

Sur les esters phosphoriques

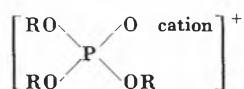
Par EMILE CHERBULIEZ¹

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

Summary

Orthophosphoric acid can be clearly distinguished from carboxylic acids in its behaviour upon esterification as well as in the scission of its esters. The monoesters in particular are formed with difficulty by direct reaction with hydroxylic derivatives. Their hydrolysis is in general very difficult especially in alkaline medium. The speed of hydrolysis varies as a function of pH in a complicated manner (curve with 1 maximum and 2 minima).

These particularities can be traced back to the fact that in orthophosphoric acid the central atom in the grouping, i.e. phosphorous, is co-ordinatively saturated and that the group PO₄ is exceptionally stable. The mechanisms of esterification and hydrolysis of the esters with formation of intermediary compounds by addition of a group to the central atom—such as is the case in the transformation of corresponding carboxylic acids—can therefore not occur in the particular case of phosphoric acid. For the "direct" esterification of orthophosphoric acid a mechanism through intermediate formation of polyphosphoric groupings (which then undergo alcoholysis) is proposed. Hydrolysis will probably proceed through formation of an intermediate complex cation



which then undergoes an interposition reaction or dissociation leading to the products of hydrolysis.

The rather complicated aspect of the change of the rate of hydrolysis as a function of pH, as well as the mounting difficulty of hydrolysis when passing from a triester (neutral), to diester (dialkylphosphoric acid) to monoester (monoalkylphosphoric acid) can now be explained. It becomes understandable why these phosphoric esters are generally hydrolysed more readily in acidic than in alkaline medium.

Concerning the interaction of the phosphoric ester function and other functional groups of the same molecule, it can be shown that an unsaturated carbon atom in β-position to the ester group produces an occasionally enormous labilisation of the phosphoric ester grouping in alkaline medium. The scission of the ester can either result in proper hydrolysis or in β-elimination of the phosphoryloxy group.

¹ Résumé de conférences faites à Berne le 27 janvier 1961 et à Lausanne le 23 février 1961.

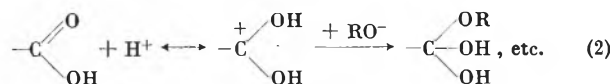
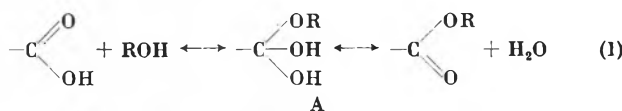
Les esters et amides phosphoriques jouent un rôle très important dans le chimisme de la cellule vivante, comme le font comprendre de mieux en mieux les progrès de la biochimie de ces dernières années.

Une étude purement chimique de ces corps pouvant fournir des données facilitant l'interprétation de processus biochimiques, nous nous sommes intéressé en particulier aux esters de l'acide phosphorique. En sa qualité d'acide trivalent, l'acide orthophosphorique donne trois séries d'esters, parmi lesquelles les esters primaires retiendront avant tout notre attention, car ce sont surtout ceux-ci que l'on rencontre dans la cellule vivante quoique des fonctions ester secondaire soient également très importantes (voir p. ex. les acides nucléiques).

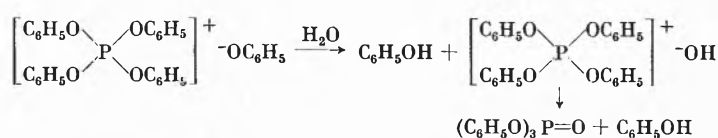
I. Estérification directe entre acide phosphorique et alcools

Il est frappant de voir combien la réaction d'estérification directe d'un alcool par l'acide orthophosphorique est lente, comparée à celle de l'estérification par les acides carboxyliques p. ex. Cela pose immédiatement la question de savoir si le mécanisme d'estérification est peut-être différent dans les deux cas.

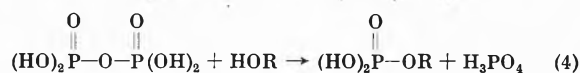
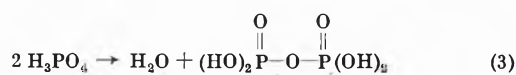
Pour l'estérification directe des acides carboxyliques, divers mécanismes peuvent intervenir, mais si on les analyse de plus près on voit que leur réalisation est liée à la non-saturation coordinative du C carboxylique (indice de coordination du C : 4). On le voit en examinant p. ex. les mécanismes résumés dans les schémas (1) et (2): l'addition du groupe RO directement sur le carbone du groupe carboxyle avec formation du composé intermédiaire A est possible grâce au fait qu'il y a encore une place de coordination vacante.



Or, dans le cas du phosphore nous constatons que vis-à-vis de l'oxygène, cet atome est saturé pratiquement lorsqu'il est entouré de quatre O, et que ce groupement PO_4 est extraordinairement stable. Il est évident que vis-à-vis de certains autres atomes, le phosphore peut présenter un indice de coordination plus grand (voir p. ex. la molécule PCl_5 qui est en réalité à représenter par $[\text{PCl}_4]^+ [\text{PCl}_6]^-$ d'après l'analyse röntgenographique de ses cristaux - mais PBr_5 cristallisé par contre possède de nouveau du P tétracoordiné selon la formule $[\text{PBr}_4]^+ \text{Br}^-$); toute fois, cela ne semble pas être le cas vis-à-vis de l'oxygène. On a bien décrit quelques dérivés du type $\text{P}(\text{OX})_5$, p. ex. $\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_5)_5$ (ANSCHÜTZ). Mais ce corps est immédiatement hydrolysé par l'eau en phosphate de phényle et phénol; il se comporte donc plutôt comme un phénate de tétraphénoxyphosphonium selon :



L'observation suivante permet de concevoir un mécanisme tout différent pour la réaction d'estérification d'un alcool par l'acide phosphorique. La vitesse de formation de l'ester dans un mélange alcool-acide phosphorique est, en première approximation, indépendante de la concentration (et de la nature) de l'alcool, mais proportionnelle au carré de la concentration de l'acide. Cela conduit à penser à la suite de réactions suivante :



La réaction (3), à vitesse proportionnelle au carré de la concentration de l'acide, est lente par rapport à (4) et détermine dès lors la vitesse de l'estérification.

Effectivement, l'acide pyrophosphorique (ou diphosphorique) et les acides polyphosphoriques réagissent très facilement avec les alcools selon l'équation (4).

Ce mécanisme peut en principe aussi intervenir dans le cas des acides carboxyliques; dans le cas des acides dicarboxyliques qui forment facilement des anhydrides intramoléculaires, on obtient ainsi très aisément les monoesters. Il est intéressant de noter à ce sujet qu'HINSHELWOOD a montré que la réaction d'estérification entre acide acétique et méthanol procède au point de vue cinétique selon l'équation :

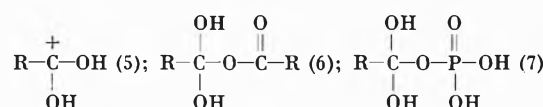
$$\frac{d[\text{CH}_3\text{COOH}]}{dt} = [\text{MeOH}] (k_0[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}^+] + k_1[\text{CH}_3\text{COOH}]^2 + k_2[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{X}]).$$

Or, lorsque le milieu est tamponné par addition d'acétate de sodium, le terme k_1 multiplié par le carré de la concentration de l'acide devient prépondérant; et la réaction entre deux molécules d'acide acétique est probablement tout simplement la formation de l'anhydride.

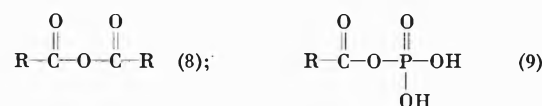
La différence entre acide carboxylique (type d'acide non-saturé coordinativement) et acide phosphorique (acide saturé coordinativement et très stable sous cette forme) pourrait encore être soulignée par une comparaison à de nombreux acides minéraux. Contentons nous ici de signaler les observations personnelles suivantes.

La phosphorylation des alcools par les acides polyphosphoriques est entravée par la présence d'un acide carboxylique (qui forme un ester avec l'alcool présent, à la place de l'acide phosphorique), mais non par celle d'un acide saturé coordinativement tel qu'un acide sulfonique. Voici notre interprétation de ces faits.

Dans un milieu anhydre (acide carboxylique plus alcool plus acide polyphosphorique) la fonction $-\text{COOH}$ peut, avec un proton, donner naissance à un ion carbénium (5) avec une place de coordination vacante sur le C. Avec un anion carboxylique ou phosphorique, cet ion carbénium donnera respectivement les complexes (6) et (7) :



Dans ces complexes, le carbone dihydroxylé perdra facilement une molécule d'eau, ce qui transforme (6) en anhydride carboxylique (8), et (7) en anhydride mixte carboxylique-phosphorique (9) :



Grâce à la présence du reste carboxylique non saturé, ces anhydrides seront très facilement alcoolysés, avec formation pratiquement exclusive d'un ester carboxylique même à partir de (9).

Dans le cas de la présence d'un acide coordinativement saturé tel qu'un acide sulfonique, il ne se passera rien de gênant pour la phosphorylation de l'alcool. En effet, un acide sulfonique pourra former un cation du type (10), mais qui ne se prête pas à la formation aisée



d'un anhydride par le mécanisme que nous venons d'esquisser, car il n'y a pas de place de coordination vacante sur le soufre.

Le rôle probable de cette non-saturation coordinative d'un des restes d'acide dans le cas de l'alcoolysé des anhydrides mixtes est encore mis en évidence dans le cas de l'alcoolysé du groupement $\dots\text{P}-\text{O}-\text{Si}\dots$. Un corps tel que $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ est alcoolysé avec formation exclusive de $\text{R}-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ à côté de $(\text{CH}_3)_2\text{PO}_4\text{H}$. Cela s'explique si l'on songe que Si peut être coordonné avec plus de quatre atomes, non seulement dans SiF_6H_2 , mais selon toute vraisemblance

aussi vis-à-vis d'atomes plus volumineux tels que O et C. Au point de vue purement géométrique, il y a en tout cas de la place comme le montrent les considérations suivantes. Si on compare les distances interatomiques de 1,43 Å pour P-O et de 1,83 Å pour Si-O, admises aujourd'hui, on constate que ces longueurs sont dans le rapport $1,83/1,43 = 1,28$. Or une sphère de rayon 1,28 a une surface $1,28^2 = 1,64$ fois plus grande qu'une sphère de rayon 1. Si donc il y a de la place, à 1,43 Å de distance, autour du P pour 4 atomes d'oxygène, il y en aura autour du Si à la distance de 1,83 Å pour $1,64 \times 4 = 6,5$ atomes d'oxygène. La formation d'un complexe intermédiaire à partir d'un Si tétracoordiné avec O (et C qui est plus petit que O) ne se heurte à aucune difficulté stérique.

Il resterait à formuler un mécanisme pour l'alcoolyse (et l'hydrolyse) des fonctions anhydride phosphorique partiel que nous avons dans l'acide pyro- (et poly-) phosphorique. Nous ne pouvons pas encore le faire; ce mécanisme devra en tout cas permettre d'expliquer le fait que ces deux sortes de scission ne se font aisément qu'en milieu acide: l'acide pyrophosphorique est extrêmement stable en milieu neutre et alcalin, et l'alcoolyse de cet acide est déjà considérablement ralentie par les bases organiques faibles, et ceci en proportion de leur basicité; la triéthylamine l'arrête pratiquement. Ceci explique qu'*in vitro*, les fonctions amino ne sont pas phosphorylées par l'acide pyrophosphorique: en milieu acide, la fonction amino est présente sous forme d'ion ammonium qui ne réagit pas, et en milieu alcalin, c'est le groupement anhydride phosphorique partiel qui ne réagit pas (les choses se présentent autrement lorsqu'on a affaire à des atomes de P portant trois restes O-P..., comme p. ex. dans l'anhydride phosphorique P_4O_{10} qui réagit avec les amines). Grâce à cette particularité, on peut phosphoryler dans les aminoalcools la fonction hydroxyle de manière sélective à l'aide d'acide pyro- (ou poly-) phosphorique.

II. Scission des esters phosphoriques

Dans la scission des esters phosphoriques avec mise en liberté de l'acide, il faut distinguer deux sortes de réactions: une scission avec fixation des atomes de l'agent scindant, p. ex. l'hydrolyse qui conduit à la formation d'acide et d'alcool, et la scission avec β -élimination d'un atome d'hydrogène, qui aboutit à la libération de l'acide d'un côté, et de l'autre, d'un reste non saturé. Cette dernière sorte de scission a été constatée dans divers cas.

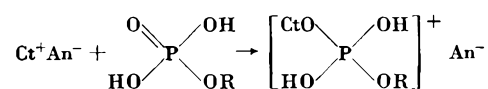
Les divers types d'esters phosphoriques se différencient d'ailleurs considérablement dans leur comportement. Les esters tertiaires ou triesters sont relativement facilement hydrolysés, et ceci aussi bien en milieu acide qu'alcalin; les diesters s'hydrolysent déjà plus difficilement, et les monoesters finalement – sauf certaines exceptions frappantes – sont très difficilement hydrolysés, surtout en milieu alcalin où leur stabilité est parfois étonnante.

Examinons les scissions du premier des deux types mentionnés plus haut, et en particulier la scission en milieu aqueux.

Ici encore, les mécanismes d'hydrolyse invoqués généralement pour les esters carboxyliques impliquent pour la plupart l'intervention de la non-saturation coordinative du C carboxylique; des mécanismes de ce type ne sont donc pas applicables aux esters phosphoriques.

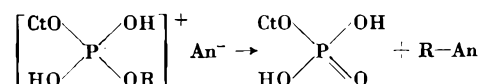
Voici les conceptions auxquelles nous sommes arrivés.

Dans le groupement PO_4 de l'acide ou d'un ester phosphorique, le P est saturé coordinativement; il ne peut donc rien fixer en 1^{re} sphère. Par contre un cation peut en principe s'ajouter sur l'oxygène hémipolaire de la forme non ionisée de l'acide ou d'un ester phosphorique. Un anion ne pouvant pas se fixer sur le P faute de place, il résultera de l'addition du cation un ion positif complexe qui, avec un anion, formera une sorte de sel (ou, avec l'ion $-OH$, un hydroxyde) d'un cation phosphonium complexe, que l'on formulera dans le cas d'un monoester comme suit:



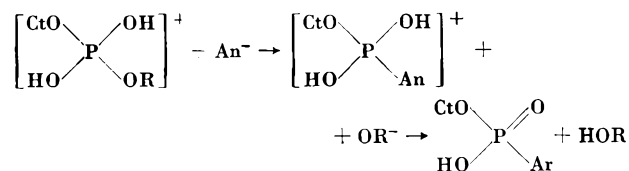
Ce complexe, peu stable, peut se transformer selon deux modalités: la dissociation et l'interposition.

1) La *dissociation* peut être l'inverse de la réaction d'addition, c'est-à-dire comporter l'élimination, du complexe, de Ct fixé sur l'oxygène; mais elle peut aussi résulter de l'élimination d'un des autres atomes ou groupes fixés sur O dans le complexe, selon



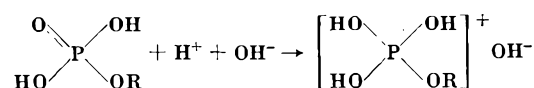
et c'est la scission d'une fonction ester.

2) Par *interposition*, An^- se substitue à un des groupes liés directement à l'atome central, groupe qui est éliminé sous forme d'anion. Si c'est $-OR$ qui est éliminé, c'est de nouveau la scission d'une fonction ester, $-OR$ se combinant à un proton pour donner HOR:

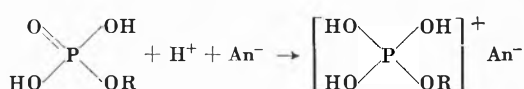


Selon la nature des anion et cation entrant en jeu, nous pouvons distinguer quatre cas (nous formulons chaque fois le terme complexe intermédiaire):

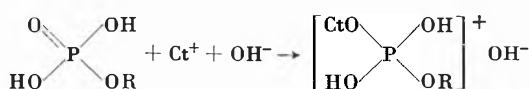
a) les cation et anion sont ceux de l'eau: *hydrolyse sensu stricto*



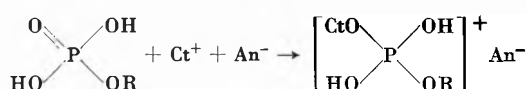
b) ils proviennent d'un acide : *acidolyse*



c) ils proviennent d'une base : *basolyse*



d) ils proviennent d'un sel : *halolyse*



Nous arrivons donc à la conclusion que l'«hydrolyse» d'un ester phosphorique est un phénomène particulièrement complexe. Cette complexité est mise en relief d'emblée par l'allure particulièrement compliquée de la vitesse d'hydrolyse d'un ester phosphorique en fonction du pH. Le cas de l'acide iséthionique phosphorylé $\text{HOSO}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-PO}_3\text{H}_2$ (voir fig. 1) pourra servir d'exemple : on y trouve un maximum et deux minimums, c'est-à-dire qu'au moins trois mécanismes doivent entrer en jeu.

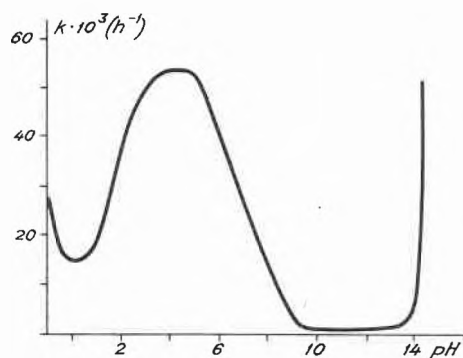
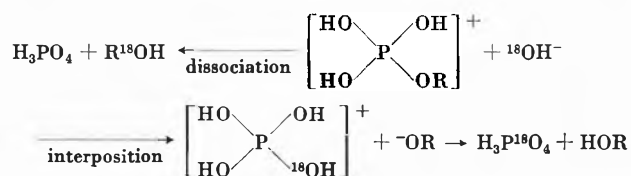


Fig. 1. Vitesse d'hydrolyse de l'acide iséthionique phosphorylé $\text{HO}_3\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-PO}_3\text{H}_2$ k en fonction du pH

Quant aux deux possibilités de transformation du complexe intermédiaire dont nous postulons la formation, nous voyons une confirmation indirecte de leur existence dans des observations de COHN et de BUNTON et coll., qui ont étudié l'hydrolyse de monométhylphosphate et de glucose-1-phosphate en solution dans de l'eau marquée à l'oxygène-18. Selon que l'hydrolyse se fait par dissociation du complexe ou par interposition, l'oxygène marqué se trouvera dans l'alcool (dissociation) ou dans l'acide (interposition), selon le schéma :

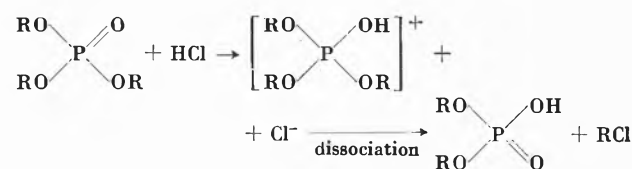


L'action de phosphatases à divers pH a toujours fourni de l'acide marqué (donc selon nous, par interposition dans le complexe intermédiaire); par hydrolyse chimique par contre, on a obtenu en milieu faiblement acide encore de l'acide marqué (interposition) tandis qu'en milieu plus fortement acide l'oxygène marqué s'est retrouvé dans l'alcool (dissociation).

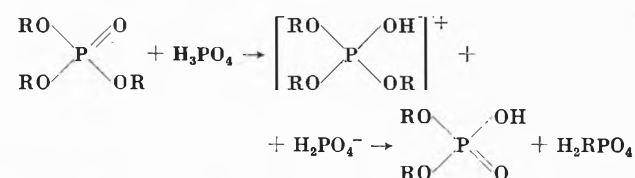
Ces constatations rendent donc plausible la réalité de l'hydrolyse proprement dite, pouvant se faire soit par dissociation soit par interposition sur le complexe intermédiaire.

Examinons maintenant rapidement quelques preuves mettant en évidence les scissions par acidolyse, basolyse et halolyse respectivement.

Acidolyse. En milieu chlorhydrique dilué, le phosphate d'éthyle est scindé avec production partielle d'acide phosphorique et de chlorure d'éthyle, dans des conditions de concentration où l'éthanol libéré et présent en très faible concentration à la suite d'une hydrolyse proprement dite, ne saurait être estérifié par l'acide chlorhydrique dilué. Nous interprétons la réaction comme suit :



D'autre part, nous avons observé que, chauffé en solution dans de l'acide phosphorique aqueux 3,5 M, le phosphate d'éthyle est transformé en acide diéthylphosphorique, mais en même temps une partie de l'acide phosphorique libre est transformée en acide monoéthylphosphorique. De nouveau une estérification de l'acide phosphorique libre par l'alcool qui serait mis progressivement en liberté par hydrolyse véritable, ne peut tout simplement pas se faire dans les conditions de l'expérience, mais une réaction d'acidolyse explique parfaitement cette observation :

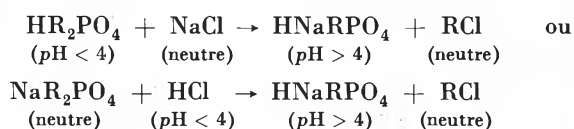


La *basolyse* se manifeste à notre avis dans le fait qu'à des pH identiques, le phosphate d'éthyle est scindé à des vitesses très différentes par les différentes bases. La réaction se fait ici par interposition, puisque BLUMENTHAL et HERBERT ont obtenu, en présence de H_2^{18}O , de l'alcool exempt d'oxygène-18.

Dans des conditions où l'acide phénylphosphorique n'est pas hydrolysé par de la soude caustique, cette scission se fait en présence d'une quantité équivalente de baryte. L'anion joue donc chaque fois un rôle spécifique.

Halolyse: Pour en démontrer la réalité, il suffit de chauffer du phosphate d'éthyle en absence d'eau avec des chlorures métalliques très variés pour observer un dégagement plus ou moins rapide de chlorure d'éthyle. Cette expérience réussit avec les chlorures de lithium, de calcium, de fer (III), de zinc qui ont une certaine solubilité dans l'ester phosphorique (elle ne va pas avec NaCl ou KCl); avec le chlorure de zinc on obtient près de trois molécules de chlorure d'éthyle à partir d'une molécule de phosphate d'éthyle. Mais cette réaction se produit aussi en solution aqueuse: une solution 0,5 M en phosphate d'éthyle et 1,5 M en chlorure de lithium dégage à l'ébullition lentement du chlorure d'éthyle. Cette disparition d'ion Cl^- de la solution se produit dès le début de la chauffe, c'est-à-dire à un moment où une véritable hydrolyse n'aurait pas encore pu produire ni acide phosphorique (mettant en liberté HCl à partir de LiCl) ni alcool, de sorte qu'une formation de $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ à partir d'alcool et de HCl ne saurait intervenir.

C'est encore par halolyse et basolyse respectivement que peuvent s'expliquer des changements de pH qui se produisent lorsqu'on chauffe du phosphate d'éthyle (neutre) avec du chlorure de sodium ou de lithium (neutres) en solution aqueuse diluée: la solution commence par devenir acide (par hydrolyse proprement dite), puis le pH remonte à nouveau! Cette diminution d'acidité après l'augmentation initiale s'explique par halolyse ou acidolyse d'ester phosphorique secondaire:



Les conceptions que nous venons de développer dans le cas particulier des monoesters phosphoriques s'appliquent aussi aux di- et aux tri-esters. Elles expliquent notamment la difficulté croissante d'hydrolyse au fur et à mesure que le nombre de fonctions ester sur le même atome de P diminue.

En effet, dans notre hypothèse, le premier pas de la scission hydrolytique consiste en l'addition d'un cation sur le groupement ester phosphorique. Cette addition se fera le plus facilement sur la molécule neutre du tri-ester $(\text{RO})_3\text{PO}$, mais elle deviendra de plus en plus difficile au fur et à mesure que le groupement acquiert des charges négatives: comme les acides phosphoriques, alcoylés ou non, sont des acides forts en ce qui concerne la dissociation du premier proton, un ion PO_4R_2^- (et encore moins un ion PO_4R^{2-}) n'aura pas grande tendance à se transformer par fixation p. ex. de deux Na^+ en cation complexe $[\text{PO}_4\text{R}_2\text{Na}_2]^+$, surtout pas en milieu alcalin où le groupement phosphorique sera présent sous forme de sel, qui est à peu près complètement ionisé. Les ions bivalents des métaux alcalino-terreux ont un certain effet catalyseur sur l'hydrolyse alcaline, probablement parce que ces ions bivalents forment une sorte de chélate; cet effet catalytique est particulièrement

marqué avec certains hydroxydes polyvalents, notamment $\text{Ce}(\text{OH})_3$ et $\text{La}(\text{OH})_3$ (BAMANN). — L'hydrolyse alcaline sera donc de plus en plus difficile lors de l'hydrolyse progressive d'un ester phosphorique neutre.

Le cation qui se fixera le plus facilement sera le proton; dans le cas particulier, plus le milieu est acide, plus il y aura de molécules non ionisées pour les acides di- et mono-alcoylphosphoriques. Là encore, la formation du cation complexe (et par conséquent l'hydrolyse) sera plus aisée à partir d'un acide monovalent, c'est-à-dire un acide dialcoylphosphorique, qu'à partir d'un acide divalent, c'est-à-dire un acide monoalcoylphosphorique. C'est exactement ce que l'on observe.

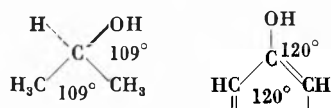
III. Comportement des alcools primaires, secondaires et tertiaires vis-à-vis des acides polyphosphoriques

Comme nous l'avons dit au début de cet exposé, la vitesse de l'esterification de l'acide phosphorique par un alcool est proportionnelle, en première approximation, au carré de la concentration de l'acide orthophosphorique, et indépendante de la concentration et de la nature de l'alcool. C'est qu'évidemment la vitesse de formation de fonctions anhydride phosphorique partiel est beaucoup plus petite que celle de l'alcoolyse de ces fonctions par l'alcool utilisé. Mais lorsqu'on fait réagir des alcools avec de l'acide pyro- ou poly-phosphorique déjà formé, on constate une différence nette dans le comportement des divers types d'alcools: les alcools secondaires réagissent au moins cinq fois plus lentement que les primaires. Quant aux alcools tertiaires simples, c'est-à-dire sans autres groupes fonctionnels (p. ex. $[\text{CH}_3]_3\text{COH}$, alcool amylique tertiaire), ils ne sont pas phosphorylés mais déshydratés en hydrocarbures non saturés. Il ne s'agit pas d'une simple action catalytique de l'acide fort, action que l'on a déjà observée pour l'acide orthophosphorique lui-même; dans le cas de l'acide polyphosphorique, il y a probablement formation intermédiaire d'un ester qui ensuite se décompose en acide phosphorique et en hydrocarbure non-saturé. Cela est rendu probable par les deux constatations suivantes: la déshydratation de l'alcool tertiaire s'accompagne de l'hydrolyse d'une quantité équivalente de fonctions ...P-O-P...; on ne trouve pratiquement pas d'eau dans le mélange. Or, quand on déshydrate l'acide orthophosphorique en acide polyphosphorique par chauffage, on constate que le mélange polyphosphorique contient toujours une certaine quantité d'eau retenue. L'absence d'eau dans le produit de déshydratation d'un alcool tertiaire par l'acide polyphosphorique s'explique fort bien si on admet qu'il y a d'abord phosphorylation, puis décomposition de l'ester. En second lieu on constate que la déshydratation est beaucoup plus rapide, à concentration égale en fonctions fortement acides de restes phosphoriques, avec l'acide pyro- ou polyphosphorique qu'avec l'acide orthophosphorique.

Il est intéressant de noter que les alcools tertiaires comportant un groupe nitrile dans le voisinage immédiat

de la fonction alcool se laissent phosphoryler par l'acide polyphosphorique ; c'est là un exemple de l'interaction entre fonctions ester phosphorique et d'autres fonctions dans la même molécule, phénomène sur lequel nous reviendrons.

Au point de vue classement, les phénols peuvent être considérés comme une sorte d'alcools tertiaires ; mais ils se laissent phosphoryler sans difficulté et réagissent à peu près aussi facilement que les alcools secondaires. On peut penser que le ralentissement de l'alcoolyse d'une fonction P-O-P observé lorsqu'on passe d'un alcool primaire à un alcool secondaire est avant tout dû à l'encombrement stérique ; à ce titre un OH secondaire et un OH phénolique sont assez semblables, comme le montrent les schémas suivants :



IV. Interactions entre fonctions monoester phosphorique et autres groupements fonctionnels dans la même molécule

a) Labilisation de fonctions R-O-PO₃H₂

Il existe toute une série de monoesters phosphoriques d'intérêt biochimique, qui se distinguent par leur labilité vis-à-vis d'agents hydrolysants. Rappelons p. ex. l'acide phosphoénolpyruvique, l'acide glucose-1-phosphorique (les deux, acidolabiles), les restes phosphorylés de la caséine (alcalinolabiles), etc.

Dans les réactions de scission de ces fonctions, il s'agit dans certains cas non pas d'hydrolyse (dans le sens large du terme), mais de β -élimination ; cela vaut notamment pour la minéralisation des fonctions sérylphosphoriques (...N-CO-CH[NH-CO...]-CH₂-O-PO₃H₂) de la caséine. En cherchant à établir s'il existait des groupements fonctionnels conférant aux groupes R-O-PO₃H₂ une grande alcalinolabilité, nous n'avons pas examiné la question de savoir s'il s'agissait d'une scission par hydrolyse ou par dissociation.

Pour tâcher de préciser s'il existe des facteurs structuraux responsables de la labilisation alcaline de restes phosphorylés de peptides, nous avons étudié l'hydrolyse de divers acides monoalcoyl- et monoaryl-phosphoriques portant sur le reste organique en des positions variables, soit une fonction amino (libre ou acylée), soit une fonction carboxyle libre ou transformée en amide ou nitrile.

L'introduction d'une fonction amino (libre ou acylée) n'a guère produit l'alcalinolabilité du groupe ester phosphorique.

Par contre, l'introduction d'un groupement non saturé a un effet très marqué sur la vitesse de scission en milieu alcalin. Cet effet est fonction de la distance entre le groupe C-O-P et le carbone non saturé ; l'effet maximum est obtenu lorsque ce C est en β par rapport au carbone phosphoroxylé. Dans le tableau 1 on trouvera

des données sur les vitesses d'hydrolyse de divers esters phosphoriques dont le carbone β est non saturé. Les labilisations en milieu alcalin atteignent un degré extrêmement élevé : parfois les temps de demi-hydrolyse à 100° en milieu NaOH 1N tombent jusqu'à 1 minute. Nous avons dit tout à l'heure que la question du mécanisme de la scission - hydrolyse ou β -élimination - n'avait pas été examinée. Mais il est intéressant à ce sujet de souligner le cas de l'acide propargylphosphorique CH₂=C-CH₂-O-PO₃H₂, hydrolysé à demi, dans les conditions citées, en 28 heures, ce qui représente déjà une accélération considérable de l'hydrolyse alcaline des acides alcoylphosphoriques qui ont bien plus de 20000 heures comme temps de demi-hydrolyse à 100° et en milieu NaOH 1N ; or, de par sa constitution, l'acide propargylphosphorique ne peut subir une β -élimination de son reste phosphorique !

Une remarque semblable peut être faite dans le cas des dérivés phosphorylés du salicylamide et du salicylonitrile ; ici nous avons également des temps de demi-hydrolyse alcaline (toujours dans les mêmes conditions) de fractions d'heure ; là encore une β -élimination paraît peu probable, car elle aboutirait à la formation d'un dérivé du déhydrobenzène, ce qui est peu vraisemblable quoique possible.

Il existe donc des facteurs structuraux - et notamment un carbone non saturé en β par rapport au carbone porteur de la fonction ester phosphorique - capables de rendre cette dernière très labile en milieu alcalin.

b) Autres exemples d'interaction entre groupements fonctionnels d'une seule et même molécule

Le tableau 1 montre dans ses deux dernières colonnes que l'influence entre la fonction ester phosphorique et d'autres groupes fonctionnels de la molécule peut être réciproque : les fonctions amide et nitrile des dérivés phosphorylés alcalinolabiles sont beaucoup plus facilement hydrolysables que ne le sont les amides et nitriles en général. - Parmi les nombreuses autres observations que nous avons faites, nous ne citerons que quelques-unes.

Lorsqu'on phosphoryle un hydroxynitrile à l'aide de l'acide polyphosphorique, on n'obtient que des phosphoxy-amides ; il y a probablement addition de l'acide phosphorique ou polyphosphorique à la fonction nitrile, et lors du traitement ultérieur en milieu aqueux, nécessaire pour isoler le dérivé phosphorylé, ce composé d'addition est hydrolysé en amide et acide (poly-)phosphorique.

En parlant de l'hydrolyse des esters phosphoriques, nous avons rappelé leur stabilité croissante vis-à-vis d'agents hydrolysants, lorsqu'on passe des esters neutres aux diesters puis aux monoesters. En général, les diesters sont déjà assez stables, surtout en milieu alcalin.

Le tableau change lorsqu'on examine les esters cycliques ; ces esters secondaires s'hydrolysent parfois assez

Tableau 1 : Temps de demi-scission, en heures, en solution 0,1 M, à 100° de divers esters phosphoriques primaires

Substance	$t_{1/2}$ fonction ester phosphorique			$t_{1/2}$ autres fonctions* (-C≡N → -COOH)	
	HCl 1 N	pH 4,5	NaOH 1 N	HCl 1 N	NaOH 1 N
HOOC-CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	23	18	4	-	-
H ₂ N-CO-CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	23	18	~ 0,07** (4 min)	~ 0,3	~ 0,08
N≡C-CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	31	13	~ 0,017*** (1 min)	~ 17	~ 0,12
HC≡C-CH ₂ -OPO ₃ H ₂	18	7,5	28		
HO ₃ S-CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	48	13	82		
HOOC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	40		~ 1500		
H ₂ N-CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂			légère activation au début		< 0,5
N≡C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OPO ₃ H ₂	40	29	légère activation au début	~ 17	~ 0,5

* à pH 4,5, -C≡N et -C(=O)NH₂ sont stables, tout au moins pendant la durée de l'hydrolyse de la fonction ester phosphorique

** à 21°, $t_{1/2}$ = 8,5 h.

*** à 21°, $t_{1/2}$ = 1,6 h.

facilement soit en milieu acide (HCl 1 N ; pH 0), soit en milieu alcalin (NaOH 1 N ; pH 14), comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 : Rupture hydrolytique du cycle d'esters phosphoriques cycliques (temps de demi-hydrolyse en heures)

	pH		
	0	4,5	14
Acide éthylène-phosphorique (cycle pentagonal)	0,2	~1000	0,2
Acide triméthylène-phosphorique (cycle hexagonal)	2	~1000	20
Acide tétraméthylène-phosphorique (cycle heptagonal)	2	~1000	1,2

On pourrait multiplier les exemples de ces interactions.

Nous espérons avoir pu montrer l'étonnante richesse de la chimie des esters phosphoriques.

En terminant cet exposé basé en grande partie sur des recherches personnelles, je tiens à remercier mes nombreux collaborateurs à qui je dois les résultats dont j'ai fait état, et en particulier MM. J. P. LEBER et J. RABINOWITZ.

Références

- L. ANSCHÜTZ, *Liebigs Ann. Chem.* 454 (1927) 109.
 E. BAMANN et R. NICOLAI, *Biochem. Z.* 328 (1956) 12.
 E. BLUMENTHAL et J. B. M. HERBERT, *Trans. Farad. Soc.* 41 (1945) 611.
 C. A. BUNTON, D. R. LLEWELLYN, K. G. OLDHAM et C. A. VERNON, *J. Chem. Soc.* 1958, 3574, 3588.
 E. CHERBULIEZ et coll., Recherches sur la formation et les transformations des esters I à XXIII, *Helv. Chim. Acta* dès 35 (1952). - Résumé des travaux publiés à fin 1956 dans *Festschrift Prof. Dr. Arthur Stoll*, Birkhäuser, Basel 1957, p. 784.
 M. COHN, *J. Biol. Chem.* 180 (1949) 771.
 A. C. ROLFE et C. N. HINSHELWOOD, *Trans. Farad. Soc.* 30 (1934) 935.
 E. ST. ROSENBERG, Thèse n° 1249, Faculté des Sciences, Genève 1956.