

## 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

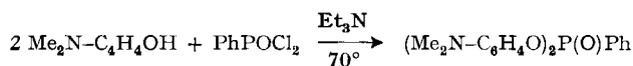
## 224. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXX<sup>1)</sup> Sur l'action de l'oxyde phénylphosphonique sur les amines et les amino-alcools

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler et J. Rabinowitz

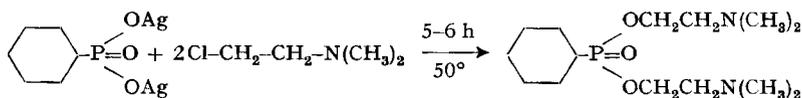
(28 VII 61)

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:

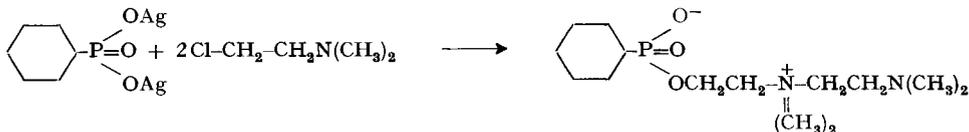


<sup>1)</sup> XXIX<sup>e</sup> communication: Helv. 44, 1817 (1961).

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

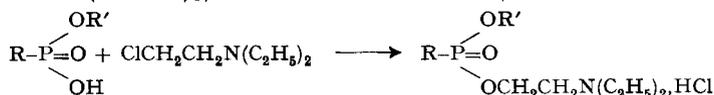
<sup>3)</sup> R. W. BOST, L. D. QUIN & A. ROE, J. org. Chemistry 18, 362 (1953).

mais ces auteurs aperçurent ensuite que cette réaction conduisait en réalité au monoester phosphonique de l'hydroxyde de diméthyl-diméthylaminoéthyl-(hydroxy-2-éthyl)-ammonium<sup>4)</sup>:



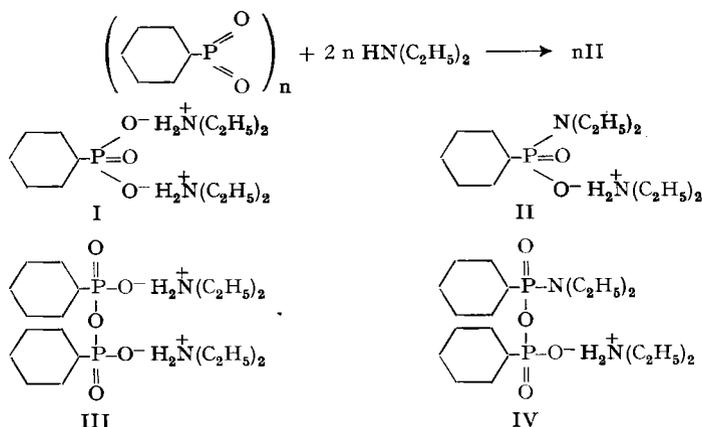
ROE et coll. n'ont pas proposé de mécanisme pour cette réaction, mais la quaternarisation de la fonction diméthylamino du monoester se fait sans doute par l'intermédiaire du chloro-2-diméthylamino-1-éthane. Les esters phosphoniques peuvent d'ailleurs se comporter eux-mêmes comme des agents d'alcoylation mais ceci, comme nous le verrons plus loin, seulement à des températures plus élevées.

Enfin, quelques phosphonates d'amino-alcools ont été préparés avec des rendements médiocres (10 à 20%) selon le schéma suivant<sup>5)</sup>:



Comme l'oxyde phénylphosphonique transforme les alcools en esters monoalcoylphénylphosphoniques<sup>6)</sup>, nous nous sommes proposé d'étudier l'action de cet oxyde sur les amino-alcools en vue de les transformer en monoesters correspondants. Or, comme cet oxyde est un anhydride d'acide, il nous fallait étudier d'abord la réaction entre oxyde phénylphosphonique et amines, pour voir si ces dernières seraient transformées en amides phosphoniques, en analogie à ce qui se passe dans la réaction des amines avec P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, qui conduit aux amides polyphosphoriques<sup>7)</sup>.

0,01 équivalent d'oxyde phénylphosphonique<sup>6)</sup> et 0,05 mole de diéthylamine (lorsqu'on les mélange, il y a échauffement) sont chauffés 3 à 5 h à 100°. On évapore sous pression réduite l'excès d'amine. On constate la fixation d'env. 2 moles de diéthylamine par mole d'oxyde phénylphosphonique, ce qui correspondrait à la réaction:



<sup>4)</sup> L. D. QUIN & A. ROE, *J. org. Chemistry* 20, 1469 (1955).

<sup>5)</sup> B. E. SMITH & A. BURGER, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 5891 (1953).

<sup>6)</sup> E. CHERBULIEZ, BR. BAehler, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* 41, 1812 (1961).

<sup>7)</sup> M. SCHWARZ, thèse No. 1136 (1950), Faculté des Sciences, Université de Genève.



Il faudra donc tenir compte du fait que dans la réaction entre oxyde phénylphosphonique et amino-alcools, l'oxyde peut également réagir avec les fonctions amino primaires et secondaires; mais les amides phosphoniques – tout comme les amides phosphoriques du reste – sont très labiles en milieu acide, alors que la fonction ester phosphonique y est beaucoup plus stable<sup>1)</sup>, ce qui permet d'obtenir finalement les dérivés d' amino-alcools à fonction amino primaire ou secondaire, phosphonylés uniquement à l'oxygène.

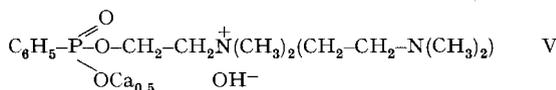
Nous avons réussi à obtenir les monoesters phosphoniques du diméthylamino-éthanol, du diéthylamino-isopropanol et de la colamine.

De toute manière la réaction entre oxyde phénylphosphonique et amino-alcool est très complexe; il peut y avoir, en dehors de l'estérification que nous recherchons, les réactions suivantes: condensation de l' amino-alcool, transformation du groupe amino en phosphonamide, quaternarisation de la fonction amino tertiaire par l'ester phosphonique formé, etc. C'est pour cela que, bien qu'il s'agisse d'une méthode générale de phosphonylation des amino-alcools, il est nécessaire d'étudier les conditions optima dans chaque cas ainsi que les méthodes d'isolement de l'ester, lorsqu'on ne peut pas éviter complètement la formation des produits secondaires mentionnés plus haut.

*Phosphonylation du diméthylaminoéthanol:* 0,05 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,5 mole de diméthylcolamine sont chauffés 3 h à 120°. On distille sous vide l'excès de diméthylcolamine et dissout le résidu dans 200 ml d'eau. On ajoute alors 10 g d'hydroxyde de Ca en suspension dans un peu d'eau et agite pendant quelques minutes ce mélange. On filtre, ajoute 1 vol. d'alcool au filtrat afin de précipiter complètement le phénylphosphonate de Ca encore présent, filtre à nouveau et évapore le filtrat sous vide. On sèche le résidu en le reprenant 2 fois par l'acétone et en évaporant complètement l'acétone sous vide. On obtient 8,9 g d'un solide amorphe qui, traité par 40 ml d'acétone bouillante, donne après refroidissement et filtration un précipité de diéthylaminoéthyl-phénylphosphonate de Ca que l'on sèche sous vide. Rdt: 6,0 g (48,6%).

$C_{10}H_{15}O_3NPCa_{0,5}$	Calc. C 48,4	H 6,05	N 5,64	P 12,5	Ca 8,1%	P.M. 248
	Tr. „ 48,3	„ 6,14	„ 5,50	„ 12,3	„ 8,1%	P.M. <sup>9)</sup> 244

Évaporé sous vide, le filtrat du produit précédent donne un résidu pâteux de 2,34 g constitué par un mélange dans lequel l'hydroxyde de diméthyl-(diméthylamino-2-éthyl-1)-(phénylphosphonoxy-2-éthyl-1)-ammonium (sel calcique V ou bétaïne) se trouverait en quantité prépondérante (pas de diester de l' amino-alcool, car il n'y a pas de fonction ester saponifiable aisément en milieu alcalin; les teneurs en N et P se rapprochent des chiffres calculés pour le sel calcique V).



Si l'on chauffe l'oxyde phénylphosphonique avec la diméthylcolamine 44 h à 130°, le rendement en monoester phosphonique reste le même, alors que la quantité de la base quaternaire phosphonylée augmente considérablement. L'ester phosphonique primaire agit donc à cette température comme alcoylant et cette réaction secondaire se manifeste d'autant plus que l'on prolonge la durée de chauffe.

*Phosphonylation du diéthylamino-1-propanol-2:* 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,04 mole de diéthylamino-1-propanol-2 sont chauffés 6 h à 125°. On distille autant que possible l'excès d' amino-alcool sous vide et reprend le résidu par  $H_2O$ . Cette solution traitée comme décrit

<sup>9)</sup> P.M. déterminé par titrage avec HCl 0,1 ou 0,5N au méthylorange.

plus haut donne un résidu de 0,886 g (30%) de diéthylamino-1-propyl-2-phosphonate de Ca qui est d'emblée pur. Ce produit est soluble dans l'acétone.

$C_{13}H_{21}O_3NPCa_{0,5}$	Calc. N 4,83	P 10,7	Ca 6,9%	P.M. 290
	Tr. „ 4,93	„ 10,3	„ 6,9%	P.M. <sup>9)</sup> 286

*Phosphonylation de la colamine.* 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,025 mole de colamine sont chauffés à 180° jusqu'à ce que la masse devienne homogène; ensuite on fait le vide (trompe à eau) dans le ballon et maintient à cette température pendant une nuit. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris par de l'eau et additionné d'un excès d'hydroxyde de Ca. On agite ce mélange et ajoute 1 vol. d'éthanol. On filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. On obtient un résidu blanc, friable, de 1,05 g qui, traité par 5 ml d'alcool bouillant, donne après refroidissement un précipité de 0,87 g (40%) d'(amino-2-éthyl)-phénylphosphonate de Ca.

$C_8H_{11}O_3NPCa_{0,5}$	Calc. N 6,37	P 14,1	Ca 9,1%	P.M. 220
	Tr. „ 6,41	„ 13,6	„ 9,6%	P.M. <sup>9)</sup> 222

Il s'agit bien de l'ester, car le titrage du groupe  $NH_2$  par la méthode au formol donne un P.M. de 221 (calc. 220).

Le filtrat évaporé à sec sous vide donne un résidu de 0,16 g constitué surtout par de l'amide phosphonique<sup>a,b)</sup> et éventuellement de produits de condensation de l'amino-alcool.

En conclusion, l'oxyde phénylphosphonique réagit avec les amines pour donner les monoamides correspondants. Malgré cela, il est possible d'obtenir les monoesters phosphoniques d'amino-alcools, même lorsque la fonction amino n'est pas tertiaire, avec des rendements convenables par action de l'oxyde phénylphosphonique sur les amino-alcools. Bien que générale, cette réaction est complexe et c'est pour cela qu'il faut déterminer les conditions optima de phosphonylation dans chaque cas particulier.

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

#### SUMMARY

The reaction of phenylphosphonic oxide with amines and amino-alcools is described. Under appropriate conditions this reaction yields respectively the corresponding phosphonic mono-amides and mono-esters.

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

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

### Sur la phosphonylation des diols par l'oxyde phénylphosphonique

par Emile Cherbuliez, F. Hunkeler et J. Rabinowitz

(28 VII 61)

L'action de l'acide polyphosphorique sur les glycols est très complexe. Si on utilise un excès d'acide polyphosphorique (2 moles d'acide pyrophosphorique par mole de diol) les rendements en monoesters hydroxyalcoyl-phosphoriques sont presque nuls<sup>2)</sup>, et les esters cycliques formés éventuellement sont difficilement isolables<sup>3)</sup> sauf dans le cas du triméthylèneglycol qui donne un ester cyclique stable, isolable avec un

<sup>1)</sup> XXX<sup>e</sup> Communication: Helv. 44, 1820 (1961).

<sup>2)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 47, 1693 (1958).

<sup>3)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 464 (1960).