

299. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXXVII¹⁾

Sur la phosphorylation de quelques alcools terpéniques primaires

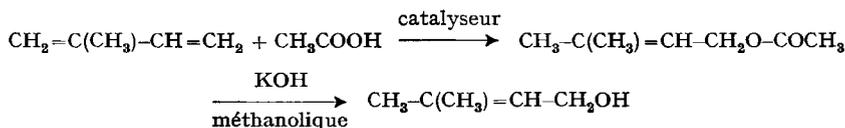
par Emile Cherbuliez, G. Weber, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

Les esters phosphoriques aussi bien que phosphoniques des alcools terpéniques sont peu connus. Il n'y a rien d'étonnant à cela, car ces alcools sont particulièrement sensibles aux acides et aux agents déshydratants, ce qui rend leur phosphorylation aussi bien que leur phosphonylation fort difficile, les réactifs de phosphorylation ou de phosphonylation usuels pouvant jouer le rôle de déshydratant également.

Nous n'en avons pas moins tenté de préparer les monoesters phosphoriques et phénylphosphoniques de l'isopenténol $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ et de quelques alcools terpéniques non cycliques.

Les alcools terpéniques aliphatiques que nous avons traités (nérol, géraniol, farnésol, linalol et nérolidol) nous ont été fourni gracieusement par la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, alors que nous avons préparé l'isopenténol selon LENNARTZ²⁾, d'après le schéma suivant:



Le rendement rapporté à l'isoprène mis en œuvre n'était que de 1,5% (rendement indiqué dans la littérature²⁾: 5%).

Nos procédés d'obtention des monoesters phosphoriques³⁾ et phosphoniques⁴⁾ étant basés sur l'emploi d'anhydrides partiels (phosphoriques et phosphoniques: acides polyphosphoriques et phosphoniques) ou totaux (phosphoniques uniquement: oxydes phosphoniques de formule $(\text{R}-\text{PO}_2)_n$), resp. de l'acide orthophosphorique et des acides phosphoniques, il nous paraissait peu probable que ceux-ci pussent nous conduire aux dérivés voulus avec de bons résultats.

En effet, les alcools terpéniques que nous avons utilisés, traités respectivement par l'acide polyphosphorique ($n = 3$ env.) et l'acide pyrophénylphosphonique (ou bien l'oxyde phénylphosphonique), n'ont pas subi d'estérification. Il semble qu'il y ait surtout déshydratation de ces alcools, car dans le cas du traitement par l'oxyde phénylphosphonique, on retrouve ce dernier sous forme d'acide phénylphosphonique et on obtient quelques gouttes d'un distillat qui ne contient plus de fonction -OH alcoolique.

¹⁾ XXXVI^e Communication: *Helv.* 45, 2650 (1962).

²⁾ T. LENNARTZ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 76, 841 (1943).

³⁾ V. p. ex.: E. CHERBULIEZ & H. WENIGER, *Helv.* 29, 2006 (1946).

⁴⁾ V. p. ex.: E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* 44, 1812 (1961).

Or, nous avons montré⁵⁾ que des alcools tertiaires, tels que le *t*-butanol et le *t*-pentanol, également sensibles aux acides et aux déshydratants, pouvaient être phosphonylés par l'oxyde phénylphosphonique si l'on ajoute au mélange réactionnel 1 éq. de base tertiaire (la pyridine particulièrement) par éq. d'oxyde phosphonique mis en œuvre; mais que ces alcools tertiaires ne pouvaient guère être phosphorylés par l'acide polyphosphorique quelle que fût la nature et la quantité de la base tertiaire utilisée.

Ici encore, les alcools terpéniques énumérés se sont laissés phosphonyler par l'oxyde phénylphosphonique en présence d'une base tertiaire forte, quoiqu'avec des rendements inférieurs à ceux obtenus avec les alcools tertiaires; par contre, ils ne se sont laissés phosphoryler par l'acide polyphosphorique ni en présence de pyridine, ni en présence de triéthylamine, quelles que fussent la température de réaction (50 à 100°) et la quantité de base utilisée.

Nos essais de phosphorylation du nérol par POCl_3 en présence de pyridine n'ayant pas non plus abouti, nous nous sommes occupés uniquement de la *phosphonylation* des alcools terpéniques déjà cités et de l'isopenténol.

Nous ne pensons pas que des transpositions du reste terpénique se soient produites durant la phosphonylation, car ces transpositions se font généralement en milieu acide et notre procédé consiste justement à bloquer l'acidité formée en cours de réaction, par la triéthylamine initialement introduite dans le mélange réactionnel. D'autre part, les spectres IR. des monoesters obtenus n'ont rien révélé d'anormal par rapport à ceux des alcools terpéniques de départ.

Phosphonylation de l'isopenténol et des alcools terpéniques. Si on traite ces alcools par l'oxyde phénylphosphonique en présence de pyridine, la phosphonylation se fait très mal; par contre, en présence d'une base tertiaire plus forte que la pyridine, telle que la triéthylamine, on obtient assez facilement les monoesters phénylphosphoniques de ces alcools, quoiqu'avec des rendements dépassant rarement 35%.

Pour séparer le monoester phénylphosphonique de l'acide phénylphosphonique formé en cours de réaction ou provenant de l'oxyde phénylphosphonique qui n'aurait pas réagi, nous avons tiré profit de la très faible solubilité du phénylphosphonate de Ca dans l'alcool à 50%, solvant dans lequel les sels alcalino-terreux des monoesters correspondants des alcools sont en général solubles⁴⁾. Si ce procédé est toujours applicable au cas de l'isopenténol (méthyl-3-butène-2-ol-1), il ne s'applique plus à celui des alcools terpéniques: les sels calciques de leurs monoesters phénylphosphoniques ne sont pas solubles dans l'alcool à 50%. Dans ce cas, nous avons réalisé la séparation sous forme des sels de triéthylammonium: le sel de l'acide phénylphosphonique est très peu soluble dans l'éther, tandis que ceux des monoesters correspondants s'y dissolvent.

0,007 à 0,02 mole d'alcool, 0,01 à 0,02 mole de triéthylamine et 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique (soit, pour le calcul, 0,01 mole de $\text{C}_6\text{H}_5\text{PO}_2$) sont introduits dans un ballon et soigneusement mélangés; il y a échauffement et il est souvent nécessaire de refroidir. Au bout de quelques min, on obtient généralement un mélange homogène que l'on chauffe 15 à 80 h à 100° (température du bain), sous bonne agitation (ce qui augmente le rendement).

Dans le cas de l'isopenténol, on reprend le mélange réactionnel par 100 ml d'eau et ajoute 2 éq. de baryte. On agite ce mélange quelques min et ajoute 1 vol. d'éthanol. On filtre (le précipité

⁵⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, Gazz. chim. ital., sous presse.

Tableau I. Phosphorylation de l'isopenténol et de quelques alcools terpéniques aliphatiques, en présence de triéthylamine, à 100°

Alcool de départ (nombre d'éq. d'alcool par éq. d'oxyde phosphorylionique)	Eq. de N(C ₂ H ₅) ₃ par éq. d'oxyde	Durée de chauffe h	Rdt (par rapport à l'alcool) %	Monoeester obtenu	Remarques
(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ OH Isopenténol	1	15	23	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -O-P(=O)(OCa _{0,5}) ₂	réaction effectuée sous agitation
(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C-CH ₃ (cis) HOH ₂ C-CH Nérol	1	72	19	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C-CH ₃ H ₂ C-CH(OCa _{0,5}) O-P(=O)(OCa _{0,5}) ₂	sans agitation (avec agitation le rendement est supérieur)
(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C-CH ₃ (trans) HC-CH ₂ OH Géranol	1,8	15	31	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C-CH ₃ HC-CH ₂ OCa _{0,5} O-P(=O)(OCa _{0,5}) ₂	avec agitation
(H ₃ C) ₂ =CH-[CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ OH] Farnésol	2	24	31	(H ₃ C) ₂ =CH-[CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -O-P(=O)(OCa _{0,5}) ₂]	avec agitation

Tableau II. Analyses des esters du tableau I (Les dosages de C et de H ont été faits par M. le Dr. EBER, Ecole de Chimie, Genève)

Monoester	Formule brute	P. M.	Analyses									
			C. %	C _{tr.} %	H _{calc.} %	H _{tr.} %	P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ba _{calc.} %	Ba _{tr.} %	Ca _{calc.} %	Ca _{tr.} %
Isopentyl-phénylphosphonate de Ba	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ PBa _{0,5}	293,7	53,2	53,0	5,64	5,70	10,6	9,9	23,4	22,6		
Isopentyl-phénylphosphonate de Na	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ PNa	248	61,4	61,2	7,08	7,11	12,5	12,2			6,4	6,3
Néryl-phénylphosphonate de Ca	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ PCa _{0,5}	313	61,4	61,1	7,08	7,18	9,9	9,6			6,4	6,1
Géranyl-phénylphosphonate de Ca	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ PCa _{0,5}	313	66,1	64,8*	7,88	7,96	8,1	8,3			5,3	5,1

*) Le résidu de la combustion retient un peu de C

est composé de phénylphosphonate de baryum et de baryte) et évapore le filtrat à sec sous vide; ce traitement est destiné à éliminer complètement la triéthylamine. Le résidu est repris par le minimum d'eau et on élimine l'excès de baryum en ajoutant H_2SO_4 dilué jusqu'à pH 8,2 env. On ajoute de nouveau 1 vol. d'alcool afin de précipiter le phénylphosphonate de Ba éventuellement formé par hydrolyse, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu remis en suspension dans de l'acétone, est filtré et lavé avec ce dissolvant. On obtient ainsi de l'isopentényl-phénylphosphonate de Ba pur.

Pour le transformer en sel sodique, on dissout le sel barytique dans de l'eau, ajoute la quantité calculée de Na_2SO_4 anhydre, filtre $BaSO_4$ formé et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, constitué par de l'isopentényl-phénylphosphonate de Na pur, est séché dans le vide sur P_2O_5 .

Dans le cas des *alcools terpéniques* du Tabl. I, on reprend la masse réactionnelle refroidie par 50 ml env. d'éther anhydre. Si on n'a utilisé au début qu'un éq. de base, on en rajoute ici un second. Le phénylphosphonate de triéthylammonium est précipité, alors que le sel de triéthylammonium du monoester se dissout. Après filtration, on évapore sous vide l'éther et l'excès de triéthylamine. Le résidu huileux est repris par env. 100 ml d'eau; on amène le pH de la solution aqueuse à 5 env. par HCl dilué et ajoute un excès d'une solution concentrée de $CaCl_2$. Il se forme un précipité volumineux de sel calcique du monoester phénylphosphonique, retenant la majeure partie de l'alcool terpénique qui n'a pas réagi. Ce précipité est d'abord soigneusement lavé à l'eau (qui enlève $CaCl_2$ et le phénylphosphonate monocalcique éventuellement présent) puis par de l'acétone qui dissout la majeure partie de l'alcool terpénique retenu. Le résidu est encore lavé à l'éther pour achever l'élimination de l'alcool terpénique, et enfin séché dans le vide sur P_2O_5 . On obtient ainsi les sels calciques des monoesters phénylphosphoniques des alcools terpéniques avec des rendements de 20 à 30%.

Le farnésyl-phénylphosphonate de Ca est soluble dans l'éther, c'est pour cela que dans ce cas le précipité brut initial est lavé uniquement à l'acétone et que l'on prend un excès d'oxyde phénylphosphonique par rapport au farnésol (1 éq. d'oxyde pour 0,7 mole d'alcool), de sorte que la quantité relative d'alcool qui n'a pas réagi et qui accompagne le précipité de farnésyl-phénylphosphonate de Ca est faible, si bien qu'un lavage à l'acétone est suffisant pour purifier ce produit.

Les conditions de phosphorylation des alcools traités et les rendements en monoesters phénylphosphoniques obtenus figurent dans le tableau I; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Nous n'avons pas réussi par cette méthode à isoler des monoesters phénylphosphoniques d'alcools terpéniques tertiaires (linalol et nérolidol); nous ignorons si c'est la phosphorylation qui ne marche pas du tout ou bien si le monoester obtenu est trop labile en solution aqueuse pour pouvoir être isolé (comme nous le verrons plus tard, les monoesters phénylphosphoniques d'alcools tertiaires sont très labiles en milieu acide). Les alcools terpéniques secondaires par contre, p. ex. le menthol, se laissent phosphoryler par cette méthode (v. mémoire suivant).

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, à Bâle, de l'aide qu'elle a bien voulu leur accorder pour ce travail.

SUMMARY

Treated with phenylphosphonic oxide in the presence of triethylamine, primary aliphatic terpenic alcohols yield the corresponding phenylphosphonic monoesters.

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