

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.

Dans deux autres corps à fonction alcool tertiaire de ce type: l'acide citrique [4] et l'acide DL-dihydroxy-2,3-isobutyrique [5], dans lesquels on a bloqué préalablement les groupements -COOH libres (par estérification) et le groupement alcoolique primaire (benzoylation), la fonction alcool tertiaire a été transformée en monoester phosphorique par action du chlorure de l'acide diphenylphosphorique en présence de base tertiaire (on élimine les groupements phényle par hydrogénation catalytique et libère les groupements carboxyle ainsi que la fonction -OH primaire par hydrolyse alcaline).

Ces méthodes échouent toutefois dans le cas d'alcools tertiaires simples tels que l'alcool butylique tertiaire (méthyl-2-propanol-2), l'alcool amylique tertiaire (méthyl-2-butanol-2), etc.

Ayant obtenu les monoesters phosphoniques d'alcools tertiaires simples par action d'anhydrides phosphoniques $(\text{R-PO}_2)_n$ sur ces alcools en présence de base tertiaire, nous avons tenté d'effectuer une réaction analogue avec $(\text{P}_2\text{O}_5)_n$, mais les résultats ont été peu satisfaisants [6].

CRAMER [7] a réussi à obtenir l'acide *t*-butyl-phosphorique en faisant réagir $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ avec H_3PO_4 en présence d'acétonitrile et de trichloroacétonitrile, mais ce procédé est laborieux et les rendements sont faibles.

Pour réaliser la synthèse de ces acides *t*-alcoyl-phosphoriques nous avons pensé à 2 méthodes: A) l'hydrolyse partielle des triesters phosphoriques correspondants et B) l'oxydation des monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires, faciles à préparer [1].

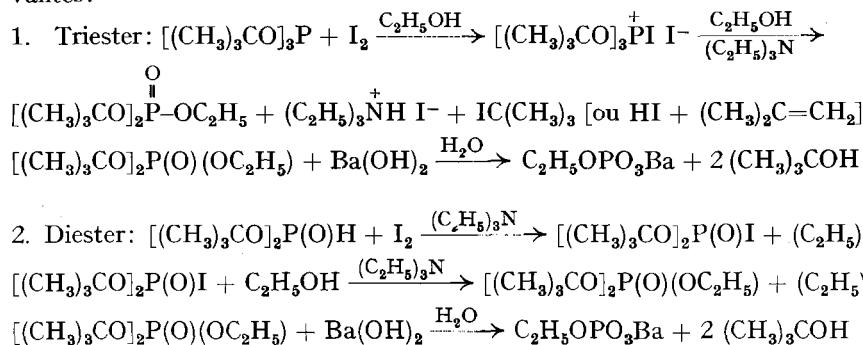
A. *Hydrolyse partielle des triesters phosphoriques d'alcools tertiaires.* La difficulté principale réside dans la préparation des triesters phosphoriques d'alcools tertiaires.

PIANFETTI & JANEY [8] ont obtenu le phosphate tri-*t*-butylique par action de POCl_3 sur l'alcool butylique tertiaire en excès, en présence de *t*-butylate de Na et sous atmosphère d'azote. Nous avons essayé de préparer ce triester en remplaçant le *t*-butylate de Na par de la triéthylamine, mais sans résultats satisfaisants.

Bien que de nombreuses méthodes d'oxydation de triesters phosphoreux $\text{P}(\text{OR})_3$ en triesters phosphoriques $\text{PO}(\text{OR})_3$ soient décrites [9], celles-ci s'appliquent avec plus ou moins de succès aux tri- et diesters d'alcools tertiaires. KUZNETSOV [10] a oxydé le tri-(cyano-2-propyl-2)-phosphite $[(\text{CH}_2)_2(\text{CN})\text{CO}]_3\text{P}$ en phosphate correspondant par l'oxygène élémentaire, alors que COX & WESTHEIMER [11] ont obtenu le tri-*t*-butyl-phosphate avec un rendement modeste en oxydant le tri-*t*-butyl-phosphite par le tétroxyde d'azote. Mais ces méthodes d'oxydation aboutissent à des rendements médiocres en raison du fait suivant: lorsqu'on fait réagir PCl_3 sur un excès d'alcool tertiaire [1], on obtient généralement des mélanges de di- et de triesters phosphoreux et non le triester pur. L'oxydation d'un diester phosphoreux (neutre) en diester phosphorique (acide), rend le milieu réactionnel (généralement alcoolique) acide, ce qui a pour effet de décomposer partiellement les fonctions ester de *t*-alcoyle présentes, par scission en acide phosphorique et alcène.

Nous avons oxydé directement par I_2 le mélange des di- et triesters phosphoreux *t*-butyliques décrit plus haut, et soumis les produits d'oxydation à une hydrolyse barytique. Nous avons pu obtenir ainsi le *t*-butyl-phosphate de Ba, quoiqu'avec un rendement modeste (10% env.).

Il est intéressant de noter que, réalisée en présence d'une base tertiaire, l'oxydation par l'iode en milieu éthanolique conduit uniquement à l'acide éthylphosphorique, probablement par un processus représenté par les équations suivantes:



a) *Préparation des polyesters phosphoreux de l'alcool butylique tertiaire.* Dans un ballon contenant 1,2 l d'éther de pétrole anhydre, 118 g (1,6 mole) d'alcool butylique tertiaire et 80,8 g (0,8 mole) de triéthylamine, on introduit petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 36,4 g (0,26 mole) de PCl_3 dans 300 ml d'éther de pétrole; on maintient la température au-dessous de -10° (bain de méthanol). Ensuite, on laisse revenir le mélange, sous agitation, à température ambiante, filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé et chasse les solvants du filtrat sous vide (trompe à eau). On obtient 48,2 g de résidu liquide, composé d'un mélange du di- et triester phosphoreux. Rdt (par rapport au P): 75%.

b) *Oxydation du mélange par I_2 sans addition de base tertiaire.* 11,2 g de ce mélange sont dissout dans 30 ml d'éthanol. On introduit petit à petit, sous agitation, une solution alcoolique d'iode. La décoloration, rapide au début, devient de plus en plus lente (il semble que seul le triester phosphoreux soit facilement oxydé). Dès qu'il n'y a plus de décoloration (à ce moment, on a ajouté env. 15 à 20% seulement de la quantité calculée de I_2 ; soit au bout de 2 à 3 h), on évapore l'alcool, met le résidu en suspension dans de l'eau de baryte, ajoute du carbonate de Ba et un excès d'hydroxyde de Ba (solide) et laisse le tout sous agitation pendant 14 h. On filtre, ajuste le pH à 8,2 avec H_3PO_4 , filtre à nouveau et précipite le *t*-butyl-phosphate de Ba par addition de 1 à 2 vol. d'alcool au filtrat. On obtient 1,1 g (14%) de produit (analyses voir tableau I).

c) *Oxydation du mélange par I_2 en présence de base tertiaire.* En effectuant la même réaction mais en présence de base tertiaire (triéthylamine) et en partant de 63,4 g du mélange, la consommation d'iode est beaucoup plus rapide et au bout de 2 à 3 h la quantité calculée de I_2 est fixée (2 I par P). Il se forme un précipité composé surtout d'iodhydrate de triéthylamine. Après la réaction, on chasse l'alcool sous vide, reprend le résidu par de l'eau de baryte, ajoute un excès d'hydroxyde de Ba et agite le tout 16 h. On filtre, évapore le filtrat à sec (pour chasser complètement la triéthylamine), reprend le résidu par H_2O , ajuste le pH à 8,2 par H_3PO_4 , filtre et précipite les monoesters phosphoriques par addition de 1 à 2 vol. d'alcool au filtrat. On obtient 25,0 g (contenant env. 50% du P mis en oeuvre) de sel barytique d'un monoester phosphorique, peu labile en milieu acide contrairement au *t*-butyl-phosphate de Ba obtenu plus haut. Nous avons vérifié qu'il s'agit là surtout de monoéthyl-phosphate de Ba.

Cette oxydation en présence de base tertiaire n'offre donc aucun intérêt pratique. En absence de base tertiaire, le rendement en *t*-alcoyl-phosphate de Ba est toujours modeste (10 à 15%).

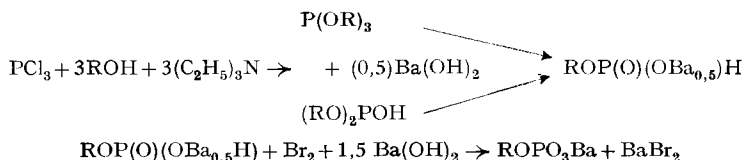
B. *Oxydation des monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires en monoesters phosphoriques correspondants.* Nous avons obtenu avec de très bons rendements les monoesters phosphoreux d'alcools tertiaires par hydrolyse partielle, en milieu faiblement alcalin, du mélange des di- et triesters phosphoreux correspondants [1]. L'oxydation

du monoester *t*-alcoyl-phosphoreux en monoester *t*-alcoyl-phosphorique se fait très facilement par le brome en milieu neutre ou légèrement alcalin. L'isolement du monoester phosphorique est fort simple, et les rendements sont élevés (80% env.).

a) *A partir d'un t-alcoylphosphite.* 0,05 mole de *t*-alcoyl-phosphite de Ba sont dissous dans 200 ml d'eau environ. On y introduit 20 à 30 g de carbonate de Ba solide afin d'éviter que le milieu puisse devenir acide pendant les opérations. On alcalinise faiblement avec de la baryte et introduit par petites portions, sous bonne agitation, 0,05 mole de brome sous forme d'eau de brome, et chaque fois un peu de baryte pulvérisée. Cette addition dure env. 2 h et pendant ce laps de temps, grâce à l'addition simultanée de baryte, le pH est maintenu entre 8 et 9 (légère coloration rose lorsqu'on ajoute de la phénolphthaléine). On filtre, ajuste le filtrat à pH 8,2 (soit par un peu d'eau de baryte, soit par un peu d'acide phosphorique dilué), filtre à nouveau (phosphates de Ba) et précipite le mono-*t*-alcoyl-phosphate de Ba par addition de 1 à 2 vol. d'alcool au filtrat (le bromure de Ba, ainsi que le monoester phosphoreux encore éventuellement présent, restent en solution). On filtre, lave le précipité à l'alcool et le sèche sous vide sur P₂O₅. Le monoester *t*-alcoyl-phosphorique (sel de Ba) est pur d'emblée; rdt: 80% env.

Les monoesters *t*-alcoyl-phosphoreux traités et les rendements obtenus figurent dans le tableau I. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II; les p. mol. ont été déterminés par titrage acidimétrique.

Lorsqu'on désire obtenir un monoester *t*-alcoyl-phosphorique, il n'est pas nécessaire d'isoler le monoester phosphoreux, car on peut oxyder directement la solution contenant ce monoester (solution résultant de l'hydrolyse barytique du mélange de di- et triester phosphoreux correspondant) et continuer l'opération comme indiqué plus haut (B, a)).



b) *A partir du mélange di- et triester phosphoreux brut.* A une suspension dans 200–300 ml d'eau d'une quantité du mélange du diester et du triester phosphoreux de l'alcool tertiaire contenant 0,1 at.-g de P, on ajoute petit à petit, sous agitation, 0,06 mole de Ba(OH)₂ (dans H₂O) en maintenant le pH de la solution entre 7 et 9 (5 h env.) (indicateur: phénolphthaléine). Ce mélange contient en solution le monoester *t*-alcoyl-phosphoreux sous forme de sel barytique. On ajoute alors 30–40 g de carbonate de Ba et oxyde la solution par 0,1 mole de Br₂ en procédant comme décrit sous a). On isole de la façon indiquée le *t*-alcoyl-phosphate dibarytique avec un rendement de l'ordre de 65–80% par rapport au mélange du di- et triester phosphoreux, et de 35 à 45% par rapport au PCl₃ de départ. Le rendement est donc identique à celui obtenu sous B, a) (voir tableau I), avec l'avantage qu'il n'est pas nécessaire d'isoler le monoester phosphoreux. Nous avons préparé de cette façon les trois esters du tableau I; les résultats des analyses de ces produits sont identiques à ceux déjà mentionnés dans le tableau II.

C. *Scission de la fonction monoester t-alcoylphosphorique à différents pH.* Nous avons étudié la vitesse de scission de la fonction monoester *t*-alcoyl-phosphorique en solution 0,1M en ester, à 100° et à 20°, et à des pH compris entre –0,3 (HCl 2N) et 14,3 (NaOH 2N). Dans ces conditions, cette scission se fait approximativement selon une cinétique du 1^{er} ordre.

Les monoesters *t*-alcoyl-phosphoriques étant très labiles en milieu acide, nous n'avons pas pu suivre la marche de la réaction, par précipitation en milieu acide de l'acide phosphorique mis en liberté (précipitation par le mélange molybdique). Ces esters étant relativement stables en milieu neutre et surtout en milieu alcalin, nous avons suivi le progrès de leur scission en précipitant par la mixture magnésienne, dans des prises, l'acide phosphorique formé, sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien.

Tableau I. Préparation de monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires par oxydation des monoesters phosphoreux correspondants

Ester phosphoreux de départ	g	Br ₂ (mole)	Durée de l'oxydation à 20° h	Monoester phosphorique isolé	Rdt %	Remarques
(CH ₃) ₃ COPO ₃ HBa _{0,5}	10	(0,05)	18	(CH ₃) ₃ COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	12,7 78	Dans ces 3 cas, on peut partir de la quantité équivalente du mélange de di- et triester phosphoreux, l'hydrolyser en monoester (sans l'isoler) et oxyder cette solution avec la quantité calculée de Br ₂ . Les rendements sont identiques, avec l'avantage qu'il n'est pas nécessaire d'isoler l'ester phosphoreux intermédiaire
(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃) ₂ COPO ₃ HBa _{0,5}	19	(0,08)	24	(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃) ₂ COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	21,0 77	
(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃)COPO ₃ HBa _{0,5}	8	(0,03)	6	(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃)COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	8,5 80	

Tableau II. Analyses des monoesters phosphoriques du tableau I

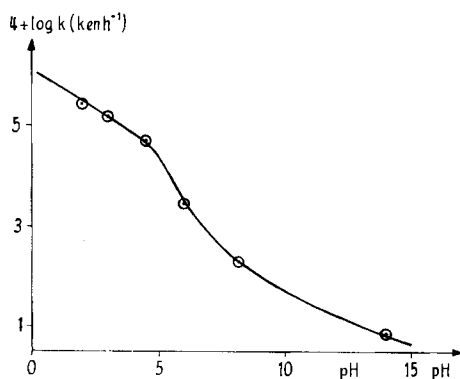
Monoester phosphorique	Formule brute	Analyses					
		P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ba _{calc.} %	Ba _{tr.} %	P. M. tr.	P. M. calc.
(CH ₃) ₃ COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	C ₄ H ₉ O ₄ PBa, 2H ₂ O	9,5	9,9	42,3	42,0	325,5	322
(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃) ₂ COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	C ₆ H ₁₁ O ₄ PBa, 2H ₂ O	9,1	8,5	40,4	39,1	339,5	339
(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₃)COPO ₃ Ba, 2H ₂ O	C ₆ H ₁₃ O ₄ PBa, 2H ₂ O	8,8	8,8	38,8	38,7	353,5	359

Tableau III. Temps de demi-scission ($t_{1/2}$ en h), en solution 0,1M, à 100° et à 20°,

Monoester	Milieu				
	HCl 2N		pH 1		
	20° $t_{1/2}$	100° $t_{1/2}$	20° $t_{1/2}$	100° $t_{1/2}$	20° $t_{1/2}$
<i>t</i> -butylphosphorique	0,16	<0,01	0,4	<0,01	12
<i>t</i> -amylphosphorique		<0,01	~0,5		
(carbamido-2-propyl-2)-phosphorique		3,5			
(carboxy-2-propyl-2)-phosphorique		4			
phosphocitrique				0,5 [4]	
(carboxy-2-hydroxy-3-propyl-2)-phosphorique					

Ce dernier est filtré, ensuite dissout dans HCl dilué, et l'acide phosphorique précipité comme phosphomolybdate d'ammonium, que nous avons titré de la façon habituelle (dissolution dans un excès connu de NaOH, adjonction d'une solution de formol neutre à la phénolphtaléine et titrage de l'excès de NaOH par HCl avec la phénolphthaléine comme indicateur).

Nous indiquons dans le tableau III les temps de demi-scission ($t_{1/2}$) des esters *t*-butyl- et *t*-amyl-phosphoriques aux différents pH étudiés. A titre de comparaison,



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

nous indiquons les $t_{1/2}$ de quelques monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires où le C porteur de la liaison monoester est lié directement à un groupement $-COOH$ ou $-CONH_2$.

de quelques monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires

Milieu						
pH 2	pH 3	pH 4,5	pH 6	pH 8,2	NaOH 1N	Remarques
100°	100°	100°	100°	100°	100°	
$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	
~0,03	~0,05	~0,11	2,5	~32	>1000	Dans NaOH 2N, à 100°, $t_{1/2} > 1000$ h
		~0,16			>1000	
		0,5			>1000	Chiffres tirés d'un précédent mémoire [2]
		0,58			>1000	Chiffres tirés d'un précédent mémoire [2]
		~0,16 [5]				La vitesse de scission est sensible- ment la même entre les pH 2,5 et 7 [5]

Il ressort de ce tableau que les monoesters phosphoriques d'alcools tertiaires simples (alcools *t*-butylique et amylique tertiaires) sont très labiles en milieu acide et stables en milieu alcalin. La courbe des constantes de vitesse en fonction du pH (voir figure) ne présente pas de points extrêmes (ni minimum à pH 1 env., ni maximum à pH 4,5 env.), contrairement à celle des monoesters phosphoriques d'alcools primaires ou secondaires. Il s'agit probablement d'une scission en alcène (méthyl-2-propène dans le cas de l'ester *t*-butyl-phosphorique) et acide phosphorique, catalysée par les protons. L'étude du mécanisme de cette scission est en cours.

Lorsque le C tertiaire porte une fonction $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$ (ou $-\text{CN}$), la fonction monoester *t*-alcoyl-phosphorique est beaucoup moins sensible à l'attaque des protons; ainsi l'acide carboxy-2-propyl-2-phosphorique est env. 1000 fois plus stable que l'acide *t*-butyl-phosphorique dans HCl 1N à 100° ($t_{1/2} = 4$ h et $< 0,01$ h respectivement) et sa courbe des constantes de vitesse de scission en fonction du pH présente les 2 points extrêmes classiques à pH env. 1 et 4,5.

Cette étude montre bien pourquoi il est nécessaire de travailler en milieu neutre ou légèrement alcalin lorsqu'on désire oxyder les monoesters *t*-alcoyl-phosphoreux en monoesters *t*-alcoyl-phosphoriques (milieu de stabilité optima pour les 2 sortes d'esters).

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

SUMMARY

Phosphoric monoesters of unsubstituted tertiary alcohols can be prepared by alkaline hydrolysis ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) of the tertiary esters, which unhappily are not obtained easily; moreover the yield is very low. These monoesters are much more conveniently

obtained by bromine oxydation in neutral or slightly alkaline medium of the corresponding *t*-alkyl phosphorous monoesters.

t-Alkyl phosphoric monoesters are split very quickly in acid solutions and are very stable in alkaline solutions. The curve of the scission velocity constants in dilute aqueous solutions in function of the pH shows no maximum (at pH 4,5) as do the curves of ordinary phosphoric monoesters; this scission must therefore proceed differently: it is probably no hydrolysis, but an β -elimination of phosphoric acid yielding on the other hand an unsaturated hydrocarbon. When a $-\text{COOH}$ (or $-\text{CONH}_2$) group is fixed on the tertiary C, these monoesters become much more resistant toward protonic attack; they undergo normal hydrolysis and present a curve of the velocity constants of scission in function of the pH which is similar to the curves of ordinary monoalkyl phosphoric acids.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LIII^e Communication: *Helv.* 47, 1653 (1964).
- [2] E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 2277 (1959).
- [3] E. CHERBULIEZ, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 1143 (1960).
- [4] J. MEYER, R. J. BOLEN & I. J. STAKELUM, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2094 (1959).
- [5] F. WOLD & C. E. BALLOU, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2368 (1959).
- [6] E. CHERBULIEZ, B. BAEHLER, A. YARZI & J. RABINOWITZ, *Gazz. chim. ital.* 93, 146 (1963).
- [7] F. CRAMER & W. RITTERSDORF, *Angew. Chem.* 73, 344 (1961).
- [8] J. PIANFETTI & P. L. JANEY, brevet U.S.A. 3,020,303 (1962).
- [9] V. p.ex.: A. J. BURN & J. J. CADOGAN, *J. chem. Soc.* 1963, 5788.
- [10] E. V. KUZNETSOV & R. K. VALETDINOV, *Trudy Kazan Khim. Technol. Inst. Im. S. M. Kirova* 21, 167 (1956); *Chem. Abstr.* 51, 11985g (1957).
- [11] J. R. COX, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5441 (1958).

181. Etude de structures peptidiques à l'aide de phénylisothiocyanate VII [1]¹⁾

Sur la réaction de quelques acides aminés et de quelques thiols
avec le phénylisothiocyanate

par Emile Cherbuliez, J. Marszalek et J. Rabinowitz

(25 V 64)

Dans notre précédent mémoire [1], nous avons décrit des méthodes de séparation des phénylthiohydantoïnes (PTH) de divers acides aminés, notamment par chromatographie sur couche mince de silice ou d'alumine. Nous avons également déjà indiqué

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1672.