

le produit de départ qui n'a pas réagi. La solution aqueuse traitée de la façon habituelle (il n'est pas nécessaire de concentrer le filtrat limpide de pH 8,4, car le sel calcique de l'ester phosphorique est peu soluble et on le précipite directement par addition d'un volume d'alcool) donne 1,5 g de fluoro-3-gaïacyloxy-1-propyl-2-phosphate de Ca (rdt 24% si l'on tient compte de 1 g d'éther de départ récupéré).

$C_{10}H_{12}O_6FPCa$	Calc. F 6,0	P 9,7	Ca 12,6%	P.M. 318
	Tr. „ 5,9	„ 9,9	„ 13,0%	„ 309 (acidimétrie)

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

## SUMMARY

Some new fluorinated hydroxy-acids and hydroxy-ethers as well as their phosphorylated derivatives are described.

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

### 147. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor IV<sup>1)</sup>

#### Sur la phosphorylation d'alcools fluorés par l'acide polyphosphorique et sur la vitesse de scission du fluor et de la liaison ester phosphorique des esters fluoralcoylphosphoriques obtenus

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, G. Cordahi, F. Hunkeler, H. Probst, A. de Picciotto, A. R. Sussmann, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

Les monoesters phosphoriques d'alcools fluorés sont peu connus. Nous en avons préparé quelques-uns par action de l'acide polyphosphorique sur les alcools fluorés correspondants et nous en avons étudié la vitesse de scission à différents pH.

La plupart des alcools fluorés utilisés ont été soit obtenus dans le commerce, soit décrits dans de précédents mémoires.

Afin d'avoir des points de comparaison valables quant à la labilité du fluor organique et de la liaison ester phosphorique, nous avons également étudié l'hydrolyse des produits suivants: les alcools fluorés de départ, un dérivé fluoré ne possédant pas de groupe -OH alcoolique, et des esters phosphoriques d'alcools halogénés (halogène autre que le fluor).

Nous passerons d'abord très rapidement en revue les différents dérivés fluorés utilisés, ensuite nous décrirons la phosphorylation des alcools fluorés et enfin nous donnerons les indications sur les études cinétiques effectuées.

**I. Dérivés fluorés non phosphorylés.** - 1. *Fluoro-2-éthanol-1 et difluoro-1,3-propane*  $CH_2F-CH_2OH$  et  $CH_2F-CH_2-CH_2F$ . Si on traite, selon HOFFMANN<sup>2)</sup>, le chloro-2-éthanol-1 (chlorhydrine du glycol) par un excès de KF en présence de glycol (ou de diéthylèneglycol) sous bonne agitation à 150-160° (température du bain) dans un ballon muni d'un réfrigérant descendant, le

<sup>1)</sup> III<sup>e</sup> communication: Helv. 43, 1143 (1960).

<sup>2)</sup> F. W. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 70, 2596 (1948).

fluoroéthanol distille à mesure de sa formation, et on obtient, après fractionnement du distillat obtenu, le fluoro-2-éthanol-1, Eb. 100–102°, avec un rendement de 41%.

On prépare le difluoro-1,3-propane, Eb. 40–41°, par un procédé analogue<sup>3)</sup> à partir du dibromo-1,3-propane, avec un rendement de 30%.

2. *Chloro-1-fluoro-3-propanol-2 et difluoro-1,3-propanol-2*, resp.  $\text{CH}_2\text{Cl-CHOH-CH}_2\text{F}$  et  $\text{CH}_2\text{F-CHOH-CH}_2\text{F}$ . La préparation de ces 2 produits à partir de l'épichlorhydrine et  $\text{KHF}_2$  en présence de diéthylèneglycol a été déjà décrite dans un précédent mémoire<sup>4)</sup>.

3. *Fluoro-1-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane*  $\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$ . La préparation de ce diol par synthèse malonique à partir du méthylmalonate d'éthyle et du bromo-1-fluoro-3-propane et réduction subséquente par la quantité stoechiométrique d'hydrure de Li et d'Al, de l'ester malonique disubstitué a été déjà décrite dans un précédent mémoire<sup>5)</sup>.

4. *Tétrafluoro-2,2,3,3-propanol-1, (H,1-H,1-H,7)-dodécafluoroheptanol-1 et (H,1-H,1-H,11)-eicosafuoro-undécanol-1*, resp.  $\text{HCF}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHF}_2\text{-(CF}_2)_5\text{-CH}_2\text{OH}$  et  $\text{CHF}_2\text{-(CF}_2)_9\text{-CH}_2\text{OH}$ . Ces produits sont fabriqués par la maison DU PONT, par télomérisation des radicaux libres du tétrafluoroéthylène avec le méthanol<sup>6)</sup>.

5. *Diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2*  $\text{CH}_2\text{F-CHOH-CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . La préparation du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 par addition de diéthylamine à l'épifluorhydrine a été déjà décrite dans un précédent mémoire<sup>4)</sup>.

**II. Phosphorylation des alcools fluorés.** -- Le traitement des alcools fluorés par l'acide polyphosphorique conduit à des résultats tout à fait satisfaisants:

0,1 mole d'alcool fluoré et 0,1 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante par le nombre de liaisons  $\text{-P-O-P-}$  d'acide polyphosphorique) sont bien mélangées à l'aide d'une baguette de verre et chauffées quelques h (sous agitation si le mélange initial n'est pas homogène), à des températures voisines de 100° (voir tableau I). Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par  $\text{H}_2\text{O}$  et procède différemment selon que l'on désire isoler les esters phosphoriques, formés presque toujours d'un mélange d'esters primaires et secondaires, sous forme de leurs sels alcalino-terreux (cas général) ou sodiques (les sels alcalino-terreux des esters phosphoriques des alcools polyfluorés en  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_{11}$  sont trop peu solubles dans l'eau pour que l'on puisse les isoler comme tels).

1. *Isolement des esters phosphoriques primaires et secondaires sous forme de sels alcalino-terreux.* La solution aqueuse précédente est neutralisée par du carbonate du métal alcalino-terreux d'abord et par l'hydroxyde correspondant ensuite jusqu'au pH de neutralité de la phénolphtaléine (8,4 env.). On filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates alcalino-terreux (si le pH de 8,4 est dépassé, on traite le filtrat par  $\text{CO}_2$  ou par l'acide oxalique jusqu'à neutralité à la phénolphtaléine et filtre pour éliminer le précipité de carbonate ou d'oxalate alcalino-terreux) et précipite le mono-fluoralcoyl-phosphate alcalino-terreux par adjonction d'un volume d'alcool. On filtre et sèche le sel à l'étuve. Les rendements en sels d'esters phosphoriques primaires sont de l'ordre de 50%.

Le filtrat aquo-alcoolique précédent est évaporé à sec et l'on obtient alors le di-fluoralcoyl-phosphate alcalino-terreux correspondant. Quelquefois il est pur d'emblée; sinon, on dissout le sel brut dans le minimum d'eau et précipite l'ester primaire encore éventuellement présent, par adjonction d'un volume d'alcool; le filtrat évaporé à sec fournit un ester secondaire qui en général est déjà suffisamment pur; dans le cas contraire, on répète cette opération. Le rendement en ester secondaire varie de 0 à 20%, et pour le dérivé d'un alcool donné, il est supérieur lorsqu'on isole les esters sous forme de sels barytiques que sous forme de sels calciques.

2. *Isolement des esters phosphoriques primaires et secondaires sous forme de sels sodiques.* La solution aqueuse alcalino-terreuse précédente, neutre à la phénolphtaléine, est additionnée de la quantité calculée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dissous préalablement dans l'eau (on dose par complexométrie le cation alcalino-terreux sur une prise aliquote). On filtre le précipité de carbonate alcalino-terreux et concentre le filtrat sous vide à très faible volume. On y précipite le sel disodique de l'ester

<sup>3)</sup> F. W. HOFFMANN, J. org. Chemistry 74, 105 (1948).

<sup>4)</sup> E. CHERBULIEZ, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1135 (1960).

<sup>5)</sup> E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, A. R. SUSSMANN & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1132 (1960).

<sup>6)</sup> R. M. JOYCE, U. S. patent 2559628 du 10. 7. 1951 (E. I. DU PONT DE NEMOURS).

Tableau I.

Alcool fluoré Formule	Quantité utilisée g (mole)	Acide polyphos- phorique ( $n =$ 3 env.) utilisé g	Durée et température de réaction	
			h	°C
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OH}$	6,4 (0,1)	18	14	85
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	9,6 (0,1)	20	6	105
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	11,3 (0,1)	20	19	100-110
$\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	13,2 (0,1)	18	12	105-110
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}_2\text{OH}$	15 (0,045)	8	5	100
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_9-\text{CH}_2\text{OH}$	53,2 (0,1)	18	12	100

Tableau II.

Alcool fluoré de départ	Esters phosphoriques obtenus
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OH}$	(fluoro-2-éthyl-1)-phosphate de Ba . . . . .
	di-(fluoro-2-éthyl-1)-phosphate de Ba . . . . .
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	(difluoro-1, 3-propyl-2)-phosphate de Ba . . . . .
	di-(difluoro-1, 3-propyl-2)-phosphate de Ba . . . . .
	(difluoro-1, 3-propyl-2)-phosphate de Ca . . . . .
	di-(difluoro-1, 3-propyl-2)-phosphate de Ca . . . . .
$\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	(tétrafluoro-2, 2, 3, 3-propyl-1)-phosphate de Ba . . . . .
	di-(tétrafluoro-2, 2, 3, 3-propyl-1)-phosphate de Ba . . . . .
	(tétrafluoro-2, 2, 3, 3-propyl-1)-phosphate de Ca . . . . .
	di-(tétrafluoro-2, 2, 3, 3-propyl-1)-phosphate de Ca . . . . .
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	(chloro-1-fluoro-3-propyl-2)-phosphate de Ca . . . . .
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}_2\text{OH}$	(H, 1-H, 1-H, 7)-dodécafluoro-heptyl-1-phosphate de Na . .
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_9-\text{CH}_2\text{OH}$	(H, 1-H, 1-H, 11)-eicosafuoro-undecyl-1-phosphate de Na .

## Phosphorylation d'alcools fluorés par l'acide polyphosphorique

Ester primaire obtenu		Ester secondaire obtenu		Rdt global %	Esters isolés sous forme de
Formule	Rdt %	Formule	Rdt*) %		
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	38	$(\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{O})_2\text{PO}_2\text{H}$	6	44	sels de Ba
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{F}$	56	$[(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CHO}]_2\text{PO}_2\text{H}$	15	71	sels de Ba et de Ca
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{F}$	26			26	sel de Ca
$\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	45	$(\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{PO}_2\text{H}$	20	65	sels de Ba et de Ca
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	6			6	sel de Na
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_9-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	56			56	sel de Na

\*) Rendement rapporté aux restes de l'alcool retrouvés sous forme d'ester phosphorique

## Analyses des produits phosphorylés figurant dans le tableau I

Formule	F <sub>calc</sub> %	F <sub>tr</sub> %	P <sub>calc</sub> %	P <sub>tr</sub> %	Ba <sub>calc</sub> %	Ba <sub>tr</sub> %	Ca <sub>calc</sub> %	Ca <sub>tr</sub> %	P.M. <sub>calc</sub>	P.M. <sub>tr</sub>
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, \text{H}_2\text{O}$	6,4	6,1	10,5	10,3	46,4	46,4			296	303
$(\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{O})_2\text{PO}_2\text{Ba}_{0,5}$	14,7	14,0	12,0	11,2	26,6	26,6			257,8	**)
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{Ba})-\text{CH}_2\text{F}$	12,2	12,0	9,9	9,9	44,0	42,3			311,3	310
$[(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CHO}]_2\text{PO}_2\text{Ba}_{0,5}$	23,6	24,0	9,7	9,8	21,4	22,4			321,7	**)
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{Ca})-\text{CH}_2\text{F}$	17,7	17,6	14,5	14,3			18,6	18,0	214	218
$[(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CHO}]_2\text{PO}_2\text{Ca}_{0,5}$	27,8	28,4	11,3	11,5			7,3	8,0	273	**)
$\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, 2\text{H}_2\text{O}$	19,8	19,2	8,1	8,1	35,7	34,4			383,3	390
$(\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{PO}_2\text{Ba}_{0,5}$	38,6	38,0	7,9	8,3	17,5	17,4			393,7	**)
$\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ca}$	30,4	30,4	12,4	12,3			16,0	15,8	250	254
$(\text{CHF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{O})_2\text{PO}_2\text{Ca}_{0,5}$	44,1	45,0	9,0	9,2			5,8	6,5	345	**)
$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{Ca})-\text{CH}_2\text{F}^*)$	8,2	8,3	13,5	13,8			17,3	16,8	230,5	236
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_5-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Na}_2$	50,0	49,0	6,8	6,4					456	460
$\text{CHF}_2-(\text{CF}_2)_9-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Na}_2$	58,0	59,0	4,7	4,4					656	653

\*) C<sub>calculé</sub>: 15,4% C<sub>trouvé</sub>: 14,6%

\*\*\*) Pas de consommation de NaOH 0,5N entre méthylorange et phénolphtaléine

phosphorique primaire par addition de 3 à 4 volumes d'alcool. Le filtrat, qui contient principalement l'ester secondaire, est évaporé à sec sous pression réduite. Pour purifier le sel sodique de l'ester secondaire, on procède comme pour le sel alcalino-terreux de l'ester secondaire décrit sous 1.

Mais cette façon de procéder ne peut guère être appliquée aux esters phosphoriques des alcools fluorés en  $C_7$  et  $C_{11}$ . En effet, les sels alcalino-terreux de ces esters sont très peu solubles et précipitent en même temps que les phosphate et polyphosphates alcalino-terreux. On amène tout simplement la solution aqueuse du mélange réactionnel au pH 8,4 par de la soude caustique concentrée. Il précipite un produit savonneux qui est filtrable après quelque temps de repos (1 à 2 jours). Ce précipité est constitué essentiellement par le sel disodique de l'ester phosphorique primaire. Il n'est guère possible d'isoler dans le filtrat l'ester secondaire qui serait éventuellement présent, à cause de la quantité importante de phosphate disodique qui s'y trouve.

Le (H, 1-H, 1-H, 7)-dodécafluoroheptanol-1 se décompose en partie lorsqu'on le chauffe avec l'acide polyphosphorique et par conséquent le rendement de la phosphorylation est très faible. La solution sodique à pH 8,4 (pas de précipitation dans ce cas) contient beaucoup de phosphate disodique à côté de peu (relativement) d'ester phosphorique. En concentrant cette solution jusqu'à début de précipitation, on obtient un produit riche en ester phosphorique. Ce précipité est dissous dans  $H_2O$  (quelquefois un lavage du précipité avec un peu d'eau chaude est suffisant) et la solution aqueuse est concentrée à nouveau jusqu'à début de précipitation; le précipité, filtré et séché, est composé de (H, 1-H, 1-H, 7)-dodécafluoroheptyl-1-phosphate de Na pur; si le sel n'est pas encore pur, on recommence cette dernière opération (ces deux derniers esters phosphoriques ont été déjà obtenus par action de l'oxychlorure de P sur les alcools polyfluorés en  $C_7$  et  $C_{11}$ , en milieu pyridique<sup>7)</sup>).

Les conditions de phosphorylation des alcools fluorés, les rendements en esters phosphoriques primaires et secondaires et la nature des sels isolés sont consignés dans le tableau I. Les résultats analytiques concernant tous les produits obtenus figurent dans le tableau II.

Lorsqu'on phosphoryle le chloro-1-fluoro-3-propanol-2 à 100–110° pendant 19 h, le chloro-1-fluoro-3-propyl-2-phosphate de Ca isolé a une teneur en Cl trop faible (11,8 au lieu de 15,4%). En purifiant ce produit par précipitation fractionnée (dissolution dans l'eau et addition d'alcool jusqu'à formation de trouble: les parties de tête deviennent de plus en plus riches en Cl), on arrive à obtenir un produit ayant une teneur de 14,6% en Cl. Cette perte de chlore peut s'expliquer p. ex. par la formation d'un peu d'ester cyclique pentagonal pendant la phosphorylation (avec élimination de HCl); nous avons d'ailleurs déjà vu que le Cl sur le C  $\alpha$  et surtout  $\beta$  par rapport au C porteur de la liaison ester phosphorique pouvait, dans certains cas et sous certaines conditions, réagir avec le reste phosphorylé pour donner un ester cyclique<sup>8)</sup>; l'ester cyclique pentagonal est très labile en milieu acide et alcalin<sup>8)</sup> et se transforme au cours des opérations d'isolement en acide hydroxy-alcoylphosphorique correspondant. La perte de Cl peut aussi, en partie du moins, résulter de la labilité du Cl en milieu alcalin.

Tous les esters phosphoriques dont nous avons étudié la vitesse d'hydrolyse figurent dans les tableaux I et II, sauf l'acide diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique dont la préparation a été déjà décrite dans un précédent mémoire<sup>4)</sup>.

**III. Hydrolyses.** – Toutes les hydrolyses ont été effectuées à 100°, en solution 0,1M en ester phosphorique ou en dérivé à hydrolyser, et aux pH suivants: 0 (HCl 1N), 4,5 et 14 (NaOH 1N). Dans ces conditions, ces hydrolyses se font selon une cinétique du premier ordre.

Nous avons suivi systématiquement la vitesse d'hydrolyse du fluor en milieu alcalin uniquement; car à pH 4,5 et 0 (HCl 1N) le fluor n'est que très peu hydrolysé, et d'après les quelques observations que nous avons faites,  $t_{1/2}$  du F est certainement supérieur à 200 h à ces 2 pH.

Afin d'éviter l'action perturbatrice des ions alcalinoterreux sur la vitesse d'hydrolyse de l'ester ou du fluor, ceux-ci ont été éliminés à l'aide de la quantité calculée

<sup>7)</sup> J. A. BITTLES, JR., U. S. patent 2628958 du 17. 2. 1953 (E. I. DU PONT DE NEMOURS).

<sup>8)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 1377 (1959).

Tableau III. Temps de demi-hydrolyse, à 100°, en h, de divers dérivés fluorés et de quelques esters fluorocoylphosphoriques primaires

Produit hydrolysé	milieu HCl 1N		milieu NaOH 1N		Remarques
	$t_{1/2}$ ester	pH 4,5 $t_{1/2}$ ester	$t_{1/2}$ ester	$t_{1/2}$ Fluor	
Fluoro-2-éthanol-1				< 0,02	En 30 min, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Ac. fluoro-2-éthyl-1-phosphorique	40	15	∞*)	1	
Chloro-2-éthanol-1				< 0,01	En qq. min, tout le Cl est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Ac. chloro-2-éthyl-1-phosphorique	64**)	31***)	∞		En 30 min, tout le Cl est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Difluoro-1, 3-propanol-2				< 0,02	En 10 min, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Ac. difluoro-1, 3-propyl-2-phosphorique	39	7	∞	1	En 6 h, tout le F est pratiquement hydrolysé en milieu NaOH 1N
Diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2				< 0,02	En 30 min, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Ac. diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique	9	3,5	∞	< 0,08	En 30 min, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Ac. diéthylamino-2-éthyl-1-phosphorique	25	7	∞		Chiffres tirés d'un précédent mémoire <sup>9)</sup>
Ac. tétrafluoro-2,2,3, 3-propyl-1-phosphorique	17	5	∞	stable	Au bout de 50 h, pas de F hydrolysé en milieu NaOH 1N
Fluoro-1-di-hydroxyméthyl-4, 4-pentane				~0,06	En 20–30 min, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N
Difluoro-1, 3-propane				~3	L'hydrolyse du F est ici plus lente car le produit est peu soluble dans NaOH 1N (système hétérogène)

\*) ∞ signifie que  $t_{1/2} > 1000$ .  
 \*\*) Cl s'hydrolyse plus lentement que le groupement ester phosphorique.  
 \*\*\*) Chiffre obtenu par extrapolation, car le Cl s'hydrolyse rapidement (33% en 30 min) et la solution devient donc de plus en plus acide, ce qui diminue la vitesse d'hydrolyse de l'ester phosphorique.

d'acide sulfurique (BaSO<sub>4</sub> formé est éliminé par centrifugation). Les solutions d'ester sont ensuite portées au pH voulu.

La vitesse d'hydrolyse du fluor a été suivi par titrage acidimétrique (on note chaque fois la diminution de l'alcalinité de la prise en titrant par HCl 0,5N à la phénolphthaléine) et aussi par titrage direct du F minéralisé. Dosage du F minéral: une prise est acidifiée par 5 ml d'acide perchlorique à 60%. On l'introduit dans un ballon relié à un générateur de vapeur et muni d'un réfrigérant descendant. On chauffe le

<sup>9)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 41, 1693 (1958).

contenu du ballon à 120° et introduit la vapeur. On recueille dans 2 erlenmeyers chaque fois 25 ml de distillat, que l'on neutralise à pH compris entre 5 et 6, ajoute du méthanol (25 ml dans chaque erlenmeyer) et titre le fluorure par le chlorure de cérium 0,05 N en présence de murexide comme indicateur selon la méthode de BRUNISHOLZ<sup>10</sup>); la majeure partie du fluorure se trouve dans le premier erlenmeyer.

L'hydrolyse de l'ester phosphorique a été suivie par précipitation de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> formé, sous forme de phosphomolybdate de NH<sub>4</sub>; ce précipité, bien lavé, est titré de la façon habituelle.

1. *Hydrolyse des esters secondaires.* Nous avons étudié un seul ester: l'acide di-(difluoro-1,3-propyl-2)-phosphorique. En milieu HCl 1N, l'ester secondaire se transforme en ester primaire avec un temps de demi-hydrolyse  $t_{1/2} = 0,08$  h, alors que  $t_{1/2}$  de l'ester primaire est de 35 h; quant au fluor, il est stable. A pH 4,5, l'ester secondaire se transforme en ester primaire avec un  $t_{1/2}$  de 60 h env., l'ester primaire est aussitôt hydrolysé alors que le F est stable. En milieu NaOH 1N, l'ester secondaire se transforme lentement en ester primaire ( $t_{1/2} = 22$  h env.), mais le F est entièrement hydrolysé au bout de 5-6 h ( $t_{1/2} = 1$  h). L'ester primaire formé est stable.

2. *Hydrolyse des esters primaires fluoralcoylphosphoriques et des dérivés fluorés.* Tous les résultats obtenus ( $t_{1/2}$  ester en milieu HCl 1N, pH 4,5 et NaOH 1N;  $t_{1/2}$  fluor en milieu NaOH 1N) sont consignés dans le tableau III. Nous avons également indiqué dans ce tableau les  $t_{1/2}$  de l'acide chloro-2-éthyl-1-phosphorique, de l'acide diéthyl-amino-2-éthyl-1-phosphorique et du chloro-2-éthanol-1, à des fins de comparaison.

Il ressort de ce tableau que la présence de F dans la molécule d'un ester phosphorique, sur le C  $\alpha$  par rapport au C porteur de la liaison ester phosphorique, labilise très nettement la fonction ester phosphorique en milieu HCl 1N et surtout à pH 4,5. Nous ne pouvons pas tirer de conclusion pour le milieu alcalin, car la fonction ester phosphorique est en général stable dans ce milieu; nous étudierons dans un prochain mémoire si cet effet du F persiste dans le cas d'esters phosphoriques présentant une vitesse d'hydrolyse mesurable en milieu NaOH 1N (ce sont les esters qui possèdent un groupe -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -COOR et -SO<sub>3</sub>H en  $\beta$  par rapport à la fonction ester phosphorique).

Quant au fluor il est en général très rapidement minéralisé en milieu alcalin. Nous constatons que la fonction ester phosphorique possède une action stabilisatrice marquée sur le fluor en milieu alcalin (acide fluoréthylphosphorique  $t_{1/2}$  F = 1 h en milieu NaOH 1N, fluoréthanol  $t_{1/2}$  F < 0,02 h dans ce même milieu), peut-être tout simplement par suppression de la possibilité d'une scission d'un accool  $\alpha$ -fluoré, par formation d'un groupement époxydique ( $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \underset{\text{O}}{\text{CH}_2-\text{CH}_3} + \text{HF}$ );

mais malgré cela, le fluor reste labile en milieu alcalin. Il s'agit là uniquement des dérivés qui possèdent un seul atome de F fixé sur un atome de C (groupement mono fluorométhyle), alors que dans les dérivés phosphorylés possédant 2 atomes de F sur un même C (groupement difluorométhyle), le fluor présente une stabilité remarquable en milieu alcalin: au bout de 50 h de chauffe en milieu NaOH 1N de l'acide tétrafluoro-2,2,3,3-propyl-1-phosphorique, il n'y a guère de fluor minéralisé. Nous étudierons dans un prochain mémoire si cet effet stabilisateur de la fonction ester phos-

<sup>10</sup>) G. BRUNISHOLZ & J. MICHOD, Helv. 37, 598 (1954).

phorique sur le F persiste en milieu acide et à pH 4,5 également, bien que les dérivés fluorés de départ (non phosphorylés) présentent déjà une grande stabilité à ces pH.

Les dérivés fluorés non phosphorylés ne possédant que 1 F sur 1 C, que nous avons étudiés, sont tous rapidement hydrolysés en milieu alcalin; les groupements  $-OH$  et  $-N(C_2H_5)_2$  en  $\alpha$  ou  $\beta$  par rapport au F semblent encore augmenter cette labilité du fluor.

Nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes: 1. le fluor a un effet labilisant sur la fonction ester phosphorique en milieu HCl 1N et surtout à pH 4,5, que l'ester monoalcoylphosphorique de départ soit mono- ou poly-fluoré; 2. le groupement ester phosphorique a un effet stabilisateur marqué sur le groupement  $-F$  (monofluorométhyle) en milieu alcalin; mais les dérivés monofluorés restent quand même labiles en milieu alcalin; 3. les dérivés fluorés possédant 1 atome de F seulement sur un atome de C sont très labiles en milieu alcalin (NaOH 1 N, à  $100^\circ$ ); cette labilité est encore augmentée par la présence de groupements  $-OH$  et  $-NH_2$  (ou dérivés); ceci explique pourquoi on n'arrive pas à obtenir des bases quaternaires monofluorées par traitement de dérivés fluoro-halogénés ou d'époxydes fluorés, par une amine tertiaire en milieu aqueux à chaud.

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

#### SUMMARY

Some new fluorinated phosphoric esters are described. The rate of hydrolysis of the organic fluorine and of the phosphoric ester bond is studied. The phosphoric ester group has a stabilizing effect on the fluorine in alkaline medium, whereas the fluorine has a labilizing effect on the phosphoric ester group in acid medium (pH 4,5 and HCl 1N). In all the derivatives where only one atom of fluorine is fixed on one atom of carbon, the fluorine is very easily hydrolysed in alkaline medium. When 2 atoms of F are fixed on the same atom of C, the fluorine derivative is stable in alkaline medium.

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

---

### 148. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor V<sup>1</sup>)

#### Synthèse de quelques esters du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2

par **Emile Cherbuliez, A. Yazgi et J. Rabinowitz**

(20 IV 60)

Par addition de la diéthylamine à l'épifluorhydrine on obtient le diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2<sup>2</sup>) dont nous avons préparé l'ester phosphorique primaire<sup>2</sup>) (acide diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique).

<sup>1</sup>) IV<sup>e</sup> communication: Helv. 43, 1148 (1960).

<sup>2</sup>) E. CHERBULIEZ, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1135 (1960).