

J. NAVECH

Contribution à l'étude de quelques esters phosphoriques d'aminoéthanol

Annales de la faculté des sciences de Toulouse 4^e série, tome 26 (1962), p. 9-82

http://www.numdam.org/item?id=AFST_1962_4_26__9_0

© Université Paul Sabatier, 1962, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Annales de la faculté des sciences de Toulouse » (<http://picard.ups-tlse.fr/~annales/>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

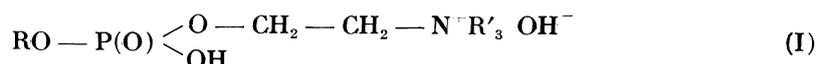
Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

Contribution à l'étude de quelques esters phosphoriques d'aminoéthanol

INTRODUCTION

Les dérivés organiques du phosphore et plus particulièrement les esters de l'acide phosphorique ont un rôle très important dans la constitution et le métabolisme de la matière vivante. Il n'est pas de processus biologique qui ne fasse appel aux phosphates organiques : nucléoprotéines, phospholipides, cardiolipides, adénosine triphosphorique, etc...

Or si, parmi les phospholipides, nous considérons par exemple les léci-thines, les céphalines, les sphingomyélines et les acétalphosphatides, nous remarquons que ces composés présentent en commun un squelette d'ester phosphorique d'aminoéthanol (Tableau 1) :



Le but de notre travail a été de rechercher une méthode de synthèse de ce squelette aminoéthylphosphorique plus simple et plus rapide que celles utilisées jusqu'à présent. Nous nous proposons en outre d'isoler tous les composés intermédiaires au cours des différents stades de la synthèse et différents esters phosphoriques d'aminoéthanol (I). Une telle étude pouvait nous permettre de trouver un nouveau mode de préparation des phospholipides.

Mais nous nous sommes rapidement heurtés à de nombreuses difficultés. Nous avons donc été obligé d'essayer un certain nombre de méthodes de synthèse. Par suite, nous avons préparé plusieurs séries de composés qui n'avaient jamais été isolés et nous en avons étudié les propriétés.

Après avoir rappelé les différentes synthèses d'esters phosphoriques d'aminoéthanol utilisées jusqu'ici, nous exposerons dans notre travail :

- 1) Les méthodes de préparation qui nous ont servi à isoler de nouveaux chlorures de l'acide phosphorique et de nouveaux esters phosphoriques.
- 2) L'étude de quelques propriétés de certains chlorures de l'acide phosphorique.

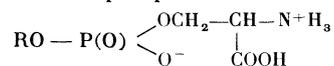
Phospholipides	Références	R	R'
Lécithines	JUKES [1] BAER [2] GRUN [3] HOWTON [4] LEVENE [5] LEVENE [6]	α (ou β) diglycérade Ex. : $R'' - CO - O - CH_2$ $R''' - CO - O - CH$ $CH_2 -$	CH_3
Céphalines (1)	BAER [7]	id.	H
Sphingomyélines	LEVENE [8]	Lignocéryl-sphingosine $CH_3 - (CH_2)_{12} - CH = CH - CHOH$ $C_{23}H_{47} - CO - NH - CH$ $CH_2 -$	CH_3
Acétalosphatides	FEULGEN [9]	Enolglycérade $CH_2 - CH - CH_2 -$ $\begin{array}{c} \quad \\ O \quad O \\ \quad \\ CO \quad CH \\ \quad \\ R'' \quad CH \\ \\ R''' \end{array}$	H

TABLEAU 1

3) Les différents essais de synthèse d'esters phosphoriques d'aminéthanol.

4) Enfin le mode d'obtention et les propriétés d'un nouveau chlorure d'acide de l'ester phosphorique de la choline qui pourrait être important pour d'éventuelles synthèses.

(1) Certaines céphalines sont des phosphates de sérine :

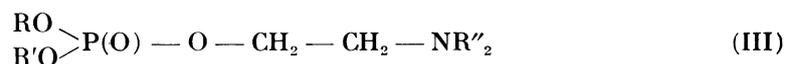
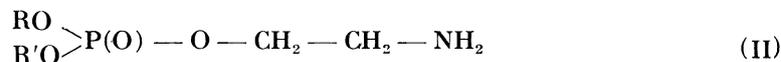


PREMIÈRE PARTIE

MÉTHODES DE SYNTHÈSE D'ESTERS PHOSPHORIQUES D'AMINOÉTHANOL

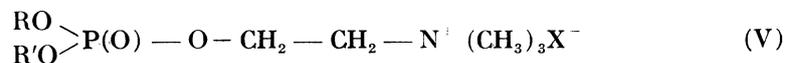
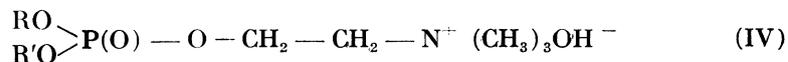
Nous diviserons les esters phosphoriques d' aminoéthanol en deux groupes :

1) Les phosphates d' aminoéthyle (phosphate de colamine) (II) et de N-dialcoylaminoéthyle (III) :



(R = H, alcoyle ou aryle; R' = H, alcoyle ou aryle; R'' = alcoyle)

2) Les esters de phosphorylcholine (IV) et leurs sels (V) :

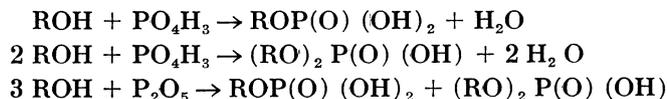


(R = H, alcoyle ou aryle; R' = H, alcoyle ou aryle; X = halogène)

Phosphates d' aminoéthyle et phosphates d' aminoéthyle N-disubstitué.

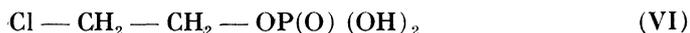
Les esters phosphoriques de l' aminoéthanol et de ses dérivés N-disubstitués ont été relativement peu étudiés. Ils semblent pourtant avoir une certaine importance biologique; certains d'entre eux ont été isolés à partir de tumeurs par OUTHOUSE [10, 11].

1) Les premiers auteurs qui aient préparé de tels composés semblent être PLIMMER et BURCH [12]. Ils utilisent l' action d' un alcool sur l'acide phosphorique et l' anhydride phosphorique (ADLER [13, 14], BALAREFF [15, 16], BIEHRINGER [17], CARIUS [18], CAVALIER [19], CHERBULIEZ [20, 21], HOCHWALT [22], JACKSON [23], LANGHELD [24]).

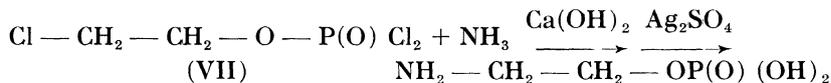


En effet, par action de l' éthanolamine sur un mélange d'acide phosphorique anhydre et d' anhydride phosphorique, ils obtiennent le phosphate d' aminoéthyle (II, R = R' = H). Cette réaction a été reprise par CHABRIER et DESJOBERT [25] pour synthétiser différents phosphates de N-diéthyl- aminoéthyle (III, R'' = C₂H₅).

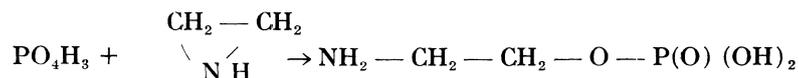
2) Le phosphate d'aminoéthyle (II, R = R' = H) (phosphorylcolamine) a été obtenu par action de l'ammoniac sous pression sur le phosphate de 2-chloroéthyle (VI) (CHRISTENSEN [26]) :



et sur le dichlorure correspondant (VII) (PLIMMER et BURCH [12]) :

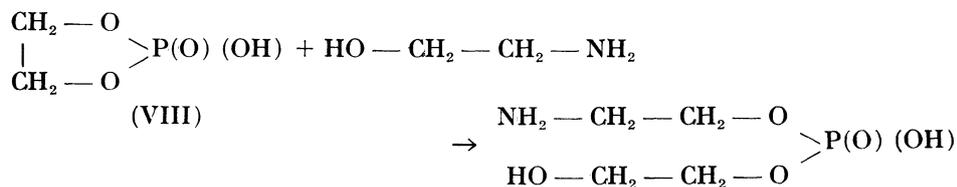


3) Une réaction semblable à celle de l'oxyde d'éthylène sur l'acide phosphorique (ATHERTON [21], BAILLY [28], FISCHER [29], ZETSCHÉ [30]) a permis à CHRISTENSEN [26] de préparer la phosphorylcolamine (II, R = R' = H) par action de l'éthylénimine sur l'acide phosphorique :



4) CHERBULIEZ et ses collaborateurs [21, 31, 32] ont préparé toute une série de phosphates d'aminoalcool par action de différents alcools sur des acides phosphoriques condensés.

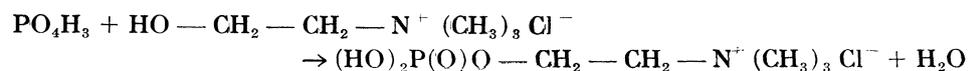
5) Enfin, la transestérification du phosphate d'éthylène (VIII) par l'éthanolamine à 37° C pendant une semaine conduit aussi à un phosphate d'aminoéthanol par attaque de l'oxygène de l'éthanolamine sur le phosphore et ouverture du cycle (DEKKER [33]).



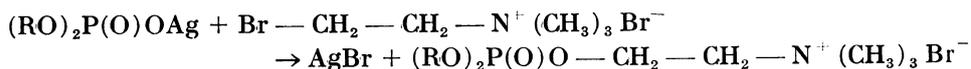
Esters et halogénures de phosphorylcholine.

De nombreux esters de phosphorylcholine ont été synthétisés depuis la phosphorylcholine elle-même (IV, R = R' = H) jusqu'aux phospholipides proprement dits. Nous allons signaler les principaux procédés de synthèse utilisés par les auteurs pour fixer la choline sur différents esters phosphoriques.

1) Divers auteurs ont utilisé l'action du chlorhydrate de choline sur l'acide phosphorique anhydre (JACKSON [23], JACOBSEN [34], RILEY [35]) ou sur le mélange acide phosphorique-anhydride phosphorique (PLIMMER [12]) :



2) L'action du bromure de β -bromoéthyl-triméthylamine (bromhydrate de bromocholine) sur le sel d'argent d'un phosphate dialcoylique (ARNOLD [36], OBATA [37], RAVAZZONI [38], REZEK [39]) ne conduit pas à l'ester de phosphorylcholine désiré :

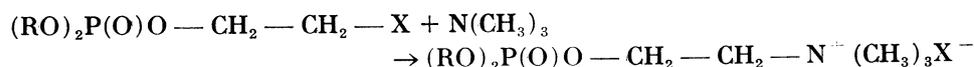


mais, comme l'ont montré ALOISI et BUFFA [40], au dialcoylphosphate de β -bromoéthyl-triméthylammonium :



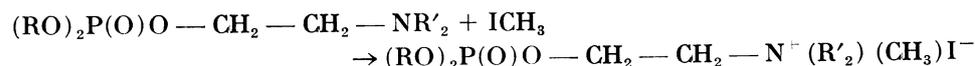
En revanche, c'est bien l'ester de phosphorylcholine qu'ont obtenu KABASHIMA [41] et ALOISI et BUFFA [40] par action du picrate de bromocholine sur un sel d'argent d'un phosphate dialcoylique.

3) On a également utilisé la réaction d'Hofmann entre une amine tertiaire et un ester phosphorique d'halogéno-2-éthyle :

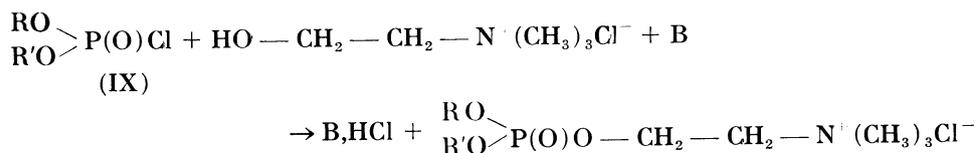


(X = halogène) (RENSHAW [42, 43], HAZARD [44, 45]).

4) Des sels d'esters de la phosphorylcholine peuvent être obtenus par réaction d'Hofmann entre des esters d'aminoéthyle (II et III) et un halogénure de méthyle (de préférence l'iodure) (CHRISTENSEN [26]) :



5) Enfin la réaction la plus couramment utilisée pour la synthèse de dérivés de la phosphorylcholine semble être celle de BAER [46] : action du chlorhydrate de choline sur les chlorures de diesters de l'acide phosphorique (IX) en présence de base azotée tertiaire (pyridine) :



C'est cette méthode qui a été employée pour la synthèse de très nombreux produits, y compris les lécithines et les céphalines (BAER [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58], MAURUKAS [59], ROSE [60]).

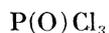
DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

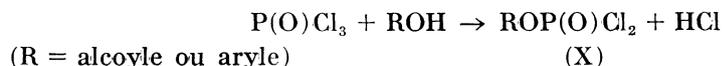
SYNTHÈSE DE QUELQUES CHLORURES ET DE QUELQUES ESTERS DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

Nous avons dû préparer un certain nombre de chlorures et d'esters de l'acide phosphorique (halophosphates et phosphates) comme produits de départ pour des synthèses ultérieures. La plupart de ces composés n'avaient pas encore été décrits. Le produit de départ dans tous les cas a été l'oxychlorure de phosphore :



Dichlorures de monoesters de l'acide phosphorique : dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle.

Les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X) peuvent être préparés par action de monoalcools ou de monophénols sur l'oxychlorure de phosphore en proportions équimoléculaires (PLIMMER [13], RENSHAW [14]).



(JACOBSEN [34], BAER [61], DARMON [62], GAMRATH [63], GERRARD [64], GRUN [65], HOEFLAKE [66], HOLMSTED [67], KORSHAK [68], KOSOLAPOFF [69], KUNZ [70], MICHAELIS [71], RAPP [72], ROSSIISKAYA [73], RUBTSOVA [74], SAUNDERS [75], WALCZYNSKA [76], WICHELHAUS [77]). Cette réaction est très exothermique dans le cas des alcools de faible poids moléculaire et il convient souvent d'opérer à basse température. L'acide chlorhydrique formé est en général éliminé par un courant de gaz carbonique ou d'azote. Les composés obtenus peuvent être ensuite séparés par distillation fractionnée sous vide. L'augmentation du poids moléculaire de l'alcool diminue la vitesse de la réaction ainsi que son rendement; il se peut en outre que le produit de la réaction se décompose en cours de distillation.

L'action des phénols sur l'oxychlorure de phosphore est plutôt lente. Il faut chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant plusieurs heures et parfois même utiliser des catalyseurs (KOSOLAPOFF [69], KATYSHKINA [78], KRAFT [79]) : chlorure de sodium, chlorure de magnésium, limaille de fer, etc...

L'action de l'oxychlorure de phosphore sur les monoalcools ou les monophénols conduit également aux chlorures de dialcoyl (ou diaryl) phosphoryle symétriques (XI, $R = R' =$ alcoyle ou aryle), à condition d'utiliser les produits de départ dans le rapport molaire de 1 pour 2.

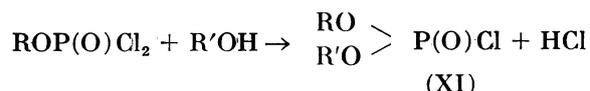


Les conditions expérimentales sont identiques, mise à part la différence de rapport de concentration molaire des produits de départ. Les composés obtenus sont isolés par distillation sous vide (EPHRAIM [80], FREEMAN [81], HOEFLAKE [66], MARSCHALK [82], NYLEN [83], RAPP [72], WALCZYNSKA [76], WICKELHAUS [77]).

Le même mode opératoire conduit donc aux dichlorures ou aux monochlorures d'esters phosphoriques. En fait, on obtient toujours un mélange des deux chlorures : suivant les conditions expérimentales, l'un peut être préparé avec un bon rendement et l'autre isolé en quantité assez faible comme sous-produit.

Chlorures de diesters de l'acide phosphorique :
chlorures de dialcoyl (ou alcoyl-aryl) phosphoryle.

Les chlorures de diesters de l'acide phosphorique (XI) peuvent être préparés par action de monoalcools ou de monophénols sur les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X) :



Les alcools et les phénols réagissent moins vite sur les dichlorures du type (X) que sur l'oxychlorure de phosphore mais l'influence de la nature du composé hydroxylé sur la vitesse de réaction est la même dans les deux cas.

Ce mode de préparation qui permet d'obtenir des monochlorures asymétriques (XI, $R \neq R'$) semble avoir été peu employé (BASS [84], KIPPING [85], MOREL [86]). Le premier, MOREL [86] avait essayé de préparer ainsi le chlorure de phényléthylphosphoryle (XI, $R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{C}_2\text{H}_5$) mais il n'avait pu isoler le produit par distillation dans le vide de la trompe à eau car ce composé se décompose vers 150°C : il se contentait de laver à l'eau le mélange réactionnel. Nous avons repris cette dernière préparation, l'avons améliorée et, par distillation dans le vide de la trompe à mercure, nous avons réussi à isoler le chlorure de phényléthylphosphoryle (NAVECH [87]). La distillation devait être faite en deux étapes car le mélange réactionnel se décomposait à température assez basse (125°C) au cours de la première rectification. Le produit impur ainsi obtenu peut être alors rectifié sans difficulté.

Nous avons préparé de cette façon un certain nombre de monochlorures de diesters de l'acide phosphorique (XI) en faisant réagir :

a) sur le dichlorure de phénylphosphoryle (X, R = C₆H₅) (NAVECH [87]), les alcools :

méthylique	R' = CH ₃
éthylique	R' = C ₂ H ₅
propylique	R' = C ₃ H ₇
butylique	R' = C ₄ H ₉
chloro-2-éthanol	R' = Cl — CH ₂ — CH ₂
bromo-2-éthanol	R' = Br — CH ₂ — CH ₂

b) sur le dichlorure de 2-chloroéthylphosphoryle (X, R = Cl—CH₂—CH₂) (VIVES [88]), les alcools :

méthylique	R' = CH ₃
éthylique	R' = C ₂ H ₅
propylique	R' = C ₃ H ₇
amylique	R' = C ₅ H ₁₁
heptylique	R' = C ₇ H ₁₅

Cette méthode de préparation des chlorures de diesters phosphoriques (XI) semble pouvoir se généraliser aux chlorures des diesters de l'acide thionophosphorique : en effet, nous avons pu obtenir de la même manière le chlorure de phénylpropylthionophosphoryle (XII)

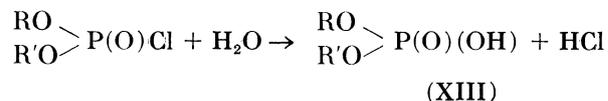


par action de l'alcool propylique sur le dichlorure de phénylthionophosphoryle :



Diester de l'acide phosphorique : phosphates dialcoyliques.

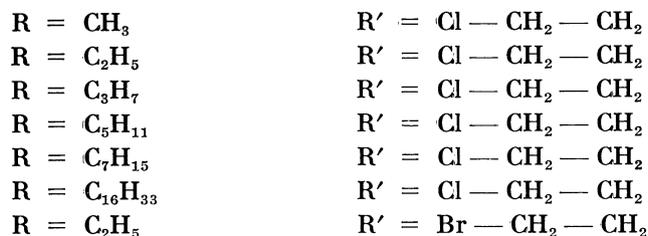
Les diesters de l'acide phosphorique (XIII) peuvent être obtenus par hydrolyse ménagée de leurs chlorures d'acide



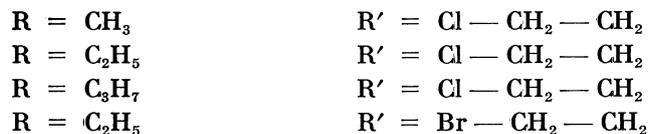
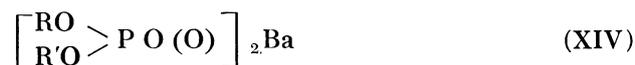
(AMATO [89], ATHERTON [27, 90], BERNTON [91], CHRISTENSEN [26], GRUN [65], HOEFLAKE [66], IWATSURU [92], JACOBSEN [34], HUNZ [70], LUFF [93], MOREL [86], PLIMMER [94], RAPP [72], SCHIFF [95]). Certains chlorures de diesters de l'acide phosphorique (XI) peuvent être hydrolysés en phosphates secondaires (XII) avec un bon rendement par action de l'eau à la température ordinaire mais ils sont en général moins hydrolysables

que les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X). La réaction est souvent endothermique. L'eau est même sans action appréciable sur certains halophosphates, en particulier sur les chlorures de phénylalcoyl-phosphoryle (XI, R = C₆H₅, R' = alcoyl) préparés précédemment, ce qui peut permettre de les purifier partiellement par lavage à l'eau froide. Dans ce dernier cas, l'hydrolyse ne peut être réalisée qu'en présence d'une solution alcaline ou d'une base azotée tertiaire.

Nous avons isolé grâce à cette réaction un certain nombre de phosphates du type XIII (VIVES [88]) avec :



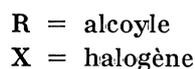
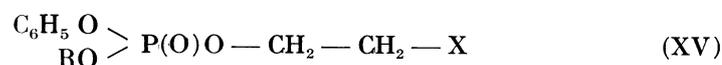
Ces acides se présentent comme des sirops visqueux. Il est souvent commode de les isoler à l'état de sels de baryum ou de calcium, cristallisés et plus aisément purifiables (FISCHER [96]). Nous avons isolé un certain nombre de phosphates de baryum du type XIV.



Triesters de l'acide phosphorique :

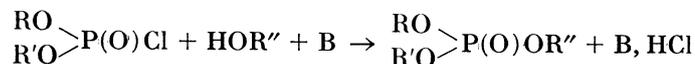
Phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-halogénoéthyle.

Des combinaisons dans lesquelles l'acide phosphorique estérifie un groupement phényle, un groupement alcoyle et un groupement éthyle halogéné en 2 (XV)



peuvent être obtenues par action d'un alcool α-halogéné sur un chlorure de phénylalcoylphosphoryle (XI, R = C₆H₅, R' = alcoyle) en présence d'une

base azotée tertiaire :



(BRIGL [97], CHABRIER [98], DUTTON [99], HAZARD [100], JONES [101], SHAPIRO [102]). Bien que la pyridine soit la plus employée usuellement, il semblerait que les bases les plus appropriées soient dans l'ordre : la 2-6 diméthylpyridine (2-6-lutidine), la 2-méthylquinoléine (quinaldine), puis la N-diméthylaniline (ATHERTON [90]).

Par action de la chlorhydrine ou de la bromhydrine du glycol sur différents chlorures de phénylalcylphosphoryle (X, R = C₆H₅, R' = alcoyle), nous avons ainsi obtenu un certain nombre de triesters phosphoriques du type XV (NAVECH [87, 103]) avec

R = CH ₃	X = Cl
R = C ₂ H ₅	X = Cl
R = C ₃ H ₇	X = Cl
R = C ₄ H ₉	X = Cl
R = CH ₃	X = Br
R = C ₂ H ₅	X = Br
R = C ₃ H ₇	X = Br
R = C ₄ H ₉	X = Br

Ces produits ont pu être isolés soit par distillation sous vide, soit par différents lavages.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Dichlorure d'alcoylphosphoryle (X, R = alcoyle).

En refroidissant énergiquement, nous ajoutons goutte à goutte, en proportions équimoléculaires, l'alcool (méthanol, éthanol, chlorhydrine du glycol, etc...) anhydre sur l'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. L'acide chlorhydrique formé est entraîné par barbotage d'un courant de gaz carbonique. Au bout d'une dizaine d'heures, nous achevons d'éliminer l'acide chlorhydrique en plaçant le mélange réactionnel dans un léger vide. Puis nous distillons dans le vide de la trompe à eau. Les dichlorures d'alcoylphosphoryle sont des liquides incolores, à odeur piquante; ils fuient à l'air. Il faut les conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Dichlorure d'éthylphosphoryle (X, R = C₂H₅)

Eb = 64-65° C sous 10 mm Hg environ

n_D²⁰ = 1,4345; littérature : 1,4347 (HOLMSTED [67])

d₄²⁰ = 1,3821; littérature : 1,3813 (HOLMSTED [67])

RM_D⁽¹⁾ = 30,79 (calculé 30,95)

(1) La réfraction moléculaire RM_n a pu être calculée en adoptant les constantes préconisées par SAYRE [104] pour caractériser la réfractivité des liaisons interatomiques.

Dichlorure de 2-chloroéthylphosphoryle (X, R = Cl — CH₂ — CH₂)

E_b = 104° C sous 12 mm Hg environ

n_D²⁰ = 1,4959; littérature : 1,4960 (ROSSIISKAYA [73])

d₄²⁰ = 1,6045

RM_p = 35,95 (calculé 35,79)

Dichlorure de phénylphosphoryle (X, R = C₆H₅).

Nous mélangeons 940 g de phénol (10 moles) et 914 cm³ d'oxychlorure de phosphore (10 moles) fraîchement distillé dans un ballon à trois tubulures. Le tout est mis à chauffer à reflux. Le phénol se dissout entièrement dans l'oxychlorure de phosphore. A 100° C commence à se dégager de l'acide chlorhydrique. Nous poursuivons le chauffage jusqu'à ce que la température du mélange réactionnel atteigne 175° C. Le liquide initialement incolore a pris une teinte rosée. Nous distillons alors dans le vide de la trompe à eau. Le dichlorure de phénylphosphoryle est recueilli aux environs de 120° C avec un rendement de 70 %. C'est un liquide incolore, à odeur piquante, qui fume à l'air et qu'il faut conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

n_D²⁰ = 1,5219; littérature : 1,5216 (KORSHAK [68])

d₄²⁰ = 1,4144; littérature : 1,4145 (KORSHAK [68])

RM_p = 45,48 (calculé 46,64)

Chlorure de diphenylphosphoryle (XI, R = R' = C₆H₅).

Ce chlorure est obtenu comme sous-produit dans la préparation du dichlorure de phénylphosphoryle (voir ci-dessus). Le résidu de la distillation précédente est rectifié dans le vide de la trompe à mercure. Aux environs de 130° C passe une quantité assez importante de chlorure de diphenylphosphoryle (rendement de l'ordre de 20 à 25 %). C'est un liquide incolore, d'une odeur un peu piquante qu'il faut conserver à basse température.

n_D²⁰ = 1,5521

d₄²⁰ = 1,2957; littérature : 1,2960 (HOEFLAKE [66])

RM_p = 66,22 (calculé 67,74)

Chlorures de phénylalcylphosphoryle (XI, R = C₆H₅, R' = alcoyle).

Nous mélangeons le dichlorure de phénylphosphoryle et l'alcool aliphatique en quantités équimoléculaires en refroidissant énergiquement le mélange. Puis nous laissons réchauffer et nous faisons barboter un courant de gaz carbonique pendant une dizaine d'heures pour éliminer l'acide chlorhydrique formé dans la réaction. Cet usage d'un gaz inerte dans les conditions de l'expérience s'est révélé très important : il permet de doubler le rendement de la réaction. Nous achevons cette élimination de l'acide chlorhydrique en plaçant le mélange réactionnel dans le vide de la trompe

à eau. Nous distillons ensuite dans le vide de la trompe à mercure avec une colonne à rectifier de hauteur très réduite. Nous obtenons ainsi un produit assez impur que nous redistillons alors avec une colonne de taille normale. Les chlorures de phénylalcylphosphoryle sont des liquides incolores, à odeur faiblement piquante. On doit les conserver à basse température. Nous avons ainsi obtenu toute une série de composés (XI, R = C₆H₅) (voir tableau 2).

R'	Formule brute	Eb. sous 0,1 mm Hg env.	Cl %		P %		n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	RM _D	
			calc.	tr.	calc.	tr.			calc.	tr.
CH ₃	C ₇ H ₈ O ₃ PCl	90-91°	17,19	17,88	15,01	15,54	1,5025	1,3095	47,42	46,63
C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₀ O ₃ PCl	94-95°	16,10	16,60	14,06	14,38	1,4980	1,2475	52,06	51,83
C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₂ O ₃ PCl	105-108°	15,13	15,41	13,26	13,55	1,4949	1,2211	56,71	56,00
C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ PCl	120-122°	14,28	14,31	12,51	12,42	1,4920	1,1955	61,36	60,31
Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₈ H ₉ O ₃ PCl ₂	121-124°	27,84	28,30	12,16	12,21	1,5150	1,3751	56,90	55,95

TABLEAU 2

**Chlorures d'alcyl-2-chloroéthylphosphoryle (XI, R = alcyle,
R' = Cl — CH₂CH₂).**

Le procédé de préparation est exactement le même que celui des chlorures de phénylalcylphosphoryle (voir ci-dessus). Ce sont des liquides incolores, à odeur faiblement piquante, qu'il faut conserver à l'abri de la chaleur. Nous avons ainsi isolé cinq composés (XI, R' = Cl — CH₂ — CH₂) (voir tableau 3).

R	Formule brute	Eb sous quelques mm Hg	Cl %		P %	
			calc.	tr.	calc.	tr.
CH ₃	C ₅ H ₇ O ₃ PCl ₂	83°	36,74	36,80	16,05	15,85
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ O ₃ PCl ₂	87°	34,15	34,20	14,96	14,70
C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁ O ₃ PCl ₂	94°	32,08	32,12	14,01	13,90
C ₅ H ₁₁	C ₇ H ₁₅ O ₃ PCl ₂	104°	28,39	28,45	12,43	12,23
C ₇ H ₁₅	C ₉ H ₁₉ O ₃ PCl ₂	116°	25,58	25,51	11,17	11,05

TABLEAU 3

Chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle (XI, R = C₆H₅, R' = Br — CH₂CH₂).

Le procédé de préparation est le même que précédemment : action directe de la bromhydrine du glycol (préparée suivant la méthode de HENRY [105]) sur le dichlorure d'éthylphosphoryle. On place ensuite le mélange réactionnel dans le vide de la trompe à eau puis de la trompe à mercure pendant 2 ou 3 heures. Le produit obtenu ne peut être ni rectifié (il se décompose au-dessous de son point d'ébullition même dans le vide de la trompe à mercure) ni lavé à l'eau (il s'hydrolyse très facilement). L'analyse du produit brut donne néanmoins des résultats relativement satisfaisants.

Analyse : C₄H₉O₃PBrCl, calculé % : P 12,32

trouvé % : P 11,98

Dosage des halogènes : poids de (AgBr + AgCl)
obtenu à partir d'une prise d'essai de 0,1502 g.

calculé : 0,1979 g

trouvé : 0,2035 g

Chlorure de phénylpropylthionophosphoryle (XII).

Nous mélangeons 7,6 g de dichlorure de phénylthionophosphoryle et 2 g d'alcool propylique normal. Nous chauffons à reflux et faisons barboter en même temps un courant de gaz carbonique. Au bout d'une dizaine d'heures, nous continuons l'élimination de l'acide chlorhydrique formé en plaçant le mélange réactionnel dans le vide de la trompe à eau. Puis nous distillons dans le vide de la trompe à mercure.

Analyse :

C₉H₁₂O₂PSCl, calculé % : Cl 14,17 P 11,97 S 12,77

trouvé % : Cl 14,70 P 11,53 S 12,97

Phosphates dialcoyloxy (XIII, R = alcoyle, R' = 2-chloro (ou 2-bromo) éthyle).

Nous avons obtenu ces composés en ajoutant aux chlorures correspondants la quantité stoechiométrique d'eau à froid. Il y a échauffement. L'acide chlorhydrique est éliminé sous vide. Il reste des sirops incolores, indistillables, donnant cependant en général des résultats analytiques satisfaisants et qui correspondent bien aux composés (XIII) (voir tableau 4).

R	R'	Formule brute	Cl %		P %	
			calc.	tr.	calc.	tr.
CH ₃	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₃ H ₈ O ₄ PCl	20,31	20,10	17,75	17,6
C ₂ H ₅	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₄ H ₁₀ O ₄ PCl	18,80	18,71	16,37	16,2
C ₃ H ₇	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₅ H ₁₂ O ₄ PCl	17,5	17,6	14,79	14,71
C ₅ H ₁₁	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₇ H ₁₆ O ₄ PCl	15,39	15,45	13,44	13,35
C ₇ H ₁₅	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₉ H ₂₀ O ₄ PCl	12,01	12,1	12,22	12,18
C ₁₆ H ₃₃	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₁₈ H ₃₈ O ₄ PCl	7,87	7,51	7,66	7,65
			Br %	Br %		
C ₂ H ₅	Br — CH ₂ — CH ₂	C ₄ H ₁₀ O ₄ PBr	34,33	34,62	13,30	13,18

TABLEAU 4

Ces phosphates peuvent être dosés potentiométriquement par la soude (pK voisin de 2). On peut obtenir les sels de baryum (XIV) correspondant à ces acides en les faisant réagir en solution aqueuse sur le carbonate de baryum et en les précipitant ensuite par l'alcool. Ces sels de baryum peuvent être purifiés par dissolution dans l'eau et reprécipitation par l'alcool (voir tableau 5).

R	R'	Formule brute	Cl %		P %		Ba %	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
CH ₃	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₆ H ₁₄ O ₈ P ₂ Cl ₂ Ba	14,43	14,41	12,78	12,6	28,75	28,4
C ₂ H ₅	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₈ H ₁₈ O ₈ P ₂ Cl ₂ Ba	13,83	13,86	12,09	11,98	26,80	26,75
C ₃ H ₇	Cl — CH ₂ — CH ₂	C ₁₀ H ₂₂ O ₈ P ₂ Cl ₂ Ba	13,09	13,1	11,42	11,75	25,31	25,27
			Br %	Br %				
C ₂ H ₅	Br — CH ₂ — CH ₂	C ₈ H ₁₈ O ₈ P ₂ Br ₂ Ba	26,71	26,95	10,35	10,18	22,87	23,01

TABLEAU 5

Phosphates de phényle, d'alcyle et de 2-chloro (ou 2-bromo) éthyle (XV, R = alcyle).

Nous mélangeons dans l'éther anhydre les quantités équimoléculaires de chlorure de phénylalcylphosphoryle, de chlorhydrique (ou bromhydrique) du glycol et de pyridine en refroidissant légèrement et en agitant vigoureusement. Au bout de quelques heures, nous filtrons le précipité de chlorhydrate de pyridine formé. Nous évaporons l'éther. Dans le cas des phosphates de phényle, d'alcyle et de 2-chloroéthyle, nous soumettons

le mélange réactionnel à une distillation fractionnée rendue assez difficile par la sublimation d'une certaine quantité de phénol provenant de la décomposition partielle du produit contenu dans le ballon; cette distillation permet néanmoins d'obtenir un produit sensiblement pur. Les phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-bromoéthyle sont indistillables, même dans le vide de la trompe à mercure. Comme ils s'hydrolysent très difficilement à la température ordinaire, nous les lavons avec une solution d'acide sulfurique 0,5 N, puis avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, enfin avec de l'eau distillée; après séchage sous vide, nous obtenons des esters d'une pureté suffisante. Les phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-chloro (ou 2-bromo) éthyle (XV) sont des liquides incolores, assez visqueux, inodores et très stables (voir tableau 6).

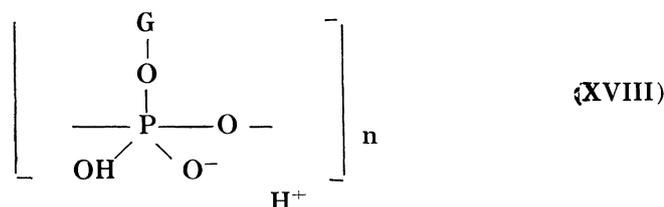
R	X	Formule brute	Eb sous 0,1 mm Hg env.	Cl %		Br %		P %	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
CH ₃	Cl	C ₉ H ₁₂ O ₄ PCl	120-121°	14,17	14,31			12,37	12,55
C ₂ H ₅	Cl	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ PCl	123-125°	13,79	13,60			11,72	11,50
C ₃ H ₇	Cl	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ PCl	128-130°	12,74	12,69			11,13	11,08
C ₄ H ₉	Cl	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ PCl	133-135°	12,14	11,93			10,59	10,54
CH ₃	Br	C ₉ H ₁₂ O ₄ PBr				27,22	26,98	10,50	10,23
C ₂ H ₅	Br	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ PBr				25,89	26,02	10,03	9,97
C ₃ H ₇	Br	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ PBr				24,76	24,49	9,59	9,71
C ₄ H ₉	Br	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ PBr				23,74	23,55	9,19	9,08

TABLEAU 6

Cette structure est néanmoins controversée. En effet, les auteurs cités plus haut se basent pour établir cette formule sur la structure hypothétique d'un produit qu'ils obtiennent par hydrolyse alcaline à froid des lécithines (d'où le nom de glycérophosphatogène, GPG) et qui a les propriétés suivantes :

- solubilité dans l'alcool absolu,
- pas de complexes avec les métaux lourds,
- hydrolyse alcaline en phosphate monoglycérique $GO - P(O)(OH)_2$ (G = reste glycéryl),
- une seule fonction acide (*) par atome de phosphore,
- maximum de stabilité à pH 4,1.

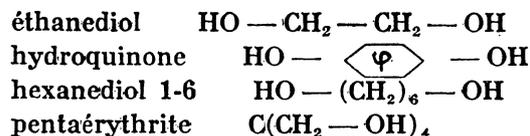
Toutes ces propriétés sont incompatibles avec la formule du phosphate monoglycérique qui est insoluble dans l'alcool absolu, donne des complexes avec les métaux lourds, possède deux fonctions acides et a son minimum de stabilité à pH 4,1. Le GPG ne peut donc pas être confondu avec le phosphate monoglycérique. D'où la formule hypothétique :



(G = reste glycéryl, n = 20 à 30)

qui est celle d'un ester polycondensé de l'acide pentaphosphorique. Mais ce glycérophosphatogène pourrait n'être qu'un artefact (FAURE [110], KAHANE [111]).

Pendant, les composés provenant de la condensation des diols sur les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X) ne semblent pas avoir été étudiés, mis à part les produits de condensation d'halophosphates avec l'hydroquinone (ZENFTMANN [112]). Nous avons fait réagir les dichlorures d'éthylphosphoryle (X, R = C_2H_5), de 2-chloroéthylphosphoryle (X, R = $\text{Cl} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$) et de phénylphosphoryle (X, R = C_6H_5) avec ou sans base azotée sur un certain nombre de dérivés di ou polyhydroxylés :



(*) Si l'on admet la structure ester polycondensé de l'acide pentaphosphorique (XVIII), chaque atome de phosphore est lié à deux oxhydryles : il semblerait alors que l'un de ces OH corresponde à une fonction acide fort tandis que l'autre n'aurait qu'un caractère phénolique (Courtois [106]).

Nous obtenions ainsi des résines insolubles dans le benzène et l'éther, mais pour la plupart solubles dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Nous nous sommes contenté d'étudier l'action de l'éthanediol sur le dichlorure d'éthylphosphoryle ($X, R = C_2H_5$) (VIVES [113]). L'éthanediol et l'halophosphate ont été mis en présence sans solvant et sans base azotée. La réaction est exothermique. Il convient donc d'opérer au début à basse température. Il faut par ailleurs agiter vigoureusement sous un vide assez poussé pour éliminer l'acide chlorhydrique qui se dégage abondamment.

La substance obtenue, sous forme d'une masse transparente, très visqueuse et collante, ne contient plus de chlore ionique. La quantité d'acide chlorhydrique recueilli pendant la réaction dans un piège à potasse est égale à la moitié de celle sur laquelle nous comptons. En revanche, un piège à air liquide placé après le barboteur à potasse a permis de recueillir une quantité importante d'un dérivé chloré, très volatil à la température ordinaire, constitué par du chlorure d'éthyle ($Eb = 12^\circ$).

Le polymère est soluble dans l'eau et le méthanol, insoluble dans l'éther, le benzène, l'acétone et les solvants chlorés. Ces solubilités permettent un fractionnement du polymère qui sépare des fractions de poids moléculaire croissant. Le pourcentage de chlore qui est de 1,6 pour le polymère non fractionné, décroît au cours des fractionnements successifs.

a) *Mesures d'acidité.* — Les solutions aqueuses de ces polymères ont fait l'objet de dosages potentiométriques d'acidité. Nous nous sommes d'abord assuré que la dissolution de ces polymères dans l'eau n'était pas accompagnée d'hydrolyse : le composé retiré de la solution par évaporation du solvant ou par précipitation était identique au produit de départ. L'examen des courbes de neutralisation (voir *fig. 1*) fait apparaître deux acidités en quantités très différentes et correspondant chacune à un pK assez voisin de celui des deux premières acidités de l'acide phosphorique :

polymère	2,45	6,25
acide phosphorique	2,1-2,2	7,2

Tandis que le pourcentage en OH acides calculé d'après la première acidité est indépendant du fractionnement ($OH \% = 6,57$), celui correspondant à la seconde acidité diminue au cours des opérations de purification successives. Ceci ne peut s'interpréter qu'en attribuant la deuxième acidité à une fonction acide phosphorique terminale. En revanche, les groupements phosphoriques engagés dans l'enchaînement macromoléculaire seraient responsables de la première acidité.

Le rapport atomique P/OH qui a pu être calculé d'après le pourcentage de la première acidité est égal à 2. Il y a donc une fonction acide phosphorique pour deux atomes de phosphore. Cela s'explique par le fait que la moitié environ de l'acide chlorhydrique formé a clivé la liaison ester phosphorique $P - O - C_2H_5$ pour donner une fonction acide phosphorique

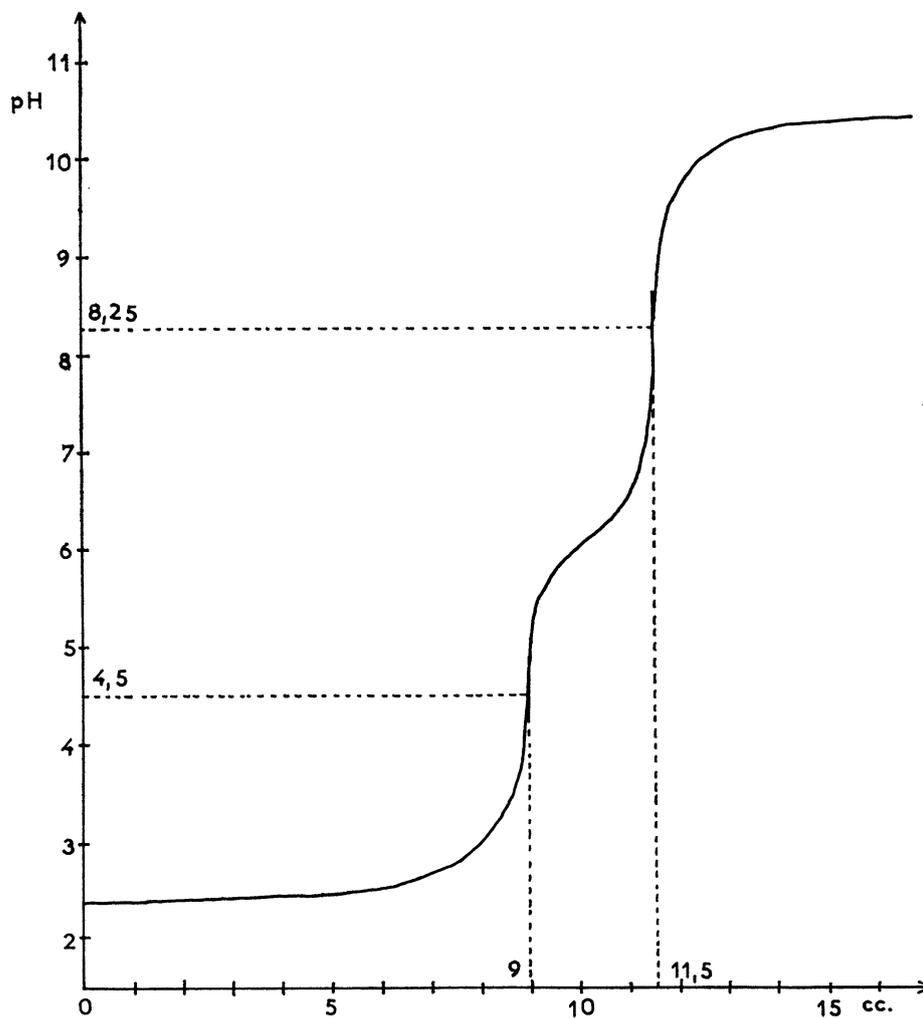
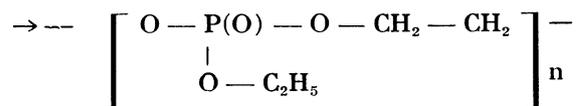
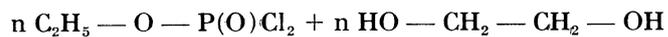
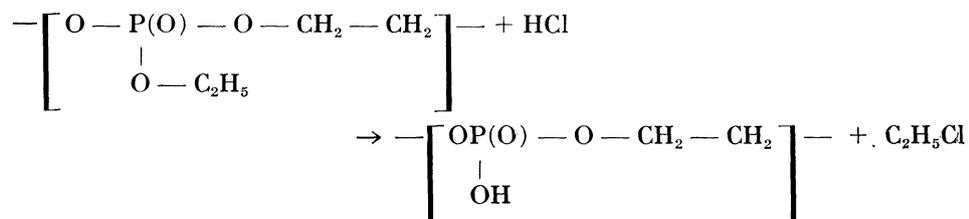


FIG. 1. — Courbe de neutralisation du polymère non fractionné.

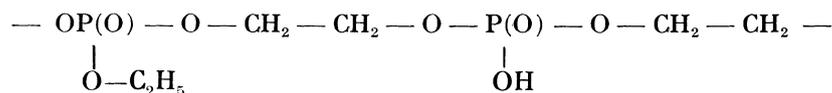
et du chlorure d'éthyle. Il est donc facile d'interpréter le schéma de la réaction : à la polymérisation



se superpose l'apparition des groupements hydroxyles provenant de la réaction :



On obtient finalement un composé topochimique ayant pour motif moyen ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_8\text{P}_2$)



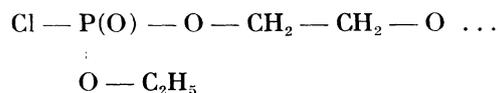
ce qu'ont confirmé les résultats analytiques.

b) *Détermination de la masse moléculaire.* — Les courbes de neutralisation permettent de déterminer le pourcentage en hydroxyle terminal. D'autre part, la correspondance entre les variations des pourcentages en hydroxyle terminal et en chlore au cours des fractionnements successifs donne à penser que le chlore est aussi un groupement terminal. Par suite, il est possible de calculer la masse moléculaire moyenne, pour chaque fractionnement, à partir des résultats de dosage des groupements terminaux Cl et OH acide (tableau 7).

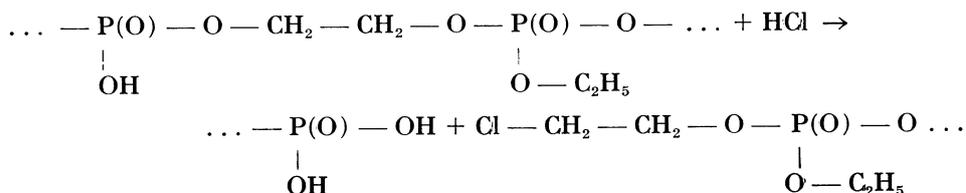
	Cl %	OH %	Masse moléculaire calculée d'après :	
			Cl %	OH %
1 ^{er} Fractionnement	0,9	0,45	4000	3700
2 ^e Fractionnement	0,48	0,2	8000	8200

TABLEAU 7

Le fait que le dosage du chlore n'a pu se faire qu'après destruction de la substance appelle des réserves. En effet, il est possible d'envisager deux structures : dans la première, le chlore serait directement lié au phosphore et serait effectivement un groupement terminal au sens habituel du terme :



dans la deuxième, le chlore pourrait être lié à un atome de carbone par suite de réactions secondaires qui expliqueraient en même temps l'apparition de l'acidité terminale, par exemple :



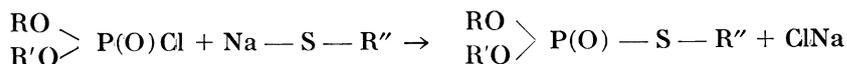
M. T. BOISDON, A. MUNOZ et J. P. VIVES [114] ont poursuivi cette étude et l'ont complétée par un travail similaire sur le 1,3-propanediol. A côté des polymères, ils obtiennent parfois des composés cycliques du type (XVI).

2) *Action des diamines, de l'urée et des amino-alcools sur les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle.*

Nous nous sommes contenté d'essais préliminaires en faisant réagir sur les dichlorures d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X) différentes diamines, l'urée et quelques aminoalcools. Il semble que l'on obtienne ici aussi des résines, mais nous n'avons pas poussé plus loin ce travail.

Action des thiols sur les chlorures de diesters phosphoriques.

Les thiols réagissent sur les chlorures de diesters phosphoriques (XI) en présence de base azotée tertiaire. Mais il nous a semblé préférable d'utiliser le sel de sodium du thiol :

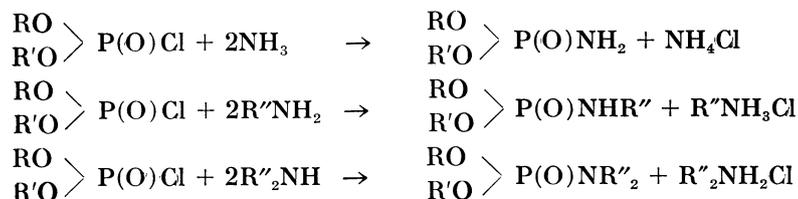


Nous avons ainsi pu isoler le thiophosphate S-butylique, O-éthylique et O-2-chloroéthylique (XIX) :

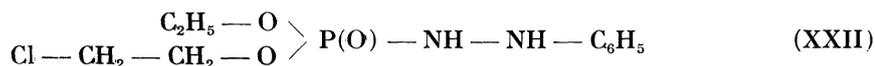
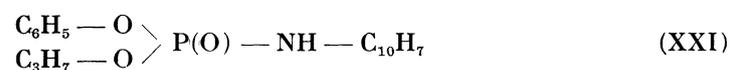
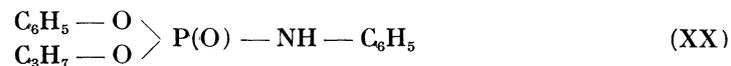


Action des amines primaires sur les chlorures de diesters phosphoriques.

L'ammoniac et les amines primaires et secondaires réagissent sur les chlorures de diesters phosphoriques (XI) pour donner des phosphamides (ATHERTON [27, 90], AUDRIETH [115, 116]. AUTHENRIETH [117], COOK [118], DEUTSCH [119], EPHRAIM [80, 120], KIPPING [85], MC COMBIE [121, 122], SAUNDER [75], SCHERING [123], Soc. RHÔNE-POULENC [124]).

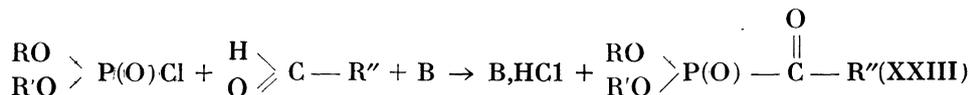


Cette réaction peut permettre, par passage du chlorure (XI) à la phosphamide correspondante grâce à une amine appropriée (aniline, naphtylamine) d'identifier des chlorures (XI) difficilement purifiables : en effet, ces phosphamides sont des composés bien cristallisés qu'on peut obtenir facilement purs. Nous avons donc préparé la phénylpropylphosphanilide (XX), la phénylpropylphospho- β -naphtylamide (XXI) et l'éthyl-2-chloroéthylphospho(phénylhydrazide) (XXII).

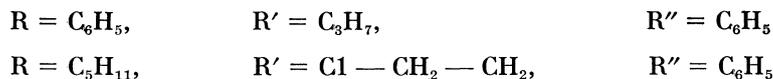


Action des aldéhydes sur les chlorures de diesters phosphoriques.

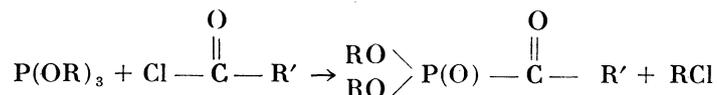
Les chlorures de diesters phosphoriques (XI) réagissent sur les aldéhydes en présence de base tertiaire azotée pour donner des acylphosphonates (XXIII), c'est-à-dire des dérivés dans lesquels le groupement acyle est directement lié à l'atome de phosphore.



Nous avons ainsi obtenu divers composés (XXIII) avec :



Des composés similaires avaient été préparés par action de chlorures d'acides organiques sur des trialcylphosphites symétriques (ACKERMANN, [125], KABACHNIK [126, 127, 128]) :

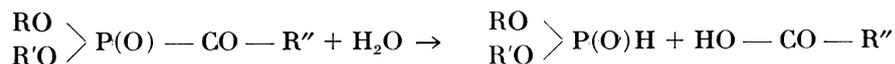


ACKERMANN et ses collaborateurs [125] avaient hésité entre la structure (XXIII) et



mais ils avaient finalement montré grâce à la réfraction moléculaire, au spectre infra-rouge (présence de la bande $\text{P} \rightarrow \text{O}$) et à la polarographie que ces acylphosphonates avaient bien la structure (XXIII). Notre mode de préparation semble confirmer ce résultat.

Ces acylphosphonates sont très facilement hydrolysables. On obtient alors l'acide organique libre et l'acide (dialcoyl ou diaryl ou alcoyl-aryl) phosphonique.



Cette réaction des aldéhydes sur les chlorures de diesters phosphoriques (XI) pourrait donc permettre le passage de la série des dérivés de l'acide phosphorique à celle des composés phosphoniques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Action de l'éthanediol sur le dichlorure d'éthylphosphoryle.

163 g (1 mole) de dichlorure d'éthylphosphoryle et 62 g d'éthanediol (1 mole) parfaitement anhydre, refroidis à -20° , sont introduits successivement dans un ballon à trois tubulures muni d'un dispositif d'agitation sous vide, d'un barboteur à potasse pour recueillir l'acide chlorhydrique dégagé et d'un piège à air liquide. Le mélange, violemment agité sous une légère dépression, est maintenu à la température la plus basse possible qui permette le démarrage de la réaction. Dès que le mélange réactionnel s'épaissit, la pression est abaissée à 8 — 10 mm de mercure. Après plusieurs heures, on termine la condensation en élevant progressivement la température du milieu réactionnel à 120° , dans le vide de la trompe à mercure. Augmentation de poids de la solution de potasse servant de piège à l'acide chlorhydrique : 35,1 g (environ 1 mole). Le polymère est purifié par dissolution dans l'eau ou le méthanol et reprecipitation par l'acétone ou l'éther.

Analyse :

motif $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_8\text{P}_2$ calculé %,	C 26,08	H 5,07	P 22,10
trouvé %,	C 25,87	H 5,02	P 22,20

Thiophosphate-S-butyle, O-éthyle et O-(2-chloroéthyle) (XIX).

Nous dissolvons le chlorure d'éthyl-2-chloroéthylphosphoryle dans de l'éther anhydre et nous faisons réagir cette solution sur le sel de sodium du butanethiol en quantité équimoléculaire, en agitant énergiquement. Nous filtrons le chlorure de sodium qui précipite, nous évaporons l'éther et nous distillons le résidu dans le vide de la trompe à mercure. Le thiophosphate de S-butyle, de O-éthyle et de O-2-chloroéthyle passe à 110° sous quelques dixièmes de mm de mercure.

Analyse :

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_9\text{SPCl}$, calculé %,	Cl 13,59	P 11,88	S 11,68
trouvé %,	Cl 13,6	P 11,78	S 12,3

Phénylpropylphosphanilide (XX).

Nous avons mélangé une solution de 2,93 g de chlorure de phénylpropylphosphoryle (1/80 mole) dans l'éther anhydre et 2,65 g d'aniline fraîchement distillée (1/40 mole). Nous avons essoré le chlorhydrate d'aniline qui a précipité. L'éther est évaporé. Le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu. Nous avons obtenu des cristaux blancs ($F = 122^{\circ} \text{C}$).

Analyse :

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{PN}$, calculé %,	C 62,54	H 6,25	P 10,65	N 4,81
trouvé %,	C 62,33	H 5,97	P 10,69	N 4,71

Phénylpropylphospho- β -naphtylamide (XXI).

Nous avons opéré comme précédemment en mélangeant une solution étherée de 1/80 mole de chlorure de phénylpropylphosphoryle et de 1/40 mole de β -naphtylamine. Après filtration, évaporation de l'éther et recristallisation dans l'alcool absolu, nous avons obtenu des cristaux blancs ($F = 101^{\circ} \text{C}$).

Analyse :

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{PN}$, calculé %,	C 66,86	H 5,86	P 9,09	N 4,10
trouvé %,	C 66,92	H 6,02	P 9,17	N 4,05

Ethyl-2-chloroéthylphospho (phénylhydrazide) (XXII).

Nous mélangeons en solution étherée un mole de chlorure d'éthyl-2-chloroéthylphosphoryle et 2 moles de phénylhydrazine à froid. Après filtration, évaporation de l'éther et recristallisation dans l'alcool, nous avons obtenu des cristaux blancs ($F = 76^{\circ} \text{C}$).

Analyse :

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{PN}_2\text{Cl}$, calculé %,	Cl 14,08	P 11,11
trouvé %,	Cl 14,1	P 11,05

Benzoylphosphonate de phényle et de propyle (XXIII, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$).

Nous mélangeons en solution étherée 5,9 g de chlorure de phénylpropylphosphoryle (1/40 mole), 2,70 g de benzaldéhyde (1/40 mole) et 2 g de pyridine. Nous laissons reposer quelques jours. Le chlorhydrate de pyridine qui a précipité est essoré. L'éther est évaporé et le résidu est séché sous vide sur anhydride phosphorique. Le produit est indistillable car il se décompose par action de la chaleur. Les résultats analytiques sont néanmoins satisfaisants.

Analyse :

$C_{16}H_{17}O_4P$, calculé %,	C 63,15	H 5,59	P 10,19
trouvé %,	C 62,82	H 5,31	P 9,96

**Benzoylphosphonate de pentyle et de 2-chloroéthyle. (XXIII, R = C_5H_{11} ,
R' = Cl — CH₂ — CH₂, R'' = C_6H_5).**

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la réaction précédente.

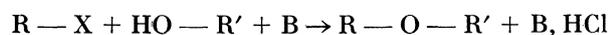
Analyse :

$C_{14}H_{20}O_4P$ Cl, calculé %,	C 52,74	H 6,28	Cl 11,15	P 9,75
trouvé %,	C 52,02	H 5,99	Cl 10,98	P 9,43

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTION DES BASES AZOTÉES TERTIAIRES SUR QUELQUES CHLORURES DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

Certaines réactions de phosphorylation ne se font bien qu'en présence d'une base azotée tertiaire : pyridine, 2-6-lutidine, etc... L'emploi des bases azotées est d'un usage très courant lorsqu'on fait agir un halogénure d'acide (carboxylique ou autre) sur un dérivé hydroxylé suivant le schéma :



(R — X étant un halogénure d'acide)

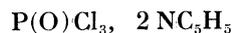
Or, de nombreux auteurs ont remarqué qu'il était possible d'isoler des composés d'addition de diverses bases azotées (triméthylamine, triéthylamine, pyridine, etc...) avec différents chlorures d'acide : chlorures d'acides carboxyliques (FREUDENBERG, [129], THOMPSON, [130]), chlorures d'acides gras (BUST, [131]), chlorures d'hydroximyle (NAVECH, [132]), chlorures de sulfinyle et de sulfonyle (GERRARD, [133, 134], JONES, [135]), trihalogénures de phosphore (OKON, [136], HOLMES, [137, 138]) et même pentachlorure de phosphore (OKON, [136], BEATTIE, [139], HUCKEL, [140]). Il est possible que ces dérivés d'addition jouent un rôle important dans l'acylation; on peut même songer à les employer directement comme agents acylants.

Action des bases azotées tertiaires sur quelques chlorures de l'acide phosphorique.

On pourrait envisager à priori, que les chlorures de l'acide phosphorique, dont l'analogie avec les chlorures d'acides carboxyliques a été soulignée par DOSTROVSKY [141], donnent des composés d'addition avec les bases azotées tertiaires.

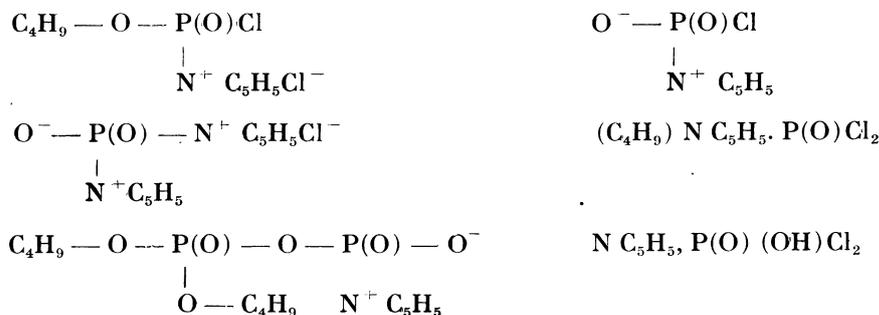
La formation de ces composés peut être effectivement observée. En effet si, au cours de certaines réactions de phosphorylation, avant d'ajouter le composé hydroxylé, on mélange d'abord l'halophosphate et la base, un précipité se forme et le mélange s'échauffe notablement. Il nous a paru intéressant d'essayer d'isoler ces composés d'addition. Chose curieuse, ces combinaisons, dont la formation a été souvent signalée, ne paraissent pas avoir fait l'objet d'un travail d'ensemble.

Nous trouvons ainsi chez BOYD et LADHAMS [142] le composé d'addition de formule

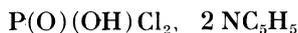


GERRARD [64] n'a pas pu isoler de produits purs par action de la pyridine sur le dichlorure de n-butylphosphoryle (X, R = C₄H₉) et sur le chlorure

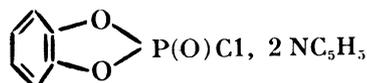
de dibutylphosphoryle (XI, R = R' = C₄H₉) mais il a pensé que les précipités obtenus dans ces réactions étaient des mélanges des composés suivants :



Ce même auteur (GERRARD, [143]) remarquait aussi qu'en présence d'humidité, la pyridine se combinait à l'oxychlorure de phosphore pour donner

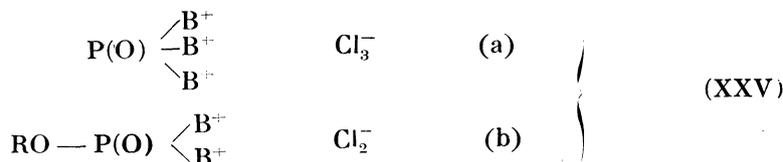


AUDRIETH et TOY [115] signalent la présence d'un composé pyridinique dans la réaction de l'oxychlorure de phosphore sur le phénol en présence de pyridine. Enfin, LORA TAMAYO et CALDERON [144], au cours de l'étude du chlorophosphate de pyrocatechine comme agent de phosphorylation, isolèrent un composé de formule



En revanche, ZEFFERT et ses collaborateurs [144 bis] ont mis en doute la formation de composés d'addition entre l'oxychlorure de phosphore et la pyridine.

Nous avons fait réagir diverses bases azotées : triméthylamine, triéthylamine, pyridine (NC₅H₅), quinoléine (NC₉H₇), 2,6-diméthylpyridine (2,6-lutidine) (NC₇H₉), 2-méthylpyridine (α-picoline) (NC₆H₇) et N-diméthylaniline (NC₈H₁₁), sur différents halophosphates : oxychlorure de phosphore, dichlorure de phénylphosphoryle (X, R = C₆H₅), dichlorure de 2-chloroéthylphosphoryle (X, R = Cl — CH₂ — CH₂). Les chlorures de diesters phosphoriques (XI) à quelques exceptions près (sur lesquelles nous reviendrons) ne donnent pas de composés d'addition avec les amines tertiaires. Nous avons ainsi pu isoler (NAVECH, [145]) un certain nombre de composés de formule générale (XXVa) et (XXVb) :

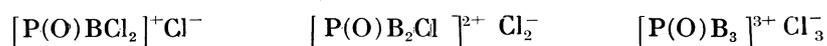


(R = C₆H₅, C₂H₅, Cl — CH₂ — CH₂)

B = pyridine, triméthylamine, triéthylamine, quinoléine, 2-6-lutidine).

Ces formules impliquent l'existence de la liaison P-N⁺ analogue à C-N⁺ que l'on trouve dans des composés d'addition des bases tertiaires sur les chlorures d'acides carboxyliques.

Six mois après notre travail, OKON et ADAMSKA [136] publièrent un travail similaire. L'action des dérivés pyridiniques sur l'oxychlorure de phosphore en solution benzénique dans les proportions équimoléculaires conduirait d'après eux à un mélange des composés



qu'ils ne sont pas arrivés à séparer. Le seul composé qu'ils aient isolé est le trichlorure de phosphoryltri(isoquinoléinium) (XXVa, B = isoquinoléine) à partir duquel ils ont préparé un complexe avec le cuivre



Au cours des essais de synthèse, nous avons fait les remarques suivantes :

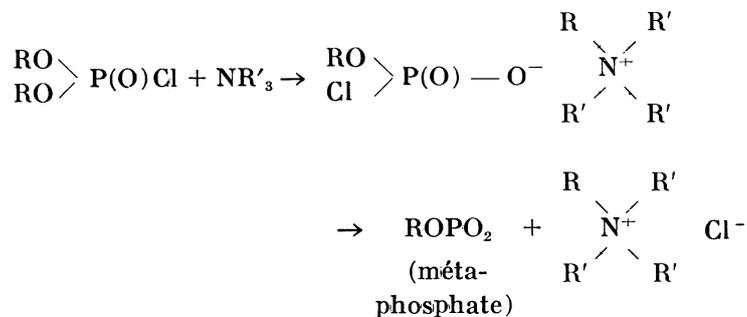
1) Il est très possible que la réaction de formation de ces composés soit réversible. En effet, après chaque filtration de la solution étherée, la quantité de précipité qui apparaît à nouveau est rendue considérablement plus importante par l'addition d'un supplément d'amine. La quantité de produit obtenu au cours de la première précipitation est d'ailleurs fonction du rapport

$$\frac{\text{concentration amine}}{\text{concentration halophosphate}}$$

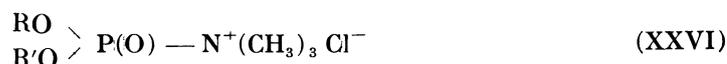
Un excès d'amine améliore sensiblement le rendement en composé d'addition par rapport à l'halophosphate.

2) L'eau semble jouer un rôle non négligeable dans cette réaction. Toutes nos préparations ont été réalisées dans l'éther séché sur chlorure de calcium seulement. Lorsque nous avons essayé d'opérer dans de l'éther rigoureusement anhydre (séché sur sodium), nous avons eu un rendement à peu près nul.

3) Dans l'action d'amines tertiaires sur des chlorures de diesters phosphoriques, nous n'avons obtenu le plus souvent que des précipités peu abondants ne contenant pas de phosphore : ce sont probablement des chlorures d'ammonium tétrasubstitué provenant de la « quaternisation » décrite par ATHERTON, HOWARD et TODD [90] :



Toutefois, nous avons obtenu des composés d'addition de formule (XXVI) en faisant réagir la triméthylamine sur le chlorure de phényl-2-chloroéthylphosphoryle (XI, R = C₆H₅, R' = Cl — CH₂ — CH₂) et le chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle (XI, R = C₂H₅, R' = Br — CH₂ — CH₂). Ce résultat est peut-être dû à la présence d'un halogène en β.



4) La vitesse de précipitation semble dépendre des produits utilisés. Elle diminue quand on passe d'une amine à une autre suivant l'ordre : pyridine, triéthylamine, triméthylamine, 2-6-lutidine, quinoléine. Elle est très faible dans le cas de l'α-picoline et de la N-diméthylaniline : la réaction paraît alors nécessiter plusieurs jours au bout desquels des cristaux commencent seulement à apparaître. GERRARD [143] et OKON [136] avaient émis l'hypothèse d'un empêchement stérique. Nos observations semblent la confirmer.

On observe une diminution de la vitesse de précipitation quand on passe de l'oxychlorure de phosphore à un dichlorure de monoester phosphorique (XI) avec lequel elle est pratiquement nulle.

Il est possible que la vitesse de précipitation joue un rôle important dans l'obtention des composés d'addition. Quand elle est trop faible, des réactions secondaires (quaternisation, etc...) prennent une telle importance que le rendement en produit d'addition devient négligeable ou nul.

Propriétés des composés d'addition de quelques chlorures de l'acide phosphorique avec les amines tertiaires.

Ce sont des cristaux blancs, extrêmement hygroscopiques, solubles — avec décomposition — dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther et le benzène, solubles dans l'acétone et l'acétonitrile.

1) *Action de l'eau.* — Ces composés se dissolvent très facilement dans l'eau en se décomposant. Nous attendions une réaction du type suivant :



Il nous a été impossible d'isoler par la voie habituelle (sous forme de sel de baryum par exemple) les composés acides obtenus au cours de cette réaction.

Nous avons réalisé une analyse chromatographique du mélange résultant de l'action de l'eau sur le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium (XXVa, B = quinoléine) (voir figure 2). Nous avons obtenu deux taches.

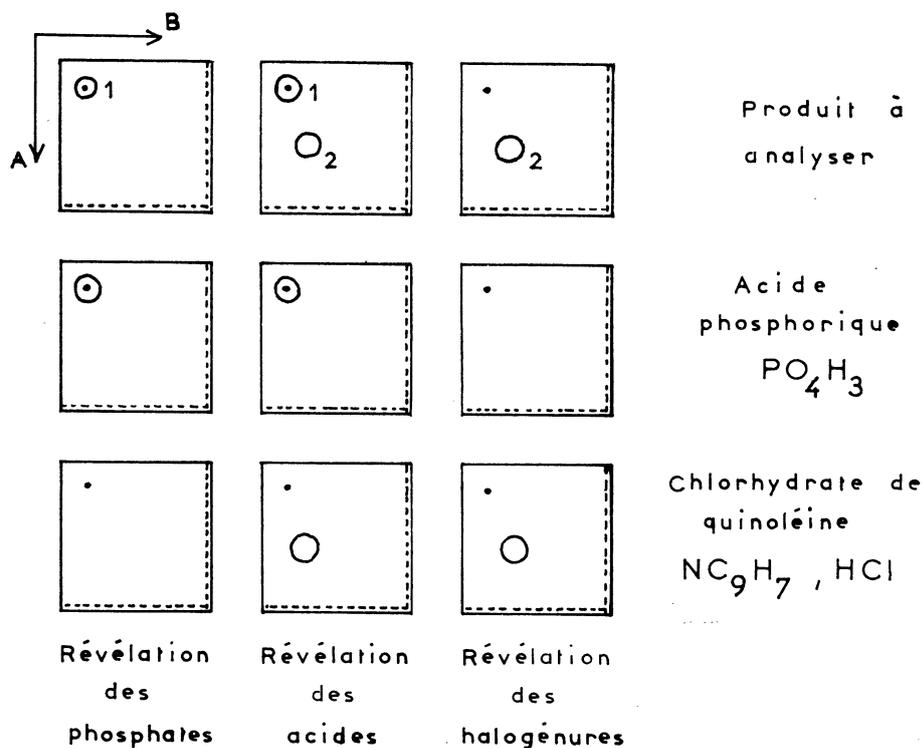
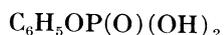


FIG. 2. — Action de l'eau sur le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium.

Par comparaison avec les chromatogrammes témoins d'acide phosphorique et de chlorhydrate de quinoléine, on voit que la tache (1) correspond à de l'acide phosphorique et la tache (2) à du chlorhydrate de quinoléine. Donc l'hydrolyse se fait bien suivant le schéma indiqué ci-dessus avec formation d'acide phosphorique et de chlorhydrate de quinoléine.

Une analyse chromatographique a été aussi réalisée avec le mélange provenant de l'hydrolyse du dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium (XXVb, B = pyridine) (voir figure 3). Trois taches apparaissent. Une comparaison avec des chromatogrammes témoins de phosphate monophénylique,



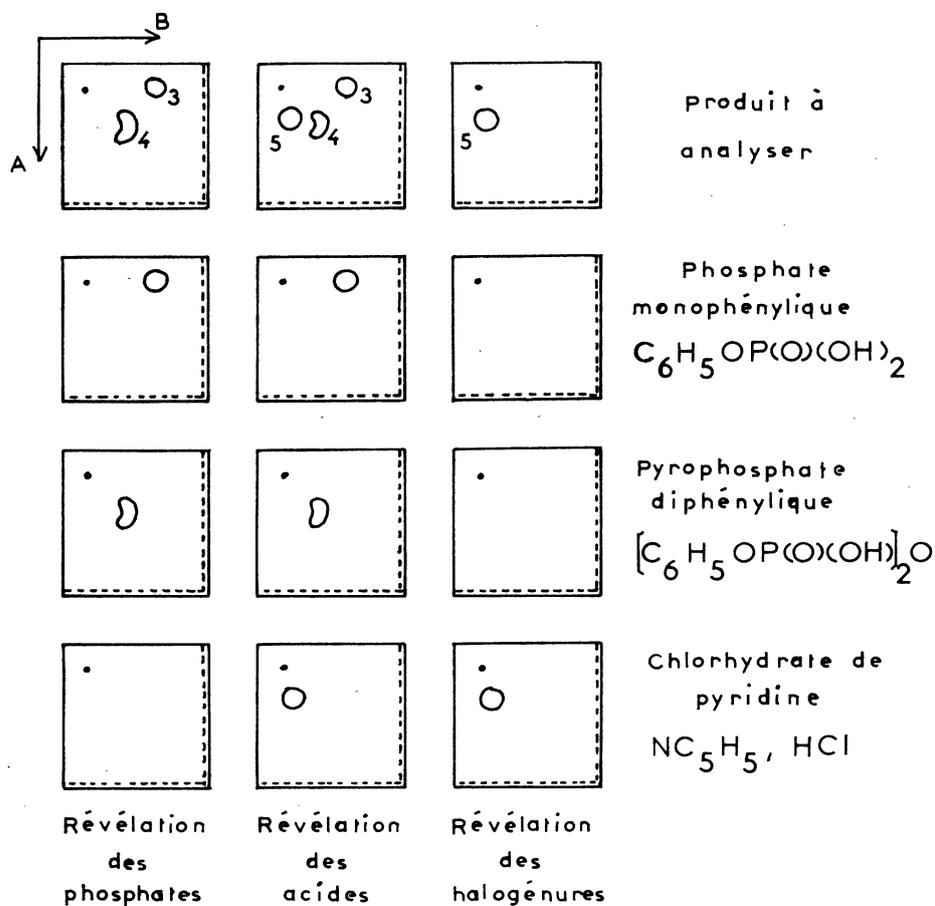


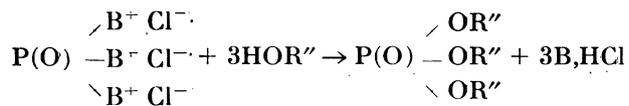
FIG. 3. — Action de l'eau sur le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium.

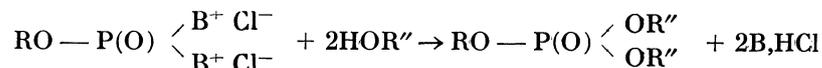
de pyrophosphate diphénylique,



et de chlorhydrate de pyridine nous a montré que la tache (3) correspondait à du phosphate monophénylique, la tache (4) à du pyrophosphate diphénylique et la tache (5) à du chlorhydrate de pyridine. La réaction d'hydrolyse est donc ici plus complexe, puisque l'on obtient du pyrophosphate diphénylique dont la présence inattendue est difficilement explicable.

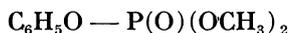
2) *Action des alcools* (NAVECH [145]). — Nous pensons que l'action des alcools sur différents chlorures de phosphorylammonium (XXV) nous conduirait aux phosphates tertiaires correspondants



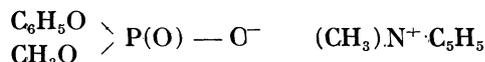


Nous aurions ainsi mis en évidence un stade des réactions de phosphorylation des alcools ou des phénols en présence des bases azotées tertiaires.

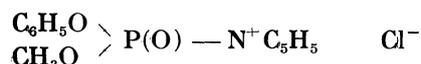
Nous avons donc traité le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium (XXVb, R = C₆H₅, B = NC₅H₅) par le méthanol. Mais en fin d'expérience nous n'avons pas obtenu le phosphate monophénylique et diméthylrique attendu.



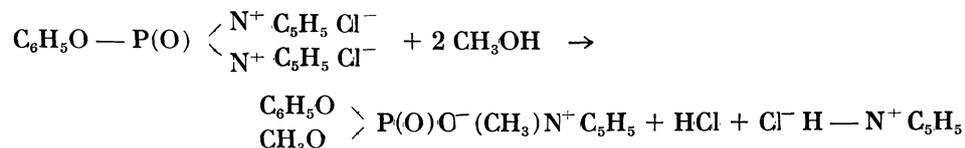
Une certaine quantité de chlorhydrate de pyridine a été isolée. D'après les résultats d'analyse, l'huile résiduelle paraît être un mélange des deux composés suivants :



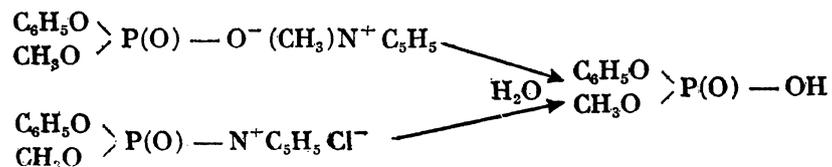
et



La formation du premier composé expliquerait le léger dégagement d'acide chlorhydrique noté au cours de la dissolution du composé d'addition dans l'alcool méthylique :

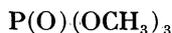


Dans l'impossibilité de séparer ces composés ou de démontrer leur existence réelle au sein de l'huile résiduelle, nous avons pensé à hydrolyser le mélange : en effet, il ne faisait aucun doute que l'hydrolyse de l'un et l'autre des deux composés supposés conduirait au même phosphate monophénylique et monométhylrique (XIII, R = C₆H₅, R' = CH₃) :

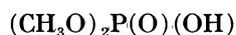


Le résultat a bien été en accord avec notre hypothèse puisque nous avons isolé ce phosphate monophénylique et monométhyllique (XIII, $R = C_6H_5$, $R' = CH_3$) et son sel de baryum.

Une expérience analogue réalisée sur le trichlorure de phosphoryl-tri-pyridinium (XXVa, $B = NC_5H_5$) nous a conduit, non pas au phosphate triméthyllique



mais au phosphate diméthyllique (XIII, $R = R' = CH_3$)



Ces résultats ont été corroborés par l'analyse chromatographique des mélanges provenant de l'action du méthanol sur :

a) le dichlorure de phénylphosphoryldi-pyridinium (XXVb, $R = C_6H_5$, $B = \text{pyridine}$) (voir figure 4). Nous avons obtenu deux taches. Par compa-

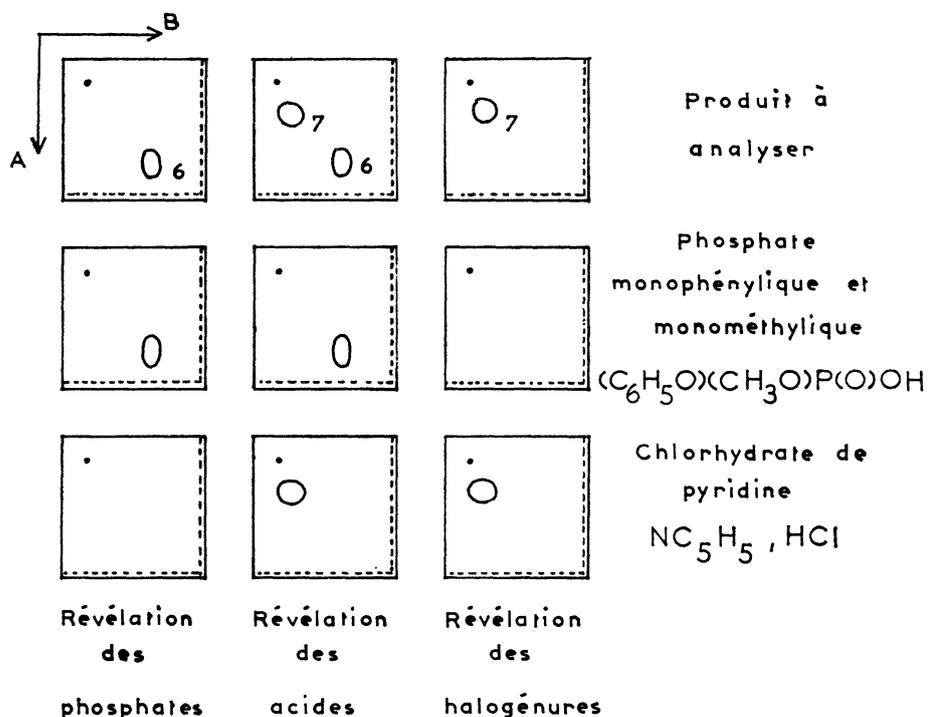


FIG. 4. — Action du méthanol sur le dichlorure de phénylphosphoryldi-pyridinium.

raison avec des chromatogrammes témoins de phosphate monophénylique et monométhyllique et de chlorhydrate de pyridine, on voit que la tache (6) correspond à du phosphate monophénylique et monométhyllique et la tache

(7) à du chlorhydrate de pyridine. Donc on obtient bien un diester phosphorique.

b) le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium (XXVa, B = quinoléine) (voir figure 5). Deux taches apparaissent. Une comparaison avec des chro-

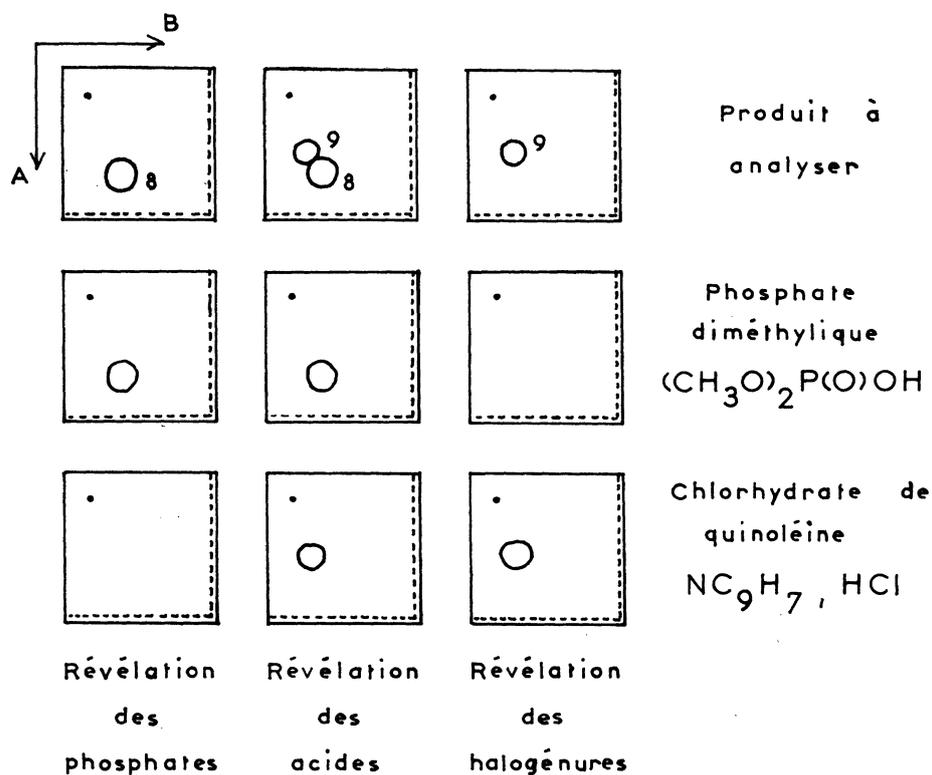


FIG. 5. — Action du méthanol sur le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium.

matogrammes témoins de phosphate diméthylque et de chlorhydrate de quinoléine nous a montré que la tache (8) correspondait au phosphate diméthylque et la tache (9) à du chlorhydrate de quinoléine. On retrouve ici aussi un résultat identique à celui que nous avait donné l'analyse chimique.

Il semble donc que les chlorures de phosphorylammonium (XXV) se comportent vis-à-vis des alcools comme des agents de phosphorylation sélective : l'une des fonctions acides resterait dans tous les cas non esté-

rifiée. Ces réactions pourraient permettre d'intéressantes synthèses à condition de mettre au point un procédé de séparation qui permettrait d'obtenir le diester phosphorique avec un bon rendement par rapport au produit d'addition de départ.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Action des bases azotées tertiaires sur les halophosphates.

Nous dissolvons un demi-mole d'halophosphate dans environ un litre d'éther séché sur chlorure de calcium. Nous ajoutons alors goutte à goutte un grand excès de base azotée tertiaire en agitant constamment et en évitant toute élévation de température. Des cristaux blancs précipitent. Après l'addition de toute la base, nous laissons reposer pendant une dizaine de minutes. Puis nous essorons à l'abri de l'humidité atmosphérique dans une boîte à gants. Les cristaux, séchés sous vide sur anhydride phosphorique, sont ensuite recristallisés dans l'acétonitrile, dans lequel ils sont plus solubles à froid que le chlorhydrate d'amine qui semble être l'impureté principale. L'action de la triméthylamine sur les chlorures d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle (XI, $R = C_2H_5$, $R' = Br - CH_2 - CH_2$) et de phényl-2-chloroéthylphosphoryle (XI, $R = C_6H_5$, $R' = Cl - CH_2 - CH_2$) a été réalisée en solution benzénique. Les résultats analytiques sont groupés dans le tableau 8.

Action de l'eau sur le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium.

Nous avons dissous le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium dans le minimum d'eau. Au bout de quelques heures, nous avons dilué cent fois cette solution que nous avons utilisée alors pour réaliser plusieurs chromatographies bidimensionnelles sur papier Arches n° 302 :

— première dimension (A) : solvant = alcool ammoniacal (95 volumes d'éthanol pour 5 d'ammoniaque pure);

— deuxième dimension (B) : solvant = butanol acétique (4 volumes de butanol pour 1 d'acide acétique pur et 5 d'eau).

Nous avons traité trois chromatogrammes respectivement :

a) par le réactif de Hanes et Isherwood (5 cm³ d'acide perchlorique $d = 1,6$; 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal; 25 cm³ d'une solution aqueuse de molybdate d'ammonium à 4 %; 60 cm³ d'eau) caractéristique des phosphates. Après séchage et passage dans une étuve à 110° C pendant une minute, le chromatogramme est exposé devant une lampe à ultra-violet. Des taches bleues apparaissent sur fond clair.

Composé d'addition	Cl %		P %		N %		C %	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
$P(O)Cl_3, 3NC_5H_5$	27,27	27,06	7,93	7,84	10,75	10,78		
$P(O)Cl_3, 3N(CH_3)_3$	32,22	32,36	9,38	9,29	12,71	12,67		
$P(O)Cl_3, 3N(C_2H_5)_3$	23,33	23,19	6,79	6,75	9,20	9,15		
$P(O)Cl_3, 3NC_9H_7$	19,70	19,52	5,75	5,70				
$P(O)Cl_3, 3NC_7H_9$	22,44	22,73	6,53	6,28				
$C_6H_5OP(O)Cl_2, 2NC_5H_5$	19,24	19,63	8,40	8,36	7,58	7,51		
$C_6H_5OP(O)Cl_2, 2N(CH_3)_3$	21,58	21,91	9,42	9,61	8,51	8,43		
$C_6H_5OP(O)Cl_2, 2N(C_2H_5)_3$	17,19	17,41	7,50	7,62	6,77	6,70		
$ClC_2H_4OP(O)Cl_2, 2NC_5H_5$	29,96	29,80	8,72	8,70	7,88	7,81		
$ClC_2H_4OP(O)Cl_2, 2N(CH_3)_3$	30,58	30,50	9,82	9,72	8,87	8,86		
$ClC_2H_4OP(O)Cl_2, 2N(C_2H_5)_3$	26,66	26,44	7,75	7,70	7,01	6,95		
$C_2H_5OP(O)Cl_2, 2NC_5H_5$	22,10	22,55	9,65	9,42				
$C_2H_5OP(O)Cl_2, 2N(C_2H_5)_3$	19,45	19,78	8,49	8,25			46,02	45,82
$C_2H_5OP(O)Cl_2, 2NC_9H_7$	16,86	16,47	7,36	7,12				
$C_2H_5OP(O)Cl_2, 2NC_7H_9$	18,83	18,92	8,24	8,97				
C_2H_5O BrC_2H_4O > $P(O)Cl, N(CH_3)_3$	(Cl+Br)	(Cl+Br)						
	37,19	37,86	9,98	9,72				
	(Cl ion.) 11,43	(Cl ion.) 11,87						
C_6H_5O ClC_2H_4O > $P(O)Cl, N(CH_3)_3$	(Cl tot.)	(Cl tot.)						
	22,61	21,79	9,87	9,47				
	(Cl ion.) 11,30	(Cl ion.) 11,94						

b) par le réactif des halogénures (nitrate d'argent N/100 et acide nitrique dilué). Après séchage, le chromatogramme est placé dans une atmosphère d'acide sulfhydrique qui révèle des taches sombres sur fond gris.

c) par le réactif des acides (2 g de glucose; 2 cm³ d'aniline; 20 cm³ d'eau; 20 cm³ d'éthanol; 60 cm³ de butanol). Après séchage, le chromatogramme est placé dans une étuve à 100° C jusqu'à apparition de taches brunes sur fond blanc.

Nous avons comparé (voir figure 2) les chromatogrammes ainsi obtenus avec des chromatogrammes témoins d'acide phosphorique et de chlorhydrate de quinoléine réalisés et révélés dans des conditions identiques.

Action de l'eau sur le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium.

Nous avons opéré de la même manière et comparé (voir figure 3) les chromatogrammes obtenus à des chromatogrammes témoins de phosphate monophénylique (1), de pyrophosphate diphénylique (2) et de chlorhydrate de pyridine réalisés et révélés dans les mêmes conditions.

Action du méthanol sur le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium.

Nous avons dissous le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium dans un excès de méthanol. Il se produit un échauffement notable et un léger dégagement d'acide chlorhydrique. Au bout de quelques heures, nous évaporons l'excès d'alcool dans le vide de la trompe à mercure. Des cristaux précipitent : c'est du chlorhydrate de pyridine (Cl % = 31,16 pour 30,7). L'huile résiduelle laisse à nouveau déposer des cristaux qui sont filtrés. Cette dernière opération est recommencée jusqu'à ce qu'il n'apparaisse plus de cristaux. Un dosage de l'huile brute conduit aux résultats suivants :

Analyse :

$C_{13}H_{16}O_4PN$,	calculé %,	P 11,03	N 4,98	
$C_{12}H_7O_3PNCl$,	calculé %,	P 10,9	N 4,9	Cl 12,4
	trouvé %,	P 10,86	N 4,75	Cl 5,2

Nous reprenons alors l'huile par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normal. Après deux ou trois heures, nous chassons sous vide l'excès d'acide chlorhydrique puis nous extrayons une dizaine de fois à l'éther. La solution étherée obtenue est évaporée. Il reste une huile presque incolore que l'on sèche sous vide sur soude.

Analyse :

$C_7H_9O_4P$,	calculé %,	P 16,48
	trouvé %,	P 16,16

Sel de baryum : l'huile ainsi isolée est dissoute dans un peu d'eau. On ajoute du carbonate de baryum en excès en agitant vigoureusement jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On filtre et on ajoute lentement de l'acétone au filtrat. Le précipité obtenu est filtré et séché.

Analyse :

$C_{14}H_{16}O_8P_2Ba$,	calculé %,	P 12,12	Ba 26,86
	trouvé %,	P 11,98	Ba 26,66

(1) Ce composé a été préparé par hydrolyse du dichlorure de phénylphosphoryle suivant la technique mise au point par Muñoz et Vives [177].

(2) Ce composé a été préparé par hydrolyse de polypyrophosphate de phényle [177].

Nous avons recommencé l'expérience en vue d'une étude chromatographique. Comme précédemment, le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium est dissous dans un excès d'alcool méthylique que l'on élimine ensuite sous vide. L'huile résiduelle est hydrolysée dans une petite quantité d'eau puis diluée cent fois. Cette solution aqueuse permet de réaliser plusieurs chromatographies (voir page 43). Les chromatogrammes obtenus sont comparés après révélation (voir figure 4) à des chromatogrammes témoins de phosphate monophénylique et monométhylrique (3) et de chlorhydrate de pyridine.

Action du méthanol sur le trichlorure de phosphoryltripyridinium.

Le même mode opératoire que précédemment conduit à une huile.

Analyse :

$C_2H_7O_4P$,	calculé %,	P 24,60
	trouvé %,	P 24,83

Sel de baryum : il est obtenu de la même manière que plus haut.

Analyse :

$C_4H_{12}O_8P_2Ba$,	calculé %,	P 16,02	Ba 35,90
	trouvé %,	P 15,93	Ba 35,74

Action du méthanol sur le trichlorure de phosphoryltriquinoléinium.

Comme dans le cas de l'action du méthanol sur le dichlorure de phénylphosphoryldipyridinium, après dissolution du trichlorure de phosphoryltriquinoléinium dans le méthanol, hydrolyse et dilution, nous avons obtenu une solution aqueuse qui a été chromatographiée. Les chromatogrammes obtenus sont comparés après révélation (voir figure 5) à des chromatogrammes témoins de phosphate diméthylrique (4) et de chlorhydrate de quinoléine.

(3) Ce composé a été préparé par action de l'eau (1 mole) en présence de quinoléine (1 mole) sur le chlorure de phénylméthylphosphoryle (1 mole).

(4) Ce composé a été préparé par action de l'eau à 0° C sur le chlorure de diméthylphosphoryle.

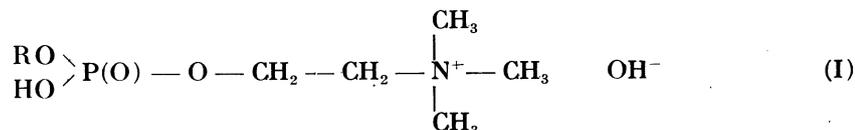


L'acide chlorhydrique est éliminé dans le vide de la trompe à mercure.

CHAPITRE IV

ESSAIS DE SYNTHÈSE DE QUELQUES ESTERS PHOSPHORIQUES D'AMINOÉTHANOL

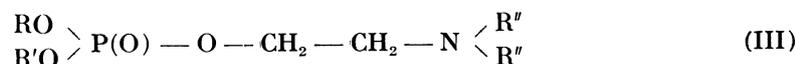
Nous avons entrepris la synthèse de quelques esters phosphoriques mixtes de la choline



possédant le squelette « aminoéthylphosphorique » des lécithines et des sphingomyélines.

Phosphates d'aminoéthyle N-substitué.

Nous avons d'abord essayé d'isoler les phosphates d'aminoéthyle N-substitué (III)

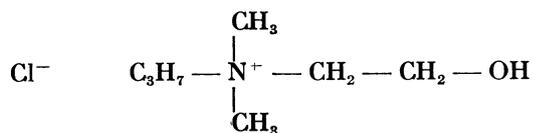


Nous avons cherché à mettre au point une méthode de synthèse plus rapide et plus élégante que celles utilisées dans la littérature (voir Première partie).

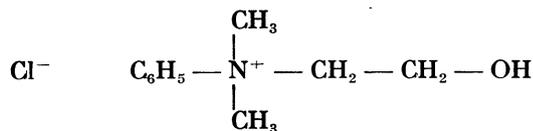
1) Dans une première tentative, nous avons fait réagir mole à mole le diméthylamino-2-éthanol sur le chlorure de phénylpropylphosphoryle (XI, R = C₃H₇, R' = C₆H₅).



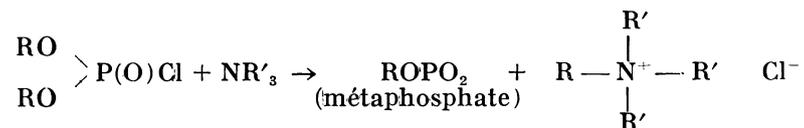
Nous avons obtenu des cristaux ne contenant pas de phosphore : leur analyse a montré qu'ils pouvaient être un mélange de chlorure de N-propyl-N-diméthyléthanolamine



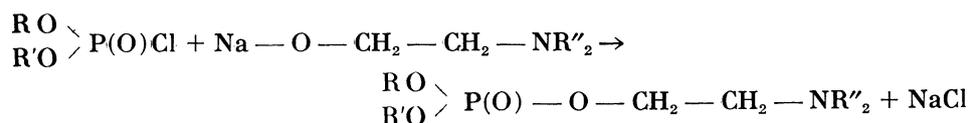
et de chlorure de N-phényl-N-diméthyléthanolamine



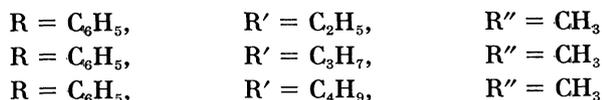
Ces deux sels pourraient provenir de la « quaternisation » des chlorures de diesters de l'acide phosphorique (XI) par les amines tertiaires (ATHERTON [90])



2) Nous avons alors mis au point une autre méthode (NAVECH [146, 147]) : action des dérivés sodés des dialcoylaminoéthanol préparés suivant la technique de M^{me} VERRIER [148] sur les chlorures de diesters de l'acide phosphorique (XI).



Nous avons ainsi pu isoler un certain nombre d'esters phosphoriques neutres d'aminoéthanol (III) avec

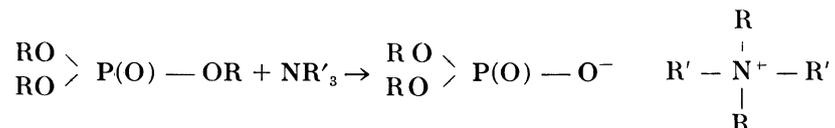


Ce sont des composés liquides, indistillables, solubles dans l'alcool et le benzène, insolubles dans l'eau et l'éther. Laissés au repos à la température ambiante pendant plusieurs jours, ils laissent lentement déposer des cristaux. Au bout d'un temps d'autant plus court que le radical R' est plus léger (2 à 3 jours pour le dérivé éthylique; un mois pour le dérivé butylique), toute l'huile est transformée en cristaux. L'essai de synthèse du phénylméthylphosphate de N-diméthylaminoéthanol (III, R = C₆H₅, R' = R'' = CH₃) nous a conduit directement au produit cristallisé. Ces cristaux, hygroscopiques, solubles dans l'eau et l'alcool et insolubles dans l'éther et le benzène, donnent des résultats analytiques identiques à ceux obtenus avec les phosphates d'aminoéthanol desquels ils proviennent : il semblerait à première vue qu'il y ait eu isomérisation.

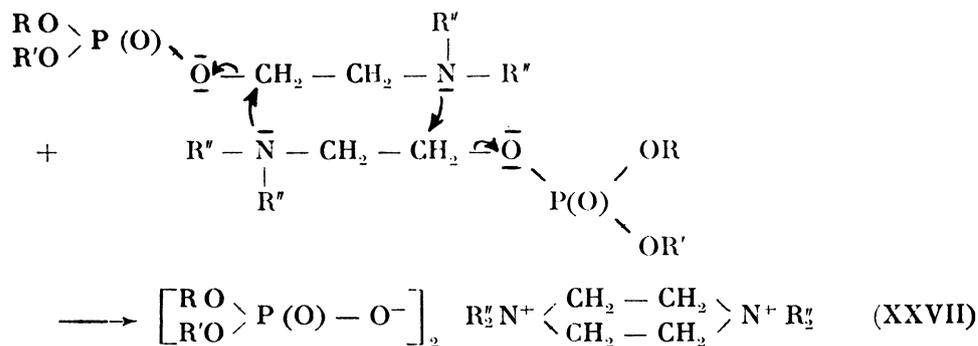
Un mois après la publication de notre travail a paru un article de CADOGAN et THOMAS [149]. Ils préparent le diéthylphosphate de N-diéthylaminoéthanol (III, R = R' = R'' = C₂H₅)⁽¹⁾. Ils remarquent eux aussi le dépôt de cristaux incolores hygroscopiques. D'après eux, il semblerait qu'il se produise le phénomène de « quaternisation » dû à l'action des amines

(1) Cette méthode a d'ailleurs été utilisée ensuite par d'autres auteurs (MALINORSKI [150]).

tertiaires sur les phosphates neutres, observé par TODD et ses collaborateurs dans leur synthèse de l'acide adénosine triphosphorique (BADDILEY [151, 152, 153, 154]) :

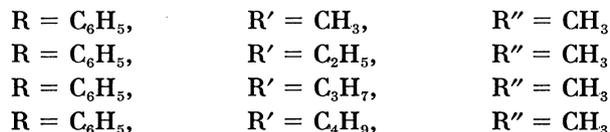


et repris plus tard par différents auteurs (CHABRIER [155], CHEYMOL [156, 157], HAZARD [158], LEDUC [159]) : les amines tertiaires réagissent sur les phosphates neutres pour donner des phosphates d'ammonium quaternaire à partir desquels on peut facilement passer aux diesters phosphoriques. Dans le cas des phosphates d'aminoéthanol, la « quaternisation » aurait lieu entre deux molécules : l'azote tertiaire de l'une attaquerait la liaison C-O du radical aminoéthyle de l'autre et vice versa; cela provoquerait une cyclisation et il se formerait finalement un diphosphate de N-N'-tétraalcoylpipérazinium (XXVII). Il est facile de voir que ce composé est non pas un isomère, mais un « dimère » du phosphate d'aminoéthanol initial.



Cette transformation présente une analogie certaine avec la « dimérisation » des 2-chloroalcoylamines. CADOGAN et THOMAS rejoignaient ainsi les conclusions d'un travail antérieur (DURANT [160]).

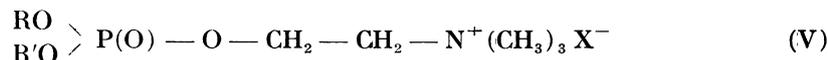
Nous avons pu isoler les di(phénylalcoylphosphates) de N-N'-tétraméthylpipérazinium (XXVII) avec



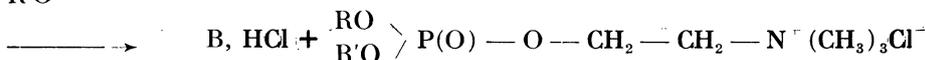
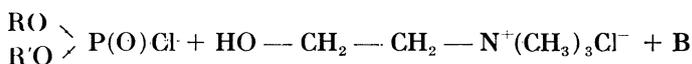
Nous avons pu établir la structure de ces composés en préparant à partir de l'un d'eux (XXVII, R = C₆H₅, R' = C₃H₇, R'' = CH₃), le direineckate

Halogénures de phénylalcylphosphorylcholine.

Nous avons essayé de faire la synthèse des halogénures de phénylalcylphosphorylcholine (V, R = C₆H₅, R' = alcoyle).

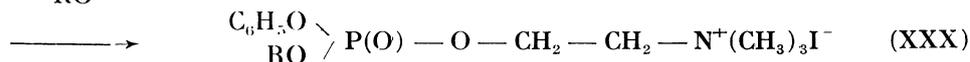
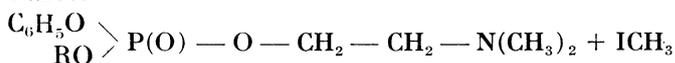


1) Nous avons d'abord essayé de faire agir les chlorures de phénylalcylphosphoryl (XI, R = C₆H₅, R' = alcoyle) sur le chlorhydrate de choline (BAER [46]) en présence d'un grand excès de base azotée.

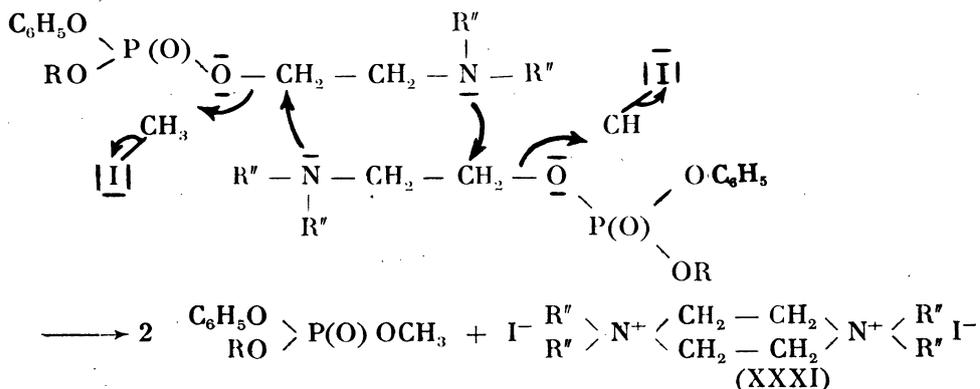


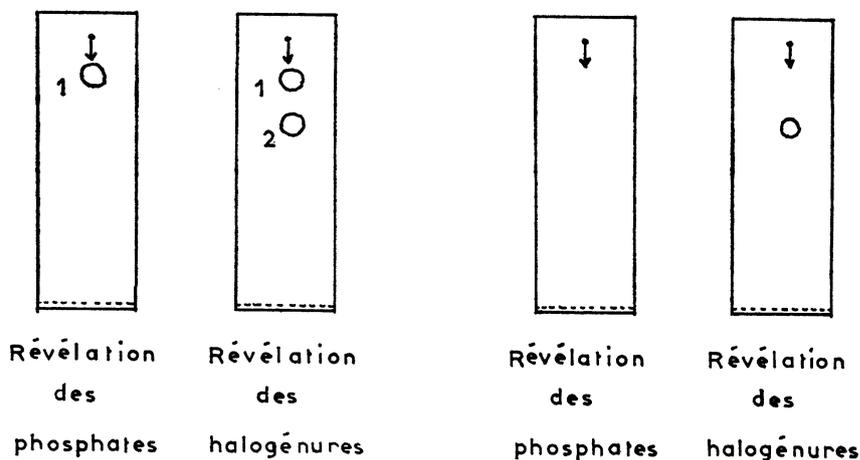
Mais, malgré divers essais dans des conditions variées, nous n'avons pas réussi à réaliser cette condensation.

2) Nous avons essayé l'action de l'iodure de méthyle sur les phénylalcylphosphates de N-diméthylaminoéthyle (III, R = C₆H₅, R' = alcoyle, R'' = CH₃) fraîchement préparés et lavés à l'eau pour éliminer, le cas échéant, toute trace de di(phénylalcylphosphate) de tétraméthylpipérazinium (XXVII, R = C₆H₅, R' = alcoyle, R'' = CH₃), afin de quaterniser l'azote



Mais nous n'avons pas pu obtenir, pur, le composé (XXX). L'analyse chromatographique du produit obtenu par action de l'iodure de méthyle sur l'ester propylique (R = C₃H₇) a montré que l'on avait affaire à un mélange (voir figure 6) : en effet, on obtient deux taches. La tache (2) a été identifiée avec le diiodure de N-N'-tétraméthylpipérazinium (XXXI). Il est vraisemblable que la tache (1) correspond à l'iodure de phénylpropylphosphorylcholine (XXX, R = C₃H₇). En même temps que la réaction de quaternisation de l'azote indiquée ci-dessus, doit avoir lieu une réaction du type :





Produit
à analyser

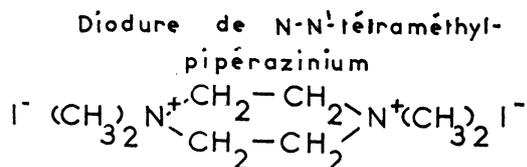
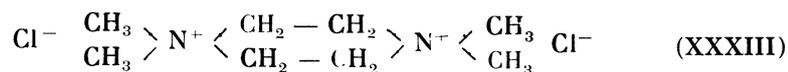
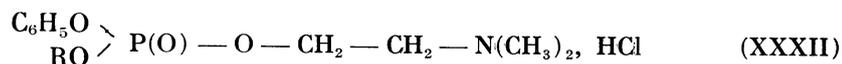


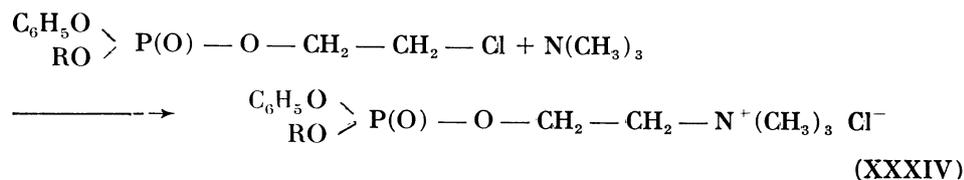
FIG. 6. — Action de l'iodure de méthyle sur le phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol.

L'analyse des cristaux obtenus par action de l'acide chlorhydrique sur les mêmes phosphates d'aminoéthanol semble indiquer que nous avons affaire, d'une façon analogue, à un mélange de chlorhydrate de phénylcoylphosphate de N-diméthylaminoéthanol (XXXII) et de dichlorure de N-N'-tétraméthylpipérazinium (XXXIII) :

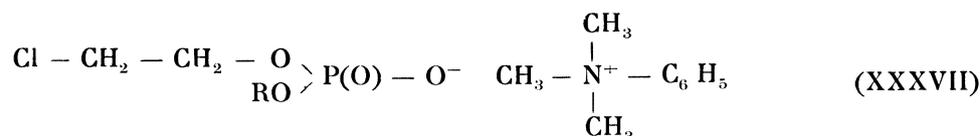
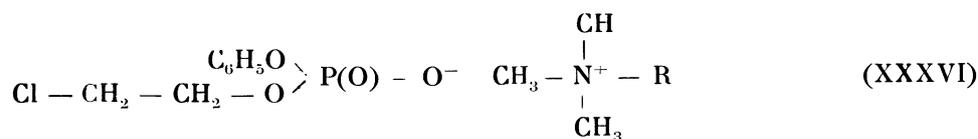
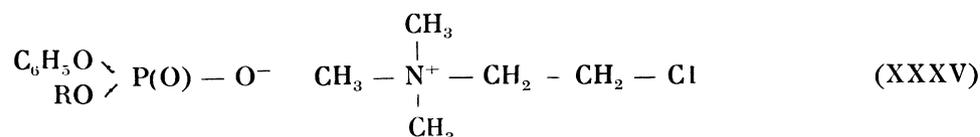


Mais nous n'avons pas cherché à caractériser davantage ces composés.

2) Nous avons vu que l'action de la triméthylamine sur un ester phosphorique d'halogéno-2-éthyle avait été employée pour obtenir des phosphates de choline (voir page 13). Nous avons fait réagir la triméthylamine sur les phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-chloroéthyle (XV, X = Cl) :

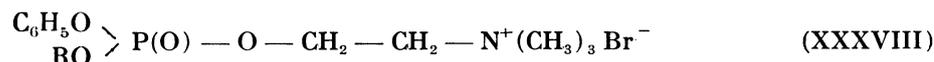


Des cristaux précipitent très lentement (un mois environ). L'analyse des produits obtenus donne bien des résultats conformes à la formule brute du chlorhydrate de phosphorylcholine désiré (XXXIV). Mais le reineckate obtenu à partir de ceux-ci contient une quantité insuffisante de phosphore (2,35 % pour 4,85) et une quantité non négligeable de chlore (2,32 % alors que le reineckate du cation recherché ne devrait pas en contenir). Nous pensons que, comme la réaction dure très longtemps, la triméthylamine agit comme agent de « quaternisation » (voir page 48) pour donner, en même temps que le chlorhydrate de phosphorylcholine (XXXIV), les phosphates d'amine (XXXV) (XXXVI) (XXXVII) qui sont tous isomères de (XXXIV).



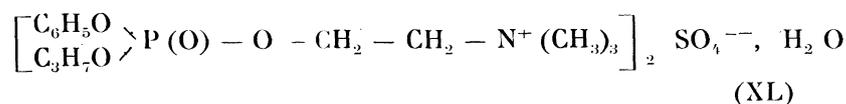
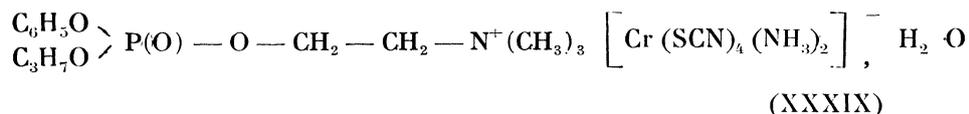
Par action du sel de Reinecke, on obtiendrait alors un mélange des reineckates des quatre cations contenus dans les composés (XXXIV) à (XXXVII). D'où l'insuffisance en phosphore et la présence de chlore provenant de (XXXV).

La séparation de ces quatre phosphates s'est révélée impraticable. Pour éviter dans une certaine mesure les réactions de « quaternisation », nous avons pensé à rendre plus rapide la réaction d'Hofmann sur le groupement carbone-halogène en remplaçant le chlore par le brome. Nous avons donc fait agir la triméthylamine sur les phénylalcylphosphates de 2-bromoéthyle (XV, X = Br). On obtient alors, au bout de 24 heures, un précipité abondant d'où nous avons isolé les bromures de phénylalcylphosphorylcholine (XXXVIII) (NAVECH [103]).



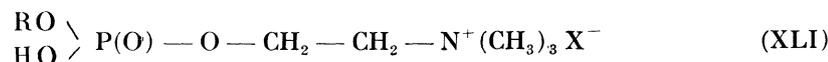
avec R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉.

A partir de ces phosphates de choline, nous avons facilement pu isoler le reineckate de phénylpropylphosphorylcholine (XXXIX) et le sulfate de phénylpropylphosphorylcholine (XL).



Essais de synthèse des halogénures d'alcoyl (ou aryl) phosphorylcholine.

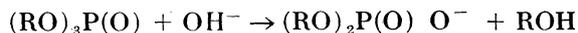
Nous avons alors essayé d'obtenir des halogénures d'alcoyl (ou aryl) phosphorylcholine (XLI) :



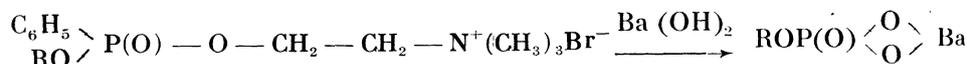
(X = halogène).

1) La méthode qui nous a semblé de prime abord la plus intéressante consistait à cliver le radical phényle dans les bromures de phényl alcoyl-phosphorylcholine précédemment préparés (XXXVIII). Un tel résultat devait pouvoir être obtenu soit par hydrolyse, soit par hydrogénation.

a) L'hydrolyse alcaline des phosphates tertiaires peut conduire aux phosphates secondaires (AUTHENRIETH [117], BAER [46], BAILLY [162, 163], CAVALIER [164], DRUSHEL [165, 166], GULLAND [167], LOSSEN [168], PLIMMER [94]).



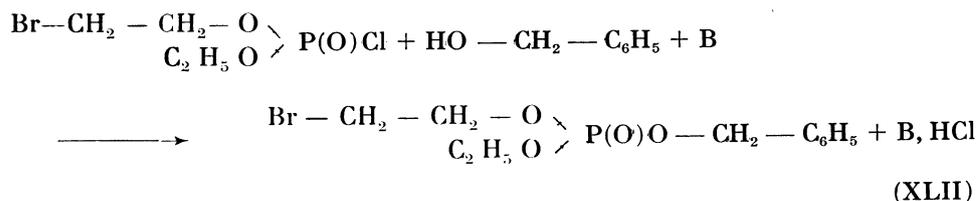
Elle est d'autant plus facile que le radical à cliver a un poids moléculaire plus faible. L'hydrolyse acide est plus difficile à contrôler : on obtient souvent l'acide phosphorique lui-même. L'hydrolyse alcaline nous a conduit directement à un phosphate monoalcoylique par clivage du radical phényle et du radical triméthylaminoéthyle :



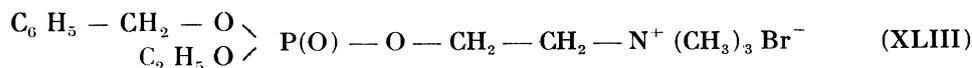
b) L'hydrogénolyse des radicaux benzyliques et phényliques (ATHERTON [54, 169], BADDILEY [170], BAER [50, 51, 55], CALDERON [171, 172], LARDY [173], LORA TAMAYO [174], MAURUKAS [59]) peut être catalysée par l'oxyde de platine (ADAMS [175]) ou le noir de palladium (TAUSZ [176]). Elle a son meilleur rendement en solution dans l'éthanol ou le dioxane,

en présence d'un peu d'eau ou de traces d'acide. Cette réaction est néanmoins très capricieuse et il n'existe aucune règle sûre pour éviter l'échec total auquel nous ont conduit plusieurs essais d'hydrogénation catalytique des bromures de phényl alcoylphosphorylcholine (XXXVIII) et du sulfate de phénylpropylphosphorylcholine (XL).

2) Nous avons pensé que la réaction d'hydrogénolyse se ferait plus facilement si on remplaçait le groupement phényle par le groupement benzyle. Nous avons donc essayé de préparer les dérivés benzyliques identiques à ceux que nous avons préparé précédemment avec le radical phényle (XXXVIII). Nous avons fait réagir l'alcool benzylique sur le chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle (XI, R = C₂H₅, R' = Br — CH₂ — CH₂) en présence de base azotée. Nous n'avons pas essayé d'isoler le phosphate de benzyle, d'éthyle et de 2-chloroéthyle (XLII).



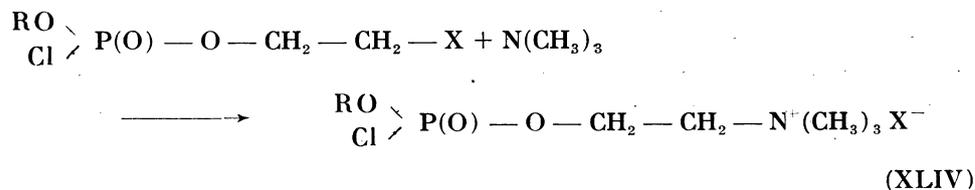
Nous avons fait réagir directement la triméthylamine sur le produit brut. Nous avons obtenu une huile indistillable et incristallisable qui contenait peut-être le bromure de benzyléthylphosphorylcholine (XLIII).

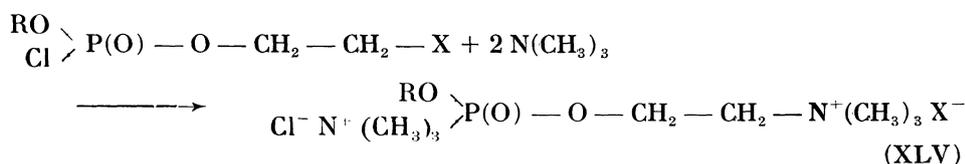


Mais le produit était trop impur et nous n'avons pas essayé de cliver le groupement benzyle.

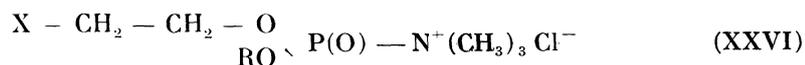
3) Nous avons alors essayé de nous dispenser du clivage en faisant agir la triméthylamine directement sur un diester phosphorique dont l'une des fonctions esters était halogénée en 2. Nous avons le choix entre le chlorure d'acide du diester, l'acide correspondant et son sel métallique.

L'action de la triméthylamine sur les chlorures d'alcoyl (ou aryle) 2-halogénoéthylphosphoryle (XI, R = X — CH₂ — CH₂, R' = alcoyle ou aryle) ne conduit à aucun des composés (XLIV) et (XLV) attendus :

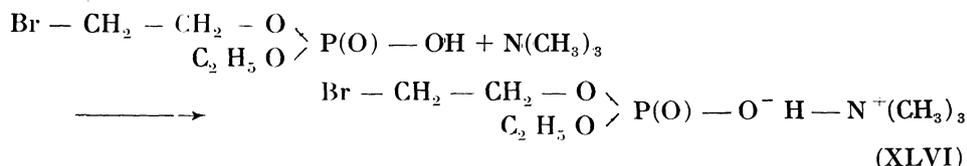




En effet, bien que les résultats analytiques donnent des pourcentages compatibles avec la formule brute de (XLIV), on obtient, après hydrolyse ménagée, le reineckate de triméthylammonium par action du sel de Reinecke et un phosphate de baryum ne contenant pas d'azote par action du carbonate de baryum. On aurait donc isolé le composé XXVI (voir page 37) isomère de (XLIV).



L'action de la triméthylamine sur le phosphate monoéthylrique et mono-2-bromoéthylrique (XIII, R = C₂H₅, R' = Br — CH₂ — CH₂) n'est qu'une salification qui conduit à l'éthyl-2-bromoéthylphosphate de triméthylammonium (XLVI).



Le cation est caractérisé à l'état de sel de Reinecke et l'anion sous forme de sel de baryum.

La triméthylamine ne réagit pas sur les alcoyl-2-halogénoéthylphosphates de baryum (XIV, R = alcoyle R' = X — CH₂ — CH₂).

4) On pourrait aussi penser obtenir des halogénures d'alcoyl (ou aryl) phosphorylcholine (XLI) à partir des polypyrophosphates préparés selon la méthode de MUNOZ et VIVES [177]. Le N-diméthylaminoéthanol n'a pas réagi à froid sur l'éthylpolypyrophosphate (177). En revanche, un essai de réaction du chlorhydrate de choline à chaud sur ce polypyrophosphate nous a conduit à des cristaux solubles dans l'eau et qu'on peut transformer en sel de baryum. Celui-ci est totalement insoluble dans tous les solvants, donc impossible à purifier. Son analyse donne des pourcentages (Cl = 5 %; P = 13,2 %; Ba = 53 %) qui ne correspondent à aucun produit pur.

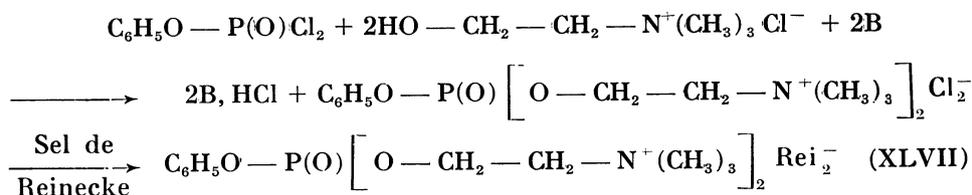
5) Nous avons alors tenté de faire réagir un aminoéthanol sur un dichlorure d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle (X) ou même sur l'oxychlorure de phosphore. L'emploi du N-diméthylaminoéthanol sur un dichlorure d'alcoyl (ou aryl) phosphoryle ne semble pas devoir être retenu : le N-diméthylaminoéthanol doit agir sur l'halophosphate à la fois comme alcool et comme amine tertiaire.

Nous avons fait divers essais avec le chlorhydrate de choline sur le dichlorure de phénylphosphorylcholine (X, R = C₆H₅) :



— si l'on mélange le chlorhydrate de choline et l'halophosphate, soit en quantités équimoléculaires, soit avec un large excès d'halophosphate, avec ou sans solvant, il n'y a aucune réaction, même à 100°.

— si l'on opère en présence de base azotée (BAER [46]), il se produit une réaction. Par action du sel de Reinecke, on obtient le reineckate d'un ester phosphorique neutre renfermant deux groupements choline :



Nous avons enfin étudié l'action du chlorhydrate de choline sur l'oxychlorure de phosphore : ce travail fait l'objet du chapitre suivant.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Action du N-diméthylaminoéthanol sur le chlorure de phénylpropylphosphoryle.

Nous versons goutte à goutte 4,45 g de N-diméthylaminoéthanol (0,05 mole) sur 11,73 g de chlorure de phénylpropylphosphoryle (0,05 mole). Il se forme une masse visqueuse, légèrement teintée en jaune, très hygroscopique, impossible à filtrer ou à recristalliser dans l'alcool absolu dans lequel elle paraît se décomposer. Néanmoins nous avons pu isoler de la solution alcoolique ainsi obtenue, par précipitation avec de l'éther, des cristaux qui ne contenaient pas de phosphore.

Analyse :

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ONCl}$		
(Chlorure de N-phényl-N-diméthyléthanolamine)	calculé %, Cl	17,61
$\text{C}_7\text{H}_{18}\text{ONCl}$		
(Chlorure de N-propyl-N-diméthyléthanolamine)	calculé %, Cl	21,19
	trouvé %, Cl	18,53

Il est possible que nous ayons obtenu un mélange des deux chlorures. Diverses cristallisations dans l'alcool ne nous ont pas permis d'améliorer les résultats analytiques.

Action du N-diméthylaminoéthanolate de sodium sur les chlorures de phénylalcylphosphoryle.

Nous mélangeons une solution toluénique de N-diméthylaminoéthanolate de sodium (VERRIER, [148]) et une solution toluénique de chlorure de phénylalcylphosphoryle en quantités équimoléculaires. Il y a un léger échauffement et du chlorure de sodium précipite. Au bout de quelques heures, nous filtrons et nous évaporons le toluène dans le vide de la trompe à mercure. Nous obtenons ainsi une huile indistillable, soluble dans l'alcool, le benzène et le toluène, insoluble dans l'eau et l'éther. Cette huile est suffisamment pure pour donner des résultats analytiques satisfaisants : ce sont des phosphates d'aminoéthanol (III, $R = C_6H_5$, $R'' = CH_3$) (voir tableau 9).

R'	Formule brute	P %		N %		n_D^{20}	d_4^{20}	RM _p	
		calc.	tr.	calc.	tr.			calc.	tr.
C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₀ O ₄ PN	11,35	11,04	5,13	5,02	1,4913	1,1391	70,57	69,44
C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₂ O ₄ PN	10,80	10,84	4,87	4,72	1,5017	1,1382	75,22	74,30
C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₄ O ₄ PN	10,30	10,14	4,85	4,76	1,5121	1,1372	79,87	79,43

TABLEAU 9

Di (phénylalcylphosphates) de N-N'-tétraméthylpipérazinium (XXVII, $R = C_6H_5$, $R' = \text{alcoyle}$, $R'' = CH_3$).

Lorsqu'on abandonne les phénylalcylphosphates de N-diméthylaminoéthanol, il se dépose plus ou moins vite des cristaux. Si l'on essaie de préparer le phénylméthylphosphate de N-diméthylaminoéthanol, on obtient directement le composé cristallisé. Les cristaux ainsi obtenus sont recristallisés dans l'alcool absolu. Ils sont solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans le benzène et l'éther : ce sont les composés (XXVII, $R = C_6H_5$, $R'' = CH_3$) (voir tableau 10).

R'	Formule brute	P %		N %	
		calculé	trouvé	calculé	trouvé
CH ₃	C ₂₂ H ₃₆ O ₈ P ₂ N ₂	11,97	11,68	5,40	5,31
C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₄₀ O ₈ P ₂ N ₂	11,35	11,38	5,13	5,03
C ₃ H ₇	C ₂₆ H ₄₄ O ₈ P ₂ N ₂	10,80	10,69	4,87	4,75
C ₄ H ₉	C ₂₈ H ₄₈ O ₈ P ₂ N ₂	10,30	10,38	4,85	4,91

TABLEAU 10

**Confirmation de la structure du di(phénylpropylphosphate)
de N-N'-tétraméthylpipérazinium.**

Nous avons dissous dans l'eau les cristaux de di(phénylpropylphosphate) de N-N'-tétraméthylpipérazinium préparé ci-dessus et nous avons mélangé la solution ainsi obtenue avec une solution aqueuse fraîchement préparée de sel de Reinecke (DAKIN, [178]). Un composé de couleur carmin a précipité, que nous avons recristallisé en le dissolvant dans le minimum d'acétone anhydre et en le reprecipitant par l'eau. C'était le direineckate de N-N'-tétraméthylpipérazinium.

Analyse :

$C_{16}H_{32}N_{14}S_8Cr$,	calculé %,	N 23,67	Cr 12,56
	trouvé %,	N 23,40	Cr 12,63

Par ailleurs, nous avons dissous dans l'eau 3,14 g des cristaux obtenus à partir du phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol et nous avons ajouté une solution aqueuse de 2,55 g d'acétate de baryum. Nous avons filtré et ajouté au filtrat de l'alcool jusqu'à ce qu'il y ait précipitation. Nous avons filtré, recristallisé par dissolution dans l'eau et reprecipitation par l'alcool. Après séchage, nous avons obtenu le phénylpropylphosphate de baryum (XIV, $R = C_6H_5$, $R' = C_3H_7$).

Analyse :

$C_{18}H_{24}O_8P_2Ba$,	calculé %,	P 10,93	Ba 24,16
	trouvé %,	P 11,07	Ba 24,36

Nous avons donc bien affaire au di(phénylpropylphosphate) de N-N'-tétraméthylpipérazinium.

**Action du chlorhydrate de N-diméthylaminoéthanol
sur les chlorures de phénylalcyl (ou aryl) phosphoryle.**

Nous mélangeons 12,55 g de chlorhydrate de N-diméthylaminoéthanol (0,1 mole) avec la quantité calculée de chlorure de phénylalcyl (ou aryl) phosphoryle (0,1 mole) dans 150 cm³ de pyridine. Nous agitons pendant trois jours. La pyridine est éliminée à froid dans le vide de la trompette à mercure. Le résidu est repris par l'eau et la solution ainsi obtenue est mélangée avec une solution fraîchement préparée de 48 g de sel de Reinecke dans 2 litres d'eau. Nous filtrons, lavons à l'eau, à l'alcool puis à l'éther. Après séchage, le reineckate est purifié par dissolution dans 600 cm³ d'acétone anhydre, filtration sur celite et précipitation par 1 800 cm³ d'eau. Nous lavons et séchons comme précédemment. Nous avons ainsi obtenu des reineckates de phénylalcyl (ou aryl) phosphates de N-diméthylaminoéthanol (XXXIX, $R' = CH_3$) (voir tableau 11).

R'	Formule brute	P %		Cr %	
		calculé	trouvé	calculé	trouvé
C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₃ O ₅ N ₇ PS ₄ Cr	5,23	5,18	8,76	8,69
C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₅ O ₅ N ₇ PS ₄ Cr	5,11	5,08	8,58	8,50
C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₇ O ₅ N ₇ PS ₄ Cr	5	4,93	8,39	8,43
C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ O ₅ N ₇ PS ₄ Cr	4,84	4,75	8,12	7,98

TABLEAU 11

Action du chlorhydrate de choline sur le chlorure de phénylpropylphosphoryle.

Nous mélangeons 14 g de chlorhydrate de choline (0,1 mole) et 23,45 g de phénylpropylphosphoryle (0,1 mole) dans 150 cm³ de pyridine. Nous agitions pendant 48 heures. L'excès de pyridine est alors évaporé à froid dans le vide de la trompe à mercure. Le sirop résiduel est repris par l'eau. Nous ajoutons une solution de 48 g de sel de Reinecke dans 2 litres d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, puis à l'alcool, enfin à l'éther, et recristallisé par dissolution dans le minimum d'acétone anhydre, filtration sur celite et reprecipitation par l'eau. Le produit ainsi obtenu ne contient pas de phosphore.

Nous avons recommencé cet essai à plusieurs reprises en modifiant chaque fois les conditions expérimentales :

- utilisation de la quantité stoechiométrique de pyridine (7,9 g) ;
- utilisation d'un solvant (éther, benzène, chloroforme) ;
- utilisation d'un excès de chlorure de phénylpropylphosphoryle éliminé ensuite par extraction à l'éther.

Chaque fois, nous avons obtenu un reineckate qui ne contenait pas de phosphore.

Action de l'iodure de méthyle

sur le phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol.

Nous mélangeons le phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol fraîchement préparé en solution toluénique et l'iodure de méthyle en quantités équimoléculaires. Un précipité apparaît, qui est essoré et séché. De nombreuses recristallisations dans différents solvants (eau, alcool, acétone, chloroforme) ne nous ont pas permis d'obtenir des résultats analytiques satisfaisants.

Analyse :

$C_{14}H_{25}O_4PNI$, (iodure de phénylpropyl- phosphorylcholine)	calculé %,	I 29,65	P 7,22	C 39,16	H 5,85
$C_8H_{20}N_2I_2$, (diodure de tétraméthyl- pipérazinium)	calculé %,	I 63,81		C 24,12	H 5,02
	trouvé %,	I 34,36	P 5,38	C 36,04	H 4,12

Une chromatographie de partage monodimensionnelle a été réalisée sur papier Arches n° 302, avec l'alcool ammoniacal comme solvant (voir page 43). Les taches ont été révélées comme précédemment avec le réactif de Hanes et Isherwood et avec le réactif des halogénures. Nous avons comparé (voir *fig. 6*) les chromatogrammes ainsi obtenus avec les chromatogrammes témoins réalisés et révélés de la même manière avec du diiodure de N-N'-tétraméthylpipérazinium⁽²⁾.

Nous avons recommencé cette action de l'iodure de méthyle sur les phosphates de N-diméthylaminoéthanol en utilisant un phosphate fraîchement préparé et lavé préalablement à l'eau pour éliminer toute trace du diphosphate de N-N'-tétraméthylpipérazinium. Le résultat a été identique.

Action de l'acide chlorhydrique**sur le phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol.**

Nous faisons barboter de l'acide chlorhydrique dans une solution toluénique de phénylpropylphosphate de N-diméthylaminoéthanol fraîchement préparé et lavé à l'eau, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'acide. On filtre le précipité obtenu. On le recristallise dans l'alcool puis on le sèche.

Analyse :

$C_{13}H_{23}O_4PNCl$, (chlorh. de phénylpropylphos- phate de diméthylaminoéthanol)	calculé %,	Cl 11,47	P 8,96
$C_8H_{20}N_2Cl_2$, (dichlorure de tétraméthylpi- pérazinium)	calculé %,	Cl 33,02	
	trouvé %,	Cl 20,02	P 7,56

Action de la triméthylamine**sur les phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-chloroéthyle.**

Nous mélangeons le phosphate neutre et la triméthylamine en excès dans le toluène dans un tube qui est ensuite scellé. Des cristaux se forment

(2) Ce composé a été obtenu par action de l'iodure de méthyle sur la diméthylpipérazine.

lentement. Au bout d'un mois, nous ouvrons le tube; les cristaux sont essorés, recristallisés dans l'alcool absolu et séchés (voir tableau 12).

Composés	Formule brute	Cl %		P %	
		calc.	tr.	calc.	tr.
dérivé propylique	$C_{14}H_{25}O_4PNCl$	10,52	10,41	9,18	9,09
dérivé butylique	$C_{15}H_{27}O_4PNCl$	10,10	10,17	8,82	8,75

TABLEAU 12

Nous avons repris par l'eau les cristaux correspondant au dérivé propylique et les avons traités par le sel de Reinecke (voir page 59). Nous avons ainsi obtenu un reineckate.

Analyse :

$C_{18}H_{33}O_5PN_7S_4Cr$,	calculé %,	P 4,85	
	trouvé %,	P 2,35	Cl 2,32

**Action de la triméthylamine
sur les phosphates de phényle, d'alcoyle et de 2-bromoéthyle.**

Nous mélangeons, dans un récipient pouvant se fermer hermétiquement, 1/20 mole de phosphate de phényle, d'alcoyle et de 2-bromoéthyle en solution dans 50 cm³ de benzène et 45 cm³ d'une solution benzénique de triméthylamine à 16 % (léger excès). Au bout de 48 heures, les cristaux sont essorés, recristallisés dans l'alcool absolu et séchés sous vide. Les résultats analytiques (tableau 13) correspondent aux bromures de phényl alcoylphosphorylcholine (XXXVIII).

R	Formule brute	P %		Br %	
		calculé	trouvé	calculé	trouvé
CH_3	$C_{12}H_{21}O_4NPBr$	8,75	8,62	22,59	22,32
C_2H_5	$C_{13}H_{23}O_4NPBr$	8,42	8,45	21,71	21,86
C_3H_7	$C_{14}H_{25}O_4NPBr$	8,11	8,03	20,94	20,77
C_4H_9	$C_{15}H_{27}O_4NPBr$	7,81	7,79	20,20	20,09

TABLEAU 13

Reineckate de phénylpropylphosphorylcholine (XXXIX).

Nous dissolvons 3,82 g de bromure de phénylpropylphosphorylcholine dans de l'eau et nous les versons dans une solution aqueuse fraîchement préparée de 3,6 g de sel de Reinecke. Le précipité ainsi obtenu est essoré,

lavé, recristallisé et séché comme précédemment (voir page 59).

Analyse :

$C_{18}H_{33}O_5N_7PS_4Cr$,	calculé %,	Cr 8,15	P 4,82
	trouvé %,	Cr 7,97	P 4,51

Sulfate de phénylpropylphosphorylcholine (XL).

Nous dissolvons 3,82 g de bromure de phénylpropylphosphorylcholine dans de l'eau et nous ajoutons une solution aqueuse de 3,12 g de sulfate d'argent. Nous filtrons le bromure d'argent qui précipite. Le filtrat est concentré à froid et sous vide jusqu'à l'obtention d'un résidu sirupeux. Ce dernier est mis à digérer dans de l'alcool à une température inférieure à 0° C. On obtient ainsi des cristaux que l'on recristallise par dissolution dans le minimum d'eau et reprecipitation par l'alcool.

Analyse :

$C_{28}H_{52}O_{13}P_2N_2S$,	calculé %,	P 8,42	SO ₄ 13,04
	trouvé %,	P 8,33	SO ₄ 13,11

Essais de divage du radical phényle

dans le bromure de phénylpropylphosphorylcholine et dans le sulfate de phénylpropylphosphorylcholine.

a) Nous avons dissous 13 g de bromure de phénylpropylphosphorylcholine dans de l'eau. Nous avons ajouté 150 g de baryte et quelques gouttes d'octanol afin d'éviter par la suite l'apparition d'une mousse abondante. Nous avons fait bouillir à reflux pendant une heure et demie. Après refroidissement, nous avons fait barboter un courant de gaz carbonique jusqu'à virage de la phtaléine. Le précipité est essoré et lavé trois fois avec de l'eau distillée. Le filtrat est alors lavé plusieurs fois avec de l'éther. Cette solution étherée permet d'isoler du phénol par évaporation. Nous avons alors concentré la phase aqueuse jusqu'à apparition d'un précipité. Nous avons filtré et ajouté lentement de l'alcool au filtrat jusqu'à nouvelle précipitation. Les cristaux sont essorés et séchés.

Analyse :

$C_3H_7O_4PBa$,	calculé %,	P 11,27	Ba 49,82
(propylphosphate de baryum)			
	trouvé %	P 10,99	Ba 50,01

b) Nous avons alors dissous quelques grammes de bromure de phénylpropylphosphorylcholine dans 300 cm³ de méthanol. Nous avons ajouté

1 g d'oxyde de platine (ADAMS, [175]) et placé l'ensemble sous atmosphère d'hydrogène, à une pression sensiblement plus élevée que la pression atmosphérique. Nous agitions. Le catalyseur absorbe la quantité théorique nécessaire à sa réduction puis l'absorption cesse complètement. Après filtration du catalyseur et évaporation du méthanol, nous avons récupéré le produit de départ intact. La même opération a été tentée en ajoutant une nouvelle quantité de catalyseur après la réduction de la première fraction d'oxyde de platine afin d'éliminer tout risque d'emploi d'un catalyseur empoisonné. Le résultat a été aussi négatif. Un échec identique a résulté de l'utilisation du noir de palladium comme catalyseur (TAUSZ, [176]).

c) Un essai similaire a été tenté en vain sur le sulfate de phénylpropylphosphorylcholine.

Essai de synthèse du bromure de benzyléthylphosphorylcholine (XLIII).

Nous avons mélangé de l'alcool benzylique et du chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle dans du benzène en quantités équimoléculaires. Nous avons ajouté goutte à goutte la quantité calculée de pyridine, en agitant constamment et en maintenant la température au-dessous de 40° C. Nous avons poursuivi l'agitation pendant 2 heures. Nous avons filtré pour séparer le précipité de chlorhydrate de pyridine formé de la solution benzénique. Nous avons ajouté à celle-ci un grand excès de solution benzénique de triméthylamine à 16 %. Le mélange s'est rapidement scindé en trois phases :

- un précipité blanc abondant,
- une huile jaunâtre,
- la solution benzénique.

Nous avons essoré le précipité et décanté l'huile. Les cristaux ont été recristallisés dans l'alcool : c'était du bromure de choline.

Analyse :

$C_5H_{14}ONBr$,	calculé %,	Br 47,62
	trouvé %,	Br 47,51

L'huile n'a jamais cristallisé et était indistillable. Nous avons néanmoins dosé le produit brut.

Analyse :

$C_{14}H_{25}O_3NPBr$,	calculé %,	P 8,11	Br 20,94
(XLIII)			
	trouvé %,	P 9,16	Br 11,49

Il n'était pas impossible que cette huile contienne du bromure de benzyléthylphosphorylcholine (XLIII) mais nous n'avons pas pu l'isoler.

**Action de la triméthylamine
sur le chlorure de 2-chloroéthylphénylphosphoryle.**

Nous avons mélangé 12,75 g de chlorure de 2-chloroéthylphénylphosphoryle et 12 g de triméthylamine en solution benzénique. Une précipitation abondante s'est produite aussitôt. Nous avons attendu un jour. Nous avons filtré, séché le précipité sous vide sur anhydride phosphorique. Nous avons ainsi obtenu le chlorure de 2-chloroéthylphénylphosphoryltriméthylammonium (XXVI, R = Cl — CH₂ — CH₂, R' = C₆H₅) (voir page 37).

Analyse :

C ₁₁ H ₁₈ O ₃ PNCl ₂ ,	calculé %,	Cl tot. 22,61	Cl ion. 11,30	P 9,87
	trouvé %,	Cl tot. 21,79	Cl ion. 11,94	P 9,47

Nous avons dissous le produit ainsi obtenu dans l'eau :

a) nous en avons mélangé une partie avec une solution aqueuse de sel de Reinecke; le précipité, recristallisé comme précédemment (voir page 59), ne contenait pas de phosphore;

b) nous avons ajouté au reste une solution aqueuse d'acétate de baryum en quantité calculée; le précipité qui apparaît est essoré; nous avons ajouté au filtrat de l'alcool jusqu'à nouvelle précipitation; les cristaux ainsi obtenus ne renferment ni azote, ni chlore ionique : c'est le 2-chloroéthylphénylphosphate de baryum (XIV, R = C₆H₅, R' = Cl — CH₂ — CH₂).

Analyse :

C ₁₆ H ₁₈ O ₈ P ₂ Cl ₂ Ba,	calculé %,	Cl 11,67	P 10,19	Ba 22,53
	trouvé %,	Cl 11,72	P 10,28	Ba 22,22

Action de la triméthylamine sur le chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryle.

Nous avons opéré de la même manière que ci-dessus et obtenu le chlorure d'éthyl-2-bromoéthylphosphoryltriméthylammonium (XXVI, R = C₂H₅, R' = Br — CH₂ — CH₂) (voir page 37).

Analyse :

C ₇ H ₁₈ O ₃ PNBrCl,	calculé %,	Cl ionique 11,43	P 9,98
	trouvé %,	Cl ionique 11,87	P 9,72

Dosage des halogènes : poids de (AgBr + AgCl) obtenu à partir d'une prise d'essai de 0,1481 g.

calculé 0,1574 g

trouvé 0,1559 g

De la même façon que précédemment, nous avons isolé un reineckate ne contenant pas de phosphore, puis l'éthyl-2-bromoéthylphosphate de baryum.

Analyse :

$C_8H_{18}O_8P_2Br_2Ba$,	calculé %,	Br 26,71	P 10,35	Ba 22,87
	trouvé %,	Br 26,99	P 10,08	Ba 23,09

**Action de la triméthylamine
sur le phosphate mono-2-bromoéthylque et monoéthylque.**

Nous avons dissous le phosphate mono-2-bromoéthylque et monoéthylque dans le benzène et ajouté un excès d'une solution benzénique de triméthylamine à 16 %. Il y a un léger échauffement et un précipité abondant apparaît. Après filtration, recristallisation dans l'alcool absolu et séchage, nous avons isolé l'éthyl-2-bromoéthylphosphate de triméthylammonium (XLVI)

Analyse :

$C_7H_{19}O_4PNBr$,	calculé %,	Br 27,39	P 10,61
	trouvé %,	Br 27,54	P 10,55

En opérant de la même manière que plus haut (voir page 59), nous avons obtenu un reineckate ne contenant pas de phosphore. Nous avons aussi isolé comme précédemment l'éthyl-2-bromoéthylphosphate de baryum (XIV, R = C_2H_5 , R' = Br — CH_2 — CH_2) (voir page 22).

Analyse :

$C_8H_{18}O_8P_2Br_2Ba$,	calculé %,	Br 26,71	P 10,35	Ba 22,87
	trouvé %,	Br 26,86	P 10,16	Ba 22,97

Action du chlorhydrate de choline sur l'éthylpolypyrophosphate.

Nous avons mélangé du chlorhydrate de choline et de l'éthylpolypyrophosphate (Muñoz [177]), en quantités stoechiométriques, à l'abri de l'humidité. Nous avons ajouté du toluène et agité violemment de façon à obtenir une suspension aussi fine que possible. Nous avons alors chauffé le mélange à reflux pendant 7 heures à 80° C. Il y a eu dissolution complète. Après refroidissement, des cristaux ont apparus. Nous avons décanté la phase liquide et repris le résidu mi-cristallisé, mi-pâteux, par l'eau. Nous avons ajouté une solution aqueuse d'acétate de baryum et essoré le précipité ainsi formé. Le produit obtenu est insoluble dans tous les solvants. L'analyse du composé brut ne nous a pas permis de conclure.

Analyse :

Cl_2Ba ,	calculé %,	Cl 34,13	Ba 65,87
$C_2H_5O_4P_2Ba$,	calculé %,		Ba 52,49
(éthylphosphate de baryum)			P 11,87
$C_{14}H_{36}O_8P_2N_2Cl_2Ba$,	calculé %,	Cl 11,27	Ba 21,74
(sel de baryum du chlorure d'éthylphosphorylcholine)			P 9,84
	trouvé %,	Cl 5	Ba 53
			P 13,2

Action du chlorhydrate de choline sur le dichlorure de phénylphosphoryle.

Nous avons mélangé 14 g de chlorhydrate de choline et 21,1 g de dichlorure de phénylphosphoryle. Aucune réaction ne se produit; le volume de liquide correspondant à 21,1 g de dichlorure de phénylphosphoryle est d'ailleurs insuffisant pour mouiller la masse cristalline de chlorhydrate de choline; aussi avons-nous ajouté un large excès de dichlorure de phénylphosphoryle et chauffé le mélange au bain-marie dans le vide de la trompe à eau. Il n'y a aucune réaction.

Nous avons alors repris 14 g de chlorhydrate de choline et 21,1 g de dichlorure de phénylphosphoryle et les avons mélangés avec 150 cm³ de pyridine. L'ensemble a été agité pendant 48 heures. La pyridine a été ensuite éliminée à froid dans le vide de la trompe à mercure. Le sirop résiduel a été repris par 400 cm³ d'eau et porté à l'ébullition pendant une demi-heure environ. A la moitié de la solution ainsi obtenue, nous avons ajouté du carbonate de baryum jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique. Nous avons alors filtré et ajouté de l'acétone jusqu'à apparition d'un précipité. Nous avons essoré et séché les cristaux ainsi obtenus après les avoir recristallisés par dissolution dans le minimum d'eau et reprécipitation par l'acétone. Ils ne contiennent pas de chlore.

Analyse :

$C_6H_5O_4PBa$, (phénylphosphate de baryum)	calculé %,	P 10,03	Ba 44,33
	trouvé %,	P 9,98	Ba 43,87

La deuxième fraction de la solution aqueuse obtenue plus haut a été additionnée de 20 g de carbonate de potassium et d'une petite quantité de celite. Après filtration, on la mélange avec une solution aqueuse de 48 g de sel de Reinecke dans 2 litres d'eau. Le précipité obtenu, essoré, lavé à l'eau, l'alcool, l'éther, a été enfin recristallisé par dissolution dans le minimum d'acétone et reprécipitation par l'eau. Après séchage sous vide, nous avons obtenu le direineckate de phénylphosphoryldi(N-triméthyléthanolamine) (XLVII).

Analyse :

$C_{24}H_{45}O_4PN_{14}S_8Cr_2$,	calculé %,	P 3,15	Cr 10 59
	trouvé %,	P 3,09	Cr 10,81

Nous avons recommencé la même expérience en utilisant le chloroforme anhydre comme solvant, en ajoutant goutte à goutte la quantité calculée de pyridine (9,7 cm³) dissoute dans 25 cm³ de chloroforme, en maintenant la température du mélange réactionnel entre — 4 et 0° C et en agitant pendant une heure et demie. Nous ajoutons ensuite 32 cm³ de

pyridine puis, goutte à goutte, un mélange de 1,8 cm³ d'eau et de 40 cm³ de chloroforme, en maintenant la température inférieure à 40°. Le chloroforme était alors évaporé sous vide. Nous reprenions le résidu par l'eau. L'action de l'acétate de baryum et celle du sel de Reinecke nous ont conduit aux mêmes résultats que précédemment.

CHAPITRE V

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DU CHLORURE DE (DICHLOROPHOSPHORYL) CHOLINE

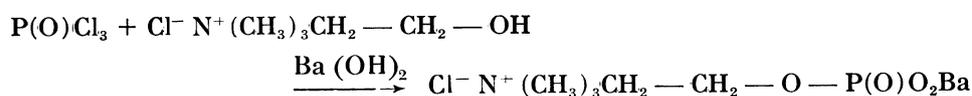
Nos divers essais de préparation des halogénures d'alcoyl (ou aryl) phosphorylcholine (XLI) nous ont conduit à essayer de réaliser la synthèse d'un nouveau chlorure d'acide de l'ester phosphorique de la choline.

Synthèse du chlorure de (dichlorophosphoryl) choline.

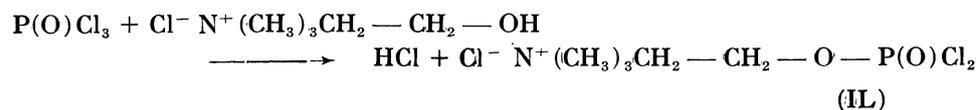
En 1937, PLIMMER et BURCH [12] avaient essayé de préparer le chlorure de phosphorylcholine (XLVIII) :



par action directe du chlorhydrate de choline sur l'oxychlorure de phosphore : ils maintenaient le mélange à une température voisine de 0° C puis ils hydrolysaient par la baryte le produit obtenu afin d'isoler le sel de barym du chlorure de phosphorylcholine.



Mais la réaction de condensation du chlorhydrate de choline sur l'oxychlorure de phosphore à si basse température est très lente et le rendement pratiquement nul. Ils durent donc se tourner vers une autre méthode pour synthétiser le chlorure de phosphorylcholine (XLVIII) (voir pages 11 et 12). De toute façon, ces auteurs n'avaient pas l'intention d'isoler le composé intermédiaire qui pouvait se former éventuellement dans le premier stade de la réaction

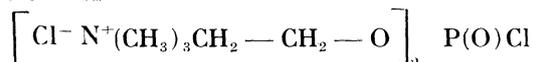


or, on pourrait espérer que ce composé aurait des applications très importantes dans la synthèse de dérivés phosphorylés de la choline, par exemple les lécithines.

Nous avons donc repris cette action du chlorhydrate de choline sur l'oxychlorure de phosphore avec l'intention d'isoler le composé (IL).

L'oxychlorure de phosphore réagit violemment sur le chlorhydrate de choline quand on laisse la température s'élever librement au sein du mélange réactionnel et un fort dégagement d'acide chlorhydrique a lieu. Il se forme ainsi du chlorure de (dichlorophosphoryl) choline (IL) que l'on peut isoler après refroidissement avec un rendement voisin de 95 %

par rapport au chlorhydrate de choline initial. Nous avons employé au cours de cette synthèse un gros excès d'oxychlorure de phosphore afin d'éviter la formation de dichlorure de (chlorophosphoryl) choline.



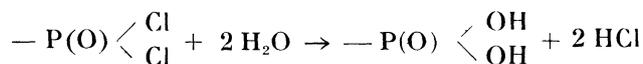
Propriétés du chlorure de (dichlorophosphoryl) choline.

Ce composé se présente sous la forme de cristaux incolores, assez hygroscopiques, solubles avec décomposition dans l'eau, l'alcool et l'acétone, un peu solubles dans le chloroforme et l'acétonitrile, insolubles dans l'éther et le benzène. La réaction de décomposition dans l'acétone est très lente ce qui permet de recristalliser le chlorure de (dichlorophosphoryl)-choline dans ce solvant.

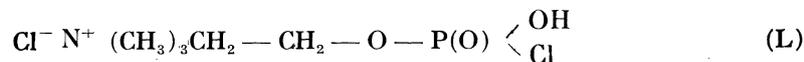
Il est peu stable à la température ordinaire : il convient donc de le conserver au voisinage de 0° C. Il est au total préférable de le préparer au fur et à mesure des besoins.

On pouvait penser que ce composé se comporterait comme un dichlorure d'alcoylphosphoryle (X) donnant avec l'eau le chlorure de phosphorylcholine et avec les alcools des diesters ou des esters neutres suivant les conditions expérimentales.

1) *Action de l'eau.* — Le chlorure de (dichlorophosphoryl) choline (IL) se dissout très bien dans l'eau; au bout de 3 ou 4 minutes, une réaction assez violente se déclenche avec dégagement d'acide chlorhydrique. Tout laissait croire que nous avions affaire à une hydrolyse normale des dichlorures d'alcoylphosphoryle (X) :



Par évaporation de l'excès d'eau, nous obtenions des cristaux blancs à surface visqueuse qui paraissaient solubles dans l'eau et l'alcool et insolubles dans l'éther et l'acétone. Nous avons donc essayé de les purifier par dissolution à chaud dans l'alcool et reprécipitation par l'éther. Les pourcentages en chlore, phosphore, carbone et hydrogène trouvés dans l'analyse du produit ainsi obtenu conduisaient à envisager la formule peu vraisemblable (L).



Mais cette hypothèse était tout de suite détruite par différents résultats : le pourcentage en chlore ionique était égal à la moitié de celui en chlore total; un dosage potentiométrique mettait en évidence deux acidités de pK = 2 et 6,6; il était impossible d'isoler le phosphate de baryum correspondant au composé (L) et l'action du sel de Reinecke conduisait à un reineckate ne contenant pas de phosphore.

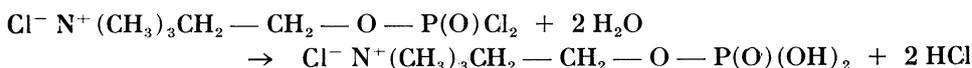
Ces cristaux visqueux semblaient donc être un mélange. Une analyse chromatographique (voir figure 7) nous a montré que nous avons bien affaire à un mélange en proportions sensiblement équimoléculaires d'acide phosphorique (tache 1) et de chlorure de (2-chloroéthyl) triméthylammonium (ou en abrégé, chlorhydrate de chlorocholine) (tache 2).



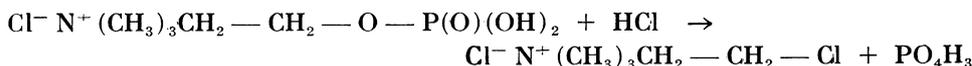
Nous avons pu alors isoler facilement d'une part l'acide phosphorique sous forme de sel de baryum, d'autre part le chlorhydrate de chlorocholine et son reineckate.

Il est donc facile d'interpréter le schéma de la réaction :

— dans un premier stade, le chlorure de (dichlorophosphoryl) choline (IL) s'hydrolyse normalement comme un dichlorure d'alcoylphosphoryle (X) :



— dans un deuxième temps, l'acide chlorhydrique dégagé au cours de l'hydrolyse attaque la liaison ester $\text{P} - \text{O} - \text{C}$, qui est rompue, le chlore se fixant sur le carbone.

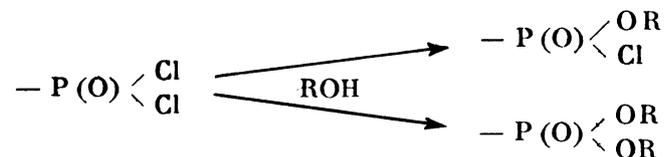


En définitive, nous avons donc formation de chlorhydrate de chlorocholine et d'acide phosphorique. Mais nous voyons que, comme le deuxième temps ne nécessite qu'une seule molécule d'acide chlorhydrique, il peut se dégager la moitié de cet acide libéré par la première réaction.

Cette réaction nous a donc montré la très grande instabilité du chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (IL) vis-à-vis de l'eau.

2) *Action des alcools.* — Le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (IL) se dissout très bien dans les alcools. Mais il ne semble pas y avoir de réaction à froid. Si l'on chauffe le mélange, une réaction assez vive démarre à une température qui dépend de l'alcool utilisé et un dégagement d'acide chlorhydrique a lieu.

Nous pouvions espérer qu'il se ferait l'une des deux réactions :



Mais l'analyse chromatographique des cristaux résultant de l'action du butanol sur le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (voir figure 8) et

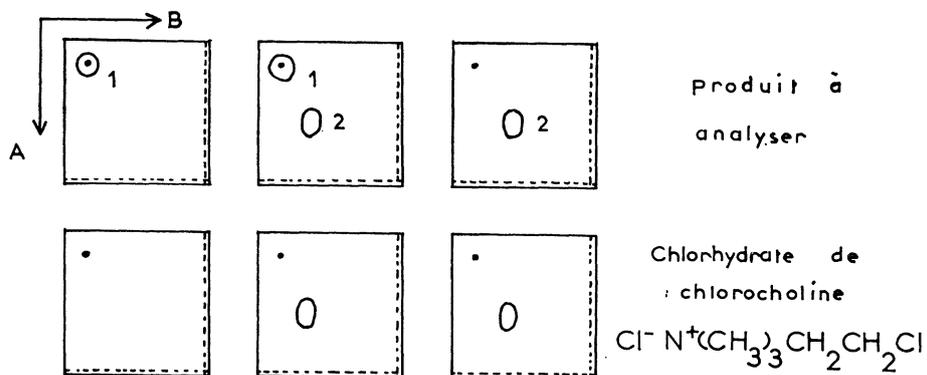


FIG. 7. — Action de l'eau sur le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline.

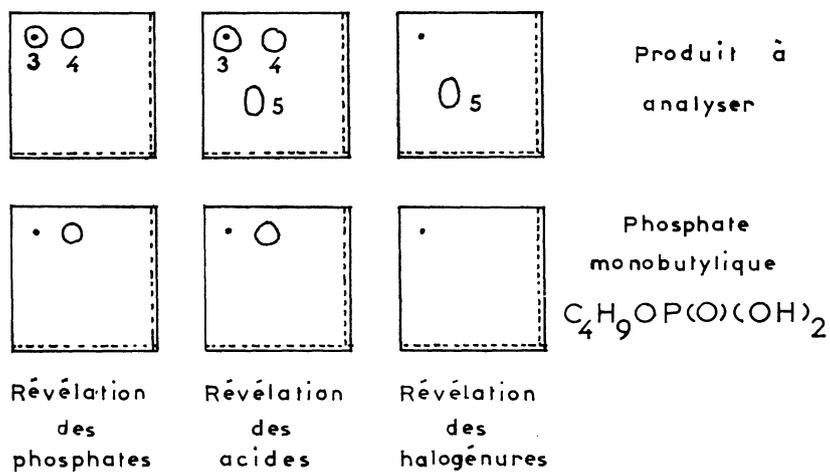


FIG. 8. — Action du butanol sur le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline.

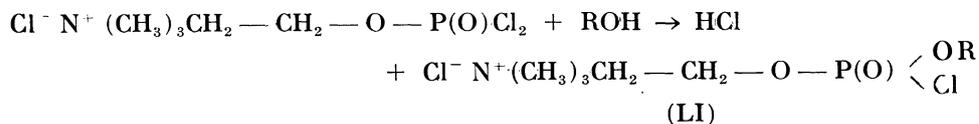
l'isolement ultérieur de produits composant le mélange nous ont montré que nous avons affaire à un mélange d'acide phosphorique (tache 3), de phosphate monoalcoylique (tache 4)



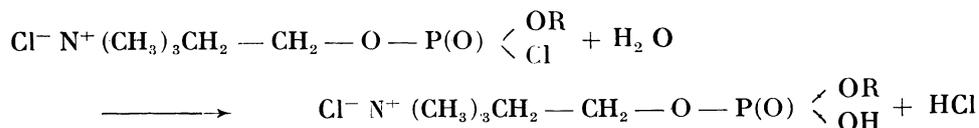
et de chlorhydrate de chlorocholine (tache 5).

Le schéma de la réaction semble ici plus difficile à établir :

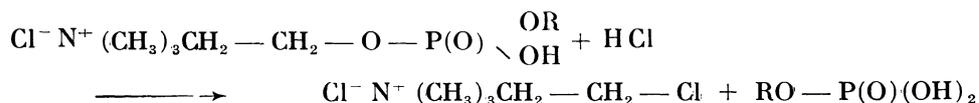
— nous pensons qu'il y aurait d'abord fixation d'une molécule d'alcool sur un certain nombre de molécules de chlorure de (dichlorophosphoryl) choline (IL) :



— puis quand on reprend par l'eau, il y aurait hydrolyse du chlorure d'acide subsistant :

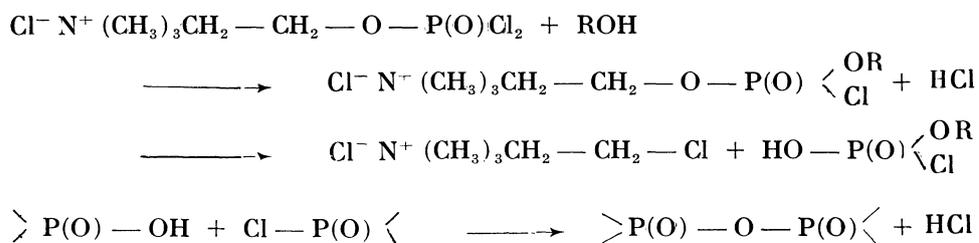


— l'acide chlorhydrique dégagé dans cette réaction attaquerait alors la liaison ester de choline $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ et donnerait naissance à du chlorhydrate de chlorocholine comme précédemment :

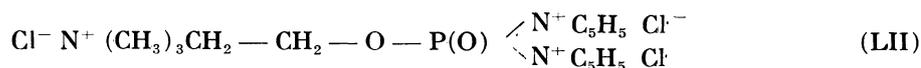


— l'acide phosphorique proviendrait de l'hydrolyse du chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (IL) initial qui n'aurait pas réagi sur l'alcool.

Ce schéma n'est pas à l'abri de toute critique; il suppose que le chlorure d'alcoyl(chlorophosphoryl)choline (LI) désiré se forme effectivement et que la coupure de la liaison « ester de choline » n'a lieu qu'*au cours de l'hydrolyse* : ceci n'est qu'une hypothèse; le meilleur argument en sa faveur est le dégagement d'acide chlorhydrique au cours de l'action de l'alcool sur le dichlorure. Pour rendre compte de ce dégagement tout en admettant que (LI) est détruit aussitôt formé, il faut imaginer le processus suivant comportant la formation de liaisons $\text{P}-\text{O}-\text{P}$.



3) *Action des amines tertiaires.* — C'est le seul cas où le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (IL) se soit comporté comme un dichlorure d'alcoylphosphoryle. En effet, par action de la pyridine, nous avons obtenu le composé d'addition (LII) (voir page 35).



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chlorure de (dichlorophosphoryl) choline (II).

Nous mélangeons, à l'abri de l'humidité, 64 g de chlorhydrate de choline et 110 cm³ d'oxychlorure de phosphore (grand excès). Le chlorhydrate de choline se dissout entièrement dans l'oxychlorure de phosphore quand on agite. Au bout de 3 ou 4 minutes, une réaction très exothermique démarre. Nous refroidissons alors énergiquement le mélange réactionnel, en continuant d'agiter, afin que la réaction ne devienne pas trop violente. La température monte néanmoins à 90° C et de l'acide chlorhydrique se dégage. Quand la réaction paraît devenir moins vive, nous chauffons à reflux le mélange réactionnel pendant 3 ou 4 heures jusqu'à ce que la température soit montée à 115° C environ et que le dégagement d'acide chlorhydrique ait pratiquement cessé. Nous laissons alors refroidir. Au bout de quelques heures, une importante précipitation apparaît. Les cristaux sont soigneusement essorés à l'abri de l'humidité, lavés avec du benzène anhydre et séchés sous vide sur soude. Nous obtenons ainsi des cristaux incolores, assez hygroscopiques, solubles dans l'acétone, le chloroforme et l'acétonitrile. On peut les recristalliser dans l'acétone à condition de ne pas les laisser trop longtemps en contact avec ce solvant sur lequel ils réagissent lentement.

Analyse :

$C_5H_{13}ONPCl_3$,	calculé %,	C 23,41	H 5,07	Cl 41,52	P 12,08
	trouvé %,	C 23,44	H 4,57	Cl 42,09	P 12,33

Action de l'eau sur le chlorure de (dichlorophosphoryl) choline.

Nous dissolvons le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline dans le minimum d'eau. Au bout de 3 ou 4 minutes, une réaction très violente se déclenche et une grande quantité d'acide chlorhydrique se dégage. Après refroidissement, nous éliminons sous vide l'excès d'eau. Il reste des cristaux un peu visqueux, solubles dans l'eau et l'alcool, que l'on sèche. Ils sont recristallisés par dissolution à chaud dans l'alcool et reprécipitation par l'éther : on obtient alors une huile assez épaisse qui, séchée sous vide, donne des cristaux ayant le même aspect que plus haut.

Analyse :

$C_5H_{14}O_3PNCl_2$,	calculé %,	C 25,21	H 5,88	P 13,01	N 5,88
	trouvé %,	C 24,84	H 5,64	P 12,63	N 5,52
				Cl total 29,83	Cl ion. 14,91
				Cl total 28,21	Cl ion. 14,16

Le rapport molaire Cl/P est égal à 1,95.

Nous avons fait une solution aqueuse à 1 % de ces cristaux qui nous a permis de réaliser une analyse chromatographique bidimensionnelle (voir la méthode page 43). Après révélation, nous avons obtenu trois chromatogrammes (voir figure 7).

Nous avons repris les cristaux initiaux et les avons lavés avec de l'acétone. Une partie se dissout; le résidu est essoré et recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi le chlorhydrate de chlorocholine.

Analyse :

$C_5H_{13}NCl_2$,	calculé %, C 37,97	H 8,23	Cl 44,93
	trouvé %, C 37,89	H 8 05	Cl 44,29

Une solution à 1 % de ce chlorhydrate de chlorocholine nous a permis de faire trois chromatogrammes témoins et de les comparer à ceux obtenus ci-dessus (voir figure 7).

Par ailleurs, nous avons dissous dans le minimum d'eau une certaine quantité du produit brut résultant de l'hydrolyse du chlorure de (dichlorophosphoryl)choline.

a) à la moitié de la solution ainsi obtenue, nous avons mélangé une solution aqueuse d'acétate de baryum. Le précipité formé est essoré et séché. C'est un phosphate de baryum :

Analyse :

PO_4HBa ,	calculé %, P 13,30	Ba 58,79
	trouvé %, P 13,37	Ba 59,01

b) l'autre moitié est mélangée à une solution aqueuse de sel de Reinecke. Le précipité formé est essoré, lavé, recristallisé et séché à la manière habituelle (voir page 59). C'est le reineckate de chlorocholine qui ne contient pas de phosphore.

Analyse :

$C_9H_{21}ON_7ClS_4Cr$,	calculé %, Cl 7,74	Cr 11,34
	trouvé %, Cl 7,55	Cr 11,52

Donc les cristaux initiaux étaient bien un mélange d'acide phosphorique et de chlorhydrate de chlorocholine en proportions sensiblement équimoléculaires (1).

Action des alcools sur le chlorure de (dichlorophosphoryl) choline.

Nous avons placé dans un ballon 12,80 g de chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (1/20 mole) et une solution toluénique de 3 g d'alcool

(1) Notons que les « pourcentages » de carbone, hydrogène, phosphore, azote, chlore total et chlore ionique contenus dans un mélange équimoléculaire d'acide phosphorique et de chlorhydrate de chlorocholine sont :

calculé %, C 23,44 H 6,03 P 12,11 N 5,47 Cl 26,79 Cl ion. 13,40
Ils sont assez proches des résultats analytiques des cristaux initiaux.

propylique (1/20 mole); nous avons chauffé doucement à reflux à l'abri de l'humidité. A une température voisine de 70°, une réaction assez vive se déclenche et de l'acide chlorhydrique se dégage. On continue à chauffer pendant environ une heure et demie. Après refroidissement, on décante le liquide surnageant. Il reste une masse mi-cristalline, mi-pâteuse, soluble dans l'eau et l'alcool. Le dosage du produit brut donne des pourcentages qui paraissent correspondre avec ceux du chlorure de propyl(chlorophosphoryl)choline (L, R = C₃H₇).

Analyse :

C ₈ H ₂₀ O ₃ PNCl ₂ ,	calculé %,	Cl 25,36	P 11,07
	trouvé %,	Cl 25,62	P 11,43

Une solution aqueuse à 1 % des cristaux obtenus par action de l'alcool butylique sur le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline dans les mêmes conditions, nous a permis de réaliser, après révélation, trois chromatogrammes (voir figure 8). Nous les avons comparés avec des chromatogrammes témoins de phosphate monobutylique et de chlorhydrate de chlorocholine réalisés et révélés dans les mêmes conditions (voir figures 7 et 8).

En opérant de la même manière que dans le cas de l'hydrolyse, nous avons pu isoler le chlorhydrate de choline :

Analyse :

C ₅ H ₁₃ NCl ₂ ,	calculé %,	Cl 44,93
	trouvé %,	Cl 44,57

et le reineckate correspondant :

Analyse :

C ₉ H ₂₁ ON ₇ Cl ₄ Cr,	calculé %,	Cl 7,74	Cr 11,74
	trouvé %,	Cl 7,51	Cr 11,59

Action de la pyridine sur le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline.

Nous mélangeons le chlorure de (dichlorophosphoryl)choline et la pyridine en excès. L'ensemble est agité très énergiquement pendant 3 heures. Le précipité ainsi obtenu est essoré à l'abri de l'humidité, lavé au benzène anhydre et séché sous vide sur anhydride phosphorique. On obtient le chlorure de (dichlorure de phosphoryldipyridinium)choline (LII).

Analyse :

C ₁₅ H ₂₃ O ₂ PCL ₃ N,	calculé %,	Cl 25,69	P 7,47
	trouvé %,	Cl 26,21	P 7,30

Ce composé a pu être aussi préparé en solution dans l'acétone.

CONCLUSION

Ce travail a été entrepris dans un but bien défini : la préparation, par des voies nouvelles et si possible simples, d'esters phosphoriques de la choline. A cette fin, nous avons réalisé un très grand nombre de synthèses qui nous ont permis d'isoler soixante-quinze produits nouveaux.

Or, nous avons obtenu à maintes reprises des résultats, tantôt voulus, tantôt inattendus, qui illustrent la variété des réactions des liaisons P-O-C et P-Cl :

1) La « quaternisation » découverte par Todd et ses collaborateurs est venue compliquer les réactions chaque fois qu'une amine tertiaire (en général, la triméthylamine) se trouvait en présence d'un chlorure de diester phosphorique (XI) ou d'un phosphate neutre. Il s'agit donc d'une réaction d'Hofmann. Dans certains cas, elle nous a paru plus rapide que l'action de la triméthylamine sur le groupement C-Cl mais plus lente que la même réaction sur le groupement C-Br.

2) L'acidolyse en milieu non aqueux par l'acide chlorhydrique produit parfois un clivage de la liaison P-O-C, avec formation d'un chlorure d'alcoyle et apparition d'une acidité P-O-H.

3) L'hydrolyse des esters phosphoriques est plus ou moins rapide suivant le pH, la nature des radicaux esters et du dérivé phosphorique. La stabilité de certains chlorures de diesters phosphoriques (XI) vis-à-vis de l'eau montre que la liaison P-Cl est parfois difficilement hydrolysable.

4) Des composés d'addition se sont formés quand une amine tertiaire a été placée en présence de l'oxychlorure de phosphore, d'un dichlorure d'ester phosphorique (X) ou — mais rarement — d'un chlorure de diester phosphorique (XI). Nous avons ainsi pu isoler une nouvelle famille de composés (XXV). Leur comportement inattendu vis-à-vis des alcools pourrait être mis à profit en vue de la synthèse d'esters phosphoriques importants (phospholipides par exemple). Ce procédé de phosphorylation éviterait :

a) la formation et le dégagement d'acide chlorhydrique, cause de certains clivages par acidolyse;

b) l'estérification de toutes les fonctions acides, c'est-à-dire la production de phosphates neutres auxquels conduit inévitablement l'emploi des bases azotées comme piège à acide chlorhydrique.

5) L'action de l'éthanediol sur le dichlorure d'éthylphosphoryle (X, R = C₂H₅) nous a permis de préparer un composé macromoléculaire du phosphore. Ce type de réaction peut être envisagé pour la synthèse de composés proches des acides nucléiques, des cardiolipides, etc...

6) Enfin, l'action du chlorhydrate de choline sur l'oxychlorure de phosphore nous a conduit au chlorure de (dichlorophosphoryl)choline (II). Ce composé pourrait être utilisé pour la synthèse rapide d'esters phosphoriques de la choline (lécithine par exemple).

BIBLIOGRAPHIE

- [125] ACKERMAN (B.), JORDAN (T. R.), ROLAND-EDDY (C.) et SWERN (D.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4444.
- [175] ADAMS (R.), WOORHEES (V.) et SCHRINER (R. L.), *Organic Syntheses, Collectif I*, 1941, 463.
- [13] ADLER (H.) et GOTLIEB (H. B.), *Brevet U.S.A.*, 1934, n° 1, 983, 588.
- [14] ADLER (H.) et WOODSTOCK (W. H.), *Chem. Industries*, 1942, 51, 516.
- [40] ALOISI (M.) et BUFFA (P.), *Biochem J.*, 1948, 43, 157.
- [89] AMATO (A.), *Gazz. Chim. Ital.*, 1871, 1, 56.
- [36] ARNOLD (H.), *Ber.*, 1940, 73, 87 et 90.
- [90] ATHERTON (F. R.), HOWARD (H. T.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1948, 1106.
- [27] ATHERTON (F. R.), OPENSHAW (H. T.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1945, 382.
- [169] ATHERTON (F. R.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1947, 674.
- [115] AUDRIETH (L. F.) et TOY (A. D. F.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1941, 63, 2117.
- [116] AUDRIETH (L. F.) et TOY (A. D. F.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1942, 64, 1553.
- [117] AUTHENRIETH (W.), *Ber.*, 1897, 30, 2369.
- [151] BADDILEY (J.), CLARK (V. M.), MICHALSKI (J. J.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1949, 815.
- [152] BADDILEY (J.), MICHELSON (A. M.) et TODD (A. R.), *Nature*, 1948, 161, 761.
- [153] BADDILEY (J.), MICHELSON (A. M.) et TODD (A. R.), *Abstracts Commun. 1st Intern. Congr. Biochem.*, 1949, 246.
- [154] BADDILEY (J.), MICHELSON (A. M.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1949, 582.
- [170] BADDILEY (J.) et TODD (A. R.), *J. Chem. Soc.*, 1947, 648.
- [46] BAER (E.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1253.
- [61] BAER (E.), *Biochem. Prep.*, 1950, 1, 51; 1952, 2, 97.
- [47] BAER (E.), *Science*, 1951, 113, 12.
- [2] BAER (E.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 621.
- [48] BAER (E.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 5533.
- [49] BAER (E.) et GROF (T.), *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1960, 38, 859.
- [50] BAER (E.) et KATES (M.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1394.
- [51] BAER (E.) et KATES (M.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 942.
- [52] BAER (E.) et MAC ARTHUR (C. S.), *J. Biol. Chem.*, 1944, 154, 451.
- [53] BAER (E.), MARTIN (F.), ALLEN (R. H.) et TONKS (D. B.), *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 835.
- [54] BAER (E.) et MAURUKAS (J.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 158.
- [7] BAER (E.) et MAURUKAS (J.), *J. Biol. Chem.*, 1955, 212, 25.
- [55] BAER (E.), MAURUKAS (J.) et RUSSEL (M.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 152.
- [56] BAER (E.), PAVANARAM (S. K.), *J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 1269.
- [57] BAER (E.) et STANCER (H. C.), *Canad. J. Chem.*, 1956, 34, 436.
- [58] BAER (E.), STANCER (H. C.) et KORMAN (I. A.), *J. Biol. Chem.*, 1953, 200, 251.
- [28] BAILLY (O.), *C. R. Acad. Sci.*, 1915, 161, 677.
- [162] BAILLY (O.), *Bull. Soc. Chim.*, 1922, 31, 848.
- [163] BAILLY (O.) et GAUME (J.), *Bull. Soc. Chim.*, 1936, 3, 1396.
- [15] BALAREFF (D.), *J. Prakt. Chem.*, 1922, 104, 368.
- [16] BALAREFF (D.), *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, 1926, 158, 105.
- [84] BASS (S. L.), *Brevet U.S.A.*, 1936, n° 2, 033, 916.
- [139] BEATTIE (I. R.) et WEBSTER (M.), *J. Chem. Soc.*, 1961, 1730.
- [91] BERNTON (A.), *Ber.*, 1922, 55, 3365.
- [17] BIEHRINGER (J.), *Ber.*, 1905, 38, 3974.
- [114] BOISDON (M. T.), MUNOZ (A.) et VIVES (J. P.), *C. R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 1570.
- [142] BOYD (D. R.) et LADHAMS (E. D.), *J. Chem. Soc.*, 1928, 215.

- [97] BRIGL (P.) et MULLER (H.), Ber., 1939, 72, 2121.
[131] BUST (J. B.), Brevet U.S.A., 1928, n° 2, 261, 097.
[149] CADOGAN (J. I. G.) et (en partie) THOMAS (L. C.), J. Chem. Soc., 1960, 2248.
[171] CALDERON (J.), An. Real. Soc. Espan. Fisica y Quimica, 1957, 53, 276.
[172] CALDERON (J.) et MORENO (G.), An. Real. Soc. Espan. Fisica y Quimica, 1960, 56, 603.
[18] CARIUS (L.), Ann., 1866, 137, 121.
[19] CAVALIER (J.), C. R. Acad. Sci., 1895, 122, 69.
[164] CAVALIER (J.), C. R. Acad. Sci., 1898, 127, 114.
[98] CHABRIER (P.) et CARAYON-GENTIL (A.), Bull. Soc. Chim., 1957, 24, 639.
[25] CHABRIER (P.) et DESJOBERT (A. E. G.), Brevet anglais, 1952, n° 684, 977.
[155] CHABRIER (P.) et SELIM (M.), C. R. Acad. Sci., 1957, 244, 2730.
[31] CHERBULIEZ (E.) et BOUVIER (M.), Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 1200.
[32] CHERBULIEZ (E.) et RABINOWITZ (J.), Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 1455.
[20] CHERBULIEZ (E.) et WENIGER (H.), Helv. Chim. Acta, 1945, 28, 1584.
[21] CHERBULIEZ (E.) et WENIGER (H.), Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 2006.
[156] CHEYMOL (J.) et CHABRIER (P.), C. R. Acad. Sci., 1959, 249, 2573.
[157] CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), SELIM (M.) et LEDUC (P.), C. R. Acad. Sci., 1958, 247, 1014.
[26] CHRISTENSEN (H. N.), J. Biol. Chem., 1940, 135, 399.
[118] COOK (H. G.), COMBIE (H. Mc.) et SAUNDERS (B. C.), J. Chem. Soc., 1945, 873.
[106] COURTOIS (J. E.), Exposés Annuels de Biochimie Médicale, 14^e Série, 1952, 233.
[178] DAKIN (H. D.), Organic Syntheses, Collectif II, 1943, 555.
[62] DARMON (M.), Bull. Soc. Chim., 1947, 14, 262.
[33] DEKKER (C. A.) et LECOQ (J.), Experientia, 1959, 15, 27.
[119] DEUTSCH (A.) et FERNO (O.), Nature, 1945, 156, 604.
[141] DOSTROVSKY (I.) et HALMANN (M.), J. Chem. Soc., 1953, 502.
[165] DRUSHEL (W. A.), Amer. J. Sci., 1915, 40, 643.
[166] DRUSHEL (W. A.) et FELTY (A. R.), Amer. J. Sci., 1918, 43, 57.
[160] DURANT (G. J.), TURNBULL (J. H.) et WILSON (W.), Chem. and Ind (London), 1958, 157.
[99] DUTTON (G. R.) et NOLLER (C. R.), J. Amer. Chem. Soc., 1933, 55, 424.
[80] EPHRAIM (F.), Ber., 1911, 44, 633.
[120] EPHRAIM (F.) et SACKHEIM (M.), Ber., 1911, 44, 3416.
[110] FAURE (M.) et LEGAULT-DEMARE (J.), Bull. Soc. Chim. Biol., 1950, 32, 509.
[9] FEULGEN (R.) et BERSIN (T.), Z. Physiol. Chem., 1939, 260, 217.
[96] FISCHER (E.), Ber., 1914, 47 3193.
[29] FISCHER (E.) et PFAHLER (E.), Ber., 1920, 53, 1606.
[107] FLEURY (P.), Bull. Soc. Chim. biol., 1948, 30, 519 et 521.
[108] FLEURY (P.) et GUITARD (H.), Bull. Soc. Chim. Biol., 1948, 30, 525 et 528.
[109] FLEURY (P.) et LE DIZET (L.), Bull. Soc. Chim. Biol., 1950, 32, 495.
[81] FREEMAN (H. F.) et COLVER (C. W.), J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 750.
[129] FREUDENBERG (K.) et PETERS (D.), Ber., 1919, 52, 1463.
[63] GAMRATH (H. R.), Brevet U.S.A., 1956, n° 2, 750, 399.
[133] GERRARD (W.), J. Chem. Soc., 1936, 688.
[134] GERRARD (W.), J. Chem. Soc., 1940, 218.
[64] GERRARD (W.), J. Chem. Soc., 1940, 1464.
[143] GERRARD (W.), J. Chem. Soc., 1945, 106.
[65] GRUN (A.), Stiasny Festschr., 1937, 88.
[3] GRUN (A.) et LIMPACHER (R.), Ber., 1926, 59, 1345; 1927, 60, 151.
[167] GULLAND (J. M.) et HOBDAV (G. I.), J. Chem. Soc., 1940, 746.
[100] HAZARD (R.), CHABRIER (P.), CARAYON-GENTIL (A.) et THIEVET (Y.), C. R. Acad. Sci., 1955, 240, 986.

- [44] HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.) et CARAYON-GENTIL (A.), C. R. Acad. Sci., 1956, 243, 2180.
- [158] HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.) et CARAYON-GENTIL (A.), C. R. Acad. Sci., 1957, 244, 1566.
- [45] HAZARD (R.), CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.) et CARAYON-GENTIL (A.), Thérapie, 1958, 13, 614.
- [105] HENRY (L.), Ann. Chim. Phys., 1872, 27, 250.
- [22] HOCHWALT (C. A.), LUM (J. H.), MALOWAN (J. E.) et DYER (C. P.), Ind. Engng Chem., 1942, 34, 20.
- [66] HOEFLAKE (J. M. A.), Rec. Trav. Chim., 1916, 36, 24.
- [137] HOLMES (R. R.), J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 5285.
- [138] HOLMES (R. R.), J. Phys. Chem., 1961, 64, 1295.
- [67] HOLMSTED (B.), Acta Physiol. Scand., 1951, 25, 90.
- [4] HOWTON (D.), Science, 1954, 119, 420.
- [140] HUCKEL (W.) et PIETRZOK (H.), Ann., 1939, 540, 250.
- [92] IWATSURU (R.), Biochem. Z., 1926, 173, 349.
- [23] JACKSON (E. L.), J. Amer. Chem. Soc., 1935, 57, 1903.
- [34] JACOBSEN (G.), Ber., 1875, 8, 1521.
- [101] JONES (W. J.), THOMAS (L. H.), PRITCHARD (E. H.) et BOWDEN (S. T.), J. Chem. Soc., 1946, 824.
- [135] JONES (L. W.) et WHALEN (H. F.), J. Amer. Chem. Soc., 1925, 47, 1343.
- [1] JUKES (T.), J. Biol. Chem., 1934, 107, 783.
- [126] KABACHNIK (M. I.) et ROSSIISKAYA (P. A.), Izvest. Acad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. Nauk., 1945, 364.
- [127] KABACHNIK (M. I.) et ROSSIISKAYA (P. A.), Izvest. Acad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. Nauk., 1945, 564.
- [128] KABACHNIK (M. I.) et ROSSIISKAYA (P. A.), Izvest. Acad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. Nauk., 1947, 163.
- [41] KABASHIMA (I.), Ber., 1938, 71, 76 et 1071.
- [111] KAHANE (E.), Arch. Sci. Physiol., 1948, 2, 279.
- [78] KATYSHKINA (V. V.) et KRAFT (M. Y.), Zh. Obshch. Khim., 1956, 26, 3060.
- [85] KIPPING (F. S.) et CHALLENGER (F.), J. Chem. Soc., 1911, 626.
- [68] KORSHAK (V. V.), GRIBOVA (I. A.) et ANDREYEVA (M. A.), Izvest. Akad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. Nauk., 1958, 880.
- [69] KOSOLAPOFF (G. M.), Organophosphorus Compounds, Wiley, New-York, 1950, p. 211.
- [79] KRAFT (M. Y.) et KATYSHKINA (V. V.), Dokl. Akad. Nauk. S. S. S. R. 1952, 86, 725.
- [70] KUNZ (P.), Ber., 1894, 27, 2559.
- [24] LANGHELD (K.), Ber., 1910, 43, 1857; 1911, 44, 2077.
- [173] LARDY (H. A.) et FISCHER (H. O.), J. Biol. Chem., 1946, 164, 513.
- [159] LEDUC (P.), Thèse Ingén. Doct., Paris, 1960.
- [8] LEVENE (P.), J. Biol. Chem., 1916, 24, 69.
- [5] LEVENE (P.) et ROLF (I.), J. Biol. Chem., 1925, 65, 545.
- [6] LEVENE (P.) et SIMMS (H.), J. Biol. Chem., 1921, 48, 185.
- [144] LORA TAMAYO (M.) et CALDERON (J.), An. Real. Soc. Espan. Fisica y Quimica, 1950, 46, 475.
- [174] LORA TAMAYO (M.) et RAMON (G.), An. Real. Soc. Espan. Fisica y Quimica, 1949, 45, 1123.
- [168] LOSSEN (W.) et KOHLER (A.), Ann., 1891, 262, 209.
- [93] LUFF (B. D. W.) et KIPPING (F. S.), J. Chem. Soc., 1909, 1993.
- [150] MALINORSKII (M. S.), SOLOMKO (Z. F.) et YURILINA (L. M.), Zh. Obshch. Khim., 1960, 30, 3454.
- [82] MARSCHALK (C.), Bull. Soc. Chim., 1928, 43, 1388.
- [59] MAURUKAS (J.) et HOLLAND (C. V.), J. Org. Chem., 1961, 26, 608.
- [121] Mc COMBIE (H.), SAUNDERS (B. C.) et STACEY (G. J.), J. Chem. Soc., 1945, 380.

- [122] Mc COMBIE (H.), SAUNDERS (B. C.) et STACEY (G. J.), *J. Chem. Soc.*, 1945, 921.
[71] MICHAELIS (A.), *Ann.*, 1903, 326, 129.
[86] MOREL (A.), *Bull. Soc. Chim.*, 1899, 21, 492.
[177] MUNOZ (A.) et VIVES (J. P.), *C. R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 1798.
[146] NAVECH (J.), *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 27, 791.
[147] NAVECH (J.), *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 27, 1022.
[103] NAVECH (J.), *C. R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 2250.
[87] NAVECH (J.) et MATHIS (F.), *C. R. Acad. Sci.*, 1958, 246, 2001.
[132] NAVECH (J.), MATHIS (F.) et MATHIS NOEL (R.), *C. R. Acad. Sci.*, 1957, 244, 1913.
[161] NAVECH (J.) et VIVES (J. P.), *Bull. Soc. Chim.*, 1959, 26, 1118.
[145] NAVECH (J.) et VIVES (J. P.), *C. R. Acad. Sci.*, 1959, 248, 1354.
[83] NYLEN (P.), Thèse, Upsula, 1930.
[37] OBATA (Y.), *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1944, 20, 253.
[136] OKON (K.) et ADAMSKA (G.), *Biul. Wojskowej Akad. Teck. im. J. Dabrowskiego*, 1959, 48, 8.
[10] OUTHOUSE (E. L.), *Biochem. J.*, 1936, 30, 197.
[11] OUTHOUSE (E. L.), *Biochem. J.*, 1937, 31, 1459.
[94] PLIMMER (R. H. A.) et BURCH (W. J. N.), *J. Chem. Soc.*, 1929, 279.
[12] PLIMMER (R. H. A.) et BURCH (W. J. N.), *Biochem. J.*, 1937, 31, 398.
[72] RAPP (M.), *Ann.*, 1884, 224, 156.
[38] RAVAZZONI (C.) et FENAROLI (A.), *Ann. Chim. Applicata*, 1940, 30, 318.
[42] RENSHAW (R. R.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1910, 32, 129.
[43] RENSHAW (R. R.) et HOPKINS (C. Y.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1929, 51, 953.
[39] REZEK (A.), *Enzymologia*, 1951, 14, 277.
[35] RILEY (R. F.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, 66, 512.
[60] ROSE (W. G.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1384.
[73] ROSSIISKAYA (P. A.) et KABACHNIK (M. I.), *Izvest. Akad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. Nauk.*, 1947, 509.
[74] RUBTSOVA (I. K.) et ZHILINA (R. D.), *Zh. Priklad. Khim.*, 1959, 32, 2604.
[75] SAUNDERS (B. C.), STACEY (G. J.), WILD (F.) et WILDING (J.), *J. Chem. Soc.*, 1948, 699.
[104] SAYRE (R.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5438.
[123] SCHERING-KAHLBAUM (A. G.), Brevet allemand, 1930, n° 556, 145.
[95] SCHIFF (H.), *Ann.*, 1857, 102, 334.
[102] SHAPIRO (D.), FLOWERS (H. M.) et SPECTOR-SHEFER (S.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2339.
[124] Société Usines Rhône-Poulenc, brevet français, 1932, n° 729, 966.
[176] TAUSZ (J.) et PUTNOKY (N. von), *Ber.*, 1919, 52, 1573.
[130] THOMPSON (Q. E.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2242; 1951, 73, 5841.
[148] VERRIER (M.), *Bull. Soc. Chim.*, 1959, 26, 1863.
[88] VIVES (J. P.), NAVECH (J.) et MATHIS (F.), *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 25, 151.
[113] VIVES (J. P.), NAVECH (J.) et PETIT (J.), *C. R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 922.
[76] WALCZYNSKA (J.), *Roczn. Chem.*, 1926, 6, 110.
[77] WICHELHAUS (H.), *Ann. Suppl.*, 1868, 6, 257.
[144 bis] ZEFFERT (B. M.), COULTER (P. B.) et MACY (R.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 751.
[112] ZENFTMAN (H.), Brevet U.S.A., 1954, n° 2, 675, 339.
[30] ZETSCHKE (F.) et NACHMANN (M.), *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 420.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
PREMIERE PARTIE. — Méthodes de synthèses d'esters phosphoriques d'aminoéthanol.	11
DEUXIEME PARTIE. — Recherches personnelles.	14
CHAPITRE PREMIER. Synthèse de quelques chlorures et de quelques esters de l'acide phosphorique.	14
CHAPITRE II. Etude de quelques réactions des chlorures d'acide de certains esters phosphoriques.	24
CHAPITRE III. Etude de l'action des bases azotées tertiaires sur quelques chlorures de l'acide phosphorique.	34
CHAPITRE IV. Essais de synthèse de quelques esters phosphoriques d'aminoéthanol.	47
CHAPITRE V. Synthèse et propriétés du chlorure de (dichlorophos- phoryl)choline.	69
CONCLUSION.	77
BIBLIOGRAPHIE.	78