

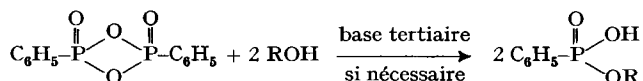
302. Recherches sur la formation et la transformation des esters XL¹⁾

Sur la phosphorylation d'alcools divers par l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique

par Emile Cherbuliez, G. Weber et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

Nous avons décrit un procédé général d'obtention des monoesters phénylphosphoniques²⁾ par action de l'oxyde phénylphosphonique sur les alcools correspondants, et ceci en présence d'une base tertiaire lorsque les alcools de départ (alcools tertiaires, alcools terpéniques, etc.) sont sensibles à l'acidité formée en cours de réaction³⁾.



Nous avons voulu généraliser cette réaction par l'emploi d'autres oxydes phosphoniques. Dans ce mémoire, nous décrivons la préparation de l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique (corps nouveau), ainsi que son action sur les différents types d'alcools qui avaient été déjà traités par l'oxyde phénylphosphonique.

A) Préparation de l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique

a) *Dichlorure de l'acide p-fluorophénylphosphonique*. L'acide *p*-fluorophénylphosphonique est déjà connu mais non son dichlorure⁴⁾⁵⁾. Pour la préparation de ce dernier, nous avons adapté au cas du fluorobenzène la phosphinylation par PCl_3 , décrite dans la littérature⁴⁾⁶⁾, suivi d'une oxydation au chlore⁷⁾.

Dans un ballon à 3 cols muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur et d'une ampoule à robinet, on introduit 86,4 g (0,9 mole) de fluorobenzène, 495 g (3,6 moles) de PCl_3 et 159 g (1,2 moles) de AlCl_3 anhydre. On chauffe le tout à reflux jusqu'à ce que le dégagement de gaz chlorhydrique cesse (2 à 3 h), sous agitation. On introduit alors par l'ampoule à robinet 186 g (1,2 moles) de POCl_3 , ce qui précipite AlCl_3 sous forme de complexe $\text{AlCl}_3 \cdot \text{POCl}_3$. Après refroidissement, on extrait ce mélange par 10 portions de 200 ml d'éther de pétrole anhydre. Les extraits réunis sont concentrés sous pression réduite. Le résidu, fractionné sous vide, fournit 80 g de dichlorure de l'acide *p*-fluorophénylphosphinique, rdt 45%.

La solution de 110 g du dichlorure phosphinique dans 200 ml de CCl_4 anhydre est saturée de chlore (la température étant maintenue entre 10 et 20°) ce qui provoque la précipitation partielle du tétrachlorure correspondant formé. L'adjonction de chlore terminée, on fait passer un

¹⁾ XXXIX^e Communication: *Helv.* 45, 2660 (1962).

²⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HÜNKELEK & J. RABINOWITZ, *Helv.* 44, 1812 (1961).

³⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, sous presse dans *Gazz. chim. ital.*; E. CHERBULIEZ, G. WEBER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 45, 2652 (1962).

⁴⁾ M. JUSTISZ, E. SCOFFONE & P. DE LA LLOSA, *Bull. Soc. chim. France* 1959, 1551.

⁵⁾ R. W. BOST, L. D. QUIN & A. ROE, *J. org. Chemistry* 18, 362 (1953).

⁶⁾ B. BUCHNER & L. B. LOCKHART JR., *Org. Syntheses* 31, 88 (1951).

⁷⁾ E. L. GEFTER, *Z. obšč. chim.* 28, 1338 (1958).

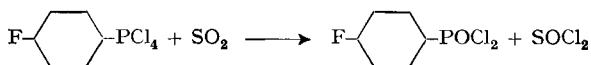
Tableau I. *Phosphorylation d'alcools de types divers par l'oxyde p-fluorophénylphosphonique*

Alcool de départ	Par éq. d'oxyde		Température de chauffe °C	Durée de chauffe h	Monoester obtenu	Rdt %	Remarques
	moles d'alcool	éq. de base tertiaire					
CH ₃ OH	3	—	80	17	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₃	70	
(CH ₃) ₃ COH	1	1 (pyridine)	70	14	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OC(CH ₃) ₃	53	
(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)COH	1,5	1 (pyridine)	80	48	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OC(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	16	
HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	—	80	15	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	70	
ClCH ₂ CH ₂ OH	1	—	80	14	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ CH ₂ Cl	62	
CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CH ₂ OH	1	1,5 N(C ₂ H ₅) ₃	90	24	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ -(CH ₂) ₈ -CH ₃	62	dès que la température de 170° est atteinte, on continue la chauffe sous vide
H ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	2,5	—	100, puis 170	4, puis 2	OCa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ CH ₂ NH ₂	53	
(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	2,5	—	80	20	OCa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	30	
CH ₃ -CHOH-CN	2	—	80	18	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH(CH ₃)-C(=O)-NH ₂	38	Spectre IR.: présence bandes amide et absence bande nitrile
NC-CH ₂ CH ₂ OH	1	—	80	14	OBa _{0,5} p-F-C ₆ H ₄ -P=O OCH ₂ CH ₂ CN	64	Spectre IR.: bande nitrile: forte bande amide: faible

Tableau II. Analyses des monoesters *p*-fluorophénylphosphoniques du tableau I

Monoester	Formule brute	Analyses									
		N _{calc.} %	N _{tr.} %	F _{calc.} %	F _{tr.} %	P _{calc.} %	P _{tr.} %	Cat. calc. %	Cat. calc. %	P.M. calc.	P.M. tr.
Méthyl- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_7H_7FO_3PBa_{0,5}$			7,4	7,8	12,0	12,4	26,3	26,6	257,9	
(<i>t</i> -butyl)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_{10}H_{13}FO_3PBa_{0,5}$			6,3	6,6	10,3	10,7	22,9	22,8	299,9	
(<i>t</i> -amyl)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_{11}H_{15}FO_3PBa_{0,5}$			6,1	5,7	9,9	9,4	21,9	22,1	313,9	
(Hydroxy-3-propyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_9H_{11}FO_4PBa_{0,5}$			6,3	6,6	10,3	10,2	22,8	23,3	301,9	
(Chloro-2-éthyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_8H_6ClFO_3PBa_{0,5}$			6,2	6,5	10,1	10,7	22,4	22,6	306,4	
(<i>n</i> -Décyl)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_{16}H_{25}FO_3PBa_{0,5}$			4,9	5,3	8,1	8,9	17,9	17,6	384,1	
(Amino-2-éthyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ca	$C_8H_{10}FO_3NPCa_{0,5}$	5,9	5,6	8,0	7,6	13,0	12,7	8,4	8,1	238,2	230
(Diméthylamino-2-éthyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ca	$C_{10}H_{14}FO_3NPCa_{0,5}$	5,3	5,2	7,1	7,0	11,7	11,1	7,5	7,9	266,2	259
(Carbamido-1-éthyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_9H_{10}FO_4NPBa_{0,5}$	4,5	4,8	6,0	6,2	9,9	10,1	21,8	21,4	314,7	
(Cyano-2-éthyl-1)- <i>p</i> -fluorophénylphosphonate de Ba	$C_9H_8FO_3NPBa_{0,5}$	4,7	4,6	6,4	6,7	10,4	10,4	23,2	23,2	296,9	

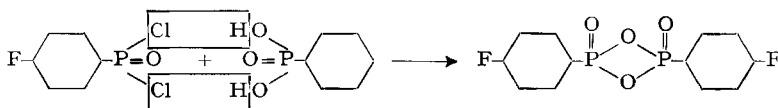
courant de SO_2 (en maintenant la température à $5-10^\circ$) jusqu'à dissolution complète du précipité; on transforme ainsi le tétrachlorure phosphonique en dichlorure:



Après élimination du solvant sous vide, on fractionne le résidu sous le vide de la trompe à eau. On obtient 110 g (92%) de dichlorure *p*-fluorophénylphosphonique, Eb. $144-154^\circ/11$ Torr.

b) *Acide p-fluorophénylphosphonique*. La suspension de 46 g de dichlorure phosphonique dans H_2O est agitée jusqu'à ce que la solution devienne homogène (ceci se fait à température ordinaire déjà). La solution est évaporée à sec sous vide. Le résidu, séché sous vide sur NaOH (afin d'éliminer toute trace de HCl), est constitué par de l'acide *p*-fluorophénylphosphonique pur, F. 123° (F. littérature $124-125^\circ$). Rendement presque quantitatif.

c) *Oxyde p-fluorophénylphosphonique*. Tout comme l'oxyde phénylphosphonique, nous avons préparé l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique par action du dichlorure *p*-phénylphosphonique sur l'acide *p*-fluorophénylphosphonique:



38 g (0,216 mole) d'acide *p*-fluorophénylphosphonique et 64 g (0,3 mole) de dichlorure *p*-fluorophénylphosphonique sont chauffés 2 h à 200° (température du bain) sous léger vide afin de faciliter le dégagement du gaz chlorhydrique. Ensuite on distille autant que possible l'excès de dichlorure sous pression réduite. Après refroidissement, le résidu pâteux est chauffé à reflux avec 400 ml de benzène jusqu'à dissolution totale. On amorce la cristallisation, soit avec un peu d'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique (obtenu lors d'une préparation précédente) soit en frottant, et laisse reposer 2 jours à 5° . On filtre et abandonne le filtrat à nouveau à 5° , ce qui fournit une deuxième précipitation d'oxyde, etc. On répète l'opération jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation (après concentration de la solution à 200 ml). Le précipité est lavé par du benzène sec et séché à 60° sous 11 Torr. On obtient au total 60 g (88%) d'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique, F. $109-111^\circ$.

$(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{FP})_2$ Calc. F 12,0 P 19,6% p.éq. 158,1 Tr. F 12,4 P 19,3% p.éq.⁸⁾ 160

B) Phosphonylation de divers types d'alcools

Pour la phosphonylation des différents types d'alcools par l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique et l'isolement des monoesters correspondants, on procède comme pour les dérivés de l'oxyde phénylphosphonique²⁾⁸⁾. L'emploi d'une base tertiaire s'est montré avantageux dans le cas d'un alcool primaire supérieur (décanol-1), et indispensable dans celui des alcools tertiaires.

Nous avons choisi un ou deux représentants de chaque type d'alcools dont nous avons déjà étudié la phénylphosphonylation, soit des alcools simples (primaires, secondaires et tertiaires), des aminoalcools, des diols, des alcools halogénés et des hydroxy-nitriles. Seuls ces derniers ont présenté des particularités:

⁸⁾ Le p. éq. a été déterminé par hydrolyse de l'oxyde *p*-fluorophénylphosphonique: a) en milieu alcalin (NaOH en quantité connue), l'oxyde se transforme rapidement en acide pyro-*p*-fluorophénylphosphonique (et *p*-fluorophénylphosphonique); on titre alors l'excès de NaOH au méthylorange; la différence correspond à une fonction acide titrée par atome de P; b) par chauffage de 1 h au bain-marie en milieu HCl (0,5N env.), on transforme intégralement l'oxyde en acide *p*-fluorophénylphosphonique; on titre alors la 2^e acidité de l'acide *p*-fluorophénylphosphonique entre méthylorange et phénolphthaléine.

⁹⁾ E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1820 (1961).

Les α -cyano-alcools sont transformés en monoesters α -carbamidoalcoyl-*p*-fluorophénylphosphoniques correspondants (transformation de $-\text{CN}$ en $-\text{CONH}_2$ sous l'effet du groupement acide du monoester formé et du traitement subséquent par H_2O), alors que les β -cyanalcools conduisant principalement aux monoesters β -cyanalcoyl-*p*-fluorophénylphosphoniques correspondants. Ces résultats sont vérifiés par spectroscopie IR. et sont conformes à ce que nous savons déjà de la phosphorylation des hydroxynitriles (α -, β -, γ - et δ -hydroxynitriles) par l'oxyde phénylphosphonique¹).

Les rendements sont comparables à ceux obtenus lors de la phosphorylation avec l'oxyde phénylphosphonique.

Les alcools traités, les conditions de travail et les rendements sont consignés dans le tableau I; les résultats analytiques figurent dans le tableau II.

Le F est suffisamment stable pour qu'on puisse se passer de précautions spéciales lors des opérations d'isolement des monoesters *p*-fluorophénylphosphoniques. Son influence sur la vitesse de scission de la fonction monoester phosphonique sera étudiée 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

p-Fluorophenyl phosphonic oxide reacts with different type of alcohols, and with tertiary alcohols in the presence of a tertiary base, to yield the corresponding *p*-fluorophenyl phosphonic monoesters.

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

303. Recherches sur la formation et la transformation des esters XLI¹) Facteurs structuraux de la labilisation de la fonction monoester phosphonique

par Emile Cherbuliez, A. Gabbai, F. Hunkeler, H. Probst,
A. Yazgi et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

Nous avons déjà montré l'influence considérable que pouvaient avoir certains groupements fonctionnels tels que $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{COOR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{hal})_3$, etc., sur la vitesse de scission de la fonction monoester phosphorique en milieu alcalin, et cela surtout lorsque l'un de ces groupements fonctionnels est fixé sur le C voisin ($\text{C}\beta$) du C porteur de la liaison ester phosphorique ($\text{C}\alpha$)²).

Ici, nous étudierons l'influence de ces groupements sur la vitesse de scission de la fonction *monoester phosphonique*. Tous les monoesters phénylphosphoniques dont

¹) XL^e Communication: Helv. 45, 2665 (1962).

²) V. p. ex. E. CHERBULIEZ, H. DAHN, H. MOLL, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 45, 1075 (1962).