

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>

HYDROLYSE ET ALCOOLYSE DE SPIROPHOSPHORANES CONTENANT LE LIGAND α AMINOACIDE

Bernard Garrigues^a; Aurelio Munoz^a; Michel Mulliez^b

^a E.R. 82, Laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote, Toulouse Cédex, France ^b CERCO A, THIAIS, France

To cite this Article Garrigues, Bernard, Munoz, Aurelio and Mulliez, Michel (1980) 'HYDROLYSE ET ALCOOLYSE DE SPIROPHOSPHORANES CONTENANT LE LIGAND α AMINOACIDE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 9: 2, 183 – 188

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648008078237

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648008078237>

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.

HYDROLYSE ET ALCOOLYSE DE SPIROPHOSPHORANES CONTENANT LE LIGAND α AMINOACIDE

BERNARD GARRIGUES, AURELIO MUNOZ

*E.R. 82, Laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote,
118, route de Narbonne 31077 Toulouse Cédex, France*

et

MICHEL MULLIEZ

CERCOA, 2 rue Henry Dunant 94320 THIAIS, France

(Received December 12, 1979; in final form February 25, 1980)

Les spirophosphoranes 1-3 sont hydrolysés et alcoolysés pour conduire respectivement à des composés du phosphore tétracoordiné à liaison P-H et des phosphites; dans tous les cas, l' α aminoacide est libéré. Des entités à phosphore hexacoordiné se formant de façon réversible à basse température lors de l'alcoolyse, ont été mises en évidence.

Water and alcohol react with spirophosphoranes 1-3 to give respectively tetracoordinated phosphorus compounds with a P-H bond and phosphites; in all cases the α aminoacid is removed. Hexacoordinated entities are observed at low temperature during alcoholysis.

1 INTRODUCTION

Si les recherches sur les réactions d'hydrolyse et d'alcoolyse des composés organiques du phosphore tétracoordiné représentent une part très importante de l'ensemble des travaux que la communauté scientifique consacre à l'étude des composés phosphorés, les mêmes réactions ont été moins étudiées dans le cas des composés où le phosphore présente la coordinance V.

Les premiers travaux sur l'hydrolyse de spirophosphoranes ont été décrits par Ramirez *et coll.*¹⁻⁵ Par la suite, il convient de signaler les recherches de Westheimer *et coll.*,⁶ de Petrov *et coll.*,⁷ de Gonçalves *et coll.*⁸ et de Cadogan *et coll.*⁹ De l'ensemble de tous ces résultats, se dégagent les points suivants:

—dans tous les cas, l'hydrolyse conduit à un mélange de composés du phosphore tétracoordiné,

—pour les spirophosphoranes porteurs d'une liaison P-C extracyclique "activée," la coupure de cette dernière a été parfois observée,⁸

—des composés intermédiaires à phosphore hexacoordiné ont été postulés par Ramirez^{3,10} tandis que des mécanismes supposant le passage par

de telles entités ont été proposés par Westheimer⁶ et Bel'skii *et coll.*¹¹

Les travaux décrivant des alcoolyses de spirophosphoranes sont encore moins nombreux que les précédents. Signalons les recherches de Denney,¹² Ramirez,^{13,14} Burgada *et coll.*¹⁵⁻¹⁷

Contrairement à l'hydrolyse, les produits de la réaction ne sont pas toujours des composés à phosphore tétracoordiné. Ainsi, l'alcoolyse des spirophosphoranes à liaison $P-N \leftarrow$ conduit à d'autres spirophosphoranes.^{16,17}

Pour des phosphoranes à liaison P—C, l'alcoolyse a pour conséquence la coupure de cette liaison.¹⁸ Enfin, un intermédiaire à phosphore hexacoordiné $\bar{P}(O-Ph)_6$ a pu être caractérisé par Westheimer,¹⁹ grâce à la conductimétrie et à la RMN de ^{31}P .

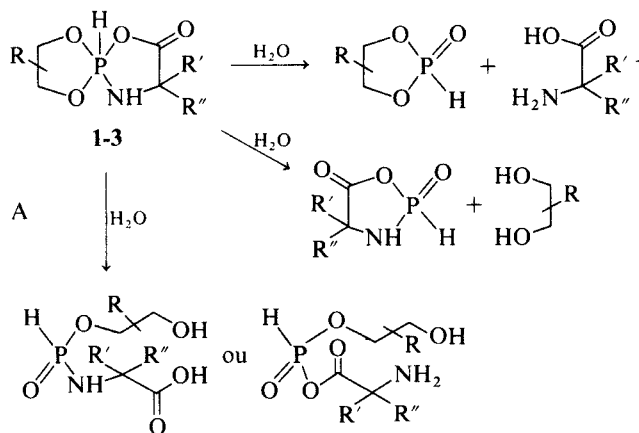
Nous avons préparé des spirophosphoranes à liaison P—H contenant un ou deux ligands α aminoacide²⁰, dont nous avons entrepris l'étude physicochimique.²¹

On sait que les spirophosphoranes à liaison P—H peuvent exister sous forme d'équilibre tautomère $P^{III} \rightleftharpoons P^V-H$ ^{22,23}. Dans de nombreux cas, il semble que l'entité réactive soit l'espèce chimique à phosphore tricoordiné. Un exemple

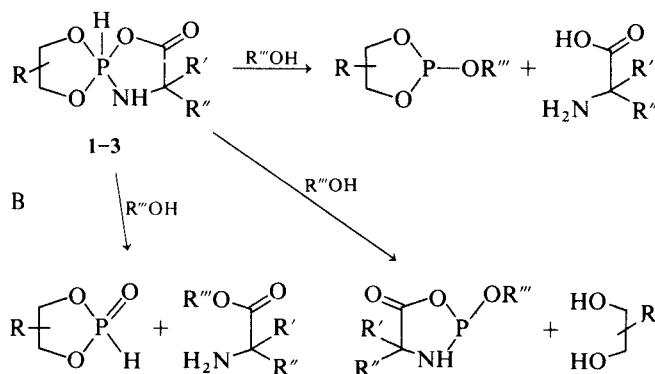
caractéristique est fourni par l'alcoolyse qui conduit à un composé cyclique du phosphore tricoordonné avec élimination de ligand.¹⁵

Les composés étudiés **1-3** ne présentent pas, au regard de la RMN de ³¹P, même à température élevée, de forme P^{III} tautomère.²⁰ Cependant, la participation de cette dernière dans des réactions ne peut être écartée, à priori.

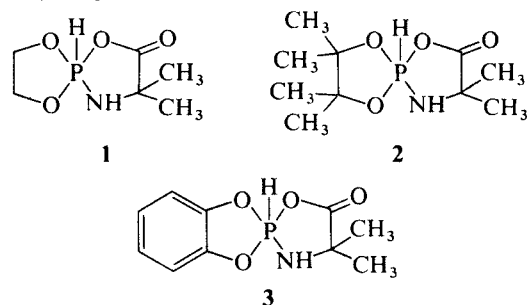
L'hydrolyse et l'alcoolyse de **1 à 3** présentent un intérêt particulier par rapport aux spiroposphoranes déjà envisagés, qui tient à la présence du reste α aminoacide. Ainsi, l'hydrolyse peut conduire à des composés du phosphore tétracoordonné où cet atome serait directement lié à l'α aminoacide (équation A).



Les phosphoranes **1-3**, présentent deux sites électrophiles susceptibles d'être attaqués par des nucléophiles: l'atome de phosphore et le groupement carbonyle. Par conséquent, l'alcoolyse peut conduire soit à un phosphite cyclique et à un ligand libre, soit à un phosphonate à liaison P—H et à l'ester d'α aminoacide (équation B).



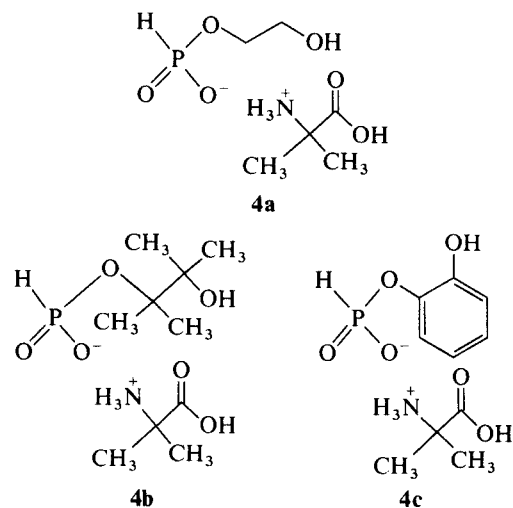
Nous avons étudié l'hydrolyse et l'alcoolyse des spiroposphoranes **1, 2, 3**.



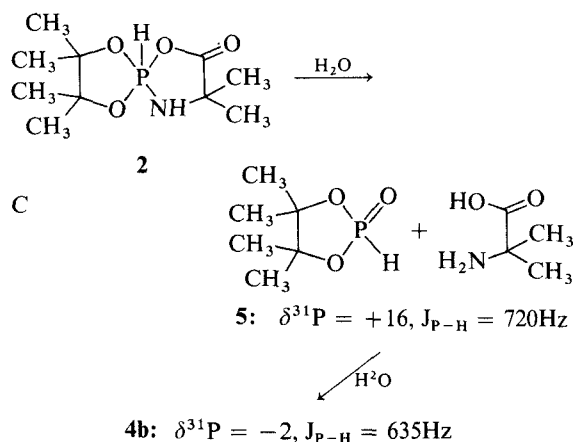
II RESULTATS

1 Hydrolyse

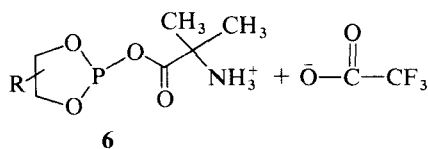
En solution dans le DMF, à la température ambiante, les composés **1-3** sont transformés quantitativement en phosphonate salifié par l'α aminoacide (composés **4a-4c**).



En présence d'un excès d'eau, le produit final de la réaction est inchangé. Dans le cas du composé **2**, le phosphonate cyclique intermédiaire **5** a été observé (équation C).

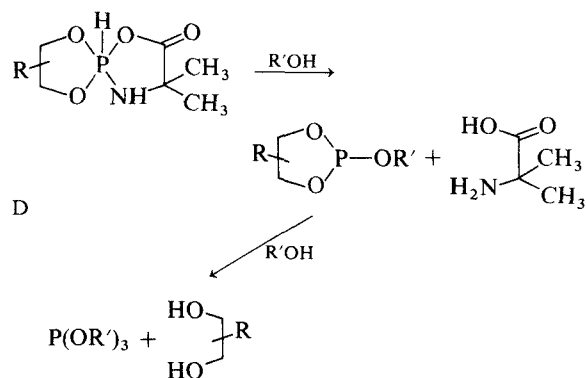


Les composés **4** ont été également obtenus par hydrolyse des phosphites anhydrides mixtes **6**:



2 Alcoolise

En milieu faiblement basique (DMF), neutre ou faiblement acide (traces de CF_3COOH), les composés **1** et **3** réagissent avec les alcools, en donnant le phosphite cyclique correspondant et l'acide libre; en présence d'un excès d'alcool, on obtient le phosphite acyclique (équation D).

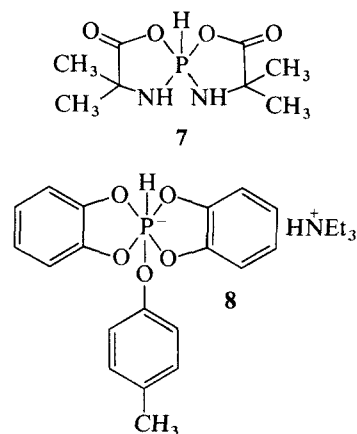


La réaction est plus rapide avec le méthanol (temps de demi-réaction: 20 minutes) qu'avec

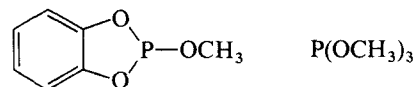
l'isopropanol (temps de demi-réaction: 210 minutes).

En solution dans le DMF, le composé **3** ne réagit pas avec le paracrésol.

En présence de triéthylamine, les composés **1** et **2** sont également alcoolysés suivant la réaction D. Toutefois, la vitesse de celle-ci est nettement moins grande. Dans le cas du composé **3**, le paracrésol qui était inactif en milieu faiblement basique, réagit pour conduire à un mélange du phosphorane symétrique **7** et du composé à phosphore hexacoordiné **8** tous deux identifiés par leurs paramètres de RMN ^{31}P caractéristiques.^{20,24}



A basse température, (-60°C) et en solution dans le DMF, le composé **3** en présence de méthanol présente un signal de RMN ^{31}P situé dans le champ de résonance des composés du phosphore hexacoordiné à liaison P-H ($\delta^{31}\text{P} = -110$, $J_{\text{P-H}} = 765\text{ Hz}$). Ce pic disparaît quand la température remonte et, à la température ordinaire, le spectre RMN ^{31}P présente les signaux correspondant aux produits d'alcoolise:



Si les expériences sont réalisées en solution dans le chlorure de méthylène, on n'observe pas, à basse température de signaux RMN ^{31}P à champ fort.

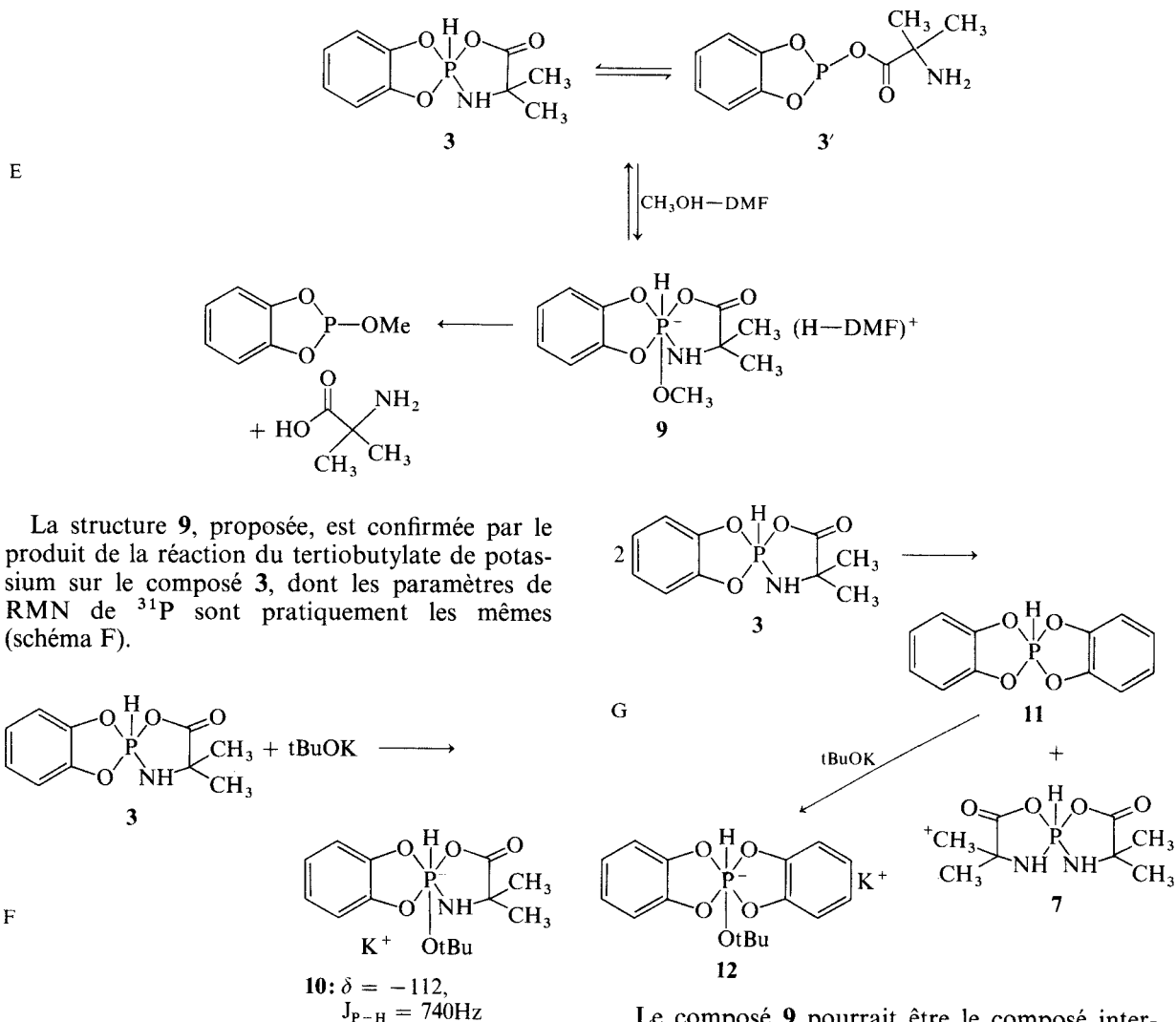
III DISCUSSION ET CONCLUSION

Les produits de la réaction d'alcoolise montrent sans ambiguïté que les réactifs attaquent l'atome de phosphore des composés **1-3** et non le groupe-carbonyle du reste α aminoacide. Ce résultat

met en évidence le caractère acide de Lewis de l'hétéroatome. L'observation d'espèces à phosphore hexacoordiné renforce cette constatation.

Nous pensons que ces entités proviennent de l'addition du méthanol assistée par le DMF, sur le phosphorane à liaison P—H **3**, ou sa forme tri-coordinée tautomère **3'** (schéma E). De telles

réactions ont été décrites dans le cas des spiroposphoranes à liaison P—H contenant deux ligands pyrocatechol,^{24,25} un ligand acide hydroxamique,²⁶ ou amidoxime,²⁷ ou deux ligands α hydroxy-acide ou tartrate d'alcoyle.²⁸ En revanche, elles sont originales en ce qui concerne les phosphoranes contenant le ligand α aminoacide.



Signalons la formation, à côté du composé principal **10**, des dérivés **7**²⁰ et **12**. Ce dernier résulte de la fixation de tBuOK sur le spiroposphorane à liaison P—H **11**, provenant de la redistribution des ligands de **3** (équation G). En effet, pour des composés homologues de **12**, on observe des paramètres de RMN ^{31}P comparables.²⁴

Le composé **9** pourrait être le composé intermédiaire de la réaction de substitution nucléophile du méthanol sur le phosphorane **3** (schéma E). A ce titre, sa mise en évidence représente un progrès intéressant, les entités à phosphore hexacoordiné étant caractérisées^{19,29} ou postulées^{10,13} comme intermédiaires dans les réactions d'alcoolyse de substrats phosphorés. Les qualités d'acide de Lewis nécessaires à la fixation d'un anion sont apportées

à l'atome de phosphore du composé **3**, par le cycle benzo-4,5-dioxaphospholane-1,3,2. En effet, le complexe tel que **9** n'a pas été observé dans le cas de l'alkoolyse du phosphorane **1**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies ont été effectuées sur couche mince de gel de silice Merk G60 sans indicateur fluorescent avec le mélange éluant suivant: n butanol/éthanol/ammoniaque concentrée ($d = 0.90$)/eau (4/4/1/1). Trois révélateurs sont employés successivement: ninhydrine en solution acétonique à 0.1 % (amines), tolidine (amides), acide molybdique- H_2S (phosphore). Les spectres de RMN ^{31}P sont enregistrés à l'aide de deux appareils Perkin-Elmer R10 à la température de 33°C à onde continue et R32 en transformée de Fourier. Les spectres de RMN 1H sont effectués sur un R32 (Perkin-Elmer) ou T60 (Varian).

Les déplacements chimiques sont comptés négatifs à champ fort du signal de l'acide phosphorique.

Hydrolyse

1) Composé 1 1/100 de mole (1.93 g) de spiroposphorane **1** est dissous dans 2cc de DMF. Un excès d'eau (1/10 de mole, 1.8 g) est ajouté en une seule fois. Au bout de quelques minutes la réaction est terminée, la solution dans le DMF à 33°C présente en RMN ^{31}P un seul signal à $\delta^{31}P = +6$, $^1J_{P-H} = 640$ Hz. Par addition de 20cc de CH_2Cl_2 des cristaux précipitent qui sont séchés sous 10^{-2} mm de Hg. Spectre de RMN 1H (sol, DMSO d_6) signaux: δ : 7.7 (4H, s, NH_3^+ , COOH) 6.76 (1H, d, $^1J_{P-H} = 636$ Hz, P-H) 3.5 (4H, m, CH_2) 2.52 (1H, s, OH) 1.45 (6H, s, CH_3).

La structure **4a** a été confirmée par RMN 1H en ajoutant une trace de glycol ou d'acide α amino isobutyrique à la solution du produit hydrolysé. Dans le P cas, une différence de déplacement chimique et une allure différente des signaux méthyléniques excluent la présence de glycol libre dans la solution et corroborent la présence d'une chaîne glycolique liée au phosphore. Dans le second cas, on note une identité de déplacement chimique ce qui confirme la présence d'acide libre dans la solution. Il est intéressant de signaler que les paramètres du composé **4a** sont très sensibles au solvant: lorsque l'hydrolyse est effectuée dans D_2O on obtient $\delta^{31}P = +7.2$, $^1J_{P-H} = 610$ Hz, tandis que dans un mélange D_2O , DMF (50/50) $\delta^{31}P = +5.4$, $^1J_{P-H} = 625$ Hz; ces valeurs sont à comparer à celles obtenues dans le DMF (Rdt. 80 %).

Le produit d'hydrolyse donne deux taches en chromatographie: l'une de $rf = 0.20$ (se révèle à la ninhydrine et pas au réactif molybdique, il s'agit de l'acide α aminoisobutyrique) l'autre de $rf 0.32$ (qui ne se révèle pas à la ninhydrine mais se révèle au réactif molybdique).

$C_4H_{16}NPO_6$ M 229

	C	H	N	P
Calculé	31.44	7.03	6.11	13.51
Trouvé	31.54	7.10	6.01	13.26

2) Hydrolyse du composé 2 Même mode opératoire que pour le composé **1**. Le spectre de RMN ^{31}P en solution dans le DMF montre la formation transitoire d'un dérivé tétracoordiné **5** à liaison P-H à $\delta^{31}P = +16$, $^1J_{P-H} = 720$ Hz.

Le produit **4b** de la réaction a pour paramètres $\delta^{31}P = -2$, $^1J_{P-H} = 635$ Hz.

La chromatographie montre deux taches bien résolues de rf 0.22 (acide α aminoisobutyrique) et 0.56 (phosphore).

3) Hydrolyse du composé 3 Même mode opératoire que pour le composé **1**. Le rendement est de l'ordre de 80 %. On observe lors de la chromatographie une hydrolyse sur la plaque. Le produit est très fragile et ne peut être conservé, sans décomposition, plus de quelques heures.

RMN ^{31}P dans le DMF $\delta^{31}P = +2$, $^1J_{P-H} = 640$ Hz

RMN 1H dans le DMSO d_6 : 8.0 (5H, s, C_6H_4 et OH) 6.8 (4H, s, NH_3^+ et H-COOH) 6.75 (1H, d, $^1J_{P-H} = 620$ Hz) 1.44 (6H, s).

Alcoolse

a) Méthanolyse du Composé 1 A 2 mmol (420 mg) du spiroposphorane **1**, on ajoute 0.73 cm³ de DMF puis 6.5 mmol (0.265 cm³) de méthanol. Après 5 minutes, on note la précipitation de l'acide α aminoisobutyrique. Le spectre de RMN ^{31}P à 33°C, montre la présence du produit de départ **1** et du méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2 dans des rapports de 5/1, 2/1 et 2/3 respectivement au bout de 15, 20 et 30 minutes. Après une heure, le produit de départ n'est plus détectable et on note l'apparition de triméthylphosphite à $\delta^{31}P = +140$ à côté du méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2 dans le rapport 1/5 (rapport identique au bout de 15h).

Le précipité formé a été caractérisé comme étant l'acide α aminoisobutyrique (spectre IR et RMN 1H strictement identique à un échantillon témoin de cet acide).

Composé 3 à température ambiante A 1/100 de mole (2.41 g) du composé **3** dissous dans 3 cc de DMF, on ajoute 1/100 de mole (0.32 g) de méthanol à la température ambiante. Au bout de 30 minutes, un produit insoluble a été isolé et caractérisé: il s'agit de l'acide α aminoisobutyrique. Dans le filtrat, nous avons caractérisé par RMN 1H et ^{31}P :

- le spiroposphorane **3** (10 %)
- le triméthylphosphite (5 %)
- le méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2 (85 %)

Ce pourcentage ne varie plus en fonction du temps.

Si l'on opère avec un excès de méthanol on obtient un seul composé: le triméthylphosphite qui a été isolé. Signalons enfin que les produits de la réaction ne sont pas affectés si on remplace le DMF par CH_2Cl_2

à $-60^\circ C$ Si l'on mélange en solution dans 3cc de DMF à $-60^\circ C$, 1/100 de mole du spiroposphorane **3**, à 10 équivalents de méthanol le spectre de RMN ^{31}P révèle la présence de deux entités.

- le produit de départ (99 %) $\delta^{31}P$: -47 , $^1J_{P-H} = 885$ Hz
- un dérivé hexacoordiné (1 %) $\delta^{31}P = -110$, $^1J_{P-H} = 765$

Hz pour lequel nous proposons la structure **9**. Ce pic disparaît quand la température remonte et, à la température ambiante, on observe transitoirement le méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2 puis le triméthylphosphite.

b) Crésolyse 0.5 mmol (122 mg) du spiroposphorane **3** et 1.5 mmol (180 mg) de p. crésol sont dissous dans 0.44cc de DMF à la température ambiante. Après 2 jours, seul le spiroposphorane à liaison P-H est détecté. On ajoute 0.5 mmol (0.07 cm³) de triéthylamine (On sait par ailleurs que cette

dernière ne réagit pas avec le spiroposphorane²⁰). Dans le spectre de RMN ³¹P apparaissent à côté des signaux du composé **3** les signaux des entités **7**²⁰ et **8**²⁴ qui résultent de la redistribution du spiroposphorane.

7 δ ³¹P: -74 ¹J_{P-H} = 815 Hz

8 δ ³¹P: -97,8 ¹J_{P-H} = 815 Hz

c) *Action du tertiobutylate de potassium* A la température ambiante, on ajoute à une solution de 0.4cc de DMF 0.5 mmol (60 mg) de tertiobutylate de potassium et 0.5 mmol (122 mg) du spiroposphorane **3**, le spectre de RMN ³¹P présente au bout de 24h les signaux suivants qui ont pu être attribués sans ambiguïté:

7²⁰ (25%) δ ³¹P = -75 ¹J_{P-H} = 816 Hz

12 (25%) δ ³¹P = -98,5 ¹J_{P-H} = 815 Hz

10 (50%) δ ³¹P = -112 ¹J_{P-H} = 740 Hz

Le pourcentage respectif des trois entités ne varie pas pendant 3 jours.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Ramirez, N. Desai, et N. Ramanathan, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 1874 (1963).
2. F. Ramirez, O. Madan, N. Desai, S. Meyerson, et E. Banas, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2681 (1963).
3. F. Ramirez, R. Ramanathan, et N. Desai, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 3465 (1963).
4. F. Ramirez, A. Patwardhan, N. Desai, et S. Heller, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 549 (1965).
5. F. Ramirez, S. Bhatia, et C. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 3026 (1967).
6. W. Archie et F. H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 5955 (1973).
7. N. Kurshalova, N. Razumova, A. Petrov, et V. Yunov, *Zh. Obshch. Khim.*, **46**, 1742 (1976).
8. H. Gonçalves et J. P. Majoral, *Phosphorus and Sulfur*, **4**, 343 et 357 (1978).
9. J. Cadogan, D. Grace, et P. Hodgson, *J. Chem. Res.*, M 0701-0727 (1978).
10. F. Ramirez, K. Tasaka, et R. Hershberg, *Phosphorus*, **2**, 41 (1972).
11. V. Bel'skii, L. Khismatullina, T. Bykova, A. Burykina, et B. Ivanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **49**, 344 (1979).
12. B. C. Chang, W. E. Conrad, D. B. Denney, D. Z. Denney, R. Edelman, R. L. Powell, et D. W. White, *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 4004 (1971).
13. F. Ramirez, K. Tasaka, N. Desai, et C. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 751 (1968).
14. F. Ramirez, G. V. Loewengart, E. A. Tsolis, et K. Tasaka, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 3531 (1972).
15. H. Germa, M. Willson, et R. Burgada, *C.R. Acad. Sci.*, **270C**, 1426 (1970).
16. D. Bernard et R. Burgada, *C.R. Acad. Sci.*, **277C**, 433 (1973).
17. R. Burgada, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 407 (1975).
18. R. Burgada, A. Mohri, et Y. El Khoshnieh, *C.R. Acad. Sci.*, **288C**, 165 (1978).
19. C. Lerman et F. H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 179 (1976).
20. B. Garrigues, A. Munoz, M. Koenig, M. Sanchez, et R. Wolf, *Tetrahedron*, **33**, 635 (1977).
21. B. Garrigues, D. Houalla, J. F. Brazier, et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 65 (1978).
22. R. Burgada et C. Laurenço, *J. Organometal. Chem.*, **66**, 255 (1974) et références incluses.
23. A. Munoz, M. Sanchez, M. Koenig, et R. Wolf, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2193 (1974) et références incluses.
24. R. Burgada, D. Bernard, et C. Laurenço, *C.R. Acad. Sci.*, **276C**, 297 (1973).
25. L. Lopez, M. T. Boisdon, et J. Barrans, *C.R. Acad. Sci.*, **275C**, 295 (1972).
26. A. Munoz, M. Koenig, R. Wolf, et F. Mathis, *C.R. Acad. Sci.*, **277C**, 121 (1973).
27. L. Lopez, C. Fabas, et J. Barrans, *Phosphorus and Sulfur*, **7**, 81 (1979).
28. M. Koenig, A. Munoz, B. Garrigues, et R. Wolf, *Phosphorus and Sulfur*, **6**, 435 (1979).
29. C. Bui Cong, A. Munoz, M. Koenig, et R. Wolf, *Tetrahedron Letters*, 2297 (1977).