

300. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXXVIII¹⁾

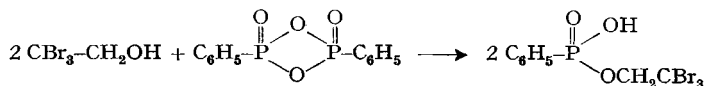
Sur la phosphorylation de divers types d'alcools

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, H. Probst et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

En vue de l'étude de leurs propriétés pharmacologiques et de l'influence de divers groupements fonctionnels sur la vitesse de scission du groupement monoester phosphonique à différents pH, nous nous sommes proposé de préparer les monoesters phénylphosphoniques d'alcools de types très divers, à savoir du tribrométhanol, de l'alcool propargylique, du glycérol, de la choline, du menthol et du bornéol.

La phosphorylation du tribrométhanol par l'oxyde phénylphosphonique ne présente aucune difficulté spéciale et l'on obtient l'acide tribrométhyl-phénylphosphonique avec un bon rendement:

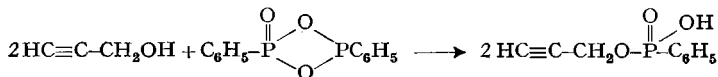


0,06 mole de tribrométhanol et 0,04 éq. d'oxyde phénylphosphonique sont chauffés 44 h à 90° (température du bain), à l'abri de l'humidité. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par 25 ml d'éthanol froid et verse immédiatement cette solution dans 200 ml d'eau. On neutralise ce mélange par une suspension aqueuse de baryte jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine (8,2 env.) et le porte à 500 ml avec H₂O. On ajoute alors 1 vol. d'éthanol, filtre le phénylphosphonate de Ba précipité (l'adjonction d'un peu de carbonate de Ba facilite la filtration) et évapore le filtrat à sec sous vide. On obtient 13,5 g de tribrométhyl-phénylphosphonate de Ba, rdt 70%. On sèche ce sel sous vide à 45° pendant 1 nuit afin d'éliminer toute trace de tribrométhanol retenu dans le précipité; un lavage du produit à l'éther a le même effet.

Pour transformer le sel barytique en sel sodique, on dissout le sel barytique dans 500 ml d'eau, ajoute la quantité calculée de sulfate de Na, filtre BaSO₄ formé et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, séché 1 nuit à 45° sous vide (1 Torr) est constitué par du tribrométhyl-phénylphosphonate de Na pur. Rendement: presque quantitatif à partir du sel barytique.

C ₈ H ₇ O ₃ Br ₃ PNa	Calc.	C 21,6	H 1,58	Br 54,0	P 6,95%
(444,9)	Tr.	„ 21,6	„ 1,67	„ 54,2	„ 7,1 %

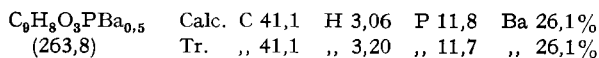
L'alcool propargylique est également transformé facilement en monoester phénylphosphonique à l'aide de l'oxyde phénylphosphonique; il y a conservation de la triple liaison, ce que l'on vérifie par spectroscopie IR.



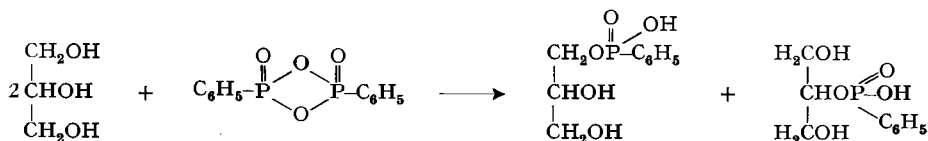
0,05 mole d'alcool propargylique (excès) et 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique sont chauffés 1 nuit à 95° (température du bain). On évapore ensuite, sous vide à 80°, autant que possible l'excès d'alcool. Le résidu est dissous dans 50 ml d'eau; on ajoute du noir animal et neutralise ce mélange à pH 8,2 par de l'eau de baryte. On ajoute alors 1 vol. d'éthanol et filtre le phénylphos.

¹⁾ XXXVII^e Communication: Helv. 45, 2652 (1962).

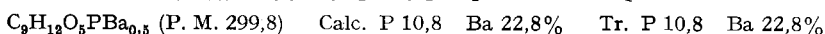
phonate de Ba précipité. On évapore le filtrat à sec sous pression réduite et chauffe le résidu 10 min à reflux avec 25 ml d'acétone. Après refroidissement, on filtre le parargyl-phénylphosphonate de Ba pur que l'on sèche sous vide 15 min à 80°. Rendement: 68%.



Tout comme dans le cas des glycols²⁾, seule 1 fonction –OH du glycérol est estérifié par l'oxyde phénylphosphonique et on obtient un mélange à peu près équimoléculaire des acides α - et β -glycéryl-phénylphosphonique:



0,01 mole de glycérol anhydre et 0,01 mole d'oxyde phénylphosphonique sont chauffées quelques min à 165° pour liquéfier la masse, puis 20 h à 125° (température du bain). La masse réactionnelle traitée de la façon habituelle³⁾ donne 2,3 g de sel barytique brut du dérivé mono-phosphonylé. Pour éliminer le glycérol retenu dans ce produit, on le pulvérise finement et le chauffe 5 min à reflux avec 5 ml d'alcool absolu. On ajoute alors 5 ml d'acétone, filtre et lave le précipité avec 10 ml d'acétone. Après séchage sous vide, on répète encore une fois ces opérations. On obtient ainsi 1,48 g (49%) de glycéryl-phénylphosphonate de Ba pur.



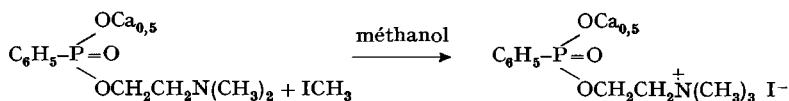
Le titrage d'une prise selon MALAPRADE par KIO_4 (qui n'est réduit que par le dérivé α , à 2 OH voisins) donne un p. éq. de 580; par conséquent, le produit se compose de 51,5% de dérivé α et de 48,5% de dérivé β .

Nous avons déjà décrit la phénylphosphonylation des aminoalcools par l'oxyde phénylphosphonique et l'isolement des monoesters aminoalcoyl-phénylphosphoniques correspondants⁴⁾: bien que l'oxyde phénylphosphonique réagisse aussi avec les fonctions amino primaires et secondaires, il a quand même été possible, à l'aide d'un mode opératoire approprié, d'isoler les *monoesters phénylphosphoniques d' aminoalcools à fonction amino primaire ou secondaire libre*, avec de bons rendements.

En ce qui concerne l'*ac. choline-phénylphosphonique*, la *phosphonylation du chlorure de choline* par l'oxyde phénylphosphonique se heurte à de nombreuses difficultés qui ont surtout trait à l'isolement du dérivé phosphonylé recherché si bien que nous n'avons jamais réussi à isoler un monoester pur, malgré que la phosphonylation (suivie par le dosage du P estérifié) se fasse à raison de 50%.

Quant à la phosphonylation de la choline libre, elle marche mal car la base quaternaire se décompose déjà au contact de l'oxyde phénylphosphonique.

Nous n'avons pas poussé plus loin les recherches de phosphonylation directe de la choline, étant donné que l'on obtient facilement son monoester phénylphosphonique par quaternarisation, avec l'iodure de méthyle, du groupe diméthylamino de l'acide diméthylamino-2-éthyl-1-phénylphosphonique déjà décrit⁴⁾:

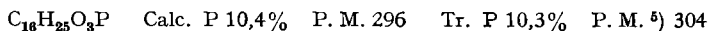


²⁾ E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1824 (1961).

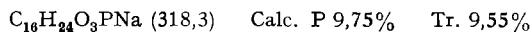
³⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1812 (1961).

⁴⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1820 (1961).

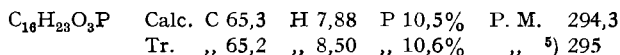
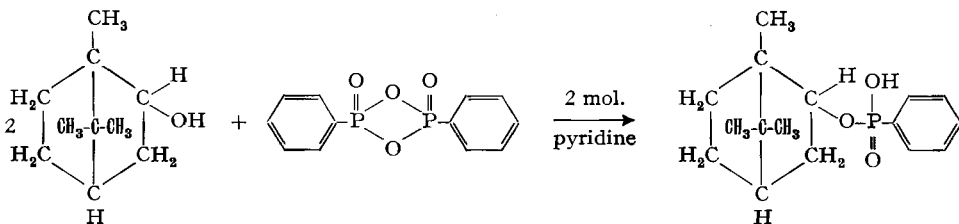
et lave le précipité avec un peu d'eau. On obtient 7,2 g (81 %) d'acide menthyl-phénylphosphonique. On élimine toute trace de menthol en chauffant ce produit 1 nuit, à 60°, sous vide. F. 91°.



c) On obtient le sel sodique de l'acide menthyl-phénylphosphonique soit en agitant une suspension du sel barytique décrit sous a), dans de l'eau avec la quantité calculée de sulfate de Na et en évaporant sous vide la solution après filtration de BaSO_4 formé, soit en neutralisant l'acide menthyl-phénylphosphonique obtenu sous b), par la quantité calculée de NaOH (pH env. 5) et en évaporant cette solution à sec sous vide. Le menthyl-phénylphosphonate de Na ainsi obtenu, est séché 1 nuit à 60° sous vide de 1 Torr. Le menthyl-phénylphosphonate de Na est un produit inodore et facilement soluble dans l'eau.



Quant à l'acide bornyl-phénylphosphonique, on l'obtient aisément, avec un rendement de 88%, en chauffant 0,01 mole de bornéol, 0,01 mole de pyridine et 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique, 14 h, à 75° (température du bain) et en traitant la masse réactionnelle de la façon déjà décrite sous b) pour l'isolement de l'acide menthyl-phénylphosphonique. Recristallisé dans l'hexane, F. 104–105°.



Quant à la constitution des acides menthyl- et bornyl-phénylphosphonique, nous ne pensons pas qu'il ait pu se produire une transposition pendant la phosphorylation car celle-ci ne se fait pas en milieu acide (présence de base tertiaire). D'autre part, les spectres IR. des esters obtenus et la grande stabilité de ces 2 esters en milieu NaOH 1 N et à pH 4,5, semblent indiquer qu'il s'agit bien de l'acide menthyl- et de l'acide bornyl-phénylphosphonique.

Comportement des esters phénylphosphoniques en milieu aqueux à 100°. L'acide menthyl-phénylphosphonique est pratiquement stable à pH 4,5 ($t_{1/2} = 2000$ h) et 14 (NaOH 1 N : $t_{1/2} = 1500$ h); après 10 jours de chauffe dans ces 2 milieux, on le récupère presque intégralement en acidifiant ces 2 solutions par HCl (F. 90,5–91° et spectre IR.: identiques à ceux de l'acide de départ); aucune transposition ne se produit donc dans ces 2 milieux. En milieu HCl 1 N, l'acide menthyl-phénylphosphonique est scindable, mais il est trop peu soluble dans H_2O pour qu'on puisse déterminer $t_{1/2}$ (temps de demi-scission). Il en est de même (à ces 3 pH) pour l'acide bornyl-phénylphosphonique.

L'acide propargyl-phénylphosphonique, à 100°, en solution 0,1 M en ester, est stable à pH 4,5 ($t_{1/2} = 2000$ h); il est scindé en milieu HCl 1 N ($t_{1/2} = 3$ h) et en milieu NaOH 1 N ($t_{1/2} = 5$ h); le groupement méthynyle $\equiv\text{CH}$, en β par rapport au groupement monoester phénylphosphonique, labilise donc cette dernière fonction en milieu alcalin (il y a ainsi parallélisme ici avec les esters monoalcoylphosphoriques, où le

⁵⁾ Déterminé par titrage alcalimétrique au méthylorange.

groupe $\equiv\text{CH}$ en β par rapport à la liaison ester phosphorique, labilise cette dernière en milieu alcalin⁶⁾).

Toutes les scissions en milieu alcalin ont été faites dans des récipients en téflon, étant donné que NaOH 1N à 100° attaque assez rapidement le verre (ballons ou ampoules) et que les silicates formés faussent le titrage acidimétrique (entre méthylorange et phénolphtaléine) de l'acide phényl phosphonique libéré par scission du monoester phénylphosphonique étudié.

Nous reviendrons sur la scission des autres esters cités ici, dans un prochain mémoire.

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

SUMMARY

The preparation of the phenylphosphonic monoesters of tribromoethanol, propargyl alcohol, glycerol, choline, menthol, and borneol is described.

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

⁶⁾ V. p. ex.: E. CHERBULIEZ, H. DAHN, H. MOLL, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 45, 1075 (1962).

301. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXXIX¹⁾

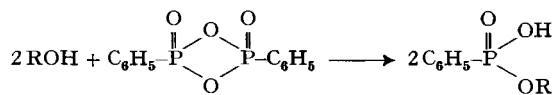
Sur la phosphorylation des hydroxynitriles par l'oxyde phénylphosphonique

par Emile Cherbuliez, F. Hunkeler et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

La phosphorylation des hydroxynitriles par l'acide polyphosphorique conduit aux acides carbamidoalcoylphosphoriques correspondants²⁾. En effet, en dehors de la phosphorylation du groupe $-\text{OH}$ par les liaisons $-\text{P}-\text{O}-\text{P}-$, il y a également réaction entre le groupe nitrile et les groupements acides de l'acide polyphosphorique ou de l'acide phosphorique formé en cours de réaction, et après traitement subséquent par H_2O , on obtient l'amide phosphorylé.

Nous avons cherché à phosphoryler les hydroxynitriles par l'oxyde phénylphosphonique directement ou en présence de base tertiaire. Ici, le problème de la transformation du groupe nitrile est différent, car le réactif de phosphorylation n'est pas acide; il n'y a donc pas d'acidité initiale comme dans le cas du traitement des hydroxynitriles par l'acide polyphosphorique. L'acidité ne se forme qu'après phosphorylation du groupe $-\text{OH}$ alcoolique selon la réaction:



¹⁾ XXXVIIIe Communication: *Helv.* 45, 2656 (1962).

²⁾ E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 863 (1960).