

SUMMARY

The authors describe modified procedures for the synthesis of phenylthiohydantoins derived from α -amino acids, applied to 16 amino acids. With the exception of the phenylthiohydantoins containing a free $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$ or heterocyclic group belonging to the starting amino acid, they can be purified by sublimation. The yield of chromatographically pure product vary between 54% (threonine) and 92% (tyrosin); with asparagine, the yield did not exceed 49%.

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

161. Recherches sur la formation et la transformation des esters XLII¹⁾ Sur la phosphorylation de différents types d'alcools, et particulièrement d'alcools non saturés

par Emile Cherbuliez, St. Čolak-Antić, M. Schwarz et J. Rabinowitz

(18 V 63)

Tout en étant fort utile, l'action phosphorylante des acides polyphosphoriques connaît des limites. D'abord, elle ne s'exerce pas vis-à-vis d'amines - ce qui permet précisément de phosphoryler sélectivement la fonction OH d'un aminoalcool²⁾. Ensuite, son application est souvent gênée par l'action déshydratante, condensante ou résinifiante, propre à l'acide orthophosphorique formé en cours de réaction ainsi qu'aux acides polyphosphoriques eux-mêmes. C'est ainsi que, p.ex., les alcools tertiaires (sauf certaines exceptions³⁾) sont déshydratés, les alcools terpéniques⁴⁾ et éthéniques sont soit cyclisés, soit déshydratés, soit polymérisés, etc.

Dans l'espoir de pallier ces inconvénients, nous avons étudié le comportement, en présence de bases, soit des acides polyphosphoriques, soit de l'anhydride phosphorique. Effectivement, le traitement par P_4O_{10} en présence de bases s'est révélé utile, notamment pour la phosphorylation des alcools éthéniques. En outre, il apporte des données qui seront intéressantes pour l'étude ultérieure du mécanisme de ces réactions de phosphorylation.

I. *Comportement de l'anhydride phosphorique en présence de bases organiques*⁵⁾. L'anhydride phosphorique commercial est constitué en majeure partie par le dimère P_4O_{10} , et c'est la structure I de ce dernier que nous envisagerons seule ici.

Lorsqu'on fait réagir l'anhydride phosphorique avec un excès d'alcool (à des températures inférieures à 120° afin d'éviter les interactions des divers esters formés),

1) XLI⁶ Communication: *Helv.* 45, 2669 (1962).

2) Voir p. ex.: E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1844 (1956).

3) E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 2277 (1959).

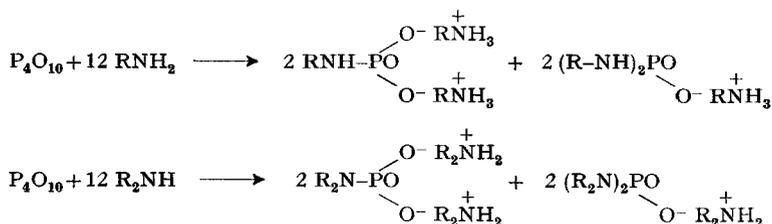
4) E. CHERBULIEZ, G. WEBER, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 45, 2652 (1962).

5) Voir MEIJER SCHWARZ, Thèse n° 1136, Faculté des Sciences de l'Université de Genève, 1950.

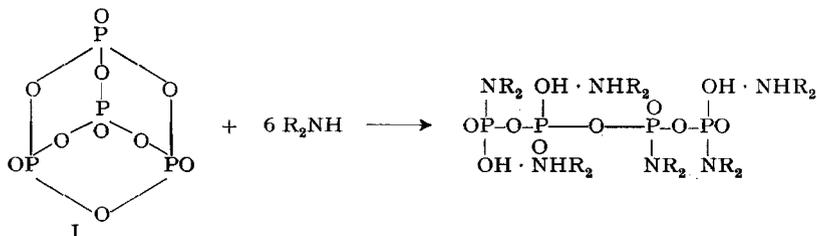
on obtient essentiellement un mélange équimoléculaire d'acides mono- et di-alcoyl-phosphoriques, selon :



Par analogie, la réaction de P_4O_{10} avec les amines primaires et secondaires devrait conduire aux amides suivants :



En réalité, lorsqu'on fait réagir une amine primaire ou secondaire avec P_4O_{10} , seules 6 molécules d'amine sont fixées, ce qui correspond à l'aminolyse de 3 liaisons P-O-P et la salification des 3 fonctions acides formées en même temps que les groupements amides.



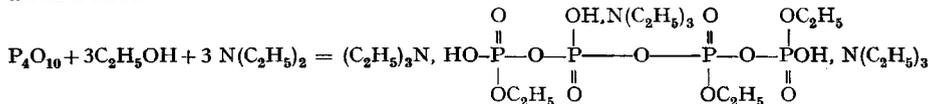
L'interprétation la plus simple de cette observation est la suivante: seuls les atomes de P tertiaires (atomes de P liés à trois autres atomes de P par des liaisons anhydrides) sont susceptibles de réagir avec les amines; la présence d'une fonction ionisable sur l'un des atomes de P d'un groupement P-O-P diminue considérablement sa réactivité, au point que pratiquement la réaction d'aminolyse de l'anhydride phosphorique s'arrête après intervention de 3 molécules d'amine par groupe de 4 atomes de phosphore.

L'alcoolyse des fonctions anhydride phosphorique est beaucoup plus aisée que l'aminolyse de ces mêmes fonctions, mais néanmoins nous allons retrouver dans l'alcoolyse des groupements P-O-P en présence de bases, une diminution marquée de la réactivité de ces groupements.

a) *Action de P_4O_{10} sur l'alcool éthylique en présence de triéthylamine.* 2,55 g d'anhydride phosphorique sont chauffés avec 5,6 g de triéthylamine et 8 g d'alcool absolu. L'anhydride phosphorique se dissout après 20 min environ. Après 2,5 h d'ébullition à reflux, l'alcool et la triéthylamine en excès sont évaporés dans le vide. Le poids du résidu est de 6,84 g. La quantité de triéthylamine contenue dans le résidu, dosée selon KJELDAHL (ou par entraînement à la vapeur de la triéthylamine libérée lorsqu'on alcalinise une prise par un excès de soude caustique) est de 2,92 g. Par conséquent, 1,37 g d'alcool ont été phosphorylés, soit 3,2 moles d'alcool par mole de P_4O_{10} de départ (le produit de la réaction étant naturellement salifié par 3,2 moles de triéthylamine).

Dans un autre essai, nous trouvons 2,7 moles d'alcool et 2,7 moles de triéthylamine par mole de P_4O_{10} .

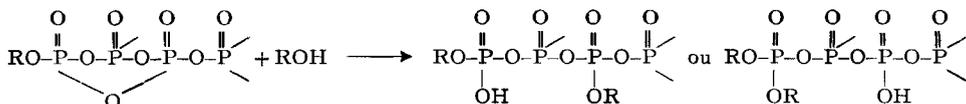
Il en résulte que dans une première étape, P_4O_{10} , en présence de triéthylamine, réagit avec 3 moles d'alcool selon:



L'alcoolyse des fonctions anhydride restantes est très lente, car si l'on continue l'ébullition encore pendant 8 h, seulement 0,2 à 0,5 moles supplémentaires d'alcool entrent encore en réaction.

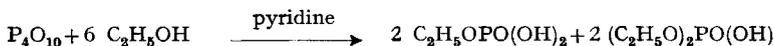
Par conséquent, en présence de triéthylamine, P_4O_{10} ne réagit avec les alcools de nouveau que par trois de ses fonctions anhydride en donnant un acide trialcoyl-tétraphosphorique qui est un mauvais agent de phosphorylation en milieu alcalin (tout comme les acides polyphosphoriques, ainsi que nous le verrons plus loin).

La formulation donnée plus haut de cet acide correspond à la répartition des 3 fonctions esters sur 3 atomes de P, ce qui ne représente qu'une des possibilités. En effet, deux fonctions -OR peuvent être fixés sur le même P selon le schéma suivant:



De fait, l'hydrolyse acide de cet acide trialcoyl-tétraphosphorique conduit à un mélange d'acide mono- et d'acide di-éthylphosphorique, dans lequel le monoester prédomine.

b) *Action de P_4O_{10} sur l'alcool éthylique en présence de pyridine.* 3,1 g de P_4O_{10} , 7 ml de pyridine et 31 ml d'alcool absolu sont chauffés à reflux. Au bout de 20 min, tout l'anhydride phosphorique est dissous. Au bout de 6 h, la réaction est pratiquement terminée avec alcoolyse totale de toutes les fonctions anhydrides phosphoriques. On isole effectivement après réaction un mélange équimoléculaire de mono- et de di-esters.



La présence d'une base faible telle que la pyridine n'inhibe donc pas l'alcoolyse des liaisons P-O-P secondaires ou primaires, elle la ralentit uniquement.

Nos essais de phosphorylation des alcools tertiaires et des alcools terpéniques par P_4O_{10} (ou bien par $POCl_3$ à raison d'une mole par mole d'alcool) n'ont pas donné les résultats escomptés, quelles que soient la quantité ou la nature de la base tertiaire utilisée. Par contre, les alcools éthéniques se sont laissés phosphoryler par P_4O_{10} en présence de pyridine. On obtient généralement un mélange de monoesters et de diesters facilement séparables, mélange dans lequel dans certains cas l'un ou l'autre type d'ester peut être prépondérant. Le mode opératoire est le suivant:

0,01 mole de P_4O_{10} , 0,04 moles de pyridine et 0,04 à 0,08 moles d'alcool sont chauffées 20 à 40 h, à 60-70°, sous agitation. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H_2O , ajoute de la baryte en excès, filtre le précipité de phosphate et éventuellement polyphosphates de Ba formés et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu (ne contenant plus de pyridine) est repris par H_2O . On élimine l'excès de baryte par adjonction de H_2SO_4 dilué jusqu'à pH 8,2 (virage de la phénolphtaléine). Après élimination du précipité de sulfate de baryum, la solution aqueuse est additionnée de 1 à 2 vol. d'alcool, ce qui a pour effet de précipiter le monoalcoylphosphate de Ba. Le filtrat est évaporé à sec, et le résidu, repris par de l'alcool (généralement le diester y est soluble). S'il se forme un précipité (ester primaire généralement), on filtre et isole le dialcoylphosphate de Ba, soit en le précipitant de la solution alcoolique par addition d'acétone, soit en évaporant la solution alcoolique à sec sous vide et en triturant le résidu avec de l'acétone.

Si l'ester primaire précipité contient également de l'ester secondaire, on redissout le mélange dans H_2O et répète l'opération décrite plus haut (addition de 1 vol. d'alcool, etc.).

Tableau I. Phosphorylation de quelques alcools par l'anhydride phosphorique à 60–70° en présence de pyridine

Alcool de départ moles	P ₄ O ₁₀ moles	Pyridine moles	Durée de chauffe h	Rendements			Remarques
				Ester I ^{re}	Ester II ^e	Total	
CH ₃ -CH=CH-CH ₂ OH 0,10	0,025	0,10	40	20	—	20	Ester primaire exclusivement
CH ₂ =CH-CH ₂ OH 0,02 0,03	0,005 0,005	0,02 0,02	16 16	15 13	5 12	20 25	Mélange d'esters I ^{re} et II ^e , facilement séparable
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ 0,04 \end{array} $	0,01	0,04	24	—	8	8	L'ester II ^e a été isolé sous forme d'acide d'acide libre, F. 80,5°
HOCH ₂ -C≡C-CH ₂ OH (une seule fonction -OH est phosphorylée) 0,02 0,02	0,005 0,005	0,02 —	18 24	— ~35	6 ~35	6 50	Ester secondaire exclusivement. Mélange d'esters I ^{re} . L'isolement du mono-ester nécessite plusieurs fractionnements.

Tableau II. Analyse des produits du tableau I

Ester	Formule	Analyses					
		P _{calc.} %	P _{tr.} %	Ba _{calc.} %	Ba _{tr.} %	P.M. calc.	P.M. tr.
Monocrotylphosphate de Ba	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ OPO ₃ Ba, H ₂ O	10,1	10,1	44,9	44,4	305,3	307
Monallylphosphate de Ba	CH ₂ =CH-CH ₂ OPO ₃ Ba, 2H ₂ O	10,0	10,0	44,4	44,2	309,3	310
Diallylphosphate de Ba	(CH ₂ =CH-CH ₂ O) ₂ PO ₃ Ba _{0,5}	12,6	12,5	27,6	27,4	245,7	
Ac. dicyclohexyl-phosphorique	(C ₆ H ₁₁ O) ₂ PO ₂ H	12,0	12,0			262	263
Hydroxy-4-butyne-2-yl-1-phosphate de Ba	HOCH ₂ -C≡C-CH ₂ OPO ₃ Ba, 2H ₂ O	9,2	8,9	40,6	41,3	337,3	332
Di-(hydroxy-4-butyne-2-yl-1)-phosphate de Ba	(HOCH ₂ -C≡C-CH ₂ O) ₂ PO ₃ Ba _{0,5} , 3H ₂ O	8,8	9,0	19,3	18,9	355,7	

Nous avons ainsi phosphorylé deux alcools éthéniques, l'alcool allylique et l'alcool crotylique. Dans nos conditions de travail (v. tableau I), nous avons pu isoler les esters resp. I^{er} et II^e de l'alcool allylique et l'ester primaire de l'alcool crotylique (pratiquement pas d'ester secondaire).

Cette méthode de phosphorylation, appliquée au cyclohexanol et au butyne-2-diol-1,4, conduit aux résultats suivants: on isole uniquement les esters secondaires. En acidulant par HCl la solution aqueuse de dicyclohexyl-phosphate de Ba, on obtient directement l'acide libre cristallisé, F. 80,5°.

II. *Comportement des acides polyphosphoriques en présence de bases organiques.*

L'alcoolyse des fonctions anhydride est très lente même en présence d'une base faible telle que la pyridine. Quant aux amines primaires ou secondaires, elles ne réagissent pratiquement pas avec les fonctions anhydride des acides polyphosphoriques.

Les alcools tertiaires⁴⁾, terpéniques et éthéniques ne sont pas phosphorylés par les acides polyphosphoriques en présence de base tertiaire, même très faible.

Les alcools traités et les conditions de phosphorylation figurent dans le tableau I; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Le butyne-2-diol-1,4 peut être phosphorylé directement (en absence de base tertiaire) par les acides polyphosphoriques ou l'anhydride phosphorique, mais avec formation exclusive de dérivés dans lesquels une seule fonction -OH de cet alcool bivalent est estérifiée. Avec les acides polyphosphoriques, on obtient exclusivement l'ester primaire avec un rendement de 15% (résultats analytiques: voir tableau II), alors qu'avec l'anhydride phosphorique on obtient un mélange d'esters primaires et secondaires (voir tableau I).

Le méthyl-2-butyne-3-ol-2 (alcool tertiaire) n'est pratiquement phosphorylé par aucune des deux méthodes que nous venons de décrire.

Il ressort de cette étude que le pouvoir déshydratant de P₄O₁₀ vis-à-vis des alcools terpéniques et tertiaires n'est pas suffisamment inhibé par la présence d'une base tertiaire pour permettre leur phosphorylation. Par contre, son pouvoir polymérisant semble être suffisamment abaissé, ce qui a comme conséquence que l'on peut phosphoryler les alcools éthéniques par l'anhydride phosphorique en présence d'une base tertiaire.

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

SUMMARY

Tertiary alcohols and terpenic alcohols cannot be phosphorylated by means of polyphosphoric acid or phosphorus pentoxide even in the presence of a tertiary base.

Ethenic alcohols (alkenols) are generally polymerized in the presence of polyphosphoric acid or phosphoric pentoxide; however they are phosphorylated by means of P₄O₁₀ when a tertiary base is present.

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