

Synthèse des Esters Acides d'Acides Dicarboxyliques par Action de l'Alcoolate de Sodium ou de Potassium sur les Anhydrides d'Acide Correspondants

STIG VEIBEL et CHR. PEDERSEN

Laboratoire de Chimie Organique, Université Technique, Kopenhagen, Danmark

Une méthode pour préparer des esters acides des acides dicarboxyliques qui sont capables de former des anhydrides cycliques est décrite et illustrée par la préparation de 24 esters de 7 différents acides dibasiques.

On discute l'influence d'une substitution non-symétrique dans l'anhydride d'acide et l'influence du radical de l'alcool sur le choix de la fonction carboxylique estérifiée.

On a étudié, à plusieurs reprises, la synthèse des esters acides des acides dicarboxyliques par réaction entre l'anhydride d'acide et l'alcool, et, par exemple pour l'acide phthalique et l'acide succinique, l'ébullition de l'anhydride d'acide avec l'alcool est indiquée comme la meilleure méthode pour la synthèse des esters acides. Pour des autres acides dicarboxyliques, par contre, assez souvent les esters acides ne sont pas connus à l'état de pureté, la formation de l'ester acide étant accompagnée de la formation de l'ester neutre.

La réaction entre un anhydride d'acide et un alcool peut être catalysée par des bases de sorte qu'un anhydride d'acide, dissous dans un alcool, est transformé en ester acide par addition d'une quantité équivalente de l'alcoolate de sodium. Cette réaction a été étudiée par exemple par Zelinski¹, Walker², Cazeneuve^{3,4}, Brühl et Braunschweig^{5,6}, Hoogewerff et van Dorp⁸, Wegscheider^{8,9,10,11} et Mol¹², mais il semble que l'utilisation pour la synthèse des esters acides a été assez limitée, peut être parce que, dans le cas des anhydrides des acides dicarboxyliques non symétriques, il peut se former un mélange des deux esters acides différents.

L'application analytique pour le dosage des anhydrides d'acides mono- ou dicarboxyliques a, par contre, été étudiée d'une façon plus détaillée, plus récemment par Nicolas et Burel¹³, et l'on a trouvé que généralement non seulement les anhydrides d'acides sont ouverts par le méthylate de sodium, mais aussi les imides sont transformées semblablement, en tous cas par application

d'un solvant anhydre comme le butylamine (Fritz et Lusche¹⁴). Les lactones, par contre, ne réagissent que si elles sont très facilement hydrolysées par l'eau (Smith et Bryant¹⁵). Il faut remarquer, toutefois, que les azlactones sont alcoolysées très rapidement par l'alcoolate de soude (voir Baltazzi¹⁶).

Comme nous avons trouvé que quelques lactames cycliques sont transformées en esters des acides correspondants par addition de la soude aqueuse décimolaire à une solution éthanolique de ces lactames (ces expériences seront publiées dans une autre communication), nous nous sommes proposés d'examiner l'application synthétique de la réaction entre des anhydrides d'acides et un alcoolate de sodium ou potassium.

Voici le procédé dont nous nous sommes servis:

0.1 mol. d'anhydride d'acide est dissous ou mis en suspension dans 50—100 ml de l'alcool dont on pense préparer l'ester acide. Une solution de 2.3 g de sodium ou 3.9 g de potassium (0.1 atome) dans 50—100 ml du même alcool ou 100 ml d'une solution de soude ou de potasse (1 N) dans cet alcool est placée dans un entonnoir à robinet et ajoutée goutte à goutte pendant 30—45 minutes à la solution de l'anhydride d'acide sous agitation mécanique ou à la main. L'agitation est continuée encore 15 minutes. L'excès d'alcool est alors enlevé, au bain-marie dans le cas du méthanol, dans le vide dans le cas d'un alcool avec point d'ébullition plus élevé, en ayant soin que la température dans le matras n'excède pas 150° pour éviter le dédoublement du sel de l'ester acide en un sel de l'acide et l'ester neutre de l'acide.

L'alcool enlevé, le sel de l'ester acide est recristallisé p. ex. dans un mélange d'éthanol et d'acétone.

Très souvent il est préférable d'isoler le sel de l'ester acide par précipitation avec l'éther sans enlever l'alcool.

Pour libérer l'ester acide, le sel est dissous dans l'eau et 0.1 mol. d'acide chlorhydrique dilué est ajouté. L'ester acide libéré est isolé par filtration dans le cas des esters solides, à l'aide d'un entonnoir à robinet dans le cas des esters liquides à la température ambiante. Si l'ester acide est soluble dans l'eau on peut l'isoler par extraction avec l'éther.

Les esters solides sont recristallisés dans le méthanol dilué, dans la ligroïne (eb. 100—140°) ou dans un mélange de solvants appropriés.

On ne peut pas purifier les esters acides liquides par distillation, car d'après l'indication d'Anschütz¹⁷ les esters acides se dédoublent en ester neutre et acide libre ou anhydride d'acide par distillation, même dans le vide.

Pour la préparation des sels des esters acides, on peut, au lieu d'ajouter une solution de l'alcoolate de sodium dans l'alcool, se servir d'une solution aqueuse de soude, 1 N, ajoutée goutte à goutte à une solution de l'anhydride d'acide dans l'alcool. Par ce procédé, il se forme un mélange du sel neutre de l'acide, du sel de l'ester acide et de l'acide libre, le rendement de sel de l'ester acide étant souvent 70—80 %.

Ce résultat doit être étudié en le comparant avec les résultats obtenus par Tirouflet¹⁸ et par Vène et Tirouflet¹⁹, qui ont étudié l'hydrolyse alcaline des phthalides et des anhydrides phthaliqes substitués. Ils ont déterminé la cinétique de l'ouverture des phthalides et des anhydrides phthaliqes, d'une part dans un milieu aqueux et d'autre part dans un milieu alcoolique-aqueux. Ils trouvent que plus la concentration de l'alcool est grande, plus grande est

la vitesse de la solvolysse, mais ils ne semblent pas se rendre compte que l'alcoolysse peut être manifeste même en un milieu assez riche en eau, et ils n'ont pas déterminé la vitesse de la solvolysse dans un milieu purement éthanolique.

Au point de vue préparatif, ce sont les anhydrides des acides symétriques qui sont les plus utiles, car ils ne permettent qu'un produit de réaction, tandis qu'avec les anhydrides des acides dibasiques sans symétrie généralement deux produits de réaction sont formés, et la séparation des deux esters acides isomères n'est pas toujours possible. D'autre part, si l'on réussit à séparer les deux isomères, l'étude des anhydrides d'acides sans symétrie présente une possibilité d'étudier l'influence du caractère de donneur ou d'accepteur d'électrons d'un substituant quelconque sur la vitesse d'estérification et de la comparer avec l'influence du substituant sur pK_s de l'acide dibasique correspondant. De même, on peut étudier l'influence de la structure de l'alcool sur la vitesse d'estérification et sur le point d'attaque de l'ion alcoolate pour voir si la rupture des liaisons dans l'anhydride cyclique a toujours lieu sur le même côté de l'atome d'oxygène ou si p. ex. les ions de méthylate et les ions de benzylate vont attaquer deux côtés différents de l'atome d'oxygène.

Les expériences décrites ci-dessous laissent soupçonner que plus le caractère électrophile du substituant est fort, plus la rupture de l'anhydride cyclique est sélective, de sorte que dans le cas des anhydrides citraconique et phénylsuccinique, deux esters acides sont formés, tandis que dans le cas de l'anhydride chloromaléinique, nous n'avons trouvé qu'un des esters acides isomères.

Nos résultats s'écartent donc de la règle mentionnée par Salmon-Legagneur dans le *Traité de Chimie Organique* de V. Grignard²⁰: "Lorsque l'on part de l'anhydride d'un diacide ayant un carbone substitué en α ou α' , on obtiendra, en règle générale, à l'exclusion de l'autre isomère possible, l'éther dont la fonction acide non étherifiée est la moins énergique (c'est à dire celle rattachée au carbone le plus substitué). Comme le fait remarquer Blaise²¹ l'étherification l'emporte sur la salification; la méthode marche donc de pair avec le procédé à l'étherification partielle et complète celui basé sur la demi-saponification."

En ce qui concerne l'influence du radical des ions d'alcoolate il semble qu'avec les ions méthylates, la fonction carboxylique la plus proche du substituant est estérifiée, avec les ions de benzylate, par contre, c'est parfois l'autre fonction carboxylique (empêchement stérique?).

Ces deux questions doivent, toutefois, être examinés plus à fond que nous ne l'avons fait ici pour que l'on puisse en déduire des règles générales.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Acide succinique

a. Succinate acide de méthyle. Pour obtenir le succinate acide de méthyle à l'état de pureté il n'est pas besoin d'isoler le sel de sodium. Voici un procédé qui a donné l'ester cherché dans un rendement de 69 %.

A une solution de 10.0 g (0.1 mol.) d'anhydride succinique dans 100 ml de méthanol fut ajouté goutte à goutte sous agitation mécanique une solution de 2.3 g (0.1 atome) de sodium dans 100 ml de méthanol. Après un repos de 15 minutes, on ajoute 100 ml

d'acide chlorhydrique 1.0 N, en refroidissant la solution dans l'eau glacée. Le chlorure de sodium précipité fut enlevé par filtration, le filtrat évaporé dans le vide (température du bain 40°), le résidu dissous dans l'éther pour séparer l'ester d'une petite quantité d'acide succinique libre et des traces de chlorure de sodium. Par évaporation spontanée de l'éther, le succinate acide de méthyle cristallise. Rendement 9.1 g ou 69 %. F 59–60°, E, poids d'équivalent, (titration avec la soude) 131.4, calculé 132.1.

Si, au lieu de méthylate de sodium, on ajoute une solution d'hydroxyde de potassium dans méthanol, 1 N, on obtient, à côté du sel de potassium de l'ester acide, et le succinate neutre de potassium et l'ester acide libre. Ce dernier peut former un sel double avec son sel de potassium. En ajoutant 100 ml de la solution méthanolique de l'hydroxyde de potassium à 10 g d'anhydride succinique dissous dans 100 ml de méthanol et en évaporant la solution au bain-marie jusqu'à 40 ml, on obtient en refroidissant le résidu dans l'eau glacée 3 g d'un sel de potassium dont on trouve pour le poids d'équivalence par titration avec la soude 305, par titration avec l'acide perchlorique dans l'acide acétique cristallisable 307, c'est à dire que le sel contient des nombres égaux des fonctions carboxyliques libres et neutralisées, les premières étant déterminées par titration avec la soude, les dernières par titration avec l'acide perchlorique. Une analyse élémentaire correspond à la formule $\text{CH}_2\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOK}$, $\text{CH}_2\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$; M_{calc} 302.3; trouvé C 39.92; H 5.28. Calc. ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{K}$) C 39.73; H 5.00.

b. *Succinate acide d'isopropyle*. Une solution de 3.9 g (0.1 atome) de potassium dans 50 ml d'isopropanol fut ajouté à une solution de 10 g (0.1 mol) d'anhydride succinique dans 25 ml d'isopropanol. Le sel de potassium fut précipité par 500 ml d'éther. Rendement 14.8 g ou 75 %. Titré avec l'acide perchlorique dans l'acide acétique cristallisable le sel a montré E = 190; calc. E = 198.3, c'est à dire que le sel brut contient une petite quantité du sel neutre de l'acide succinique.

14 g du sel de potassium fut transformé en succinate acide d'isopropyle en acidifiant la solution aqueuse avec l'acide chlorhydrique dilué. L'ester acide fut isolé par extraction avec l'éther, la solution étherée séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant enlevé dans le vide. Le résidu fut recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Rendement 8 g ou 70 %; calculé à partir de l'anhydride succinique le rendement est 50 %. E (par titration avec la soude) 159; calc. 160.2. F 50–51°. Hüchel, Kumetat, Ullmann et Doll²² indiquent F 51°.

c. *Succinate acide de benzyle*. Le sel de sodium de l'ester-acide fut préparé comme indiqué ci-dessus pour l'ester méthylique, substituant l'alcool benzylique pour l'alcool méthylique. L'alcool benzylique fut enlevé dans le vide, température du bain 125–130°, température des vapeurs 100° au maximum. Le résidu fut dissous dans l'eau; par acidification une huile se sépare qui, après refroidissement dans l'eau glacée et amorçage avec succinate acide de benzyle cristallise. Rendement 90–95 %; après recristallisation dans la ligroïne (Éb. 100–140°) 80 % avec F 60–61° (littérature 59°).

d. *Succinate acide de cyclohexyle*. On a essayé de préparer cet ester-acide par un procédé analogue, mais sans succès. Il a été seulement obtenu un rendement faible en un sel très impur, impossible à purifier par recristallisation.

Acide maléique

Des esters acides de l'acide maléique ont été préparés par des procédés plus compliqués que celui que nous venons de décrire, et le plus souvent la pureté des esters acides obtenus n'a pas été suffisante. Le maléate acide de méthyle a été préparé dans l'état de pureté par Walker², qui indique pour cet ester-acide $\text{p}K_{\text{A}}^{25} = 1.1 \cdot 10^{-3}$. (L'acide maléique $\text{p}K_{\text{S}_1} = 4 \cdot 10^{-2}$). Anschütz¹⁷ a préparé le maléate acide d'éthyle sous forme d'huile, pour laquelle il indique une analyse élémentaire satisfaisante. La préparation de plusieurs autres esters acides a été décrite, mais aucun de ces esters n'ont été isolés dans l'état de pureté.

a. *Maléate acide de méthyle*. Le sel de sodium de cet ester fut préparé par le procédé décrit plus haut et isolé par évaporation de l'alcool méthylique sur bain-marie. Le résidu fut dissous dans 50 ml de méthanol, la solution filtrée et le sel de sodium précipité par addition de de 250 ml d'éther et isolé par filtration après refroidissement dans l'eau glacée. E (titration avec l'acide perchlorique) 169; calc. 170.1. Rendement (partant de

10 g d'anhydride maléique) 13.5 g ou 80 %. Trouvé C 36.13; H 4.37; Na 13.87. Calc. ($C_6H_4O_4Na$, H_2O): C 35.32; H 4.15; Na 13.53. Le sel de sodium cristallise donc avec 1 mol d'eau.

Le sel de potassium fut préparé en ajoutant lentement (agitation à la main) une solution de 3.9 g (0.1 atome) de potassium dans 25 ml de méthanol à une solution de 9.8 g (0.1 mol) d'anhydride maléique dans 25 ml de méthanol, le mélange s'échauffant faiblement pendant l'addition. Après un repos d'une heure, 500 ml d'éther furent ajoutés, précipitant une substance incolore qui après refroidissement dans la glacière fut isolée par filtration, lavée avec l'éther et séchée dans le vide sur l'acide sulfurique. Rendement 15.3 g ou 92 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 166; calc. 168.2.

Le sel fut recristallisé deux fois dans un mélange d'éthanol et acétone. Trouvé C 35.75; H 3.23. Calc. ($C_6H_4O_4K$): C 35.71; H 2.98. Le sel de potassium est donc anhydre.

L'ester-acide fut isolé par acidification d'une solution aqueuse du sel de potassium et extraction de la solution avec l'éther. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre, le solvant enlevé par évaporation, laissant une huile qui ne cristallise pas à -10° .

b. *Maléate acide d'éthyle*. Le sel de potassium de cet ester-acide fut préparé sur le modèle de l'ester méthylique. Rendement 90 %. E du produit brut (titration avec l'acide perchlorique) 175, calc. 182.2. Après deux recristallisations dans un mélange d'éthanol et acétone on trouve E 182; C 39.35; H 4.07. Calc. ($C_8H_8O_4K$): C 39.54; H 3.88.

L'ester-acide fut isolé comme l'ester-acide méthylique, formant une huile qui ne cristallise pas à -10° .

c. *Maléate acide d'isopropyle*. Sur le même modèle le sel de potassium du maléate acide d'isopropyle fut isolé avec un rendement de 82 %. E du produit brut (titration avec l'acide perchlorique) 196, calc. 196.3, avec 1/2 mol d'eau 205.3. Après deux recristallisations dans un mélange d'éthanol et d'éther on trouve E 206; C 41.28; H 5.06. Calc. ($C_7H_8O_4K$, 1/2 H_2O): C 41.00; H 4.92.

L'ester-acide fut isolé comme ci-dessus, formant une huile qui ne cristallise pas à -10° .

d. *Maléate acide de cyclohexyle*. 3.9 g (0.1 atome) de potassium furent dissous dans 100 ml de cyclohexanol. La solution fut chauffée à 50° et ajoutée sous agitation à la main à une suspension de 9.8 g (0.1 mol) d'anhydride maléique dans 50 ml de cyclohexanol, chauffant le mélange de temps en temps pour éviter une cristallisation du cyclohexylate de potassium. Après un repos d'une heure aucune précipitation n'a lieu par refroidissement. On précipite alors le sel de potassium de l'ester-acide par addition d'éther, on l'isole à la trompe, on le lave avec l'éther et le sèche dans le vide sur acide sulfurique.

Recristallisé deux fois dans un mélange de méthanol et acétone le rendement fut 17.7 g ou 75 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 236, calculé 236.3.

5 g du sel de potasse furent dissous dans 15 ml d'eau, la solution aqueuse fut acidifiée avec l'acide chlorhydrique dilué et extraite avec 3×25 ml d'éther éthylique. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre, l'éther enlevé par évaporation et le résidu séché dans le vide sur acide sulfurique, se prenant en masse par ce traitement. Rendement 2.8 g ou 67 % avec F $63-64^\circ$ et E (titration avec la soude) 197; calc. 198.2.

Recristallisé deux fois dans l'éther de pétrole (Eb. $60-100^\circ$) on trouve F $63.5-64.5^\circ$; C 60.55; H 7.19. Calc. ($C_{10}H_{14}O_7$): C 60.61; H 7.07.

e. *Maléate acide de benzyle*. Une solution de 3.9 g (0.1 atome) de potassium dans 100 ml d'alcool benzylique fut ajoutée sous agitation à la main à une solution de 9.8 g (0.1 mol) d'anhydride maléique dans 100 ml d'alcool benzylique. Après un repos d'une heure, pendant lequel le mélange fut agité de temps en temps, le sel de potassium fut précipité par addition d'un litre d'éther. Après refroidissement dans l'eau glacée, le sel fut isolé à la trompe, lavé avec l'éther et séché. Rendement 20.3 g ou 82 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 243, après une recristallisation dans l'éthanol 245.2; calc. 244.3.

10 g du sel de potassium furent dissous dans 20 ml d'eau, la solution acidifiée avec l'acide chlorhydrique et extraite avec 3×25 ml d'éther éthylique. La solution étherée fut séchée sur sulfate de soude anhydre, l'éther enlevé par évaporation et le résidu séché dans le vide sur acide sulfurique, se prenant en masse dans l'exsiccateur. Recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole (Eb. $60-100^\circ$) le rendement fut 7 g ou 83 % avec F $53-54^\circ$, après encore une recristallisation $54-55^\circ$; E (titration avec la soude) 206; C 63.90; H 4.87. Calc. ($C_{11}H_{16}O_4$): E 206.2; C 64.03; H 4.89.

Acide glutarique

a. *Glutarate acide de méthyle*. Une solution de 1 g (0.025 atome) de potassium dans 10 ml de méthanol fut ajoutée à une solution de 2.85 g (0.025 mol) d'anhydride glutarique dans 10 ml de méthanol. Après une heure de repos le sel de potassium fut précipité par 300 ml d'éther. Rendement 4.3 g ou 93 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 184; calc. 184.2.

Le sel fut recristallisé deux fois dans un mélange de méthanol et acétone. Trouvé C 38.55; H 5.02. Calc. (C₆H₈O₄K): C 39.12; H 4.93. Le sel est très hygroscopique, ce qui explique la valeur faible trouvée pour C.

L'ester-acide fut isolé sur le modèle des esters-acide maléiques, formant une huile qui ne cristallise pas à -10°. Fourneau et Sabetai²³ l'ont préparé par réaction entre l'acide glutarique et le glutarate de méthyle, Clutterbuck et Raper²⁴ par réaction entre l'anhydride glutarique et le méthanol.

b. *Glutarate acide d'isopropyle*. Préparé sur le modèle habituel le sel de potassium fut obtenu avec un rendement pauvre. La purification est difficile, car le sel est extrêmement hygroscopique.

Recristallisé 3 fois dans un mélange de chloroforme et éthanol absolu on trouve E (titration avec l'acide perchlorique) 214; C 44.70; H 6.32. Calc. (C₈H₁₂O₄K): E 212.3; C 45.30; H 6.18.

L'ester-acide libre ne fut pas isolé à l'état de pureté.

c. *Glutarate acide de benzyle*. Une solution de 1 g (0.025 atome) de potassium dans 10 ml d'alcool benzylique fut ajoutée à une solution de 2.85 g (0.025 mol) d'anhydride glutarique dans 10 ml d'alcool benzylique. Le sel de potassium fut précipité par 250 ml d'éther. Rendement brut 5.8 g ou 88 %, qui 2 fois recristallisés dans l'éthanol absolu ont donné 1.25 g ou 19 % du sel pur. Trouvé E (titration avec l'acide perchlorique) 260; C 55.10; H 5.17. Calc. (C₁₂H₁₄O₄K): E 260.3; C 55.36; H 5.03.

L'ester-acide fut isolé, mais seulement comme un produit brut avec F ca. 25°.

d. Il faut ajouter que Mol¹² a préparé le *glutarate acide d'éthyle* avec un rendement à peu près quantitatif par réaction entre l'anhydride glutarique et l'éthylate de sodium.

Acide phthalique

a. *Phthalate acide de méthyle*. Une solution de 5 ml d'hydroxyde de sodium 10 N (0.05 mol) dans 150 ml de méthanol fut ajoutée à une solution de 7.4 g (0.05 mol) d'anhydride phthalique dans 400 ml de méthanol au cours d'une demi-heure sous agitation mécanique. Après un repos de 15 minutes 12.5 ml acide chlorhydrique (4 N) furent ajoutés et le mélange évaporé dans le vide (température du bain 40 - 50°). Le résidu fut recristallisé dans 50 ml de ligroïne (Éb. 100 - 140°) pour séparer l'ester-acide du chlorure de sodium. Rendement 7.6 g ou 85 %. F après encore une recristallisation 84° comme indiqué dans la littérature.

On peut préparer l'ester-acide en milieu plus aqueux que celui indiqué ici, mais l'ester-acide est alors mélangé avec l'acide libre, et la purification est assez compliquée. A une solution de 7.4 g (0.05 mol) d'anhydride phthalique dans 100 ml de méthanol furent ajoutés 50 ml soude (N) pendant 1/2 heure sous agitation mécanique. Après un repos d'une demi-heure 12.5 ml d'acide chlorhydrique (4 N) furent ajoutés. L'ester-acide fut isolé comme ci-dessus; rendement 7.35 g ou 83 % qui contient encore de l'acide phthalique, car par titration avec 0.1 N soude on trouve E 160; calculé pour l'ester-acide E 180, pour l'acide phthalique E 83, c'est à dire que le produit contient 80 mol % ou 90 % par poids de l'ester-acide.

b. *Phthalate acide d'éthyle* a été préparé avec un rendement à peu près quantitatif en mélangeant une solution éthanolique de l'anhydride phthalique avec une solution d'éthylate de sodium (voir Zelinski¹).

c. *Phthalate acide d'isopropyle*. Une solution de 2 g (0.05 atome) de potassium dans 25 ml d'isopropanol fut ajoutée à une solution de 7.4 g (0.05 mol) d'anhydride phthalique dans 25 ml d'isopropanol. Après un court repos le sel de potassium fut précipité par 500 ml d'éther éthylique, filtré à la trompe, lavé avec l'éther et séché dans le vide sur acide sulfurique. Rendement 11 g ou 90 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 247; calc. 246.3.

Une solution de 5 g du sel de potassium dans 25 ml d'eau fut acidifiée avec l'acide chlorhydrique dilué et extrait par 3×25 ml d'éther. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre et l'éther enlevé par évaporation (bain-marie). Le résidu cristallise en ajoutant l'éther de pétrole. Rendement 3.5 g ou 83 %. F 78–80° qui reste constant après deux recristallisations dans ligroïne. Trouvé E (titration avec la soude) 206; C 63.25; H 5.90. Calc. ($C_{11}H_{12}O_4$): E 208.2; C 63.45; H 5.81.

Le phthalate acide d'isopropyle a été préparé par Morin et Bearse²⁵ qui ne donnent pas le F de la substance.

d. *Phthalate acide de butyle*. A une solution de 7.4 g (0.05 mol) d'anhydride phthali- que dans 100 ml de butanol furent ajoutés 50 ml hydroxyde de sodium (N) pendant 10 minutes sous agitation mécanique, qui est prolongée encore une demi-heure. Le mélange est concentré dans le vide (température du bain 30–40°) jusqu'à 20 ml. Le résidu est soluble dans l'eau. La solution aqueuse est extraite par l'éther pour enlever les derniers restes de butanol et acidifiée avec 12.5 ml d'acide chlorhydrique 4 N. Une huile se sépare qui est extraite par l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre et l'éther enlevé par évaporation, laissant un résidu cristallin. Rendement 8.1 g ou 73 % avec F 74.5–76°, après recristallisation dans l'éthanol dilué F 75–76° (Goggans et Copen- haver²⁶ indiquent F 73.1–73.5°).

e. *Phthalate acide de cyclohexyle*. Le sel de potassium fut préparé sur le modèle du sel de potassium du phthalate acide d'isopropyle. Rendement 97 %. E trouvé (titration avec l'acide perchlorique) 292; calc. 286.4.

Pendant la recristallisation du sel dans l'éthanol dilué, il se décompose.

L'ester-acide fut préparé à partir du produit brut du sel. Nous l'avons obtenu comme une huile, qui ne cristallise pas, quoique Brunel²⁷ en indique F 99°.

Acide citraconique

a. *Citraconate acide de méthyle*. A une solution de 5.6 g (0.05 mol) d'anhydride citra- conique dans 25 ml de méthanol fut ajoutée une solution de 1.95 g (0.05 atome) de potas- sium dans 25 ml de méthanol. Après un repos d'une heure le mélange fut évaporé dans le vide, laissant une huile qui, couverte de 250 ml d'éther et laissée à la glacière à –10° jusqu'au lendemain, cristallise. Rendement après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther 8.3 g ou 91 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 184; calc. 182.2. Après encore deux recristallisations dans un mélange de méthanol et d'acétone on trouve E 182; C 39.44; H 3.98. Calc. ($C_8H_8O_4K$): E 182.2; C 39.54; H 3.87.

Une solution aqueuse de 5 g du sel de potassium fut acidifiée et extraite avec l'éther. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre et l'éther évaporé dans le vide, laissant une huile qui réfrigérée à –10°, cristallise. Recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole on a obtenu 2.5 g avec F 34–38°. Recristallisé encore 3 fois dans la ligroïne (Éb. 60–100°) F est élevé jusqu'à 43–45°, rendement 0.95 g. Trouvé E (titration avec la soude) 144; C 49.88; H 5.50. Calc. ($C_8H_8O_4$): E 144.1; C 50.01; H 5.60.

Anschütz¹⁷ a par réaction entre l'anhydride citraconique et le méthanol obtenu une huile qui se décompose par distillation dans le vide. Il n'indique pas l'analyse de la substance.

L'anhydride citraconique n'étant pas symétrique, deux esters-acides peuvent exister. Il faut donc se demander lequel des deux monoesters isomères a été isolé par le procédé décrit.

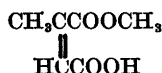
Pour l'acide méthylsuccinique Hancock et Linstead²⁸ ont vérifié la structure des deux monoesters méthyliques. Nous avons donc transformé l'ester-acide citraconique en l'ester correspondant saturé, c'est à dire le méthylsuccinate acide de méthyle, pour le comparer avec des spécimens authentiques des deux méthylsuccinates acides de méthyle.

A une solution de 0.5 g de citraconate acide de méthyle (F 43–45°) dans 20 ml de méthanol fut ajoutée une petite quantité d'oxyde de palladium, et la solution fut hydro- génée dans une atmosphère d'hydrogène pendant 24 heures (pression atmosphérique). Le méthanol fut enlevé par évaporation et le résidu recristallisé dans la ligroïne. Ren- dement 0.37 g avec F 39–41°. Après encore deux recristallisations dans un mélange d'éther et de ligroïne le rendement fut 0.2 g avec F 42–44°. Trouvé: C 49.48; H 6.83. Calc. ($C_8H_{10}O_4$): C 49.33; H 6.90.

Hancock et Linstead²⁸ indiquent les points de fusion suivants:



Notre substance ne donne aucune dépression de point de fusion en la mélangeant avec I. Il faut donc en conclure que le citraconate acide de méthyle avec F 43—45° a la structure



et que cet ester acide est le produit principal de la réaction entre l'anhydride citraconique et le méthylate de potassium.

b. *Citraconate acide d'éthyle*. Le sel de potassium fut préparé sur le modèle du sel de l'ester-acide homologue inférieur. Partant de 5.6 g (0.05 mol) d'anhydride citraconique le rendement fut 8.5 g ou 86 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 196; calc. 196.3.

Après deux recristallisations dans un mélange d'acétone et d'éthanol absolu on trouve C 42.58; H 4.54. Calc. (C₇H₈O₄K); C 42.85; H 4.63.

L'ester-acide fut isolé et obtenu comme une huile qui ne cristallise pas à -10°. Anschütz¹⁷ a préparé l'ester-acide en traitant l'anhydride citraconique avec l'éthanol. Il le décrit comme une huile sans en donner l'analyse.

c. *Citraconate acide de benzyle*. Le sel de potassium fut préparé en ajoutant une solution de 1.95 g (0.05 atome) de potassium dans 35 ml d'alcool benzylique à une solution de 5.6 g (0.05 mol) d'anhydride citraconique dans 35 ml d'alcool benzylique. Après un repos d'une heure un litre d'éther fut ajouté. Le mélange fut placé dans la glacière jusqu'au lendemain et filtré à la trompe. Les cristaux furent lavés avec l'éther et séchés à l'air. Rendement 3.7 g. Une seconde précipitation (4.3 g) fut obtenue en ajoutant encore un litre d'éther au filtrat. Rendement total 8.0 g ou 70 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 258; calc. 258.3.

L'ester-acide fut libéré en ajoutant l'acide chlorhydrique dilué à une solution de 2 g du sel de potassium dans 10 ml d'eau. La solution aqueuse fut extraite par 3 × 25 ml d'éther, la solution étherée séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant enlevé dans le vide. Le résidu huileux cristallise en le séchant dans le vide sur acide sulfurique concentré. L'ester-acide fut recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Rendement 1.2 g ou 77 %. F 78—80°. Recristallisé encore 3 fois dans le même mélange de solvants, F monte jusqu'à 99—102°. E (titration avec la soude) 219; C 65.50; H 5.35. Calc. (C₁₂H₁₄O₄); E 220.2; C 65.45; H 5.50.

Anschütz¹⁷ a préparé l'ester-acide en traitant l'anhydride citraconique avec l'alcool benzylique. Il indique F 86°.

Étant donné que deux esters-acides peuvent résulter de la réaction entre l'anhydride et l'alcool ou son sel de potassium, la différence entre le point de fusion trouvé par nous et celui indiqué par Anschütz semble indiquer, que la proportion entre les deux isomères peut varier avec les méthodes de préparation aussi bien qu'avec le nombre des recristallisations. Nous ne savons pas si la préparation avec F 99—102° est encore un mélange des deux isomères ou une substance pure, et, le cas échéant, si la fonction carbonyle libre est celle la plus proche du groupement méthylique ou celle la plus éloignée de celui-ci.

Acide chloromaléique

a. *Chloromaléate acide de méthyle*. Le sel de potassium fut préparé en ajoutant lentement, sous agitation à la main, une solution de 3.9 g (0.1 atome) de potassium dans 50 ml de méthanol anhydre à une solution de 13.2 g (0.1 mol) d'anhydride chloromaléique dans 50 ml de méthanol anhydre, le mélange s'échauffant un peu pendant l'addition. Après un repos d'une heure, le sel de potassium fut précipité par addition de 1 500 ml d'éther, la précipitation étant complétée en laissant le mélange dans la glacière jusqu'au

lendemain. Le sel, une poudre blanche, fut isolé à la trompe, lavé avec l'éther et séché dans le vide sur acide sulfurique. Rendement 19.7 g ou 97 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 203; calc. 202.6.

Le sel fut recristallisé deux fois dans un mélange de méthanol et d'acétone, prenant pendant la recristallisation 1/2 mol d'eau. On trouve après la recristallisation E (titration avec l'acide perchlorique) 210; C 28.33; H 2.63. Calc. (C₈H₄O₄ClK, 1/2H₂O): E 211.6; C 28.35; H 2.38. En estimant le chlore d'après Stepanov-Bacon on trouve E 210.

L'eau de cristallisation est enlevée en séchant la substance dans le vide sur anhydride phosphorique à 78°.

Pour obtenir l'ester-acide libre 7 g du sel de potassium furent dissout dans 20 ml d'eau, et la solution fut acidifiée avec l'acide chlorhydrique dilué. La solution acide fut extraite par 3 × 25 ml d'éther, la solution étherée séchée sur sulfate de magnésium anhydre et l'éther enlevé dans le vide, laissant une huile qui par réfrigération à -10° cristallise. Après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole le rendement fut 2.2 g ou 40 %. F 38-40°.

Recristallisé encore deux fois dans le même mélange de solvants F peut être élevé jusqu'à 42-44°.

E (titration avec la soude) 165.5; C 36.26; H 3.29; Cl 21.66. Calc. (C₈H₈O₄Cl): E 164.6; C 36.49; H 3.04; Cl 21.54.

Par titration potentiométrique dans 30 % éthanol on trouve pour pK_s de l'ester monométhylque la valeur 3.19, pK_s de l'acide chloromaléique étant 1.72, pK_s 3.86²⁹. Nous pensons donc que l'ester a la formule ClCCOOCH₃,



Par distillation dans le vide (1 mm de Hg) l'ester acide est transformé en anhydride chloromaléique.

b. *Chloromaléate acide d'éthyle*. Préparé par un procédé analogue à celui décrit pour l'homologue inférieur le sel de potassium du chloromaléate acide d'éthyle fut isolé avec un rendement de 92 %. Pour le produit brut on trouve E (titration avec l'acide perchlorique) 213; calc. (C₈H₈O₄ClK) 216.7.

Recristallisé deux fois dans un mélange d'éthanol et d'acétone le sel prend 1/2 mol d'eau. E (titration avec l'acide perchlorique) 225; C 31.76; H 3.10; Cl 15.62. Calc. (C₈H₈O₄ClK, 1/2H₂O): E 225.7; C 31.93; H 3.15; Cl 15.72.

L'ester-acide fut libéré et isolé comme d'habitude, formant une huile qui ne cristallise pas à -10°.

c. *Chloromaléate acide de benzyle*. Le sel de potassium fut préparé en ajoutant pendant 15 minutes une solution de 3.9 g (0.1 atome) de potassium dans 100 ml d'alcool benzylique à une solution de 13.2 g (0.1 mol) d'anhydride chloromaléique dans 50 ml d'alcool benzylique, agitant le mélange à la main pendant l'addition. Après un repos d'une heure on ajoute 1 000 ml d'éther, et le mélange est laissé à la glacière à -10° jusqu'au lendemain pour compléter la précipitation du sel, qui est alors isolé à la trompe, lavé avec l'éther et séché dans le vide sur acide sulfurique. Rendement 26 g ou 93 %. E (titration avec l'acide perchlorique) 277; calc. (C₁₁H₈O₄ClK) 278.7.

Pour isoler l'ester-acide 10 g du sel de potassium furent recouverts de 150 ml d'eau (le sel n'étant pas complètement soluble dans cette quantité d'eau). En acidifiant la solution avec l'acide chlorhydrique dilué, l'ester-acide précipite huileux, et laissé dans la glacière, il cristallise. Rendement 7.2 g ou 84 %.

Recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole on ne retrouve que 3.8 g ou 44 % d'une substance avec F 60-65° et E (titration avec la soude) 240; calc. (C₁₁H₈O₄Cl) 240.6. Recristallisé deux fois dans la ligroïne F s'élève à 69-70°. Trouvé C 54.50; H 3.83. Calc. C 54.90; H 3.77.

Le rendement faible de la recristallisation est dû au fait que l'huile précipitée par addition de l'acide chlorhydrique à la solution aqueuse du sel de potassium contient une partie qui est insoluble dans l'éther et qui consiste sans doute en sel acide de l'ester-acide, composé d'une molécule du sel de potassium et d'une molécule de l'ester-acide. La partie insoluble dans l'éther ne fut pas purifiée, mais par titration avec l'acide perchlorique on trouve E 540, par titration avec la soude E 485, tandis que la valeur calculée pour le sel double est E 519.3, c'est à dire que la partie insoluble dans l'éther contient un peu plus de l'ester-acide que du sel.

Traité de nouveau par l'acide chlorhydrique le sel double est transformé en ester-acide avec F 69—70°.

On a cherché à isoler deux esters monobenzyls isomères de l'acide chloromaléique par précipitation fractionnée d'une solution aqueuse du sel de potassium, mais seulement la substance F 69—70° fut isolée. Il semble donc que l'un des esters isomères est formé exclusivement ou presque exclusivement.

Par titration potentiométrique dans 30 % éthanol on trouve pour pK_s de l'ester monobenzyle la valeur 3.35, c'est à dire que l'ester a la formule $C_11H_{13}O_4$ (cf. p. 1682).



d. La préparation des sels de potassium du chloromaléate mono-isopropyle et monocyclohexyle fut essayée, mais sans résultat.

Acide phénylsuccinique

a. *Phénylsuccinate acide de méthyle*. A une solution de 4.4 g (0.025 mol) d'anhydride phénylsuccinique dans 20 ml de méthanol on ajoute une solution de 1 g (0.025 atome) de potassium dans 20 ml de méthanol. Après un repos d'une heure à la température ambiante le méthanol fut enlevé dans le vide, le résidu fut dissous dans 20 ml d'eau, la solution acidifiée avec l'acide chlorhydrique dilué et extraite par l'éther. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre, le solvant enlevé dans le vide et le résidu séché dans le vide sur acide sulfurique. Rendement 4.3 g ou 83 % d'une substance F 65—67° et E (titration avec la soude) 206; calculé ($C_{11}H_{13}O_4$) 208.2.

Anschütz³⁰ a préparé les deux esters monométhyls isomères et en a prouvé la constitution. Il indique pour les deux substances F 92° et F 102°, de sorte que la substance avec F 65—67° obtenue par nous doit être un mélange des deux isomères. On a essayé de séparer les isomères par précipitation fractionnée d'une solution aqueuse des sels de potassium ou par recristallisation des esters dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, mais sans aboutir à une séparation complète.

Wegscheider et Hecht³¹ ont obtenu le phénylsuccinate acide de méthyle (un mélange des deux isomères?) en traitant une solution benzénique de l'anhydride phénylsuccinique avec le méthylate de sodium, mais seulement avec un rendement faible.

b. *Le phénylsuccinate acide d'éthyle* fut préparé comme l'isomère homologue inférieur. Rendement (de 4.4 g de l'anhydride phénylsuccinique) 4.1 g ou 75 %. F 70—71°. E (titration avec la soude) 222; calc. ($C_{12}H_{14}O_4$) 222.2.

Les deux monoesters éthyliques isomères ont été préparé par Ramart-Lucas et Papadakis³¹, qui indiquent pour les deux substances F 88—89° et F 95—96°. La substance avec F 70—71° doit donc être un mélange des deux isomères.

c. *Phénylsuccinate acide de benzyle*. A une solution de 4.4 g (0.025 mol) d'anhydride phénylsuccinique dans 20 ml d'alcool benzyle fut ajoutée une solution de 1 g (0.025 atome) de potassium dans 20 ml d'alcool benzyle. Après un repos d'une heure la solution fut extraite par 3 × 40 ml d'eau, la solution aqueuse fut extraite une fois par l'éther (pour enlever des traces de l'alcool benzyle) et ensuite acidifiée avec l'acide chlorhydrique dilué et extraite par 3 × 30 ml d'éther. La solution étherée fut séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant enlevé dans le vide. Le résidu cristallin fut recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Rendement 4.5 g ou 62 %. F 65—82°. E (titration avec la soude) 292; calc. 284.3.

Après plusieurs recristallisations dans la ligroïne (Eb. 60—100°) on a obtenu (de 1 g du produit brut) 0.3 g avec F 102—103°; C 71.60; H 5.67. Calc. ($C_{17}H_{18}O_4$): C 71.83; H 5.67.

La préparation fut répétée, mais cette fois la solution aqueuse fut soumise à une acidification fractionnée avec l'acide chlorhydrique 1 N. On a ainsi obtenu 8 fractions:

a. 0.68 g avec F 90—95°	e 0.72 g avec F 80—85°
b. 0.72 g » F 80—85°	f. 0.70 g » F 80—85°
c. 0.72 g » F 80—85°	g. 0.73 g » F 78—80°
d. 0.71 g » F 75—80°	h. 0.32 g » F 76—81°
Rendement total 5.3 g ou 73 %.	

Fraction a recristallisée deux fois dans la ligroïne a donné 0.45 g avec F 101—103°
Fraction b + c recristallisées 4 fois dans la ligroïne ont donné 0.65 g avec F 102—103°

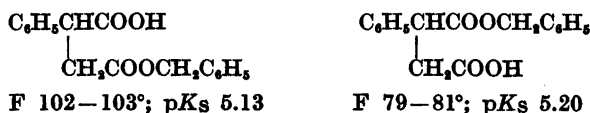
Fraction *e* + *f* recristallisées 4 fois dans la ligroïne ont donné 0.55 g avec F 101–102°. Fraction *g* + *h* n'ont après 3 recristallisations dans la ligroïne donné aucun produit avec point de fusion défini.

Fraction *d* recristallisée deux fois dans la ligroïne a donné 0.58 g avec F 79–81° qui reste constant après encore deux recristallisations. Trouvé C 71.75; H 5.78. Calc. C 71.83; H 5.67.

Cette substance est donc un phénylsuccinate acide de benzyle isomère à la substance avec F 102–103°, qui est le produit principal de l'esterification.

Les spectres ultraviolets des deux esters acides sont à peu près identiques.

On a déterminé les pK_s des deux esters acides dans une solution aqueuse-éthanolique avec 30 % d'éthanol. Pour la substance avec F 102–103° on trouve pK_s 5.13, pour celle avec F 79–81°; pK_s 5.20. Si cette différence est réelle, on en déduira que les deux esters acides auront les structures suivantes:



pK_s de l'acide phénylsuccinique étant 3.79. L'esterification du groupement carboxyle le plus fort semble donc être partiellement gênée (empêchement stérique?).

Nous tenons à remercier *Laurits Andersens Fond* pour une subvention qui a permis à l'un de nous (C. P.) de prendre part à cette étude.

REFERENCES

- Zelinski, N. *Ber.* 20 (1887) 1010.
- Walker, J. J. *Chem. Soc.* 61 (1892) 714, 1088.
- Cazeneuve, P. *Bull. soc. chim. France* [3] 7 (1892) 244.
- Cazeneuve, P. *Bull. soc. chim. France* [3] 9 (1893) 90.
- Brühl, J. W. et Braunschweig, R. *Ber.* 25 (1892) 1796.
- Brühl, J. W. et Braunschweig, R. *Ber.* 26 (1893) 286.
- Hoogewerff, S. et van Dorp, W. A. *Rec. trav. chim.* 12 (1893) 23.
- Wegscheider, R. *Monatsh.* 16 (1895) 144.
- Wegscheider, R. *Monatsh.* 18 (1897) 418.
- Wegscheider, R. *Monatsh.* 20 (1899) 1899.
- Wegscheider, R. et Hecht, J. *Monatsh.* 24 (1903) 425.
- Mol, M. D. *Rec. trav. chim.* 26 (1907) 379.
- Nicolas, L. et Burel, R. *Chim. anal.* 33 (1951) 341.
- Fritz, J. S. et Lusche, N. M. *Anal. Chem.* 23 (1951) 589.
- Smith, D. M. et Bryant, W. M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 58 (1936) 2452.
- Baltazzi, E. *Quart. Rev. London* 9 (1955) 160.
- Anschütz, R. *Ann.* 461 (1928) 155, 190.
- Tirouflet, J. *Thèse*, Université de Paris, 1952.
- Véne, J. et Tirouflet, J. *Bull. soc. chim. France* 1954 211, 220.
- Salmon-Legagneur, F., dans Grignard, V. *Traité de Chimie Organique X*, p. 117 (1939).
- Blaise, E. E. *Bull. soc. chim. France* [3] 21, (1899) 716, 717.
- Hückel, W., Kumetat, H., Ullmann, D et Doll, W. *Ann.* 533 (1937) 128.
- Fourneau, E et Sabetay, S. *Bull. soc. chim. France* [4] 45 (1929) 834.
- Clutterbuck, B. W. et Raper, H. S. *Biochem. J. London* 19 (1925) 393.
- Morin, R. D. et Bearse, A. E. *Ind. Eng. Chem.* 43 (1951) 1596.
- Goggans, J. F. et Copenhaver, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 61 (1937) 2909.
- Brunel, L. *Bull. soc. chim. France* [3] 33 (1905) 274.
- Hancock, J. E. H. et Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* 1953 3490.
- Ashton, H. W. et Partington, J. R. *Trans. Faraday Soc.* 30 (1934) 598.
- Anschütz, R. *Ann.* 354 (1907) 149.
- Ramart-Lucas, P. et Papadakis, M. Z. *Ann. chim. Paris* [10] 18 (1932) 32.

Manuscrit reçu le 16 Septembre 1955.