

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⁾

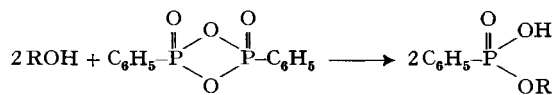
Sur la phosphorylation des hydroxynitriles par l'oxyde phénylphosphonique

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).

et la réaction avec le groupe nitrile ne peut donc être que subséquente à la phosphorylation.

Les hydroxynitriles utilisés ont été soit obtenus dans le commerce, soit préparés par des méthodes connues:

On traite les chlorhydrines ou bromhydrines correspondantes, par KCN en milieu aquo-méthanolique selon la méthode classique³). Après filtration, on évapore l'alcool méthylique sous vide, neutralise la solution aqueuse à pH 7–8 par HCl dilué, filtre à nouveau et extrait plusieurs fois la solution aqueuse à l'éther. Les extraits étherés réunis sont séchés sur du sulfate de Mg anhydre. On filtre, chasse l'éther et fractionne le résidu sous vide.

Nous avons ainsi préparé le cyano-3-propanol-1, le cyano-4-butanol-1 et le cyano-2-propanol-1⁴). Ces produits ont été analysés, et leur pureté, vérifiée par spectroscopie IR. avant leur utilisation.

Phosphorylation des hydroxynitriles: 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,01 mole d'hydroxynitrile (éventuellement un léger excès) sont chauffés à des températures comprises entre 50 et 90° (température du bain) pendant 24 à 100 h. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par le minimum d'eau glacée et neutralise rapidement cette solution par de la baryte jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine. On ajoute alors 1 vol. d'alcool glacé, ce qui précipite le phénylphosphanate de Ba encore présent en solution. Pour faciliter la filtration, car il y a généralement très peu de précipité qui se forme, on ajoute du carbonate de Ba. Après filtration, on évapore le filtrat à sec sous vide et traite le résidu à l'acétone. Le résidu séché est finement pulvérisé et lavé plusieurs fois à l'acétone afin d'éliminer toute trace d'hydroxy-nitrile encore éventuellement présent. On obtient ainsi les monoesters phénylphosphoniques, sous forme de sels barytiques, avec des rendements de 35 à 90%.

Dans le cas de l'hydroxy-acétonitrile, il est nécessaire de laver le sel barytique obtenu, également avec du méthanol afin d'éliminer les produits de polymérisation de cet hydroxynitrile.

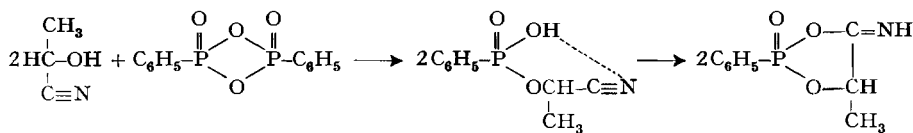
Les hydroxynitriles traités, les conditions de phosphorylation, les monoesters phénylphosphoniques obtenus et les rendements figurent dans le tableau I. Les résultats d'analyses sont consignés dans le tableau II.

Tous les α -hydroxy-nitriles ainsi traités, sont transformés en monoesters carbamidoalcoyl-phénylphosphoniques correspondants. Dans le cas des β -, γ - et δ -hydroxynitriles, il y a conservation de la fonction –CN. Cette conservation est intégrale dans le cas des γ - et δ -hydroxynitriles, alors qu'elle est incomplète dans le cas des β -hydroxynitriles (env. 80%). Nous ne savons pas encore si les 20% de dérivé carbamidé mis en évidence doivent être attribués à une interaction du groupement acide formé en cours de réaction, avec le groupe –CN, ou s'ils résultent d'une hydrolyse au cours de la neutralisation de la solution brute par Ba(OH)₂. En effet, nous avons constaté que dans les esters β -cyanalcoyl-phénylphosphoniques (tout comme d'ailleurs dans les esters β -cyanalcoyl-phosphoriques) le groupement nitrile, comme le groupement ester, est très labile en milieu alcalin.

³) J. FRÜHLING, Monatsh. Chem. 3, 700 (1882); YU K. JUR'EV, G. P. MIKHAILOVSKU & S. Z. SHAPIRO, Z. obšč. Chim. 19, 2217 (1949).

⁴) E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 45, 1071 (1962).

En ce qui concerne les α -hydroxynitriles, nous pensons que cette transformation du groupe nitrile en groupe carbamido se ferait selon le schéma suivant, que nous formulons pour le lactonitrile :



c'est-à-dire avec formation d'un produit d'addition intramoléculeaire cyclique. Si cette hypothèse est exacte, la formation de ce cycle doit être très aisée, car même si l'on effectue la phosphorylation en présence d'une base tertiaire, on obtient l'ester carbamido-1-propyl-2-phénylphosphonique: il y a donc transformation intégrale du groupe $-\text{CN}$ en $-\text{CO}-\text{NH}_2$; la formation du cycle hexagonal doit être plus difficile, puisque le β -hydroxypropionitrile est en majeure partie (80%) transformé en monoester β -cyanéthyl-phénylphosphonique. Cette interaction intramoléculeaire diminue donc fortement avec l'éloignement croissant du groupe $-\text{CN}$; déjà assez faible en β , elle est inexistante en γ et δ (v. tableau I).

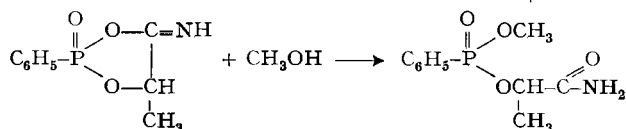
Des constatations similaires ont été faites lors de la phosphorylation des diols. Les esters phosphoriques secondaires cycliques pentagonaux se forment et se transforment facilement (avec ouverture du cycle), alors que les esters hexagonaux, bien qu'ils se forment relativement facilement, sont, par contre, très stables.

L'hypothèse de la formation de ce dérivé cyclique pentagonal dérivant du lactonitrile, semble être corroborée par les observations suivantes:

0,02 éq. d'oxyde phénylphosphonique et 0,02 moles de lactonitrile pur sont chauffés 48 h à 90° . Après refroidissement, on obtient une masse solide brune. Celle-ci est chauffée à reflux pendant plusieurs heures avec de l'éther anhydre, ce qui a pour effet de désagréger cette masse (qui devient friable) d'une part, et d'extraire le lactonitrile qui n'aurait pas réagi, d'autre part. Le précipité est séché, finement pulvérisé et retraité à l'éther. On obtient ainsi 2,7 g de produit (rendement env. 64%). Ce dernier est exempt de lactonitrile et contiendrait éventuellement un peu d'oxyde phénylphosphonique qui n'aurait pas réagi et qui n'aurait pas été extrait.

Le spectre IR. de ce produit montre l'absence totale du groupement $-\text{CN}$ et l'apparition d'une bande à 1735 cm^{-1} , due à un groupement que nous n'avons pas identifié. Donc, le groupe $-\text{CN}$ est intégralement transformé. Ce produit est neutre en solution méthanolique, et acide dans l'eau.

1,0 g de ce produit, traité par du méthanol sec, pendant 1 nuit, donne déjà à la température ordinaire, après évaporation de l'alcool, une masse visqueuse de 1,2 g. Une prise de ce produit (0,1555 g) dissoute dans H_2O , n'est que très faiblement acide (0,1 ml de NaOH 0,5 N au méthylorange, et 0,1 ml à la phénolphthaléine; ce qui donne un p.éq. de 3000); cette acidité proviendrait d'un peu d'acide phénylphosphonique. Il y aurait donc transformation du dérivé cyclique en diester selon:



Ce dérivé devrait être neutre et ne devrait donc pas consommer d'alcali au méthylorange et à la phénolphthaléine; ce qui est effectivement le cas.

Par contre, une prise du dérivé cyclique devrait donner dans l'eau l'acide carbamido-1-propyl-2-phénylphosphonique et présenter une acidité titrable au méthylorange.

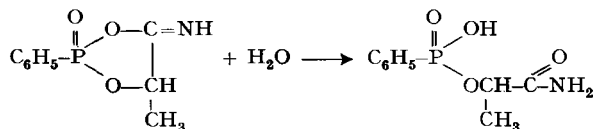
Tableau I. Phosphorylation de quelques hydroxynitriles par l'oxyde phosphorylant (1 mole d'alcool par éq. d'oxyde)

Hydroxynitrile	Température de chauffe °C	Durée de chauffe h	Produit obtenu	Rdt %	Spectres IR.	
					-C≡N	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-NH}_2 \end{matrix}$
NC-CH ₂ OH	50	100	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	35	-	+
NC-CHOH-CH ₃	90	46	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{matrix}$	89	-	+
NC-COH-CH ₃ CH ₃	75	48	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{O-C-CH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{C-NH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{matrix}$	64	-	+
NC-CH ₂ CH ₂ -OH	70	24	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \end{matrix}$	70	+	apparaît faiblement
NC-CH-CH ₂ -OH CH ₃	90	24	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CN} \end{matrix}$	34	+	apparaît faiblement
NC-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	80	48	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN} \end{matrix}$	58	+	-
NC-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	80	48	$\begin{matrix} \text{OBa}_{0,5} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-P=O} \\ \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN} \end{matrix}$	59	+	-

Tableau II. *Analyses des monoesters phénylphosphoniques du tableau I*

Monoester	Formule brute	P. M.	Analyses					
			N _{calc.} %	N _{tr.} %	P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ba _{calc.} %	Ba _{tr.} %
carbamidométhyl-phénylphosphonate de Ba	C ₈ H ₉ O ₄ NPBa _{0,5} *	282,9	4,95	3,9	11,0	9,5	24,3	25,0
carbamido-1-éthyl-1-phénylphosphonate de Ba	C ₉ H ₁₁ O ₄ NPBa _{0,5}	297	4,7	4,9	10,4	10,1	23,1	22,8
carbamido-2-propyl-2-phénylphosphonate de Ba	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ NPBa _{0,5}	311,1	4,5	4,6	10,0	9,7	22,1	21,8
cyano-2-éthyl-1-phénylphosphonate de Ba	C ₉ H ₉ O ₃ NPBa _{0,5}	279	5,0	5,0	11,1	10,9	24,6	24,3
cyano-2-propyl-1-phénylphosphonate de Ba	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ NPBa _{0,5}	293,1	4,8	4,1	10,6	9,9	23,4	23,8
cyano-3-propyl-1-phénylphosphonate de Ba	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ NPBa _{0,5}	293,1	4,8	4,6	10,6	10,4	23,4	23,8
cyano-4-butyl-1-phénylphosphonate de Ba	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ NPBa _{0,5}	307,1	4,6	4,5	10,1	10,0	22,4	22,2

* produit difficile à purifier, les impuretés provenant de la polymérisation ou de la décomposition de l'hydroxy-acétonitrile étant difficiles à éliminer



0,1448 g du dérivé dans H₂O, consomme 1,30 ml de NaOH 0,5 N au méthylorange (p. éq. 223; p. éq. calc. pour le dérivé cyclique: 211), et 0,13 ml uniquement entre méthylorange et phénolphtaléine. Ce qui montre bien que ce produit dissous dans H₂O présente une fonction acide fort, titrable au méthylorange, ce qui est le cas des monoesters phénylphosphoniques. Le peu d'acidité titrable entre méthylorange et phénolphtaléine (10% de l'acidité titrable au méthylorange) proviendrait d'un peu d'acide phénylphosphonique ou d'oxyde phénylphosphonique, encore retenu par le dérivé cyclique. Ce dernier est soluble dans l'acétone et insoluble dans l'éther ou le benzène.

Ces quelques observations semblent bien confirmer que par action de l'anhydride phénylphosphonique sur le lactonitrile, on obtient un dérivé cyclique pentagonal. Cette question de formation de dérivés cycliques est encore à l'étude.

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 phosphorylation of cyano alcohols by means of phenylphosphonic oxide is described. α -Cyano alcohols yield exclusively the corresponding α -carbamidoalkyl phenylphosphonic monoesters, β -cyano alcohols yield mainly the corresponding β -cyanoalkyl phenylphosphonic monoesters, and γ - and δ -cyano alcohols yield exclusively the corresponding γ and δ -cyanoalkyl phenylphosphonic monoesters.

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