

151. Recherches sur la formation et la transformation des esters XVII¹⁾ Sur la formation d'esters phosphoriques cycliques et sur la vitesse d'hydrolyse de ces esters et des esters dialcylphosphoriques

par Emile Cherbuliez, H. Probst et J. Rabinowitz

Dédié à M. le Professeur P. KARRER à l'occasion de son 70^e anniversaire

(23 IV 59)

I. Introduction. – Les esters phosphoriques cycliques (ainsi que d'ailleurs les esters analogues phosphoreux et phosphoriques) ont fait l'objet de nombreux travaux, depuis qu'on a découvert leur rôle – démontré ou probable – dans des réactions de transposition de restes phosphoriques (p. ex. transposition réversible de l'acide α -glycérophosphorique en dérivé β^2), transposition de restes phosphoriques lors de l'hydrolyse de phospholipides³), etc.) ainsi que leurs propriétés intéressantes comme insecticides ou comme plastifiants.

Or, les esters phosphoriques cycliques ne sont pas toujours faciles à obtenir. Voilà pourquoi nous avons étudié la possibilité de les préparer à partir d'esters phosphoriques primaires ou directement de diols ou d'alcools halogénés, en développant des observations faites lors de phosphorylations de ces derniers à l'aide d'acide polyphosphorique.

Des esters phosphoreux et phosphoriques cycliques ont été préparés selon 4 procédés.

a) Phosphorylation directe de diols par PO_4H_3 à température élevée ou par l'anhydride phosphorique. A notre connaissance, seul le pyrocatechol a été transformé ainsi en ester cyclique (acide cyclophénylène-phosphorique) avec un bon rendement⁴).

b) Traitement d'un diol avec un polychlorure phosphorique. $\text{C}_6\text{H}_5\text{-POCl}_2^5$), $\text{CH}_3\text{-POCl}_2^7$), POCl_3^8)⁹), PCl_3^{11})¹²)¹³)¹⁴)¹⁵). On obtient ainsi facilement et avec de bons rendements des esters

¹⁾ XVI: Helv. **42**, 1154 (1959).

²⁾ O. BAILLY & J. GAUMÉ, Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 354 (1935).

³⁾ Par exemple: E. BAER & M. KATES, J. biol. Chemistry **175**, 79 (1948); *ibid.* **185**, 615 (1950).

⁴⁾ E. CHERBULIEZ, M. SCHWARZ & J. P. LEBER, Helv. **34**, 841 (1951).

⁵⁾ A. D. F. TOY, U. S. patent 2382622 du 14 août 1945.

⁶⁾ J. BADDILEY, J. G. BUCHANAN & L. SZABO, J. chem. Soc. **1954**, 3826.

⁷⁾ A. F. MCKAY, R. O. BRAUN & G. R. VAVASOUR, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5540 (1952).

⁸⁾ H. STETTER & K. H. STEINACKER, Chem. Ber. **85**, 451 (1952).

⁹⁾ D. M. BROWN & H. M. HIGSON, J. chem. Soc. **1957**, 2034.

¹⁰⁾ J. BADDILEY & E. M. THAIN, J. chem. Soc. **1953**, 903.

¹¹⁾ A. E. ARBUZOV, V. M. ZOROASTROVA & N. J. RIZPOLOZHENSKII, Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Classe Sci. chim. **1948**, 208.

¹²⁾ H. J. LUCAS, F. W. MITCHELL, JR. & C. N. SCULLY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5491 (1950).

¹³⁾ A. E. ARBUZOV & F. G. VALITOVA, Trans. Kirov Inst. chemical Tech. Kazan **8**, 12 (1940).

¹⁴⁾ P. A. ROSSIISKAYA & M. I. KABACHNIK, Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Classe Sci. chim. **1947**, 509.

¹⁵⁾ A. E. ARBUZOV & V. M. ZOROASTROVA, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk **1952**, 770, 779.

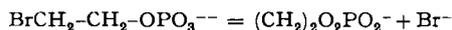
cycliques pentagonaux (p. ex. avec $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵), $\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-CH}_3$ ⁷⁾), pyrocatechol¹⁸) et hexagonaux ($\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ⁵⁾¹²⁾¹⁵), cyclohexanetriol symétrique⁸⁾), cyclohexanediol-1,3 *cis*⁹⁾), pantothéine¹⁰⁾, glucose⁶⁾).

Quant aux dérivés à cycles plus grands, seuls des chlorures d'esters phosphoreux ont été préparés ainsi, mais avec des rendements très faibles¹⁵) (avec PCl_3 et resp. $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, rendement 10%, et $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, rendement 5%).

c) Cyclisation d'un monoester phosphorique d'un diol ou d'un polyol, à l'aide d'anhydride trifluoroacétique⁹⁾¹⁶⁾¹⁷) ou de cyclohexyl-carbodiimide⁹⁾¹⁸) (esters cycliques pentagonaux obtenus avec des rendements plus ou moins bons à partir des acides β -glycérophosphorique¹⁶⁾¹⁸), adénosine-, cytidine- et uridine-phosphoriques¹⁷⁾; o-hydroxycyclohexyl-phosphorique *cis*⁹⁾, etc.).

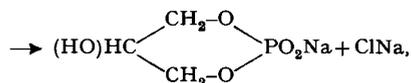
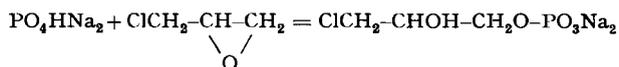
d) Cyclisation d'acides halogénoalcoyl-phosphoriques avec élimination de l'halogène sous forme d'ion:

cycle pentagonal¹⁹⁾:



à chaud en milieu aqueux à pH 7;

cycle hexagonal²⁰⁾:



le dérivé cyclique n'ayant toutefois pas été isolé.

D'une manière générale, sauf pour les esters cycliques dérivés du pyrocatechol, la préparation des esters cycliques phosphoriques exige des opérations multiples et se fait souvent avec des rendements modestes.

II. Obtention d'esters phosphoriques cycliques. – Nous avons pu obtenir divers esters phosphoriques cycliques, soit par cyclisation des monoesters phosphoriques d'alcools hydroxylés ou halogénés (procédé utile surtout pour la préparation d'esters pentagonaux et hexagonaux), soit par phosphorylation cyclisante directe d'alcools halogénés (rendement bon dans le cas de la formation d'un cycle hexagonal); en outre, nous avons constaté la formation d'esters cycliques, au cours du traitement des diols par l'acide polyphosphorique en vue de la préparation des acides hydroxyalcoyl-phosphoriques.

a) *Préparation des acides chloroalcoyl- et hydroxyalcoyl-phosphoriques.* Nous avons déjà décrit²¹⁾ la préparation des sels barytiques des acides chloro-2-éthylphosphorique et chloro-3-propylphosphorique (rendements respectivement de 75% et 50%) par traitement des alcools halogénés correspondants par l'acide polyphosphorique. Quant à la phosphorylation du chloro-4-

¹⁶⁾ T. UKITA, N. A. BATES & H. E. CARTER, *J. biol. Chemistry* **216**, 867 (1955).

¹⁷⁾ D. M. BROWN, D. I. MAGRATH & A. R. TODD, *J. chem. Soc.* **1952**, 2708.

¹⁸⁾ D. M. BROWN, G. E. HALL & H. M. HIGSON, *J. chem. Soc.* **1958**, 1360.

¹⁹⁾ J. KUMAMOTO, J. COX & F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4858 (1956).

²⁰⁾ O. BAILLY, *Bull. Soc. chim. France* [4] **29**, 274 (1921).

²¹⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* **41**, 1693 (1958).

butanol-1 par l'acide polyphosphorique, elle ne conduit au but – et encore avec de mauvais rendements – qu'à la condition d'être exécutée à basse température, vu la facilité avec laquelle cet alcool chloré est cyclisé en tétrahydro-furanne.

Chloro-4-butyl-1-phosphate de baryum. 10,8 g de chloro-4-butanol-1 (chlorhydrine du tétraméthylèneglycol) et 20 g d'acide polyphosphorique (degré de condensation $n = 3$ environ) sont chauffés à 50° pendant 40 h environ. On reprend le mélange réactionnel par de l'eau, neutralise par BaCO_3 et Ba(OH)_2 jusqu'à virage de la phénolphtaléine, filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ba précipités, concentre le filtrat sous vide et précipite le chloro-4-butyl-1-phosphate de Ba par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. On obtient 5,7 g de produit, soit un rendement de 18%.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_4\text{ClPBa}$	Calculé Cl 10,9	P 9,6	Ba 42,5%	P.M. 323,8
	Trouvé „ 10,6	„ 9,5	„ 40,5%	„ 332 ²²⁾

Hydroxyalcoyl-phosphates de baryum. L'obtention des sels barytiques des acides hydroxy-2-éthylphosphorique et hydroxy-3-propylphosphorique par hydrolyse alcaline des acides chlorés correspondants (seule la fonction halogénée est alors attaquée) a déjà été décrite²¹⁾.

L'hydroxy-4-butyl-1-phosphate de Ba a été préparé de manière analogue:

Le chloro-4-butylphosphate de baryum est dissous dans de l'eau, on ajoute de la baryte jusqu'à saturation, et chauffe 3–4 h à reflux. On traite ensuite la solution par CO_2 jusqu'au virage de la phénolphtaléine (précipitation de BaCO_3), filtre, concentre le filtrat sous vide et précipite le sel dibarytique de l'acide hydroxy-4-butyl-1-phosphorique par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. Le rendement est presque quantitatif.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_5\text{PBa}$	Calculé P 10,2	Ba 45,0%	P.M. 305,3
	Trouvé „ 10,3	„ 44,5%	„ 310 ²²⁾

Si l'on désire obtenir l'acide hydroxy-4-butyl-1-phosphorique il n'est naturellement pas nécessaire d'isoler le chloro-4-butyl-1-phosphate de baryum intermédiaire.

Nous avons aussi préparé ce même sel en utilisant le procédé de phosphorylation directe des glycols, que nous avons déjà décrit²³⁾:

90 g de tétraméthylèneglycol (1 mole) et 90 g d'acide polyphosphorique (degré de condensation $n = 3$ environ) sont chauffés 5 h à 110°. Le mélange refroidi est repris par de l'eau, cette solution est neutralisée par BaCO_3 d'abord et par Ba(OH)_2 ensuite jusqu'au virage de la phénolphtaléine. On filtre, concentre le filtrat sous vide et précipite l'hydroxy-4-butyl-1-phosphate de Ba par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. Rendement 38 g (12,5%; il se forme en même temps passablement de tétrahydro-furanne).

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_5\text{PBa}$	Calculé P 10,2	Ba 45,0%	P.M. 305,8
	Trouvé „ 10,1	„ 45,5%	„ 308 ²²⁾

Acides hydroxyalcoyl- et chloroalcoyl-phosphoriques R-OPO₃H₂

R	P.M. calculé	P.M. ²²⁾ trouvé	P _{calc} %	P _{tr} %	Cl _{calc} %	Cl _{tr} %
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$	143	143	21,8	21,7	—	—
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	170	172	18,2	18,0	—	—
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	188,5	187	16,4	16,6	18,8	18,1

²²⁾ Déterminé par titrage entre les virages respectifs du méthylorange et de la phénolphtaléine.

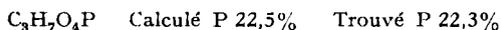
²³⁾ E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 595 (1959).

Acides chloroalcoyl- ou hydroxyalcoyl-phosphoriques libres. On dissout les sels barytiques correspondants dans de l'eau, précipite les ions Ba^{++} par la quantité nécessaire d'acide sulfurique, évapore les solutions limpides sous vide à la température ordinaire et sèche le résidu sous le vide de la pompe à huile (en chauffant si nécessaire). Les monoesters phosphoriques libres ainsi obtenus avec un rendement presque quantitatif sont visqueux à la température ordinaire. Analyses: voir tableau (p. 1379).

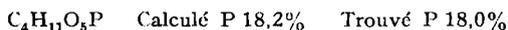
b) *Acide éthylène-1,2-phosphorique* par cyclisation thermique de l'acide hydroxy-2-éthylphosphorique.

On chauffe l'acide hydroxy-2-éthylphosphorique sous un vide de 0,5 à 1 Torr pendant 150 h à 50° d'abord, pour terminer à 80°. Le produit perd lentement de l'eau pour donner l'ester cyclique (disparition progressive de la 2ème acidité - titrable entre les virages du méthylorange et de la phénolphaléine). Au bout de ce laps de temps, la cyclisation se fait jusqu'à concurrence de 42,5%: 0,2242 g de produit dissous dans H_2O et titré avec NaOH 0,5-n. consomme 3,3 ml jusqu'au virage du méthylorange, puis encore 1,9 ml jusqu'au virage de la phénolphaléine. Si on chauffe cette prise 2 h à reflux dans NaOH n., la consommation entre méthylorange et phénolphaléine remonte à 3,3 ml par suite de l'hydrolyse de l'ester cyclique en ester primaire (acide hydroxyéthylphosphorique). Le P. M. calculé par rapport à la 1ère acidité est de 136, ce P. M. est intermédiaire entre celui de l'ester cyclique (124) et celui de l'ester primaire (142); le dosage du P après désagrégation d'une prise du produit, nous donne un résultat analogue. Lorsque la déshydratation a été conduite prudemment, une prise peut être neutralisée à la baryte sans apparition d'un précipité. Cela montre qu'il n'y a pas eu de réaction autre que la cyclisation partielle.

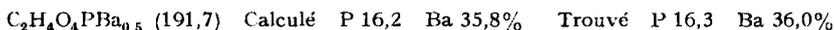
Une partie du mélange réactionnel (2 g) est estérifiée par du diazométhane. Le mélange des esters $HOCH_2CH_2OPO_3(CH_3)_2$ (P. M. 170) et $C_2H_4O_2PO_2CH_3$ (P. M. 138) distille entre 85 et 95°/1 Torr. La tête de distillat est riche en ester cyclique (56%; P 20,5%; P. M. apparent 152), alors que la queue a une teneur en P correspondant à l'ester non cyclique $HOCH_2CH_2OPO_3(CH_3)_2$. Par fractionnement répété on obtient, à côté de fractions intermédiaires, 20% d'éthylène-1,2-phosphate de méthyle, Eb. 85-86°/1 Torr.



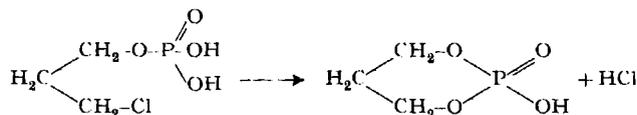
L'hydroxy-2-éthylphosphate diméthylque passe à 93-95°/1 Torr.



On peut encore isoler l'ester cyclique sous forme de son sel de Ba grâce au fait que les sels des esters phosphoriques secondaires (cycliques ou non) sont plus solubles que les sels des esters phosphoriques primaires. On procède donc comme suit: le mélange des 2 esters acides obtenus par la chauffe est dissous dans un peu d'eau et neutralisé à froid à la baryte jusqu'à pH 8,2 environ (neutralité de la phénolphaléine). On filtre, si nécessaire, et ajoute un demi-volume d'alcool. L'hydroxy-2-éthylphosphate de Ba précipite, alors que le sel barytique de l'ester phosphorique cyclique soit en le précipitant par 2 à 3 volumes d'alcool, soit en évaporant cette solution à sec sous vide. Pour le recristalliser on le dissout dans un peu d'eau, ajoute un demi-volume d'alcool, filtre au besoin, et continue l'opération de la façon déjà décrite.



c) *Acide triméthylène-phosphorique.* Si l'on chauffe 1 mole de chlorhydrine du triméthylène-glycol (chloro-3-propanol-1) avec 1 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique) pendant 20 h à 100° - et non 3-4 h, ce qui conduit à l'acide chloro-3-propyl-1-phosphorique²¹⁾ - ce dernier, formé d'abord, se cyclise selon l'équation:



et on obtient directement avec un bon rendement l'ester cyclique.

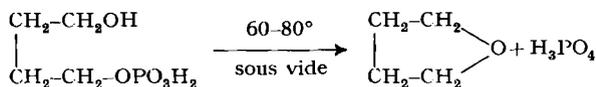
Mode opératoire: 94,5 g de chloro-3-propanol-1 (1 mole) et 178 g d'acide polyphosphorique, $n = 2,5$ (correspond à 1 mole d'acide pyrophosphorique + un léger excès) sont chauffés 20 h à 100° . Après refroidissement, on distille sous le vide de la trompe à eau le chloro-3-propanol-1 qui n'a pas réagi. On reprend le résidu par de l'eau, neutralise par du carbonate de baryum d'abord et par de la baryte ensuite jusqu'à obtention d'un mélange fortement alcalin, filtre pour éliminer le précipité de phosphate et polyphosphates de baryum et chauffe le filtrat à reflux pendant 3 h pour transformer en acide hydroxy-3-propyl-1-phosphorique l'acide chloro-3-propyl-1-phosphorique éventuellement présent (l'ester cyclique hexagonal n'est que très peu attaqué). On traite ensuite cette solution par un courant de CO_2 jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine et filtre le BaCO_3 formé. Le filtrat est amené à un volume connu; on y dose le Ba (méthode au complexon) et élimine cet ion à l'aide de la quantité calculée d'acide sulfurique. On centrifuge et évapore la solution sous vide de la trompe à eau, jusqu'à formation d'une masse visqueuse. Traitée par de l'éther (qui dissout le triméthylène-glycol éventuellement présent), elle cristallise. On chauffe encore ce produit à 50° sous vide poussé afin d'éliminer les traces de HCl éventuellement présentes. On obtient ainsi 45 g de produit, F. $89-90^\circ$, qui est déjà assez pur (97% d'ester cyclique), soit un rendement de 33% par rapport à la chlorhydrine du triméthylène-glycol de départ, et de 80% si l'on tient compte de la chlorhydrine récupérée. Une prise de ce produit (0,108 g) dissoute dans H_2O , consomme 1,52 ml de NaOH 0,5-n. jusqu'au virage du méthylorange et 0,1 ml de NaOH 0,5-n. jusqu'au virage de la phénolphtaléine. En chauffant cette prise à reflux avec de la soude n. pendant 3 jours, la consommation méthylorange-phénolphtaléine devient également de 1,52 ml par suite de la transformation de l'ester cyclique en ester primaire, ce dernier étant stable en milieu alcalin. Si ce produit contient encore du Cl organique, on le dissout dans de l'eau, ajoute de la baryte jusqu'à saturation, chauffe à reflux dans ce milieu fortement alcalin pendant 1 heure et filtre au besoin. On élimine le baryum en ajoutant la quantité calculée d'acide sulfurique, centrifuge et traite la solution obtenue comme précédemment. On obtient alors, avec un rendement presque quantitatif, l'acide triméthylène-phosphorique, F. $91-92^\circ$, très pur.

$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_4\text{P}$	Calculé C 26,1	H 5,07	P 22,5%	P.M. 138
	Trouvé ,, 26,0	,, 5,20	,, 22,5%	,, 141 ²⁴⁾

Par méthylation de l'acide triméthylène-phosphorique au diazométhane, on obtient avec un très bon rendement le propylidène-1,3-phosphate de méthyle, Fb. $120^\circ/1$ Torr.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_4\text{P}$ (152)	Calculé C 31,6	H 5,92	P 20,4%
	Trouvé ,, 31,7	,, 6,15	,, 20,4%

d) *Acide tétraméthylène-phosphorique.* – 1) La cyclisation thermique des acides hydroxy-4-butyl-1-phosphorique et chloro-4-butyl-1-phosphorique n'a pas donné de bons résultats. Chauffés avec élévation graduelle de la température à $60-80^\circ$, ces acides se cyclisent très lentement (10% environ au bout de 24 heures d'après les résultats des titrages acidimétriques), mais en continuant la chauffe on observe que ces produits se décomposent et l'on retrouve dans les deux cas, la majorité du P sous forme minérale. Il se passe donc surtout la réaction suivante:



2) Par contre, nous avons pu réaliser la cyclisation sous l'action de l'acide polyphosphorique.

Le mélange de 4,0 g d'acide hydroxy-4-butyl-1-phosphorique et de 5-6 g d'acide polyphosphorique est chauffé 20 h à 50° . En isolant les sels barytiques des esters phosphoriques de la façon déjà décrite, on obtient 5,0 g d'un mélange d'hydroxy-4-butyl-1-phosphate de Ba avec seulement environ 20% de tétraméthylène-phosphate de Ba d'après les teneurs en P (11,2%) et en Ba (40,0%) et d'après la consommation au titrage entre méthylorange et phénolphtaléine (P. M. apparent 360). (Calculé pour les sels de Ba de l'ester primaire: P 10,1%, Ba 45,0%, P. M. 305,3; pour l'ester cyclique: P 14,1%, Ba 31,3%, pas de consommation entre le méthylorange et la

²⁴⁾ Déterminé par titrage avec NaOH 0,5-n. jusqu'au virage du méthylorange.

phénolphtaléine. De plus, après chauffage d'une prise avec 15 ml de NaOH 0,5-n. pendant 5 h, le P.M. trouvé par titrage entre le méthylorange et la phénolphtaléine tombe à 271 comme prévu, par suite de l'hydrolyse de l'ester cyclique en ester primaire.)

Pour séparer l'ester cyclique de l'ester primaire, on peut procéder comme pour la séparation de l'éthylène-1,2-phosphate de baryum d'avec l'hydroxy-2-éthylphosphate de Ba.



3) Nous avons montré²³) qu'en chauffant 1 mole de diol avec 0,5 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'ac. polyphosphorique), on obtient, à côté des acides hydroxylalcoyl-phosphoriques, les esters cycliques correspondants (en quantités plus ou moins grandes) et/ou les esters secondaires correspondants. Dans les cas où il n'y a pas formation d'esters secondaires, la séparation des acides hydroxylalcoyl-phosphoriques des esters cycliques peut se faire de la façon décrite p. 1380. Mais dans le cas de la présence simultanée des esters phosphoriques secondaires dont les sels de Ba sont à peu près aussi solubles (un peu plus) que les sels des esters phosphoriques cycliques, la séparation de ces derniers devient plus compliquée, mais elle est toutefois réalisable. Nous avons ainsi préparé le tétraméthylène-phosphate de Ba et reviendrons sur ce point, d'une façon plus générale, dans un prochain mémoire.

III. Hydrolyse des esters phosphoriques cycliques et des esters phosphoriques secondaires non cycliques. – a) *Cycles pentagonaux.* Nous avons pu confirmer les constatations faites par plusieurs auteurs^{9) 16) 19)} qui ont étudié la vitesse d'hydrolyse des esters phosphoriques cycliques pentagonaux: stables dans des solutions de pH 3,5 à 8,0, ces esters cycliques pentagonaux sont hydrolysés très rapidement en esters primaires, en milieu acide et en milieu alcalin (en milieu acide normal et alcalin n. à 100°: scission totale du cycle en moins de 10 min.; à 20°: en moins de 18 h).

b) *Cycles hexagonaux.* Quant aux esters phosphoriques cycliques hexagonaux, BROWN & HIGSON⁹⁾ indiquent que l'acide cyclohexylidène-1,3-phosphorique est stable à 100° dans NaOH à 30% et est légèrement dégradé par HCl 3-n. à 100° avec formation d'acide phosphorique. D'après nos observations, l'acide triméthylène-phosphorique est beaucoup plus stable que le dérivé analogue pentagonal: très stable à pH 4,5, il est hydrolysé lentement en milieu alcalin et plus rapidement en milieu acide.

Temps de demi-hydrolyse ($t_{1/2}$) de l'acide triméthylène-phosphorique

Milieu	$t_{1/2}$ (h)	Observations
HCl n.	2	$t_{1/2}$ de l'ester primaire formé: 75 h
pH 4,5	1000	hydrolyse effectuée sans tampon, les produits acides d'hydrolyse ($\text{HO}(\text{CH}_2)_5\text{-OPO}_3\text{HNa}$ et $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$) ayant le pH primitif de 4,5; l'hydrolyse conduit pratiquement à H_3PO_4 , l'ester primaire présentant comme tel un maximum d'hydrolysabilité à pH 4,5.
NaOH n.	20	en milieu NaOH n., l'ester primaire est stable.

Nous avons effectué l'hydrolyse de l'acide triméthylène-phosphorique à 100°, en solution 0,1-m., dans les milieux suivants: HCl n., pH 4,5 et NaOH n. On mesure la vitesse d'hydrolyse de l'ester cyclique en prélevant des prises de temps en temps; on en titre l'acidité entre méthylorange et phénolphtaléine (transformation de l'ester cyclique en ester primaire et éventuellement

transformation de ce dernier en H_3PO_4 , ce qui ne change en rien ce titrage) et y dose l'acide phosphorique formé en le précipitant par le mélange molybdique; le précipité de phosphomolybdate d'ammonium, lavé avec de l'eau, est dissous dans un excès connu de NaOH 0,5-n., après addition de formol neutralisé à la phénolphthaléine, on titre par HCl 0,5-n. jusqu'au virage de cet indicateur.

Ces hydrolyses suivent une cinétique du 1er ordre. Les résultats (temps de demi-hydrolyse) sont consignés dans le tableau ci-dessus.

c) *Cycles heptagonaux.* Aucune mention n'est faite dans la littérature de la vitesse d'hydrolyse des esters phosphoriques cycliques heptagonaux. Nous avons étudié la vitesse d'hydrolyse de l'acide tétraméthylène-phosphorique dans les mêmes conditions que celle de l'acide propylidène-1,3-phosphorique. Les temps de demi-hydrolyse de l'ester cyclique en ester primaire figurent dans le tableau suivant.

Temps de demi-hydrolyse $t_{1/2}$ de l'acide tétraméthylène-phosphorique

Milieu	HCl n.	pH 4,5	NaOH n.
$t_{1/2}$ (h)	2	1000	1,5

d) *Hydrolyse des esters dialcoylphosphoriques.* Les esters cycliques considérés étant des esters secondaires de l'acide phosphorique, il était intéressant de comparer leur hydrolyse à celle d'esters phosphoriques secondaires non cycliques.

KUMAMOTO, COX & WESTHEIMER¹⁹⁾ ont étudié la vitesse d'hydrolyse de l'acide diméthylphosphorique: stable entre pH 3,5 et 8, cet ester acide s'hydrolyse lentement en milieu alcalin et en milieu acide; la vitesse d'hydrolyse de l'acide éthylène-1,2-phosphorique (cycle pentagonal) étant de plusieurs milliers de fois supérieur dans ces 2 milieux (alcalin et acide).

Nous avons examiné l'hydrolyse de l'acide di-(phénoxyéthyl)-phosphorique ($(C_6H_5OCH_2CH_2O)_2PO_2H$ ²³⁾ dans les conditions indiquées pour l'acide triméthylène-phosphorique. Les temps de demi-hydrolyse sont respectivement: 40 h en milieu NaOH n. et 250 h au pH 4,5 (l'ester primaire formé s'hydrolyse à ce pH beaucoup plus rapidement).

En résumé on peut dire que les esters phosphoriques cycliques pentagonaux sont très labiles en milieu acide et alcalin (pH < 3 et pH > 8), les esters phosphoriques secondaires non cycliques s'hydrolysent beaucoup plus lentement dans ces milieux; les esters phosphoriques cycliques hexagonaux et heptagonaux sont relativement labiles en milieu acide ($t_{1/2} = 2$ h en milieu HCl n. à 100°), par contre, en milieu alcalin les esters cycliques hexagonaux sont relativement stables (vitesse d'hydrolyse de l'ordre de grandeur de celle d'un ester secondaire non cyclique) alors que les esters phosphoriques cycliques heptagonaux y sont relativement labiles ($t_{1/2} = 1,5$ h en milieu NaOH n. à 100°). Tous ces diesters cycliques ou non cycliques sont stables à des pH compris entre 3,5 et 8.

Les microdosages de carbone et d'hydrogène ont été exécutés par M. K. EDER, Dr phil., laboratoire de microanalyses, Ecole de Chimie, Genève.

SUMMARY

The synthesis of cyclic phosphoric esters with 5, 6 and 7 membered rings by cyclisation of hydroxy- or chloro-alkyl phosphoric acids or by direct phosphorylation of the corresponding diols or chloro-alcohols is described. The 6 membered cyclic esters are the easiest to obtain.

In acid medium their partial hydrolysis to monoalkyl phosphoric acids is rapid and much faster than the partial hydrolysis of non-cyclic dialkyl phosphoric acids. In neutral solutions (pH between 3,5 and 8), all these esters are stable; but in alkaline medium the 5 and 7 membered rings are very quickly hydrolysed, the 6 membered ring ester being just as stable as a non-cyclic dialkyl phosphate.

Laboratoires de Chimie Organique et Pharmaceutique de
l'Université de Genève
