

## 116. Recherches sur la formation et la transformation des esters LX [1] Sur la réaction des isothiocyanates avec des amino-alcools soit libres soit estérifiés avec des acides du phosphore

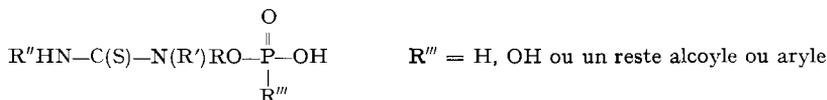
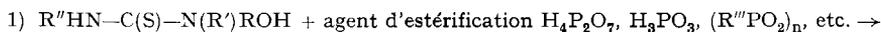
par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, H. Jindra, G. Weber, G. Wyss**  
et **J. Rabinowitz**

(15 V 65)

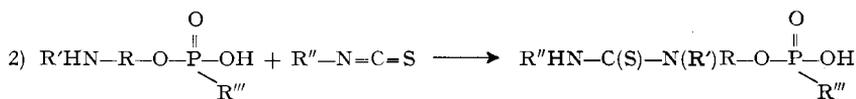
En vue d'obtenir des thio-urées  $\text{HRN}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}'\text{R}''$  solubles dans l'eau, nous avons pensé introduire dans le reste R un groupement hydrophile; à cet effet, nous y avons fixé une fonction monoester d'un acide polyvalent tel que l'acide phosphorique  $\text{H}-\text{OPO}_3\text{H}_2$ , phosphoreux  $\text{H}-\text{OPO}_2\text{H}_2$  ou phosphonique  $\text{H}-\text{OP}(\text{R}''')\text{O}_2\text{H}$ , ces thio-urées pouvant être transformées en sels de métaux alcalins ou autres selon le degré de solubilité voulu.

A notre connaissance, on n'a pas encore décrit des thio-urées de ce type, où R porte un groupement  $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{OPO}_2\text{H}_2$ ,  $-\text{OP}(\text{R}''')\text{O}_2\text{H}$  avec R' et R'' représentant des atomes de H ou bien des restes aliphatiques, aromatiques ou araliphatiques.

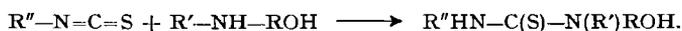
Pour les préparer, deux voies nous ont paru intéressantes: ou bien estérifier les thio-urées hydroxylées correspondantes, par les agents d'acylation usuels selon 1):



ou bien traiter par les isothiocyanates selon 2), dans des conditions appropriées, les monoesters d'amino-alcools avec des acides du P:



Pour réaliser la synthèse selon la première voie, nous avons préparé quelques thio-urées hydroxylées, dont quelques unes nouvelles (voir tableau I), en traitant des amino-alcools à fonction amino primaire ou secondaire par l'isothiocyanate de phényle ou par d'autres isothiocyanates selon:



Si l'estérification de ces thio-urées par les agents de phosphorylation et phosphonylation usuels semble se faire plus ou moins bien, l'isolement des esters est toutefois très laborieux et nous n'avons pas réussi à obtenir des produits purs par ce procédé.

Par contre, la réaction selon la seconde voie, soit entre isothiocyanate et monoester aminoalcoyl-phosphorique, aminoalcoyl-phosphonique ou aminoalcoyl-phosphoreux, se fait très bien et conduit, avec de bons rendements, à des produits purs (voir tableaux III et V). On la réalise en milieu alcalin, sans précautions spéciales avec les monoesters phosphoriques et phosphoniques qui sont très stables en milieu alcalin, alors qu'il faut maintenir le pH à 8-9 lors de la réaction avec les monoesters phosphoreux, labiles en milieu alcalin. On travaille avec un éq. d'alcali (au total) dans le cas des monoesters phosphoniques et phosphoreux (on introduit la base par petites portions dans le cas des esters phosphoreux), et avec 2 éq. dans le cas de monoesters phosphoriques. A la fin de la réaction, la solution doit être neutre (dans le cas des dérivés phosphoriques, neutre à la phénolphtaléine, c'est-à-dire pH final  $\sim 8,2$ ).

Les monoesters d'acides du P avec les amino-alcools mis en œuvre ici, ont été décrits dans de précédents mémoires [2], sauf deux monoesters phosphoriques que nous avons obtenus en traitant les amino-alcools par l'acide polyphosphorique à 160-180°, sous vide (v. partie exp.).

Les isothiocyanates utilisés ont été préparés comme décrit dans un précédent mémoire [3], ou obtenus dans le commerce.

Cette seconde voie permet aussi d'obtenir des thio-urées possédant un groupement  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , lorsqu'on fait réagir un isothiocyanate avec un acide aminoalcoyl-sulfurique. Toutefois, la thiocarbamylation de la fonction amino s'accompagne dans certains cas d'une alcoylation intramoléculaire (réaction du type  $S_N\dot{i}$ ). Nous examinerons cette réaction dans un prochain mémoire.

### Partie expérimentale

I. Réaction entre amino-alcools et phénylisothiocyanate. - 1) Phénylthio-urées hydroxylées. 0,1 mole d' amino-alcool à fonction amino primaire ou secondaire et 0,1 mole de phénylisothiocyanate sont mélangés soigneusement à 0°. On laisse revenir le contenu du ballon à la température ambiante et abandonne le tout 4 à 48 h. On dissout alors le mélange dans de l'acétone et précipite la phénylthio-urée hydroxylée par addition d'hexane ou d'éther. On obtient d'emblée des produits purs, avec des rendements de 80 à 94%. On peut également faire cette réaction en présence d'un solvant tel que l'éther (ou l'alcool). On dissout l' amino-alcool dans de l'éther anhydre, ajoute lentement le phénylisothiocyanate en solution dans de l'éther anhydre et chauffe ensuite le tout quelques h à reflux. La thio-urée précipite directement à l'état pur.

Les conditions de travail, les thio-urées hydroxylées obtenues, ainsi que les rendements figurent dans le tableau I. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

2) Dérivé O-thiocarbamique  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{NHC}_6\text{H}_5$ . Lorsqu'on traite les amino-alcools par un excès de phénylisothiocyanate dans des conditions plus énergiques afin de thiocarbamiler la fonction  $-\text{OH}$  également, on obtient généralement un mélange de composés duquel nous n'avons pas réussi à isoler de produit pur dans le cas d' amino-alcools à fonction amino primaire et secondaire. Par contre, avec un amino-alcool à fonction amino tertiaire, la diméthylcolamine, nous avons pu isoler son O-phénylthiocarbamate pur comme suit:

On mélange soigneusement 8,9 g (0,1 mole) de diméthylcolamine avec 14,9 g (0,11 mole) de phénylisothiocyanate et chauffe le tout 8 h à 65°, à l'abri de l'humidité. Pour éliminer la diméthylcolamine qui n'aurait pas réagi, on chauffe encore 30 min. à 60° sous vide (20 Torr) dans un évaporateur rotatif. On acidule alors le résidu par HCl 2N et dilue avec de l'eau à 300 ml. On filtre (le précipité de 2,8 g est formé principalement de diphénylthio-urée), décolore le filtrat au noir animal, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. On dissout le résidu pâteux dans 30 ml de  $\text{CHCl}_3$  à chaud et ajoute 250 ml d'acétate d'éthyle. Il se forme une huile qui se solidifie par frottement avec une baguette de verre. Le précipité est filtré, séché, pulvérisé et remis en suspension dans 150 ml d'acétate d'éthyle.

Tableau I. Préparation de quelques thio-urées par réaction d'aminoolcools avec la quantité équimoléculaire de phénylthiocyanate

Aminoalcoo	g (mole)	Tempéra- ture de la réaction °C	Durée de la réaction h	Produit obtenu	F. °C	Rendement g %	Solvant de crystallisation
$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1,17 (0,01)	25	20	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5) \end{matrix}$	87-88	2,0 80	Acétone-éther de pétrole
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	6,82 (0,05)	25	18	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$	110-110,5	12,0 88	Acétone-hexane
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}$	11,8 (0,13)	24	4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	118-119	21,0 94	Acétone-hexane
$\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$	10,5 (0,10)	30	12	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$	120-120,5	23,5 92	Si nécessaire, dans acétone-hexane
$\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$	11,9 (0,10)	à reflux dans éther	10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{OH})_2$	121-121,5	20,6 76	Si nécessaire, dans acétone-hexane
$\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	5,25 (0,05)	25	48	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	99,5-100	11,4 92	Acétone-hexane

Tableau II. Analyses des produits du tableau I

Thio-urée hydroxylée	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$	Formule brute	P. M.	Analyses	Ntr. %	Sealc. %	Str. %
-R	-R'						
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$	$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{ON}_2\text{S}$	252	11,1	11,2	12,7	12,7
$-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$	272	10,3	10,4	11,8	11,9
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	-H	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$	224	12,4	12,5	14,3	14,5
$-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$	-H	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	240	11,7	11,8	13,3	13,0
$-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{OH})_2$	-H	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	254	11,0	11,1	12,5	12,7
$-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	240	11,7	11,5	13,3	13,7

Cette suspension est chauffée 20 min à reflux. Après refroidissement, on filtre et sèche le précipité sous vide. On obtient 18,3 g de produit, contaminé encore par un peu de chlorhydrate de diméthylcolamine. Pour purifier ce produit, on le dissout dans 50 ml d'eau et libère la base par NaOH 2N. Il se sépare une huile qu'on lave avec 5×100 ml d'eau et qu'on reprend ensuite dans HCl 2N. La solution acide est évaporée sous vide (trompe à eau) à 50°. On reprend le résidu par 30 ml d'alcool absolu bouillant et laisse cristalliser par refroidissement. On obtient ainsi un premier jet de 9,9 g de chlorhydrate de phénylthiocarbamate de diméthylamino-2-éthyle, que l'on filtre et sèche sous vide. Par concentration du filtrat, on obtient un deuxième jet de 1,9 g, soit au total 11,8 g (46%) de produit, F. 138°.

$C_{11}H_{16}ON_2S, HCl$	Calc. C 50,7	H 6,57	N 10,7	S 12,3	Cl 13,6%
(260,5)	Tr. ,, 50,8	,, 6,55	,, 10,9	,, 11,8	,, 13,6%

II. *Acides aminoalcoyl-phosphoriques.* – 1) *Acide benzylamino-2-éthyl-1-phosphorique*  $C_6H_5CH_2-NH-CH_2CH_2-OPO_3H_2$ . Dans un ballon contenant 8,8 g d'acide polyphosphorique (degré de condensation: 2,3; 0,1 at.-g de P) on introduit petit à petit et sous bonne agitation 15,1 g (0,1 mole) de benzylamino-2-éthanol. On refroidit pendant toute la durée de la neutralisation; celle-ci terminée, on porte graduellement le contenu du ballon à 180°, fait progressivement le vide (trompe à eau) et maintient à cette température et sous ce vide pendant 15 h. Après refroidissement, on dissout la masse dans 400 ml d'eau chaude, décolore cette solution éventuellement au noir animal, filtre au besoin et précipite le monoester phosphorique par addition de 1 vol. d'acétone. On filtre, lave le précipité à l'acétone et le sèche sous vide sur  $P_2O_5$ . On obtient 15,6 g (68%) d'acide benzylamino-2-éthyl-1-phosphorique pur, F. 250–252°.

$C_9H_{14}O_4NP$	Calc. C 46,8	H 6,14	N 6,1	P 13,4%	P.M. 231
	Tr. ,, 46,9	,, 6,25	,, 6,1	,, 12,8%	,, 233 (titrage)

2) *Acide t-butylamino-2-éthyl-1-phosphorique*  $(H_3C)_3C-NH-CH_2CH_2OPO_3H_2$ . En partant de 8,8 g d'acide polyphosphorique (contenant 0,1 at.-g de P) et de 11,7 g (0,1 mole) de t-butylamino-2-éthanol-1 et en procédant comme ci-dessus (le mélange réactionnel est déjà soluble dans l'eau froide), on obtient 10,5 g (53%) d'acide t-butylamino-2-éthyl-1-phosphorique pur, F. 240–241°.

$C_6H_{16}O_4NP$	Calc. C 36,6	H 8,18	N 7,1	P 15,7%	P.M. 197
	Tr. ,, 36,5	,, 8,07	,, 7,0	,, 15,8%	,, 199 (titrage)

III. *Réaction entre isothiocyanates et monoesters d'amino-alcools avec des acides du phosphore.* – 1) *Dérivés d'acides aminoalcoylphosphoriques.* – a) On dissout 0,02 mole d'acide colaminephosphorique  $H_2NCH_2CH_2OPO_3H_2$  dans env. 30 ml de NaOH 1N et 10 à 20 ml d'éthanol, de méthanol ou de dioxanne selon l'isothiocyanate mis en œuvre (v. tableau III). On plonge le ballon dans un bain à 40° et introduit petit à petit sous bonne agitation 0,022 à 0,025 mole d'isothiocyanate (excès de 10 à 25%) en solution dans 10 à 20 ml d'éthanol, de méthanol ou de dioxanne, tout en maintenant le pH à 9–10 env. en ajoutant graduellement NaOH 1N jusqu'à concurrence de 40 ml au total (y compris les 30 ml précédents, soit la quantité de NaOH nécessaire pour neutraliser les deux fonctions acides du monoester phosphorique). On peut également ajouter la quantité totale de NaOH dès le début. La réaction est terminée au bout de 3 à 20 h. On vérifie le progrès de la réaction, c'est-à-dire la thiocarbamylation complète du groupe  $-NH_2$ , par un titrage au formol (à la fin de la réaction, une prise de la solution amenée au virage de la phénolphthaléine ne subit pas d'abaissement de pH lorsqu'on ajoute du formol neutralisé). Lorsque la réaction est achevée, le pH de la solution doit être voisin de 8, soit celui d'une solution contenant le sel disodique d'un monoester phosphorique. La solution, filtrée le cas échéant, est évaporée à sec sous vide, puis on procède selon une des modalités suivantes:  $\alpha$ ) Si le produit est facilement soluble dans le méthanol, on précipite le dérivé N-thiocarbamique par addition de 1 à 2 vol. d'éther; sinon  $\beta$ ), on évapore la solution méthanolique à sec sous vide et chauffe le résidu à reflux dans de l'éther anhydre afin d'éliminer l'isothiocyanate éventuellement retenu, ce qui laisse également déposer un précipité du sel disodique pur. On filtre et sèche le précipité sous vide à 60–80°. On obtient ainsi les N-(aryl-(aralcoyl)-thiocarbamyl)-colaminephosphates disodiques (thio-urées) avec des rendements de 50 à 95%.

Les conditions de travail, les isothiocyanates mis en œuvre, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau III. Les résultats analytiques sont résumés dans le tableau IV.

Tableau III. *N-Aryl(aralcoyl)thiocarbamyl-colaminéphosphates de Na RNH-C(S)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> obtenus par addition d'isothiocyanates à l'acide colaminéphosphorique en milieu alcalin (2 moles de NaOH par mole de H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>)*

H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub>	g	(mole)	R-	g (mole)	ml	Milieu	Durée de la réaction à 40° h	Produit obtenu RNH-C(S)-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub>	g	rdt %	mode d'isolement (voir p. 1072)
	28,2	(0,2)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	33,8 (0,25)	400	eau + dioxanne	4,5		52,9	83	β
	2,8	(0,02)	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3,5 (0,023)	40	eau + dioxanne	3,5		6,3	93	β
	2,8	(0,02)	<i>m</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	4,6 (0,023)	40	eau + dioxanne	3,5		6,5	85	β
	4,2	(0,03)	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	6,4 (0,03)	60	eau + dioxanne	3,5		9,8	82	β
	0,7	(0,005)	<i>p</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	0,99 (0,0055)	10	eau + dioxanne	0,4		1,2	66	α
	1,4	(0,01)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	1,87 (0,012)	20	eau + méthanol	4,5		3,2	66	α
	0,7	(0,005)	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	0,84 (0,005)	10	eau + éthanol	5		1,2	69	β
	1,7	(0,012)	<i>m</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	2,8 (0,013)	24	eau + dioxanne	20		2,7	56	β
	0,7	(0,005)	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	1,14 (0,005)	10	eau + éthanol	5		1,4	68	β

Tableau IV. *Analyses des produits du tableau III*

R-NH-C(S)-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub>	Formule brute										Analyses											
	R-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<i>m</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<i>p</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<i>m</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	Ncalc. %	Ntr. %	Halcalc. %	Haltr. %	Scalc. %	Str. %	Pcalc. %	Ptr. %	N <sub>a</sub> calc. %	N <sub>a</sub> tr. %	P.M. calc.	P.M. tr.
		8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	10,0	9,8	9,7	10,1	320	320					320	320
		8,3	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,3	9,5	9,6	9,2	9,2	330	330					338	330
		7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	8,3	8,3	8,0	7,9	376	376					388	376
		7,0	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	8,0	8,4	7,8	7,7	393	393					399	393
		11,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	8,8	8,7	8,5	8,6	366	366					365	366
		8,4	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	9,6	9,8	9,3	9,1	329	329					13,8	13,8
		8,0	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	9,1	9,2	8,8	8,9	349	349					13,1	13,9
		7,0	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	8,0	7,2	7,7	7,5	402	402					7,5	7,5
		6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	7,8	7,7	7,5	7,2	409	409					11,1	10,9

La réaction avec le *p*-nitrophénylisothiocyanate est, comme attendu [4], beaucoup plus rapide qu'avec les autres isothiocyanates utilisés.

b) En faisant réagir 4,62 g (0,02 mole) d'acide benzylamino-2-éthyl-phosphorique, en présence de 40 ml de NaOH 1N et de 10 ml de dioxanne, avec 3,38 g (0,025 mole) de phénylisothiocyanate pendant 2,5 h à 40°, on obtient (après évaporation sous vide du mélange réactionnel, dissolution dans H<sub>2</sub>O du résidu, filtration, évaporation sous vide du filtrat et traitement du résidu par l'éther à reflux) un précipité de N-phénylthiocarbamyl-N-benzylcolaminephosphate disodique, que l'on filtre, lave à l'éther et sèche sous vide à 40–50°. Rendement: 4,96 g (67,5%).

$C_{16}H_{17}O_4N_2SPNa_2$	Calc. N 6,8	S 7,8	P 7,6%	P.M. 410
	Tr. „ 6,4	„ 7,9	„ 7,3%	„ 406 (titrage)

2) *Dérivés d'acides aminoalcoyl-benzène-phosphoniques*. Nous avons déjà décrit la préparation des monoesters colamine-benzène-phosphonique et N-méthylcolamine-benzène-phosphonique, isolés sous forme de sels calciques [2]. Nous avons transformé le N-méthylcolamine-benzène-phosphonate de Ca en sel sodique correspondant, en le dissolvant dans H<sub>2</sub>O, en ajoutant une solution aqueuse contenant la quantité calculée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en filtrant le carbonate de Ca précipité et en évaporant le filtrat à sec sous vide. Le résidu, traité par de l'acétone ou de l'éther donne un précipité de N-méthylcolamine-benzène-phosphonate de Na pur.

Dans un ballon à 3 cols, muni d'une ampoule à robinet, d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 0,02 mole d'aminolcoyl-benzène-phosphonate de Ca ou de Na, ajoute 10 ml d'eau et 50 ml d'alcool, ou bien on met en suspension le sel dans 150 à 200 ml d'alcool. On introduit alors petit à petit, et sous bonne agitation, 0,02 mole d'isothiocyanate en solution dans 10 à 20 ml d'alcool, et chauffe le tout, en maintenant l'agitation, 15 à 48 h à 30°. Au bout de ce temps, la solution devient neutre (thiocarbamylation de la fonction amino primaire ou secondaire); s'il se forme un précipité volumineux (dans le cas où l'on travaille dans l'alcool seulement), on ajoute 20 ml d'eau pour le dissoudre, filtre s'il y a lieu et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, traité par de l'éther anhydre, laisse déposer un précipité de N-arylthiocarbamyl-aminoalcoyl-benzène-phosphonate de Ca ou de Na, que l'on filtre et sèche sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Si ce précipité retient encore un peu d'isothiocyanate qui n'aurait pas réagi, on le met en suspension dans du benzène, filtre et sèche le précipité sous vide. On obtient les thio-urées à fonction monoester benzène-phosphonique avec un rendement de 80 à 98%.

Les conditions de thiocarbamylation, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau V, et les résultats analytiques, dans le tableau VI.

3) *Dérivés de l'acide colaminephosphoreux H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>*. Dans un ballon à 3 cols, muni d'un agitateur, d'une électrode de verre et d'une burette automatique, toutes deux reliées à un pH-mètre pouvant fonctionner comme pH-stat (Combitrateur 3D de la maison МЕТРОНМ), on introduit 2,5 g (0,02 mole) d'acide colaminephosphoreux, 40 ml d'eau et 60 ml d'alcool. On amène le pH à 8, ajoute 0,022 à 0,025 mole d'isothiocyanate (*m*-trifluorométhyl-phénylisothiocyanate et phénylisothiocyanate resp.) et maintient à ce pH à température ordinaire (à 40° dans le cas du phénylisothiocyanate) jusqu'à disparition de la fonction amino. Ceci se produit au bout de 2 (à 40°) à 8 h (à 20°) et la consommation de NaOH 1N est d'env. 20 ml à ce moment (1 éq. de NaOH par mole d'acide colaminephosphoreux). On débranche alors le pH-stat, puis chasse sous vide l'alcool du mélange réactionnel, extrait la solution aqueuse par 2 fois 25 ml d'éther (pour éliminer l'excès d'isothiocyanate) et évapore la solution aqueuse à sec sous vide. Le résidu est repris par un mélange de méthanol et d'éthanol (10 et 50 ml resp.), on filtre s'il y a lieu (phosphite de Na) et évapore le filtrat à sec sous vide, ce qui fournit le N-arylthiocarbamyl-colaminephosphite de Na pur, que l'on sèche sous vide.

On obtient ainsi 3,0 g (43%) de N-(*m*-trifluorométhylphénylthiocarbamyl)-colaminephosphite de Na *m*-F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-C(S)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OPO<sub>2</sub>HNa

$C_{10}H_{11}O_3N_2F_3SPNa$	Calc. N 8,0	F 16,3	S 9,2	P 8,9%
(350)	Tr. „ 7,8	„ 17,2	„ 9,9	„ 8,7%

et 4,3 g (75%) de N-phénylthiocarbamyl-colaminephosphite de Na, resp.

$C_9H_{12}O_3N_2SPNa$	Calc. C 38,3	H 4,2	N 9,9	P 11,0	S 11,4%
(282)	Tr. „ 38,3	„ 4,1	„ 9,8	„ 10,6	„ 11,6%

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail.

Tableau V. *N*-Arylthiocarbamyl-aminoalcoyl-benzènephosphonates de Ca ou de Na obtenus par addition d'isothiocyanates aux aminoalcoyl-benzènephosphonates de Ca ou de Na correspondants

Monoester phosphonique	Isothiocyanate R-N=C=S		Milieu	Durée de la réaction à 30°		Produit obtenu R-NH-C(S)-NR-	R	R'	M	g	rdt %
	g (mole)	g (mole)		h	h						
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(OCa <sub>0,5</sub> )	5,5 (0,025)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4 (0,025)	eau + alcool	12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	Ca <sub>0,5</sub>	7,6	85	
H <sub>3</sub> C-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(OCa <sub>0,5</sub> )	4,7 (0,02)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	3,0 (0,022)	eau + alcool	15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	Ca <sub>0,5</sub>	7,6	98	
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(OCa <sub>0,5</sub> )	4,4 (0,02)	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	4,7 (0,022)	eau + alcool	16	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	Ca <sub>0,5</sub>	5,9	69	
H <sub>3</sub> C-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(OCa <sub>0,5</sub> )	2,3 (0,01)	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2,4 (0,011)	alcool	48	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	Ca <sub>0,5</sub>	3,6	81	
H <sub>3</sub> C-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(ONa)	2,3 (0,01)	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2,4 (0,011)	alcool	72	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	Na	4,0	89	

Tableau VI. Analyses des produits du tableau V

R-NH-C(S)-NR'-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OP(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(OM)	Formule brute		P. M.		Analyses									
	R	R'	M		N <sub>calc.</sub> %	N <sub>tr.</sub> %	Hal <sub>calc.</sub> %	Hal <sub>tr.</sub> %	S <sub>calc.</sub> %	S <sub>tr.</sub> %	P <sub>calc.</sub> %	P <sub>tr.</sub> %	Ca <sub>calc.</sub> %	Ca <sub>tr.</sub> %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		Ca <sub>0,5</sub>		7,9	7,9			9,0	9,1	8,7	8,6	5,6	5,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>		Ca <sub>0,5</sub>		7,6	7,8			8,7	8,7	8,4	8,4	5,4	5,2
<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H		Ca <sub>0,5</sub>		6,5	6,4	18,4	18,2	7,4	7,4	7,1	6,8	4,6	4,5
<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>		Ca <sub>0,5</sub>		6,3	6,2	17,8	18,0	7,1	7,5	6,9	7,0	4,5	4,3
<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	Na			6,2	5,9	17,7	17,5	7,1	7,0	6,9	6,8		

## SUMMARY

Aminoalkyl phosphoric monoesters with a primary or secondary amino group react with isothiocyanates in the presence of an alkali (2 moles of NaOH for 1 mole of the monoester and 1 mole of the isothiocyanate) to yield almost quantitatively the corresponding sodium N-(aryl(alkyl)-thiocarbamyl)-aminoalkyl phosphates; these thioureas are relatively soluble in water and generally also in methanol or ethanol.

Calcium or sodium aminoalkyl benzenephosphonates with a primary or secondary amino group, reacted with isothiocyanates in alcohol (or water + alcohol), yield almost quantitatively the corresponding water soluble calcium or sodium N-aryl-thiocarbamyl-aminoalkyl benzenephosphonates.

Colamine phosphorous monoester reacted at pH 8 (maintained by automatic addition of NaOH 1N) with isothiocyanates provides in good yield the corresponding sodium N-arylthiocarbamyl-colamine phosphites. The pH 8 has to be maintained during the reaction, because the isothiocyanates do not react, or react too slowly, at a lower pH and because colamine phosphorous monoester is split in a stronger alkaline medium.

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

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LIX<sup>e</sup> Communication: *Helv.* 48, 830 (1965).  
[2] E. CHERBULIEZ, J. RABINOWITZ *et al.*, *Helv.* 41, 1168 (1958); 46, 2990 et 2996 (1963).  
[3] E. CHERBULIEZ, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 48, 1031 (1965).  
[4] C. N. R. RAO & R. VENKATARAGHAVAN, *Tetrahedron* 18, 531 (1962).

### 117. Recherches expérimentales sur l'ozonation des fumarate, maléate et cinnamate d'éthyle, suivie par spectrographie d'absorption IR.

#### II. [1] Confrontation de la scission spontanée des ozonides des fumarate et maléate d'éthyle avec celle de l'ozonide de cinnamate d'éthyle

par E. Briner †, G.-P. Rossetti et S. Fliszàr

(15 V 65)

La scission spontanée d'un ozonide en un aldéhyde et en un acide, qui est un processus relativement lent [2], doit conduire, dans le cas d'esters oléfiniques à structure symétrique, à une seule paire aldéhyde + acide; c'est ainsi que dans le cas des ozonides de fumarate et de maléate d'éthyle, il ne peut se produire que le glyoxylate et l'oxalate acide d'éthyle.

Par contre, pour l'ozonide du cinnamate d'éthyle – ester oléfinique «dissymétrique» – s'offrent deux possibilités de scission, avec production soit d'aldéhyde benzoïque et d'oxalate acide d'éthyle, soit d'acide benzoïque et de glyoxylate d'éthyle.

Pour vérifier dans quelle mesure ces différentes possibilités de scission sont réalisées, nous avons examiné à intervalles déterminés les spectres d'absorption IR. de solutions 0,1M des esters mentionnés, dans CCl<sub>4</sub>, ozonées à environ 100% par la