

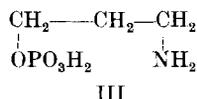
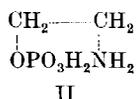
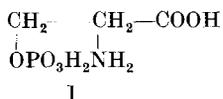
151. Recherches sur la formation et les transformations des esters. VI¹⁾.

Sur l'hydrolyse d'acides aminoalcoyl-phosphoriques

par Emile Cherbuliez et Marcel Bouvier.

(13 VI 53)

La stabilité exceptionnelle des acides monoalcoyl-phosphoriques, surtout en milieu alcalin, contraste singulièrement avec la labilité, en milieu alcalin précisément, de certains dérivés O-phosphorylés naturels, p. ex. la caséine et les phosphopeptones qui en résultent par dégradation enzymatique partielle²⁾. Ces produits contiennent des restes sérine-phosphoriques. *Posternak & Pollaczek* ont montré que, placé à l'extrémité d'une chaîne polypeptidique, ce reste sérine-phosphorique, dont la fonction amino est libre, est aisément hydrolysé dans sa fonction ester (96 % d'hydrolyse en milieu NaOH 0,25-n. à 37° en 24 h.); cette hydrolysabilité diminue beaucoup lorsque la chaîne polypeptidique est raccourcie, mais même l'acide sérine-phosphorique (I) est encore hydrolysé, dans les conditions citées, à raison de 7 %. — Il nous a paru intéressant d'examiner le comportement de deux acides mono-aminoalcoyl-phosphoriques: l'acide aminoéthylphosphorique (II) et l'acide amino-2-propyl-1-phosphorique (III).



II se distingue de I par la suppression de la fonction COOH, et III possède sa fonction amino en β par rapport au OH phosphorylé, au lieu de α . Pour II, *Plimmer & Burch*³⁾ ont indiqué une stabilité complète dans NaOH n. à 100° pendant 24 h., ce qui serait assez curieux vu l'hydrolysabilité alcaline de I; III n'était pas encore connu.

Nous avons préparé ces deux acides aminoalcoyl-phosphoriques par phosphorylation des alcools correspondants, à l'aide d'acide polyphosphorique selon *Cherbuliez & Weniger*⁴⁾.

¹⁾ V^e communication v. Helv. **36**, 1189 (1953).

²⁾ Voir p. ex. *S. Posternak*, C. r. **184**, 306 (1928); *Tb. Posternak & H. Pollaczek*, Helv. **24**, 1190 (1941).

³⁾ *R. H. A. Plimmer & W. J. N. Burch*, Biochem. J. **31**, 398 (1937).

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

Comme le montre la fig. 1, les deux acides aminoalcoyl-phosphoriques examinés sont effectivement hydrolysables en milieu alcalin, à une vitesse qui est de l'ordre de grandeur de celle qu'on observe pour l'acide sérine-phosphorique¹⁾. Pour l'acide aminoéthyl-phosphorique, nos résultats concordent avec ceux de *Desjobert*²⁾ qui a étudié surtout l'hydrolyse aux pH inférieurs à 9 (voir courbe en pointillé pour le pH 3); on observe un maximum d'hydrolysabilité à un pH qui correspond à la salification d'une fonction acide du reste phosphorique, c'est-à-dire dans notre cas avec les acides aminoalcoyl-phosphoriques libres. — Cette hydrolysabilité semble être

Hydrolyses en milieu aqueux, à 100°, à divers pH, en sol. 0,1-m.

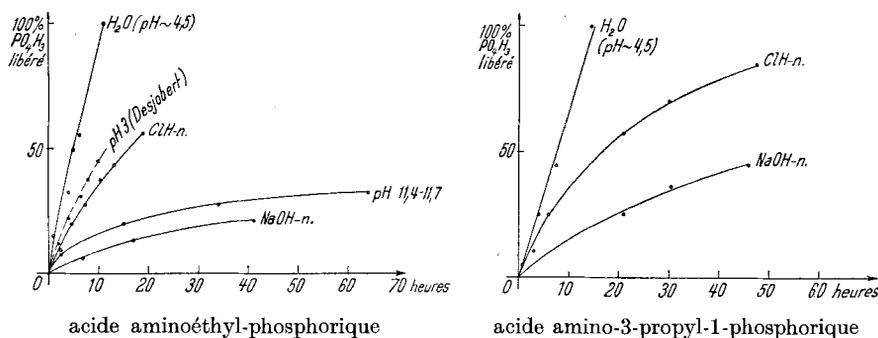


Fig. 1.

due à l'effet de la présence du groupe NH_2 , effet qui se fait sentir de manière assez semblable, que cette fonction soit placée en α ou en β par rapport à la fonction ester phosphorique. Des essais ultérieurs devront montrer si cet effet persiste lors d'un éloignement plus grand de cette fonction NH_2 , et quelle est l'influence de son acylation. — Il est intéressant de rapprocher de ces constatations l'influence contraire — augmentation de la résistance à l'hydrolyse — que produit la présence, dans le radical alcoyle, de fonctions OH (ac. glycolphosphorique, ac. glycérophosphoriques) surtout lorsqu'elles sont méthoxylées: *Karrer & Salomon*³⁾ n'ont pas pu hydrolyser (même en milieu très acide) l'acide diméthoxypropyl-phosphorique (ac. α -glycérophosphorique diméthylé), sans hydrolyser en même temps les fonctions méthoxy.

L'acide aminoéthyl-phosphorique (II) a été préparé exactement selon les indications de *Cherbuliez & Weniger*⁴⁾.

Pour la phosphorylation de l'amino-3-propanol-1, nous avons introduit 7,5 g de cet alcool dans 30 g d'acide polyphosphorique (obtenu par 6 h. de chauffe à 240°, en capsule

¹⁾ *Th. Posternak & H. Pollaczek*, loc. cit.

²⁾ *A. Desjobert*, Thèse, Faculté des Sciences de Paris, 1951.

³⁾ *P. Karrer & H. Salomon*, *Helv.* **9**, 3 (1925).

⁴⁾ Loc. cit.

de platine, d'acide orthophosphorique à 85%). Le mélange s'échauffe fortement. Après cessation du dégagement de chaleur, on maintient la masse encore 2 h. au bain-marie bouillant. Après refroidissement, on reprend avec 50 cm³ d'eau et alcalinise la solution à la phénolphtaléine, d'abord par addition de CO₃Ba, puis au moyen d'eau de baryte saturée froide. Le phosphate et les polyphosphates de Ba sont éliminés par filtration et le précipité est lavé à l'eau de baryte diluée. Les filtrats réunis sont traités par un courant de CO₂ jusqu'à décoloration, puis filtrés à nouveau et neutralisés au rouge de méthyle au moyen de SO₄H₂ 2-n. Ce pH correspond à la formation de l'acide colamine-phosphorique libre et à la précipitation intégrale de l'ion Ba⁺⁺. La solution filtrée est évaporée dans le vide à la température ordinaire. Le résidu vitreux est trituré avec de l'alcool, puis séché de nouveau dans le vide. Le résidu cristallise lentement; une fois qu'on a obtenu des cristaux, un amorçage facilite beaucoup cette transformation. Obtenu en moyenne 3,8 g d'acide amino-3-propyl-1-phosphorique (25% de la th.); cristaux incolores, F. 176°.

Pour la détermination du p. éq., une prise de l'acide est neutralisée, (a) à la soude caustique en présence de phénolphtaléine, ce qui nécessite 1 éq. de base (H₃⁺N—C₃H₆—O—PO₃H⁻ → H₃⁺N—C₃H₆—O—PO₃Na⁻); cette solution est additionnée de formol neutralisé (blocage de la fonction amino) et reneutralisée (b) à la phénolphtaléine, ce qui porte la consommation de base à 2 éq. (H₃⁺N—C₃H₆—O—PO₃H⁻ → CH₂=N—C₃H₆—O—PO₃Na₂).

C ₃ H ₁₀ O ₄ NP, H ₂ O	Calculé N 8,09%	p. éq. (a) 173,2	(b) 86,6
(173,2)	Trouvé N 8,39; 8,04%	p. éq. (a) 166,; 166	(b) 91,3; 87,9

Les hydrolyses ont été exécutées en solutions 0,1-m.; 0,005 moles d'acide amino-alcoyl-phosphorique sont dissous resp. dans 50 cm³ d'eau, de ClH n., de NaOH n. et de NaOH 0,2-n. Le pH de ces solutions ne varie pratiquement pas au cours de l'hydrolyse. L'acide phosphorique libéré a été titré selon *Brunisholz*¹⁾ sur des prises de 1 cm³, portées à 10 cm³ par addition d'eau, neutralisées d'abord au vert de bromocrésol, puis additionnées d'un excès de NO₃Ag n. et neutralisées à nouveau en présence de 10 gouttes de rouge de chlorophénol. Pour les essais en milieu alcalin, les prises étaient acidulées par ClH n. au vert de bromocrésol, ramenées à neutralité par NaOH 0,1 n., etc.

SUMMARY.

Two mono-aminoalkyl-phosphoric acids (aminoethylphosphoric acid and 3-amino-1-propyl-phosphoric acid) are shown to be hydrolyzables in alkaline medium.

Nous remercions vivement le *Fonds pour l'encouragement des recherches scientifiques* de la Confédération de l'aide qu'il nous a accordée.

Nos remerciements vont également à la Maison *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, à Bâle, qui a bien voulu mettre à notre disposition une certaine quantité d'alcool aminopropylque.

Laboratoire de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université, Genève.

¹⁾ *G. Brunisholz, Helv. 30, 2028 (1947).*