

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### PIMERISATION DE L'ATOME DE PHOSPHORE DANS DES PHOSPHORANES D' $\alpha$ -AMINOACIDES NATURELS

Bernard Garrigues<sup>a</sup>; Alain Klaébé<sup>a</sup>; Aurelio Munoz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote, Equipe de Recherche du C.N.R.S. n° 82, Toulouse Cédex, France

**To cite this Article** Garrigues, Bernard , Klaébé, Alain and Munoz, Aurelio(1980) 'PIMERISATION DE L'ATOME DE PHOSPHORE DANS DES PHOSPHORANES D' $\alpha$ -AMINOACIDES NATURELS', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 8: 2, 153 — 156

**To link to this Article: DOI:** 10.1080/03086648008078180

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078180>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## EPIMERISATION DE L'ATOME DE PHOSPHORE DANS DES PHOSPHORANES D' $\alpha$ -AMINOACIDES NATURELS

BERNARD GARRIGUES, ALAIN KLAÉBÉ, et AURELIO MUÑOZ

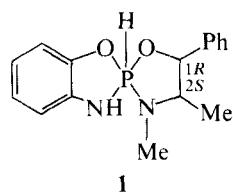
Equipe de Recherche du C.N.R.S. n° 82, laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote, 118 route de Narbonne 31077 Toulouse Cédex, France

(Received July, 23, 1979)

Nous avons séparé, par différence de solubilité les deux constituants énantiomériquement purs d'un mélange de deux diastéréoisomères du spirophosphorane **2**. La cinétique d'épimerisation a été étudiée pour chacun des deux composés. Using their difference of solubility, it has been possible to separate each of the two diastereoisomers, optically pure, of spirophosphorane **2**. The kinetic of isomerization (epimerization at the level of the central phosphorus) have been studied for each of these two compounds.

### INTRODUCTION

Dans des articles précédents, nous avons étudié la cinétique d'épimerisation d'un des deux diastéréoisomères du composé **1** isolé énantiomériquement pur,<sup>1,2</sup> grâce à un phénomène de transformation asymétrique du second ordre.<sup>3</sup>

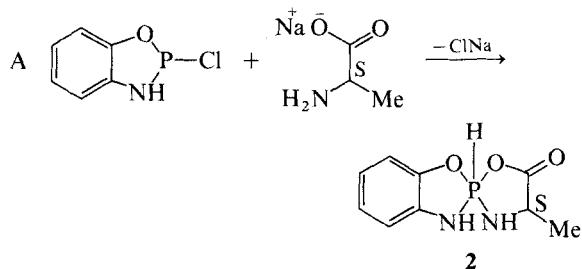


**1**

Willson et coll.<sup>4</sup> ont réussi à séparer les deux diastéréoisomères d'un phosphorane, chacun étant un mélange racémique. Nous présentons dans ce travail, la séparation, réalisée pour la première fois dans la chimie des phosphoranes, de deux composés diastéréoisomères mais énantiomériquement purs dont nous avons étudié l'épimerisation par RMN et polarimétrie.

### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons préparé le composé **2** conformément aux méthodes mises au point au laboratoire pour des spirophosphoranes d' $\alpha$ -aminoacides<sup>5,6</sup> (réaction A).



La synthèse conduit à deux diastéréoisomères, caractérisés par RMN <sup>1</sup>H (rapport d'abondance 53/47, Figure 1).

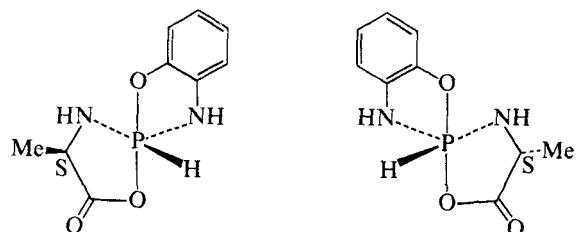


FIGURE 1

A partir de ce mélange, nous avons isolé, grâce à leur différence de solubilité dans le chloroforme deux fractions: une fraction soluble et une fraction peu soluble.

La première présente dès sa mise en solution 93 à 100% d'isomère **2s** et 0 à 7% d'isomère **2i**, alors que la seconde **2i**, dissoute dans la pyridine

deutériée présente 85 à 100% du composé **2i** et 0 à 15% du composé **2s**. Cette séparation a été possible grâce à la faible vitesse d'épimérisation à la température ambiante (§ partie expérimentale).

En chauffant ces deux solutions, il a été possible de suivre par RMN de  $^1\text{H}$ , l'évolution du pourcentage respectif des deux isomères, évolution traduisant le changement de configuration de l'atome de phosphore (Figure 1).

Si l'on évapore  $\text{CHCl}_3$  de la solution de **2s** et qu'on le dissout dans la pyridine deutériée, on observe toujours le rapport égal à 93/7.

Le Tableau I représente la variation de ce rapport en fonction du temps.

TABLEAU I

Variation de la concentration des deux isomères **2s** et **2i** dans la pyridine en fonction de temps. Dans ce cas, et contrairement aux cinétiques suivies en polarimétrie, la séparation des diastéréoisomères n'a pas été totale.

Diastéréoisomère	Temps de chauffage à $60^\circ\text{C}$ , en h.	Rapport <b>2s</b> / <b>2i</b>
2s	0	93/7
	18	71/29
	42	58/42
	89	53/47
	0	15/85
2i	17	33/67
	41	46/53
	75	53/47

Ces expériences préalables nous assurent d'une bonne stabilité thermique et de l'absence d'impuretés dans le mélange. Par ailleurs, le manque de précision dans les intégrations en RMN  $^1\text{H}$  nous a incité à utiliser la polarimétrie pour l'étude cinétique.

### Etude cinétique de l'épimérisation par polarimétrie

La mise en solution d'un des deux diastéréoisomères provoque l'épimérisation de l'atome de phosphore qui se traduit par la transformation d'un isomère dans l'autre jusqu'à l'établissement de l'équilibre. Ce phénomène peut être suivi par polarimétrie. En effet, cette interconversion s'accompagne d'une variation du pouvoir rotatoire de la solution (voir partie expérimentale). Nous avons rassemblé dans le Tableau II les paramètres cinétiques expérimentaux obtenus à partir des diastéréoisomères **2s** et **2i**.

Seules les grandeurs cinétiques expérimentales ont été calculées étant donné que la constante d'équilibre  $K_e$  entre diastéréoisomères, pour ces composés, est d'une part proche de l'unité et d'autre part peu sensible à la variation de température, dans le domaine étudié. Nous avons trouvé:

$$K_e = \frac{2i}{2s} = 0.88, \sigma_{K_e} = 0.05,$$

en solution dans la pyridine, et pour un domaine de température compris entre  $50^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$ .

Une comparaison des mesures des constantes de vitesse peut être effectuée à deux températures différentes  $61.7^\circ\text{C}$  et  $79.1^\circ\text{C}$  (Tableau II). On obtient pour ces deux températures une convergence satisfaisante des constantes de vitesse mesurées soit à partir de l'isomère soluble **2s**, ou de l'isomère peu soluble dans le chloroforme, **2i**.

Les valeurs de  $\Delta G^\ddagger$  calculées à partir des constantes de vitesse sont bien reproductibles, ce qui était attendu, car nous avons affaire à la même transformation, l'épimérisation de l'atome de phosphore, à partir d'un diastéréoisomère ou de l'autre. Nous avons trouvé pour ce composé une barrière d'épimérisation très supérieure à celle obtenue pour des spirophosphoranes ayant le même environnement.<sup>1,7</sup>

TABLEAU II

Paramètres cinétiques expérimentaux en solution dans la pyridine

Température °C	$k/\text{s}^{-1}$	$\sigma_k/\text{s}^{-1}$	$t^{1/2}/\text{s}$	Diast. <b>2s</b> ou <b>2i</b>	$\Delta G^\ddagger/\text{kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$
50	$3.83 \cdot 10^{-6}$	$6.10^{-8}$	181.000	<b>2s</b>	26.97
61	$2.08 \cdot 10^{-5}$	$5.10^{-7}$	33.300	<b>2s</b>	26.79
61.7	$1.918 \cdot 10^{-5}$	$3.3 \cdot 10^{-8}$	36.000	<b>2s</b>	26.90
61.7	$2.555 \cdot 10^{-5}$	$3.10^{-8}$	27.100	<b>2i</b>	26.71
77.1	$1.274 \cdot 10^{-4}$	$3.3 \cdot 10^{-5}$	5.440	<b>2s</b>	26.85
79.1	$1.77 \cdot 10^{-4}$	$2.10^{-7}$	3.900	<b>2s</b>	26.78
79.1	$1.90 \cdot 10^{-4}$	$5.10^{-9}$	3.650	<b>2i</b>	26.73
79.1	$1.486 \cdot 10^{-4}$	$7.10^{-7}$	4.660	<b>2i</b>	26.90

L'équation d'Eyring conduit, par traitement graphique, aux paramètres d'activation:

$$\Delta H^\ddagger = 27.91 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

$$\sigma_{\Delta H^\ddagger} = 1.06 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

$$\Delta S^\ddagger = 3.1 \text{ cal} \cdot {}^\circ\text{K}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1}$$

$$\sigma_{\Delta S^\ddagger} = 3 \text{ cal} \cdot {}^\circ\text{K}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1}$$

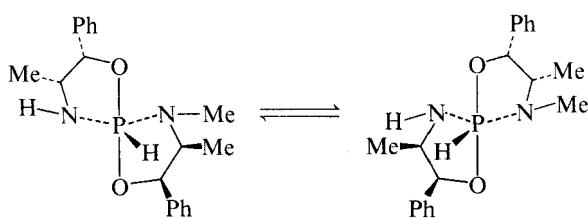
La faible solubilité du composé **2i** ne nous a pas permis d'effectuer des mesures dans une gamme variée de solvants. Cependant, nous avons fait une étude comparée entre le diméthylsulfoxyde et la pyridine, à la température + 61.3°C. Le rapport R entre les constantes de vitesse est proche de l'unité:

$$R = \frac{k_{\text{DMSO}}}{k_{\text{pyridine}}}$$

Cet effet de solvant très faible est compatible avec un mécanisme d'isomérisation sans rupture de liaison.<sup>7,8</sup> Nous avons calculé les pouvoirs rotatoires de chaque diastéréoisomère dans la pyridine: pour le composé soluble dans CHCl<sub>3</sub> (**2s**):  $[\alpha]_{546}^{50/80} = +85^\circ$  pour le composé peu soluble (**2i**):  $[\alpha]_{546}^{50/80} = -71^\circ$ .

Par ailleurs, aucune variation significative du pouvoir rotatoire n'a été observée (précision 10%) dans un domaine de températures allant de + 50°C à + 80°C. Ceci montre que la constante d'équilibre est peu sensible à la température, autrement dit que  $\Delta H^\circ$  est voisin de 0. La valeur trouvée de la constante d'équilibre **2i** = 0.88 correspond à une enthalpie libre standard  $\Delta G^\circ < 100 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$  **2s**. Ce résultant montre que les deux diastéréoisomères sont presque isoénergétiques, tout en ayant des pouvoirs rotatoires différents.

Ce résultat est à comparer au cas présenté par l'équilibre ci-après où les deux diastéréoisomères ont un pouvoir rotatoire presque identique  $[\alpha]_{578}^{30} = -50.5$  et -50.1 et une constante d'équilibre nettement différente de l'unité:  $K_e = 2.84$  ( $\Delta G^\circ = 630 \text{ cal}$ ). Ils forment en fait un couple que nous avons dénommé "quasi énantiomères."<sup>9</sup>



En conclusion ces résultats cinétiques constituent une contribution à la connaissance des dérivés phosphorés d'α-aminoacide dont les implications biologiques paraissent évidentes. Il est important de disposer des paramètres cinétiques d'isomérisation de telles entités qui peuvent jouer un rôle dans un certain nombre de processus métaboliques comme par exemple la stéréochimie du mécanisme mis en jeu sur le site actif la ribonucléase A.<sup>12</sup>

## PARTIE EXPÉIMENTALE

### 1 Préparation du composé **2**:

1/100 de mole de chloro-2-benzo-4,5-oxazaphospholane-1,3,2, préparé d'après la méthode de Kirpichnikov *et coll.*,<sup>10</sup> dissous dans 10 ml de THF, est mélangé avec 1/100 de mole de sel de sodium d'alanine (1S), sous agitation. Le sel de sodium peu soluble, paraît se dissoudre partiellement. Après 1 heure il ne reste plus qu'une suspension pseudo-colloïdale de ClNa. Celui-ci est éliminé par centrifugation. Le filtrat est repris par 50 ml d'hexane: un produit blanc précipite que l'on filtre. Il est repris par le chloroforme: un insoluble est séparé par filtration. Le filtrat est repris par un excès d'hexane. Le composé **2** précipite. Il est filtré, lavé à l'hexane et séché (Rdt.: 60%). Il est constitué par 1 mélange (53/47) de deux diastéréoisomères.

### 2 Séparation des deux diastéréoisomères par différence de solubilité dans CHCl<sub>3</sub>:

600 mg du composé **2** précédent sont repris par 10 ml de CHCl<sub>3</sub>: une partie du produit reste insolubilisée: elle est séparée par filtration: il s'agit d'un des deux diastéréoisomères (composé **2i**: pureté 25% à 100%). Le filtrat, après évaporation de CHCl<sub>3</sub> fournit l'autre isomère (pureté 92% à 100%). L'opération doit être recommandée 2 ou 3 fois sur les deux composés obtenus pour avoir les deux diastéréoisomères purs à 100%. Cette séparation a été possible grâce à la faible vitesse d'épimérisation ( $k = 3.7 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$  à + 0°C,  $t^{1/2} = 5740 \text{ heures}$ ).

Nous avons pris la pyridine *d*<sup>5</sup> comme solvant des deux diastéréoisomères pour suivre en RMN <sup>1</sup>H l'épimérisation de l'atome de phosphore.

a) paramètres RMN <sup>1</sup>H à 100 MHz dans la pyridine *d*<sup>5</sup> pour le diastéréoisomère **2s**. 9.34 (*d*, 1 H,  $J = 20 \text{ Hz}$ , H-N, aminophénol) 8.21 (*d*, 1 H,  $J = 812 \text{ Hz}$ , H-P) 7-6.4 (*m*, 6 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et H-N aminoacide) 4.0 (*m*, 1 H, H-CH<sub>3</sub>) 1.28 (*d*, 3 H,  $J = 7 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>).

b) pour le diastéréoisomère **2i**. 9.34 (*d*, 1 H,  $J = 20 \text{ Hz}$ , H-N aminophénol) 8.32 (*dd*, 1 H,  $J = 814 \text{ Hz}$  et 2.4 Hz) 7-6.4 (*m*, 6 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et H-N aminoacide) 4.0 (*m*, 1 H, H-CH<sub>3</sub>) 1.32 (*d*, 3 H,  $J = 7 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>3</sub> (226.21). Calc. %: C, 47.8; H, 4.91; N, 12.40; P, 13.73. Tr. %: 46.91; 4.85; 11.74; 13.30.

## POLARIMÉTRIE

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer modèle 141 à photomultiplicateur incorporé et affichage numérique (précision de  $\pm 0.002$  degrés).

Toutes les cinétiques ont été effectuées à la longueur d'onde de 546 nm. La cuve utilisée à une longueur de 10 cm et une double paroi de thermostatisation. La température est régulée avec une précision de  $\pm 0.05$  °C.

Les densités de solvant ont été corrigées en fonction de la température de l'expérience. Les cinétiques ont été suivies pendant 5 à 6 fois le temps de demi-réaction.

Les concentrations ont été calculées par pesée du solvant et du produit.

Les cinétiques ont été dépouillées à partir d'un programme LSG<sup>11</sup> adapté au calculateur Tektronix 4051.

Les paramètres à déterminer  $k$ ,  $x_0$ ,  $\alpha_\alpha$  sont ajustés à l'intérieur d'un domaine de tolérance défini par itérations successives grâce à la méthode des moindres carrés appliquée aux points expérimentaux.

Les résultats sont donnés sous forme de tableaux et un programme annexe nous permet d'avoir le tracé de la courbe théorique calculée, et les points expérimentaux sur un même graphe.

R.M.N.

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un spectro-mètre Varian HA 100 dans la pyridine deutériée en présence de tétraméthylsilane comme référence interne.

Les constantes d'équilibre ont été déterminées, à différentes températures par intégration et pesée des pics.

## BIBLIOGRAPHIE

1. A. Klaébé, A. Carrelhas, J. F. Brazier, M. R. Marre et R. Wolf, *Tetrahedron Letters*, 3971 (1974).
2. A. Klaébé, A. Carrelhas, J. F. Brazier, D. Houalla et R. Wolf, *Phosphorus and Sulfur*, **3**, 61 (1977).
3. J. Morrison et N. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs (1971).
4. M. Willson, F. Mathis, R. Burgada, R. Enjalbert, J. J. Bonnet et J. Galy, *Acta Cryst.*, **B34**, 629 (1978).
5. B. Garrigues, A. Muñoz, M. Koenig, M. Sanchez et R. Wolf, *Tetrahedron*, **33**, 635 (1977).
6. B. Garrigues, D. Houalla, J. F. Brazier et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. II*, **65** (1978).
7. A. Klaébé thèse Université Paul Sabatier n° 737, Toulouse (1976).
8. A. Klaébé, B. Garrigues, J. F. Brazier et R. Wolf, à paraître.
9. R. Contreras, J. F. Brazier, A. Klaébé et R. Wolf, *Phosphorus*, **2**, 67 (1972).
10. A. Kirpichnikov, L. M. Popova, et G. Ya. Richmond, *Zh. Obsch. Khim.*, **36**, 1143 (1966).
11. D. Detar, *Computer Programms for Chemistry*, Benjamin, New York, **1**, 111 (1969).
12. D. A. Usher, D. I. Richardson, jun., *Nature*, **228**, 663 (1970). W. Saenger, D. Suck, F. Eckstein, *Eur. J. Biochem.*, **46**, 559 (1974).