

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. ⁹⁾ 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. ⁹⁾ 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^{a,b)} 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-alcohols 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 XXXI¹⁾

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 nuls²⁾, et les esters cycliques formés éventuellement sont difficilement isolables³⁾ sauf dans le cas du triméthylèneglycol qui donne un ester cyclique stable, isolable avec un

¹⁾ XXX^e Communication: Helv. 44, 1820 (1961).

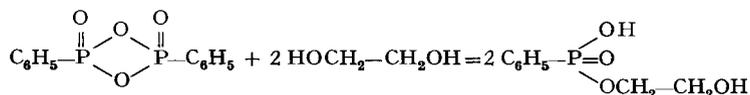
²⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 47, 1693 (1958).

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

rendement de 15% environ. Si on diminue la proportion d'acide polyphosphorique (1 mole à 0,5 mole d'acide pyrophosphorique par mole de diol), on observe une phosphorylation conduisant à un mélange constitué essentiellement par des esters phosphoriques primaires, secondaires et cycliques^{4) 5)} que nous avons pu séparer plus ou moins facilement³⁾, mais là encore les rendements sont faibles (de l'ordre de 10 à 30% du diol étant phosphorylés selon le diol utilisé). Voilà pourquoi la meilleure méthode de préparation des monoesters hydroxyalcoyl-phosphoriques consiste à phosphoryler les chlorhydrines correspondantes et à soumettre les esters chloralcoyl-phosphoriques obtenus à une hydrolyse sélective en milieu alcalin qui les transforme en esters hydroxyalcoyl-phosphoriques, car dans ce milieu la fonction monoester phosphorique est stable.

De plus, au cours de nos travaux de phosphorylation des glycols, nous n'avons jamais isolé – ni réussi à mettre en évidence – des diesters phosphoriques diprimaires $H_2O_3P-O-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-O-PO_3H_2$; ceci s'expliquerait par le fait que sous l'action de l'acide polyphosphorique, les acides hydroxyalcoyl-phosphoriques se transformeraient^{3) 5)} plutôt en esters cycliques qu'en diesters phosphoriques diprimaires.

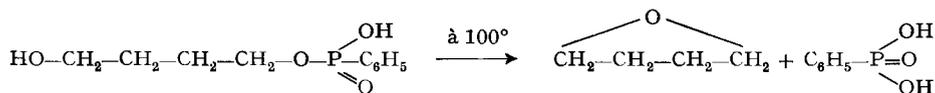
Quant aux monoesters phénylphosphoniques des diols, c'est-à-dire les acides hydroxyalcoyl-phénylphosphoniques, nous les avons obtenus facilement, avec de bons rendements, par action directe de l'oxyde phénylphosphonique sur les glycols:



Monoesters phénylphosphoniques de diols. 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique⁶⁾ et 0,02 à 0,03 mole de diol sont chauffés 48 h à des températures variant de 50 à 110° (voir tableau I). Après refroidissement, on reprend le mélange réactionnel par de l'eau et décolore cette solution au noir animal, si nécessaire. On neutralise la solution aqueuse par de la baryte (ou l'hydroxyde d'un métal alcalino-terreux) jusqu'à pH 8,2 (virage de la phénolphthaléine), ajoute 1 volume d'alcool pour précipiter complètement le phénylphosphonate de Ba présent, filtre et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. Le résidu, qui retient un peu de diol, est chauffé $1/2$ h à reflux avec 25 ml d'acétone. Après refroidissement, on filtre l'insoluble qui est constitué par de l'hydroxyalcoyl-phénylphosphonate de Ba pur. Les rendements sont de l'ordre de 50 à 80%.

Les conditions de réaction pour chaque diol ainsi que les rendements figurent dans le tableau I; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Si on traite le tétraméthylèneglycol par l'oxyde phénylphosphonique 48 h à 100°, le rendement en acide (hydroxy-4-butyl-1)-phénylphosphonique n'est que de 13%. Par contre, si on conduit cette opération à 50° (voir tableau I) le rendement est de 80%. La formation de tétrahydrofurane, que l'on constate à 100°, semble donc passer par l'intermédiaire du monoester phosphonique; il y aurait à 100° alcoylation intramoléculaire cyclisante du reste hydroxyalcoyle de l'acide (hydroxy-4-butyl-1)-phénylphosphonique, selon l'équation suivante:



⁴⁾ E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 590 (1959).

⁵⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 1377 (1959).

⁶⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1812 (1961).

Tableau I. *Phosphorylation de diols par l'oxyde phosphoryphonique* (1 éq. d'oxyde par 2 à 3 moles de diol)

Diol	Température du bain °C	Durée de chauffe h	Produit obtenu	Rendement %
HO-CH ₂ -CH ₂ -OH	90	50	$\begin{array}{c} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	50
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	100	48	$\begin{array}{c} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	65
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	50	48	$\begin{array}{c} \text{OBa}_{0,5}^* \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	72
HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	100	48	$\begin{array}{c} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	77

*) Pour déshydrater complètement ce sel, il faut chauffer à 100° sous vide (1 Torr).

Tableau II. *Analyses des monoesters phosphoryphoniques obtenus selon le tableau I*

Ester	P. M.	Analyses			
		P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ba _{calc.} %	Ba _{tr.} %
(hydroxy-2-éthyl-1)-phénylphosphonate de Ba (C ₈ H ₁₀ O ₄ PBa _{0,5})	269,8	11,5	11,6	25,4	25,0
(hydroxy-3-propyl-1)-phénylphosphonate de Ba (C ₉ H ₁₂ O ₄ PBa _{0,5})	283,8	10,9	10,7	24,2	24,0
(hydroxy-4-butyl-1)-phénylphosphonate de Ba (C ₁₀ H ₁₄ O ₄ PBa _{0,5})	297,8	10,4	10,3	23,1	23,1
(hydroxy-5-pentyl-1)-phénylphosphonate de Ba (C ₁₁ H ₁₆ O ₄ PBa _{0,5})	311,8	10,0	10,0	22,0	21,7

