

$t_{1/2}$ de la fonction phosphorylée des nitriles aromatiques n'a donc qu'une valeur très approximative.

Malgré l'imprécision de certains de nos chiffres, on constate que la fonction nitrile a un effet activateur, en milieu alcalin, beaucoup plus prononcé (30 à 60 fois) que celui des fonctions $-\text{COOH}$ ou $-\text{COOR}$, à peu près équivalentes entre elles; toutes ces fonctions carboxyliques et dérivées (y compris la fonction amide) ont un effet activateur marqué sur l'hydrolyse alcaline d'une fonction monoester phosphorique, seulement lorsque cette fonction ester phosphorique est placée sur le carbone β par rapport à elles.

SUMMARY.

The synthesis and rate of hydrolysis of some new phosphoric esters containing one other function ($-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NRR}'$) are described.

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

128. Recherches sur la formation et la transformation des esters XIII¹⁾.

Sur la réaction des aminoalcools avec l'acide polyphosphorique: phosphorylation et/ou cyclisation

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz.

(28 IV 58)

La phosphorylation des aminoalcools a été souvent étudiée, notamment à cause de l'intérêt biochimique et pharmacologique d'un certain nombre d'acides aminoalcoylphosphoriques (acide cholinephosphorique, acide colaminephosphorique, etc.). La phosphorylation par l'oxychlorure de phosphore ne conduit au résultat qu'au prix d'opérations longues et multiples, ce qui se traduit par des rendements médiocres (environ 20% en acide monoaminoalcoylphosphorique) obtenus avec une dépense considérable de temps. (Exemple: acide colaminephosphorique obtenu avec un mauvais rendement au bout de quelques semaines²⁾). La méthode décrite qui semble donner les résultats les plus satisfaisants (rendements de 15 à 50%) utilise comme agent de phosphorylation les acides pyrophosphorique ou polyphosphoriques³⁾⁴⁾ (ou, ce qui

¹⁾ XII: Helv. **41**, 1163 (1958).

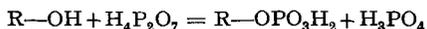
²⁾ E. L. Outhouse, Biochem. J. **30**, 197 (1936); R. H. A. Plimmer & Wm. Burch, Biochem. J. **31**, 398 (1937).

³⁾ E. Cherbuliez & H. Weniger, Helv. **29**, 2006 (1946); E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. **39**, 1455 (1956).

⁴⁾ P. Chabrier & A. Desjobert, Brevet allemand 845801 (28. 5. 1950).

revient au même, un mélange d'acide phosphorique et de pentoxyde de phosphore). Cette façon de procéder qui met en œuvre, d'une manière générale, un grand excès d'acide polyphosphorique (par exemple dans le cas de l'acide pyrophosphorique, 1,5 à 2,0 mol. d'acide ou même davantage⁴) par groupe –OH à phosphoryler) à des températures voisines de 100°, donne lieu à des pertes considérables. Celles-ci sont probablement dues en grande partie à des phénomènes d'adsorption qui se manifestent lorsqu'on élimine l'excès d'agent phosphorylant et l'acide o-phosphorique formé en cours de réaction, sous forme de leurs sels alcalino-terreux insolubles, tandis que les sels des acides monoaminoalcoylphosphoriques sont solubles³); de plus ce précipité étant important (5 à 8 molécules de phosphate minéral précipité pour 1 molécule de phosphate organique dissous), il est nécessaire d'utiliser un volume considérable d'eau, et ainsi les opérations de filtration puis d'évaporation de la liqueur filtrée sont longues tout en impliquant, de ce fait même, parfois un danger d'hydrolyse; l'action des acides polyphosphoriques et phosphorique provoque en outre des réactions secondaires (guère mentionnées dans la littérature), telles que des condensations inter- ou intramoléculaires, qui dans le cas des dérivés phénylés à l'azote peuvent devenir prépondérantes.

Dans la méthode que nous avons mis au point, ces inconvénients sont très atténués par le fait que nous évitons l'emploi d'un grand excès d'agent phosphorylant en utilisant 0,5 (à 0,55–0,60) moles d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante, par le nombre d'atomes de phosphore, d'acide polyphosphorique) par groupe –OH à phosphoryler (soit $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{4}$ des quantités habituelles). Par ailleurs, nous nous plaçons dans des conditions de température et de pression telles que l'acide phosphorique libéré en cours de phosphorylation suivant l'équation:



se retransforme en acide pyro- ou polyphosphorique qui phosphoryle à nouveau, et ainsi de suite jusqu'à phosphorylation totale des groupes –OH. Ces conditions sont les suivantes: température de 140 à 250° suivant la stabilité de l'aminoalcool utilisé; pression de 3 à 50 Torr⁵). De cette façon, il ne subsiste à la fin de la réaction que relativement peu de phosphore inorganique, par conséquent le précipité de phosphate et polyphosphates alcalino-terreux est peu important, ce qui simplifie les opérations de filtration et de concentration; les pertes par adsorption deviennent minimales, celles par condensation diminuent en général et le rendement, considérablement augmenté, atteint 50 à 100%.

Pourtant même dans ces conditions, certains aminoalcools, sous l'influence de l'agent phosphorylant, fournissent des produits de condensation et de cyclisation; dans ces derniers composés (avec les alcools α -aminés il s'agit de dérivés de la pipérazine ou de la morpholine) peuvent subsister des groupes –OH qui seront alors phosphorylés (et ceci avec de bons rendements). Si par contre, la

⁵) Ce procédé de phosphorylation et/ou de condensation des aminoalcools a fait l'objet d'une demande de brevet suisse.

condensation conduit à un dérivé non hydroxylé, elle se fait généralement en faible proportion (rendements en produits phosphorylés de 50 à 70%). Font exception les cas de la *N*-phénylcolamine et de la *N*-méthyl-diéthanolamine où c'est la cyclisation qui se fait intégralement ou presque.

Nous distinguerons donc 3 cas:

A) Phosphorylation directe de l'aminoalcool sans formation importante de produits de condensation; c'est le cas le plus général. Les rendements pourront donc varier de 50 à 100%.

B) Condensation de l'aminoalcool en un dérivé à $-OH$ encore libres, qui sont alors phosphorylés. Les rendements sont excellents. La littérature ne donne pas d'exemples de cyclisation et de phosphorylation simultanées. Ici cette méthode offre deux avantages: on arrive au produit cyclique phosphorylé en une seule opération, et le rendement en ce dernier à partir d'une molécule d'aminoalcool est aussi élevé qu'il l'est à partir de la quantité correspondante du dérivé cyclique à fonctions $-OH$ libres. Nous en donnerons plus loin des exemples.

C) Cyclisation de l'aminoalcool en un dérivé exempt de fonctions $-OH$, avec formation négligeable ou modérée d'acides monoalcoylphosphoriques qui constituent alors des produits secondaires. Le rendement en produit cyclique est excellent (presque quantitatif), toutefois ces cas sont rares (phénylcolamine).

Les acides aminés phosphorylés obtenus sont intéressants non seulement en tant que monoesters phosphoriques mais encore par le fait que leurs sels alcalino-terreux sont facilement solubles dans l'eau et présentent à la fois un pouvoir tampon dans plusieurs domaines de pH (surtout les acides aminés polyphosphorylés) et un certain pouvoir détersif.

A) *Phosphorylation sans condensation.* — Les acides aminoalcoylphosphoriques obtenus figurent dans le tableau I. Les aminoalcools utilisés ont été obtenus dans le commerce sauf l'amino-2-propanol-1 que nous avons préparé selon *Karrer*⁶⁾.

On introduit dans un ballon 0,10 à 0,11 moles d'acide pyrophosphorique (0,20 à 0,22 moles lorsque l'aminoalcool contient 2 groupes $-OH$ phosphorylables par molécule) ou la quantité correspondante par le nombre d'atomes de phosphore d'acide polyphosphorique, préparé par chauffage de l'acide phosphorique commercial ou bien par dissolution dans ce dernier de la quantité nécessaire de pentoxyde de phosphore. On ajoute lentement et sous bonne agitation, 0,20 moles d'aminoalcool (soit 0,50 moles d'acide pyrophosphorique par groupe $-OH$ à phosphoryler); la masse s'échauffe fortement (chaleur de neutralisation) et il est nécessaire de refroidir pendant toute la durée d'addition. Dès que le dégagement de chaleur cesse, on plonge le ballon dans un bain dont on élève graduellement la température de manière que le contenu du ballon soit porté à une température variant de 150 à 200° suivant l'aminoalcool utilisé; simultanément on fait dans le ballon un vide de 3 à 20 Torr (le vide de la trompe à eau est suffisant dans la majorité des cas). On maintient à cette température et sous ce vide pendant 10 à 60 h. On reprend la masse réactionnelle par de l'eau et isole l'ester phosphorique par les procédés habituels. Par exemple, on neutralise cette solution au moyen du carbonate d'un métal alcalino-terreux

⁶⁾ Helv. 4, 98 (1921).

Tableau I.
Acides monoaminoalcoylphosphoriques obtenus par action d'acide polyphosphorique (1,1 atome de phosphore par fonction -OH) sous vide (10 à 20 Torr)

Acide préparé	Alcool phosphorylé	Chauffage		Produit isolé	Rdt %	P. M.		P %	
		Temp. °C	durée h			calc.	trouvé	calc.	trouvé
colaminephosphorique	colamine	180	20	acide F. 237°	72	141	141	22,0	21,9
N-méthylcolaminephos.	N-méthylcolamine	180	20	acide F. 194	55	155	155,4	20,0	20,0
N-diméthylcolaminephos.	N-diméthylcolamine	180	20	acide*) F. 78-81	80	169	169,4	18,3	18,2
N-éthylcolaminephos.	N-éthylcolamine	180	20	acide F. 214	55	169	168,1	18,3	18,2
N-diéthylcolaminephos.	N-diéthylcolamine	180	20	acide*) F. 118-12	85	197	199	15,7	15,8
N-aminoéthylcolaminephos.	N-aminoéthylcolamine	170	20	sel monocalcique	45	203	207	15,3	14,8
amino-3-propyl-1-phosph.	amino-3-propanol-1	180	20	acide F. 179 1 H ₂ O	58	173	174	17,9	17,8
amino-2-propyl-1-phosph.	amino-2-propanol-1	180	20	sel dibarytique	50	290,3	296	10,7	10,5
amino-1-propyl-2-phosph.	amino-1-propanol-2 (isopropanolamine)	170	40	acide F. 230-231	60	155	155,3	20,0	20,0
imino-1,1'-dipropyl- diphosphorique-2,2'	diisopropanolamine	170	50	sel tétracalcique	85	369	358	16,8	16,3
amino-4-butyl-1-phosph.	amino-4-butanol-1	180	20	acide F. 225	60	169	170	18,3	18,3
amino-2-butyl-1-phosph.	amino-2-butanol-1	180	20	acide F. 237	65	169	171	18,3	18,2
amino-2-méthyl-2-propyl- phosphorique	amino-2-méthyl-2-propa- nol (isobutanolamine)	180	40	acide F. 244	60	169	170	18,3	18,3
amino-5-pentyl-1-phosph.	amino-5-pentanol-1	180	20	acide F. 240 1 H ₂ O	50	201	200	15,4	15,2
amino-6-hexyl-1-phosph.	amino-6-hexanol-1	180	20	acide F. 247	45	197	196	15,7	15,5
morpholino-N-éthylphosph.	morpholino-N-éthanol-2	180	20	sel monocalcique	60	230	226	13,4	13,0

*) Difficile à cristalliser.

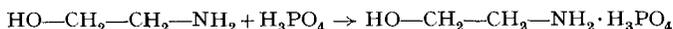
d'abord et à l'hydroxyde correspondant ensuite jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine au minimum (on peut faire cette neutralisation aussi directement avec l'hydroxyde d'un métal alcalino-terreux), ce qui a pour effet de précipiter sous forme des sels correspondants les acides phosphorique et polyphosphoriques présents, alors que le sel de l'ester reste en solution. Après filtration ou centrifugation du précipité (qui est de faible quantité), on le lave par de l'eau et concentre sous vide les liqueurs aqueuses réunies (1,5 à 2 l avant concentration). On isole alors l'ester phosphorique soit sous forme de sel alcalino-terreux (on ajoute à la solution concentrée précédente 1 à 4 volumes d'alcool ou bien on évapore à sec cette solution sous vide), ou bien sous forme d'acide libre en ajoutant la quantité nécessaire d'acide sulfurique dilué pour éliminer les ions alcalino-terreux (après élimination par centrifugation du sulfate du métal alcalino-terreux, on concentre le liquide obtenu et précipite l'acide aminoalcoylphosphorique par addition de 4 volumes d'alcool ou bien évapore cette solution à sec sous vide). Quelques acides monoaminoalcoylphosphoriques obtenus sont très hygroscopiques; on les sèche sous vide. Les rendements sont de l'ordre de 50 à 90%

Comme nous n'avons pas étudié systématiquement les conditions de phosphorylation dans chaque cas, les rendements indiqués dans le tableau I constituent un minimum.

Analyses: a) Détermination du poids moléculaire par titrage alcalimétrique⁷⁾. - b) Dosage du phosphore⁷⁾. - c) Dosage du baryum⁷⁾. - d) Dosage du calcium: au complexe III en présence de phthaléino-complexone comme indicateur.

Remarque: Quant l'acide colaminephosphorique, V. Ferrari & G. Ferrari⁸⁾ affirment l'avoir obtenu par les réactions suivantes:

1° Salification de la colamine par l'acide phosphorique



2° Estérification: élimination d'une mol. d'eau à 185° et sous 8 Torr:



mais à partir de 12,2 kg de colamine et de 19,6 kg d'acide phosphorique, ils obtiennent 31 kg d'un produit⁹⁾ qui ne saurait être de l'acide colaminephosphorique parce que cela représenterait un rendement de 110%; il doit s'agir essentiellement du dihydrogénéphosphate de colamine. Effectivement, cette méthode ne nous a donné qu'un rendement minime en acide colaminephosphorique (de 4 à 10%). De plus, ces auteurs⁸⁾ constatent que leur «acide colaminephosphorique» ne se laisse pas acétyler et expliquent cet échec par le fait que c'est un sel interne, alors que nous avons pu réaliser facilement cette acétylation en milieu pyridique¹⁰⁾.

L'acide imino-1,1'-dipropyl-diphosphorique-2,2' présente un pouvoir tampon entre les pH de 1,5 à 3, 5 à 7 et 9 à 11 environ, comme le montre la courbe de neutralisation de cet acide (fig. p. 1174).

B) *Phosphorylation avec condensation en dérivés hydroxylés* (voir tableau II). Nous distinguerons ici 2 cas suivant que la condensation conduit à des dérivés de la morpholine (rendements très bons) ou de la pipérazine (rendements moins bons), contenant tous encore des groupes -OH phosphorylables.

⁷⁾ E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. **39**, 1457 (1956).

⁸⁾ V. Ferrari & G. Ferrari, Arch. sci. biol. (Italie) **37**, 1 (1953).

⁹⁾ V. Ferrari, Brevet italien 480 566 (7. 5. 1953).

¹⁰⁾ E. Cherbuliez & J. Rabinowitz, Helv. **39**, 1457 (1956).

Tableau II.

Produits de phosphorylation cyclisante (obtenus comme sels monocalciques) par action d'acide polyphosphorique sous vide (10 à 20 Torr)

Produit obtenu : sel monocalcique de	Amino-alcool mis en œuvre	Chauffage		Rdt %	P. M.		P %.		Ca %	
		Temp. °C	durée h		calc.	trouvé	calc.	trouvé	calc.	trouvé
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{OPO}_3\text{H}_2 \end{array} $	tri-isopropylamine	170	60	272	274	11,4	11,3	7,4	7,5	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} $	triéthanolamine	180	50	230	225	13,4	13,1	8,7	8,8	
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{O}_3\text{PO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2 \end{array} $	diéthanolamine	180	70	372	382	16,7	16,2	10,8	10,3	
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{C} \\ \quad \\ \text{HN} \quad \text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{HN} \quad \text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_2\text{O}_3\text{PO}-\text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	amino-2-méthyl-2-propanediol-1,3	180	50	372	373	16,7	16,6	10,8	11,0	

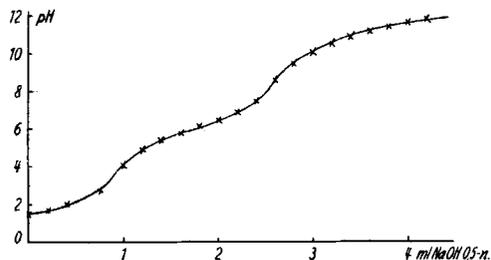
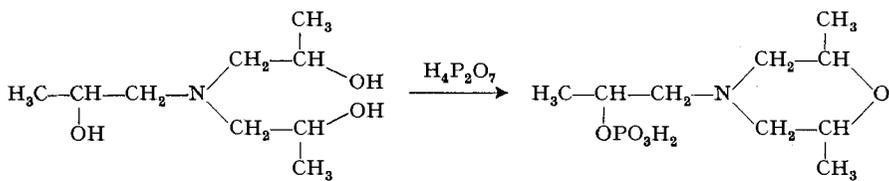


Fig.

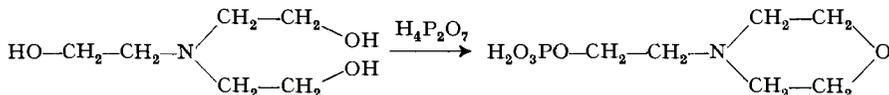
Titration potentiométrique de 1,825 mmoles d'acide dans ml d'eau imino-1, 1'-dipropyl-diphosphorique-2, 2'.

a) *Préparation de dérivés phosphorylés contenant le noyau de la morpholine* (condensation intramoléculaire): On fait réagir 0,1 mole de tri-isopropanolamine avec 0,07 à 0,1 moles d'acide pyrophosphorique (ou polyphosphorique) de la façon décrite sous A. La réaction qui a lieu est la suivante (même si on utilise 0,5 moles d'acide pyrophosphorique par groupe -OH):



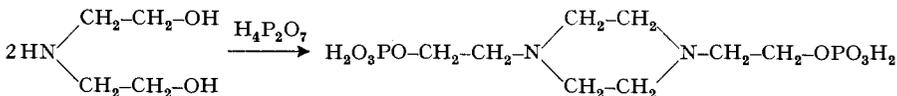
On isole l'acide (diméthyl-2',6'-morpholino-4')-1-propyl-2-phosphorique soit sous forme de sel soit sous forme d'acide libre, comme décrit précédemment. Rendement: 80% environ.

En procédant de la même façon avec d'autres trialcanolamines, on observe la même réaction; par exemple avec la triéthanolamine, on obtient l'acide (morpholino-N-éthyl)-2-phosphorique:

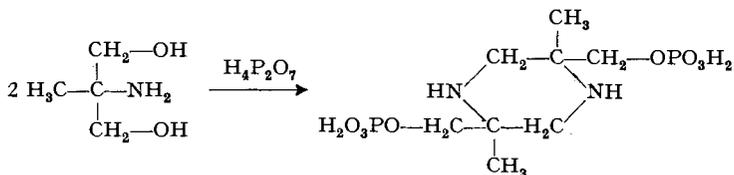


b) *Préparation de dérivés phosphorylés contenant le noyau de la pipérazine* (condensation intermoléculaire): On procède de la même façon que précédemment, la condensation se faisant ici entre 2 molécules d'aminoalcool.

En partant de la diéthanolamine, on obtient l'acide pipérazine-1,4-diéthyl-2',2''-diphosphorique avec un rendement moins bon que sous a) car il se fait également en partie la condensation intramoléculaire qui conduit à un dérivé (la morpholine) ne contenant plus de groupes -OH libres, donc à un composé qui n'est plus phosphorylable.



A partir de l'amino-2-méthyl-2-propanediol-1,3 on obtient:

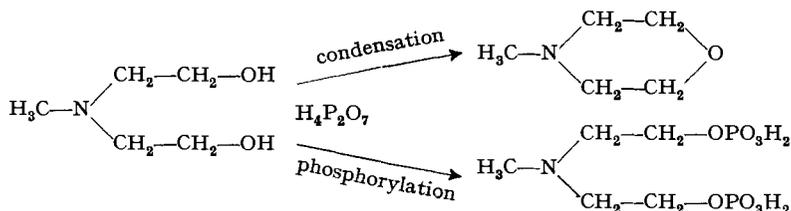


l'acide tétraméthyl-2,2,5,5-pipérazine-diphosphorique-2^{1'},5^{5'}.

C) *Condensation cyclisante en dérivés non hydroxylés.*

1° *Préparation de la diphenylpipérazine*: 0,2 moles de N-phénylcolamine sont chauffées pendant 10 à 20 h, à 180° et sous pression réduite, avec 0,1 mole d'acide pyrophosphorique. On reprend la masse réactionnelle par de l'eau. La diphenylpipérazine y est insoluble. On filtre, lave abondamment le précipité par une solution légèrement alcaline d'abord (hydrogénocarbonate) et par de l'eau ensuite et sèche. On obtient 0,1 mole environ de diphenyl-1,4-pipérazine (rendement presque quantitatif), F. 163–164°.

2° *Préparation de la N-méthylmorpholine*: 0,1 mole de N-méthyl-diéthanolamine et 0,1 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique) sont chauffées sous vide (trompe à eau) et à 170° pendant 20 h. Ici il ne peut pas se former de noyau de la pipérazine (N tertiaire) et les réactions possibles sont les suivantes:



Nous constatons que c'est la réaction de condensation qui est prédominante alors que le rendement en produit phosphorylé n'est que de 5%.

SUMMARY.

In presence of pyro- or polyphosphoric acid at high temperature and low pressure, the aminoalcohols can undergo three types of reaction: (A) Phosphorylation, (B) Simultaneous phosphorylation and condensation, (C) Condensation.

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