

332. Recherches sur la formation et la transformation des esters II¹⁾**Sur la préparation de monoesters phosphoreux d'amino-alcools et d'alcools supérieurs, et sur leur vitesse de scission à différents pH**

par Emile Cherbuliez, Sl. Čolak-Antić, G. Weber et J. Rabinowitz

(15 VIII 63)

1. Formation des acides alcoylphosphoreux. – Les monoesters phosphoreux sont peu connus; pour la préparation des quelques rares exemples décrits, on indique les méthodes suivantes:

1) Estérification directe de l'acide phosphoreux²⁾, qui semble-t-il peut aller jusqu'aux diesters (RO)₂P(O)H.

2) Action de PCl₃ sur les alcools (en présence – ou non – de base tertiaire) ou les alcoolates³⁾ 4).



(cette réaction peut également conduire au di- et tri-esters phosphoreux).

3) Hydrolyse partielle des di-esters phosphoreux, de préférence en milieu non aqueux³⁾.

4) Acidolyse de tri- ou di-esters phosphoreux par l'acide phosphoreux⁵⁾, p. ex. selon:



Ces quelques méthodes ont permis de préparer, avec des rendements plus ou moins bons, les monoesters d'alcools simples tels que les méthanol, éthanol, propanols, etc.

Nous n'avons trouvé aucun exemple de monoester phosphoreux d'un alcool supérieur à C₇ ou d'un amino-alcool. Un brevet allemand⁴⁾ décrit bien la transformation d'un mélange d'alcools supérieurs (obtenu par réduction des acides gras d'huile de coco ou de palme) en acides monoalcoylphosphoreux ROPO₂H₂ par action de PCl₃ et hydrolyse des dichlorures ROPCl₂ obtenus; toutefois aucun produit défini n'a été isolé, mais seulement une pâte visqueuse composée du mélange de tous ces produits, possédant des propriétés détersives après neutralisation par de l'alcali. L'auteur de ce brevet indique que les monoesters en question ne peuvent guère être obtenus par action de H₃PO₃ ou de l'anhydride phosphoreux sur les alcools correspondants.

Les traités sur la chimie des dérivés organiques du P (KOSOLAPOFF, VAN WASER, etc.) donnent très peu d'indications à ce sujet; il semble que la difficulté principale soit l'isolement du monoester.

Pour préparer des acides monoalcoyl-phosphoreux on pouvait penser au procédé général – si utile dans le cas de l'acide orthophosphorique – d'alcoolyse de fonctions

¹⁾ XLVIII^e communication: Helv. 46, 2889 (1963).

²⁾ P. CARRÉ, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 133, 882 (1901).

³⁾ P. NYLEN, Svensk. kem. Tid. 48, 2 (1936).

⁴⁾ K. DAIMLER, brevet allemand 646480 (1937).

⁵⁾ D. W. CHADWICK, brevet U.S.A. 2834797 (1958).

anhydride complet ou partiel de l'acide phosphoreux. L'anhydride phosphoreux et les acides polyphosphoreux s'obtiennent toutefois beaucoup plus difficilement que les dérivés correspondants du phosphore au degré d'oxydation + V: à température plus élevée, le P^{+III} de l'acide phosphoreux subit une oxydo-réduction intermoléculaire conduisant essentiellement aux dérivés de H₃PO₄ et de PH₃ respectivement, et l'action de H₃PO₃ sur PCl₃ ne donne pas de l'anhydride phosphoreux⁶⁾.

Cependant, on peut préparer le pyrophosphite disodique (HOPONa)₂O par déshydratation thermique (à 150–200°) du phosphite monosodique⁷⁾. Nous avons pensé dès lors qu'en chauffant un mélange équimoléculaire d'un aminoalcool et d'acide phosphoreux sous vide à des températures de l'ordre indiqué, on devrait obtenir le monoester correspondant, ce que l'expérience a confirmé.

Par ailleurs, dans la mesure où l'acide phosphoreux, dont la structure en (O)PH(OH)₂ ressort notamment de ses spectres (RAMAN, résonance magnétique nucléaire, etc.), est susceptible de subir une transposition réversible en la forme P(OH)₃ non saturée coordinativement, une estérification directe avec un alcool devait être possible, ce que l'expérience a de nouveau confirmé: en chauffant des alcools relativement peu volatils avec H₃PO₃ à des températures inférieures à celles de la décomposition de ce dernier, on obtient facilement les monoesters correspondants.

A. *Monoesters phosphoreux d'amino-alcools (acides aminoalcoyl-phosphoreux)*. – 1) *Acide colaminephosphoreux* H₂NCH₂CH₂OPO₂H₂. Dans un ballon rond, on fait fondre à une douce chaleur 1 mole d'acide phosphoreux, laisse ensuite refroidir la masse et introduit petit à petit 1 mole de colamine, en agitant soigneusement et en refroidissant le contenu du ballon (chaleur de neutralisation!) pendant toute la durée de l'addition. La transformation de la colamine en hydrogénophosphite terminée, on introduit le ballon dans un bain dont on porte graduellement la température à 185°. On fait alors graduellement le vide (mousse!) dans le ballon et maintient cette température et le vide de la trompe à eau (10 à 15 Torr) pendant 1 nuit. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par du méthanol sec. L'acide colaminephosphoreux (amino-2-éthyl-1-phosphoreux) y est très peu soluble alors que l'hydrogénophosphite de colamine s'y dissout. On laisse déposer quelques heures, filtre, lave le précipité au méthanol froid et sèche ce produit sous vide sur P₂O₅. On obtient ainsi 72,0 g d'acide colaminephosphoreux pur (rdt 58%). La solution méthanolique est évaporée à sec sous vide; le résidu, soumis au même traitement thermique, fournit une deuxième portion de 22,4 g d'ester colaminephosphoreux. Un nouveau traitement du résidu de la solution méthanolique, nous a donné encore 7,6 g de monoester. Rdt total: 102 g (81%) d'acide colaminephosphoreux, F. 183–186°.

C ₂ H ₈ ONP	Calc.	C 19,2	H 6,5	N 11,2	P 24,8%	P.M. 125
	Tr.	„ 19,3	„ 6,7	„ 11,2	„ 24,8%	„ 126

(P.M. déterminé par titrage au formol du groupement –NH₂)

Le sel calcique est difficile à isoler, étant donné que l'acide colaminephosphoreux est labile en milieu alcalin (cette labilité étant encore augmentée par la présence d'ions calcium); par contre, les sels chlorocalcique ou bromocalcique s'obtiennent très facilement.

On dissout 1 mole d'acide colaminephosphoreux dans le minimum d'eau, ajoute 0,5 mole de chlorure ou bromure de Ca en solution aqueuse concentrée, filtre s'il y a un trouble (traces de phosphite de Ca) et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est constitué par le sel chloro-ou bromo-calcique pur (si le résidu est pâteux, on le reprend à l'acétone, ce qui le rend pulvéru-

⁶⁾ F. VIGIER, Bull. Soc. chim. France 11, 125 (1869).

⁷⁾ L. AMAT, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 106, 1400 (1888).

lent). On peut également isoler ces sels en les précipitant de la solution aqueuse par addition de 2 à 3 vol. d'éthanol. Rdt: presque quantitatif.

Sel chlorocalcique $\text{Cl}^- \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_2\text{HCa}_{0,5}, \text{H}_2\text{O}$:

$\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_3\text{NClPCa}_{0,5}, \text{H}_2\text{O}$ (198,5)	Calc. N 7,2	Cl 17,9	P 15,6	Ca 10,1%
	Tr. „ 7,4	„ 17,4	„ 16,5	„ 9,5%

Sel bromocalcique $\text{Br}^- \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_2\text{HCa}_{0,5}, \text{H}_2\text{O}$:

$\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_3\text{NBrPCa}_{0,5}, \text{H}_2\text{O}$ (243)	Calc. N 5,7	Br 32,9	P 12,8	Ca 8,2%
	Tr. „ 5,8	„ 30,9	„ 13,2	„ 7,7%

Si on prolonge davantage cette chauffe de l'hydrogénophosphate de colamine à 185°, le rendement en acide colaminephosphoreux n'augmente pas mais diminue au contraire au bout de quelques jours. Il se produit probablement à ce moment des transpositions, souvent observées avec les dérivés du phosphore trivalent. Nous n'avons pas non plus observé la formation d'amide phosphoreux; cela pourrait s'expliquer par le fait que les fonctions amino salifiées ne provoquent pas d'aminolyse de la fonction $-\text{P}-\text{O}-\text{P}-$ (observation déjà faite⁸) dans le cas des acides polyphosphoriques et polyphosphoniques) et que dans nos conditions de travail la déshydratation du phosphite d'amine en amide phosphoreux ($\text{H}_2\text{O}_2\text{PO}^- \text{H}_3\text{N}^+-\text{R} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2\text{PNHR}$) ne se fait pas dans une mesure appréciable.

2) *Acide amino-3-propyl-1-phosphoreux* $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_2\text{H}_2$. On procède comme dans le cas de la colamine, mais ici l'acide amino-3-propyl-1-phosphoreux est soluble dans le méthanol. Nous l'avons isolé sous forme de sel chlorocalcique avec un mauvais rendement, bien que les titrages aient montré que l'estérification s'est faite à raison de 60%. Pour isoler le sel chlorocalcique, on ajoute à la solution méthanolique une solution alcoolique de chlorure de Ca (léger excès); on élimine par filtration le précipité formé et concentre le filtrat sous vide à petit volume. On ajoute 4 à 5 vol. d'éthanol; il se forme alors un précipité d'amino-3-propyl-1-phosphite chlorocalcique $\text{Cl}^- \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH}) (\text{OCa}_{0,5})$, que l'on filtre, lave à l'alcool et sèche sous vide sur P_2O_5 . On peut récupérer encore un peu de produit en extrayant le premier précipité (contenant entre autres le phosphite de Ca) au méthanol.

$\text{C}_3\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NClPCa}_{0,5}$	Calc. N 7,2	Cl 18,2	P 16,0	Ca 10,2%	P.M. 194,5
	Tr. „ 6,9	„ 17,8	„ 16,4	„ 9,7%	„ 191

3) *Acide [N-dodécyl-N-(hydroxy-2-éthyl)-amino-2-éthyl]-phosphoreux* $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_2\text{H}_2)$. Le sel formé entre 0,05 mole (13,5 g) de diéthanol-lauryl-amine et 0,05 mole (4,1 g) d'acide phosphoreux, est chauffé 18 h à 150° sous vide (trompe à eau). Il faut faire le vide graduellement, car il se forme une mousse abondante. Après refroidissement, on dissout la masse réactionnelle dans du méthanol et précipite le monoester en ajoutant de l'eau petit à petit. On filtre ou centrifuge, lave le précipité à l'eau d'abord, ensuite à l'acétone, et le sèche sous vide de 1 à 2 Torr. On obtient ainsi 4,0 g (24%) d'acide [N-dodécyl-N-(hydroxy-2'-éthyl)-amino-2-éthyl-1]-phosphoreux.

$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NP}$ (337)	Calc. N 4,2	P 9,3%	Tr. N 4,1	P 9,5%
---	-------------	--------	-----------	--------

On peut obtenir le sel calcique en ajoutant 200 à 300 ml d'eau au mélange réactionnel. On neutralise par un lait de chaux jusqu'à pH 8,2, ajoute 1 vol. d'alcool, filtre le précipité de phosphite de Ca et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est traité plusieurs fois par de l'acétone et de l'éther (on décante chaque fois le solvant) jusqu'à obtention d'une masse filtrable, qu'on lave plusieurs fois à l'acétone et à l'éther et sèche sous vide sur P_2O_5 : on obtient 4,5 g (25%) de [N-dodécyl-N-(hydroxy-2'-éthyl)-amino-2-éthyl-1]-phosphite de Ca.

$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{NPCa}_{0,5}$ (356)	Calc. N 3,9	P 8,7	Ca 5,6%	Tr. N 3,5	P 9,2	Ca 5,4%
---	-------------	-------	---------	-----------	-------	---------

Des essais en vue d'obtenir des monoesters phosphoreux d'autres amino-alcools sont en cours.

B. *Monoesters phosphoreux du butanol-1 et d'alcools primaires supérieurs (acides alcoyl-phosphoreux)*. 0,5 à 1,0 mole d'alcool et 1,0 mole d'acide phosphoreux sont chauffés 14 h à 60–120°, sous vide (sauf dans le cas du butanol). Après refroidissement, on isole le monoester du mélange réactionnel comme suit:

⁸) Voir p. ex. E. CHERBULIEZ et coll., *Helv.* 46, 1448 (1963).

Tableau I. Monoesters phosphoreux d'alcools normaux primaires

Alcool	g	(mole)	H ₃ PO ₃ g	(mole)	Chauffe de 14 h à °C	Pression Torr	Monoester obtenu	(g)	Rdt par rapport à l'alcool %
C ₄ H ₉ OH	2,96	(0,04)	3,28	(0,04)	117	740	C ₄ H ₉ OP(OH)(OBa _{0,5})	(1,23)	15
C ₈ H ₁₇ OH	13,0	(0,1)	8,2	(0,1)	100	200	C ₈ H ₁₇ OP(OH)(OBa _{0,5})	(7,5)	29
C ₁₂ H ₂₅ OH	9,3	(0,05)	4,1	(0,05)	60	12	C ₁₂ H ₂₅ OP(OH)(OCa _{0,5})	(6,5)	48
	3,72	(0,02)	3,28	(0,04)	60	12	C ₁₂ H ₂₅ OP(OH)(ONa)	(1,1)	20
C ₁₆ H ₃₃ OH	9,68	(0,04)	3,28	(0,04)	100	12	C ₁₆ H ₃₃ OP(OH)(OCa _{0,5})	(5,2)	40
	4,84	(0,02)	3,28	(0,04)	100	12	C ₁₆ H ₃₃ OP(OH)(OCa _{0,5})	(5,2)	80
	24,2	(0,1)	16,4	(0,2)	70	12	C ₁₆ H ₃₃ OP(OH)(ONa)	(10,5)	32

Tableau II. Analyses des esters du Tableau I

Sels des monoesters R-OP(OH) (O-métal)	Formule brute	(P.M.)	Analyses (%)										
			C _{calc.}	C _{tr.}	H _{calc.}	H _{tr.}	P _{calc.}	P _{tr.}	Ca _{calc.}	Ca _{tr.}	Ba _{calc.}	Ba _{tr.}	
C ₄ H ₉	C ₄ H ₁₀ O ₃ PBa _{0,5}	(205,7)						15,1	15,2			33,4	29,9
C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₈ O ₃ PBa _{0,5}	(261,9)	38,7	38,8	6,93	7,06	11,9	11,9	11,9			26,2	25,7
C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₆ O ₃ PCa _{0,5}	(269,2)	53,5	53,4	9,7	9,9	11,5	11,4	11,4	7,4	7,5		
	C ₁₂ H ₂₆ O ₃ PNa	(272,2)					11,4	10,7					
C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₄ O ₃ PCa _{0,5}	(325,3)	58,5	58,4	10,5	10,6	9,5	9,6	9,5	6,1	5,7		
	C ₁₆ H ₃₄ O ₃ PNa	(328,3)					9,5	9,6					

a) Dans le cas du butanol-1 et de l'octanol-1, on reprend la masse réactionnelle par H_2O et neutralise immédiatement par $BaCO_3$ (en général, les monoesters phosphoreux sont labiles en milieu acide et stables à des pH pas trop éloignés de la neutralité: 4-10) d'abord et par $Ba(OH)_2$ ensuite jusqu'à pH 8,2. On ajoute 1 vol. d'alcool pour précipiter complètement le phosphite de Ba, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu repris par de l'acétone, laisse déposer l'alcoylphosphite de Ba pur.

b) Dans le cas du dodécanol-1 et du hexadécanol-1, on reprend la masse réactionnelle par de l'alcool et ajoute une solution aqueuse concentrée de chlorure de Ca. On dilue à l'eau et filtre le précipité formé. On lave ce dernier à l'eau, puis à l'acétone afin d'éliminer l'alcool supérieur retenu. Le précipité, séché sous vide sur P_2O_5 , est constitué par l'alcoyl-phosphite de Ca pur. Pour isoler les sels sodiques, on ajoute à la solution alcoolique 1 éq. de NaOH en solution aqueuse par mole de H_3PO_3 de départ; il y a formation d'un trouble et l'on provoque la précipitation par addition d'une solution aqueuse concentrée de NaCl. Comme il se forme une mousse abondante, on ajoute un demi-volume d'acétone, ce qui facilite la filtration du précipité. On lave ce dernier avec un mélange eau-acétone (1+1, vol.) et ensuite à l'acétone pure (pour dissoudre l'alcool supérieur encore retenu). Ce précipité, séché sous vide sur P_2O_5 , est constitué par de l'alcoyl-phosphite de Na pur.

Les alcools traités, les conditions d'estérification et les rendements obtenus figurent dans le Tableau I. Les résultats analytiques sont consignés dans le Tableau II.

Tableau III. Temps de demi-scission ($t_{1/2}$) de l'acide colaminephosphoreux à 100° , à divers pH

Dérivé de l'acide colaminephosphoreux, en solution 0,1 M	Solvant	pH initial	$t_{1/2}$ h	Remarques
acide	HCl 2 N	~ -0,3	0,03	A 20° , $t_{1/2} = 6$ h
acide	HCl 1 N	~ 0	0,05	A 23° , $t_{1/2} = 9$ h
acide	HCl 0,1 N	~ 1	0,6	
acide	HCl 0,01 N	~ 2	11	
acide	HCl 0,001 N	~ 3	56	
acide	H_2O	~ 4,5	> 150	
sel de $(C_2H_5)_4N^+$	H_2O	~ 9,5	4	Ces $t_{1/2}$ ont été extrapolés (au temps 0) car le pH de ces solutions diminue à mesure que se produit la scission de la liaison ester, ce qui ralentit la vitesse de scission de cette fonction
sel de Na^+	H_2O	~ 10,5	4	
sel de Ba^{2+}	H_2O	~ 10,5	4	
sel de Ca^{2+}	H_2O	~ 10,5	1	
sel de Na^+	NaOH 0,01 N	~ 12	3	
sel de Na^+	NaOH 0,1 N	~ 13,0	0,4	
sel de $(C_2H_5)_4N^+$	$(C_2H_5)_4NOH$ 0,1 M	~ 12,5	0,6	
sel de Na^+	NaOH 1 N	~ 14	0,02	A 23° , $t_{1/2} = 5$ h
sel de Na^+	NaOH 2 N	~ 14,3	0,01	A 21° , $t_{1/2} = 2,5$ h

II. Hydrolyse des monoesters phosphoreux. - Nous avons étudié la vitesse de scission du groupement monoester phosphoreux en solution 0,1 M en ester, à 100° et à des pH variant entre - 0,3 (HCl 2 N) et 14,3 (NaOH 2 N). Dans ces conditions, la scission se fait selon une cinétique du 1^{er} ordre approximativement.

Dans les cas où la vitesse de scission à 100° était très élevée, nous avons également étudié cette vitesse à température ambiante.

Nous avons suivi le progrès de l'hydrolyse ou de la scission du groupement monoester phosphoreux, par un simple titrage acidimétrique entre méthylorange et phénolphtaléine. En effet, les monoesters phosphoreux possèdent 1 seule acidité forte titrable au méthylorange; par la scission de la fonction ester, on met en liberté une deuxième fonction acide (de l'acide phosphoreux) titrable à la phénolphtaléine. Dans chaque cas, il est nécessaire d'établir le blanc sur une prise aliquote, c'est-à-dire la consommation d'alcali entre méthylorange et phénolphtaléine d'une prise avant hydrolyse.

Nous avons étudié particulièrement la vitesse de scission de l'acide colamine-phosphoreux à ces différents pH, et également l'influence de divers cations sur cette scission (v. les temps de demi-scission $t_{1/2}$ dans le Tableau III).

On constate que l'acide colaminephosphoreux est très stable en solution aqueuse à des pH relativement peu éloignés de la neutralité (3 à 9), avec un maximum de stabilité autour de pH 5, et très labile en milieu nettement alcalin ou acide. De ce fait, il se comporte davantage comme un ester carboxylique que comme un ester phosphorique. Ceci corrobore l'observation que nous avons déjà faite, à savoir que les monoesters phosphoreux, tout comme les monoesters d'acides du phosphore dont l'atome de P n'est pas saturé au point de vue coordinatif (ou peut exister sous une forme tautomère ayant cette caractéristique) se comportent vis-à-vis de l'hydrolyse (ou de la scission) d'une façon tout à fait différente des monoesters phosphoriques ou des monoesters d'acides du P dont l'atome de phosphore est saturé au point de vue coordinatif⁹).

D'autre part, comparant l'effet de divers cations, nous constatons que les cations baryum et tétraéthylammonium ont une action analogue à celle du sodium, alors que l'ion calcium, à toutes conditions égales, augmente nettement (2 à 4 fois) la vitesse de scission de la liaison monoester phosphoreux.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, de l'aide qu'elle a bien voulu leur accorder pour ce travail.

SUMMARY

Phosphorous monoesters of amino alcohols are obtained by heating equimolecular amounts of phosphorous acid and the corresponding amino alcohol at 150–200°, under reduced pressure.

Phosphorous monoesters of higher alcohols are obtained by heating equimolecular amounts of phosphorous acid (or an excess of 100% of the acid) with the corresponding alcohol under reduced pressure at temperatures beyond the temperature of decomposition (about 150°) of phosphorous acid. The optimum temperature seems to be around 100°.

Phosphorous monoesters and particularly colaminephosphorous acid, are stable at 100° in neutral solutions (pH 3 to 9) with a maximum of stability around pH 5 and are splitted very quickly in strong alkaline or acid mediums. Calcium ions, all conditions being equal, increase the rate of scission of the phosphorous monoester group (ions investigated: Na⁺, C₂H₅)₄N⁺, Ca²⁺, Ba²⁺).

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

⁹) E. CHERBULIEZ, G. WEBER & J. RABINOWITZ, *Helv.* 46, 2464 (1963).