405 g d'anhydride (au total 10 mmoles) et chauffe encore 12 h à 100°. Après refroidissement, la pâte est reprise dans 5 ml d'eau et neutralisée par BaCO_3 d'abord puis par de l'eau de baryte jusqu'à pH 8,4-8,5. On ajoute son volume de méthanol à la suspension et centrifuge. Le surnageant est décanté et évaporé à sec sous vide. Le sel barytique ainsi obtenu est transformé en solution aqueuse par addition de la quantité calculée de SO_4Na_2 en sel sodique qui est isolé de la solution filtrée à l'opacité, par évaporation sous vide. Après dessiccation sur P_2O_5 24 h à la température ordinaire et 12 h à 100°, on détermine l'activité par combustion et comptage du gaz carbonique recueilli: $4,0 \cdot 10^{-2} \text{ mCi}/\text{mmole}$.

Le méthanol marqué utilisé pour les essais 8-11 avait une activité de 0,11 mCi/mmole.

Préparation des échantillons pour le dosage de l'activité après combustion: les solutions refroidies après l'expérience ont été évaporées à sec sous vide sur P_2O_5 , et les résidus, séchés sous vide sur P_2O_5 pendant 24 h. Le résidu sec est additionné deux fois de méthanol ordinaire, deux fois d'eau, et une fois d'acétone, le solvant étant évaporé sous vide chaque fois avant l'addition suivante. Les dosages d'activité ont été faits sur des prises aliquotes.

Les auteurs remercient sincèrement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide accordée pour ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] JOSEPH RABINOWITZ, Helv. 52, 2663 (1969).
- [2] E.CHERBULIEZ, G.WEBER & J.RABINOWITZ, Helv. 46, 2465 (1963); E.CHERBULIEZ & J.P. LEBER, Helv. 35, 644 (1952).
- [3] E.CHERBULIEZ, BR.BAEHLER, F.HUNKELER & J.RABINOWITZ, Helv. 44, 1812 (1961); A. MICHAELIS & F.ROTHE, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 1748 (1892).