

## SUMMARY

Poly-cyclohexanephosphonic acid is obtained very easily by heating cyclohexanephosphonic acid, under reduced pressure, at 180–190°C, for 96 to 150 hours.

The poly-cyclohexanephosphonic acid thus obtained yields with alcohols the corresponding alkyl cyclohexanephosphonic monoesters  $C_6H_{11}PO(OH)(OR)$  exclusively.

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

## 207. Recherches sur la formation et la transformation des esters XLIV<sup>1)</sup>

### Sur l'action de l'oxyde phénylphosphonique sur des alcools non saturés, des hydroxy-éthers, des alcools cycliques et le phénol

par Emile Cherbuliez, St. Čolak-Antić, A. Gabbai, F. Hunkeler,  
M. Gowhari et J. Rabinowitz

(21 VI 63)

Nous avons déjà montré que par action de l'oxyde phénylphosphonique sur différents types d'alcools, on obtenait exclusivement les monoesters phénylphosphoniques correspondants<sup>2)</sup>, selon:



Cette réaction se fait tout aussi bien avec les alcools primaires ou secondaires que tertiaires. Lorsque les alcools à phosphoryler sont sensibles à l'acidité formée en cours de réaction, on pallie cet inconvénient en travaillant en présence d'une base tertiaire. C'est le cas des alcools tertiaires<sup>3)</sup> et des alcools terpéniques<sup>4)</sup>.

Si l'alcool mis en œuvre contient d'autres groupements fonctionnels, ceux-ci sont généralement conservés après phosphorylation. Font exception notamment: le groupement –CN lorsqu'il est porté par le carbone hydroxylé, dans ce cas il y a formation d'un dérivé phosphorylé cyclique pentagonal, qui donne par action de l'eau l'acide  $\alpha$ -carbamidoalcoyl-phénylphosphonique correspondant<sup>5)</sup>; le groupement ester carboxylique qui, dans certains cas, peut subir une acidolyse par la fonction acide phosphonique de l'ester monoalcoyl-phénylphosphonique formé, ainsi que nous le verrons dans un prochain mémoire.

Nous examinerons ici l'action de l'oxyde phénylphosphonique sur quelques alcools non saturés (primaires et tertiaire), sur quelques hydroxy-éthers, sur un alcool cyclique aliphatique (cyclohexanol), sur un alcool araliphatique (alcool benzylique), sur le phénol et enfin sur des diols cycliques.

<sup>1)</sup> XLIII<sup>e</sup> Communication: *Helv.* **46**, 1820 (1963).

<sup>2)</sup> E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **44**, 1812 (1961).

<sup>3)</sup> E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Gazz. chim. ital.* **93**, 146 (1963).

<sup>4)</sup> E. CHERBULIEZ, G. WEBER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* **45**, 2652 (1962).

<sup>5)</sup> E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* **45**, 2660 (1962).

Nous avons déjà insisté sur le fait qu'il faut travailler avec des alcools anhydres si l'on désire obtenir de bons rendements en monoester alcoyl-phénylphosphonique. En effet, la vitesse d'hydrolyse des liaisons anhydride phosphonique est beaucoup plus élevée que la vitesse d'alcoolyse de ces mêmes fonctions.

*Exemple de l'influence gênante de l'eau:* 1,4 g (0,01 éq.-g) d'oxyde phénylphosphonique, 0,60 g (0,01 mole) de propanol anhydre et 0,18 g (0,01 mole) d'eau, sont chauffés 14 h à 100°. Après refroidissement, on isole par la méthode habituelle<sup>2)</sup>, 0,52 g de propyl-phénylphosphonate de Ba, rdt: 19,5%. Si on répète cette opération avec 0,01 éq.-g d'oxyde, 0,05 mole de propanol anhydre et 0,05 mole d'eau, le rendement (rapporté à l'oxyde) baisse à 11%. En absence d'eau, on obtient le monoester avec un rendement de 95%.

Tous les alcools étudiés (v. tableau I) ont pu être transformés en monoesters phénylphosphoniques correspondants, de la façon suivante:

1 à 2 éq.-g d'oxyde phénylphosphonique, 1 mole d'alcool et éventuellement 1 mole de pyridine ou de triéthylamine (dans le cas du méthyl-2-butyne-3-ol-2) sont chauffés 4 à 60 h, à 60–100°. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H<sub>2</sub>O et isole le monoester phosphonique par l'une des méthodes suivantes:

a) Si la phosphonylation a été effectuée en absence de base tertiaire, on neutralise la solution aqueuse (ou le mélange, si jamais la dissolution n'est pas complète) sous bonne agitation par le carbonate de Ba d'abord (ou le carbonate d'un autre métal alcalino-terreux) et par l'hydroxyde de Ba ensuite (ou l'hydroxyde du métal alcalino-terreux correspondant) jusqu'à pH 8,2 environ. On ajoute 1 vol. d'alcool et filtre le précipité de phénylphosphonate de Ba. Le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu, traité par de l'éther ou de l'acétone (pour éliminer l'alcool qui n'aurait éventuellement pas réagi), donne un précipité de monoalcoyl-phénylphosphonate de Ba, que l'on filtre et sèche. Le monoester ainsi obtenu est pur d'emblée; rendement: 40 à 70%.

b) Si la phosphonylation a été réalisée en présence de base tertiaire, la solution (ou le mélange) aqueuse est traitée par un excès de baryte (au moins 2 éq. de baryte par éq. d'oxyde de départ) sous bonne agitation. On ajoute ensuite 1 vol. d'alcool et filtre (le précipité est composé de phénylphosphonate de Ba et de baryte). Le filtrat est évaporé à sec sous vide afin d'éliminer complètement la base organique. Le résidu est repris par H<sub>2</sub>O, et l'excès de baryte, précipité par addition d'acide sulfurique dilué jusqu'à pH 8,2 env. On ajoute 1 vol. d'éthanol (afin d'éliminer le phénylphosphonate de Ba éventuellement formé par hydrolyse) et filtre. Le filtrat évaporé à sec donne un résidu qui, traité par de l'éther ou de l'acétone, fournit un précipité de monoalcoyl-phénylphosphonate de Ba pur. Rdt: 40 à 70%.

c) Si le mélange réactionnel, en absence de base tertiaire, est très peu soluble dans l'eau, on procède par un des procédés suivants:

1. On reprend la masse réactionnelle par de l'eau de baryte (excès de baryte) et élimine l'excès de baryte par addition de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué jusqu'à pH 8,2. On ajoute alors 1 vol. d'alcool et continue selon a). C'est ainsi que nous avons isolé le cyclohexyl-phénylphosphonate de Ba (v. tableau I).

2. On reprend la masse réactionnelle par de la triéthylamine, ajoute de l'éther anhydre et agite le tout convenablement. Le précipité est formé essentiellement de phénylphosphonate de triéthylamine et éventuellement du produit d'addition oxyde phénylphosphonique + triéthylamine (dans le cas où il resterait un peu d'oxyde n'ayant pas réagi). On filtre et évapore le filtrat (solution éthérée) à sec sous vide. Le résidu contenant le monoester phénylphosphonique sous forme de sel de triéthylamine, est repris par H<sub>2</sub>O, et cette solution aqueuse traitée selon b) fournit finalement le monoalcoyl-phénylphosphonate de Ba pur. C'est ainsi que nous avons isolé le benzyl-phénylphosphonate de Ba.

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

Cette étude montre que les alcools éthéniques et éthyliques sont facilement phosphonylés par l'oxyde phénylphosphonique. Dans le cas de l'alcool crotylique il ne faut pas dépasser 60°, car à des températures supérieures (100° et au-dessus), il se polymérise sous l'effet de l'acidité mise en liberté par la réaction. A 60°, le rende-

Tableau I. Préparation de monoesters phénylphosphoniques par action d'oxyde phénylphosphonique sur des alcools

Alcool de départ	(g)	Oxyde phénylphosphonique g (éq./g)	Pyridine g	Température de chauffe °C	Durée de chauffe h	Monoester obtenu Alcoyl-phénylphosphonate de Ba Alcoyl-	Rdt %	Remarques
$\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{OH}$	(3,0) (3,0)	2,8 (0,02) 2,8 (0,02)	— 1,6	60 70	14 15	Crotyl- Crotyl-	50 54	A 100°, rendement très faible
$\text{HC}\equiv\text{C-C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(2,52)	2,8 (0,02)	1,6	70	60	Méthyl-2-butyn-3-yl-2	44	
$\text{HOCH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OH}$	(0,86)	1,4 (0,01)	—	80	16	Hydroxy-4-butyn-2-yl-1	46	
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$	(3,36)	2,8 (0,02)	—	75	4	Butoxy-2-éthyl-1-	45	
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$	(1,82)	1,4 (0,01)	—	80	4	(Phénoxy-2-éthoxy)-2-éthyl-1-	59	Si on chauffe 20 h, rdt plus faible (par rapport à l'alcool, excès d'oxyde)
	(1,82)	2,8 (0,02)	—	80	14	(Phénoxy-2-éthoxy)-2-éthyl-1-	75	
	(2,0)	2,8 (0,02)	—	100	24	Cyclohexyl-	52	
	(1,5)	1,4 (0,01)	—	60	15	Benzyl-	48	Même rendement si on travaille en présence d'un éq.-g de triéthylamine, mais isolement du monoester plus simple
	(0,94)	1,4 (0,01)	—	110	20	Phényl-	33	Ester libre, F. 73-74°

Tableau II. Analyses des monoesters phénylphosphoniques du tableau I:  $C_6H_5-P(=O)(OR)OBa_{0,5}$

R	Formule brute	(P. M.)	Analyses			
			P <sub>calc.</sub> %	P <sub>tr.</sub> %	Ba <sub>calc.</sub> %	Ba <sub>tr.</sub> %
-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(279,7)	11,1	10,7	24,5	24,1
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C≡CH	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(291,7)	10,6	10,5	23,5	23,5
-CH <sub>2</sub> -C≡C-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(293,7)	10,5	10,3	23,4	23,4
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(325,7)	9,6	9,4	21,1	21,2
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(389,7)	8,0	8,0	17,7	17,8
cyclohexyl	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(307,7)	10,1	9,8	22,2	22,2
benzyl	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(315,7)	9,8	9,4	21,7	20,9
phényl	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> PBa <sub>0,5</sub>	(301,7)	10,3	10,1	22,8	22,7

ment en monoester est de 50%; en présence d'un éq. de base tertiaire, on ne risque pas de polymérisation, mais le rendement en monoester est à peine supérieur (54%) à celui obtenu en absence de base tertiaire à 60°. Dans le cas du méthyl-2-butyne-3-ol-2 (alcool tertiaire), la présence d'une base tertiaire est indispensable. Quant au butyne-diol-1, 4, il fournit exclusivement le monoester (hydroxy-4-butynyl-1)-phénylphosphonique; nous n'avons pas constaté de formation de diester diprimaire (cas où les 2 groupes -OH seraient phosphonylés).

La phosphonylation des hydroxy-éthers (le rendement est légèrement augmenté si on travaille avec un excès d'oxyde) et des alcools benzylique et cyclohexylique se fait facilement; seul l'isoleur des monoesters de ces 2 derniers alcools est un peu plus complexe.

Le phénol est également transformé facilement en monoester phénylphosphonique par ce procédé.

On peut isoler directement l'acide phényl-phénylphosphonique en reprenant le mélange réactionnel par de l'eau glacée (le monoester y est insoluble) et en purifiant le monoester par dissolution dans l'alcool et reprécipitation par H<sub>2</sub>O; F. 73-74° (littérature 73°), rdt 40%. On peut également isoler le sel barytique, en traitant le précipité brut selon a), mais il faut alors traiter le sel brut obtenu, plusieurs fois à l'acétone afin de le débarrasser complètement du phénol qui n'a pas réagi. Rdt 35% (voir tableau I).

Nous avons préparé le monoester phénylphosphonique du phénol afin de montrer la généralité de notre méthode d'obtention de monoesters phosphoniques par action des oxydes phosphoniques sur les alcools correspondants; car pratiquement, la méthode déjà décrite dans la littérature<sup>6)</sup> pour la préparation de l'acide phényl-phénylphosphonique, par action de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>POCl<sub>2</sub> sur 1 mol. de phénol et traitement subséquent par 1 mol. d'eau, est tout aussi valable. Mais cette dernière méthode fournit des monoesters uniquement avec les phénols; appliquée aux alcools, elle conduit aux esters secondaires quand on travaille en présence d'une base tertiaire, et en absence de base, à des mélanges.

Nous avons essayé également de phosphonyler le cyclohexanediol-1,2 et le cyclohexanediol-1,4 mais le résultat est décevant.

<sup>6)</sup> A. MICHAELIS & K. KAMMERER, Ber. deutsch. chem. Ges. 8, 1305 (1875).

Dans ces 2 cas, la phosphorylation ne peut se faire qu'en présence d'un solvant (acétone anhydre), car le mélange d'un de ces diols (solides) avec l'oxyde phénylphosphonique ne fond pas aux températures habituelles de phosphorylation (voisines de 100°). Ces phosphorylations se font avec des rendements médiocres et les produits obtenus ne sont pas purs. Il semble se former surtout le monoester hydroxy-(2 ou 4)-cyclohexyl-phénylphosphonique, accompagné d'un peu de diester diprimaire. La quantité de diester diprimaire semble être relativement beaucoup plus importante dans le cas du cyclohexane-diol-1, 4 que dans le cas du cyclohexane-diol-1, 2.

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

#### SUMMARY

Ethenic alcohols, ethynic tertiary alcohols, hydroxy ethers, cyclic alcohols, araliphatic alcohols, and phenol react very easily with phenyl phosphonic oxide to yield the corresponding phosphonic monoesters.

Butyne-1,4-diol is transformed in this way into 4-hydroxy-1-butynyl-phenylphosphonic acid (only one -OH group reacts).

In the case of a tertiary alcohol, the reaction must be carried out in the presence of a tertiary base.

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

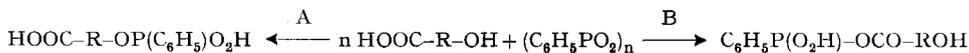
## 208. Recherches sur la formation et la transformation des esters XLV<sup>1)</sup> Sur la phosphorylation des hydroxyacides, des hydroxynitriles et des hydroxyesters

par Emile Cherbuliez, SI. Čolak-Antić, F. Hunkeler et J. Rabinowitz

Dédié au Professeur F. LEUTHARDT pour son 60<sup>e</sup> anniversaire

(3 VII 63)

I. - Pour obtenir les monoesters carboxyalcoyl-phényl-phosphoniques HOOC-R-OPO(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (OH), nous nous sommes adressés à la réaction entre *hydroxy-acides et anhydride phénylphosphonique*. Au cours de cette réaction il peut se former en principe, soit l'ester phosphonique désiré (selon A), soit un anhydride mixte (selon B):



L'anhydride mixte peut agir comme agent estérifiant, selon deux possibilités: formation d'un groupe ester phosphonique avec libération du carboxyle (ce qui conduit à l'ester désiré) ou bien formation d'une fonction ester carboxylique, ce qui aboutit soit à un olide, soit à des acides polycondensés dérivant de l'hydroxy-acide mis en œuvre. On peut diminuer l'importance de cette dernière réaction en travaillant avec un excès d'oxyde (2 éq.-g d'oxyde par mole d'hydroxy-acide) ou en présence de base tertiaire pour bloquer le groupement carboxyle.

Les essais que nous avons effectués avec l'acide glycolique (voir tableau) montrent que cette réaction est peu intéressante pour l'obtention des esters phosphoniques: il se

<sup>1)</sup> XLIV<sup>e</sup> Communication: Helv. 46, 1823 (1963).