

SUMMARY

Menthol, unsaturated alcohols, and cyano alcohols are very easily esterified by phosphorous acid and yield the corresponding phosphorous monoesters.

α -Cyano alcohols yield the corresponding carbamidoalkylphosphorous monoesters, whereas β , γ , etc. cyano alcohols yield mixtures containing the corresponding cyano and carbamidoalkyl phosphorous monoesters.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LI^e Communication: Helv. 47, 1602 (1964).
- [2] E. CHERBULIEZ, G. WEBER & J. RABINOWITZ, Helv. 46, 2464 (1963).
- [3] E. CHERBULIEZ, SL. ČOLAK-ANTIĆ, G. WEBER & J. RABINOWITZ, Helv. 46, 2996 (1963).
- [4] T. MILOBEDZKI & R. RENC, Roczniki Chemji 77, 834 (1931).
- [5] V. p.ex. J. D. SURMATHIS, Brevet U.S. 2,840,583 (1958).
- [6] A. N. PUDOVNIK & I. M. ALADZHEVA, Dokl. Akad. Nauk SSSR 157, 1110 (1963).
- [7] E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, Helv. 45, 2660 (1962).

179. Recherches sur la formation et la transformation des esters LIII [1]¹⁾**Monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires et de phénols**

par Emile Cherbuliez, R. Prince et J. Rabinowitz

(23 V 64)

Pour des raisons stériques (encombrement) et électroniques (facilité de la déshydratation intramoléculaire en alcènes) les alcools tertiaires ne se laissent en général transformer que difficilement en leurs esters. En ce qui concerne les dérivés de l'acide phosphoreux, les monoesters d'alcools tertiaires ne sont guère connus; il en est de même pour ceux des phénols. Or, nous allons montrer que ces monoesters phosphoreux peuvent être obtenus, selon les cas, par estérification directe par l'acide phosphoreux, ou bien par hydrolyse ménagée des di- et triesters [HP(O)(OR)₂ et P(OR)₃] engendrés par action de trihalogénure de phosphore sur les alcools tertiaires.

I. *Estérification directe par l'acide phosphoreux.* Dans le cas des alcools tertiaires à fonction nitrile fixée sur le C hydroxylé (cyanhydrines de cétones), l'acétone-cyanhydrine a été transformée facilement en monoester phosphoreux par simple chauffage avec HP(O)(OH)₂ [1]. Or, un groupement –CN fixé sur le C porteur du groupement –OH tertiaire stabilise ce dernier, au point que nous avons même pu obtenir l'ester phosphorique correspondant [2] par action d'acide polyphosphorique (quoiqu'avec un rendement plus faible), alors que ce réactif déshydrate normalement les alcools tertiaires en alcènes.

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1659.

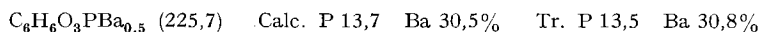
Comme nous avons pu constater la facilité avec laquelle l'acide phosphoreux estérifie les alcools, nous avons étudié son action sur divers alcools tertiaires, dans l'espoir d'obtenir les monoesters phosphoreux correspondants.

Nos essais ont montré qu'à des températures inférieures à 100°, l'acide phosphoreux (acide aussi fort que l'acide phosphorique ou que l'acide polyphosphorique) n'a pas d'action déshydratante sur l'alcool butylique tertiaire. Toutefois, l'estérification est si lente à cette température, qu'elle n'a pas d'importance pratique.

0,1 mole (8,2 g) d'acide phosphoreux et 0,1 mole (7,4 g) de $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ sont chauffés à 78°. Au bout de 7 h, l'estérification est encore pratiquement nulle; au bout de 150 h, elle n'est que de 4% (contrôle par la diminution de l'acidité titrable entre les points de virage du méthylorange et de la phénolphthaléine). Pendant ce laps de temps, on ne note aucun dégagement de méthyl-2-propène.

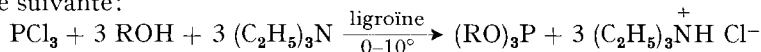
L'estérification du phénol par l'acide phosphoreux se fait également lentement. Mais comme ici, on peut travailler à des températures plus élevées, on obtient le monoester phénylphosphoreux après un temps de réaction acceptable.

Phénylphosphite de baryum. Si l'on chauffe un mélange de 0,1 mole (8,2 g) d'acide phosphoreux et 0,1 mole (9,4 g) de phénol 24 h à 82°, il ne se produit encore aucune estérification. Mais à 145°, l'estérification atteint 20% au bout de 4 jours. Pour isoler le monoester, on reprend la masse par une suspension aqueuse de carbonate de Ba et neutralise ce mélange à pH 8,2 par de la baryte. On ajoute 1 vol. de méthanol (précipitation du phosphite de Ba), filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, repris par de l'acétone anhydre, laisse déposer un précipité de phénylphosphite de Ba, que l'on filtre, lave à l'acétone et sèche sous vide sur P_2O_5 . On obtient 3,35 g de produit, rdt: 15%.



II. *Saponification partielle de di- et de triesters phosphoreux.* Les alcools tertiaires ne se laissant estérifier par action directe de l'acide phosphoreux (sauf dans le cas où un groupement -CN est fixé sur le C tertiaire), nous avons préparé un certain nombre de leurs monoesters phosphoreux par hydrolyse partielle des di- ou triesters phosphoreux correspondants.

a) *Polyesters phosphoreux.* On devrait pouvoir obtenir les triesters par la réaction classique suivante:



Ces triesters d'alcools tertiaires sont généralement peu stables, et très sensibles aux acides. A notre connaissance, on ne les a isolés que dans le cas des alcools suivants: alcool *t*-butylique [3], acétone-cyanhydrine [4], trichloro-1, 1, 1-*t*-butanol [5], éthynyl-1-cyclohexanol [6]²⁾, méthyl-2-butynol-2 [7]²⁾.

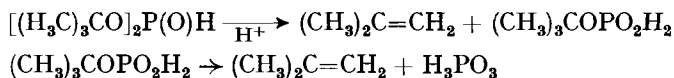
La préparation du tri-*t*-butyl-phosphite d'après cette réaction est délicate et n'est pas toujours reproductible [8]; lorsqu'on distille sous vide le produit brut, on obtient généralement le diester [9]:



Le diester est neutre, mais il suffit de traces d'acide (formées soit au cours de la réaction, soit au cours de la distillation) pour déclencher la décomposition du diester

²⁾ Le corps décrit comme tel est probablement en réalité un ester d'un acide phosphonique, résultant d'un réarrangement du reste $\text{>P}(\text{O})-\text{CR}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ (voir p.ex. [10]). Nous comptons revenir sur ce sujet.

en acide phosphoreux et méthylpropène (le monoester intermédiaire étant un acide fort):



Nous n'avons pu isoler à l'état pur que le triester dérivant de l'acétone-cyanhydrine [4].

Le triester phosphoreux de l'acétone-cyanhydrine peut être préparé même en absence d'une base tertiaire [4]; on retrouve ici l'effet de stabilisation exercé par une triple liaison (–CN et, dans une mesure moindre, –C≡C–) sur la fonction monoester phosphoreux (surtout vis-à-vis des acides), lorsque le C tertiaire porteur de la liaison ester est lié directement au C porteur de la triple liaison. – Nous avons effectué cette réaction entre PCl_3 et acétone-cyanhydrine dans le benzène, en présence d'une base tertiaire, avec un rendement de 57%.

Lorsque nous avons obtenu non pas le triester ou le diester pur de l'alcool tertiaire, mais des mélanges de di- et de triester phosphoreux, nous n'avons pas cherché à les séparer car l'hydrolyse partielle de ce mélange conduit tout aussi bien au monoester phosphoreux voulu. Dans ces polyesters – purs ou mélangés – nous n'avons dosé que le phosphore; la présence effective des esters en question résulte du fait que, par hydrolyse partielle, ils fournissent les acides alcoylphosphoreux attendus.

a) *Polyesters phosphoreux* (v. tableau I). – *Tri-(cyano-2-propyl-2)-phosphite*. Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet, on introduit 25,5 g (0,3 mole) d'acétone-cyanhydrine, 33 g (0,3 mole) de triéthylamine et 100 ml de benzène anhydre. On ajoute ensuite, petit à petit et sous bonne agitation, une solution benzénique contenant 13,7 g (0,1 mole) de PCl_3 , en maintenant la température à 20°. On chauffe 2 h à reflux. Après refroidissement, on ajoute de l'éther de pétrole pour précipiter intégralement le chlorhydrate de triéthylamine, filtre et évapore les solvants sous vide (trompe à eau). Le résidu, fractionné sous vide poussé, fournit 16 g (57%) de tri-(cyano-2-propyl-2)-phosphite, Eb. 130–131°/0,3 Torr.

Quant aux mélanges de tri- et de di-t-alcoylphosphites (v. tableau I), nous les avons préparés comme suit: Dans un ballon de 2,5 à 3 l, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet, on introduit 0,3 à 0,6 mole d'alcool tertiaire, 0,3 mole de triéthylamine et 1 l d'éther de pétrole. On place ce ballon dans un bain à –20° (bain de méthanol) et introduit petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 0,1 mole de PCl_3 dans 250 ml d'éther de pétrole. Cette opération dure environ 1 h; on sort ensuite le ballon du bain froid et continue l'agitation jusqu'à ce que le mélange soit revenu à la température ambiante (2 à 3 h env.). On filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé, lave le précipité avec de l'éther de pétrole et évapore le filtrat sous vide (trompe à eau, température du bain inférieure à 30°), ce qui permet d'éliminer l'éther de pétrole et éventuellement l'excès d'alcool tertiaire lorsque ce dernier est suffisamment volatil. Si le résidu contient encore des ions chlorure, on ajoute un peu de triéthylamine et d'éther de pétrole anhydre, filtre et chasse sous vide l'éther de pétrole de même que l'excès de triéthylamine. On obtient ainsi un résidu composé généralement de di- et de triester (accompagné éventuellement d'un excès de l'alcool tertiaire lorsque ce dernier est peu volatil). Ce résidu peut être utilisé tel quel pour la suite des opérations en vue d'obtenir le monoester phosphoreux correspondant. Dans certains cas seulement, on peut obtenir des corps purs (resp. di- et triester) soit par fractionnement sous vide poussé soit par cristallisation.

b) *Hydrolyse des polyesters phosphoreux en monoesters*. Le résidu précédent, après détermination de sa teneur en phosphore (ou bien un diester ou triester phosphoreux bien défini) est mis en suspension dans 100 ml d'eau. On ajoute, petit à petit et sous bonne agitation, une solution aqueuse contenant 0,05 à 0,07 mole de baryte par 0,1 at.-g de P, en ayant soin de maintenir le pH entre 8 et 10–11, et en tout cas toujours au-dessus de 8. En effet, comme nous le verrons plus loin,

Tableau I. Esters phosphoreux neutres obtenus par action de PCl_3 sur des alcools tertiaries en présence de 3 moles de triéthylamine par mole de PCl_3

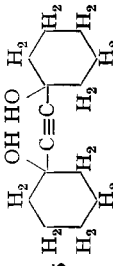
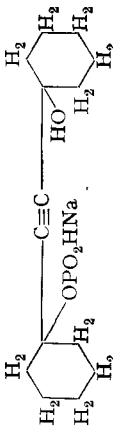
N° d'ordre	Alcool de départ	g (mole)	PCl_3 mole	Température de réaction °C	Durée de réaction h	Esters phosphoreux isolés	Rendement (par rapport au P)	Remarques
1	$(CH_3)_3COH$	81 (1,1)	0,18	-20	4	di- et triester	40 90	Par distillation on isol le di-ester, Eb. 57-60°/0,6 Torr; P _{calc.} 16,0%, P _{tr.} 15,3%, Rdt: 58%
2	$(C_2H_5)_3COH$	96 (1,1)	0,18	-20	2	di- et triester	42 90	
3	$(C_2H_5)_2(CH_3)COH$	122 (1,2)	0,20	-20	3	di- et triester	92 75	Le mélange de di- et triester contient encore de l'alcool de départ en excès
4	$(CH_3)_2(CN)COH$	26 (0,3)	0,10	16 puis reflux	3 2	triestre	16 57	Triester pur, Eb. 130-131°/0,3 Torr
5		67 (0,3)	0,20	4	16	di- et triester (par un seul OH du di-alcool)	72 70	

Tableau II. Hydrolyse partielle des esters phosphoreux du tableau I en monoesters t-alcoylphosphoreux dans la baryte ou l'hydroxyde de Na

N° d'ordre (tableau I)	Esters de départ	g	Hydroxyde de M	Durée de la scission à 20° h	Milieu	Monoester phosphoreux isolé	g	Rendement %
1	43	Ba	70	16	H ₂ O	$(CH_3)_3COPO_2HBa_{0,5}$	23	50
2	40	Ba	60	16	H ₂ O	$(C_2H_5)_2(CH_3)_2COPO_2HBa_{0,5}$	15	38
3	46	Ba	15	5	H ₂ O	$(C_2H_5)_2(CH_3)COPO_2HBa_{0,5}, 2H_2O$	8	30
4	11,5	Ba	9	24	H ₂ O	$(CH_3)_2(CN)COPO_2HBa_{0,5}, 2H_2O^*$	6	58
5	19	Na	5	0,15	C ₂ H ₅ OH		5	16

*) Mélange d'amide et de nitrile d'après les spectres IR.

Tableau III. Analyses des monoesters phosphoreux du tableau II

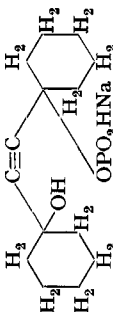
Monoester phosphoreux	Formule brute	P.M.	Analyses					
			N calc. %	N tr. %	P calc. %	P tr. %	Ba calc. %	Ba tr. %
$(\text{CH}_3)_3\text{COPO}_2\text{HBa}_{0,5}$	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3\text{PBa}_{0,5}$	205,7	15,1	14,9	33,4	33,1		
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)_2\text{COPO}_2\text{HBa}_{0,5}$	$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{PBa}_{0,5}$	219,7	14,1	13,8	31,3	31,6		
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)_2\text{COPO}_2\text{HBa}_{0,5} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3\text{PBa}_{0,5} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	269,7	11,5	11,9	25,4	25,4		
$(\text{CH}_3)_2(\text{CN})\text{COPO}_2\text{HBa}_{0,5} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3\text{NPBa}_{0,5} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	252,7	5,5	5,6	12,4	12,5	27,2	24,8
	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{PNa}$	308	10,0	10,1				

Tableau IV. Temps de demi-scission ($t_{1/2}$) en h, à 100° et à 24°, de quelques monoesters t-alcylphosphoreux et du monoester phénylphosphoreux, en solution 0,1 M en ester, à différents pH

Monoester	Milieu	pH 4,5				NaOH 0,1N				NaOH 1N			
		$t_{1/2}$ 24°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 24°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 24°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°	$t_{1/2}$ 100°
$(\text{CH}_3)_3\text{COP}(\text{O})\text{H}(\text{ONa})$	HCl 1N	<0,01	0,3	<0,01	4	0,15	7	>2000	3	>2000			
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)_2\text{COP}(\text{O})\text{H}(\text{ONa})$	HCl 0,1N	<0,01	0,1	<0,01	3	0,12	3	>2000	2,7	>2000			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OP}(\text{O})\text{H}(\text{ONa})$	HCl 1N	<0,01	5	0,25	64	16	1,5	>2000	<0,01	>2000			7,5

les monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires sont très labiles en milieu acide et relativement beaucoup plus stables en milieu alcalin. Une fois la baryte ajoutée, on continue l'agitation quelques heures, quelquefois 1 nuit. On ramène ensuite le pH à 8,2 avec H_3PO_3 dilué, ajoute 1 vol. de méthanol pour précipiter complètement le phosphite de Ba, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est dissout dans du méthanol anhydre, la solution est filtrée éventuellement (impuretés, dont phosphite de Ba), et évaporée à sec sous vide. Le résidu, repris par de l'acétone, fournit un précipité du *t*-alcoyl-phosphite de Ba pur, que l'on filtre, lave à l'acétone et sèche sous vide sur P_2O_5 . Rendement en monoester pur: 30 à 60%.

Les monoesters phosphoreux obtenus ainsi que les rendements figurent dans le tableau II. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau III.

Pour préparer le sel sodique du monoester monophosphoreux du bis-(hydroxy-1-cyclohexyl-1)-acétylène, on dissout son sel barytique dans H_2O et précipite l'acide libre par HCl dilué. On lave plusieurs fois le précipité pâteux par H_2O , puis neutralise à pH 5 par NaOH dilué et évapore l'émulsion formée à sec sous vide. Le résidu, repris par de l'acétone, laisse déposer un précipité pulvérulent du sel sodique du monoester phosphoreux, que l'on filtre, lave à l'acétone et sèche sous vide sur P_2O_5 (analyses: voir tableau III). On peut aussi préparer ce sel sodique, en effectuant l'hydrolyse partielle du mélange de di- et triester phosphoreux dans NaOH méthanolique (1 éq. de NaOH par mole d'ester) ou éthanolique. On filtre le précipité de phosphite de Na formé, et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, repris par de l'acétone, fournit un précipité du sel sodique du monoester (v. tableau II).

III. *Scission des monoesters phosphoreux.* Nous avons étudié la vitesse de scission de ces monoesters tertioalcoyl-phosphoreux et phényl-phosphoreux en solution 0,1M en ester, à différents pH, à 100° et à 24°. Ces scissions se font dans ces conditions selon une cinétique approximativement du 1^{er} ordre.

Afin d'éviter toute action catalytique de l'ion baryum sur la scission, nous avons d'abord préparé des solutions du sel sodique du monoester (on dissout le sel barytique dans H_2O , ajoute la quantité calculée de Na_2SO_4 et élimine le précipité de $BaSO_4$ formé), que nous avons portées à la concentration et au pH voulus. L'acide phosphoreux formé par scission de l'ester, présente une acidité titrable entre les virages respectifs du méthylorange et de la phénolphtaléine; nous avons donc pu suivre le progrès de la scission par simple titrage acidimétrique entre méthylorange et phénolphtaléine d'une prise aliquote.

Les esters étudiés et les temps de demi-scission aux différents pH, aux températures de 100° et 24°, sont indiqués dans le tableau IV.

Il ressort de ce tableau que les monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires sont très labiles en milieu acide (plus labiles que les monoesters phosphoreux d'alcools primaires ou secondaires); ils sont même facilement scindables à pH 4,5, à 100° (les monoesters phosphoreux d'alcools primaires ou secondaires sont stables à ce pH). Ils sont relativement stables en milieu alcalin (les monoesters phosphoreux d'alcools primaires ou secondaires sont très labiles en milieu alcalin [11]), particulièrement à température ambiante.

C'est cette stabilité relative des monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires en milieu alcalin (ou faiblement alcalin), qui nous a permis de les préparer aussi facilement par hydrolyse partielle des di- et triesters tertioalcoyl-phosphoreux correspondants dans de la baryte diluée.

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 acid does not dehydrate tertiary alcohols at temperatures below 100 °C; but the esterification reaction is very slow and phosphorous monoesters of tertiary alcohols cannot be obtained this way. Although this reaction is also slow with phenol, phenyl phosphorous monoester can be obtained by heating 1 mole of phenol and 1 mole of H_3PO_3 4 days at 145°, with 15–20% yield.

A very convenient method to prepare phosphorous monoesters of tertiary alcohols consists in preparing the corresponding di- or tri-*t*-alkyl phosphites (or a mixture of these 2 esters) by reaction of PCl_3 on an excess of the tertiary alcohol in the presence of a tertiary base, and to submit the crude esters (di- or tri-*t*-alkyl phosphite or the mixture of both) to partial hydrolysis in alkaline medium (generally in $Ba(OH)_2$ solution) at room temperature. The yields are around 50%.

Phosphorous monoesters of tertiary alcohols are very quickly split in acid medium, but are relatively much more stable in alkaline medium.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LII^e Communication: *Helv.* 47, 1647 (1964).
 [2] E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 2277 (1959).
 [3] G. M. KOSOLAPOFF, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4953 (1952).
 [4] A. CHRZASZEWSKA & W. SOBIERANSKI, *Roczniki Chemji* 7, 470 (1927).
 [5] W. DAVEY, *Ind. Eng. Chemistry* 42, 1841 (1950).
 [6] R. MONROE, F. LOWES & G. FOSTER, brevet U.S. 2,809,982 (1957).
 [7] D. C. ROWLANDS, Brevet U.S.A. 2,728,791 (1955).
 [8] R. BURGADA & H. NORMANT, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* 257, 1943 (1963).
 [9] R. W. YOUNG, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4620 (1953).
 [10] A. N. PUDOVNIK & I. M. ALADZHEVA, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 157, 1110 (1963).
 [11] E. CHERBULIEZ, G. WEBER & J. RABINOWITZ, *Helv.* 46, 2644 (1963).

180. Recherches sur la formation et la transformation
des esters LIV [1]¹⁾

Sur la préparation de monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires
et sur leur vitesse de scission à différents pH

par Emile Cherbuliez, St. Čolak-Antić, R. Prince et J. Rabinowitz

(23 V 64)

Par action d'acide polyphosphorique – réactif classique pour transformer les alcools en monoesters alcoylphosphoriques correspondants – nous n'avons pu phosphoryler jusqu'à présent qu'un seul type d'alcool tertiaire: celui où le C tertiaire porte un groupement –CN ou dérivé (–COOR, –CONH₂, etc.), les meilleurs résultats étant obtenus avec l'acétonecyanhydrine [2] et la fluoracétonecyanhydrine [3].

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1666.