

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).

il sera question plus loin ont été, soit déjà décrits dans de précédentes communications³⁾, soit préparés selon notre méthode générale de phosphonylation par les oxydes phosphoniques, adaptée aux cas étudiés selon la procédure suivante:

0,01 mole d'alcool (ou un excès d'alcool) et 0,01 éq. d'oxyde phénylphosphonique sont chauffés 16 à 24 h à 55–100° (v. tableau I). Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H₂O (pour les alcools chlorés, on reprend la masse dans un peu d'éthanol froid ou d'acétone que l'on verse immédiatement et sous agitation dans de l'eau de baryte ou de chaux), neutralise la solution aqueuse par de l'eau de baryte (ou un lait de chaux) à pH 8,2, ajoute 1 vol. d'éthanol et filtre. On évapore le filtrat à sec sous vide et traite le résidu à reflux avec 20 ml d'acétone (le sel alcalino-terreux y est insoluble alors que toute trace d'alcool de départ encore retenu par le précipité s'y dissout), filtre, lave le précipité à l'acétone et le sèche à 40° sous vide. On obtient ainsi les monoalcoyl-phénylphosphonates alcalino-terreux avec un rendement de 80 à 90%. Pour obtenir le sel sodique correspondant, on met le monoalcoyl-phénylphosphonate alcalino-terreux en suspension dans H₂O, ajoute la quantité calculée de Na₂SO₄ anhydre (ou de Na₂CO₃ anhydre, dans le cas du sel calcique), agite ce mélange pendant 30 min., filtre le sulfate (carbonate) alcalino-terreux formé (on vérifie d'abord qu'il n'y a plus en solution ni ion sulfate – ou carbonate –, ni ion alcalino-terreux) et évapore le filtrat à sec sous vide. Le rendement est presque quantitatif.

Les conditions de travail figurent dans le tableau I alors que les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Tableau I. *Phosphonylation de quelques alcools par l'oxyde phénylphosphonique*

Alcool de départ	Temp. de chauffe °C	Durée h	Moles d'alcool p. éq. d'oxyde	Produit obtenu	Rdt %
CH ₂ =CH-CH ₂ OH alcool allylique	55	24	2	CH ₂ =CH-CH ₂ -O-P(=O)(C ₆ H ₅)OBa _{0,5} *)	82,5
CF ₃ -CH ₂ OH trifluoréthanol	90	24	1,2	CF ₃ -CH ₂ -O-P(=O)(C ₆ H ₅)OBa _{0,5} *)	81,5
CCl ₃ -CH ₂ OH trichloréthanol	100	16	1	CCl ₃ -CH ₂ -O-P(=O)(C ₆ H ₅)OBa _{0,5} **)	88
CCl ₃ -CHOH-CH ₃ trichlorisopropanol	100	16	1	CCl ₃ -CHOP(=O)(C ₆ H ₅)OBa _{0,5} **) CH ₃	78,5
*) facilement soluble dans l'eau **) très peu soluble dans l'eau					

L'alcool allylique est facilement transformé en son monoester phénylphosphonique par cette méthode, avec un rendement de plus de 80%, alors que tous nos essais de phosphorylation de l'alcool allylique n'ont pas abouti: avec l'acide polyphosphorique, il y a surtout déshydratation de l'alcool allylique, et si on traite ce dernier par la quantité équimoléculaire de POCl₃, on n'obtient que le dérivé halogéné, même en présence d'une base tertiaire.

³⁾ E. CHERBULIEZ, J. RABINOWITZ et coll., *Helv.* 44, 1812 (1961); *Helv.* 45, 2650, 2656 (1962); *Gazz. chim. ital.*, sous presse.

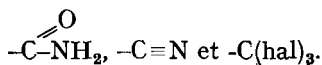
Tableau II. Analyses des monoesters phénylphosphoniques du tableau I

Monoester	Formule brute	Analyses						
		P. M.	Hal. calc. %	Hal. tr. %	P calc. %	P tr. %	Cation calc. %	Cation tr. %
allyl-phénylphosphonate de Ba	$C_9H_{10}O_3PBa_{0,5}$	265,8			11,7	11,6	25,6	25,6
trifluoréthyl-phénylphosphonate de Ba . .	$C_8H_7O_3F_3PBa_{0,5}$	307,7	18,5	18,4	10,1	9,8	22,3	22,4
trifluoréthyl-phénylphosphonate de Ca . .	$C_8H_7O_3F_3PCa_{0,5}$	259,2	22,0	21,9	12,0	11,7	7,7	7,7
trichloréthyl-phénylphosphonate de Ba . .	$C_8H_7O_3Cl_3PBa_{0,5}$	357,1	29,8	28,0	8,7	8,9	19,3	19,7
trichlorisopropyl-phénylphosphonate de Ba . .	$C_9H_9O_3Cl_3PBa_{0,5}$	371,1	28,7	28,0	8,4	8,4	18,5	17,7
trichlorisopropyl-phénylphosphonate de Na . .	$C_9H_9O_3Cl_3PNa$	325,5	32,7	32,5	9,5	9,5	—	—

Toutes les scissions ont été effectuées à 100°, en solution 0,1M en ester (lorsque ce dernier est suffisamment soluble, et aux pH suivants: 0 (HCl 1N), 4,5 et 14 (NaOH 1N)).

La plupart des monoesters phosphoniques préparés ont été isolés sous forme de leurs sels alcalino-terreux. Afin d'éviter l'action catalytique des ions alcalino-terreux sur la vitesse de scission de la fonction monoester phosphonique, nous avons éliminé ces derniers sous forme de sulfate alcalino-terreux, en ajoutant à la suspension du sel alcalino-terreux dans un peu d'eau, soit la quantité calculée de H_2SO_4 (lorsque le monoester est soluble dans l'eau), soit la quantité calculée de Na_2SO_4 (lorsque le monoester est insoluble dans l'eau, son sel sodique étant généralement soluble); après centrifugation on porte la solution au volume, à la concentration et au pH voulus.

La scission du groupement monoester phosphonique se fait approximativement selon une cinétique de premier ordre; les $t_{1/2}$ (temps de demi-scission) aux 3 pH des différents esters étudiés figurent dans le tableau III. Nous avons également suivi la vitesse de scission des autres groupements fonctionnels hydrolysables tels que



Toutes les hydrolyses alcalines ont été effectuées dans des récipients en téflon⁴⁾ (les éprouvettes et récipients en téflon ont été obtenus en creusant au diamètre voulu un bloc de téflon; la fermeture étanche est obtenue par un bouchon en téflon, conique à 10%, muni de 2 trous resp. pour le réfrigérant et les prélèvements), car NaOH 1N attaque le verre, ce qui fausse le titrage entre méthylorange et phénolphaléine. Nous avons indiqué pour les monoesters phénylphosphoniques d'alcools simples des $t_{1/2}$

⁴⁾ M. CH. BULLINGER, mécanicien de nos laboratoires, a fabriqué et mis au point les appareils en téflon nécessaires pour les études de la scission des monoesters en milieu alcalin.

Tableau III. Temps de demi-scission ($t_{1/2}$), à 100°, de quelques monoesters phénylphosphoniques en solution 0,1M en ester

Monoester	Milieu			Remarques
	HCl 1N $t_{1/2}$ ester h	pH 4,5 $t_{1/2}$ ester h	NaOH 1N $t_{1/2}$ ester h	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OC}_2\text{H}_5)=\text{O}$			>120	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)=\text{O}$	a)	>1000	~350	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)=\text{O}$	très rapide	0,1	~50	Hydrolyse acide effectuée en solution 0,02M en ester; à 20° $t_{1/2}$ ~ 0,05 h (HCl 1N)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)=\text{O}$	2	>1000	1	En milieu NaOH 1N, au bout de 6 h pas de F minéralisé
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CCl}_3)=\text{O}$	a)	b)	0,75	En milieu NaOH 1N $t_{1/2}\text{Cl}$ ~ 0,75 h
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-CCl}_3)=\text{O}$	a)	b)	2,5	En milieu NaOH 1N $t_{1/2}\text{Cl}$ ~ 5 h
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CBr}_3)=\text{O}$	a)	b)	0,2	En milieu NaOH 1N $t_{1/2}\text{Br}$ ~ 0,35 h
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-CO-NH}_2)=\text{O}$	10	>1000	> 500	HCl 1N $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{CO}_2\text{NH}_4$ $t_{1/2}$ ~ 1 h pH 4,5 $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{CO}_2\text{NH}_4$ ~ 700 h NaOH 1N $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{CO}_2\text{NH}_4$ $t_{1/2}$ ~ 0,1 h
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-NH}_2)=\text{O}$	1	>1000	> 500	En milieu HCl 1N, $t_{1/2}$ amide ~ 0,16 h En milieu NaOH 1N, $t_{1/2}$ amide ~ 0,25 h
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})=\text{O}$	~7	~80	très rapide	NaOH 1N à 5°: $t_{1/2}$ ester = 0,01 h (en 5 min pas de transformation de $-\text{C}\equiv\text{N}$ en $-\text{COOH}$) HCl 1N: $t_{1/2}$ amide ~ 16 h A pH 4,5: $-\text{CN}$ stable

a) Ces esters sont très peu solubles dans HCl 1N; les hydrolyses ont été faites sur des solutions 0,01 à 0,02M en ester; dans ces conditions $t_{1/2}$ ester est d'env. 3 h pour tous ces produits.

b) A pH 4,5 ces esters sont stables; mais à mesure que l'halogène est scindé en hydracide halogéné, la solution devient de plus en plus acide et la fonction monoester devient alors scindable.

en milieu alcalin d'au minimum 50 h; en faisant ces hydrolyses dans le téflon, on trouve $t_{1/2}$ supérieur à 120 h pour l'acide allyl-phénylphosphonique et des $t_{1/2} >$ à 400–500 h pour l'acide méthyl-phénylphosphonique, etc.

Les monoesters phénylphosphoniques d'alcools tertiaires présentent la particularité d'être rapidement scindés à pH 4,5 (et plus rapidement encore en milieu HCl 1N) alors que les monoesters phénylphosphoniques d'alcools primaires et secondaires sont généralement très stables à ce pH.

Les monoesters d'alcools trihalogénés sont stables à pH 4,5; mais comme nous n'avons pas travaillé en milieu tamponné, l'hydracide halogéné mis en liberté par hydrolyse du groupement $-C(hal)_3$, acidifie le milieu, ce qui provoque la scission de la fonction monoester phénylphosphonique.

Le groupe $-CN$ en β , donc voisin du $C\alpha$ porteur de la liaison monoester phénylphosphonique, a une action activante très marquée sur la fonction monoester phénylphosphonique. La scission de cette dernière fonction en milieu NaOH 1N est tellement rapide, qu'on ne peut guère la mesurer à 100°, ni même à 20°; à 5° le temps de demi-scission est d'env. 1 min.

Les monoesters β, β, β -trihalogéno-alcoyl- α -phénylphosphoniques sont aussi scindés rapidement en milieu alcalin, la vitesse de scission croissant avec l'augmentation du poids atomique de l'halogène.

Dans le cas de l'acide tribrométhyl-phénylphosphonique, nous avons constaté la présence de formol après réduction de quelques gouttes de l'hydrolysat alcalin par $Mg + HCl$ (coloration violette avec une solution sulfurique d'acide chromotrope), ce qui réduit l'acide formique en formol. Comme la vitesse de scission de la fonction monoester phosphonique est supérieure à celle du brome, nous pensons que la présence d'acide formique et de formol résulte non pas d'une scission de $Br_3CC...$ en CBr_3H , mais d'une hydrolyse de la fonction monoester ce qui donne entre autres du CBr_3CH_2OH qui subirait partiellement une scission en formaldéhyde et bromoforme, qui se transforme en acide formique (le tribrométhanol, après traitement en milieu NaOH 1N, donne une coloration violette avec une solution sulfurique d'acide chromotrope).

Par conséquent, certains groupements fonctionnels tels que $-CN$, $(hal)_3$, $\equiv CH^3$, fixés sur le C voisin du carbone porteur de la fonction $-O-PO_2CH_3$, augmentent considérablement la vitesse de scission de cette fonction monoester phénylphosphonique en milieu alcalin. L'étude du mécanisme de cette scission est en cours.

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 rate of scission of some phenylphosphonic monoesters at different pH values and at 100° is determined.

Phenylphosphonic monoesters are relatively stable in alkaline medium. But such functions as $-CN$, $(hal)_3$, $\equiv CH$, etc. when fixed on the C next to the C bearing the phenylphosphonic monoester group, labilize the latter in a very pronounced manner.

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