

Aus XIV erhält man mit einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung die Base in Form weisser Plättchen vom Smp. 129–131°. $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c = 0,85$ in Dioxan). Das Dünnschichtchromatogramm der Verbindung im System A zeigt einen KMnO_4 -positiven Fleck mit $R_f = 0,68$.

L- α -Benzoylamino-3-[di-(β -chloräthyl)-amino]-4-hydroxy-phenylpropionsäure-äthylester (XV). Eine Suspension von 50 g (0,11 Mol) XIV in 500 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit 31,6 ml (0,44 Mol) SOCl_2 in 100 ml Methylenchlorid auf 5° unter Rühren versetzt. Nach 20 Std. bei 20–22° wird die Lösung 90 Min. in einem Bad von 40° erhitzt. Der nach dem Eindampfen erhaltene ölige Rückstand liefert durch Rühren mit 500 ml Äther 46,9 g XV, das ohne Schmelzen sich bei 70–72° zersetzt. Das Dünnschichtchromatogramm der Verbindung im System B zeigt nur einen KMnO_4 -positiven Fleck mit $R_f = 0,34$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$ Ber. N 6,18 Cl 15,64% Gef. N 6,2 Cl 15,47%

L-3-[Di-(β -chloräthyl)-amino]-4-hydroxy-phenylalanin (*L*-IX). 40 g (0,088 Mol) XV werden mit 400 ml 6N Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung und Entfernung der Benzoesäure wird das Filtrat mit Natriumacetat auf pH = 4,1 eingestellt. Man extrahiert die Lösung mit 200 ml Chloroform. Der über Natriumsulfat getrocknete Extrakt wird im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 150 ml Äther versetzt und das erhaltene gelatinöse Produkt abfiltriert, mit 150 ml Aceton gewaschen und zentrifugiert. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 6,8 g eines hellgelben Produktes vom Smp. 190–192° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c = 1,33$ in 1N HCl); $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ ($c = 0,65$ in Methanol). Das Dünnschichtchromatogramm der Verbindung im System C zeigt nur einen einzigen Ninhydrin-positiven Fleck mit dem gleichen R_f -Wert wie DL-IX.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}_2$ Ber. N 8,72 Cl 22,07% Gef. N 8,8 Cl 21,79%

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Darstellung des DL- und des *L*-3-[Di-(β -chloräthyl)-amino]-4-hydroxy-phenylalanins auf zwei Wegen beschrieben. Die Verseifungsgeschwindigkeit des Halogens der β -Chloräthyl-Funktion genannter Produkte wird mit jener des DL-*para*- und des DL-*meta*-[Di-(β -chloräthyl)-amino]-phenylalanins verglichen.

Organisch-chemisches Laboratorium
des ISTITUTO SIEROTERAPICO MILANESE «S. BELFANTI»
Milano

125. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXXII¹⁾

Sur la préparation de quelques nouveaux monoesters cyanoalcoyl-phosphoriques et sur leur vitesse de scission à différents pH

par Emile Cherbuliez, H. Probst et J. Rabinowitz

(8 III 62)

Nous avons déjà montré que l'action de l'acide polyphosphorique sur les hydroxynitriles conduisait aux monoesters carbamido-alcoylphosphoriques correspondants et non aux monoesters cyano-alcoylphosphoriques²⁾. On peut par contre obtenir ces derniers en traitant les hydroxynitriles par l'oxychlorure de P²⁾.

¹⁾ XXXI^c Communication: Helv. 44, 1824 (1961).

²⁾ E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 863 (1960).

Les réactions (A), (B) et (C) sont décrites dans la littérature⁴⁾⁵⁾; nous ne les indiquerons donc que très brièvement: 93 g de chloracétone sont traités par CH_3MgBr et transformés en chloro-1-méthyl-2-propanol selon HENRY⁴⁾. La chlorhydrine obtenue est chauffée à reflux $\frac{1}{2}$ h avec KOH pulvérisé et on distille directement l'époxy-1,2-méthyl-2-propane formé. On additionne ensuite, toujours selon HENRY⁴⁾, HCl à cet époxyde et on obtient le chloro-2-méthyl-2-propanol-1 à côté d'un peu de chloro-1-méthyl-2-propanol-2. Ces deux isomères sont séparés par distillation fractionnée⁶⁾.

9,75 g de NaCN, 12,5 ml de H_2O , 29 ml de méthanol et 20 g de chloro-2-méthyl-2-propanol-1 (contenant éventuellement un peu de chloro-1-méthyl-2-propanol-2) sont chauffés une nuit à reflux. Après filtration et élimination des solvants sous vide, on fractionne le résidu sous vide. On obtient ainsi 8 g de produit brut qui, par redistillation, donne 5 g de cyano-2-méthyl-2-propanol-1; Eb. 86–87°/18 Torr (28%).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{ON}$ (99) Calculé N 14,1% Trouvé N 13,4%

Ce produit peut contenir un peu de cyano-1-méthyl-2-propanol-2, mais cela n'est pas gênant pour la suite des opérations car les alcools tertiaires ne se laissent pas – ou presque pas – phosphoryler (sauf dans quelques cas exceptionnels, lorsqu'il y a sur le C porteur du groupement –OH, un groupement –CN ou dérivé⁶⁾).

3) *Fluoro-4-hydroxy-3-butyronitrile et fluoro-1-cyano-2-propanol-2*: La préparation de ces deux hydroxy-nitriles fluorés a été déjà décrite dans un précédent mémoire⁷⁾.

B) *Préparation des monoesters cyanoalcoyl-phosphoriques*. Dans un ballon à 3 cols, muni d'une ampoule à robinet, d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, et plongeant dans un bain de glace, on introduit 0,11 mole de POCl_3 , 0,1 mole de base tertiaire (pyridine ou triéthylamine) et 40 ml d'éther anhydre. Puis on ajoute petit à petit et sous bonne agitation, 0,1 mole de l'hydroxy-nitrile à phosphoryler dans 20 ml d'éther également anhydre. Après adjonction de la totalité de l'hydroxy-nitrile, on enlève le bain de glace et continue l'agitation pendant 1 h (dans le cas d'un alcool tertiaire phosphorylable, on continue l'agitation pendant une nuit). On filtre le chlorhydrate de la base tertiaire et verse le filtrat (éventuellement huile + solution étherée), sous bonne agitation, dans 500 ml d'eau glacée. On sépare la couche étherée, extrait une fois la couche aqueuse par 100 ml d'éther et neutralise la solution aqueuse, sous bonne agitation, par BaCO_3 d'abord, et Ba(OH)_2 ensuite, jusqu'au pH de virage de la phénolphthaléine. Il ne faut pas dépasser ce pH afin d'éviter la scission alcaline éventuelle des différents groupements fonctionnels ($\text{R-OPO}_3\text{H}_2$, $\text{-C}\equiv\text{N}$ et -F) de l'ester phosphorique; on ajoute donc la baryte petit à petit et sous bonne agitation, en ayant soin de ne pas trop dépasser le virage de la phénolphthaléine à chaque adjonction, et cela jusqu'à persistance d'une légère coloration rose. On filtre alors le précipité de phosphates de Ba formé et précipite le cyanoalcoylphosphate de baryum par adjonction de 1 vol. d'alcool. Les rendements sont de l'ordre de 30 à 40% pour les alcools primaires et secondaires, et de 15 à 20% pour les alcools tertiaires, lorsque ces derniers sont phosphorylables (présence d'un groupe $\text{C}\equiv\text{N}$ ou dérivé sur le carbone porteur du –OH tertiaire). Si le monoester obtenu n'est pas pur d'emblée, on le dissout dans H_2O , ajuste le pH à 8,2 avec de la baryte, filtre et précipite l'ester phosphorique pur par adjonction au filtrat d'un volume d'alcool.

Les monoesters obtenus, les rendements, ainsi que les résultats analytiques figurent dans le tableau I.

Sur tous les produits nous avons vérifié la présence du groupement nitrile par spectrographie IR.

C) *Etude de la vitesse de scission des acides cyanoalcoyl-phosphoriques obtenus selon B)*. Nous avons étudié ces vitesses de scission en solution 0,1M en ester, à 100° et aux pH suivants: 0 (HCl 1N), 4,5 et 14 (NaOH 1N). Dans ces conditions, ces scissions se font selon une cinétique du 1er ordre.

⁴⁾ P. ex. L. HENRY, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 142, 494 (1906).

⁵⁾ P. ex. K. KRASSUSKY, J. pr. Chem. [2] 75, 240 (1907).

⁶⁾ E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, Helv. 42, 2277 (1959).

⁷⁾ E. CHERBULIEZ, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1143 (1960).

Tableau I. Phosphorylation de quelques hydroxy-nitriles par POCl_3

Hydroxy-nitrile de départ	Monoester obtenu comme sel barytique de l'acide	Rdt %	Analyses									
			N calc. %	N tr. %	F calc. %	F tr. %	P calc. %	P tr. %	Ba calc. %	Ba tn. %	P.M. calc. a) tr.	P.M. tr.
cyano-2-propanol-1 $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CN})\text{-CH}_2\text{OH}$	cyano-2-propyl-1-phosphorique $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CN})\text{-CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}$	36	4,7	4,5	—	—	10,3	9,9	45,8	42,6	300,3	310
cyano-2-méthyl-2-propanol-1 $\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{CN})\text{-CH}_2\text{OH}$	cyano-2-méthyl-2-propyl-1-phosphorique $\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{CN})\text{-CH}_2\text{OPO}_3\text{Ba}$	25	4,5	4,4	—	—	9,8	9,8	43,7	43,8	314,3	314
fluoro-4-hydroxy-3-butyronitrile $\text{CH}_2\text{F-CHOH-CH}_2\text{-CN}$	cyano-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique $\text{CH}_2\text{F-CH}(\text{OPO}_3\text{Ba})\text{-CH}_2\text{-CN}$	31	4,4	4,5	6,0	5,6	9,7	9,6	43,0	41,5	318,3	319
cyano-2-fluoro-1-propanol-2 $\text{CH}_2\text{F-C}(\text{OH})(\text{CN})\text{-CH}_3$	cyano-2-fluoro-1-propyl-2-phosphorique $\text{CH}_2\text{F-C}(\text{OPO}_3\text{Ba})(\text{CN})\text{-CH}_3$	18	4,4	4,3	6,0	6,1	9,7	9,6	43,0	42,5	318,3	320

a) Déterminé par titrage acidimétrique entre méthylorange et phénolphaléine.

Tableau II. Temps de demi-scission ($t_{1/2}$; en h) à 100°, en solution 0,1 M, de quelques monoesters alcoylphosphoriques

Monoester	Milieu		HCl 1N $t_{1/2}$ ester	NaOH 1N $t_{1/2}$ ester	Remarques
	pH 4,5 $t_{1/2}$ ester				
$\text{N}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	12	0,017 (1 min)	40	0,017 (1 min)	En milieu NaOH 1N, $-\text{C}\equiv\text{N}$ est scindé plus lentement que la fonction ester phosphorique. En milieu HCl, $t_{1/2}\text{CN} = 10\text{ h}$ ($-\text{C}\equiv\text{N} \rightarrow \text{COH}_2$). A pH 4,5, CN est stable.
$\text{N}\equiv\text{C-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	6	1000	29	1000	En milieu NaOH 1N, $-\text{C}\equiv\text{N}$ est entièrement hydrolysé au bout de 99 h. En milieu HCl 1N, $t_{1/2}\text{CN} = 8\text{ h}$. A pH 4,5 CN est stable.
$\text{CH}_2\text{F-CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$		0,017 (1 min)		0,017 (1 min)	A 21°, en milieu NaOH 1N, $t_{1/2}\text{ester} = 1,5\text{ h}$.
$\text{CH}_2\text{F-CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$		0,5		0,5	A 21°, en milieu NaOH 1N, $t_{1/2}\text{ester} = 24\text{ h}$; après 48 h, 33% F sont hydrolysés.
$\text{CH}_2\text{F-C}(\text{CN})(\text{OPO}_3\text{H}_2)\text{-CH}_3$		1000		1000	Au bout de 10 h, tout le F est hydrolysé en milieu NaOH 1N.

Dans le tableau II figurent les $t_{\frac{1}{2}}$ (temps de demission) des esters (cités sous B) à ces différents pH, ainsi que ceux de l'acide carbamido-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique dont la préparation a été déjà décrite⁷⁾.

Remarquons à nouveau que le groupe $-C\equiv N$ fixé sur le C voisin (β) du carbone porteur de la liaison phosphorique, labilise fortement cette dernière en milieu alcalin (NaOH 1N), sauf dans le cas où les deux H en β sont substitués par des restes alcoyles. Nous reviendrons sur le mécanisme de cette déphosphorylation dans notre prochain mémoire.

Quant au F de ces monoesters, il est uniquement scindé en milieu alcalin, bien que rendu relativement plus stable par la présence dans son voisinage du groupement monoester phosphorique; sa vitesse de scission ne peut être suivie que dans le cas d'esters alcalinostables.

Le groupe $-C\equiv N$ en α (donc sur le C portant la liaison $-OPO_3H_2$) ne labilise pas la fonction monoester phosphorique en milieu alcalin en dépit de la présence d'hydrogène en β .

SUMMARY

The synthesis and the rate of scission of some new cyanoalkyl-phosphoric monoesters are described. In the case of β -cyanoalkyl-phosphoric monoesters, the monoester group is no more dephosphorylated in alkaline medium when the two H in the β position are substituted by alkyl groups.

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

126. Recherches sur la formation et les transformations des esters XXXIII¹⁾

Etude du mécanisme de la scission alcaline des monoesters phosphoriques à l'aide de $H_2^{18}O$

par E. Cherbuliez²⁾, H. Dahn³⁾, H. Moll³⁾, H. Probst²⁾, et J. Rabinowitz²⁾

(15 III 62)

Dans de précédents mémoires de cette série⁴⁾, CHERBULIEZ et coll. ont décrit toute une série de monoesters phosphoriques labiles en milieu alcalin.

Ils ont constaté que cette alcalino-labilité du groupement monoester phosphorique était due à la présence de certains groupements fonctionnels tels que $-C\equiv N$, $-CONH_2$, $-COOR$, $-COOH$, $-SO_3H$, $\equiv CH$ dans la molécule du monoester, mais cela uniquement lorsque ces fonctions se trouvent sur le C voisin du carbone porteur de la liaison ester phosphorique.

¹⁾ XXXII* communication: *Helv.* 45, 1071 (1962).

²⁾ Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique de l'Université de Genève.

³⁾ Laboratoire de chimie organique de l'Université de Lausanne.

⁴⁾ Voir p. ex. E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 39, 1844 (1956).