

en utilisant chaque fois la solution saturée de l'opération précédente, on obtient finalement le dérivé tosylé pur avec un rendement qui n'a jamais dépassé la moitié du poids du produit brut.

Les vérifications analytiques ont été effectuées comme décrit plus haut.

SUMMARY.

Some aminoalkylphosphoric acids have been prepared by phosphorylation of the corresponding amino alcohols. These acids have been acetylated, benzoylated and tosylated.

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

175. Recherches sur la formation et la transformation des esters. IX¹).

Sur la phosphorylation des hydroxy-acides par les acides polyphosphoriques

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz.

(27 VI 56)

A côté des acides aminoalcoyl-phosphoriques que nous avons obtenus avec des rendements acceptables par phosphorylation des aminoalcools à l'aide d'acides polyphosphoriques¹), nous avons voulu préparer des acides carboxyalcoyl-phosphoriques par la même méthode, à partir d'hydroxyacides. Toutefois, ici les rendements sont très faibles, voire nuls²).

Voici quelques rendements en acides carboxyalcoyl- ou carboxyaryl-phosphoriques, obtenus par nous lors du traitement des hydroxyacides correspondants, par de l'acide polyphosphorique en excès pendant 8 h à 110° et isolement des dérivés phosphorylés sous forme de sels de baryum³) (traitement au cours duquel les alcools et les aminoalcools sont phosphorylés avec des rendements pouvant atteindre 50%): acide glycolique 0%, acide lactique 8%⁴), acide β -hydroxypropionique 0,6% (très forte déshydratation en acide acrylique), acide α -amino- β -hydroxy-propionique (sérine) 0%, acide salicylique 3%.

¹) VIII: Helv. **39**, 1455 (1956).

²) D'ailleurs, la phosphorylation des hydroxyacides par POCl₃ donne également de très mauvais rendements: acide lactique 6%, *Th. Wagner-Jauregg*, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 670 (1935); acide β -chlorolactique 14,3% (déterminé sur le produit d'élimination de ClH), *E. Baer & H. O. L. Fischer*, J. biol. Chemistry **180**, 145 (1949); acide pyruvique 10%, *W. Kissling*, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 597 (1935).

³) Voir note n° 1).

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

Cette constatation pose deux problèmes que nous allons traiter successivement: celui des moyens permettant éventuellement de tourner ces difficultés et celui du mécanisme expliquant l'effet inhibiteur exercé par des fonctions carboxyle sur la réaction entre groupements hydroxyle et acide polyphosphorique.

I. *Phosphorylation des hydroxyacides par les acides polyphosphoriques.*

En supprimant la fonction carboxyle libre, on fait disparaître l'obstacle à la phosphorylation par les acides polyphosphoriques. Pour obtenir les acides carboxyalcoyl- ou carboxyaryl-phosphoriques à l'aide des acides polyphosphoriques, il suffit dès lors de remplacer la fonction carboxyle libre (ionisable) par un groupement non ionisé qui, après phosphorylation, se laisse transformer en groupe COOH. Nous avons eu recours avec le même succès aux esters, aux amides et aux nitriles des hydroxyacides. Pour obtenir les acides carboxyalcoyl- (ou carboxyaryl-) phosphoriques, on peut, soit effectuer une saponification sélective de ces fonctions auxiliaires (ce qui est souvent facile à réaliser grâce à la très grande variation de l'hydrolysabilité des groupements ester phosphorique en fonction du pH), soit – dans le cas des amides – faire agir de l'acide nitreux sur ces derniers.

Il est intéressant de noter que par ce procédé, on peut obtenir aisément des dérivés phosphorylés de la forme énolique d'acides céto-carboxyliques, p. ex. l'acide phosphoénolpyruvique⁵⁾).

1° *Acides carboxyalcoyl (ou aryl)-, carbamidoalcoyl (ou aryl)- et cyanalcoyl (ou aryl)-phosphoriques* (tableau I). Toutes les phosphorylations ont été effectuées selon la procédure générale suivante: on traite des dérivés à phosphoryler par de l'acide polyphosphorique en excès pendant quelques heures à une température de 80 à 110° (selon la stabilité du produit de départ). Après refroidissement, on reprend à l'eau, extrait éventuellement à l'éther le produit de départ non transformé, neutralise au carbonate de baryum et à la baryte comme décrit dans le précédent mémoire¹⁾, concentre dans le vide à petit volume la solution séparée du précipité bien lavé à l'eau, et ajoute 3 à 4 vol. d'alcool. Les produits obtenus se sont montrés purs à l'analyse, quoique quelquefois colorés en jaune. On les obtient alors incolores en les dissolvant dans de l'eau en présence de noir animal et en précipitant le filtrat par addition de 4 volumes d'alcool.

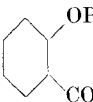
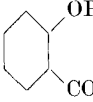
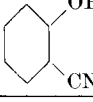
Les dosages et les déterminations des p. mol. ont été effectués selon les procédés indiqués dans ¹⁾).

Nous n'avons pas étudié systématiquement les conditions fournissant un rendement maximum; les rendements indiqués représentent donc une limite inférieure, ceci d'autant plus qu'ils se rapportent au produit retiré directement du filtrat après précipitation du phosphore minéral par la baryte. En effet, il y a parfois une adsorption assez considérable des sels barytiques des dérivés phosphorylés, qu'on peut récupérer, du moins en partie, par traitement du précipité de sels barytiques, avec de l'acide sulfurique très dilué, etc. (voir note ⁴⁾ du mémoire cité sous ¹⁾).

⁵⁾ Dans le mémoire ⁴⁾, la phosphorylation de l'acide pyruvique par action directe d'acides polyphosphoriques a été décrite sous toute réserve; ce résultat n'a pas été reproductible.

⁶⁾ Ce procédé de phosphorylation d'hydroxyacides a fait l'objet de la demande de brevet suisse n° 33058.

Tableau I.

Hydroxy-ester, amide ou nitrile	Ac.-poly-phosph.	Durée et temp. de réaction	Produit obtenu (poids, rendement)	Ba % calc. trouvé	P % calc. trouvé	N % calc. trouvé	P. mol. calc. trouvé	
glycolate d'éthyle 7 g	40 g (n = 2,7)	5 h 100°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	4,5 g 20%	40,7 40,4	9,19 9,14	337,4 341	
lactate d'éthyle 9 g	40 g (n = 2,7)	5 h 100°	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHOPO}_3\text{Ba}, 2 \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	7,7 g 27%	37,2 36,9	8,39 8,42	369,4 365	
sérinate de méthyle 2 g	10 g (n = 2)	5 h 100°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{HBa}_{0,5} \\ \\ \text{CHNH}_2 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	0,7 g 15%	25,7 25,2	11,6 12,0	266,6 264	
salicylate de méthyle 5 g	18 g (n = 2)	5 h 115°		5,0 g 40%	35,7 35,2	8,05 7,96	385 388	
pyruvate de méthyle 10 g	25 g (n = 3)	8 h 90°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2^*) \\ \\ \text{COPO}_3\text{Ba}, \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	15,5 g 47%	40,9 40,9	9,25 9,32	335,4 333	
glycolamide 3,5 g	15 g (n = 3)	6 h 100°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{CONH}_2 \end{array}$	3,5 g 25%	44,5 43,9	10,06 9,90	308,4 309	
salicylamide 10 g (7,1 g récupérés)	25 g (n = 2)	6 h 105°		2 g 27%**)	37,1 36,8	8,38 8,21	370,4 372	
glycolonitrile 3 g	20 g (n = 2)	20 h 55°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, 3 \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	3 g 18%	42,0 42,2	9,50 9,41	4,29 4,30	326,4 325
β-hydroxy-propionitrile 10 g	40 g (n = 2,7)	4 h 100°	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}, 3 \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CN} \end{array}$	12 g 25%	40,3 40,0	9,11 9,08	4,11 4,12	340,4 341
salicylonitrile 5,2 g (3,0 g récupérés)	15 g (n = 3)	7 h 100°		1,5 g 20%**)	33,8 33,6	7,63 7,64	3,59 3,47***)	406,4 408

*) Ce sel est complètement déphosphorylé à 100° en milieu ClH n. en 1 h (temps de demi-hydrolyse de l'ordre de 10 min, très voisin de celui de l'acide phospho-énolpyruvique); dans la liqueur d'hydrolyse, la dinitrophényl-hydrazine provoque immédiatement la précipitation de la pyruvo-dinitrophényl-hydrazone F. 213° (F. du mélange avec une hydrazone authentique sans dépression).

**) Rendement rapporté à la quantité de produit de départ non récupéré.

***) N déterminé par titrage au formol du NH₃ formé après hydrolyse alcaline (NaOH n.) en ampoule scellée.

Dans la phosphorylation des hydroxynitriles, il faut éviter des températures supérieures à celles indiquées, ceci surtout pour les nitriles aliphatiques qui, autrement, sont polymérisés très largement.

2° *Acides carboxyalcoyl(carboxyaryl)-phosphoriques.* a) *Par hydrolyse sélective de fonctions carbalcozy, carbamido ou nitrile* (tableau II), réalisée par ébullition de solutions généralement 0,1-m. en dérivé phosphorylé, en milieu acide ou en milieu alcalin.

Tableau II.

Produit de départ: sel de Ba de	Milieu d'hydrolyse, durée	Produit obtenu	Rdt %	Ba % calc. trouvé	P % calc. trouvé
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	NaOH n. 1 h 30	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba} \\ \\ \text{COOBa}_{0,5} \end{array}$	95%	57,4 56,8	8,64 8,54
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CONH}_2 \end{array}$	Ba(OH) ₂ n. 1 h 30	id.	20%*)	57,4 57,0	8,64 8,55
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CN} \end{array}$	SO ₄ H ₂ n. 1 h	id. **)	50%	57,4 58,9	8,64 8,61
id.	NaOH n. 1 h 30	id.	80%	57,4 57,0	8,64 8,61
$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH-COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	NaOH n. 1 h 30	$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{Ba}, 2 \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH-COOBa}_{0,5} \end{array}$	90%	50,4 50,0	7,58 7,50
$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN} \end{array}$	SO ₄ H ₂ n. 1 h 30	$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{Ba} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOBa}_{0,5} \end{array}$	70%	55,2 55,0	8,31 8,36
$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2=\text{C-COOCH}_3 \end{array}$	NaOH n. 1 h 30	$\begin{array}{c} \text{OPO}_3\text{Ba}^{***}) \\ \\ \text{CH}_2=\text{C-COOBa}_{0,5}, 3 \text{ aq.} \end{array}$	56%	48,5 48,0	7,29 7,29
<p>*) Voir note 7.</p> <p>**) Avant la neutralisation à la baryte, diluer la solution du produit de phosphorylation à 100 ml/g de sel mis en œuvre, le sel de Ba formé étant assez peu soluble.</p> <p>***) Identifié également par le temps de ½ hydrolyse en milieu chlorhydrique n. à 100° (10 min) et par l'obtention, à partir du produit d'hydrolyse, de la pyruvo-dinitrophénylhydrazone.</p>					

Si l'opération se fait en milieu acide, on utilise l'acide sulfurique qu'on élimine ensuite par neutralisation à la baryte au pH 8,5 (virage de la phénolphtaléine). La liqueur débarrassée du précipité est concentrée sous vide, la séparation du sel de Ba (qui commence généralement déjà pendant la concentration) est achevée par addition d'alcool. L'hydrolyse acide peut aussi être effectuée directement sur le produit brut de phosphorylation; il suffit de porter à l'ébullition à reflux la solution de ce dernier dans une quantité d'eau telle que le milieu soit à peu près m. en acide phosphorique.

Si l'on procède en milieu alcalin, il y a en général avantage à éliminer d'abord le Ba^{++} (qui active parfois l'hydrolyse alcaline des fonctions ester phosphorique)⁷⁾ par SO_4H_2 ; on amène ensuite la liqueur à l'alcalinité voulue par addition de NaOH. Après hydrolyse, on ajoute du chlorure de baryum en quantité stœchiométrique (1,5 mol. par mol. d'acide phosphorylé) et précipite si nécessaire, par addition d'alcool.

Dans les deux cas, les sels de Ba sont généralement d'emblée purs; au besoin, on les reprend dans de l'eau à la température ordinaire, filtre et reprécipite par addition de 3 à 4 volumes d'alcool.

b) *Par action de NO_2H sur une fonction amide.* Cette opération n'a été appliquée qu'au dérivé phosphorylé du salicylamide. 0,5 g d'o-carbamidophénylphosphate de baryum sont dissous dans 8 cm³ d'acide sulfurique n. Sans éliminer le sulfate de baryum, on introduit dans la solution maintenue entre 0 et 5° successivement 3 fois 0,5 g de nitrile de baryum. Après repos au froid durant la nuit, on neutralise par la baryte à la phénolphtaléine, filtre et précipite le salicylophosphate sesquibarytique par addition de 4 volumes d'alcool. Rendement 0,42 g (68%).

$C_7H_4O_6PBa_{1,5} \cdot 2H_2O$ (457) Calculé P 6,79 Ba 45,1% Trouvé P 6,79 Ba 44,3%

II. *Sur le mécanisme de l'inhibition de la phosphorylation des hydroxyacides par l'acide polyphosphorique.*

Lorsqu'on compare les rendements obtenus dans la phosphorylation, par les acides polyphosphoriques, respectivement des alcools et des aminoalcools, on constate que les rendements sont généralement un peu plus élevés avec ces derniers. On pourrait donc penser à un effet électrostatique, jouant en faveur du rapprochement entre molécule d' aminoalcool et celle de l'agent phosphorylant, et jouant en défaveur de ce même rapprochement dans le cas d'un hydroxyacide avec sa fonction carboxyle ionisée en tous cas au moins partiellement. Mais deux observations contredisent cette conception: 1° même lorsque la fonction carboxyle et la fonction hydroxyle sont portées par deux molécules différentes, il y a inhibition de la phosphorylation; 2° la fonction sulfonique n'entrave pas la phosphorylation.

Ad 1°: Un mélange équimoléculaire d'acide acétique et de méthanol, chauffé avec de l'acide polyphosphorique en excès pendant 6 h à 100°, n'a fourni que 3% d'acide méthylphosphorique; par contre, la presque totalité de l'acide acétique a été transformée en acétate de méthyle.

Ad 2°: Un mélange équimoléculaire d'acide méthanesulfonique et de méthanol, traité par de l'acide polyphosphorique dans les mêmes conditions, a fourni 37% d'acide méthylphosphorique (rendement normal), et il n'y a eu aucune estérification entre méthanol et acide sulfonique.

D'autre part, l'acide iséthionique, $HO-CH_2-CH_2-SO_3H$, traité de la même manière avec du méthanol et de l'acide polyphosphorique, a fourni avec un rendement de 50% l'acide (sulfonique-2-éthyl-1)-phosphorique, isolé sous forme de son sel sesquibarytique selon le procédé général décrit sous I, 1.

$C_2H_4O_7SPBa_{1,5} \cdot 2H_2O$ Calculé P 6,97 Ba 46,3% p. mol. 445
 Trouvé „ 6,93 „ 46,5% „ 438

⁷⁾ L'effet catalyseur de l'hydrolyse alcaline d'une fonction ester phosphorique exercé par l'ion Ba^{++} ressort notamment du résultat de l'hydrolyse barytique du phosphoglycolamide, dont le rendement en dérivé phosphorylé n'est que de 20%, comparé à l'hydrolyse par NaOH n. du nitrile correspondant (hydrolyse qui passe par le stade d'amide) et dont le rendement est de 80% (tableau IV).

La différence entre fonctions sulfonique et carboxyle, déterminante ici, nous semble devoir être cherchée dans le caractère respectivement saturé et à octet complet du S, et non saturé coordinativement et à lacune électronique du C, de ces deux fonctions. Grâce à ce caractère, le carboxyle peut, avec un proton, donner lieu dans le milieu non aqueux à un ion carbenium I dont le carbone, avec sa place de coordination vacante et sa lacune électronique, peut additionner un anion ce qui conduira à la formation facile, dans le milieu déshydratant, d'une fonction anhydride (avec l'acide acétique soit l'anhydride acétique, soit l'acide acétylphosphorique), anhydride qui réagira avec l'alcool pour donner un ester carboxylique, qu'il s'agisse de l'anhydride carboxylique ou de l'anhydride mixte. L'acide sulfonique par contre ne pourra donner naissance par addition d'un proton qu'à un ion complexe du type II qui ne constitue aucunement un terme intermédiaire favorisant la formation d'un groupement anhydride.



L'acide phosphorique lui-même, à P saturé coordinativement et à octet complet, ne gêne effectivement pas la phosphorylation, il la ralentit seulement par un effet de dilution. L'acide borique par contre, à B à lacune électronique et non saturé coordinativement comme le C de la fonction carboxyle, inhibe à son tour la phosphorylation: un mélange équimoléculaire de B(OH)₃ et de CH₃OH, traité de la manière décrite plus haut avec de l'acide polyphosphorique, ne fournit que 7% d'acide méthylphosphorique. (La formation facile de groupements borophosphoriques et leur alcoolyse en ester borique et acide phosphorique libre a déjà été constatée par *Cherbuliez* et coll.⁸⁾)

La formation du groupement anhydride d'acide au cours de la réaction d'un acide carboxylique avec de l'acide polyphosphorique nous semble être rendue probable, tout particulièrement par les essais suivants.

Un mélange équimoléculaire d'acide acétique (resp. d'acide benzoïque) et de phénol est chauffé avec un excès d'acide polyphosphorique 18 h à 60° (à température plus élevée, il y a résinification très marquée du phénol). Le produit de réaction repris par de l'eau, extrait par l'éther et soumis au traitement général décrit plus haut, a fourni seulement 3% (5%) d'acide phénylphosphorique; l'extrait étheré, débarrassé de l'acide acétique et du phénol par lavage avec de la soude caustique diluée et séché, a fourni par distillation de l'acétate de phényle avec un rendement de 60% (resp. du benzoate de phényle, rdt. 68%). — L'estérification directe du phénol est une réaction très lente.

Dans le traitement d'un hydroxyacide donnant facilement naissance à des dérivés résultant d'une estérification intermoléculaire,

⁸⁾ *E. Cherbuliez, J. P. Leber & A. M. Ulrich, Helv. 36, 910 (1953).*

p. ex. l'acide glycolique, on constate effectivement la formation de ces esters intermoléculaires sous l'influence de l'acide polyphosphorique.

Des quantités équimoléculaires d'acide glycolique et d'acide pyrophosphorique sont chauffées 5 h à 110°. Les titrages de l'acidité à la phénolphtaléine d'une prise montrent une diminution de cette acidité. La formation d'acide phosphoglycolique ne modifie pas l'acidité titrable à cet indicateur. Cette diminution ne peut donc résulter que de la formation d'acides polyglycoliques. La présence de ces derniers est confirmée par une saponification par ébullition de 15 min d'une prise, neutralisée d'abord à la phénolphtaléine, avec un excès connu de NaOH 0,5-n. et titrage en recul à la phénolphtaléine. Dans ces conditions, l'acide phosphoglycolique n'est absolument pas attaqué. La diminution d'acidité au premier titrage montre une disparition de 90% des fonctions carboxyle glycoliques, qui sont retrouvées par hydrolyse (deuxième titrage). Le phosphore non précipité par Ba⁺⁺ en milieu neutre à la phénolphtaléine, déterminé après désagrégation acide, montre qu'il ne s'est formé que 0,4% d'acide phosphoglycolique.

On comprend ainsi que l'acide polyphosphorique exerce tantôt une action phosphorylante et tantôt une action favorisant l'estérification. Cette dernière est déjà connue; *Erlanger & Hall*⁹⁾ p.ex. décrivent la préparation d'esters benzyliques d'aminoacides à l'aide d'acides polyphosphoriques «comme agents déshydratants».

Nous adressons nos vifs remerciements ici encore à MM. A. Lachavanne, H. Probst et E. Sandrin pour l'aide efficace qu'ils nous ont apportée en préparant toute une série de produits.

SUMMARY.

The phosphorylation of hydroxy groups by polyphosphoric acids is shown to be inhibited by carboxyl functions, but the phosphorylation of hydroxy acids can be realized by using their esters, amides or nitriles; the phosphorylated derivatives obtained yield the phosphohydroxy acids either by selective hydrolysis or – for the amides – by reaction with nitrous acid.

The inhibition is shown to be related to the unsaturated coordinative state of the C of the carboxyl function; offered equally by boric acid, the inhibition is not presented by sulfonic acids. The mechanism of the inhibition is discussed.

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

⁹⁾ B. F. Erlanger & R. M. Hall, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5782 (1954).