

ZUSAMMENFASSUNG

Eine verbesserte Darstellung, sowie eine Anzahl von Umsetzungen des 10-Hydroxy-5,10-dihydro-phenophosphazins (II, 5-Aza-10-phospha-5,10-dihydro-anthracens) werden beschrieben; für die erhaltenen Reaktionsprodukte werden Strukturen vorgeschlagen, die meist durch deren IR.-Spektren gestützt werden.

Aus der Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG, Zofingen

223. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXIII¹⁾. Sur la préparation des acides carboxy-alcoylphosphoriques

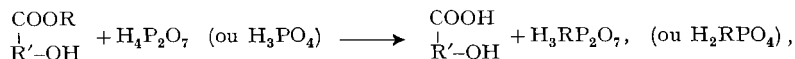
par **Emile Cherbuliez, E. A. Denzler, F. Hunkeler et J. Rabinowitz**

(9 IX 60)

Nous avons déjà mentionné dans un précédent mémoire²⁾ que la phosphorylation des hydroxy-acides, quel que soit l'agent phosphorylant, ne peut se faire convenablement que lorsqu'on remplace le groupement —COOH par un groupement non ionisé tel que —COOR , —CONH_2 ou —CN ; autrement, c'est la condensation inter- ou intramoléculaire entre les groupements —COOH et —OH (formation resp. d'esters et de lactones) qui est favorisée. Le produit de phosphorylation obtenu à partir des dérivés mentionnés est soumis à une hydrolyse sélective qui transforme le groupement —COOR , —CONH_2 ou —CN en groupe —COOH sans altérer – ou en n'altérant que très peu – la fonction ester phosphorique. On obtient alors les acides carboxy-alcoylphosphoriques avec des rendements acceptables.

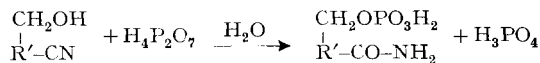
Mais la réaction entre hydroxy-esters (ou céto-esters) et hydroxy-nitriles avec les agents phosphorylants se complique souvent du fait que ces agents peuvent aussi réagir avec les fonctions —COOR et —CN .

La réaction de l'acide polyphosphorique ou phosphorique avec une fonction ester, qui est une phosphorolyse³⁾ de cette fonction selon:



gêne la phosphorylation, puisque l'acide hydroxy-carboxylique mis en liberté ne se laisse pas phosphoryler (en dehors du fait que le dérivé phosphorique $\text{H}_3\text{RP}_2\text{O}_7$ ou H_2RPO_4 est difficilement séparable de l'hydroxy-ester phosphorylé et peut quelquefois se trouver même en quantité prédominante dans les produits isolés).

Quant à l'action de l'acide polyphosphorique sur le groupe —CN , elle constitue une hydratation⁴⁾ qui ne présente aucun inconvénient ni pour la phosphorylation (on obtient alors les acides carbamido-alcoylphosphoriques), ni pour l'hydrolyse subséquente du produit obtenu en acide carboxy-alcoylphosphorique.



¹⁾ XXII: *Helv.* 43, 1158 (1960).

²⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1461 (1956).

³⁾ E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 458 (1960).

⁴⁾ E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 864 (1960).

Nous compléterons dans ce mémoire les données déjà acquises^{3) 4) 5) 6)} sur l'action de l'acide polyphosphorique et de l'oxychlorure de phosphore sur les hydroxy-esters et les céto-esters d'une part, et sur les hydroxy-nitriles d'autre part.

Action de l'acide polyphosphorique sur les hydroxy-esters et sur les céto-esters. Nous avons déjà vu que l'acidolyse du groupement ester carboxylique se fait dans une mesure plus ou moins grande, dans des conditions données de concentration, de température et de durée de chauffe, selon la nature et la position des autres groupements fonctionnels contenus dans la molécule de l'hydroxy-ester³⁾.

Dans le cas d'hydroxy-esters simples (1 groupe $-OH$ et 1 groupe $-COOR$), cette acidolyse est relativement faible; le produit de phosphorylation isolé par les méthodes habituelles^{2) 5) 6)}, contient toujours de l'acide alcoylphosphorique comme impureté, et il faut alors procéder à de longues et onéreuses opérations de purification. Comme nous le verrons plus loin, la phosphorylation des hydroxy-nitriles est bien plus avantageuse; on obtient des produits phosphorylés qui sont purs, d'emblée et avec des rendements supérieurs.

L'acidolyse des céto-esters simples (1 groupe $-CO$ et 1 groupe $-COOR$) est beaucoup plus marquée que celle des hydroxyesters. Nous l'avons déjà vu, en particulier dans le cas des esters β -cétoniques³⁾. Avec l'acétylacétate d'éthyle c'est surtout de l'acide éthylphosphorique que l'on isole.

Lors du traitement par l'acide polyphosphorique, les α -céto-esters subissent une acidolyse plus modérée que les β -cétoesters; mais les produits de phosphorylation obtenus contiennent toujours dans une large mesure de l'acide alcoylphosphorique (en général $\frac{2}{3}$ d'acide alcoylphosphorique et $\frac{1}{3}$ d'acide énoiphosphorique).

Nous avons étudié l'action de l'acide polyphosphorique sur les 4 céto-esters suivants: pyruvate d'éthyle (produit commercial), α -céto-butyrate de méthyle, α -céto-n-valérate de méthyle et α -céto-isovalérate de méthyle.

Les esters méthyliques, déjà connus, ont été préparés par action du diazométhane sur les céto-acides correspondants (obtenus dans le commerce) en milieu étheré. Les rendements sont de 65%. – α -Cétobutyrate de méthyle: Eb. 47,5–48,5°/13 Torr; α -céto-n-valérate de méthyle: Eb. 62,0–64,5°/13 Torr et α -céto-isovalérate de méthyle: Eb. 54,5–56°/13 Torr.

Les conditions de phosphorylation et les produits obtenus figurent dans le tableau I.

L'isolement des esters phosphoriques se fait de la façon suivante: le mélange réactionnel est repris à l'eau et on extrait à l'éther le céto-ester qui n'a pas réagi. La solution aqueuse est neutralisée par $BaCO_3$ et $Ba(OH)_2$ jusqu'au pH de virage de la phénolphthaléine. On filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ba précipités, concentre le filtrat sous vide et y précipite les sels barytiques des esters phosphoriques par addition de 1 à 2 vol. d'alcool. Au cours de ces opérations il y a très probablement scission des restes polyphosphoriques en restes orthophosphoriques dans le milieu aqueux où ils se trouvent en présence d'ions Ba^{2+} à un pH supérieur à 8, grâce à l'action catalysatrice de ces ions⁷⁾.

On détermine la teneur de ces produits en ester énoiphosphorique par hydrolyse d'une prise pendant 1 h en milieu HCl 1 N. En effet, les acides énoiphosphoriques sont labiles en ce milieu (et sont pratiquement entièrement hydrolysés en 1 h lorsqu'il y a en α un groupe $-COOH$ ou $-COOR$) alors que l'acide alcoylphosphorique est pratiquement stable pendant ce laps de temps dans ce milieu. Connaissant la quantité de H_3PO_4 mise en liberté en 1 h en milieu HCl 1 N et la teneur en phosphore du produit, on en déduit la quantité d'acide énoiphosphorique contenue dans le produit isolé.

⁵⁾ E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* **42**, 2278 (1959).

⁶⁾ E. CHERBULIEZ, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* **43**, 1443 (1960).

⁷⁾ E. CHERBULIEZ & P. STUCKY, *Bull. Galenica* **1947**, 371; C. r. Séances Soc. Phys. Hist. nat. Genève **64**, 93 (1937).

Tableau I. *Action de l'acide polyphosphorique sur quelques céto-esters*

Céto-ester de départ (g)	Qté d'acide polyphos- phorique n = 3 env., utilisée g	Temp. °C	Durée de chauffe h	Rendement en esters phosphoriques isolés		% d'ester énolphos- phorique du produit obtenu	Remarques
				g	% ^{a)}		
pyruvate d'éthyle (5,8)	10	80	3	1,5	20	33	On récupère 2,9 g de céto- ester qui n'ont pas réagi
α -cétobutyrate de méthyle (2,45)	5	100	6	3,3	40	35	On récupère 0,5 g de céto- ester de départ
α -cét-o-n-valérate de méthyle (0,70)	2,4	100	5	0,8	42	15	
α -cét-o-isovalérate de méthyle (0,70)	2,5	100	5	0,5	25	33	
a) Un rendement de 100% correspondrait à la formation d'un groupe ester phosphorique (par phosphorylation d'un groupe énolique ou par phosphorolyse d'une fonction ester) par molécule de céto-ester.							

Les résultats consignés dans le tableau I nous montrent que les produits obtenus sont très impurs et que la phosphorylation des céto-esters par l'acide polyphosphorique est très peu propice à l'obtention des acides éno-phosphoriques correspondants.

Action de l'acide polyphosphorique et de l'oxychlorure de phosphore sur les hydroxy-nitriles. Comme nous l'avons déjà établi, l'oxychlorure de phosphore permet de transformer les hydroxy-nitriles en acides cyano-alcoyl-phosphoriques correspondants, alors que l'acide polyphosphorique les transforme en acides carbamido-alcoylphosphoriques correspondants⁴⁾. Les quelques exemples supplémentaires de ces transformations que nous donnerons ici démontrent que ces deux types de réaction ont un caractère tout à fait général.

Les conditions de phosphorylation, les rendements en dérivés phosphorylés et les analyses de ces derniers figurent dans le tableau II. L'isolement des esters phosphoriques se fait de la façon déjà décrite⁴⁾.

Si on désire obtenir les acides carboxy-alcoylphosphoriques, il n'est pas nécessaire d'isoler les acides cyano- ou carbamido-alcoylphosphoriques correspondants. Le mélange réactionnel, repris par H₂O, est extrait à l'éther; la solution aqueuse, amenée à pH fortement alcalin par Ba(OH)₂, filtrée (élimination des phosphate et polyphosphates de Ba) est chauffée à ébullition (en absence de CO₂) pendant 1 h 30 à 2 h. Les sels sesquibarytiques des acides carboxy-alcoylphosphoriques précipitent à mesure de leur formation (ils sont peu solubles en soi et moins solubles à chaud qu'à froid) et sont purs d'emblée. Si la fonction —CO—NH₂ (ou —CN) se trouve en β par rapport à la fonction ester phosphorique, il est nécessaire d'effectuer cette hydro-

Tableau II. *Phosphorylation de quelques hydroxy-nitriles resp. par l'oxychlorure de phosphore et par l'acide polyphosphorique*

Hydroxy-nitrile (g)	Agent phosphorylant (g)	Temp. °C	Durée de chauffe h	Produit obtenu (Rdt %)	N _{calc.} %	F _{calc.} %	F _{tr.} %	P _{calc.} %	F _{tr.} %	B _{calc.} %	B _{tr.} %	P.M. *) tr.
CH ₂ F-CHOH-CH ₂ -CN (5**)	POCl ₃ (7,4)	0 d'abord puis 20	12	CH ₂ F-CH(OPO ₃ Ba)-CH ₂ -CN (31)	4,4	6,0	5,6	9,7	9,6	43,0	41,5	318,3
CH ₂ F-CHOH-CH ₂ ** CN (5)	POCl ₃ (7,4)	0 d'abord puis 20	12	CH ₂ F-CH(OPO ₃ Ba)-CH ₃ CN (30)	4,4	6,0	6,2	9,7	9,5	43,0	42,1	318,3
CH ₃ -CHOH-CN (7)	POCl ₃ (15)	0 d'abord puis 20	12	CH ₃ -CH(OPO ₃ Ba)-CN (50)	4,9	4,7		10,8	10,3	47,9	45,5	286,3
CH ₃ -CHOH-CN (7,1)	Ac. poly-phosphorique n = 3 env. (20)	50	36	CH ₃ -CH(OPO ₃ Ba)-CO-NH ₂ , (50) 2 H ₂ O ↓ hydrolyse alcaline CH ₃ -CH(OPO ₃ Ba)-COOBa _{0,5} , 3 H ₂ O	4,1	4,2		9,1	9,1	40,3	39,7	340,3
								7,2	7,2	48,3	48,2	427

*) P. M. déterminé par dosage acidimétrique entre les pH de virage du méthylorange et de la phénolphthaléine.

**) La préparation de ces 2 hydroxy-nitriles et leur transformation en acides carbamido-alcoyl-phosphoriques ont été déjà décrites⁶⁾.Tableau III. *Temps de demi-scission, à 100°, en h, de quelques esters cyano- et carbamido-alcoylphosphoriques*

Produits mis en œuvre	t _{1/2} de la fonction ester phosphorique		Remarques	
	Milieu HCl 1N	pH 4,5 Milieu NaOH 1N		
CH ₂ F-CH(OPO ₃ H ₂)-CH ₂ -CN	—	—	0,15	-C≡N hydrolysé un peu plus lentement. A 21°, en milieu NaOH 1N t _{1/2} ester = 1,5 h.
CH ₂ F-CH(OPO ₃ H ₂)-CH ₂ -CO-NH ₂	—	—	0,5	-CONH ₂ hydrolysé un peu plus lentement. A 21°, en milieu NaOH 1N, t _{1/2} ester = 24 h, alors que 33% du F sont minéralisés en 48 h.
CH ₃ -CH(OPO ₃ H ₂)-CO-NH ₂	22	12	1000	En milieu HCl 1N, -CO-NH ₂ est transformé en -COOH en 4-5 h, alors qu'à pH 4,5 cette transformation est très lente (30% hydrolysés en 24 h). En milieu alcalin, seule la fonction -CONH ₂ est attaquée.

lyse sélective en milieu acide, car dans ce cas la fonction ester phosphorique est très labile en milieu alcalin^{4) 8)}.

Nous avons mesuré la vitesse de scission (réaction de 1^{er} ordre) de ces produits à 100°, à différents pH, en solution aqueuse décimolaire en ester. Les temps de demi-réaction $t_{\frac{1}{2}}$ sont consignés dans le tableau III. Remarquons une fois de plus l'extraordinaire labilité de la fonction ester phosphorique en milieu alcalin des acides β -cyano-(carbamido- ou carboxy-)-alcoylphosphoriques.

L'étude de l'action resp. de POCl_3 et de l'acide polyphosphorique sur les cétonitriles est en cours et fera l'objet d'une prochaine publication.

En conclusion, la façon la plus simple (et qui donne les meilleurs rendements) permettant d'obtenir les acides carboxy-alcoylphosphoriques, consiste à traiter les hydroxy-nitriles (éventuellement les hydroxy-amides) correspondants par l'acide polyphosphorique (éventuellement par l'oxychlorure de phosphore) à des températures appropriées pour éviter la polymérisation des hydroxy-nitriles de départ, et de soumettre les acides carbamido-alcoylphosphoriques (éventuellement cyano-alcoylphosphoriques) à une hydrolyse sélective (généralement en milieu alcalin, sauf pour les acides β -carbamido- ou β -cyano-alcoylphosphoriques) qui les transforme en acides carboxy-alcoylphosphoriques correspondants.

SUMMARY

Hydroxy-esters (and keto-esters even more so) are liable to be acidolysed and not phosphorylated when heated with polyphosphoric acid.

A good method for obtaining carboxy-alkyl-phosphoric acids is to treat the corresponding hydroxy-nitriles with polyphosphoric acid and to submit the intermediate carbamido-alkyl-phosphoric acids to selective hydrolysis.

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

⁸⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* **39**, 1844 (1956).

224. Orientierende chemische Untersuchung einiger Apocynaceen

von **Eva Abisch** und **T. Reichstein**

(18. VIII. 60)

Es ist wohl kaum bestritten, dass zwischen der Stellung einer Pflanze im natürlichen System und dem chemischen Bau ihrer Inhaltsstoffe Beziehungen bestehen. Nach HEGNAUER¹⁾ ist der Gedanke, dass die Verwandtschaft der Pflanzen nicht nur in der Form sondern auch in den Inhaltsstoffen zum Ausdruck komme, älter als die natürlichen Systeme des Pflanzenreiches. Erfahrungsgemäss wird die chemische Untersuchung einer Pflanze meistens sehr erleichtert, wenn Resultate über verwandte Arten vorliegen. Umgekehrt sollten ausreichende phytochemische Kenntnisse auch zur Entscheidung taxonomischer und phytogenetischer Fragen hilfreich sein^{2) 3)}.

¹⁾ R. HEGNAUER, *Chemotaxonomische Betrachtungen*, *Pharmac. Acta Helv.* **33**, 287 (1958).

²⁾ R. HEGNAUER, *Pharmac. Acta Helv.* **29**, 203 (1954).

³⁾ R. D. GIBBS, «Chemical Evolution in Plants», *J. Linnean Soc. London Z.* **44** and *B.* **56**, 49–57 (1958).