

127. Recherches sur la formation et la transformation des esters XII¹⁾.

Sur l'influence de divers groupes fonctionnels sur l'hydrolysabilité des fonctions ester phosphorique primaires

par Emile Cherbuliez, H. Probst, J. Rabinowitz et S. Sandrin.

(10 I 58)

Dans un précédent mémoire²⁾, nous avons étudié l'influence, sur l'hydrolysabilité d'une fonction ester phosphorique, de divers groupes fonctionnels (amino primaire, carboxyle, carbalcoxy, carbamido et nitrile) placés à des distances variables sur une chaîne carbonique portant l'hydroxyle phosphorylé.

Aujourd'hui, nous complétons ces données par quelques résultats acquis dans l'étude d'esters monoalcoyl-phosphoriques comportant soit d'autres groupements fonctionnels – groupe amino mono ou polyalcoylé – soit des groupements déjà examinés, mais présents maintenant dans d'autres positions (groupes respectivement carboxy, carbalcoxy et nitrile).

I. *Hydrolyse d'acides aminoalcoyl-phosphoriques N-mono ou N-poly-alcoylés.* –

a) Les dérivés étudiés ici (voir tableau I) sont déjà connus, sauf les acides N-éthylcolamine-phosphorique et imino-1,1'-dipropyl-diphosphorique-2,2', dont la préparation sera décrite dans un prochain mémoire; ils peuvent être obtenus selon les procédés connus.

b) Hydrolyse: Nous avons suivi l'hydrolyse comme précédemment²⁾ en travaillant avec des solutions 0,1-m. en ester phosphorique, à 100° et aux 3 pH suivants: 0 (milieu HCl n.), 4,5 (neutralisation de la première fonction acide de l'ester monoalcoylphosphorique) et 14 (milieu NaOH n.). Comme précédemment, l'hydrolyse effectuée dans ces conditions suit l'allure d'une réaction du premier ordre. Résultats: voir tableau I.

Nous remarquons que l'effet du groupe amino en position β par rapport à l'hydroxyle phosphorylé, sur la vitesse d'hydrolyse de la liaison ester phosphorique est sensiblement le même, qu'il s'agisse d'un groupe amino primaire (N° 1), secondaire (N° 2 et 3), tertiaire (N° 4) ou quaternaire (N° 5), ou que la fonction alcoolique estérifiée soit primaire (p. ex. N° 1) ou secondaire (N° 6 et 8).

Par contre, il est intéressant de constater la grande labilité d'une des fonctions ester phosphorique de l'acide imino-1,1'-dipropyl-diphosphorique-2,2' (N° 7) aux 3 pH étudiés (donc même en milieu alcalin) (voir équation p. 1164).

Quant à l'hydrolyse du dérivé monophosphorylé obtenu ainsi (N° 8), elle se fait avec des vitesses comparables à celles de l'hydrolyse des esters monoalcoylphosphoriques possédant un groupe amino libre ou alcoylé en position β

¹⁾ XI: Helv. 40, 526 (1957).

²⁾ E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. 39, 1844 (1956).

par rapport à l'hydroxyle phosphorylé. — Cette observation sera reprise et complétée dans un mémoire ultérieur.

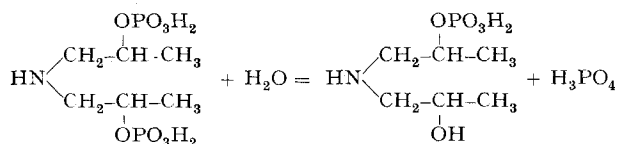


Tableau I.

Temps de demi-hydrolyse, à 100°, en h, d'esters phosphoriques primaires de divers aminoalcools.

N°	Ester	milieu HCl n. $t_{1/2}$	pH 4,5 $t_{1/2}$	milieu NaOH n. $t_{1/2}$
1	acide colaminéphosphorique ²⁾ $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$	30	7	env. 20000
2	acide N-méthylcolaminéphosphorique $\text{CH}_3 \searrow \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$ $\text{H} \nearrow$	30	7	en 15 jours hydrolyse < 2%
3	acide N-éthylcolaminéphosphorique $\text{C}_2\text{H}_5 \searrow \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$ $\text{H} \nearrow$	31	7	en 15 jours hydrolyse < 2%
4	acide N-diéthylcolaminéphosphorique $\text{C}_2\text{H}_5 \searrow \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$ $\text{C}_2\text{H}_5 \nearrow$	25	7	en 15 jours hydrolyse < 2%
5	acide cholinephosphorique $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3^-\text{H}$	hydrolyse très lente ³⁾	hydrolyse lente ³⁾	pas d'hydrolyse ³⁾
6	acide amino-1-propyl-2-phosphorique $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{OPO}_3\text{H}_2$	36	6	en 15 jours hydrolyse < 2%
7	acide imino-1,1'-dipropyl- diphosphorique-2,2' (une fonction $-\text{OPO}_3\text{H}_2$) OPO_3H_2 $\text{HN}(\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3)_2$ $\downarrow$	en 0,25 h hydrolyse totale	en 0,25 h hydrolyse totale	en 0,25 h hydrolyse totale
8	acide imino-1,1'-dipropyl- hydroxy-2-phosphorique-2' $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH}) \quad \quad \quad \text{OPO}_3\text{H}_2$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	35	7	en 15 jours hydrolyse 2%

³⁾ R. H. A. Plimmer & Wm. Burch, Biochem. J. **31**, 398 (1937); A. B. L. Beznak & E. Chain, Quart. J. exptl. Physiol. **26**, 201 (1937).

Notons au point de vue pratique que cela permet de préparer le dérivé monophosphorylé de la diisopropanolamine par hydrolyse partielle du dérivé diphosphorylé.

On chauffe ce dernier p. ex. en milieu acide (avec ou sans addition d'acide sulfurique; l'acidité de l'acide libre suffit) pendant 30 min. à 100°, neutralise par du carbonate et de l'hydroxyde de baryum jusqu'à neutralité à la phénolphthaléine, filtre et concentre le filtrat sous vide. On isole ainsi l'acide imino-1,1'-dipropyl-hydroxy-2-phosphorique-2' sous forme de son sel monobarytique, qu'on peut transformer en acide libre en ajoutant la quantité calculée de SO_4H_2 pour éliminer le Ba sous forme de sulfate de baryum insoluble. Séché à 100°, le sel monobarytique est anhydre.

$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_5\text{NPBa}_{0,5}$	Calculé P 11,1	Ba 24,5%	P. M. 280,7
	Trouvé „ 11,2	„ 25,0%	„ 278,1

II. Hydrolyse des acides carboxy- (ou respectivement carbalcoxy et cyano) alcoyl (ou aryl)-phosphoriques.

a) *Préparation.* – 1° *Dérivés hydroxylés de départ:* *m-* et *p*-hydroxybenzonitrile: Nous utilisons la méthode employée pour la préparation du salicylonitrile⁴⁾). Par traitement avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu aquo-alcoolique⁴⁾, on transforme les aldéhydes correspondants (produits commerciaux) en leurs aldoximes. L'oxime obtenue, chauffée 5 h avec de l'anhydride acétique, se transforme en nitrile correspondant⁵⁾ que nous purifions par sublimation.

γ -hydroxybutyrate d'éthyle: à partir du γ -aminobutyrate d'éthyle (obtenu comme chlorhydrate par estérification – éthanol absolu/gaz chlorhydrique – d'acide γ -aminobutyrique commercial)⁶⁾. Traité par de l'acide nitreux à 0°, le chlorhydrate de γ -aminobutyrate d'éthyle se transforme en γ -hydroxybutyrate d'éthyle⁷⁾ (rendement: 23% env.).

γ -hydroxybutyronitrile: à partir du bromo-3-propanol-1 (triméthylène-bromhydride) par chauffage avec KCN en milieu alcoolique⁸⁾.

2° *Phosphorylation:* Les phosphorylations ont été effectuées suivant le mode général suivant: On traite les dérivés hydroxylés par de l'acide polyphosphorique en excès pendant 10 à 15 h à des températures voisines de 100° (à des températures plus élevées, les produits de départ se décomposent). Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau, extrait éventuellement à l'éther le produit de départ non transformé, décolore la solution aqueuse au besoin par du noir animal, filtre, neutralise par du carbonate de baryum d'abord et par de la baryte ensuite jusqu'au virage de la phénolphthaléine. On filtre, lave abondamment le précipité de phosphate et de polyphosphates de baryum et concentre les solutions aqueuses réunies sous vide à petit volume. L'addition de 3 à 4 vol. d'alcool a pour effet de précipiter les sels de baryum des dérivés phosphorylés. Rendements et données analytiques⁹⁾, voir tableau II.

Nous n'avons pas étudié systématiquement les conditions fournissant un rendement maximum pour l'obtention soit des produits phosphorylés, soit des produits de départ; nous n'avons pas étudié non plus les réactions secondaires qui peuvent se produire lors de la phosphorylation et qui diminuent les rendements en dérivés phosphorylés.

b) *Hydrolyses:* Elles sont faites comme indiqué plus haut, en solution 0,1-m. en ester, à 100°. Nous avons effectué la plupart de nos hydrolyses en milieu alcalin (NaOH-1-n.) parce que nous voulions avant tout vérifier si l'effet activateur considérable que possède le

⁴⁾ A. I. Vogel, Practical Organic Chemistry (Longmans, Green & Co.), page 833.

⁵⁾ E. Beckmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, 2623 (1893).

⁶⁾ J. Tafel & M. Stern, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 2232 (1900).

⁷⁾ Th. Curtius & E. Müller, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 1277 (1904).

⁸⁾ J. Frühling, Mh. Chem. **3**, 700 (1882).

⁹⁾ Obtenues selon E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. **39**, 1455 (1956).

groupement $-\text{COOH}$ (respectivement $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$ et $-\text{COOR}$) sur la vitesse d'hydrolyse de la fonction ester phosphorique en milieu alcalin, lorsqu'il se trouve en position β , persiste lorsque ce groupement se trouve dans d'autres positions. Résultats: voir tableau III.

Tableau II.

Phosphorylation de divers hydroxy-esters ou hydroxy-nitriles.

Hydroxy- ester ou -nitrile	Durée et temp. de réaction		Produit obtenu (rendement)	P. mol.		P %		Ba %	
	h	°C		calc.	trouvé (titrage)	calc.	tr.	calc.	tr.
m-hydroxy- benzonitrile	8	100	OPO_3Ba  (34%)	334,3	340,5	9,3	9,4	41,1	40,3
p-hydroxy- benzonitrile	8	100	OPO_3Ba  (35%)	334,3	342,0	9,3	9,5	41,1	41,5
γ -hydroxy- butyrate d'éthyle	15	80	$\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}$ CH_2 CH_2 COOC_2H_5 (24%)	347,3	353,0	8,9	8,7	39,5	38,7
γ -hydroxy- butyro- nitrile	16	80	$\text{CH}_2\text{-OPO}_3\text{Ba}$ CH_2 CH_2 $\text{C}\equiv\text{N}$ (16%)	300,3	310,1	10,3	10,0	45,8	44,9

Nous n'avons pas étudié systématiquement l'*hydrolyse acide*; nos quelques chiffres permettent toutefois de voir que la fonction carboxyle (libre ou sous forme d'un dérivé) a un certain effet activateur aussi dans la série aromatique, effet qui diminue un peu avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone qui séparent cette fonction du groupement ester phosphorique. De toute manière, l'activation est peu marquée.

En *milieu alcalin*, nous avons trouvé précédemment un effet activateur très marqué d'un carboxyle en β par rapport au carbone porteur de la fonction ester phosphorique (exemple aliphatique: acide β -hydroxypropionique phosphorylé; exemple aromatique: acide o-hydroxybenzoïque phosphorylé (acide phosphosalicylique); avec la fonction carboxyle en position α (acide glycolique phosphorylé) l'hydrolyse était très lente. Nous constatons qu'avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone interposés entre fonction carboxylique (ou dérivée) et fonction ester phosphorique au-delà de 2, cette activation disparaît. Comme précédemment, le groupe $-\text{C}\equiv\text{N}$ est toujours plus activant que le groupe $-\text{COOH}$ ou $-\text{COOR}$, groupes dont les effets sont pratiquement identiques. Pour les nitriles phosphorylés où la fonction $-\text{C}\equiv\text{N}$ est hydrolysée

Tableau III.

Temps de demi-hydrolyse, à 100°, en h, de divers monoesters phosphoriques possédant encore une fonction carboxy, carbalcoxy ou nitrile.

N°	Ester	Milieu HCl n. $t_{1/2}$	Milieu NaOH n.	Remarques
1		0,16 env.	1,25 ²⁾	
2		0,15 env.	1,25 ²⁾	
3			800 env.	{ par extrapolation au temps 0; en 2 h -C≡N*) est com- plètement hydro- lysé en -COOH
4			30	
5			500 env.	{ par extrapolation au temps 0; en 2 h -C≡N*) est com- plètement hydro- lysé en -COOH
6		0,75	20	
7	H ₂ O ₃ POCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	40	1500 env.	{ résultat obtenu dans la phase finale de l'hydrolyse de 8 aussi bien que de 9 chiffres appréciés par extrapolation au temps 0; en 4 h -COOC ₂ H ₅ et C≡N sont entièrement hydrolysés
8	H ₂ O ₃ POCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅		1500 env.	
9	H ₂ O ₃ POCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C≡N		40 env.	
*) En 30 min. à 100°, en solution dans NaOH 1-n., le nitrile non phosphorylé n'est pratiquement pas hydrolysé (il faut presque 24 h pour son hydrolyse dans ces conditions); ici il y a donc activation réciproque de l'hydrolysabilité entre -C≡N et -C-O-PO ₃ H ₂ .				

beaucoup plus rapidement que la fonction ester phosphorique, la détermination du temps de demi-hydrolyse doit être basée sur une extrapolation au temps 0 des vitesses de mise en liberté d'acide phosphorique, observées au début²⁾; comme l'hydrolyse de -C≡N ($t_{1/2} < 1$ h) est beaucoup plus rapide que celle du C-O-PO₃H₂ des nitriles phosphorylés ($t_{1/2}$ env. 30 h), les quantités de PO₄H₃ libérées dans la phase initiale sont très petites: le chiffre indiqué pour

$t_{1/2}$ de la fonction phosphorylée des nitriles aromatiques n'a donc qu'une valeur très approximative.

Malgré l'imprécision de certains de nos chiffres, on constate que la fonction nitrile a un effet activateur, en milieu alcalin, beaucoup plus prononcé (30 à 60 fois) que celui des fonctions $-\text{COOH}$ ou $-\text{COOR}$, à peu près équivalentes entre elles; toutes ces fonctions carboxyliques et dérivées (y compris la fonction amide) ont un effet activateur marqué sur l'hydrolyse alcaline d'une fonction monoester phosphorique, seulement lorsque cette fonction ester phosphorique est placée sur le carbone β par rapport à elles.

SUMMARY.

The synthesis and rate of hydrolysis of some new phosphoric esters containing one other function ($-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NRR}'$) are described.

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

128. Recherches sur la formation et la transformation des esters XIII¹⁾.

Sur la réaction des aminoalcools avec l'acide polyphosphorique: phosphorylation et/ou cyclisation

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz.

(28 IV 58)

La phosphorylation des aminoalcools a été souvent étudiée, notamment à cause de l'intérêt biochimique et pharmacologique d'un certain nombre d'acides aminoalcoylphosphoriques (acide cholinephosphorique, acide colaminephosphorique, etc.). La phosphorylation par l'oxychlorure de phosphore ne conduit au résultat qu'au prix d'opérations longues et multiples, ce qui se traduit par des rendements médiocres (environ 20% en acide monoaminoalcoylphosphorique) obtenus avec une dépense considérable de temps. (Exemple: acide colaminephosphorique obtenu avec un mauvais rendement au bout de quelques semaines²⁾). La méthode décrite qui semble donner les résultats les plus satisfaisants (rendements de 15 à 50%) utilise comme agent de phosphorylation les acides pyrophosphorique ou polyphosphoriques³⁾⁴⁾ (ou, ce qui

¹⁾ XII: Helv. **41**, 1163 (1958).

²⁾ E. L. Outhouse, Biochem. J. **30**, 197 (1936); R. H. A. Plimmer & Wm. Burch, Biochem. J. **31**, 398 (1937).

³⁾ E. Cherbuliez & H. Weniger, Helv. **29**, 2006 (1946); E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. **39**, 1455 (1956).

⁴⁾ P. Chabrier & A. Desjobert, Brevet allemand 845801 (28. 5. 1950).