

sèche le précipité. S'il est encore fortement coloré, on recommence cette opération. On obtient ainsi 7,9 g (72%) de produit pur (le restant du produit peut être récupéré par évaporation des solutions précédentes), F. 213° (F. du mélange avec de produit obtenu sous a): 213°).

|                                    |              |        |       |         |        |
|------------------------------------|--------------|--------|-------|---------|--------|
| $C_{14}H_{21}O_2N_2F_2 \cdot 2HCl$ | Calc. C 49,2 | H 6,79 | N 8,2 | Cl 20,8 | F 5,6% |
| (341)                              | Tr. „ 49,2   | „ 6,83 | „ 8,1 | „ 19,8  | „ 5,6% |

Le spectre IR. de ce produit nous montre que la transformation du groupe nitro en groupe amino est intégrale (absence des bandes d'absorption à 1550 et 1350  $cm^{-1}$  caractéristiques du groupe nitro aromatique).

5. *p*-Fluorobenzoxo-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane



On ajoute petit à petit 6,8 g de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 dilué dans 20 ml d'éther sec, à 6,85 g de chlorure de *p*-fluorobenzoyle (obtenu par action de  $SOCl_2$  sur l'acide *p*-fluorobenzoïque, Eb. 74–75°/10 Torr, rdt 93%) dans 20 ml d'éther et chauffe 1 nuit à reflux. On peut aussi faire cette réaction sans solvant à 100° (température du bain). Après refroidissement, on chasse l'éther sous vide, reprend le résidu à l'eau, ajoute la quantité calculée de NaOH et extrait l'ester plusieurs fois à l'éther. La solution étherée est séchée sur  $MgSO_4$  et après filtration et évaporation de l'éther, le résidu est fractionné sous vide. On obtient ainsi 7,2 g (61%) de *p*-fluorobenzoxo-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane, Eb. 150–152°/10 Torr.

|                       |              |        |       |         |                     |
|-----------------------|--------------|--------|-------|---------|---------------------|
| $C_{14}H_{19}O_2NF_2$ | Calc. C 62,0 | H 7,06 | N 5,2 | F 14,0% | P.M. 271            |
|                       | Tr. „ 62,2   | „ 7,05 | „ 5,2 | „ 14,2% | „ 266 <sup>5)</sup> |

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

#### SUMMARY

The synthesis of some esters of 1-diethylamino-3-fluoro-propan-2-ol is described. The nitrobenzoic ester is transformed with very good yield into the corresponding aminobenzoic ester by reduction with Sn and HCl or by catalytic hydrogenation.

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

## 149. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXII<sup>1)</sup> Phosphorylation de quelques amino-alcools

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

L'action de l'acide polyphosphorique sur les amino-alcools, à des températures supérieures à 120° et sous pression réduite, conduit, selon la nature de l'amino-alcool et de la quantité d'acide polyphosphorique utilisée, à différents types de réaction<sup>2)</sup>: a) Phosphorylation: formation d'acides aminoalcoylphosphoriques accompagnés de peu – ou pas – de produits de condensation de l'amino-alcool (cas général). b) Condensation inter- ou intra-moléculaire des amino-alcools sans – ou à peu près sans – phosphorylation. c) Phosphorylation et condensation simultanées: lorsque la con-

<sup>1)</sup> XXI<sup>e</sup> communication: Helv. 43, 863 (1960)

<sup>2)</sup> Demande de brevet suisse du 3 mai 1957; E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 41, 1168 (1958).



Tableau II. *Analyse des produits phosphorylés mentionnés dans le Tableau I*

| Ester phosphorique:<br>ac.                               | Forme isolée   | N <sub>calc.</sub><br>% | N <sub>tr.</sub><br>% | Cl <sub>calc.</sub><br>% | Cl <sub>tr.</sub><br>% | P <sub>calc.</sub><br>% | P <sub>tr.</sub><br>% | Ca <sub>calc.</sub><br>% | Ca <sub>tr.</sub><br>% | Ba <sub>calc.</sub><br>% | Ba <sub>tr.</sub><br>% | P. M.<br>calc. | P. M.<br>tr. |
|--|--|-------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|--------------|
| amino-1-chloro-3-propyl-2-phosphorique                   | $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{Cl}$                            | 7,4                     | 7,6                   | 18,7                     | 19,0                   | 16,3                    | 16,0                  |                          |                        |                          |                        | 189,5          | 191          |
| diméthylcolamine-phosphorique                            | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{H}_2\text{O}$                        | 6,2                     | 6,1                   |                          |                        | 13,8                    | 14,0                  | 17,8                     | 18,2                   |                          |                        | 225            | 228          |
|  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{HCa}_{0,5}$                                     | 7,5                     | 7,5                   |                          |                        | 16,5                    | 16,2                  | 10,6                     | 10,8                   |                          |                        | 188            | 190          |
|  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{Na}_2$  | 6,6                     | 6,8                   |                          |                        | 14,5                    | 15,0                  |                          |                        |                          |                        | 213            | 214          |
|  | $\text{HCl}, (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{Ca}, 2\text{H}_2\text{O}$           | 5,0                     | 4,9                   | 12,7                     | 12,2                   | 11,1                    | 11,4                  | 14,3                     | 14,4                   |                          |                        | 279,5          | 277          |
| diméthylamino-1-propyl-3-phosphorique                    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OPO}_3\text{Ca}, \text{H}_2\text{O}$                                | 5,9                     | 5,9                   |                          |                        | 13,0                    | 13,1                  | 16,8                     | 17,5                   |                          |                        | 239            | 238          |
| diméthylamino-1-propyl-2-phosphorique                    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{Ca})-\text{CH}_2\text{O}$                         | 5,9                     | 5,8                   |                          |                        | 13,0                    | 12,8                  | 16,8                     | 16,0                   |                          |                        | 239            | 241          |
|  | $\text{HCl}, (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{Ca})-\text{CH}_3, \text{H}_2\text{O}$ | 5,1                     | 5,2                   | 12,9                     | 12,4                   | 11,3                    | 11,8                  | 14,6                     | 14,8                   |                          |                        | 274,5          | 280          |
| amino-2-hydroxy-3-hydroxy-méthyl-2-propyl-1-phosphorique | $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}, \text{Ba}_{0,5}$             | 5,2                     | 5,3                   |                          |                        | 11,6                    | 12,0                  |                          |                        | 25,6                     | 25,7                   | 268,7          | 262          |

Lorsqu'on traite 0,1 mole de tri-hydroxyméthyl-méthylamine par 0,15 mole d'acide pyrophosphorique, on obtient un produit, neutre à la phénolphtaléine, ayant la composition: N 3,3, P 12,8, Ba 37,0%; P. éq. 268; il s'agit probablement du dérivé diphosphorylé, neutre à la phénolphtaléine,  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba})(\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}, \text{Ba}_{0,5})$  encore impur (calculé N 2,9, P 12,8 Ba 42,5%; P. éq. 242).

densation de l'amino-alcool laisse subsister des groupes  $-OH$ , ceux-ci sont alors phosphorylés par l'acide polyphosphorique présent.

Ici nous étudierons la phosphorylation de quelques amino-alcools par ce procédé<sup>2)</sup>, mais en utilisant 0,5 mole d'acide pyrophosphorique par groupe  $-OH$  à phosphoryler, puisque  $H_3PO_4$  mis en liberté par la réaction de phosphorylation se transforme, dans les conditions indiquées de température et de pression, en acide pyro- ou poly-phosphorique qui phosphoryle à son tour, et ainsi de suite (tout au moins théoriquement) jusqu'à épuisement du P minéral. Comme nous l'avons déjà vu<sup>2)</sup>, ce procédé présente de nombreux avantages sur le procédé classique de phosphorylation des amino-alcools par l'acide polyphosphorique<sup>3)</sup> (températures voisines de  $100^\circ$ , pression ordinaire, 1 mole ou davantage d'acide pyrophosphorique par groupe  $-OH$  à phosphoryler).

La phosphorylation des dialcoylamino-alcools et des amino-alcools halogénés déjà décrits ou que nous allons décrire n'a pas donné lieu à des difficultés spéciales; on réduit la durée de chauffe si l'halogène est relativement labile et on prend soin de ne pas hydrolyser ce dernier au cours des opérations d'isolement de l'ester phosphorique<sup>4)</sup>. La phosphorylation de la tri-hydroxyméthyl-méthylamine est un peu plus complexe comme nous le verrons plus loin; le meilleur rendement en produits phosphorylés est obtenu lorsqu'on utilise 0,5 mole d'acide pyrophosphorique par mole de tri-hydroxyméthyl-méthylamine; avec des quantités croissantes d'acide, c'est la formation de produits de condensation non phosphorylables qui est favorisée.

### Partie expérimentale

I. *Amino-alcools de départ.* Tous les amino-alcools de départ, sauf l'amino-1-chloro-3-propanol-2, ont été obtenus dans le commerce. L'amino-1-chloro-3-propanol-2 a été préparé selon la méthode de GABRIEL<sup>5)</sup> légèrement modifiée, par action de l'épichlorhydrine sur la phtalimide et hydrolyse acide subséquente du dérivé phtalimidé obtenu.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à air, on chauffe 90 g de phtalimide et 90 g d'épichlorhydrine 2,5–3 h à  $140$ – $150^\circ$ . Après refroidissement, on ajoute 50 ml de benzène au mélange réactionnel (masse visqueuse). Après repos d'une nuit, on filtre la masse cristalline formée. Par recristallisation dans 80 ml de benzène, on obtient 53 g de chloro-3-phtalimido-1-propanol-2, F.  $95$ – $96^\circ$ , rdt 30%.

30 g de chloro-3-phtalimido-1-propanol-2 et 120 ml de  $HCl$  à 20% sont chauffés 4 h à ébullition. On laisse refroidir et filtre l'acide phtalique qui s'est déposé. Le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éthanol chaud. Par refroidissement une partie du chlorhydrate d'amino-1-chloro-3-propanol-2 se dépose, le reste est précipité par addition d'éther, ou mieux encore par addition d'acétone. On obtient 10 g de produit (55%).

Nous n'avons pas isolé l'amino-alcool libre car on peut phosphoryler directement le chlorhydrate.

II. *Phosphorylations.* 0,1 mole d'amino-alcool (ou de son chlorhydrate) et 0,5 à 0,6 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique) sont chauffées, après homogénéisation, 6 à 48 h à  $140$ – $160^\circ$ , sous 8 à 12 Torr. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau, décolore au noir animal si nécessaire, filtre et traite la solution aqueuse brute par un des procédés suivants, selon que l'on désire obtenir l'acide aminoalcoylphosphorique libre ou salifié.

a) *Isolement de l'ester phosphorique libre.* La solution aqueuse brute est neutralisée par  $BaCO_3$  et  $Ba(OH)_2$  jusqu'à  $pH > 8,4$ , on filtre les phosphate et polyphosphates de Ba et ajoute  $H_2SO_4$  dilué au filtrat jusqu'à  $pH$  4,5 (virage du méthylorange), sépare le précipité de  $BaSO_4$

<sup>3)</sup> E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* **39**, 1455 (1956).

<sup>4)</sup> E. CHERBULIEZ, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, *Helv.* **43**, 1135 (1960).

<sup>5)</sup> S. GABRIEL & H. OHLE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **50**, 822 (1917).

par centrifugation (contrôle par addition d'une goutte de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  que le liquide ne contient plus d'ions baryum) et concentre la solution aqueuse sous vide à petit volume. On y précipite l'acide aminoalcoyl-phosphorique libre par addition de 3 à 4 volumes d'alcool.

b) *Isolement de l'ester phosphorique sous forme de sel dicalcique, disodique, monocalcique ou chlorhydrate dicalcique.* Les acides dialcoylamino-alcoylphosphoriques cristallisent difficilement, mais on peut les isoler facilement sous forme de sels.

1. *Sel dicalcique.* La solution aqueuse brute est traitée par  $\text{CaCO}_3$  d'abord et  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ensuite jusqu'à un pH fortement alcalin (11,5 à 12). Vu la faible solubilité des sels dicalciques, il faut que le volume de la solution aqueuse après neutralisation soit au minimum de 5 l par mole d'ester phosphorique présent. On filtre les phosphate et polyphosphates de Ca formés et concentre le filtrat sous vide (on vérifie par un titrage acidimétrique si la neutralisation a été bien faite: une prise aliquote doit consommer au moins 1 éq. d'acide jusqu'au virage de la phénolphtaléine, par éq. d'acide consommé entre les virages respectifs de la phénolphtaléine et du méthylorange). Le monoaminoalcoyl-phosphate dicalcique précipite au fur et à mesure de la concentration. On filtre le précipité et récupère le restant de l'ester phosphorique soit par addition de 1 à 2 vol. d'alcool au filtrat, soit en évaporant ce dernier sous vide. Ces sels étant moins solubles à chaud qu'à froid, on peut encore les isoler, dans le cas d'esters phosphoriques stables en milieu alcalin (ce qui est le cas général), en chauffant ces solutions alcalines et en filtrant le précipité à chaud. Séchés à l'étuve, ces sels retiennent en général 1 mol. d'eau de cristallisation.

2. *Sel disodique.* Dans la solution brute amenée au pH 11,5–12 et contenant le sel dicalcique de l'ester phosphorique, on dose le  $\text{Ca}^{++}$  sur une prise aliquote par complexométrie et on ajoute la quantité calculée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . On filtre le  $\text{CaCO}_3$  formé et on vérifie sur le filtrat l'absence de  $\text{Ca}^{++}$ . Le filtrat est concentré sous vide jusqu'à obtention d'un sirop épais. Par addition d'alcool, le sel disodique de l'ester phosphorique précipite d'emblée pur.

3. *Sel monocalcique.* Le sel dicalcique obtenu selon 1. est mis en solution dans  $\text{H}_2\text{O}$ . On fait barboter dans cette solution un courant de  $\text{CO}_2$  jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine (il ne faut pas dépasser ce pH du côté acide car un peu d'hydrogencarbonate de Ca se dissoudrait). On filtre le carbonate de Ca formé et évapore le filtrat à sec sous vide. Les sels monocalciques sont 5 à 6 fois plus solubles que les sels dicalciques correspondants. Il est donc nécessaire d'évaporer à sec, car par simple concentration ou par addition d'alcool à la solution concentrée c'est le sel dicalcique qui précipite et la quantité correspondante d'acide libre reste en solution. Le sel monocalcique est séché sous vide; en général, il est anhydre.

4. *Chlorhydrate dicalcique.* La solution aqueuse brute est neutralisée par  $\text{CaCO}_3$  et  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  jusqu'à pH > 8,4. On filtre, ajoute au filtrat HCl dilué jusqu'à pH 8 env., concentre si nécessaire cette solution sous vide, y dissout 1 éq. de  $\text{CaCl}_2$  par mole d'ester présent et précipite le chlorhydrate d'aminoalcoylphosphate dicalcique par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. Séchés à l'étuve, ces sels retiennent 1 à 4 molécules d'eau de cristallisation.

c) *Isolement de l'ester phosphorique sous forme de sels barytiques.* Les sels barytiques sont préparés comme les sels calciques, mais  $\text{CaCO}_3$  et  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  sont remplacés par  $\text{BaCO}_3$  et  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ . Nous avons isolé les sels barytiques uniquement dans le cas des dérivés phosphorylés de la tri-hydroxyméthyl-méthylamine, et particulièrement les sels neutres à la phénolphtaléine. Pour cela, nous avons simplement réglé le pH de ces solutions barytiques à 8,4 et précipité ces sels barytiques par addition de 2 à 3 volumes d'alcool.

Les conditions de phosphorylation de chaque amino-alcool ainsi que les rendements obtenus figurent dans le tableau I; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Lorsqu'on traite 1 mole de tri-hydroxyméthyl-méthylamine par 0,5 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique), on obtient presque exclusivement le monoester phosphorique, soit l'acide amino-2-hydroxy-3-hydroxyméthyl-2-propyl-1-phosphorique. Si on augmente les quantités d'acide pyrophosphorique (resp. 1 mole et 1,5 mole), on obtient des rendements de plus en plus faibles en produits phosphorylés (resp. 38% et 15%); en dehors du monoester phosphorique (et éventuellement d'esters cycliques), les produits phosphorylés contiennent une proportion croissante (resp. 25% et 50% du produit phosphorylé) d'ester probablement diphosphorique, comme le rendent probable les observations et considérations suivantes. Par hydrolyse barytique, 25% du P total sont transformés en acide phosphorique; d'autre part, une chauffe avec le mélange molybdique (fortement acide!) ne produit aucune précipitation (pas de P minéral formé). Cette dernière constatation exclut la présence

d'un groupement pyrophosphorique  $R-OPO_2H-O-PO_3H_2$  (ou éventuellement  $(R-O)_2PO-O-PO_3H_2$ ) auquel on pouvait songer puisque d'un côté il peut prendre naissance par phosphorylation par un acide polyphosphorique, et que de l'autre il est hydrolysable en milieu alcalin en présence d'ions alcalino-terreux<sup>6)</sup>. En effet, ce groupement perd facilement une molécule de  $H_3PO_4$  par hydrolyse acide. Quant à d'autres groupements phosphoriques hydrolysables en milieu alcalin (en fournissant  $H_3PO_4$ ), les esters secondaires (cycliques ou non cycliques) sont exclus. Reste alors la possibilité de la labilisation d'une fonction ester phosphorique par la présence d'un deuxième groupement identique dans la molécule; nous en avons signalé un exemple dans le cas de l'acide imino-1,1'-dipropyl-2,2'-diphosphorique<sup>7)</sup>.

Tous les autres amino-alcools nous ont fourni des esters phosphoriques primaires avec de bons rendements.

III. *Composés d'addition des sels calciques des acides aminoalcoyl-phosphoriques avec le nicéthamide* (diéthylamide de l'acide nicotique). Nous avons déjà décrit les composés d'addition des sels monocalciques et dicalciques des acides aminoalcoylphosphoriques avec le nicéthamide<sup>8)</sup>; les sels disodiques en donnent également. Aucun de ces composés n'est très stable. On obtient des produits pulvérulents beaucoup plus stables en faisant réagir le nicéthamide avec les chlorhydrates dicalciques des acides aminoalcoylphosphoriques<sup>9)</sup>. On peut incorporer jusqu'à 2 moles de nicéthamide par mole de chlorhydrate d'aminocalcoylphosphate dicalcique.

#### SUMMARY

The phosphorylation of some amino-alcohols by polyphosphoric acid under reduced pressure is described.

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

<sup>6)</sup> E. CHERBULIEZ, J. P. LEBER & P. STUCKI, *Helv.* **36**, 537 (1953).

<sup>7)</sup> E. CHERBULIEZ, H. PROBST, J. RABINOWITZ & S. SANDRIN, *Helv.* **41**, 1163 (1958).

<sup>8)</sup> J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 2646 (1959).

<sup>9)</sup> Demande de brevet suisse du 17 février 1960.

#### Errata

##### Synthèse de la dihydroxy-2, 4-triazine-1, 3, 5 (allantoxaïdine)

par I. Flament, R. Promel et R. H. Martin, *Helv.* **42**, 485 (1959)

Nous avons constaté que la chloro-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 se décompose assez rapidement au cours du temps. Les spectres UV. et IR. d'un échantillon fraîchement recristallisé (éther de pétrole Eb. 60–90°) diffèrent, en effet, de ceux que nous avons publiés récemment dans le mémoire indiqué dans le titre. Le spectre IR. ne présente plus aucune analogie avec celui de l'acide cyanurique; dans l'UV., le produit possède en réalité un maximum et un minimum d'absorption situés respectivement à  $234\text{ m}\mu - \log \varepsilon = 3,40$  et à  $222\text{ m}\mu - \log \varepsilon = 3,28$  (méthanol).

I. FL., R. PR. et R. H. M.

*Helv.* **42**, 1315 (1959), mémoire N° 140 de E. BRINER & S. FLISZÁR, ligne 13, lire hydroxy-4-méthoxy-3-phénylacétique, au lieu de hydroxy-3-méthoxy-4-phénylacétique.

*Helv.* **42**, 2067 (1959), mémoire N° 225 de E. BRINER & S. FLISZÁR, dans la note 8 au bas de la page, lire hydroxy-4-méthoxy-3-phénylacétique, au lieu de hydroxy-3-méthoxy-4-phénylacétique.

*Helv.* **42**, 2754 (1959), mémoire N° 299 de E. BRINER & S. FLISZÁR, ligne 24, lire minimum, au lieu de maximum.