

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

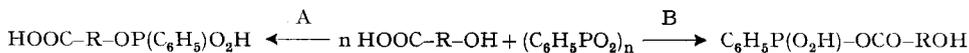
## 208. Recherches sur la formation et la transformation des esters XLV<sup>1)</sup> Sur la phosphorylation des hydroxyacides, des hydroxynitriles et des hydroxyesters

par Emile Cherbuliez, St. 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).

forme un mélange, difficile à séparer, d'un peu de monoester phénylphosphonique à côté de glycolate ou polyglycolates de baryum (ces derniers pouvant être phosphonylés).

*Mode opératoire.* 0,01 mole d'acide glycolique, 1 à 2 éq.-g d'oxyde phénylphosphonique et, éventuellement, 1 à 2 éq.-g de base tertiaire, sont chauffés 20 à 48 h à 100°. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H<sub>2</sub>O, filtre le produit insoluble et neutralise le filtrat par BaCO<sub>3</sub> d'abord et Ba(OH)<sub>2</sub> ensuite, jusqu'à pH 8,2 (si on travaille en présence de base tertiaire, on ajoute un excès de baryte, filtre, évapore le filtrat à sec sous vide, reprend le résidu à l'eau et ramène à pH 8,2 par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué). On ajoute 0,5 vol. d'alcool pour précipiter complètement le phénylphosphonate de baryum, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu repris par de l'acétone, laisse déposer un précipité composé d'un mélange difficilement séparable de monoester glycolyl-phénylphosphonique (sel dibarytique) et de glycolate de baryum (ou éventuellement du diglycolate de Ba).

Le produit insoluble dans l'eau est surtout composé d'acides polyglycoliques partiellement phosphonylés (voir tableau).

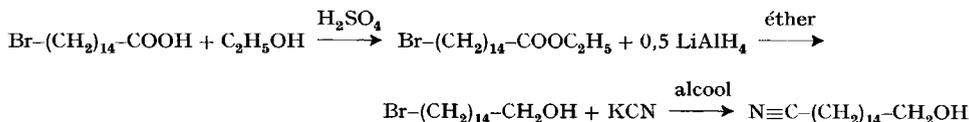
*Réaction entre acide glycolique et oxyde phénylphosphonique à 100°*

Acide glycolique moles	Oxyde phénylphosphonique éq.-g	Pyridine moles	Durée de chauffe h	Produit insoluble dans H <sub>2</sub> O g (P%)	Sels isolés			
					g	P <sub>tr.</sub> *) %	Ba <sub>tr.</sub> *) %	Rendement en monoester phosphonique dans le mélange de sels (%)
0,02	0,02	—	21	0,5 (1,82)	1,0	3,9	35,2	6,3
0,02	0,02	0,03	21	—	2,4	3,5	39,6	13,5
0,01	0,02	—	44	0,3 (8,0)	1,2	6,3	30,6	39,7
0,02	0,02	0,02	22	—	0,8	1,74	36,2	2,3

\*) Chiffres calculés pour Ba<sub>0,5</sub>OCO—CH<sub>2</sub>—OP(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)O<sub>2</sub>Ba<sub>0,5</sub> (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub>PBa): P 8,8; Ba 39,2%

II. — La phosphonylation des *hydroxy-nitriles* par les oxydes phosphoniques conduit très aisément (après traitement à l'eau du mélange réactionnel) aux monoesters carbamidoalcoylphosphoniques dans le cas des  $\alpha$ -hydroxy-nitriles, et aux monoesters cyanoalcoyl-phosphoniques, dans le cas des  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -cyano-alcools<sup>2)</sup>. Par hydrolyse sélective de la fonction amide ou nitrile, on obtient les acides carboxyalcoyl-phosphoniques.

Nous étudierons ici la phosphonylation du  $\beta$ -hydroxy-butyronitrile (préparé en traitant CH<sub>3</sub>CHOH—CH<sub>2</sub>Br par KCN<sup>3)</sup>) et d'un hydroxy-nitrile où les groupements —CN et —OH sont séparés par une longue chaîne carbonée, le cyano-15-pentadécanol-1, que nous avons préparé selon :



<sup>2)</sup> E. CHERBULIEZ, F. HUNKELER & J. RABINOWITZ, *Helv.* 45, 2660 (1962).

<sup>3)</sup> G. HEIM, *Bull. Soc. chim. belges* 40, 201 (1931).

*Cyano-15-pentadécanol-1*. 32 g d' $\omega$ -bromopentadécanoïque, 88,5 g d'éthanol et 3,5 g de  $H_2SO_4$  conc. sont chauffés 4 h à reflux. Après refroidissement, on chasse l'excès d'alcool, reprend le résidu à l'eau, neutralise par  $NaCO_3$  et extrait l'ester à l'éther. On sèche la solution étherée sur  $K_2CO_3$  calciné, filtre et évapore l'éther. On obtient 32 g d' $\omega$ -bromopentadécanoate d'éthyle, F. 34–35°.

Dans un ballon contenant 2 g de  $H_4AlLi$  en suspension dans 50 ml d'éther, on introduit une solution de 25 g d' $\omega$ -bromopentadécanoate d'éthyle dans 40 ml d'éther sous bonne agitation et porte le tout au reflux durant 30 min. Après refroidissement, on introduit quelques ml d'acétate d'éthyle et ensuite, toujours sous bonne agitation, 60 ml de HCl 6N. On sépare la phase organique et extrait la phase aqueuse (après neutralisation par 100 ml de NaOH 6N) par  $2 \times 50$  ml d'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées d'abord avec une solution de  $Na_2CO_3$  diluée, ensuite avec  $H_2O$ , puis séchées sur  $MgSO_4$ . Après filtration et élimination de l'éther, on obtient 18 g d' $\omega$ -bromopentadécanol-1, F. 58–59°.

15 g de bromo-15-pentadécanol-1, 5 g de KCN et 150 ml d'éthanol sont chauffés à reflux pendant 7 h. Après refroidissement, on chasse l'alcool sous vide, ajuste le pH du résidu à 7, filtre et lave le précipité à l'eau. On obtient ainsi 11 g de cyano-15-pentadécanol-1 brut. On le purifie par cristallisation dans l'alcool ou bien en le dissolvant dans l'alcool et en le précipitant par  $H_2O$ , F. 54–56° (N calc. 5,5%, N tr. 5,1%; spectre IR.: présence de la bande due au –CN).

*Phosphorylation des hydroxy-nitriles*. 0,01 mole d'hydroxynitrile et 0,01 éq.-g d'oxyde phénylphosphonique sont chauffés 20–24 h à 80–90°. Après refroidissement, on reprend la masse par l'eau, extrait éventuellement à l'éther l'hydroxy-nitrile qui n'a pas réagi et neutralise la solution aqueuse par  $BaCO_3$  et  $Ba(OH)_2$  jusqu'à pH 8,2. Pendant la neutralisation, il faut refroidir soigneusement le mélange au bain de glace afin d'éviter toute hydrolyse des groupements ester phosphonique et –CN, surtout dans le cas des  $\beta$ -hydroxy-nitriles. On ajoute ensuite 1 vol. d'alcool froid pour précipiter complètement le phénylphosphonate de Ba, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Repris par de l'acétone, le résidu laisse déposer un précipité de sel barytique du monoester, qui est d'emblée pur.

C'est ainsi que nous avons préparé le (*cyano-1-propyl-2*)-phénylphosphonate de baryum, à partir du cyano-1-propanol-2,  $NC-CH_2-C(CH_3)H-O-PO(C_6H_5)$  ( $OBa_{0,5}$ ), rendement: 44%. Spectre IR.: bande –CN forte, bandes –CO– $NH_2$  très faibles.

$C_{10}H_{11}O_3NPBa_{0,5}$  (293,1) Calc. N 4,8 P 10,6 Ba 23,4% Tr. N 4,9 P 10,2 Ba 23,3%

Dans le cas du (*cyano-15-pentadécyl-1*)-phénylphosphonate de Ba, on isole ce sel comme suit: on traite le mélange réactionnel refroidi, directement par de l'éther à reflux. La partie restant insoluble (0,35 g) est composée essentiellement d'oxyde phénylphosphonique qui n'est pas entré en réaction. On ajoute à la solution étherée une solution aqueuse de  $BaCl_2$ , puis petit à petit de l'eau de baryte jusqu'à formation d'un précipité floconneux dans l'éther. On filtre, lave le précipité soigneusement à l'eau et le sèche sous vide sur  $P_2O_5$ : 2,2 g (48%) de cyano-15-pentadécyl-1-phénylphosphonate de Ba,  $NC-(CH_2)_{14}-CH_2-O-PO(OBa_{0,5})(C_6H_5)$ . Spectre IR.: bande –CN forte, bandes –CO– $NH_2$  très faibles.

$C_{22}H_{35}O_3NPBa_{0,5}$  (461,3) Calc. N 3,0 P 6,7 Ba 14,9% Tr. N 3,1 P 6,3 Ba 14,3%

Traités selon le procédé de phosphorylation et d'isolement décrit, les  $\alpha$ -hydroxy-nitriles conduisent aux monoesters carbamidoalcoyl-phénylphosphoniques, alors que les hydroxynitriles à fonction OH plus éloignée du groupe nitrile, fournissent des monoesters cyanoalcoyl-phénylphosphoniques.

*Hydrolyse sélective du groupe nitrile ou carbamido des monoesters carbamido- ou cyano-alcoyl-phénylphosphoniques*<sup>4</sup>). La fonction monoester phosphonique est particulièrement stable en milieu alcalin (p. ex. en milieu NaOH 1N) alors que la fonction carbamido ou nitrile y est très labile (sauf dans le cas des monoesters carbamido-2- ou cyano-2-alcoyl-1-phénylphosphonique, où la fonction monoester phénylphosphonique est également très labile en milieu alcalin). L'hydrolyse alcaline des monoesters carbamido- ou cyano-alcoyl-phénylphosphoniques conduira donc aux monoesters carboxyalcoyl-phénylphosphoniques.

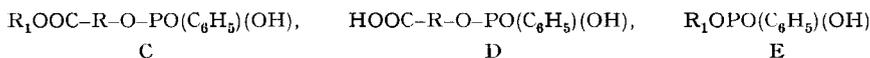
Nous donnerons ici comme exemple la préparation de l'acide lactyl-phénylphosphonique par hydrolyse à la baryte du (carbamido-1-éthyl-1)-phénylphosphonate de baryum. On dissout 3,0 g de

<sup>4</sup>) E. CHERBULIEZ, A. GABBAI, F. HUNKELER, H. PROBST, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 45, 2669 (1962).

(carbamido-1-éthyl-1)-phénylphosphonate de baryum et 3,0 à 4,0 g d'hydroxyde de baryum dans 100 ml d'eau, et chauffe le tout 1 h à ébullition. Comme le lactyl-phénylphosphonate de Ba est beaucoup moins soluble à chaud qu'à froid, il précipite à mesure de sa formation. On peut ainsi filtrer directement la liqueur d'hydrolyse à chaud. Le précipité de (carboxy-1-éthyl-1)-phénylphosphonate dibarytique, lavé avec de l'eau chaude, est pratiquement pur. On peut récupérer encore un peu de lactyl-phénylphosphonate de Ba en évaporant le filtrat sous vide à sec (élimination complète de l'ammoniac formé). On reprend le résidu à l'eau, élimine l'excès de Ba par addition de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué jusqu'à pH 8,2, ajoute 0,5 vol. d'alcool pour éliminer complètement le peu de phénylphosphonate de Ba qui a pu se former par hydrolyse de la liaison ester phosphonique, filtre le précipité et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, repris par l'acétone, donne un précipité de carboxy-1-éthyl-1-phénylphosphonate de Ba, Ba<sub>0,5</sub>COO-C(CH<sub>3</sub>)H-OPO(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)OBa<sub>0,5</sub>. On obtient en tout 3 g de produit.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>PBa (365,3) Calc. P 8,5 Ba 37,6% Tr. P 8,6 Ba 37,9%

III. – Quant à la réaction entre *hydroxy-esters et anhydride phénylophosphonique*, elle est à nouveau fort complexe. En effet, lors de la phosphorylation du groupe alcoolique, il y a libération d'une acidité phosphonique forte, qui peut provoquer une acidolyse (intra- ou inter-moléculaire); une fois l'hydroxy-acide carboxylique formé, il donne lieu avec l'oxyde phénylphosphonique à toute la série de transformations que nous avons déjà mentionnées sous I. Il y a donc possibilité de formation des esters phosphoniques suivants, à partir de l'hydroxy-ester R<sub>1</sub>OOC-R-OH:



D n'est évidemment pas gênant lorsqu'on désire précisément l'obtenir par hydrolyse sélective de la liaison ester carboxylique de C. Par contre, E constitue une impureté très difficilement séparable de C ou de D.

Chez les hydroxy-esters simples, ne contenant pas d'autres groupements fonctionnels dans leur molécule, l'acidolyse par l'acide polyphosphorique ou polyphosphonique est peu marquée<sup>5</sup>). Il suffit alors de travailler en présence d'une base tertiaire pour éviter ces réactions secondaires.

Nous avons pu phosphoryler ainsi le lactate d'éthyle et l' $\alpha$ -hydroxybutyrate d'éthyle.

*Phosphorylation d'hydroxy-esters.* 3,1 g de lactate d'éthyle, 2,5 g de triéthylamine et 3,5 g d'oxyde phénylphosphonique sont chauffés 24 h à 100°. Après refroidissement, on reprend la masse à l'eau, extrait à l'éther le lactate d'éthyle qui n'aurait pas réagi et ajoute 2 éq.-g de baryte par éq.-g d'oxyde de départ. Après addition de 1 vol. d'alcool, on élimine le précipité formé et évapore la solution aquoalcoolique à sec sous vide. Le résidu est repris par H<sub>2</sub>O; on ajuste le pH à 8,2 (soit par quelques gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué, soit par la baryte), ajoute 1 vol. d'alcool, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Repris par de l'acétone, le résidu donne un précipité de 4,8 g (59%) de (carbéthoxy-1-éthyl-1)-phénylphosphonate de Ba.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>PBa<sub>0,5</sub> (325,8) Calc. P 9,5 Ba 21,0% Tr. P 9,6 Ba 21,3%

En procédant d'une façon analogue avec l' $\alpha$ -hydroxybutyrate d'éthyle, on obtient le sel barytique du monoester phénylphosphonique avec un rendement de 25%, mais ce dernier est déjà souillé par un peu de (carboxy-1-propyl-1)-phénylphosphonate de Ba.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>PBa<sub>0,5</sub> (339,9) Calc. P 9,1 Ba 20,2% Tr. P 9,0 Ba 26,6%

L'hydrolyse barytique à ébullition du (carbéthoxy-1-éthyl-1)-phénylphosphonate de Ba conduit à l'acide lactyl-phénylphosphonique que l'on isole sous forme de sel barytique de la façon déjà décrite.

<sup>5</sup>) E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 458 (1960).

Les hydroxy-esters qui contiennent d'autres groupements fonctionnels dans leur molécule, et particulièrement des groupements carbonyles ou carboxyles en  $\beta$  par rapport à  $-\text{COOR}$ , tels que l'acétylacétate d'éthyle ou le tartrate d'éthyle, subissent une acidolyse marquée de la fonction ester carboxylique par les acides ou anhydrides poly-phosphoriques (ou phosphoniques).

Même le pyruvate d'éthyle ( $\text{C}=\text{O}$  voisin de  $-\text{COOR}$ ) subit une acidolyse assez marquée dans les mêmes conditions. C'est pour cela que, même en travaillant en présence de base tertiaire, nous n'avons guère pu isoler les monoesters phénylphosphoniques purs de ces hydroxy-esters ou céto-esters (sous forme d'énols), bien que la phosphorylation des groupements alcoolique et énolique se fasse quelquefois dans une mesure appréciable (30 à 40%).

Si la phosphorylation des hydroxy-acides et des hydroxy-esters présente souvent de nombreuses difficultés, celle des hydroxy-nitriles est toujours facile à réaliser.

L'hydrolyse sélective des fonctions  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CONH}_2$  et  $-\text{CN}$  en fonction  $-\text{COOH}$ , se fait très facilement en milieu alcalin, alors que la fonction monoester phénylphosphonique est parfaitement stable dans ce milieu (sauf dans le cas où ces groupements se trouvent sur le C voisin du C porteur de la liaison ester phosphonique, ce qui rend cette dernière fonction également très labile).

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

#### SUMMARY

Carboxy-alkyl phenylphosphonic monoesters are obtained very easily by selective hydrolysis (in alkaline medium) of the corresponding carbamido- or cyano-alkyl phenylphosphonic monoesters and sometimes of the corresponding carbethoxy-alkyl phenylphosphonic monoesters. This general procedure cannot be carried out when the  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CN}$  or  $-\text{COOR}$  groups are fixed on the C next to the one bearing the phenylphosphonic monoester group; in this case, the monoester group is also very quickly clived in alkaline medium.

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

---