

Thermostat auf 130,5° eingestellt und die RG des 3-*exo*-Chlorids **1a** gemessen. Zu diesem Zweck musste die durch die Reaktion von **2a** hervorgerufene Leitfähigkeit durch einen Widerstand kompensiert werden.

## SUMMARY

The rates of solvolysis of *exo* and *endo* 3-chloro bicyclo[3.2.1]octane **1a** and **2a** have been measured in 80 vol.% aqueous ethanol. The axial *endo* chloride reacts 263 times as fast as the equatorial *exo* epimer. This remarkably large rate difference is ascribed to sterically accelerated ionisation of the axial *endo* epimer due to the ethano bridge.

Institut für organische Chemie  
Universität Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. T. BOTTINI, C. A. GROB, E. SCHUMACHER & J. ZERGENYI, *Helv.* **49**, 2516 (1966).
- [2] W. R. MOORE, W. R. MOSER & J. E. LA PRADA, *J. org. Chemistry* **28**, 2200 (1963); C. W. JEFFORD, *Proc. chem. Soc.* **1963**, 64.
- [3] W. KRAUS, *Chem. Ber.* **97**, 2719 (1964).
- [4] J. CASON & J. S. CORREIA, *J. org. Chemistry* **26**, 3645 (1961).
- [5] R. D'ARCY, C. A. GROB, T. KAFFENBERGER & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* **49**, 185 (1966).
- [6] C. W. JEFFORD, J. GUNSHER & B. WAEGELL, *Tetrahedron Letters* **1965**, 3405.
- [7] S. WINSTEIN & N. J. HOLNESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5562 (1955).
- [8] C. A. GROB, W. SCHWARZ & H. P. FISCHER, *Helv.* **47**, 1385 (1964).
- [9] A. GAGNEUX & C. A. GROB, *Helv.* **42**, 1753 (1959).
- [10] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, *Helv.* **46**, 1190 (1963).

### 304. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXI

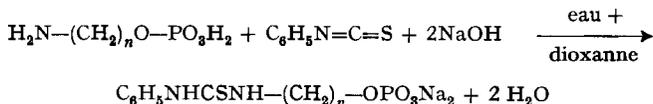
#### Sur la préparation des acides $\omega$ -(phénylthiocarbamylamino)-alcoylphosphoriques et sur leur scission à divers pH

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, O. Espejo, E. Frankenfeld et J. Rabinowitz

(8 X 66)

La très grande labilité des acides [N-aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamylamino]-2-éthylphosphoriques dans l'eau en milieu nettement acide (acide libre ou sel en solution dans HCl 1N)[1], nous a incités à étudier les vitesses de scission d'un représentant de ce type, soit l'acide N-(phénylthiocarbamyl)-amino-2-éthylphosphorique en solution 0,1M en ester, à 100° et à divers pH.

En outre, nous avons voulu examiner l'influence de la longueur de la chaîne carbonée séparant la fonction phénylthiocarbamylamino de la fonction monoester phosphorique sur la vitesse de scission de cette dernière fonction. A cet effet, nous avons préparé les  $\omega$ -phénylthiocarbamylamino-alcoylphosphates de sodium  $C_6H_5NH-CS-NH-(CH_2)_n-OPO_3Na_2$ , avec  $n = 2$  à 6 (le dérivé avec  $n = 2$  étant déjà décrit [2], toujours par réaction entre isothiocyanate de phényle et acide  $\omega$ -amino-alcoylphosphorique en présence de 2 éq. de NaOH:



En ce qui concerne les dérivés avec  $n = 2$ , nous avons aussi étudié 2 composés à chaîne ramifiée que nous avons déjà préparés [1], les phénylthiocarbamylamino-1-propyl-2-phosphate et éthylthiocarbamylamino-1-propyl-2-phosphate disodiques.

D'une façon générale, les monoesters phosphoriques d'alcools primaires ou secondaires simples sont stables en milieu alcalin et scindables en milieu acide. Ils présentent un maximum d'hydrolysabilité au pH de neutralisation de la première fonction acide (env. pH 4,5): forme mono-ionisée  $\text{R-OP(O)(OH)O}^-$ , et un minimum à pH 0,5–1 env.: forme non ionisée  $\text{R-OP(O)(OH)(OH)}$ . Au-dessus du pH 4,5, la vitesse de scission décroît pour devenir négligeable au pH de neutralisation de la deuxième fonction acide (pH 8 à 9 env.): forme di-ionisée  $\text{R-OP(O)(O}^-\text{)(O}^-\text{)}$ , alors qu'en milieu très acide (pH < 0,5), la vitesse de scission augmente: acide conjugué. La courbe des constantes de vitesse de scission en fonction du pH présente donc un minimum à pH 0,5–1 env. et un maximum à pH 4,5 env. La scission de la forme mono-ionisée (pH 4,5 env.) implique essentiellement une rupture de la liaison P–O, alors que celle de la forme non ionisée ou de son acide conjugué est mixte: rupture P–O et C–O [3]. Ceci vaut pour l'acide éthylphosphorique  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OPO}_3\text{H}_2$ . Si on substitue un H en  $\beta$  du reste alcoyle de cet acide par le groupement amino:  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$ , on constate que la courbe des constantes de vitesse de scission du groupe monoester en fonction du pH, dans des conditions identiques, garde la même allure. Une acylation ou tosylation de la fonction amino ne modifie pas l'allure de la courbe (en milieu alcalin ou acide, la fonction amide est scindée de son côté) [4]. Par contre, si on thio-

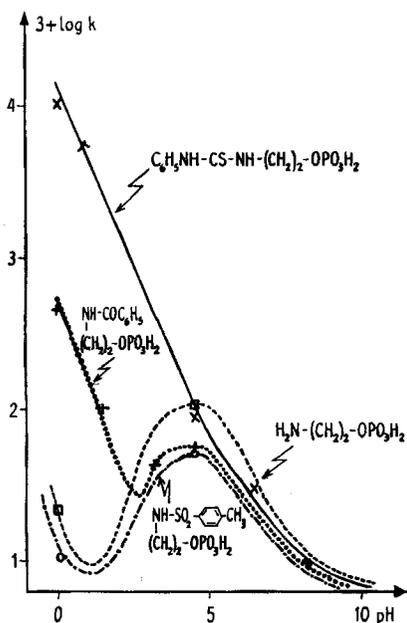


Fig. 1. Constantes des vitesses de scission du groupe ester phosphorique en fonction du pH (100°, solution aqueuse 0,1M en ester)



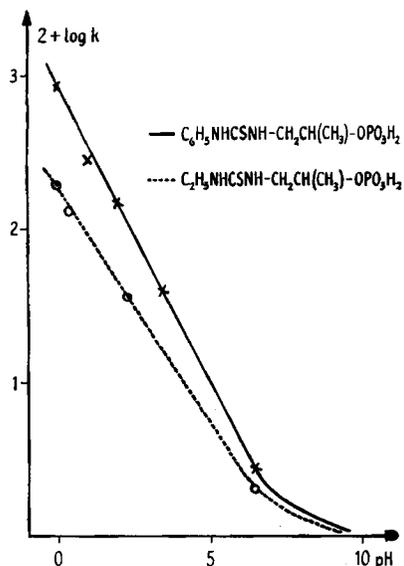


Fig. 2. Constantes des vitesses de scission du groupe ester phosphorique en fonction du pH (100°, solution aqueuse 0,1 M en ester)

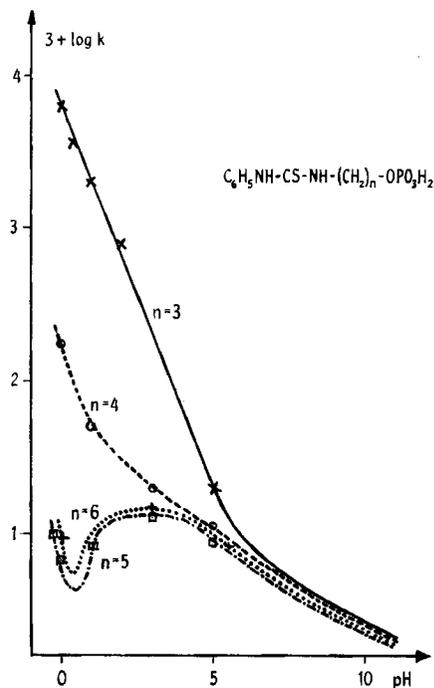
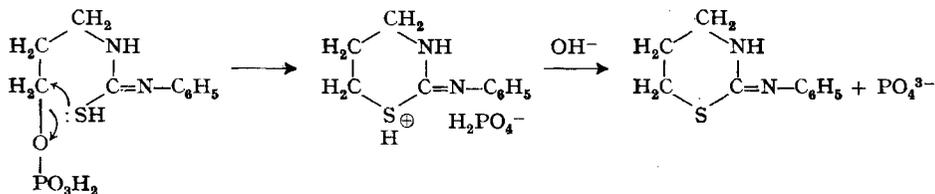


Fig. 3. Constantes des vitesses de scission du groupe ester phosphorique en fonction du pH (100°, solution aqueuse 0,1 M pour les dérivés avec  $n = 3, 4$  et 5, et 0,05 M pour  $n = 6$ )

La structure des composés thiaziniques de ce type: double liaison C=N endo- ou exo-cyclique, dépend du reste fixé sur l'azote non cyclique et sera discutée dans un prochain mémoire.



Le dérivé phénylthiocarbamique avec  $n = 4$  est encore 30 fois plus labile en milieu HCl 1 N que le dérivé non thiocarbamylé, c'est-à-dire l'acide amino-4-butyl-1-phosphorique. Nous interprétons le fait que vers la fin les valeurs de  $k$  calculées deviennent plus petites, par la superposition de deux réactions: la scission de l'acide phénylthiocarbamylamino-4-butyl-1-phosphorique, avec libération directe d'ion phosphate: *rapide*, et la scission de la fonction carbamylamino qui conduit à l'acide amino-4-butyl-1-phosphorique, dont la scission ultérieure est *lente*. Nous n'avons pas isolé dans ce cas de produit organique résultant de la scission. Toutefois, la courbe garde ici encore la même allure sans points extrêmes.

Les dérivés phénylthiocarbamiques avec  $n = 5$  et  $n = 6$  sont scindés en milieu HCl 1N avec des vitesses comparables à celles de la scission des acides (amino-5-pentyl-1)-phosphorique et (amino-6-hexyl-1)-phosphorique respectivement; la fonction phénylthiocarbamylamino est sans doute scindée assez rapidement, et la libération de l'ion phosphate provient de la scission des acides non thiocarbamylés correspondants. Les courbes sont ici comparables à celles de monoesters phosphoriques d'alcools primaires et secondaires simples: elles présentent les deux points extrêmes classiques.

### Partie expérimentale

1. *Aryl(ou alcoyl)thiocarbamylamino-alcoylphosphates disodiques*: tous les dérivés dont il est question dans ce mémoire ont été déjà décrits [1] [2] sauf les  $\omega$ -phénylthiocarbamylamino-alcoylphosphates disodiques  $C_6H_5NHCSNH-(CH_2)_n-OPO_3Na_2$  avec  $n = 3$  à 6.

1.1. *Les acides  $\omega$ -aminoalcoylphosphoriques* de départ  $H_2N-(CH_2)_n-OPO_3H_2$  avec  $n = 3$  à 6 ont été préparés par réaction entre amino-alcools  $H_2N(CH_2)_n-OH$  et acide polyphosphorique à 160–180° sous vide [5].

D'après les indications dans [5], l'acide (amino-3-propyl-1)-phosphorique n'est obtenu que difficilement à l'état cristallisé; le mode opératoire suivant conduit plus sûrement au but. Dans un ballon contenant 17,8 g d'acide polyphosphorique de degré de condensation  $n = 2,7$  env. on introduit petit à petit, tout en refroidissant, 15 g (0,2 mole) d'amino-3-propanol-1. L'introduction terminée, on porte graduellement le contenu du ballon à 180° en y faisant simultanément le vide (trompe à eau). Après une nuit à cette température et sous cette pression, on laisse refroidir, dissout la masse dans  $H_2O$  et ajoute du  $BaCO_3$  d'abord jusqu'à cessation du dégagement de  $CO_2$ , et ensuite une suspension de 70 g de  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$  dans de l'eau. On filtre, ajoute à nouveau de la baryte et filtre. Par addition de 1 à 1,5 l d'éthanol au filtrat, on précipite l'(amino-3-propyl-1)-phosphate de Ba (avec éventuellement un peu de baryte en excès). On filtre, lave le précipité avec de l'acétone et sèche sous vide sur  $P_2O_5$ : 18 g. On titre alors sur une prise l'ion baryum par complexométrie. On dissout ensuite le sel barytique dans  $H_2O$ , ajoute la quantité calculée de  $H_2SO_4$  2N (59,9 ml dans l'expérience décrite), filtre ou centrifuge le sulfate de Ba précipité et concentre le filtrat, sous vide, à 50 ml environ. On filtre, si nécessaire, et ajoute au filtrat 1 l d'alcool environ. Il se forme un précipité cristallin de 8,9 g (51,5%) de  $H_2NCH_2CH_2CH_2OPO_3H_2 \cdot H_2O$  pur, F. 186°.

Nous avons également amélioré le procédé d'isolement de l'acide (amino-4-butyl-1)-phosphorique: le mélange réactionnel est dissout dans  $H_2O$ ; on décolore la solution aqueuse au C actif, filtre et précipite l'acide par addition de 3 à 4 vol. d'alcool. Rendement: 83%.

1.2.  *$\omega$ -Phénylthiocarbamylamino-alcoylphosphates disodiques*:  $C_6H_5NHCSNH-(CH_2)_n-OPO_3Na_2$ ,  $xH_2O$  ( $n = 3$  à 6). Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, de 2 ampoules à robinet et d'un agitateur, on dissout 0,01 à 0,02 mole d'acide amino-alcoylphosphorique  $H_2N(CH_2)_nOPO_3H_2$

Tableau 1.  $\omega$ -Phénylthiocarbamylamino-alcoylphosphates de sodium  $C_6H_5NH-CS-NH-(CH_2)_n-OPO_3Na_2$ ,  $xH_2O$  obtenus par réaction entre acide aminoalcoylphosphorique et isothiocyanate de phényle, en milieu eau + dioxanne, à 50°, en présence de 2 éq. de NaOH

n	$H_2N(CH_2)_nOPO_3H_2$		$C_6H_5-N=C=S$		NaOH 2N	Durée de la réact. h	Produit obtenu		
	g	(mole)	g	(mole)			x	g	Rendement %
3 <sup>a)</sup>	1,73	(0,01)	1,49	(0,011)	10	4	1	2,3	70
4	3,38	(0,02)	2,97	(0,022)	20	2	1	6,5	93
5	1,83	(0,01)	1,49	(0,011)	10	4	1	3,3	88
6 <sup>b)</sup>	2,51	(0,01)	1,49	(0,011)	10	6	4	4,2	94

<sup>a)</sup>  $H_2N(CH_2)_3OPO_3H_2$ ,  $H_2O$ ;    <sup>b)</sup>  $H_2N(CH_2)_6OPO_3H_2$ ,  $3H_2O$ .

( $n = 3$  à  $6$ ) dans 40 à 80 ml d'eau et 30 à 60 ml de dioxanne. Dans une ampoule, on introduit 10 à 20 ml de NaOH 2N (2 éq.) et dans l'autre, une solution de 0,011 à 0,022 mole d'isothiocyanate de phényle dans 30 à 40 ml de dioxanne. On ajoute d'abord du NaOH 2N jusqu'à pH 9–10 env. ensuite, on introduit simultanément la solution d'isothiocyanate de phényle, et celle de NaOH, sous bonne agitation, à 50° (température du bain), de manière à maintenir le pH à 9–10 env. L'addition terminée (la réaction dure de 2 à 6 h), la solution devient presque neutre: pH 8 env.

Tableau 2. *Analyses des produits du tableau 1*

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-CS– NH–(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> – OPO <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O n x	Formule brute	Analyses							
		N <sub>calc.</sub> %	N <sub>tr.</sub> %	S <sub>calc.</sub> %	S <sub>tr.</sub> %	P <sub>calc.</sub> %	P <sub>tr.</sub> %	P.M. calc.	P.M. <sup>a)</sup> tr.
3 1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> SPNa <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	8,0	8,1	9,0	9,0	8,7	8,5	352	354
4 1	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> SPNa <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	7,7	7,6			8,5	8,2	366	371
5 1	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> SPNa <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	7,4	7,1	8,4	8,5	8,1	8,1	380	384
6 4	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> SPNa <sub>2</sub> 4H <sub>2</sub> O	6,2	6,1			6,9	6,9	448	451

a) déterminé par titrage acidimétrique.

A ce moment, la transformation de la fonction amino est généralement totale (une prise aliquote amenée au pH de virage de la phénolphtaléine ne subit pas de diminution de pH lorsqu'on ajoute 10 ml d'une solution de formol neutralisée à cet indicateur) sinon, on continue la thiocarbamylation. Ensuite, on évapore le mélange à sec sous vide. On reprend le résidu par H<sub>2</sub>O, filtre (impuretés) et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est repris par du méthanol anhydre, la solution est filtrée et le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu finement pulvérisé est mis en suspension dans de l'éther anhydre. On chauffe le tout 2 à 3 h à reflux, filtre, lave le précipité avec de l'éther anhydre et le sèche sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On obtient ainsi les phénylthiocarbamyl-amino-alcoylphosphates disodiques purs, avec des rendements de 70 à 94%. Le dérivé avec  $n = 6$  est très hygroscopique.

Les produits obtenus, ainsi que les rendements, figurent dans le tableau 1, et les résultats analytiques, dans le tableau 2.

2. *Scission des acides ω-aryl(ou alcoyl)thiocarbamylamino-phosphoriques.* – 2.1. *Etude de la scission de la fonction monoester phosphorique.* Toutes les scissions ont été effectuées en solution 0,1M en ester (sauf pour l'acide (phénylthiocarbamylamino-6-hexyl)-phosphorique, peu soluble et examiné en solution 0,05M), à 100° et dans une gamme de pH compris entre –0,3 (HCl 2N) et 14 (NaOH 1N).

Comme tous les composés étudiés sont stables en milieu neutre ou alcalin quant à leur fonction monoester phosphorique, nous avons suivi la vitesse de scission de cette dernière fonction comme suit: on prélève à intervalles déterminés une prise aliquote (2 ml généralement), porte son volume à 10 ml env. avec H<sub>2</sub>O, amène le pH à 8 env. avec NH<sub>3</sub> 2N, ajoute 10 ml de mixture magnésienne (MgCl<sub>2</sub> 60 g, NH<sub>4</sub>Cl 100 g, eau pour 1 litre), et chauffe à 60°. Ensuite, on refroidit et filtre le précipité de phosphate ammoniac-magnésien sur verre fritté (G4) et lave avec 5 ml d'eau ammoniacale. On dissout le précipité dans quelques gouttes de HNO<sub>3</sub> ou HCl 2N (il est indiqué d'ajouter l'acide dans le creuset et de filtrer sous vide afin de dissoudre également le phosphate ammoniac-magnésien, éventuellement adsorbé dans le verre fritté, puis de laver le creuset encore à l'eau), lave à l'eau, précipite l'acide phosphorique sous forme de phosphomolybdate d'ammonium à l'aide du mélange molybdique, et titre le précipité de phosphomolybdate d'ammonium de la façon habituelle [4].

D'autre part, pour les solutions de pH compris entre 1 et 8, le pH varie au cours de la scission. Les solutions acides ( $1 < \text{pH} < 6$ ) voient leur pH augmenter et il est nécessaire de maintenir ce dernier en ajoutant de temps en temps de faibles quantités de HCl 2N au pHstat ou à la main sous contrôle à la touche sur un papier indicateur précis (variation 0,2 unité de pH). Pour le pH 4,5–6, nous avons aussi effectué les scissions en milieu tamponné (2,5 ml de phtalate de K 0,2M et 0,49 ml de NaOH 0,2N pour une solution de 20 ml 0,1M en ester), ce qui ramenait souvent les variations du pH à env. 0,2–0,4 unité.

Dans ces conditions expérimentales, la scission se fait avec une cinétique du premier ordre approximativement. Dans les fig. 1, 2 et 3, nous avons dessiné les courbes représentant les logs des constantes de vitesse de scission en fonction du pH des dérivés étudiés (en solution 0,1M en ester, à 100°), ainsi qu'à titre de comparaison, celles des acides amino-2-éthyl-, benzoylamino-2-éthyl- et tosylamino-2-éthyl-phosphoriques déjà connues [5].

2.2. *Isolement des produits organiques de scission.* – 2.2.1. *Phényl(ou éthyl)-amino-2-R-5- $\Delta^2$ -thiazolines* (R = H ou CH<sub>3</sub>): après scission acide des esters phénylthiocarbamylamino-2-éthyl-, (phénylthiocarbamylamino-1-propyl-2)- et (éthylthiocarbamylamino-1-propyl-2)-phosphoriques, on isole et identifie les phénylamino-2-, phénylamino-2-méthyl-5- et éthylamino-2-méthyl-5- $\Delta^2$ -thiazolines de la façon décrite dans notre précédent mémoire [1].

2.2.2. *Phénylimino-2-tétrahydro-m-thiazine*: après scission de l'acide (phénylthiocarbamylamino-3-propyl-1)-phosphorique dans HCl 1N, on évapore le tout à sec sous vide. On reprend le résidu par NaOH 2N, filtre le précipité, lave à l'eau et le recristallise dans l'hexane. On isole ainsi la phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine, identique (F. du mélange) à un produit authentique obtenu par réaction entre isothiocyanate de phényle et amino-3-propanol-1, et cyclisation de la thio-urée intermédiaire en milieu acide [6].

Dans tous les autres cas, nous n'avons pas isolé de produits organiques de scission.

Les auteurs remercient le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide accordée pour ce travail.

#### SUMMARY

Sodium  $\omega$ -phenylthiocarbamylaminoalkyl phosphates  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCSNH}-(\text{CH}_2)_n-\text{OPO}_3\text{Na}_2$  have been obtained by reacting phenylisothiocyanate with the corresponding aminoalkyl phosphoric monoester in the presence of 2 eq. of NaOH.

The rate of scission of these derivatives, in 0.1M solution in ester, at 100°C and in a pH range from 0.3 (HCl 2N) to 14 (NaOH 1N) have been studied:

(1) For the monoesters with  $n = 2, 3$  or 4, the curves representing the logarithms of the constants of the rate of scission of the monoester group in function of the pH do not show any extremum; the rate of scission is very high in strong acid medium (HCl 1N) and decreases with the increase of the pH to become very low in neutral or alkaline solutions. The considered esters with  $n = 2, 3$  or 4 behave therefore differently from the corresponding aminoalkyl phosphoric monoesters or their N-acylated or N-*p*-toluenesulfonated derivatives which present the classical minimum of rate of scission at pH 1–2, and the classical maximum at pH  $\sim 4.5$  of phosphoric monoesters of primary or secondary simple alcohols. The scission in acid medium of the derivatives with  $n = 2$  or 3 yields cyclization products: 2-phenylamino- $\Delta^2$ -thiazoline and 2-phenylimino-tetrahydro-*m*-thiazine respectively. In the case of the  $n = 4$  derivative, no cyclization product has been isolated. The mechanisms of the scissions are discussed.

In alkaline medium, the monoester group is very stable, and only the phenylthiocarbamylamino group is attacked.

1-Phenylthiocarbamylamino-2-propyl- and 1-ethylthiocarbamylamino-2-propylphosphoric monoesters behave in the same way as the above mentioned derivative with  $n = 2$  (curves without extrema); acidic scission yields 2-phenylamino- and 2-ethylamino-5-methyl- $\Delta^2$ -thiazoline respectively.

(2) The monoesters with  $n = 5$  or 6 behave like simple monoalkyl phosphoric acids; their ester function presents a minimum of hydrolysability at pH 1, and a maximum at pH  $\sim 4.5$ . In HCl 1N, the phenylthiocarbamylamino group is hydrolysed rather rapidly, and the measured rate of liberation of phosphoric acid corresponds to that observed with the non-thiocarbamylated aminoalkyl phosphoric monoesters. In alkaline medium, only the phenylthiocarbamylamino group is split.

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

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXX<sup>e</sup> Communication: *Helv.* 49, 2408 (1966).  
 [2] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 48, 1069 (1965).  
 [3] J. RABINOWITZ, *Chimia* 20, 3 (1966), et les auteurs qui y sont cités.  
 [4] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1844 (1956).  
 [5] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 41, 1168 (1958).  
 [6] M. TIŠLER, *Arch. Pharmaz.* 293, 621 (1960).

---

#### Errata

*Helv.* 49, 1246 (1966), Abhandlung Nr. 140 von H. LINDE, N. ERGENC & K. MEYER, ist der Name Campesterol durch Campesterol zu ersetzen. – S. 1247 ist im Formelbild 2 dieses Sterins die an C-24 haftende  $\text{CH}_3$ -Gruppe nach «unten» ( $24\alpha F = 24R$ ) zu zeichnen. Wir danken Herrn Dr. Alfr. GEORG in Onex (Genf), der uns in freundlicher Weise auf diese Verschreibung aufmerksam machte.

*Helv.* 49, 2013 (1966), mémoire n° 241 de YVES-RENÉ NAVES, la formule E doit se présenter comme suit, avec une double liaison 4,8:

