

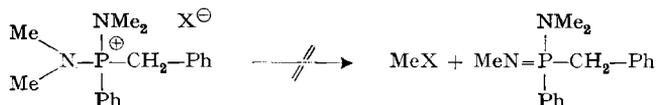
70. Réaction de quelques amides substitués de l'acide benzènephosphoneux avec les α -halogénocétone

par R. F. Hudson, P. A. Chopard et G. Salvadori

(17 XII 63)

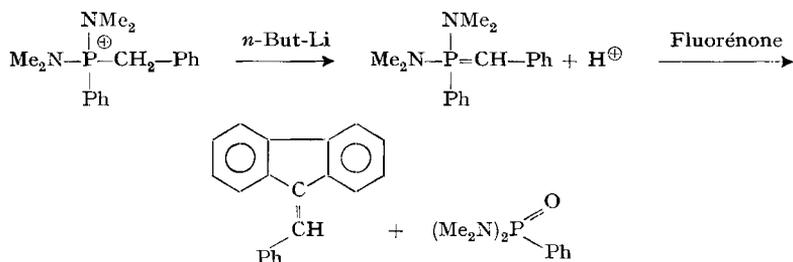
Les amides substitués des acides phosphoreux, phosphoneux et phosphineux, préparés et étudiés par MICHAELIS [1]¹⁾, il y a une soixantaine d'années déjà, réagissent avec les halogénures d'alcoyle en donnant des sels quaternaires. De récentes publications [2] [3] ont démontré que la quaternisation se fait exclusivement sur le phosphore et non sur l'azote, ce qui est compréhensible en raison de la nucléophilie particulière du phosphore trivalent [4].

Ces sels sont stables à la solvolysé; le chlorure de bis-diméthylamino-benzyl-phényl-phosphonium par exemple, n'est virtuellement pas altéré après 15 h de reflux en solution méthanolique. Ce composé, par conséquent, ne se désalcoyle pas selon la réaction d'ARBUSOV, qui conduirait à une phosphinimine:



En présence d'acide, cependant, on observe une décomposition lente à température ordinaire.

Par contre, une base forte peut enlever un proton sur le carbone en position α par rapport au phosphore; en particulier avec le butyllithium, nous avons obtenu le bis-diméthylamino-phényl-benzylidène-phosphorane, qui, par réaction avec une cétone, nous a fourni l'oléfine correspondante avec un bon rendement:



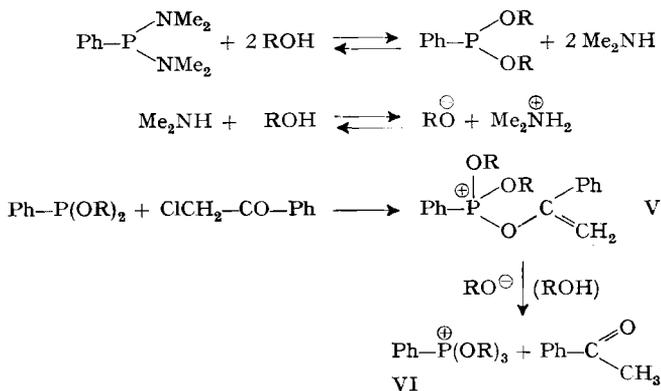
WITTIG, WEIGMANN & SCHLOSSER [5] ont montré que les dérivés phosphoranes obtenus à partir des sels de trimorpholino- et tripipéridino-méthyl-phosphonium réagissaient de façon similaire.

Les réactions entre α -halogénocétone et respectivement trialcoylphosphites [6] et phosphines tertiaires [7] [8] [9], ont été bien étudiées. Elles conduisent à des sels de phosphonium Ia (ou quasi-phosphonium Ib). Le reste de l'halogénocétone originale

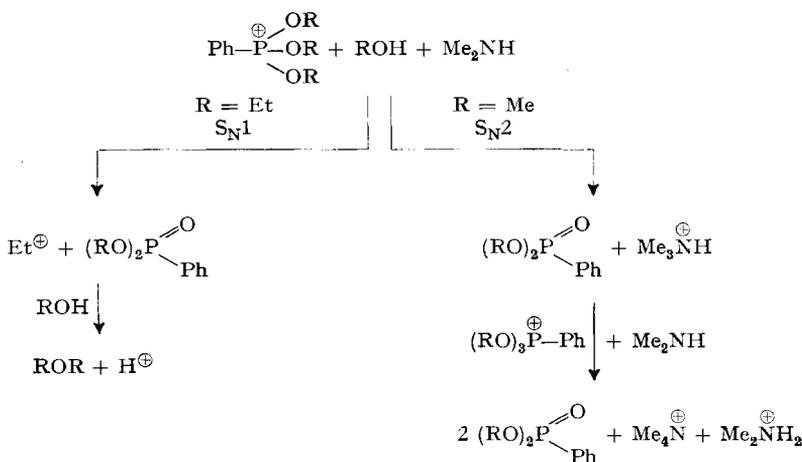
¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, page 639.

d'ion tétraméthylammonium, alors que dans l'éthanol, du chlorhydrate de diméthylamine a seul été isolé.

Ces observations peuvent être expliquées en admettant une alcoololyse rapide des fonctions amide [1], suivie d'une réaction de PERKOW entre le dialcoylphosphonite ainsi formé et la chlorocétone, selon le schéma suivant :

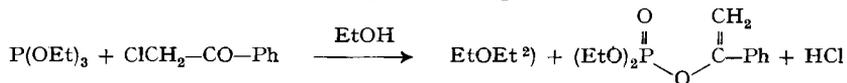


L'ion quasi-phosphonium V se décompose rapidement en milieu basique et donne le sel trialcoylé VI. La décomposition ultérieure de VI dépend alors de la nature du reste alcoxy présent. En effet, le sel triméthoxylé peut subir une réaction bimoléculaire, conduisant avec la diméthylamine à la formation de triméthylamine puis d'ion tétraméthylammonium, *v.i.* Par contre, le sel de triéthoxy-phényl-phosphonium se décompose probablement dans un processus monomoléculaire selon le schéma suivant :

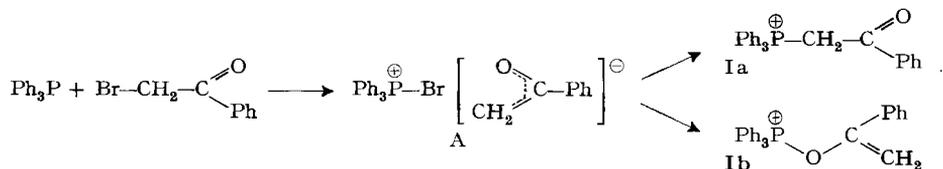


A l'appui de cette hypothèse on peut ajouter que la réaction du benzènephosphonite diéthylique avec le chlorure de phénacyle en présence de diméthylamine dans l'éthanol a donné des résultats similaires à ceux indiqués dans le schéma ci-dessus; par contre, le phosphite triméthylique a donné avec le chlorure de phénacyle en présence de triméthylamine dans le méthanol, exclusivement l'ion tétraméthylammonium.

En l'absence d'amine, le phosphite triéthylique et le chlorure de phénacyle dans l'éthanol donnent le diéthylphosphate d' α -phénylvinyle selon la réaction de PERKOW, avec un bon rendement, à côté d'un peu d'acétophénone.



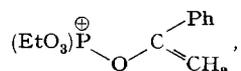
Ces observations indiquent que la réaction des phosphites avec les cétones α -chlorées ne peut se dérouler selon le mécanisme proposé récemment par BOROWITZ [9] au sujet de l'action de la triphénylphosphine sur le bromure de phénacyle. Cet auteur a démontré que dans ce cas, il se produit une attaque préliminaire de l'atome de phosphore sur le brome, suivie du déplacement irréversible de cet halogène par l'anion bifonctionnel ainsi formé:



Dans le cas des phosphites, le sel intermédiaire A', correspondant à A du schéma précédent, serait immédiatement détruit par l'alcool, comme suit:



Par conséquent, dans la réaction du phosphite d'éthyle et du chlorure de phénacyle mentionnée plus haut, le sel de quasi-phosphonium correspondant,

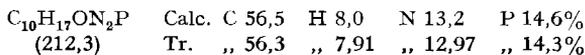


doit se former, soit par attaque du carbonyle suivie d'un réarrangement [10], soit par réaction directe sur l'atome d'oxygène du carbonyle [6] [7].

Partie expérimentale

Bis-diméthylamide benzènephosphoneux (IIc). Nous avons suivi essentiellement la méthode décrite par EWART *et al.* [3], mais en utilisant comme solvant l'éther de pétrole sec (Eb. 65–80°) qui permet une séparation plus efficace du chlorhydrate de l'amine; dans ces conditions le lavage à l'eau du produit final devient superflu. Rendement 70%; Eb. 90–92°/0,02 Torr (litt. [3]: Eb. 59–59,5°/0,2 Torr). $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{P}$ (196,3) Calc. N 14,2% Tr. N 14,18%

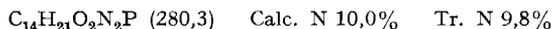
Le phosphonamide correspondant s'obtient facilement par oxydation au moyen d'un courant d'air que l'on fait barboter dans le liquide. F. 84–86° (éther de pétrole).



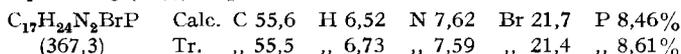
Dimorpholide benzènephosphoneux (IIb). A une solution de 69,6 g (0,8 mole, 2 équivalents) de morpholine et de 81 g (0,8 mole) de triéthylamine, fraîchement distillées sur KOH, dans 200 ml de benzène sec, on ajoute à 0° une solution de 71,6 g (0,4 mole, 1 équiv.) de Ph-PCl_2 dans 200 ml de benzène. Ensuite on porte 2 h à reflux, laisse refroidir et sépare le chlorhydrate. En concentrant le

²⁾ En l'absence d'alcool, on obtient l'halogénure d'éthyle.

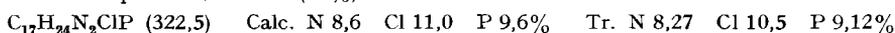
filtrat sous vide, on obtient 75 g (65%) de produit; après recristallisation dans le benzène, F. 113–115°.



Halogénures de bis-diméthylamino-benzyl-phényl-phosphonium. On chauffe à reflux dans 100 ml de tétrahydrofurane 39,2 g de $\text{PhP}(\text{NMe}_2)_2$ (0,2 mole) et 34,2 g (0,2 mole) de bromure de benzyle. Après 15 h on sépare 48 g (65%) de produit F. 179–181°.



Avec le chlorure de benzyle, dans des conditions analogues, on obtient le chlorure de phosphonium correspondant, F. 180° (40%).



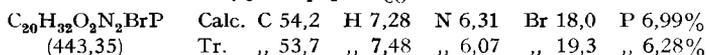
Une solution à 5% d'un de ces sels dans le méthanol a été chauffée 15 h à reflux. Après évaporation, le produit initial a été recouvré.

Lorsqu'on sature de gaz chlorhydrique la solution ci-dessus à 20–25° et qu'on la laisse au repos pendant 15 h, on obtient, après évaporation, un produit qui cristallise mal. Le F. est sensiblement abaissé (120–130°), mais le spectre IR. reste identique à celui du produit de départ, à l'exception de la présence de bandes nouvelles de faible intensité à 1070 et 870 cm^{-1} (P–O–C aliphatique) [11].

Réaction du bromure de bis-diméthylamino-benzyl-phényl-phosphonium avec le phényllithium.

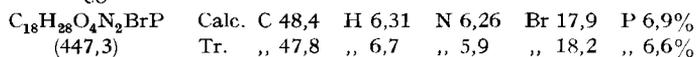
A une suspension de 18,35 g du sel de phosphonium (0,05 mole) dans 100 ml d'éther on ajoute goutte à goutte à –10° 39 ml (0,05 mole) d'une solution 1,3M de phényllithium. Ce mélange se colore en jaune. On laisse la température remonter jusqu'à 20° et on continue à agiter pendant 2 h. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 9,2 g (0,05 mole) de fluorénone dans 100 ml d'éther, ce qui produit un échauffement sensible. Après une nuit de repos on filtre 11,3 g de bromure de lithium; la concentration du filtrat fournit alors 9,5 g (75%) de *benzylfluorène*, F. 76–78°, identifié par son spectre IR. et l'analyse centésimale.

Réaction des amides de l'acide benzène-phosphoneux avec le bromacétate d'éthyle. A une solution de 13,8 g (0,05 mole) du dérivé de la pipéridine IIa [12], dans 50 ml d'éther on ajoute à température ordinaire 8,3 g (0,05 mole) de bromacétate d'éthyle; une huile, cristallisant à 0°, se sépare rapidement; on filtre 13,8 g (60%) de bromure de dipipéridino-phényl-carbéthoxyméthyl-phosphonium (III a), F. 113–115°, extrêmement hygroscopique. $\nu_{\text{CO}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$.



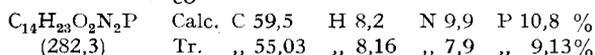
Lorsqu'une solution aqueuse à 5% de ce sel de phosphonium est alcalinisée par une solution de Na_2CO_3 à 5%, il y a précipitation instantanée d'une substance visqueuse que nous n'avons pas pu faire cristalliser; elle ne contient plus que des traces d'halogène, et représente probablement la bêtaïne IVa. $\nu_{\text{CO}} = 1630 \text{ cm}^{-1}$.

Dans des conditions analogues, le dérivé de la morpholine II b donne le sel III b correspondant (85%), F. 115–120°, $\nu_{\text{CO}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$.



Par alcalinisation de la solution aqueuse de III b, on obtient une huile incristallisable, probablement IV b, $\nu_{\text{CO}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$. Avec le dérivé de l'acide benzène-phosphoneux II c, nous n'avons pu isoler le sel de phosphonium III c par quaternisation directe avec le bromo- ou le chloracétate d'éthyle. Par contre, la bêtaïne IVc a été préparée de la façon suivante:

a) A une solution de 8,30 g (0,05 mole) de bromacétate d'éthyle et de 10 g (0,1 mole) de triéthylamine (distillée sur KOH) dans 100 ml de tétrahydrofurane (distillé sur LiAlH_4) on ajoute une solution de 10 g (0,05 mole) du composé II c dans 50 ml du même solvant. La précipitation du chlorhydrate de l'amine tertiaire est rapide; après quelques heures de repos, on filtre et évapore le filtrat sous vide; il reste 12,5 g (90%) de bis-diméthylamino-phényl-carbéthoxyméthylène-phosphorane IVc brut, sous forme d'une huile indistillable cristallisant à –60°, mais se liquéfiant à nouveau à température ordinaire; $\nu_{\text{CO}} = 1625 \text{ cm}^{-1}$.

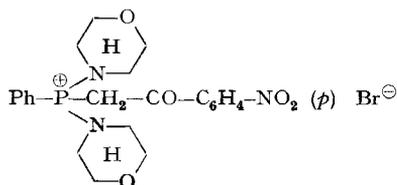


b) 5 g (0,025 mole) de IIc et 4,6 g (0,025 mole) de chlorure de triméthyl-carbéthoxyméthyl-ammonium [13] sont chauffés 2 h à 140° dans 25 ml de diméthylformamide sec fraîchement distillé. Après refroidissement, on sépare du chlorhydrate de triméthylamine et ajoute au filtrat de l'acétate d'éthyle. Il se dépose à -5-10° 1,3 g (20%) d'un produit semi-cristallin, F. 100-110°, dont le spectre IR. est identique à celui de IVc obtenu selon a)³⁾.

Réaction de IVc avec le benzaldéhyde. On mélange 2,82 g (0,01 mole) de IVc et 5 g (0,047 mole) de benzaldéhyde. Après quelques heures de repos à température ordinaire, la distillation du mélange fournit, à côté de benzaldéhyde en excès, 1,3 g (75%) de *cinnamate d'éthyle*, Eb. 125°/10 Torr, identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

Réaction entre amides substitués de l'acide benzène-phosphoneux et cétones α-halogénées. Nous avons mis en réaction, dans des solvants inertes, les dérivés phosphorés IIa, b et c avec diverses cétones α-halogénées. Les réactions sont généralement rapides à température ordinaire, conduisant à des substances huileuses ou des sels si hygroscopiques que leur isolement est malaisé.

Bien qu'en aucun cas nous ne soyons parvenus à obtenir une analyse satisfaisante, nous donnons la réaction suivante à titre d'exemple: On a mélangé une solution de 1,4 g (0,005 mole) de II b dans 25 ml d'éther sec avec une solution de 2,22 g (0,005 mole) de bromure de *p*-nitro-phénacyle dans 30 ml de benzène sec. La précipitation a commencé après quelques minutes déjà; après quelques heures on a filtré à l'abri de l'humidité 1,6 g d'une substance instable à l'air, F. 100-120°, $\nu_{CO} = 1680 \text{ cm}^{-1}$, qui pourrait avoir la constitution suivante:



$C_{22}H_{27}O_5N_3BrP$	Calc.	C 50,04	H 5,16	N 8,0	Br 15,3	P 5,9%
(524)	Tr.	„ 47,6	„ 5,65	„ 7,3	„ 19,2	„ 5,3%

Dissoute dans l'acétone à 98-99%, cette substance forme en quelques secondes du bromhydrate de morpholine (identifié par comparaison avec un échantillon authentique).

Réaction du bis-diméthylamide benzène-phosphoneux IIc avec le chlorure de phénacyle dans les alcools. – A. *Dans l'éthanol.* A une solution de 20 g (0,13 mole) de chlorure de phénacyle dans 300 ml d'éthanol absolu on ajoute goutte à goutte 25,2 g (0,13 mole) de IIc. Le mélange s'échauffe. Après une nuit de repos, on évapore le solvant et précipite à l'éther 7 g (66%) de chlorhydrate de diméthylamine, F. 154-156° (après recristallisation dans le diméthylformamide), identifié par comparaison avec un échantillon authentique. La distillation du résidu (45,4 g) fournit 6,7 g d'acétophénone, Eb. 86°/12 Torr, identifiée par comparaison avec un échantillon authentique, puis 13,7 g d'un mélange de 25% d'acétophénone et de 75% de *benzène-phosphonate diéthylique*, Eb. 96-98°/0,5 Torr. Ce mélange a été identifié par comparaison de son spectre IR. avec celui de solutions de concentration connue d'acétophénone dans l'ester phosphonique. De plus, l'ester phosphonique a été isolé par distillation fractionnée répétée du mélange et identifié par l'analyse centésimale. D'après les poids indiqués ci-dessus, le rendement en acétophénone est de 70%, et celui de l'ester phosphonique, de 40%.

B. *Dans le méthanol.* On a procédé comme ci-dessus, mais en solution méthanolique, et isolé par précipitation à l'éther 9 g (plus de 100%, calculé sur 1 équivalent de chlorhydrate de triméthyl-

³⁾ La réaction correspondante entre la triphénylphosphine et le chlorure de triméthyl-benzoyl-méthyl-ammonium a conduit au triphényl-benzoylméthylène-phosphorane avec un rendement de 30%. F. 182-184° (Litt. [14], F. 178-180°).

⁴⁾ Lorsque le phosphate de méthyle est mis en présence d'un équivalent de triméthylamine dans le méthanol, il y a formation d'une substance hygroscopique dont la nature n'a pas été reconnue avec certitude. Il s'agit probablement d'un sel de tétraméthylammonium, vraisemblablement

$(MeO)_2P(=O)Me_4N^{\oplus}$. Cela expliquerait la séparation de sel d'ammonium brut en quantité supérieure à celle calculée sur 1 équivalent de chlorure.

amine⁴) d'un solide incolore, hygroscopique, F. 225–227°, après recristallisation dans le diméthylformamide. L'analyse du produit donne des chiffres correspondant à ceux calculés pour le chlorhydrate de triméthylamine (F. 274–276°).

$C_3H_{10}NCl$	Calc. C 37,7	H 10,5	N 14,7	Cl 37,2%
(95,5)	Tr. „ 37,6	„ 10,3	„ 14,9	„ 36,4%

Par contre, le spectre IR. est nettement différent de celui de ce sel. Le produit obtenu a été reconnu identique à un mélange en parties égales, de chlorhydrate de diméthylamine et de chlorure de tétraméthylammonium (F. et spectre IR.). D'autre part, en solution aqueuse, l'addition d'acide chloroplatinique a précipité exclusivement le chloroplatinate de tétraméthylammonium (identifié par analyse centésimale et comparaison avec un échantillon authentique). Par distillation des liqueurs-mères méthanoliques, on a ensuite obtenu, comme dans le cas précédent, 66% d'acétophénone et 43% de benzènéphosphonate diméthylrique, Eb. 75°/0,005 Torr, identifiés comme sous A.

Réaction du benzènéphosphonite diéthylique avec le chlorure de phénacyle en présence de diméthylamine dans l'éthanol. A une solution de 9,9 g (0,05 mole) de benzènéphosphonite diéthylique [15], préparé par estérification du dichlorure correspondant en présence de pyridine⁵), et de 4,5 g (0,1 mole) de diméthylamine dans 100 ml d'éthanol absolu, on a ajouté 7,73 g (0,05 mole) de chlorure de phénacyle; le mélange s'échauffe. Après un jour de repos, on a évaporé le solvant et, par adjonction d'éther, précipité 4,5 g de chlorhydrate de diméthylamine, identifié par comparaison avec un échantillon authentique. Le filtrat a laissé un résidu (15,6 g) qui nous a fourni par distillation de l'acétophénone et du benzènéphosphonate diéthylique en quantités analogues à celles de l'essai précédent.

Réaction du phosphite triéthylique avec le chlorure de phénacyle dans l'éthanol. En introduisant à la température ordinaire dans 100 ml d'éthanol absolu 16,6 g (0,1 mole) de phosphite triéthylique et 15,5 g (0,1 mole) de chlorure de phénacyle, on observe une réaction exothermique. Après quelques heures de repos, on a évaporé le solvant et distillé le résidu; après une faible quantité d'acétophénone⁶) (environ 20%), on recueille 16,8 g (66%) de diéthylphosphate d' α -phénylvinyle, Eb. 112°/0,01 Torr (litt. [16]: Eb. 172°/12 Torr), $n_D = 1,499$ (litt. [6]: 1,502), $\nu_{C-C} = 1630 \text{ cm}^{-1}$, décolorant instantanément le brome en solution dans le tétrachlorure de carbone.

$C_{12}H_{17}O_4P$ (256)	Calc. C 56,3	H 6,65	P 12,1%	Tr. C 55,9	H 6,67	P 11,1%
--------------------------	--------------	--------	---------	------------	--------	---------

Le spectre IR. est identique à celui d'un échantillon authentique préparé à partir de chlorure de phénacyle et de phosphite triéthylique dans l'éther anhydre.

Réaction du phosphite triméthylrique avec le chlorure de phénacyle en présence de triméthylamine dans le méthanol⁷). On introduit dans 250 ml de méthanol à -10° 19 g (0,154 mole) de phosphite triméthylrique, 23,6 g (0,154 mole) de chlorure de phénacyle et 9,05 g (0,154 mole) de triméthylamine. Le mélange s'échauffe. Après l'avoir laissé revenir à température ordinaire, on l'a chauffé 2 h à reflux, évaporé le solvant et précipité par adjonction d'éther 23 g de solide, F. 300°, fortement souillé d'acétophénone. Recristallisé dans le diméthylformamide, ce solide a fourni du chlorure de tétraméthylammonium (F. 350°; spectre IR.). Le rendement théorique, soit 0,154 mole de $Me_4N^+Cl^-$, est de 18,4 g⁴).

Après évaporation des produits volatils, le filtrat fournit 26 g (70%) de résidu dont on retire par distillation 16,3 g (40%) d'un mélange approximativement 1:1 de phosphate triméthylrique et d'acétophénone, dont la teneur a été évaluée par comparaison avec des mélanges connus de ces deux corps.

SUMMARY

Bis-dimethylamino-phenylphosphine reacts with α -halogeno esters and ketones to give hygroscopic quaternary phosphonium salts, leading to ill-defined betaines which readily undergo the WITTIG reaction with benzaldehyde. In alcohol solution, the reaction with phenacyl chloride gives the corresponding ketone, dialkyl phenyl-

⁵) Nous avons vainement tenté de préparer l'ester méthylique correspondant par la même méthode.

⁶) La formation d'acétophénone peut être attribuée à une alcoolise partielle (relativement lente en milieu neutre) du sel intermédiaire de quasi-phosphonium).

⁷) En l'absence d'halogénocétone, il n'y a pas de réaction.

phosphonate and amine hydrochloride. A mixture of trimethylammonium and tetramethylammonium chloride has been obtained from methanol, but dimethylammonium chloride only from ethanol. These observations are interpreted by a bimolecular (S_N2) de-alkylation of a trimethoxyphosphonium intermediate in methanol, and a unimolecular (S_N1) de-alkylation of the corresponding triethoxyphosphonium intermediate in ethanol.

Cyanamid European Research Institute,
Cologny-Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ces travaux de MICHAELIS et collaborateurs sont résumés dans G. M. KOSOLAPOFF, *Organophosphorus Compounds*, Chapter 10, John Wiley & Sons, Inc., New York 1958.
- [2] H. H. SISLER & N. L. SMITH, *J. org. Chemistry* 26, 611 (1961); N. L. SMITH, *ibid.* 28, 863 (1963).
- [3] G. EWART, D. S. PAYNE, A. L. PORTE & A. P. LANE, *J. chem. Soc.* 1962, 3984.
- [4] W. A. HENDERSON & S. A. BUCKLER, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5794 (1960).
- [5] G. WITTIG, H. D. WEIGMANN & M. SCHLOSSER, *Chem. Ber.* 94, 676 (1961).
- [6] F. W. LICHTENTHALER, *Chem. Rev.* 61, 607 (1961).
- [7] S. TRIPPETT, *J. chem. Soc.* 1962, 2337; A. J. SPEZIALE & L. R. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1868 (1962).
- [8] H. HOFFMANN & H. J. DIEHR, *Tetrahedron Letters* 13, 583 (1962); B. MILLER, *J. org. Chemistry* 28, 345 (1963); I. J. BOROWITZ & L. I. GROSSMAN, *Tetrahedron Letters* 71, 471 (1962).
- [9] I. J. BOROWITZ & R. VIRKHAUS, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2183 (1963).
- [10] J. F. ALLEN & O. H. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2871 (1955); M. S. KHARASCH & I. S. BENGELSDORF, *J. org. Chemistry* 20, 1356 (1955).
- [11] L. W. DAASCH & D. C. SMITH, *Analyt. Chemistry* 23, 853 (1951).
- [12] A. MICHAELIS & G. SCHLÜTER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 31, 1041 (1899).
- [13] A. KÖPPEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 38, 167 (1905).
- [14] F. RAMIREZ & S. DERSHOWITZ, *J. org. Chemistry* 22, 41 (1957).
- [15] J. ARBUZOV, *Ж* 62, 1533 (1930).
- [16] A. N. PUDOVIK, *Ž. obšč. Chim.* 25, 2173 (1955); *Chem. Abstr.* 50, 8486 (1956).

71. Elektrometrische Endpunktsanzeige bei der Kupplungsreaktion

von W. Büchler

Herrn Prof. Dr. D. MONNIER zum 60. Geburtstag gewidmet

(9. I. 64)

Die Kupplungstitration zählt zu den ältesten und zugleich wichtigsten Bestimmungsmethoden der Azofarbstoffchemie. Bei dieser Reaktion titriert man ein aromatisches Amin oder ein Phenol mit einer Diazolösung bekannten Gehaltes, z.B. α -Naphthol mit Diazobenzolsulfonsäure.

Um den Endpunkt bestimmen zu können, muss man einen Überschuss entweder an Kupplungskomponente, bei unserem Beispiel α -Naphthol, oder an Diazokomponente, hier Diazobenzolsulfonsäure, feststellen können. Gewöhnlich gibt man zu diesem Zwecke eine kleine Menge der Reaktionslösung auf Filterpapier und lässt auf den farblosen Auslauf einerseits Diazolösung, andererseits Kupplungskomponente

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 647.