

174. Recherches sur la formation et la transformation des esters. VIII¹⁾.

Préparation d'acides aminoalcoyl-phosphoriques et de leurs dérivés N-acylés

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz.

(23 VI 56)

En vue d'une étude de l'influence d'une fonction amino, libre ou acylée, sur la stabilité de la liaison ester phosphorique à laquelle elle serait associée dans la même molécule, nous avons préparé un certain nombre d'acides aminoalcoyl-phosphoriques ainsi que leurs dérivés acétylés, benzoylés et p-toluenesulfonylés.

1^o *Acides aminoalcoyl-phosphoriques* (tableau I). Nous avons utilisé la phosphorylation des alcools aminés par les acides polyphosphoriques en modifiant quelque peu le mode opératoire décrit par *Cherbuliez & Weniger*²⁾ et *Cherbuliez & Bouvier*³⁾.

Les acides polyphosphoriques, de degré de condensation $n = 2$ à 2,7, ont été préparés par chauffe de 6 h, à 240°, d'acide phosphorique à 85% dans une capsule de platine.

Aminoalcools: la colamine, l'amino-3-propanol-1 et l'amino-2-butanol-1 ont été obtenus dans le commerce. Pour obtenir l'amino-4-butanol-1, nous avons réduit le γ -amino-butyrate d'éthyle (obtenu par estérification d'acide γ -amino-butyrique du commerce) par le sodium et l'alcool selon *Bouveault & Blanc* avec un rendement de 35%. En outre, la maison *Bayer AG*, à Leverkusen, Bayerwerk, a bien voulu mettre à notre disposition, à titre gracieux, une certaine quantité de cet aminoalcool; quant aux amino-5-pentanol-1 et amino-6-hexanol-1, nous en sommes redevables aux *Vereinigte Glanzstoff-Fabriken AG*, Werk Obernburg am Main. Nous saisissons cette occasion pour renouveler à ces deux Maisons l'expression de nos remerciements les meilleurs.

Phosphorylation: environ 10 g d'aminoalcool sont ajoutés à une quantité d'acide polyphosphorique ($n = 2$ à 2,7) correspondant à un excès de 50 à 100% de fonctions P—O—P disponibles pour la phosphorylation. Le mélange est agité avec une baguette de verre; dès que le dégagement considérable de chaleur initial s'arrête, on chauffe 2 à 3 h au bain d'huile de 110°. Après refroidissement, on reprend la masse visqueuse par 150 ml d'eau et neutralise d'abord au carbonate de baryum jusqu'à apparition d'un précipité qui ne disparaît plus, et ensuite avec une solution concentrée chaude de baryte, jusqu'au virage de la phénolphthaleine⁴⁾. On filtre et lave plusieurs fois le précipité de phosphate et

¹⁾ VII: *Helv.* **36**, 1203 (1953).

²⁾ *Helv.* **29**, 2006 (1946).

³⁾ *Helv.* **36**, 1200 (1953).

⁴⁾ Les précipités de sels barytiques sont fortement adsorbants surtout s'ils se forment sur un support de carbonate de baryum; c'est là la raison de cette manière de procéder. — On peut améliorer parfois quelque peu les rendements en agitant le précipité final de phosphates barytiques en suspension dans de l'acide sulfurique très dilué pendant plusieurs heures, et en traitant la liqueur séparée du précipité, par de la baryte, etc. comme décrit plus loin.

Tableau I.
Acides monoamino-alcoyl-phosphoriques.

Acide préparé	Alcool	Ac. polyphosph.	Durée chauff.	Rdt	Mol. d'eau de crist.	P.M. trouvé	P % calc.	P % trouvé	F. °C
colamine 12,0 g	50 g n = 2,4	2 h	19,4 g (70%)	0	141				233—235
amino-3-propyl- 1-phosphorique 10,0 g	50 g n = 2,7	3 h	8,2 g (40%)	0	173 172 c)				176—180
amino-2-butyl- 1-phosphorique 10,0 g	50 g n = 2,7	3 h	9,5 g (anhydre) (50%)	0 ^{a)} 1	169 167,2 ^{b)} 169,5 ^{c)} 188	18,33 18,08	235—237 16,56 16,44	235—237	
amino-4-butyl- 1-phosphorique 10,0 g	50 g n = 2,7	3 h	9,5 g (50%)	0	169 170,5 ^{b)} 168,5 ^{c)}	18,33 17,84 18,35		223—225	
amino-5-pentyl- 1-phosphorique 10,0 g	30 g n = 2,0	3 h	6,5 g (33%)	1	201 203,7 ^{b)} 204,0 ^{c)}	15,41 15,19	238—240		
amino-6-hexyl- 1-phosphorique 10,0 g	25 g n = 2,0	3 h	4,7 g (28%)	0	197 194 ^{b)} 198 ^{c)}	15,73 15,97 15,65	245—247		

a) Obtenu par séjour prolongé de l'acide cristallisé avec 1 H₂O, dans le vide sur P₂O₅.

b) Déterminé par titrage de la première acidité.

c) Déterminé par titrage de la deuxième acidité.

polyphosphates de baryum avec de l'eau (ce précipité est fortement adsorbant) pour arriver finalement à un filtrat de 700 ml environ. Ce dernier est concentré par distillation sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml environ. On y précipite l'ion Ba^{++} par adjonction de SO_4H_2 dilué jusqu'au virage du rouge de méthyle (pH 4 env.), ce qui correspond à la précipitation intégrale des ions Ba^{++} et à la formation d'acide monoaminoalcoyl-phosphorique libre. La liqueur limpide obtenue par centrifugation est concentrée par distillation sous pression réduite jusqu'à un volume de 50 à 100 ml. On filtre au besoin et ajoute 4—5 vol. d'alcool. La solution se trouble et l'acide monoaminoalcoyl-phosphorique cristallise au bout de quelques heures. Le produit filtré est lavé avec un peu d'alcool et séché dans le vide sur P_2O_5 . Comme nous n'avons pas étudié systématiquement les conditions de phosphorylation dans chaque cas, les rendements indiqués dans le tableau I constituent un minimum.

Analyses: a) Détermination du p. mol. par titrage alcalimétrique: des deux fonctions acides du reste phosphorique, l'une est neutralisée par la fonction amino, l'autre est libre. L'acidité libre est déterminée par titrage avec NaOH 0,1-n. à la phénolphtaléine; l'addition ultérieure de formol neutralisé en excès (blockage de la fonction amino) suivie d'une nouvelle neutralisation à la phénolphtaléine, permet de doser la deuxième fonction acide. Dans le tableau I, les p. mol. déterminés par ces deux titrages sont indiqués dans l'ordre de leur énumération.

b) Phosphore: on minéralise l'ester par chauffage de 24 h avec SO_4H_2 conc. et un peu de NO_3H conc. On dose l'acide phosphorique en le précipitant soit comme phosphate ammoniacal-magnésien, soit comme phosphomolybdate d'ammonium. Dans le premier cas, on dose le phosphore par titrage du Mg à la complexone III; dans le second, on dissout le précipité dans de la soude caustique en quantité connue et titre l'acidité globale des composants du complexe après avoir ajouté du formol neutre à la phénolphtaléine pour masquer l'alcalinité de l'ammoniaque.

c) Baryum: à la complexone III, en présence de phtaléino-complexone comme indicateur.

Nous avons isolé l'acide amino-3-propyl-1-phosphorique également sous forme de son sel de baryum qui cristallise avec 3 molécules d'eau: on concentre à environ 100 ml le premier filtrat. On refiltre au besoin et précipite le sel de baryum par adjonction de 4 à 5 vol. d'alcool. Ce sel peut être utilisé directement pour la préparation des dérivés benzoylé et tosylé (voir plus loin).

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_4\text{NPBa, 3H}_2\text{O}$	Calculé P 9,00	Ba 39,87%	p. mol. 344,5
	Trouvé „, 8,91; 9,07	„, 40,20; 40,14%	„, 349

2^o *Acides acétaminoalcoyl-phosphoriques* (tableau II). Les acides aminoalcoyl-phosphoriques décrits sous 1^o ont été acétylés par l'anhydride acétique en milieu pyridique.

2 à 3 g d'acide monoaminoalcoyl-phosphorique, 20 ml de pyridine et 7 à 10 ml d'anhydride acétique sont agités 3—4 h dans un bain à 60°; au bout de ce laps de temps, tout a passé en solution. Après refroidissement, on élimine les composants volatils sous pression réduite, reprend le résidu par un peu d'eau et évapore à nouveau pour éliminer intégralement l'anhydride acétique. Le résidu visqueux est neutralisé par l'eau de baryte saturée jusqu'au virage de la phénolphtaléine, la solution est filtrée et évaporée sous pression réduite. On reprend dans 25 à 30 ml d'eau, filtre et ajoute au filtrat 3 à 4 vol. d'alcool; le sel de Ba du dérivé acétylé de l'acide aminoalcoyl-phosphorique cristallise alors sous forme de paillettes. On filtre, lave le sel par un mélange eau-alcool et séche dans le vide.

Comme les sels de baryum permettaient facilement la préparation des solutions devant servir à l'étude cinétique de l'hydrolyse des acides en question, nous n'avons pas essayé d'isoler les acides libres. Leurs solutions aqueuses s'obtiennent par élimination de l'ion baryum par la quantité correspondante d'acide sulfurique.

Tableau II.
Acides acétylaminoacetyl-phosphoriques (sels de Ba).

Dérivé acétylé	Aminoester utilisé	Rdt	Ba % trouvée	P % trouvé	P. M. trouvé
		calc.	calc.	calc.	
Acétylamino-1-phosphat de Ba, 2H ₂ O	3,0 g	3,8 g (50%)	38,81	38,91 38,60	8,75 8,57
Acétylamino-3-propyl-1-phosphat de Ba, 3H ₂ O	4,7 g	5,9 g (59%)	35,54	35,76 35,51	8,05 8,10
Acétylamino-2-buty-1-1-phosphat de Ba, 3H ₂ O	2,0 g	2,2 g (47%)	34,30	34,80	7,75
Acétylamino-4-buty-1-1-phosphat de Ba, 4H ₂ O	3,0 g	4,5 g (63%)	32,67	32,18 32,20	7,41

Tableau III.
Acides benzoylaminoacetyl-phosphoriques (sels de Ba).

Dérivé benzoylé	Ester utilisé	C ₆ H ₅ -CO-Cl	Baryte	Rendement (prod. recrist.)	Ba % trouvé	P % trouvé	P. M. par dosage alcalimétrique calc. trouvé
				calc.	calc.	calc.	
benzoylamino-1-phosphat de Ba, 3H ₂ O	3,2 g	6,3 g	20 g	5,3 g (52%)	31,61	31,52	7,15 7,18
benzoylamino-3-propyl-1-phosphat de Ba, 2H ₂ O (sel de Ba)	6,0 g	6,3 g	14 g	5,0 g (72%)	31,98	31,90 32,00	7,20 7,24
benzoylamino-2-buty-1-1-phosphat de Ba, 3H ₂ O	2,3 g	4,0 g	15 g	3,0 g (48%)	29,70	29,55	6,70 6,61
benzoylamino-4-buty-1-1-phosphat de Ba, 3H ₂ O	2,0 g	4,0 g	15 g	3,0 g (55%)	29,70	29,86	6,70 6,57
benzoylamino-5-penty-1-1-phosphat de Ba	2,0 g	3,5 g	12 g	2,4 g (57%)	32,50	32,46	7,33 7,29

A côté du dosage de P et de Ba, effectué comme nous l'avons décrit plus haut, nous avons déterminé ici encore le poids moléculaire de nos produits par un dosage alcalimétrique: une prise en solution aqueuse est acidulée avec de l'acide chlorhydrique décinormal jusqu'au-delà du virage du méthylorange; après avoir amené la liqueur au pH du virage du méthylorange, on neutralise à la phénolphtaléine, ce qui représente une consommation de un équivalent de base par molécule de dérivé phosphorylé. On ajoute ensuite du formol neutre à la phénolphtaléine pour vérifier l'absence de groupement amino libre; dans tous les cas, nous avons constaté l'absence d'un changement de pH, ce qui prouve que la fonction amino était complètement bloquée.

Les sels de baryum des dérivés acétylés sont moins solubles que les sels de baryum des acides non acétylés; leur solubilité est de l'ordre de 1 g dans 5 à 6 ml d'eau à la température ordinaire.

3^o *Acides benzoylaminoalcoyl-phosphoriques* (tableau III). Par traitement des acides aminoalcoyl-phosphoriques par le chlorure de benzoyle en milieu barytique, on obtient une cristallisation directe du sel de baryum du dérivé benzoylaminoalcoyl-phosphorique. Ces sels de baryum, nettement moins solubles que ceux des dérivés acétylés (solubilités de l'ordre de 1 g de sel de baryum dans 100 à 150 ml d'eau) ont été analysés comme les dérivés acétylés correspondants. Le titrage au formol a montré dans chaque cas l'absence de fonctions amino libres.

2 à 3 g d'acide aminoalcoyl-phosphorique (ou bien la quantité correspondante de sel de baryum), 4 à 6 g de chlorure de benzoyle, 15 à 20 g de Ba(OH)₂ aq. pulvérisés et 100 ml d'eau sont agités à la température ordinaire 2 à 3 h. Le précipité formé est filtré et lavé avec un peu d'eau. On le recristallise en le traitant par 500 à 700 ml d'eau bouillante; on filtre et laisse le filtrat se refroidir en y ajoutant ½ vol. d'alcool. Les cristaux (généralement des paillettes) sont filtrés, lavés par un mélange eau-alcool et séchés dans le vide.

Comme dans le cas des dérivés acétylés, nous n'avons pas cherché à isoler les acides libres; l'*acide benzoylaminopentyl-phosphorique*, déjà assez peu soluble dans l'eau (0,7% à la température ordinaire, 3% env. à 100°) précipite lorsqu'on traite son sel de baryum par de l'acide chlorhydrique 2-n. Lavé avec un peu d'eau et séché dans le vide sur chlorure de calcium, cet acide retient une molécule d'eau de cristallisation et fond dans cet état à 147°. Le produit est exempt de fonctions amino libres (titrage au formol négatif).

C₁₂H₁₈O₅NP, H₂O Calculé P 10,16% p. mol. 305 Trouvé P 10,20% p. mol. 307

4^o *Acides tosylaminoalcoyl-phosphoriques* (tableau IV). Les sels de baryum de ces acides étant encore beaucoup moins solubles (solubilités de l'ordre de 1 g dans 300 à 400 ml d'eau à la température ordinaire), on les obtient très facilement par traitement des acides par le p-toluenesulfochlorure en milieu barytique (baryte ou NaOH + chlorure de baryum). Les analyses ont été effectuées comme décrit précédemment.

1,5 à 2 g d'acide aminoalcoylphosphorique, 2,4 à 3 g de p-toluenesulfochlorure, 9 à 11 g d'hydroxyde de baryum (ou bien 4 à 6 g de chlorure de baryum + 30 à 40 ml NaOH 2-n.) et 50 ml d'eau sont agités 2 h sur un bain-marie bouillant. Après refroidissement, on filtre le précipité (qui s'est déjà formé à chaud), et on le lave avec du benzène puis avec de l'éther pour le débarrasser du chlorure de tosyle qui n'a pas réagi. On termine par un lavage à l'eau, puis sèche dans le vide. Le produit brut (3 g environ) est repris par 500 ml d'eau bouillante, et filtré. Le filtrat est additionné d'un demi-volume d'alcool: le sel barytique du dérivé tosylé cristallise en paillettes. En répétant l'opération plusieurs fois,

Tableau IV.
Acides tosylaminoalcoyl-phosphoriques (sels de Ba, tous avec 3H₂O).

Dérivé tosylé	Amino-ester utilisé	C ₆ H ₅ SO ₃ Cl	Autres composants	Rendement	Ba % calc.	Ba % trouvé	P % calc.	P % trouvé	P. M. par dosage alcalimétrique trouvé
tosyrlaminyl-phosph. de Ba	1,4 g	2,2 g	2,5 g BaCl ₂ 5 ml H ₂ O 20 ml NaOH 2-n.	brut: 3,6 g (70%) recrist.: 1,8 g (35%)	28,35 28,19	28,13 6,38	6,25 6,22	484,4	480
tosyamino-3-propyl-1- phosph. de Ba	2,9 g (sel de Ba)	2,2 g	1,2 g BaCl ₂ 10 ml H ₂ O 15 ml NaOH 2-n.	brut: 3,6 g (81%) recrist.: 1,8 g (40%)	27,49 27,15	27,12 6,20	6,17 6,17	498,4	492
tosyamino-2-butyl-1- phosph. de Ba	2,0 g	3,0 g	50 ml H ₂ O 15 g baryte	brut: 3,2 g (59%) recrist.: 1,5 g (28%)	26,81 26,20	26,20 6,05	5,86	512,4	508
tosyamino-4-butyl-1- phosph. de Ba	1,7 g	3,0 g	50 ml H ₂ O 20 g baryte	brut: 3,2 g (70%) recrist.: 1,4 g (31%)	26,81 26,53	26,19 6,05	5,85	512,4	516

en utilisant chaque fois la solution saturée de l'opération précédente, on obtient finalement le dérivé tosylé pur avec un rendement qui n'a jamais dépassé la moitié du poids du produit brut.

Les vérifications analytiques ont été effectuées comme décrit plus haut.

SUMMARY.

Some aminoalkylphosphoric acids have been prepared by phosphorylation of the corresponding amino alcohols. These acids have been acetylated, benzoylated and tosylated.

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

175. Recherches sur la formation et la transformation des esters. IX¹).

Sur la phosphorylation des hydroxy-acides par les acides polyphosphoriques

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz.

(27 VI 56)

A côté des acides aminoalcoyl-phosphoriques que nous avons obtenus avec des rendements acceptables par phosphorylation des aminoalcools à l'aide d'acides polyphosphoriques¹), nous avons voulu préparer des acides carboxyalcoyl-phosphoriques par la même méthode, à partir d'hydroxyacides. Toutefois, ici les rendements sont très faibles, voire nuls²).

Voici quelques rendements en acides carboxyalcoyl- ou carboxyaryl-phosphoriques, obtenus par nous lors du traitement des hydroxyacides correspondants, par de l'acide polyphosphorique en excès pendant 8 h à 110° et isolement des dérivés phosphorylés sous forme de sels de baryum³) (traitement au cours duquel les alcools et les aminoalcools sont phosphorylés avec des rendements pouvant atteindre 50%): acide glycolique 0%, acide lactique 8%⁴), acide β -hydroxypropionique 0,6% (très forte déshydratation en acide acrylique), acide α -amino- β -hydroxy-propionique (sérine) 0%, acide salicylique 3%.

¹) VIII: *Helv.* **39**, 1455 (1956).

²) D'ailleurs, la phosphorylation des hydroxyacides par POCl_3 donne également de très mauvais rendements: acide lactique 6%, *Th. Wagner-Jauregg*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 670 (1935); acide β -chlorolactique 14,3% (déterminé sur le produit d'élimination de ClH), *E. Baer & H. O. L. Fischer*, *J. biol. Chemistry* **180**, 145 (1949); acide pyruvique 10%, *W. Kissling*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 597 (1935).

³) Voir note n° 1).

⁴) *E. Cherbuliez & H. Weniger*, *Helv.* **29**, 2006 (1946).