

Sur la formation et la scission des monoesters d'acides du phosphore et de l'acide sulfurique, et sur la réaction des isothiocyanates avec les amionalcyl-monoesters de ces acides

Par J. RABINOWITZ

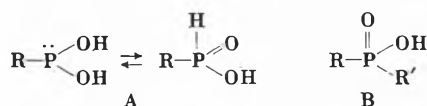
Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique de l'Université de Genève

Dédié au Professeur Emile Cherbuliez à l'occasion de son 75^e anniversaire

Nous nous proposons d'étudier les monoesters de quelques acides du phosphore avec divers types d'alcools et notamment les amino-alcools, ainsi que ceux de l'acide sulfurique avec les amino-alcools. Ensuite, nous décrivons la scission de ces monoesters dans divers milieux. Enfin, nous examinerons la réaction entre isothiocyanates $R-N=C=S$, et monoesters d'amino-alcools avec les acides sulfurique, phosphorique, benzènephosphonique ou phosphoreux.

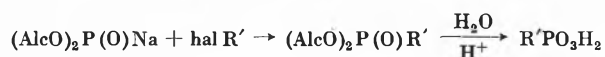
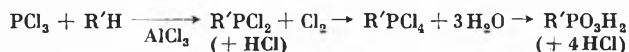
I. Monoesters d'acides du phosphore

1. *Introduction.* Nous allons étudier ici les monoesters de deux types d'acides du phosphore: les acides du P^{III} (type A) tels que les acides phosphoreux et benzènephosphoneux d'une part, et les acides du P^V (type B) tels que les acides phosphorique, phosponiques et phosphiniques d'autre part.



R = OH ou un reste d'hydrocarbure
R' = OH ou un reste d'hydrocarbure

Comme acides du type A, nous avons choisi l'acide phosphoreux et l'acide benzènephosphoneux ($R = C_6H_5$), que nous avons obtenus dans le commerce. Quant aux acides du type B, nous avons travaillé avec l'acide orthophosphorique ($R = R' = OH$) et les acides phosponiques $R = OH$, $R' = C_6H_5$, CH_3 , $CHCl_2$, $C_{12}H_{25}$ et $pF-C_6H_4$. Ces acides phosponiques ont été obtenus dans le commerce ou préparés par des méthodes connues, par exemple:



La première méthode s'applique surtout aux hydrocarbures aromatiques, et la deuxième, aux halogénures d'alcoyles.

2. *Estérification directe des acides du phosphore.* Les composés du phosphore dans lesquels cet atome est tétracoordiné avec des atomes électronégatifs de volume moyen, se trouvent être particulièrement stables.

En envisageant plus particulièrement le cas du P entouré d'atomes de O ou de C, on peut s'attendre à des différences de comportement entre les acides du P tétracoordiné par 4 O, ou par 3 O et 1 C, ou par 2 O et 2 C (acides du type B), et ceux à indice de coordination inférieur à 4 ou qui portent au moins 1 H sur le P (acides du type A).

En ce qui concerne les acides du type A, on sait notamment que l'acide phosphoreux (et benzènephosphoneux) possède un hydrogène lié directement au phosphore¹ (spectres Raman, de RMN, IR, etc.). Toutefois, la multiplicité des réactions auxquelles se prête cet acide, et notamment les réactions d'oxydation², rendent plausible l'hypothèse que la forme tricoordinée peut intervenir comme état transitoire dans divers types de réaction. Comme, par ailleurs, la couche électronique périphérique du P peut subir une expansion à 10, voire 12 électrons, on peut penser que cette expansion sera facilitée par la présence d'un atome petit, tel que H, sur le P (acides du type A).

Effectivement, on constate une différence très marquée dans l'estérification directe des acides du type A et des acides du type B. Chauffés à ébullition avec l'éthanol, les acides du type B ne s'estérifient qu'avec une extrême lenteur (2,5% d'estérification après 500 h à reflux dans le cas de l'acide orthophosphorique); avec

¹ A. SIMON et F. FEHER, *Z. anorg. allg. Chem.* 230 (1936) 289; H. S. GUTOWSKY, D. W. MCCALL et C. P. SLICHTER, *J. Chem. Physics* 21 (1953) 289.

² V. par exemple: PASCAL, *Nouveau Traité de Chimie Minérale*, vol. X (1956) p. 810-1, Editeurs Masson & Cie, Paris.

les acides du type A par contre, on obtient déjà des quantités appréciables d'ester au bout de quelques heures de chauffe. Dans le cas de l'acide phosphoreux c'est connu depuis longtemps³, mais l'isolement des produits de réaction n'est guère aisé si on ne travaille pas dans des conditions (surtout de pH) appropriées. Dans le cas de l'acide benzènéphosphoneux, nous avons préparé ainsi les monoesters éthylique et propylique⁴ avec des rendements de 12 et 24%.

La préparation des monoesters des acides du P^V devra donc se faire par d'autres voies (v. sous 4).

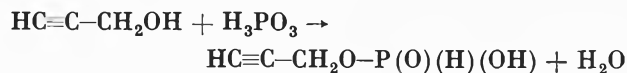
3. Monoesters des acides du P^{III}

3.1. Estérification directe. Dans le cas de l'acide phosphoreux, le procédé d'estérification directe a été étudié avec de nombreux types d'alcools. Son application est tout à fait générale et nous avons obtenu avec des résultats satisfaisants les monoesters phosphoreux d'alcools simples, primaires et secondaires⁵, saturés ou non; de diols⁶ (on obtient également des diesters phosphoreux diprimaires H₂O₂PO-R-OPO₂H₂ à côté des monoesters HO-R-OPO₂H₂) où il ne semble guère se former des esters cycliques, d'alcools terpéniques, d'hydroxynitriles⁷ (même à fonction -OH tertiaire) où on obtient dans le cas des α-cyano-alcools les monoesters carbamidoalcoyl-phosphoreux exclusivement et dans le cas des β-, γ- et δ-cyano-alcools un mélange d'esters cyano- et carbamidoalcoylphosphoreux, d'alcools halogénés⁸ (saturés ou non).

Avec les types d'alcools énumérés, il est nécessaire de travailler en tous cas en dessous de 150° (température de décomposition de H₃PO₃), et généralement entre 60 et 100°C à cause des transformations que peuvent subir certains alcools à des températures supérieures à 100°C en présence d'acide. L'estérification par H₃PO₃ se fera donc plus facilement lorsqu'on pourra faire la réaction sous vide (cas des alcools peu volatils).

L'estérification des alcools tertiaires et des phénols est extrêmement lente à 80°C. Si on élève la température, l'alcool tertiaire est déshydraté, et ce n'est qu'avec le phénol que l'on peut obtenir son monoester phosphoreux en travaillant à une température de 145°C. Dans le cas du salicylonitrile, on obtient, après traitement à l'eau du mélange réactionnel, uniquement du salicylamide.

L'estérification des alcools α-acétyléniques se fait lentement, et on obtient les monoesters phosphoreux correspondants; par exemple avec l'alcool propargylique:



la présence de la liaison PH est mise en évidence par le spectre IR de cette substance⁷.

Comme nous le verrons plus loin, les monoesters phosphoreux sont labiles en milieu nettement alcalin ou nettement acide. Pour isoler ces monoesters, ce qui se fait généralement sous forme de leurs sels alcalino-terreux, il faut avoir soin de travailler entre pH 4 et 8. On verse le mélange réactionnel dans une suspension de carbonate alcalino-terreux dans H₂O, porte ensuite le pH à 8,2 par l'hydroxyde correspondant, ajoute 1 vol. d'alcool, filtre le phosphite alcalino-terreux et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est composé du monoalcoylphosphite alcalino-terreux que l'on purifie au besoin.

Si la fragilité de certains alcools limite les températures utilisables, comme on l'a vu plus haut, celle de l'acide phosphoreux lui-même impose également des limites de température, puisqu'à partir de 150°C cet acide commence à se décomposer. Les sels de l'acide phosphoreux (et déjà les sels acides) étant plus thermostables, on peut présumer que l'estérification directe des amino-alcools sera très aisée parce qu'on pourra travailler à une température relativement élevée. En effet, si on neutralise une molécule de colamine par une molécule d'acide phosphoreux, et que l'on chauffe l'hydrogénophosphite de colamine à 185° sous vide, on obtient le monoester colaminephosphoreux avec un excellent rendement. Pour l'isoler pur, il suffit de reprendre la masse par du méthanol bouillant et de laisser cristalliser le monoester par refroidissement⁵ (l'hydrogénophosphite de colamine reste en solution).

Pour obtenir les monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires⁹, nous avons dû choisir une voie indirecte: l'hydrolyse partielle des di- et tri-esters correspondants (RO)₃P et (RO)₂P(O)H (esters qui sont neutres), et dans le cas de certains alcools polyhalogénés⁸



l'hydrolyse sélective du dichlorure du monoester ROPCl₂, obtenu par action de 1 mole de PCl₃ sur 1 mole d'alcool en présence de 1 mole d'alcool tertiaire.

3.2. Monoesters d'acides du P^{III} obtenus par hydrolyse partielle des esters neutres. L'hydrolyse partielle des esters neutres est très avantageuse lorsqu'on désire obtenir des monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires. Ces esters neutres sont obtenus par réaction de PCl₃ sur un excès de l'alcool correspondant en présence de 3 éq. de base tertiaire. Dans le cas des alcools tertiaires, on obtient un mélange de di- et de tri-ester, qui soumis tel quel à une hydrolyse barytique ménagée (pH compris entre 8 et 11), fournit le monoester phosphoreux de l'alcool tertiaire (sel barytique) avec de bons rendements⁹.

³ P. CARRÉ, C. R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* 133 (1901) 882.

⁴ E. CHERBULIEZ, G. WEBER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 2464.

⁵ E. CHERBULIEZ, S. L. ČOLAK-ANTIĆ, G. WEBER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 2996.

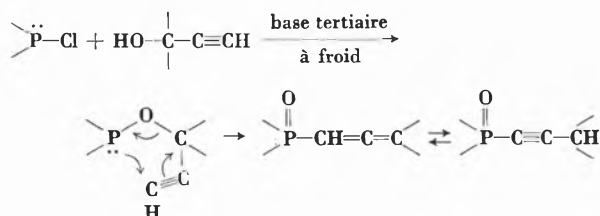
⁶ E. CHERBULIEZ, R. PRINCE et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 338.

⁷ E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER, G. WEBER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1647.

⁸ J. RABINOWITZ, S. JACCARD et R. PRINCE, *Helv. Chim. Acta* 49 (1966), *Fasc. Extr. E. Cherbuliez*, sous presse.

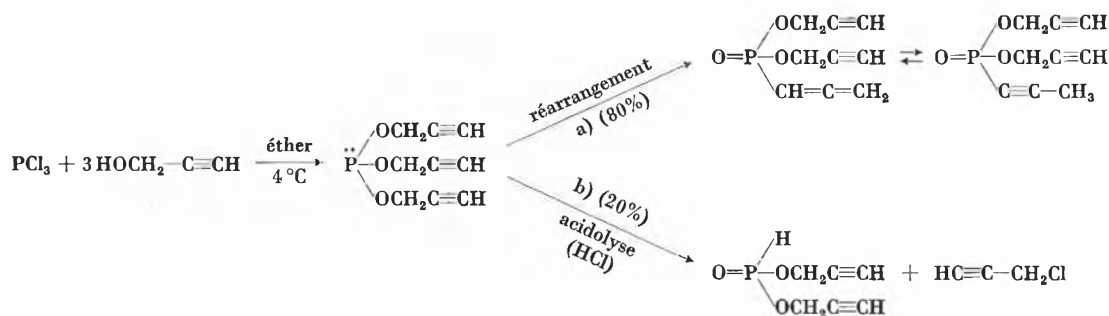
⁹ E. CHERBULIEZ, R. PRINCE et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1653.

Un cas particulier, fort intéressant, est offert par les alcools α -acétyléniques (qui ne sont estérifiés que très lentement par H_3PO_3 ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_2\text{H}_2$). Lorsqu'on les fait réagir avec un chlorure du phosphore trivalent, en présence de base tertiaire, on n'obtient pas les esters à P^{III} correspondants, mais il se produit déjà à froid un réarrangement en un dérivé du P^{V} avec formation d'une nouvelle liaison P-C, selon le schéma suivant :



Ce réarrangement a déjà été observé par plusieurs auteurs; il se fait plus rapidement avec les alcools α -acétyléniques tertiaires ou secondaires qu'avec les alcools α -acétyléniques primaires¹⁰. Pour que ce réarrangement puisse se faire, il faut que le P trivalent ne porte pas de groupe OH ($\text{>P-OH} \rightleftharpoons \text{>P} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{||} \\ \text{H} \end{array}$), car à ce moment l'atome de P n'a plus le doublet libre nécessaire pour l'attaque nucléophile du C acétylénique terminal. C'est ainsi que l'acide propargyl-phosphoreux et l'ester dipropargyl-phosphoreux sont stables et ne subissent pas de réarrangement.

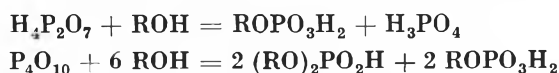
Pour préparer l'ester dipropargyl-phosphoreux, nous avons fait réagir un excès d'alcool propargylique avec PCl_3 , dans l'éther, en absence de base tertiaire. Deux réactions pouvaient être envisagées : a) le réarrangement du triester propargylique intermédiaire en diester allène-(ou propyne)-phosphonique, b) l'acidolyse du triester intermédiaire par HCl libéré en cours de réaction, en ester dipropargyl-phosphoreux et chlorure de propargyle; ce diester n'ayant plus de doublet libre sur l'atome de P [$(\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$] ne devrait pas subir de réarrangement. Effectivement, nous avons obtenu un mélange des deux produits, que nous avons séparé par distillation sous vide poussé, dans la proportion de 20% de diester phosphoreux et de 80% de diester phosphonique¹¹, selon le schéma suivant :



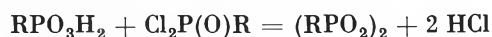
L'ester dipropargyl-phosphoreux peut par hydrolyse partielle être transformé en monoester, l'acide propargyl-phosphoreux. Quant aux dérivés allène-phosphoniques, nous en reparlerons plus loin.

4. Monoesters des acides du P^{V} . Comme les acides du P^{V} ne sont guère estérifiés directement par les alcools, nous avons eu recours aux procédés suivants pour la préparation de leurs monoesters. Nous ne décrivons pas tous les procédés permettant d'obtenir les monoesters surtout de l'acide orthophosphorique; nous nous limiterons à ceux mis au point dans notre laboratoire.

4.1. Emploi des anhydrides partiels ou complets des acides du P^{V} . En vue de la préparation des monoesters phosphoriques, nous avons utilisé surtout les anhydrides partiels, soit les acides polyphosphoriques de degré de condensation $n = 2$ à 4 (acide pyrophosphorique $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $n = 2$) que nous avons obtenu par déshydratation thermique de l'acide orthophosphorique (ou en mélangeant les quantités voulues de P_4O_{10} et d'acide phosphorique commercial), le pentoxyde de phosphore P_4O_{10} (anhydride complet) conduisant généralement à un mélange équimoléculaire d'ester primaire et secondaire.



Dans le cas des acides phosphoniques, on obtient facilement des anhydrides partiels, analogues aux acides polyphosphoriques, par simple chauffage sous vide à des températures de l'ordre de 150 à 200°; la nécessité de l'emploi d'une température élevée limite l'application de ce procédé¹². Par contre, les anhydrides complets, qu'on obtient par réaction entre acide phosphonique et son dichlorure¹³:



sont d'un emploi plus général et fournissent les monoesters exclusivement (v. plus loin). Ces anhydrides phosphoniques de formule globale $(\text{RPO}_2)_n$ semblent être en

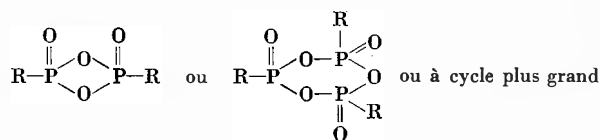
¹⁰ V. MARK, *Tetrahedron Letters* 1962, 281.

¹¹ E. CHERBULIEZ, S. JACCARD, R. PRINCE et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 632.

¹² E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1802.

¹³ A. MICHAELIS et F. ROTHE, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 25 (1892) 1748.

réalité des dérivés di- ou trimères, voire polymères, correspondant probablement aux formules suivantes:



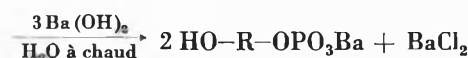
Nous avons préparé par cette réaction les anhydrides benzène-, *p*-fluorobenzène-, méthane- et dodécane-phosphoniques¹⁴.

4.1.1. Monoesters phosphoriques par réaction d'acides polyphosphoriques avec les alcools. Les acides polyphosphoriques sont des agents phosphorylants de la fonction -OH, mais laissent intactes les fonctions amino primaires ou secondaires. Lorsqu'on chauffe un acide polyphosphorique avec de l'alcool, on obtient principalement le monoester phosphorique correspondant, à côté de très peu de diester¹⁵, car par alcoolyse des liaisons P-O-P, les restes OR tendent à se répartir uniformément (ou le plus uniformément possible) sur les atomes de P. L'isolement du monoester est fort simple: on dissout le mélange dans H₂O, ajoute du carbonate d'un métal alcalino-terreux d'abord et l'hydroxyde correspondant ensuite jusqu'à pH 8,2, filtre le précipité de phosphates alcalino-terreux, et précipite le monoalcoyl-phosphate alcalino-terreux (ROPO₃M₂; M₂ = Ba ou Ca généralement) par addition de 1 à 2 vol. d'alcool au filtrat. Le diester (RO)₂PO₂M est soluble dans le mélange eau-alcool, et s'il y en a, on l'obtient par évaporation à sec sous vide du filtrat aquo-alcoolique précédent.

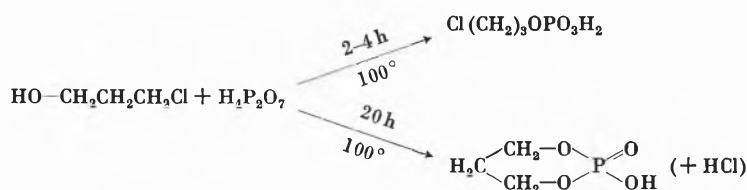
Cette réaction se fait très bien avec les alcools simples primaires et secondaires (le rendement diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée), saturés ou non saturés. On obtient par exemple le propargyl-phosphate de baryum (HC≡C-CH₂OPO₃Ba) avec un bon rendement¹⁶.

Avec les diols, cette réaction se fait mal, et selon les conditions on obtient de faibles quantités de monoester hydroxylalcoyl-phosphoriques à côté de diesters cycliques difficiles à isoler, sauf dans le cas du triméthylèneglycol¹⁷. Pour obtenir les monoesters hydroxylalcoyl-phosphoriques avec un bon rendement, on phosphoryle d'abord les halogéno-hydrines correspondantes par l'acide polyphosphorique, et par hydrolyse sélective de la fonction

halogénée en milieu alcalin, où la fonction monoester phosphorique est très stable, on obtient facilement les monoesters hydroxylalcoyl-phosphoriques voulus¹⁸.

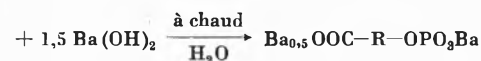
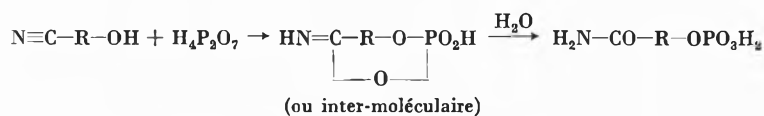


Dans le cas de la triméthylènechlorhydrine, si on prolonge la durée de chauffe, on obtient finalement non pas l'acide hydroxy-3-propyl-1-phosphorique, mais avec un bon rendement le diester cyclique correspondant, soit l'acide triméthylènephosphorique¹⁹.



Ces diesters cycliques peuvent être scindés facilement en milieu alcalin en monoesters hydroxylalcoyl-phosphoriques correspondants (la vitesse de scission dépend de la grandeur du cycle¹⁹).

Si on traite les hydroxy-acides par l'acide polyphosphorique, ce dernier agit non pas comme agent phosphorylant mais comme agent favorisant la formation d'esters carboxyliques inter- ou intra-moléculaires. Pour obtenir les acides carboxylalcoyl-phosphoriques, on traite d'abord les hydroxy-nitriles par les acides polyphosphoriques, ce qui conduit finalement au monoester phosphorique de l'hydroxy-carbamide correspondant:



Par hydrolyse alcaline sélective, cet acide carbamidoalcoyl-phosphorique fournit l'acide carboxylalcoyl-phosphorique correspondant. Dans le cas des β-hydroxy-nitriles, les monoesters β-carbamidoalcoyl-phosphoriques correspondants sont labiles en milieu alcalin (tant qu'il y a un H ou 2 H sur le C β); dans ce cas, il vaut mieux conduire cette hydrolyse sélective en milieu acide, malgré la scission simultanée d'une certaine proportion (10 à 20% selon les cas) de la fonction monoester phosphorique¹⁶.

¹⁴ E. CHERBULIEZ, G. WEBER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 2665; *ibid.* 46 (1963) 2461.

¹⁵ E. CHERBULIEZ et H. WENIGER, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 2006.

¹⁶ E. CHERBULIEZ, G. CORDANI et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 43 (1960) 863.

¹⁷ E. CHERBULIEZ, H. PROBST et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 43 (1960) 464.

¹⁸ E. CHERBULIEZ, H. PROBST et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 1963.

¹⁹ E. CHERBULIEZ, H. PROBST et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1377.

Si on désire conserver la fonction nitrile, il faut phosphoryler l'hydroxynitrile par POCl_3 en présence de base tertiaire (v. plus loin sous 4.3).

Les alcools tertiaires sont déshydratés lorsqu'on les chauffe avec les acides polyphosphoriques. Font exception les alcools tertiaires qui possèdent une fonction nitrile sur le C porteur de la fonction $-\text{OH}$ ²⁰. L'acétone-cyanhydrine conduit à l'acide carbamido-2-propyl-2-phosphorique, qu'on isole comme sel alcalino-terreux avec un rendement de 15 à 20%. On obtient les monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires avec de bons rendements par oxydation des monoesters phosphoreux correspondants (v. 4.2).

La méthode de phosphorylation par les acides polyphosphoriques convient particulièrement bien aux aminoalcools. En effet, lorsqu'on neutralise un aminoalcool par l'acide polyphosphorique, on obtient un sel qui peut être chauffé à des températures relativement élevées (150–220°C), sous vide, dans des conditions où l'acide phosphorique libéré par alcoolyse d'une liaison $-\text{P}-\text{O}-\text{P}-$, est transformé à son tour en acide polyphosphorique, ce qui fait qu'on utilise pour la réaction une quantité d'acide polyphosphorique calculée de façon à avoir 1 atome/g de P par mole d' aminoalcool²¹. Dans le cas de la colamine le rendement est presque quantitatif et l'isolement du monoester phosphorique est très simple: après la réaction (chauffage de 20 à 24 h à 185–190°C, sous vide), on dissout le mélange dans H_2O , décolore au besoin au noir animal, filtre et précipite l'acide colaminephosphorique par addition de 1 à 2 vol. d'alcool. De cette façon, nous avons préparé toute une série de monoesters amino (ammonium)-alcoylphosphoriques. Dans le cas de la choline (on part de chlorure de choline), il ne faut pas dépasser 150°C, d'où la nécessité d'utiliser une plus grande quantité d'acide polyphosphorique, et l'on isole finalement l'ester sous forme de son sel chloro-calcique²² (ou chloro-barytique)

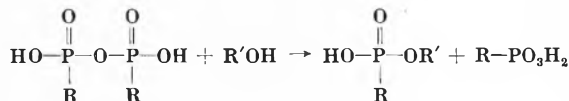


avec un rendement de 40 à 60%.

Cette méthode de phosphorylation ne peut guère être appliquée aux alcools sensibles aux acides, par exemple les alcools terpéniques.

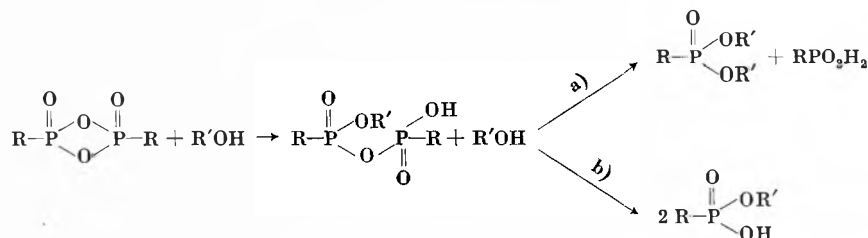
La phosphorylation des alcools par les acides polyphosphoriques présente le double avantage de conduire presque exclusivement aux monoesters et de permettre l'isolement du monoester au moyen d'un procédé très simple.

4.1.2. Monoesters phosphoniques par réaction des anhydrides (partiels ou complets) phosphoniques avec les alcools. L'alcoolyse des acides polyphosphoniques¹² fournit les monoesters alcoyl-phosphoniques correspondants. Toutefois, comme nous n'avons pas obtenu d'acide polyphosphonique de degré de condensation supérieur à 2, le rendement est au maximum de 50% par rapport à l'acide phosphonique de départ.



Cette réaction marche bien avec les alcools simples, saturés ou non, primaires ou secondaires, avec les alcools halogénés, les hydroxy-nitriles, les diols (une seule fonction OH est phosphonylée), mais elle ne peut naturellement pas s'appliquer aux alcools sensibles aux acides tels que les alcools tertiaires et les alcools terpéniques. Elle va mal également avec les aminoalcools.

Les anhydrides phosphoniques (complets) $(\text{RPO}_2)_n$, sont d'un usage plus général. Ils conduisent avec d'excellents rendements aux monoesters alcoyl-phosphoniques exclusivement selon une réaction que nous formulons pour un produit dimère ($n = 2$):



la seconde étape se fait selon la voie b) exclusivement, le reste OR' tendant à se fixer sur le P le moins encombré; cela vaut aussi pour les anhydrides $(\text{RPO}_2)_n$ trimères ou polymères²³.

Ce procédé de phosphonylation par $(\text{RPO}_2)_n$ peut s'appliquer aussi aux aminoalcools; si la fonction anhydride phosphonique réagit avec les groupes amino primaires ou secondaires avec production d'amides, ces derniers sont facilement hydrolysés en milieu acide ou faiblement acide (l'hydrolyse des fonctions monoester phosphonique est très lente), si bien qu'on isole facilement les monoesters aminoalcoyl-phosphoniques à fonction amino primaire ou secondaire et naturellement tertiaire²⁴.

Avec les alcools halogénés, on obtient les dérivés halo-génoalcoyl-phosphoniques correspondants. Avec la triméthylènechlorhydrine, on n'obtient pas d'ester cyclique comme c'est le cas avec les acides polyphosphoriques,

²⁰ E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 2277.

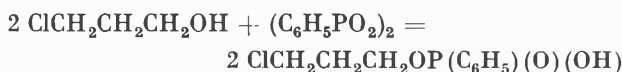
²¹ E. CHERBULIEZ et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 1168.

²² E. CHERBULIEZ et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1154.

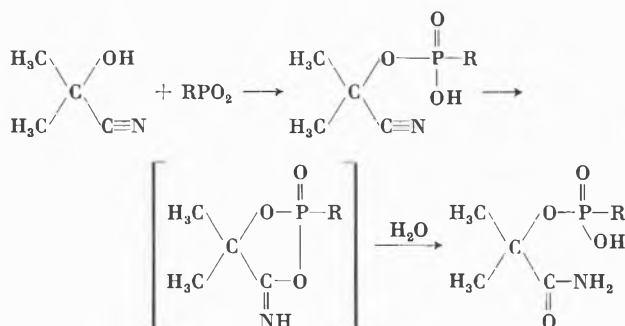
²³ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1812.

²⁴ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1820.

mais uniquement le monoester chloro-3-propyl-1-phosphonique correspondant²⁵.



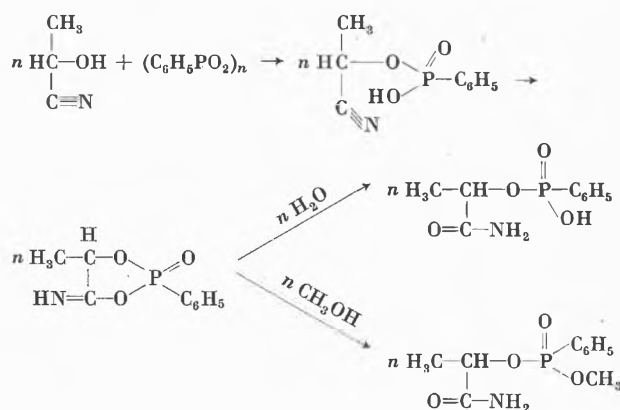
Ce procédé se laisse encore appliquer à des alcools qui sont facilement altérés par des réactifs acides (alcools terpéniques: transposition ou cyclisation; alcools tertiaires: déshydratation), si on prend soin de travailler en présence d'une base tertiaire, de préférence relativement forte (par exemple triéthylamine), pour bloquer l'acidité du monoester à mesure qu'il se forme. Nous avons ainsi obtenu les monoesters phosphoniques, et particulièrement benzénephosphoniques, de l'isopenténol, du nérol, du géraniol²⁶, etc., ainsi que d'alcools tertiaires²⁷ (alcools *t*-butylique, *t*-amylique, etc.). Dans le cas des α -hydroxynitriles à fonction -OH tertiaire (par exemple acétonecyanhydrine), il n'est pas nécessaire d'utiliser de base tertiaire, par suite de formation probable d'un produit cyclique intermédiaire résultant d'une addition intramoléculaire du groupe OH acide sur la fonction nitrile:



nous n'avons pas isolé dans ce cas le produit intermédiaire, mais après traitement du mélange par H_2O , nous avons obtenu le monoester carbamido-2-propyl-2-benzénephosphonique ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$).

D'ailleurs tous les hydroxynitriles étudiés présentent la particularité suivante: les α -hydroxynitriles (à fonction OH primaire, secondaire ou tertiaire) fournissent les dérivés phosphonylés, non pas des hydroxynitriles mis en œuvre, mais des alcools correspondants à fonction carbamido (hydratation de la fonction nitrile en amide). Par contre, lorsque le C hydroxylé est séparé de la fonction nitrile par au moins un C, ce sont bien les monoesters à fonction nitrile qu'on obtient dans nos conditions de travail²⁸ (les β -hydroxynitriles subissent encore une faible hydratation - environ 20% - de leur groupement $-\text{C}\equiv\text{N}$). Nous pensons que le phénomène d'hydratation

de la fonction nitrile d'un α -hydroxynitrile repose, comme nous l'avons formulé plus haut pour l'acétonecyanhydrine, sur la formation intermédiaire d'un composé cyclique pentagonal (addition intramoléculaire de OH acide à $-\text{C}\equiv\text{N}$), suivie de l'hydrolyse partielle extrêmement facile du composé cyclique en monoester carbamidoalcoyl-phosphonique correspondant. En effet, avec le lactonitrile traité par un éq. d'anhydride benzénephosphonique, nous avons obtenu un produit d'addition dont le spectre IR ne présentait plus la bande nitrile: par hydrolyse acide, il fournissait le monoester phosphonique du lactamide, et par traitement au méthanol, un produit neutre correspondant à l'ester méthylique du monoester phosphonique obtenable par hydrolyse du produit intermédiaire. Ces transformations peuvent être formulées comme suit, avec l'étape d'un dérivé hétérocyclique pentagonal résultant de l'interaction intramoléculaire entre -OH et -CN.



Cette interaction intramoléculaire diminue avec l'éloignement du groupe $-\text{CN}$. Nous avons vu que les esters phosphoriques cycliques pentagonaux se forment particulièrement facilement, tandis que ceux hexagonaux et encore davantage heptagonaux, se forment de plus en plus difficilement (ceci est d'ailleurs vrai en général des composés cycliques résultant d'une réaction intramoléculaire de dérivés bifonctionnels). Nos observations nous semblent compatibles avec l'hypothèse qu'il en est de même pour les esters phosphoniques.

L'isolement de ces monoesters phosphoniques ne présente pas de difficultés spéciales; leurs sels alcalino-terreux sont généralement solubles dans un mélange eau-alcool, alors que les sels alcalino-terreux des acides phosphoniques correspondants ne le sont pas. Cette méthode d'isolement, ainsi que d'autres s'appliquant à l'isolement des monoesters d'amino-alcools, d'alcools tertiaires et terpéniques, sont décrites dans de précédents mémoires^{23, 24, 26, 27}.

4.2. Monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires obtenus par oxydation des monoesters phosphoreux correspondants. Nous avons préparé les monoesters *t*-alcoyl-phosphoriques en oxydant par le brome à un pH maintenu entre 7 et 9 pendant toute l'opération afin d'éviter

²⁵ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1815.

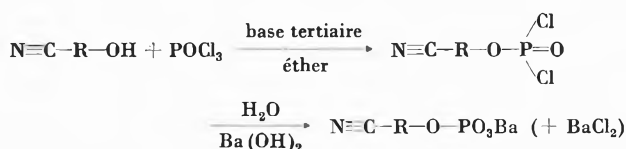
²⁶ E. CHERBULIEZ, G. WEBER, A. YAZGI et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 2652.

²⁷ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, A. YAZGI et J. RABINOWITZ, *Gazz. Chim. Ital.* 93 (1963) 146.

²⁸ E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 2660.

la scission du groupement monoester phosphoreux, les monoesters phosphoreux correspondants (v. 3.2). Les monoesters phosphoriques des alcools $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)\text{COH}$ et $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ ont été préparés ainsi avec de bons rendements²⁹.

4.3. *Monoesters phosphoriques à partir de POCl_3 et ROH en présence de base tertiaire.* Lorsqu'on traite les hydroxynitriles par un acide polyphosphorique, la fonction nitrile est hydratée en fin de compte. Lorsqu'on désire conserver la fonction $-\text{CN}$, il est nécessaire de phosphoryler ces alcools par une quantité équimoléculaire de POCl_3 en présence de base tertiaire:

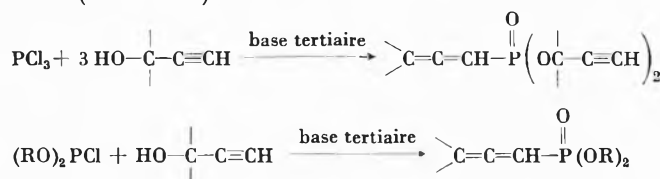


On obtient de la sorte les dichlorures des monoesters phosphoriques. On peut scinder sélectivement les fonctions chlorure d'acide par traitement avec de l'eau, mais à condition de maintenir le pH à une valeur voisine de la neutralité, afin d'éviter la scission soit de $-\text{CN}$, soit du groupement ester phosphorique. Dans le cas de monoesters phosphoriques très alcalinolabiles (lorsque $-\text{CN}$ est fixé sur le C voisin de celui porteur de la liaison monoester phosphorique), il ne faut jamais dépasser le pH de 8 au cours de cette opération. Moyennant ces précautions, on obtient les monoesters cyanoalcoylphosphoriques avec de bons rendements¹⁶.

En appliquant ce procédé à l'alcool dibromo-2,3-allylique, nous avons obtenu le monoester dibromo-2,3-allyl-phosphorique⁸.

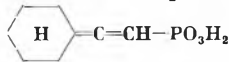
4.4. *Monoesters phosphoniques obtenus par hydrolyse partielle des esters neutres.* Lorsque le reste de l'alcool ne contient pas de groupement scindable en milieu alcalin, ou provoquant une labilisation de la fonction monoester phosphonique, on peut obtenir ces monoesters en hydrolysant les diesters phosphoniques correspondants par un équivalent de NaOH (ou d'une autre base forte) dans l'eau ou l'alcool³⁰.

Nous avons appliqué cette méthode, aux produits de réarrangement obtenus lorsqu'on traite PCl_3 ou $(\text{RO})_2\text{PCl}$ par un alcool α -acétylénique en présence de base tertiaire (v. sous 3.2).



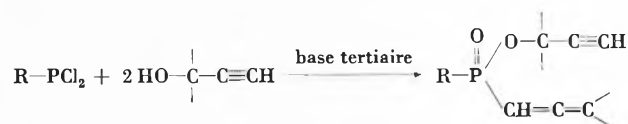
Les diesters allènephosphoniques, soumis à une hydrolyse alcaline ménagée, ont fourni les monoesters allène-

phosphoniques correspondants (dont la structure allénique a été prouvée par les spectres IR: bande allénique caractéristique à environ 1950 cm^{-1}).

L'hydrolyse acide a conduit aux acides allènephosphoniques $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2$,  $\text{H}-\text{C}=\text{CH}-\text{PO}_3\text{H}_2$

(structure allénique confirmée par les spectres IR et de RMN)¹¹. A partir d'alcool propargylique, nous avons obtenu le propynephosphonate de Ba, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{PO}_3\text{Ba}$, cas particulier où la forme acétylénique est la plus stable.

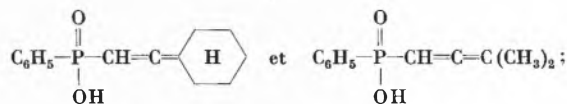
4.5. *Monoesters phosphiniques par réaction entre R-PCl_2 et alcools α -acétyléniques en présence de base tertiaire.* En traitant la dichlorophénylphosphine $\text{C}_6\text{H}_5\text{PCl}_2$ (ou dichlorure benzènehosphoneux) par des alcools α -acétyléniques en présence de base tertiaire, on obtient des produits de réarrangement, soit des esters phosphiniques:



Ces esters phosphiniques sont généralement difficiles à purifier, sauf lorsqu'on peut les distiller comme par exemple dans le cas de



L'hydrolyse acide de ces esters, conduit aux acides phosphiniques correspondants: $(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH})\text{PO}_2\text{H}$,



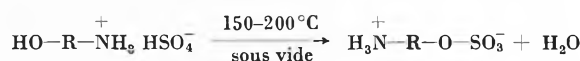
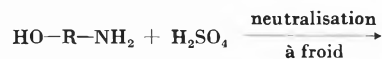
de nouveau, la structure allénique a été prouvée par spectroscopie IR et de RMN¹¹.

II. Monoesters de l'acide sulfurique

Les esters sulfuriques et sulfoniques sont utilisés depuis fort longtemps comme agents alcoylants. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant (III), les monoesters alcoyl-sulfuriques sont stables en milieu alcalin et scindables en milieu acide.

Notre étude portera uniquement sur les monoesters sulfuriques d'alcools à fonction amino primaire, secondaire ou tertiaire, ou à fonction ammonium quaternaire.

Nous avons mis au point une méthode très simple pour préparer ces monoesters. On neutralise soigneusement 1 mole d'aminoalcool par 1 mole d'acide sulfurique (à 96%) et chauffe ensuite l'hydrogénosulfate de l'aminoalcool à $150-200^\circ\text{C}$ sous vide, jusqu'à perte de 1 mole d'eau (0,5 à quelques heures):

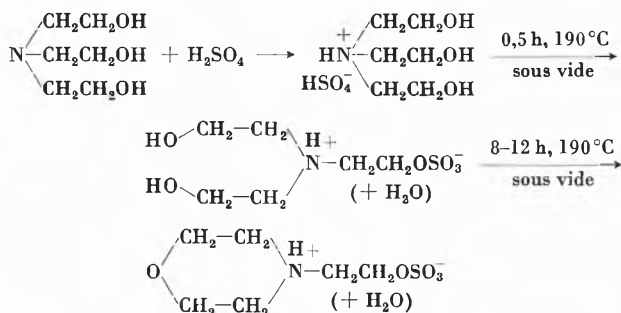


²⁹ E. CHERBULIEZ, SL. ČOLAK-ANTIĆ, R. PRINCE et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1659.

³⁰ R. RABINOWITZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 4564.

Le monoester sulfurique étant un sel interne, il cristallise très bien et on peut le purifier très facilement³¹.

Cette réaction se fait très bien quel que soit le degré d'alcoylation de l'azote basique. Dans le cas de fonctions amino primaires ou secondaires, nous n'avons jamais noté la formation d'amide. Cette réaction est particulièrement intéressante dans le cas des trialcanol-(2,2',2'')-amines telles que la triéthanolamine ou la triisopropanolamine, où on obtient d'abord le monoester sulfurique après 0,5 à 1 h de chauffe à 190°C sous vide; si on prolonge le chauffage (8 à 12 h), on aboutit au monoester d'une morpholine (cyclisation par perte d'une molécule d'eau entre les deux groupes -OH restants):



Dans le cas d'aminophénols, la réaction est plus compliquée car dans nos conditions de travail, il peut y avoir sulfonation du noyau aromatique³².

Nous étudierons plus particulièrement, dans les chapitres suivants les transformations des monoesters sulfuriques des aminoalcools. Notons déjà ici que la formation des monoesters sulfuriques des aminoalcools est plus rapide que celle de leurs monoesters phosphoreux (où il faut chauffer plus longtemps pour obtenir une estérification aussi complète) ou phosphoriques.

Les nombreux monoesters sulfuriques d' aminoalcools que nous avons préparés sont décrits dans de précédents mémoires^{31, 32} et quelques-uns dans notre article dans ce journal, à la page 20.

III. Scission des monoesters des acides du phosphore et de l'acide sulfurique

La différenciation dans le comportement des acides considérés, que l'on rencontre lors de leur estérification, se retrouve dans le cas de l'hydrolyse de leurs monoesters: les monoesters des acides du P^V et de l'acide sulfurique sont beaucoup plus résistants à l'hydrolyse que les dérivés à P^{III}, surtout en milieu alcalin. Cette constatation se rapporte aux monoesters d'alcools simples primaires ou secondaires, car nous verrons plus loin que certains facteurs constitutionnels peuvent modifier considérablement la vitesse de scission de la fonction monoester considérée.

³¹ E. CHERBULIEZ, C. CHAPALAY, S. ĆOLAK-ANTIĆ, J. MARZALEK, L. VALLET et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 2106.

³² E. CHERBULIEZ, S. ĆOLAK-ANTIĆ, G. WYSS et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 830.

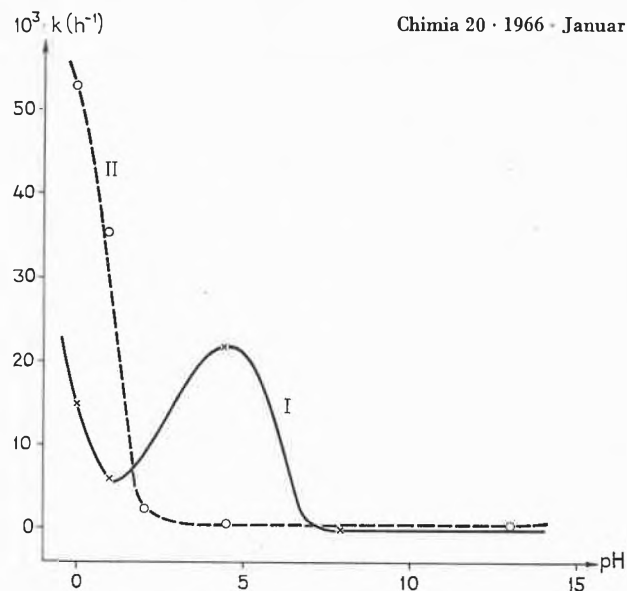


Fig. 1. Constantes de vitesse de scission des acides éthyl-phosphorique (I) et éthyl-benzènaposphonique (II) à 100°C, en solution 0,1-M en ester, en fonction du pH

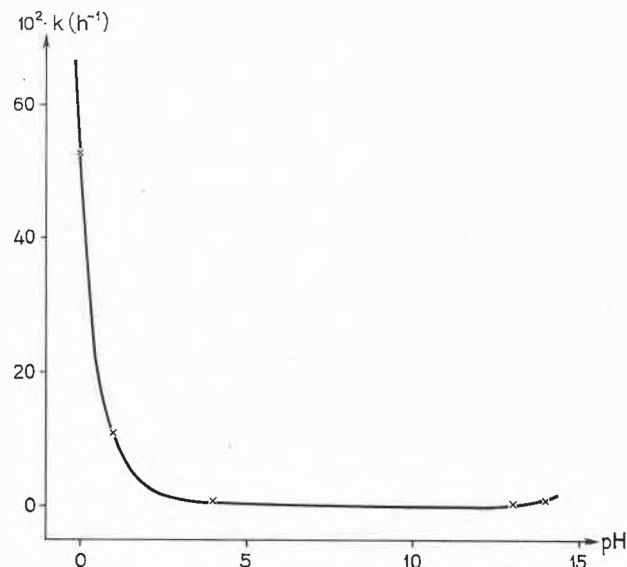


Fig. 2. Constantes de vitesse de scission de l'acide éthyl-sulfurique à 100°C, en solution 0,1-M en ester, en fonction du pH

Si on compare les courbes des constantes apparentes de vitesse de scission des monoesters éthyl-phosphorique, éthyl-benzènaposphonique, éthyl-sulfurique et éthyl-phosphoreux (fig. 1, 2 et 3), on voit que:

a) Tous ces esters, sauf l'acide éthyl-phosphoreux, sont stables en milieu alcalin où ils se trouvent sous forme ionisée $\text{C}_2\text{H}_5\text{OPO}_3^-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{O}^-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OSO}_3^-$ et $\text{C}_2\text{H}_5\text{OP}(\text{O})(\text{H})\text{O}^-$.

b) En milieu fortement acide, tous ces esters, présents en partie au moins sous forme non ionisée, ou sous forme de leur acide conjugué avec H^+ , sont scindés; l'acide éthyl-phosphoreux étant le plus facilement scindé.

c) A pH 4,5 environ, seul l'acide éthyl-phosphorique, présent sous forme monoionisée $\text{C}_2\text{H}_5\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-$, est scindé (maximum d'hydrolysabilité), alors que les autres esters sont très stables.

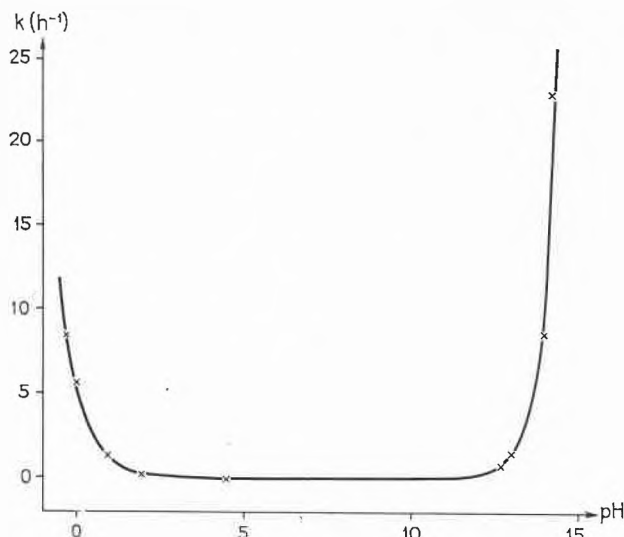


Fig. 3. Constantes de vitesse de scission de l'acide éthyl-phosphoreux à 100°C, en solution 0,1-M en ester, en fonction du pH

Comme nous le verrons plus loin, l'allure de ces courbes, sauf dans le cas des monoesters phosphoreux, varie considérablement lorsque le reste alcoyle comporte un groupement favorisant soit la scission catalysée par les ions OH^- , etc., soit une réaction intramoléculaire avec la fonction monoester $-\text{C}-\text{O}-\text{Ac}$ (en milieu acide ou en milieu alcalin selon les cas) avec formation d'un composé cyclique et libération de l'acide AcOH .

1. *Scission des monoesters phosphoreux.* Le fait que l'acide éthyl-phosphoreux est facilement scindé en milieu soit fortement acide soit fortement alcalin se conçoit aisément; on pourrait admettre en milieu alcalin l'attaque nucléophile de OH^- sur l'atome de phosphore tétracoordiné par 3 O et 1 H, ou bien sur le composé tautomère tri-coordiné qui pourrait intervenir comme état transitoire.

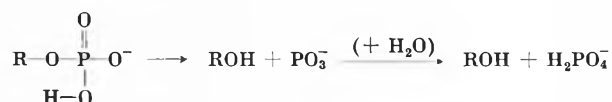
D'une manière générale, les vitesses de scission des monoesters phosphoreux en milieu acide ou en milieu alcalin peuvent varier considérablement, mais on a toujours une courbe avec un unique point extrême, aux pH voisins de la neutralité.

Les mécanismes de la scission alcaline ou acide des monoesters phosphoreux sont encore peu connus; il se pourrait que des mécanismes semblables à ceux de la scission des monoesters carboxyliques intervinssent. L'étude du lieu de la scission, à l'aide d'eau marquée à l'oxygène 18, est rendue difficile par le fait que le monoester phosphoreux ou l'acide phosphoreux mis en liberté échangent de l'oxygène avec le milieu et ceci particulièrement aux pH acides.

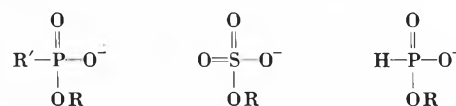
2. *Scission des monoesters des acides du P^{V} et de l'acide sulfurique.* Les dérivés du P tétracoordinés par 4 O ou par 3 O et 1 C et les dérivés du S tétracoordinés par 4 O, sont particulièrement stables; l'attaque nucléophile des atomes de P et de S des monoesters phosphoriques, phosphoniques et sulfuriques, par les ions OH^- est très difficile, si non impossible.

2.1. *Scission des monoesters phosphoriques et phosphoniques.* Dans le cas des monoesters phosphoriques, on a montré qu'en milieu acide plusieurs mécanismes de scission interviennent, mettant en jeu la rupture soit de la liaison $\text{C}-\text{O}$, soit de la liaison $\text{P}-\text{O}$. En effet, si on effectue cette scission dans $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$, on retrouve de l'oxygène 18 dans une partie de l'acide phosphorique libéré³³, mais dans une partie seulement.

Parmi les monoesters des divers acides étudiés, seuls les acides alcoyl-phosphoriques ont la particularité de présenter un maximum d'hydrolysabilité au pH qui correspond à la présence de la forme monoionisée dans H_2O (pH environ 4,5); les monoesters de tous les autres acides envisagés sont stables à ce pH. La forme monoionisée du monoester phosphorique est donc la moins stable. Une étude de cette scission à pH 4,5 dans $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$, a montré que l'oxygène 18 se retrouve exclusivement dans l'acide phosphorique libéré et que la scission de l'ester se fait donc uniquement par rupture de la liaison $\text{P}-\text{O}$. Plusieurs mécanismes ont été proposés^{33, 34, 35}, ils font généralement intervenir comme produit intermédiaire l'ion métaphosphate qui réagit avec H_2O pour donner l'ion dihydrogénophosphate.



Ces mécanismes sont spécifiques pour le monoanion monoalcoyl-phosphorique, c'est-à-dire qu'ils exigent la présence simultanée d'un oxygène négatif comme force activante et celle d'un groupement hydroxyle. Ceci n'explique pas seulement la stabilité de la forme non ionisée et surtout de la forme diionisée, mais également la stabilité des monoesters phosphoniques (et sulfuriques) aux alentours de ce pH; car ici on dispose bien



d'un oxygène chargé négativement mais non d'un groupe hydroxyle dont l'hydrogène permettrait un transfert intramoléculaire. Le monoester phosphoreux (v. sous 1) est généralement également stable à ce pH.

Lorsque la structure du reste alcoyle comporte un facteur favorisant la scission catalysée par les ions OH^- , ou bien lorsqu'une réaction intramoléculaire se superpose aux mécanismes précédents (soit en milieu alcalin, soit en milieu acide), etc., la variation de la constante de vitesse apparente de scission en fonction du pH peut changer complètement d'allure.

³³ C. A. BUNTON, D. R. LLEWELLYN, K. G. OLDHAM et C. A. VERNON, *J. Chem. Soc.* 1958, 3574.

³⁴ W. W. BUTCHER et F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 2420.

³⁵ C. A. VERNON, *Chem. Soc. (London) Spec. Publ.* 8 (1957) 17.

Ainsi la courbe des constantes de vitesse de scission de certains esters phosphoriques alcalinolabiles en fonction du pH, présente un minimum en milieu alcalin. Le même facteur détermine chez les monoesters phosphoniques une alcalinolabilité semblable et on voit là également apparaître un minimum en milieu alcalin. Les facteurs qui provoquent la labilisation de la fonction monoester phosphorique ou phosphonique sont, dans les cas que nous avons étudiés, les suivants: un groupement $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ ou $\equiv\text{CH}$, fixé sur le C voisin de celui porteur de la liaison monoester phosphorique ou phosphonique, ou encore la présence dans ROPO_3H_2 , d'un reste R des types CX_3-CH_2- , $\text{HCX}=\text{CX}-\text{CH}_2-$ ou $\text{HCX}_2-\text{CX}_2-\text{CH}_2-$ ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br). Les mécanismes de cette scission alcaline sont certainement de plusieurs types: β -élimination par exemple dans le cas de l'acide cyano-2-éthyl-1-phosphorique (scission très rapide); hydrolyse avec 50 à 60% de rupture de la liaison P-O dans le cas de l'acide propargyl-phosphorique³⁶, etc. A titre d'exemples, nous avons dessiné dans la figure 4 les courbes des constantes de vitesse de scission des acides propargyl-phosphorique et propargyl-benzène-phosphonique, à 100°C, en fonction du pH.

Dans le cas des monoesters *t*-alcoylphosphoriques, le maximum de vitesse de scission à pH 4,5 environ n'existe pas et la courbe des constantes de vitesse de scission en fonction du pH ne présente pas ce point extrême mais seulement un faible épaulement aux environs de pH 4,5 (voir fig. 5). La forme non ionisée et/ou son acide conjugué sont scindés ici beaucoup plus rapidement (10^2 à 10^3 fois), avec rupture de la liaison C-O, que la forme monoionisée (rupture P-O), alors que la forme diionisée est stable. La β -élimination avec forma-

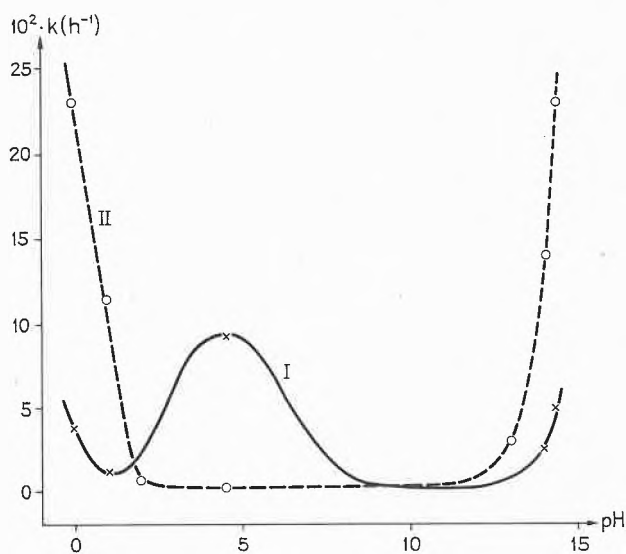


Fig. 4. Constantes de vitesse de scission des acides propargyl-phosphorique (I) et propargyl-benzène-phosphonique (II), à 100°C, en solution 0,1-M en ester, en fonction du pH

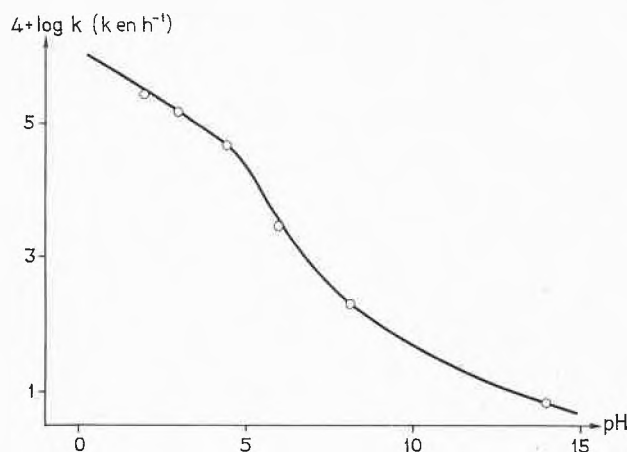


Fig. 5. Courbe des logarithmes (+ 4) des constantes de vitesse de scission (k en h^{-1}), à 100°C, de l'acide *t*-butylphosphorique en fonction du pH

tion de méthyl-2-propène dans le cas de l'acide *t*-butylphosphorique, doit être exclue car la proportion d'isobutène dans le mélange de scission est négligeable^{29, 37}.

Au point de vue de leur scindabilité, on pourrait donc classer en trois catégories les monoesters phosphoriques étudiés: 1) ceux qui ressemblent à l'acide éthyl-phosphorique et dont la courbe des constantes de vitesse de scission en fonction du pH présente un minimum en milieu acide (pH 1 environ) et un maximum à pH 4,5 environ (ou au pH correspondant à la forme monoionisée dans H_2O), et qui sont alcalinostables, 2) ceux qui sont alcalinolabiles et dont la courbe présente, en plus des 2 points extrêmes précédents, un minimum en milieu alcalin, et 3) ceux qui sont alcalinostables mais dont la courbe ne présente aucun point extrême (pas de maximum à pH environ 4,5, ni de minimum à pH 1 environ), comme par exemple l'acide *t*-butylphosphorique.

Il va de soi qu'il existe toute une série de monoesters phosphoriques qui sont intermédiaires entre ces catégories, des monoesters très acidolabiles, des monoesters alcalinolabiles à cause d'autres facteurs que ceux que nous avons décrits, etc. Ceci montre la complexité des mécanismes de scission de ces monoesters, où il faut naturellement tenir compte du pH du milieu et de la nature du reste organique.

Dans la série des monoesters phosphoniques nous n'avons décelé jusqu'à présent que deux types de courbes, l'une sans point extrême, caractérisant les monoesters alcalinostables, et l'autre présentant un minimum, ce qui est le cas des monoesters alcalinolabiles.

2.2. Scission des monoesters sulfuriques. Dans le cas des monoesters sulfuriques, notre expérience se limite à quelques monoesters alcoyl-sulfuriques et amino (ammonium)-alcoyl-sulfuriques. On peut toutefois déjà distinguer deux types d'esters: a) ceux dont la vitesse de scission en milieu alcalin dépend de la concentration

³⁶ E. CHERBULIEZ, H. DAHN, H. MOLL, H. PROBST et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 1075.

³⁷ A. LAPIDOT, D. SAMUEL et M. WEISS-BRODAY, *J. Chem. Soc.* 1964, 637.

en ions OH^- , cette vitesse pouvant varier entre de très larges limites (par exemple temps de demi-scission, en milieu NaOH 1-N, à 100°C , de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OSO}_3\text{H} \sim 100$ h; de $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3^-$, de 0,08 h); c'est le cas des monoesters alcoyl-sulfuriques (comme l'acide éthylsulfurique) et trialkylammonium-alcoyl-sulfuriques (comme l'acide choline-sulfurique); la courbe des constantes de vitesse de scission en fonction du pH présente un minimum; et b) ceux dont la vitesse de scission en milieu alcalin (qui peut de nouveau varier entre de vastes limites) est peu dépendante de la concentration en ions OH^- ; c'est le cas des monoesters aminoalcoyl-sulfuriques à fonction amino primaire, secondaire ou tertiaire.

Les monoesters aminoalcoyl-sulfuriques sont labiles en milieu alcalin lorsque par une alcoylation intramoléculaire (attaque nucléophile du doublet libre de l'azote sur le C porteur de la liaison ester sulfurique) ils donnent naissance à des bases hétérocycliques pentagonales, hexagonales ou trigonales (pyrrolidine, pipéridine, aziridine). La possibilité de cette alcoylation intramoléculaire de la fonction amino a pour effet d'augmenter la vitesse de scission du monoester sulfurique. Dans ces cas, la vitesse de cette alcoylation intramoléculaire, une fois que l'azote présente un doublet libre, dépend peu de la concentration de l'ion OH^- . L'alcalinolabilité des esters ammoniumalcoyl-sulfuriques doit naturellement être conditionnée par un autre mécanisme. La question de la scission des monoesters amino(ammonium)-alcoyl-sulfuriques a été déjà discutée dans notre article du même journal, à la page 20.

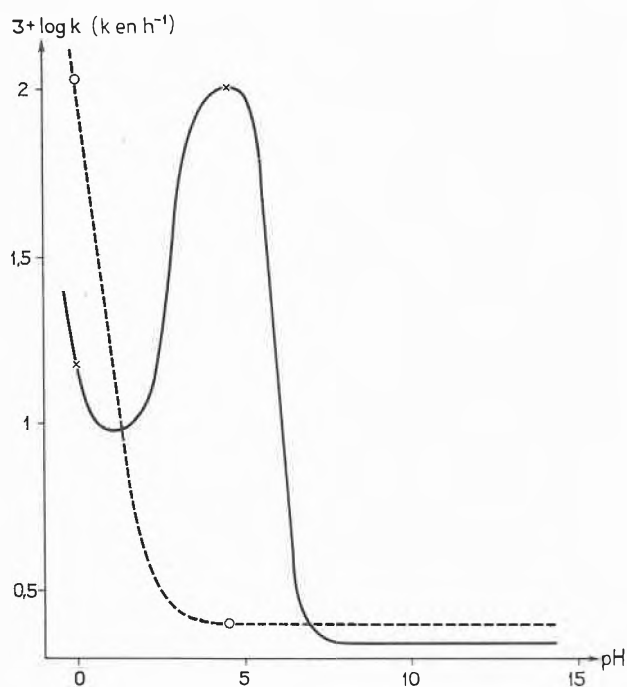


Fig. 6. Courbe des logarithmes (+ 3) des constantes de vitesse de scission (k en h^{-1}) à 100°C des acides colaminephosphorique (—) et colamine-benzèneposphonique (----) en solution 0,1-M en fonction du pH

Les figures 6, 7 et 8 donnent les logarithmes des constantes de vitesse de scission des monoesters colamine-phosphorique et colamine-benzèneposphonique, colaminesulfurique et colaminephosphoreux en fonction du pH .

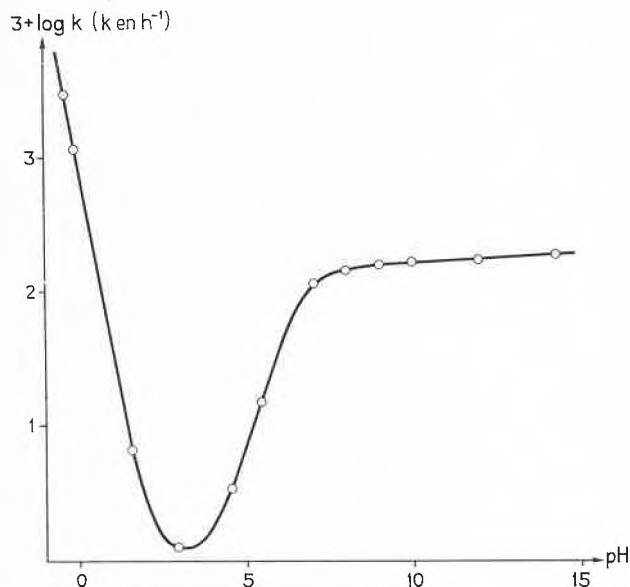


Fig. 7. Courbe des logarithmes (+ 3) des constantes de vitesse de scission (k en h^{-1}) à 100°C de l'acide colaminesulfurique en solution 0,1-M en fonction du pH

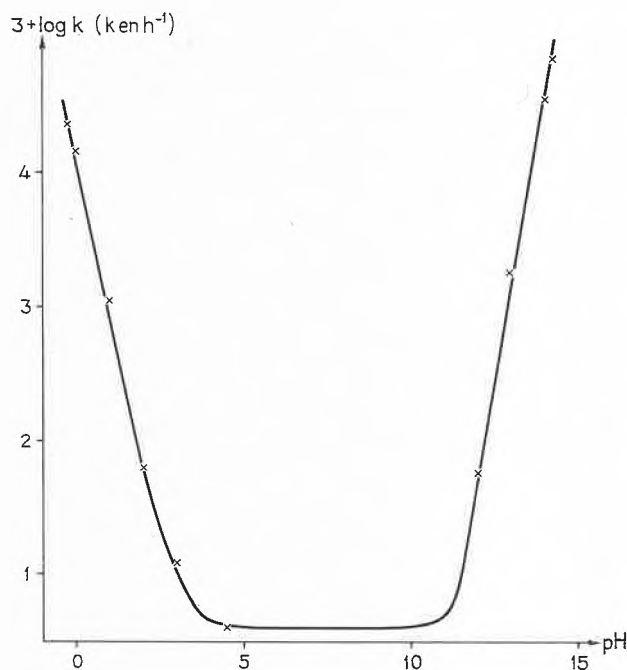
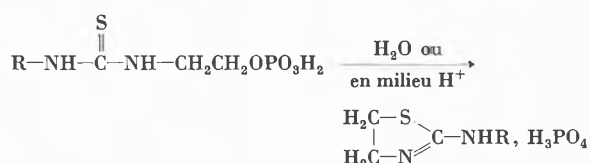


Fig. 8. Courbe des logarithmes (+ 3) des constantes de vitesse de scission (k en h^{-1}) à 100°C de l'acide colaminephosphoreux en solution 0,1-M en fonction du pH

3. Scission des dérivés *N*-substitués des aminoalcoyl-monoesters des acides du phosphore (P^{III} et P^{V}) et de l'acide sulfurique. Dans le cas des monoesters des acides du P, la présence du groupe NH_2 n'a pratiquement pas

d'effet sur la vitesse de scission de la fonction monoester et les courbes des constantes de vitesse de scission en fonction du pH sont semblables à celles des alcoyl-monoesters correspondants (v. fig. 6 et 8).

Un cas intéressant est celui de l'acide colamine-phosphorique. Lorsqu'on acyle la fonction amino, on ne note pratiquement aucun changement dans la stabilité de la fonction monoester phosphorique; par contre, lorsqu'on la thiocarbamyle, l'ester obtenu devient très acidolabile et le minimum d'hydrolysabilité à pH 1 environ ainsi que le maximum d'hydrolysabilité à pH 4,5 environ ont disparu. La courbe des constantes de vitesse de scission de la fonction monoester phosphorique de ce dérivé N-thiocarbamique, en fonction du pH, ressemble à celle de l'acide *t*-butylphosphorique, c'est-à-dire une courbe sans points extrêmes.



Si on évapore sous vide une solution aqueuse du monoester thiocarbamylé libre, on obtient déjà le sel dihydrogénophosphorique d'un produit complètement déphosphorylé. La base de ce sel s'est révélée être la thiazoline résultant d'une alcoylation intramoléculaire du S thiocarbamique par la fonction ester phosphorique. En milieu acide, il y a donc attaque nucléophile d'un doublet libre du S sur l'atome de carbone porteur de la liaison ester phosphorique, avec formation d'un composé hétérocyclique pentagonal. C'est donc une scission C-O qui semble ici prédominante surtout en milieu acide. En milieu HCl 1-N, la vitesse de scission est environ 2000 fois plus grande que dans le cas de l'acide colamine-phosphorique.

Les dérivés N-thiocarbamiques des acides colamine-benzènéphosphonique et colamine-phosphoreux conduisent également, dans les mêmes conditions, aux thiazolines correspondantes.

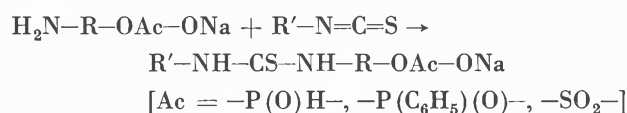
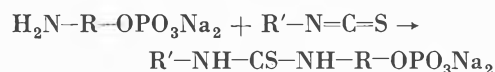
En milieu alcalin, la fonction monoester phosphorique ou phosphonique est stable et seule la fonction N-thiocarbamique est attaquée. Cette étude est en cours et fera l'objet d'un prochain mémoire.

L'acide colamine-sulfurique donne, comme nous l'avons déjà mentionné, l'éthylène-imine (aziridine) en milieu alcalin. Dans les mêmes conditions, l'acide colamine-phosphoreux ne donne pas l'éthylène-imine; il y a probablement scission de la liaison P-O (et non C-O comme dans le cas de l'ester sulfurique); ce comportement est comparable à celui des esters carboxyliques qui sont des agents d'acylation (et non d'alcoylation comme le sont les esters sulfuriques).

Quant aux dérivés N-thiocarbamiques de l'acide colamine-sulfurique, nous n'avons pas réussi à les isoler à l'état pur pour des raisons que nous verrons dans le chapitre suivant.

IV. Réaction entre isothiocyanates R'-N=C=S et amino-alcoyl-monoesters des acides phosphorique, benzène-phosphonique, phosphoreux et sulfurique

En faisant réagir les monoesters de ces acides avec des aminoalcools à fonction amino primaire ou secondaire, avec un isothiocyanate R'-N=C=S, en milieu aquo-alcoolique ou aquo-dioxannique, en présence de la quantité de NaOH nécessaire pour salifier les fonctions acides (par mole de monoester phosphorique 2 équ., pour tous les autres monoesters 1 équ.), nous avons obtenu avec de bons rendements les thio-urées hydrosolubles correspondantes:



Dans le cas des monoesters phosphoreux et de certains monoesters sulfuriques à fonction ester sensible aux pH alcalins, il faut ajouter NaOH lentement, de manière à maintenir le pH entre 8 et 10, afin d'éviter une scission de ces fonctions monoesters.

En ce qui concerne les monoesters des acides du P, nous avons travaillé avec les monoesters de la colamine et de la N-méthylcolamine, avec divers isothiocyanates. Dans tous les cas étudiés, nous avons obtenu avec de bons rendements les thio-urées hydrosolubles à fonction monoester d'acide du P sous forme de sel sodique³⁸. Lorsque nous avons essayé d'isoler les thio-urées libres à partir des sels sodiques à l'aide d'un échangeur d'ions mis au contact d'une solution aqueuse, nous avons obtenu par évaporation sous vide des solutions dans les cas examinés (dérivés N-thiocarbamiques des monoesters de la colamine), non pas les esters libres, mais les sels des acides correspondants du P avec les thiazolines correspondantes, que nous avons libérées en ajoutant un alcali fort (NaOH). Les bases isolées sont identiques (F. du mélange) aux thiazolines obtenues par la méthode classique en transformant la colamine par l'isothiocyanate correspondant en thio-urée et en cyclisant cette dernière à chaud en milieu fortement acide³⁹. On aurait ici également une attaque nucléophile d'un doublet libre du S sur le C porteur de la liaison monoester, avec formation d'un composé hétérocyclique pentagonal et libération de l'acide du P. Nous avons d'ailleurs mentionné plus haut (sous III 3), que la courbe des constantes de vitesse de scission de l'acide N-phénylthiocarbamyl-colamine-phosphorique était en milieu acide tout différente de celle de l'acide colaminephosphorique. Une

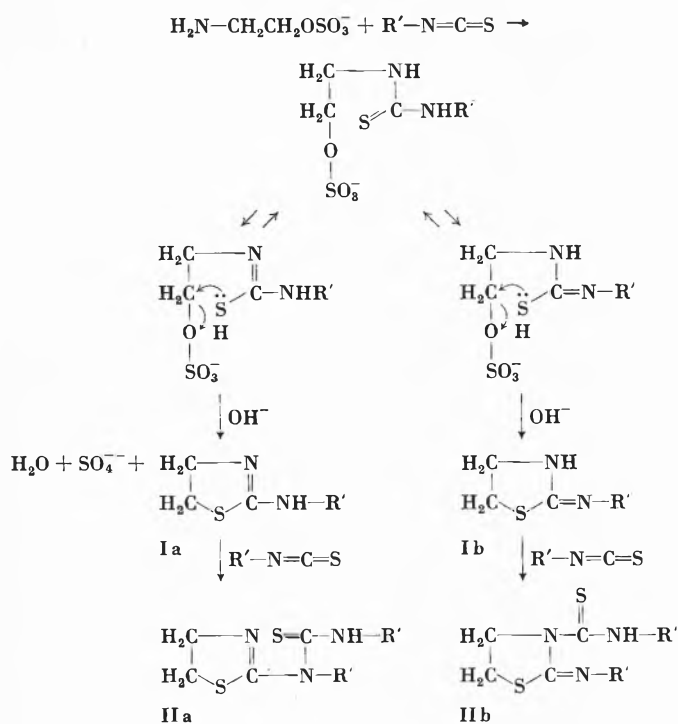
³⁸ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS et J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 1069.

³⁹ E. MENNE, *Chem. Ber.* 33 (1900) 657; F. B. DAINS, R. R. BREWSTER, J. L. MALM, A. W. MILLER, R. V. MANEVAL et J. A. SULTZBERGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 47 (1925) 1981.

étude détaillée de cette transformation des esters N-thiocarbamylés libres des acides du P sera publiée prochainement.

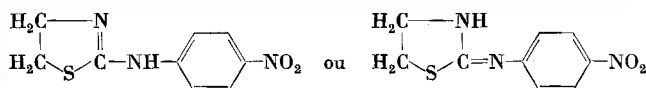
Quant aux monoesters aminoalcoyl-sulfuriques examinés (dérivant des aminoalcools suivants: colamine, isopropanolamine, amino-3-propanol-1, amino-4-butanol-1, amino-5-pentanol-1, amino-6-hexanol-1, etc.), ils donnent tous des thio-urées à fonction monoester sulfurique, hydrosolubles sous forme de sel de Na, avec des rendements qui sont bons sauf dans le cas de l'acide colamine-sulfurique.

Avec l'acide colamine-sulfurique la réaction est plus compliquée, car le dérivé N-thiocarbamique formé d'abord subit une alcoylation intramoléculaire (attaque nucléophile du C porteur de la liaison ester phosphorique par un doublet libre de SH) avec formation d'une thiazoline Ia (ou éventuellement d'une thiazolidine Ib) et d'ion sulfate. Cette thiazolidine peut à son tour être thiocarbamylée par $R'-N=C=S$ sur l'azote exo-cyclique en donnant IIa (ou éventuellement sur l'azote cyclique dans le cas d'une thiazolidine en donnant IIb), et on obtient finalement un mélange de tous ces produits si on travaille avec 1 mole de $R'-N=C=S$ et 1 mole de NaOH par mole de $H_2NCH_2CH_2OSO_3H$. Mais lorsqu'on effectue cette réaction avec 2 moles d'isothiocyanate et 2 moles de NaOH par mole d'acide colamine-sulfurique, on aboutit aux dérivés IIa (éventuellement IIb) correspondants. Ces dérivés précipitent généralement dans le milieu réactionnel. Le processus de leur formation peut être formulé de la façon suivante (v. schéma):

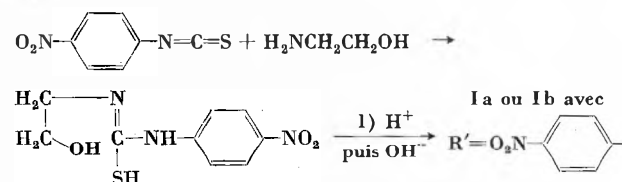


$R' = C_6H_5, pF-C_6H_4, pBr-C_6H_4, mO_2N-C_6H_4, mF_3C-C_6H_4, C_6H_5CH_2, pF-C_6H_4CH_2, pBr-C_6H_4CH_2, mF_3C-C_6H_4CH_2, C_6H_5CH_2CH_2, pF-C_6H_4CH_2CH_2, C_2H_5$ et C_4H_9

Cette réaction se fait très bien avec tous les isothiocyanates examinés ($R' =$ reste aromatique, araliphatique ou aliphatique) et conduit aux dérivés du type IIa (ou éventuellement IIb), sauf dans le cas de l'isothiocyanate de *p*-nitrophényle où la réaction s'arrêterait, dans nos conditions de travail, aux dérivés du type Ia ou Ib (avec $R' = pO_2N-C_6H_4$), quel que fût l'excès d'isothiocyanate mis en œuvre:

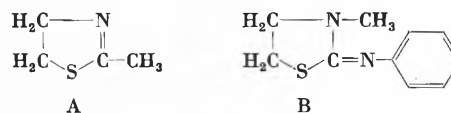


Le précipité formé par cette réaction est partiellement soluble dans HCl 2-N. Les parties respectivement soluble et insoluble dans HCl 2-N, purifiées, ont les deux la même formule brute $C_9H_9O_2N_3S$, mais des F. différents (196–197°C et 227–229°C respectivement). Le dérivé soluble dans HCl est identique (F. du mélange) à celui obtenu par réaction entre isothiocyanate de *p*-nitrophényle et colamine, et cyclisation en milieu acide de la thio-urée formée d'abord:



Le dérivé soluble dans HCl (F. 196–197°C) réagit directement, ou en milieu acétonique, avec les isothiocyanates pour donner des dérivés du type IIa (ou IIb), alors que le dérivé insoluble dans HCl dilué ne réagit pas avec les isothiocyanates dans les mêmes conditions.

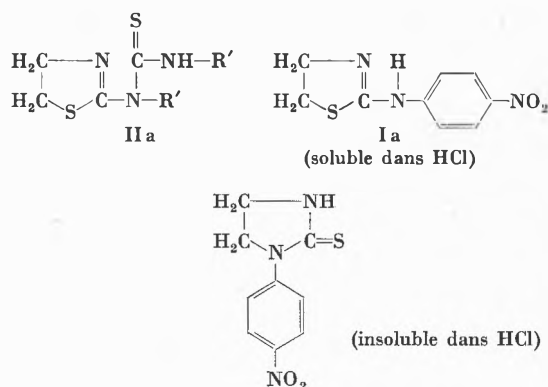
Pour déterminer la structure de ces composés IIa ou IIb, Ia ou Ib, nous avons utilisé des méthodes spectroscopiques. En nous basant sur des composés modèles, où la double liaison $-C=N$ est certainement cyclique (thiazolines) comme dans le cas de la méthyl-2-thiazoline (A) et des composés où la double liaison $-C=N$ est certainement *exo*-cyclique (thiazolidines) comme dans le cas de la méthyl-3-phénylimino-2-thiazolidine (B), nous avons pu déterminer la structure de tous nos composés.



En effet, les spectres de RMN (avec le tétraméthylsilane comme référence interne) montrent que les 2 H sur le C-4 des composés thiazoliniques ($C=N$ cyclique), ont des signaux (triplets généralement) avec des δ nettement plus élevés que ceux des 2 H sur le C-4 des composés thiazolidiniques ($C=N$ *exo*-cyclique). Le déplacement chimique des 2 H du C-5 ne semble pas être affecté par la présence ou l'absence d'une double liaison cyclique ou

par le substituant en 2 (tout au moins par les substituants qui se trouvent en 2 sur nos composés). D'ailleurs, WEINBERGER et GREENHALGH⁴⁰ ont montré que dans le cas de la méthyl-2-thiazoline H₃ (de CH₃) couple avec H₂ en C-4 et non avec H₂ en C-5, car lorsqu'on remplace les 2 H en C-5 par des restes alcoyle le couplage se fait toujours, alors qu'il ne se fait plus lorsqu'on substitue les 2 H en C-4 par des restes alcoyles.

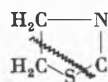
Cette étude des spectres de RMN, que nous développerons dans un prochain mémoire, nous a permis de conclure que tous les produits de thiocarbamylation II des dérivés cyclisés intermédiaires I que nous avons obtenus sont des thiazolines du type IIa (avec la double liaison C=N cyclique):



Par ailleurs, le dérivé nitré soluble dans HCl est le dérivé thiazolinique pur; alors que le composé insoluble dans HCl pourrait être (d'après les spectres de RMN et de masse) la (*p*-nitrophényl)-1-imidazolidinethione-2.

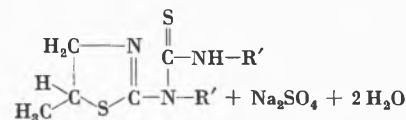
Par spectroscopie IR, selon OTTING et DRAWERT⁴¹, on peut distinguer les dérivés thiazolidiniques des dérivés thiazoliniques (ou thiazoliques) par le fait que seules les thiazolidines présentent un pic NH net dans la région de 3300 cm⁻¹ environ. Mais ce critère ne peut naturellement pas s'appliquer aux composés IIa ou IIb (H de NH cyclique ou *exo*-cyclique a été remplacé) et ici seule la spectroscopie de RMN permet de trancher la question.

L'étude des spectres de masse de quelques produits a permis de constater que parmi les scissions du cycle, celle indiquée



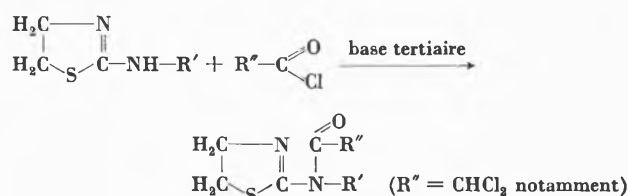
était plus importante pour les thiazolines que pour les thiazolidines. Cette étude n'est pas encore suffisamment avancée pour permettre de déterminer si au moyen de la spectroscopie de masse, on peut distinguer un cycle thiazolinique d'un cycle thiazolidinique. La spectroscopie de RMN nous semble être la méthode la plus sûre pour le moment.

Les dérivés résultant de la réaction de la *p*-nitro-phénylamino-2-thiazoline avec les isothiocyanates sont également de nature thiazolinique (type IIa), ainsi que les dérivés obtenus par cyclisation acide des thio-urées préparées à partir de colamine et qui sont donc des aryl-(aralcoyl ou alcoyl) amino-2-thiazolines (Ia).



La réaction entre acide amino-1-propyl-2-sulfurique (1 mole) et isothiocyanate (2 moles) en présence de NaOH (2 moles), conduit également à des dérivés thiazoliniques du type IIa, dont la structure a été déterminée par spectroscopie de RMN. Ici, cette cyclisation est plus lente que celle du dérivé de l'acide colamine-sulfurique; ce qui explique le fait que l'on peut obtenir les thio-urées hydrosolubles R'-NH-CS-NH-CH₂-CH(CH₃)-OSO₃Na, avec de bons rendements, lorsqu'on traite 1 mole d'acide amino-1-propyl-2-sulfurique par 1 mole d'isothiocyanate en présence de 1 mole de NaOH, alors que ceci est impossible dans le cas de l'acide colamine-sulfurique.

A partir des aryl(aralcoyl ou alcoyl) amino-2-thiazolines (Ia) obtenues par la voie classique, nous avons préparé des dérivés du type IIa par réaction avec les isothiocyanates correspondants; ceux-ci sont identiques (F. du mélange) à ceux obtenus à partir d'acide colamine-sulfurique par la méthode décrite. A partir de ces thiazolines Ia, nous avons aussi préparé les dérivés N-acylés par réaction avec des chlorures d'acide R''COCl en présence de base tertiaire. Les dérivés acylés obtenus ont également une structure thiazolinique (spectres de RMN).



La plupart des résultats résumés dans ce dernier chapitre sont inédits et feront l'objet d'un prochain mémoire.

Je tiens à remercier ici Monsieur le Professeur E. CHERBULIEZ, ainsi que les nombreux collaborateurs qui ont participé à ces travaux. Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur le Dr R. F. ZÜRCHER (CIBA Société Anonyme à Bâle) et à Monsieur le Dr B. WILLHALM (Firmenich & Cie, Genève) qui ont bien voulu prendre les spectres de RMN et les discuter avec nous. Je suis également redevable à Monsieur le Dr A. BUCHS (Centre de spectroscopie de masse de l'Université de Genève) des spectres de masse auxquels j'ai fait allusion dans ce mémoire.

⁴⁰ A. WEINBERGER et R. GREENHALGH, *Canad. J. Chem.* 41 (1963) 1038.

⁴¹ W. OTTING et F. DRAWERT, *Chem. Ber.* 88 (1955) 1469.