

Mais ici nous n'avons pas observé la formation d'esters cycliques dans le cas des alcools halogénés 1,3, même après 48 h de chauffe.

0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,03 à 0,05 mole d'alcool halogéné sont chauffés une nuit à des températures comprises entre 50 et 150° (voir tableau I). On élimine ensuite autant que possible l'excès d'alcool halogéné, par distillation sous vide. Le résidu est repris par de l'eau. Après décoloration au noir animal, on neutralise la solution par  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  jusqu'à pH 8,2 et ajoute un volume d'alcool pour précipiter le phénylphosphonate dibarytique. Après filtration ou centrifugation, on évapore le filtrat à sec sous pression réduite. Dans ces conditions (pH voisin de la neutralité), il n'y a hydrolyse ni de la fonction ester phosphonique ni du Cl organique. L'ester obtenu comme résidu est généralement pur d'emblée, si non on reprend le résidu par de l'acétone bouillante, refroidit et filtre l'insoluble qui est constitué par le monoester halogénoalcoyl-phénylphosphonique, sous forme de sel de Ba pur.

Les conditions de travail pour chaque alcool halogéné ainsi que les rendements en monoesters halogénoalcoyl-phénylphosphoniques sont consignés dans le tableau I. Les résultats analytiques figurent dans le tableau II.

Remarquons à nouveau la différence de comportement entre l'oxyde phénylphosphonique et les acides polyphosphoriques vis-à-vis des alcools halogénés. Si l'on traite le chloro-4-butanol-1 par l'acide polyphosphorique, même à température relativement basse (50° pendant 24 h), on n'obtient que 18% de chloro-4-butyl-1-phosphate de Ba, car c'est surtout la cyclisation de la tétraméthylène-chlorhydrine en tétrahydrofurane avec départ de gaz chlorhydrique qui se produit<sup>3)</sup>. Traitée dans les mêmes conditions par l'oxyde phénylphosphonique par contre, la tétraméthylène-chlorhydrine fournit le chloro-4-butyl-1-phénylphosphonate de Ba avec un rendement de 65% et on ne note pas de décomposition appréciable de la chlorhydrine.

La méthode générale de phosphonylation des alcools par l'oxyde phénylphosphonique s'applique donc parfaitement aux alcools halogénés.

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME de l'appui qu'elle a bien voulu nous accorder.

#### SUMMARY

Phenylphosphonic oxide reacts with halogenated alcohols to give the corresponding halogenoalkyl phenylphosphonic monoesters in very good yields.

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

### 223. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXIX<sup>1)</sup>

#### Sur la vitesse d'hydrolyse des monoesters phénylphosphoniques

par Emile Cherbuliez, F. Hunkeler et J. Rabinowitz

(28 VII 61)

Notre méthode générale de phosphonylation des alcools avec les acides polyphosphoniques<sup>2)</sup> ou encore mieux avec les oxydes phosphoniques<sup>3)</sup> nous a permis de préparer un certain nombre de monoesters phosphoniques, type de dérivés fort peu connus jusqu'à présent.

<sup>1)</sup> XXVIII<sup>e</sup> communication: Helv. 44, 1815 (1961).

<sup>2)</sup> E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, Helv. 44, 1802 (1961).

<sup>3)</sup> E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, Helv. 44, 1812 (1961).

Dans ce mémoire, nous étudierons les vitesses d'hydrolyse des monoesters phénylphosphoniques d'alcools simples et d'alcools fluorés, en solution 0,1M en ester, à 100° et aux pH suivants: 0 (HCl 1N), 4,5 et 14 (NaOH 1N).

Nous avons suivi la vitesse d'hydrolyse de la fonction monoester phosphonique par simple titrage acidimétrique. En effet, les acides monoalcoylphosphoniques sont des monoacides forts et présentent donc *une* acidité, titrable au méthylorange; par hydrolyse on obtient les acides phosphoniques correspondants qui présentent deux fonctions acides: l'une titrable au méthylorange et la deuxième à la phénolphthaléine. Connaissant la quantité d'ester présent dans la prise avant hydrolyse, il suffit d'un simple titrage acidimétrique entre méthylorange et phénolphthaléine pour connaître la quantité d'ester hydrolysé.

Quant à la vitesse d'hydrolyse (ou de scission) du fluor, nous l'avons suivie par titrage direct du fluor minéralisé dans chaque prise. On entraîne le fluor minéralisé, en milieu perchlorique, sous forme de HF de la façon décrite dans un précédent mémoire<sup>5</sup>). Comme en milieu acide l'hydrolyse du fluor fixé sur un carbone d'hydrocarbure est très lente, il n'y a pratiquement pas de minéralisation parasite du fluor pendant cette opération. Dans le distillat on titre l'ion fluorure par le chlorure de cérium selon BRUNISHOLZ<sup>6</sup>).

Dans nos conditions de travail, ces hydrolyses se font selon une cinétique du 1er ordre.

Comme les monoesters phosphoniques ont été isolés sous forme de leurs sels barytiques ou calciques, il est nécessaire d'éliminer ces cations à l'aide de la quantité

*Temps de demi-hydrolyse ( $t_{\frac{1}{2}}$ ), à 100°, en h, de divers monoesters phénylphosphoniques (entre parenthèses, ceux des esters phosphoriques primaires correspondants<sup>4)5)</sup>)*

Alcool du monoester phénylphosphonique hydrolysé	Milieu HCl 1N $t_{\frac{1}{2}}$ ester		pH 4,5 $t_{\frac{1}{2}}$ ester		Milieu NaOH 1N $t_{\frac{1}{2}}$ ester		Remarques
	h	(h)	h	(h)	h	(h)	
méthanol . . . . .	6		> 350		≥ 68		$t_{\frac{1}{2}}$ en milieu NaOH 1N, pour tous les esters cités, constitue un minimum, car à la longue NaOH attaque le verre, ce qui fausse de façon progressive le titrage.
éthanol . . . . .	13	(46)	> 500	(31)	≥ 50	(> 5000)	
propanol . . . . .	13	(69)	> 2500	(38)	≥ 40	(> 5000)	
isopropanol . . . . .	6		> 1400		≥ 25		
butanol . . . . .	—	(115)	> 850	(58)	≥ 50	(> 5000)	Nous ne donnons pas de $t_{\frac{1}{2}}$ en milieu HCl 1N, car ces trois acides-esters y sont insolubles.
isobutanol . . . . .	—		> 700		≥ 70		
pentanol . . . . .	—	(70)	> 600	(40)	≥ 70	(> 5000)	
difluoro-1, 3-propa- nol-2 . . . . .	7	(39)	> 600	(7)	≥ 20	(> 5000)	A pH 4,5: $t_{\frac{1}{2}} F_I \cong 140$ h A pH 14: $t_{\frac{1}{2}} F_I = 1$ h $t_{\frac{1}{2}} F_{II} \cong 8$ h

<sup>4)</sup> Voir par exemple: E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1844 (1956).

<sup>5)</sup> E. CHERBULIEZ et coll., *Helv.* 43, 1148 (1960).

<sup>6)</sup> G. BRUNISHOLZ, *Helv.* 37, 598 (1954).

calculée d'acide sulfurique, afin d'éviter leur action catalytique éventuelle sur la vitesse d'hydrolyse de la liaison monoester phosphonique.

Les monoesters étudiés ainsi que les  $t_{\frac{1}{2}}$  ( $t_{\frac{1}{2}}$  = temps de demi-hydrolyse) figurent dans le tableau. A titre de comparaison, nous avons également indiqué dans le tableau les  $t_{\frac{1}{2}}$  des esters phosphoriques correspondants.

A pH 4,5, les esters phosphoniques primaires (monoesters) sont très stables, alors qu'à ce pH les esters phosphoriques primaires présentent un maximum d'hydrolysabilité.

En milieu NaOH 1N, les esters phosphoniques primaires s'hydrolysent, bien que lentement ( $t_{\frac{1}{2}} > 50$  h), alors que les esters phosphoriques primaires correspondants y sont parfaitement stables. Tout en ressemblant sur ce point aux esters phosphoriques secondaires, les esters phosphoniques primaires sont plus stables que ces derniers<sup>7)</sup>.

En milieu HCl 1N, les esters phosphoniques primaires s'hydrolysent plus rapidement que les esters phosphoriques primaires, mais plus lentement que les esters phosphoriques secondaires ne s'hydrolysent en les esters primaires correspondants<sup>7)</sup>.

La présence de F dans le voisinage de la fonction monoester phosphonique semble augmenter légèrement la vitesse d'hydrolyse de cette dernière fonction. Par contre, le groupement monoester phosphonique – tout comme le groupement monoester phosphorique – a un effet stabilisateur marqué sur le F, surtout en milieu NaOH 1N. Dans le cas du monoester phénylphosphonique du difluoro-1,3-propanol-2, les 2 F ( $F_I$  et  $F_{II}$ ) s'hydrolysent en milieu NaOH 1N à des vitesses différentes:  $t_{\frac{1}{2}} F_I = 1,5$  h,  $t_{\frac{1}{2}} F_{II} = 8$  h, alors que les 2 F du difluoro-1,3-propanol-2 sont hydrolysés (ou scindés) au bout de 10 minutes de chauffe à 100°, en milieu NaOH 1N et en solution 0,1M<sup>5)</sup>. En milieu acide, nous n'avons pas noté d'hydrolyse de F, alors qu'à pH 4,5 (pH où le monoester phosphonique est stable), nous avons constaté que l'hydrolyse du premier des deux F symétriques de l'ester difluoro-1,3-propyl-2-phénylphosphonique, présente un  $t_{\frac{1}{2}}$  de 140 h (hydrolyse très lente). Soulignons qu'il s'agit là d'un dérivé portant 1 seul atome de F par atome de C.

Il ressort de ces constatations qu'en ce qui concerne leurs vitesses d'hydrolyse, les esters phosphoniques primaires ressemblent aux esters phosphoriques secondaires. Ces derniers se distinguent des monoesters phosphoriques par leur plus grande hydrolysabilité en milieu acide et alcalin et leur plus grande stabilité au pH 4,5. Nous avons pensé que les différences de l'hydrolysabilité des esters phosphoriques respectivement primaires et secondaires étaient dues en partie du moins au fait qu'un ester secondaire ne peut fournir qu'un ion monovalent; sur ce point il y a effectivement parallélisme entre esters phosphoniques primaires et esters phosphoriques secondaires.

Nous avons déjà vu l'effet considérable que peuvent avoir certains groupements fonctionnels (CN, CONH<sub>2</sub>, COOH, SO<sub>3</sub>H, NH<sub>2</sub>, etc.) présents dans la molécule sur la vitesse d'hydrolyse du groupement monoester phosphorique<sup>4)</sup>. Dans un prochain mémoire, nous étudierons l'effet de ces fonctions sur la vitesse d'hydrolyse de la fonction monoester phosphonique et la question de savoir si cet effet est semblable à celui observé dans le cas des monoesters phosphoriques correspondants.

F. H. remercie vivement ici encore le FONDS BIRKIGT de la SOCIÉTÉ ACADÉMIQUE de Genève, de l'appui qu'il a bien voulu lui accorder.

<sup>7)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 1377 (1959).

## SUMMARY

The rate of hydrolysis of phenylphosphonic monoesters at different pH values (0, 4,5 and 14), at 100° and in 0,1M solutions, is studied.

Phosphonic monoesters are very stable in neutral solutions (pH 3 to 9); they are hydrolysed slowly in alkaline solutions (NaOH 1N) and more rapidly in acid solutions (HCl 1N). They behave more like secondary phosphoric esters than like primary phosphoric esters.

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

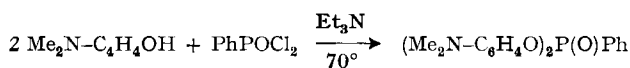
## 224. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXX<sup>1)</sup> Sur l'action de l'oxyde phénylphosphonique sur les amines et les amino-alcools

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler et J. Rabinowitz

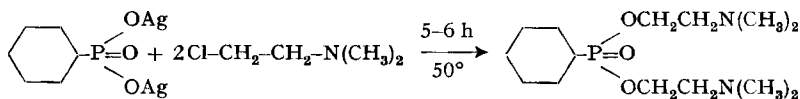
(28 VII 61)

On trouve dans la littérature quelques rares exemples de diesters phosphoniques d' amino-alcools, alors que les monoesters correspondants y sont totalement inconnus.

Comme agents phosphonylants, on a généralement utilisé les dichlorures des acides phosphoniques. Or, ces derniers réagissent non seulement avec la fonction OH mais encore avec les fonctions amino, sans parler des réactions de condensation que certains amino-alcools peuvent subir à leur contact. Il en résulte que par l'action des dichlorures phosphoniques sur les amino-alcools, on obtient un mélange difficilement séparable de produits de phosphonylation et/ou de condensation de l' amino-alcool. Même avec les dialcoylamino-alcools on obtient des huiles impures non distillables (formation de sels d'ammonium quaternaire); seuls les dialcoylamino-phénols sont transformés par cette méthode en diesters phosphoniques<sup>2)</sup>:



BOST, QUIN & ROE<sup>3)</sup> ont d'abord cru avoir obtenu les diesters phosphoniques du diméthylaminoéthanol en faisant réagir à une température peu élevée un dérivé halogéné approprié, par exemple le chloro-1-diméthylamino-2-éthane, sur le phénylphosphonate diargentique:



<sup>1)</sup> XXIX<sup>e</sup> communication: Helv. 44, 1817 (1961).

<sup>2)</sup> H. M. FITCH, brevet britannique 681 102 du 15 octobre 1952.

<sup>3)</sup> R. W. BOST, L. D. QUIN & A. ROE, J. org. Chemistry 18, 362 (1953).