

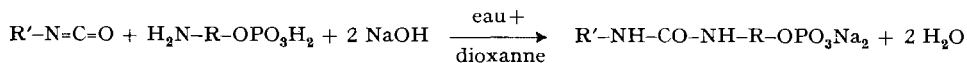
94. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXIII¹⁾

Sur la préparation d'acides ω -[aryl(ou aralcoyl ou alcoyl) carbamyl- amino]-alcoylphosphoriques et sur leur vitesse de scission à divers pH

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, O. Espejo, E. Frankenfeld, S. Jaccard
et J. Rabinowitz

(20 II 67)

Par réaction entre isocyanates d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle, $R'-N=C=O$, et monoesters aminoalcoylphosphoriques à fonction amino primaire $H_2N-R-OPO_3H_2$ (ou éventuellement secondaire), nous avons toujours obtenu avec de bons rendements les monoesters [aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-amino]-alcoylphoriques I.



I

R' = aryle, aralcoyle ou alcoyle

R = $-(CH_2)_n-$ avec $n = 2, 3, 4$ et 5 , et $-CH_2CH(CH_3)-$

Pour étudier l'influence de R' sur la scission de la fonction monoester phosphorique, nous avons préparé les dérivés carbamiques du type I de l'acide colaminephosphorique ($R = CH_2CH_2$) avec $R' = C_6H_5-$, $mCF_3-C_6H_4-$, $C_6H_5CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2-$, CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ (voir Tableau 1). D'autre part, pour étudier l'influence que peut exercer la longueur de la chaîne carbonée sur la scission de la fonction monoester phosphorique, nous avons préparé les dérivés I avec $R' = C_6H_5$ et $R = (CH_2)_n$ ($n = 2$ à 5). Par ailleurs, nous avons également examiné le comportement d'un dérivé à R à chaîne ramifiée, à savoir le monoester phénylcarbamylamino-1-propyl-2-phosphorique (I avec $R = -CH_2-CH(CH_3)-$ et $R' = C_6H_5$).

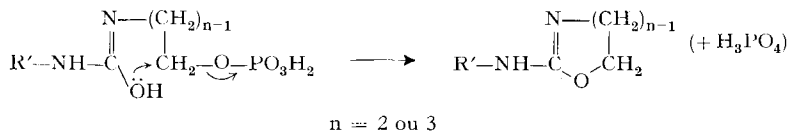
Les scissions ont été effectuées en solution 0,1M en ester (en solution 0,02M dans le cas de l'acide phénylcarbamylamino-5-pentyl-1-phosphorique), à 100° et dans une gamme de pH compris entre $-0,3$ (HCl 2N) et 14 (NaOH 1N).

En milieu alcalin (NaOH 1N), la fonction monoester phosphorique est stable dans tous les cas examinés, et seule la fonction carbamylamino est scindée. Du fait de la scission plus ou moins importante de cette fonction aux pH étudiés, le pH varie au cours de l'opération; pour le maintenir constant nous avons eu recours soit à un pH-stat soit à l'ajustement à la touche; nous n'avons utilisé que rarement des solutions-tampon dont nous craignons l'effet de sel sur la vitesse de scission de la fonction monoester (voir Tableau 3 le cas de $C_6H_5-NH-CO-NH-CH_2CH_2-OPO_3H_2$ au pH 4,5). Dans ces conditions, la scission de la fonction monoester phosphorique se fait aux pH compris entre $1,5$ et 7 , selon une cinétique du premier ordre approximativement. En milieu fortement acide (pH 1 ou inférieur), seule la scission jusqu'à

¹⁾ LXXII^e communication v. [1].

environ 50% est approximativement du premier ordre, ensuite la constante de vitesse de scission diminue du fait de la formation de plus en plus importante d'acide aminoalcoylphosphorique, dont la scission en milieu fortement acide est beaucoup plus lente que celle du dérivé carbamylé correspondant. Dans le Tableau 3, les constantes de vitesse de scission (k) et les temps de demi-scission $t_{1/2}$ ont donc été calculés sur les valeurs obtenues jusqu'à 50% de scission au maximum de la fonction ester.

En effet, on peut considérer que la libération d'ion phosphate peut se faire de plusieurs façons surtout en ce qui concerne les dérivés avec $R = -(CH_2)_2-$ et $-(CH_2)_3-$: a) attaque nucléophile d'un doublet libre de l'oxygène sur le C porteur de la liaison ester phosphorique, avec formation d'une oxazoline ou dihydrooxazine:



Comme le soufre est bien plus nucléophile que l'oxygène, les dérivés thiocarba-miques correspondants sont cyclisés beaucoup plus rapidement et l'on peut isoler les thiazolines et dihydrothiazines correspondantes après la scission [2], tandis que dans le cas des dérivés carbamiques cette attaque nucléophile de l'oxygène est beaucoup plus lente si bien que les oxazolines ou dihydrooxazines éventuellement formées sont hydrolysées à leur tour dans le milieu réactionnel même, et c'est pour cela que nous n'avons jamais pu les isoler, dans les conditions de travail décrites. Cette attaque étant relativement lente, à a) peuvent se superposer les réactions suivantes: b) hydrolyse classique de la fonction monoester phosphorique du dérivé carbamique (la fonction carbamylamino restant intacte ou étant hydrolysée simultanément), et c) hydrolyse classique de la fonction monoester phosphorique du dérivé dans lequel la fonction carbamylamino a été déjà scindée, c'est-à-dire de l'acide aminoalcoyl-phosphorique correspondant.

Cette multiplicité de réactions possibles rend l'étude de la cinétique et du méca-nisme de la scission des dérivés carbamylaminoalcoylphosphoriques très compli-quée et particulièrement complexe.

Dans le cas de dérivés avec $R = -(CH_2)_2-$, on note (voir Tableau 3) que lorsque R' est un reste alcoyle, la courbe des constantes de vitesse de scission de la fonction monoester phosphorique en fonction du pH présente les 2 points extrêmes classiques (minimum à pH 1-2 environ et maximum à pH 4-4,5), alors que lorsque R' est un reste aromatique (C_6H_5- ou $mCF_3-C_6H_4-$), il est probable que la courbe ne présente pas ces 2 points extrêmes; dans le cas des dérivés araliphatiques (benzyliques et phényléthyls), les constantes des vitesses de scission varient si peu en fonction du pH, de 1 à 4,5, qu'il est très difficile de trancher.

Dans le cas des dérivés $C_6H_5NH-CO-NH(CH_2)_n-OPO_3H_2$ avec $n = 3$ et 4, la vitesse de scission de la fonction monoester phosphorique en milieu HCl 1N est encore environ 4 fois plus grande que pour les acides $H_2N(CH_2)_n-OPO_3H_2$ correspondants, alors que cet effet disparaît avec $n = 5$. Dans tous les cas étudiés, la vitesse de scission à pH 4,5 est inférieure, d'une façon plus ou moins accentuée selon les cas (voir Tableau 3), à celle de l'acide aminoalcoylphosphorique correspondant.

Partie expérimentale

1. ω -[Aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-amino]-alcoylphosphates de sodium (I). Les isocyanates R'-NCO mis en œuvre ont été obtenus dans le commerce ou préparés par des méthodes connues [3]. Nous avons déjà décrit les acides aminoalcoylphosphoriques $H_2N-R-OPO_3H_2$ utilisés [4] [2].

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet, on dissout 0,01 à 0,25 mole d'acide aminoalcoylphosphorique dans 20 à 500 ml de H_2O , porte le pH à 9 env. avec NaOH 2N et ajoute 20 à 200 ml de dioxanne. On plonge le ballon dans un bain à 40° et introduit petit à petit et sous bonne agitation une solution dioxannique d'une quantité équivalente d'isocyanate d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle. On ajoute simultanément NaOH 2N pour maintenir le pH à 9 env. jusqu'à concurrence de 2 moles-équ. (10 à 250 ml au total y compris la quantité initialement introduite); à la fin de la réaction, le pH doit être voisin de la neutralité (7 à 8 env.) et une prise aliquote amenée au virage de la phénolphtaléine ne doit pas subir une baisse de son pH après addition de 5 à 10 ml de formol neutralisé à ce même indicateur (groupe amino entièrement carbamylé); cette réaction dure de 3 à 50 h selon la nature de l'isocyanate et de l'acide aminoalcoylphosphorique mis en œuvre (voir tableau 1). La réaction terminée, on laisse refroidir, filtre la diaryl(aralcoyl ou alcoyl)-urée sym. qui se forme presque toujours en cours de réaction, et évapore le filtrat à sec sous vide. On reprend le résidu par du méthanol anhydre, ajoute si nécessaire du C actif, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. On répète le cas échéant cette opération (cas du phénylcarbamyldiamino-4-butyl-1-phosphate de Na), traite le résidu à l'éther anhydre quelques heures à reflux pour éliminer l'isocyanate encore éventuellement présent, filtre et sèche le précipité sous vide sur P_2O_5 . Si ce procédé ne donne pas de bons résultats on dissout le sel dans le minimum de méthanol pour le précipiter par addition de 4 à 5 vol. d'acétone (cas du phénylcarbamyldiamino-2-éthyl-phosphate de Na); puis on filtre et sèche comme plus haut. On obtient ainsi les [aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-amino]-alcoylphosphates disodiques purs avec des rendements de 26 à 90%.

Le phénylcarbamyldiamino-5-pentyl-1-phosphate de Na est très peu soluble dans le méthanol. Dans ce cas on reprend le résidu de la première évaporation à l'eau, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. On traite le résidu par de l'éther anhydre, filtre et sèche le précipité. Ensuite on le dissout dans le minimum d'eau et acidule par HCl 2N. L'acide phénylcarbamyldiamino-5-pentyl-1-phosphorique précipite. On filtre, lave le précipité avec un peu d'eau froide et le sèche sous vide sur P_2O_5 . F. 172–173° avec décomposition.

Les conditions de travail utilisées dans les divers cas ainsi que les produits obtenus sont résumés dans le tableau 1, et les résultats analytiques, dans le tableau 2.

2. Scission des acides [aryl(aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-amino]-alcoylphosphoriques. Nous avons étudié le comportement de ces monoesters phosphoriques en solution 0,1M en ester, à 100° et dans une gamme de pH compris entre -0,3 (HCl 2N) et 14 (NaOH 1N) en suivant la libération d'ion phosphate et occasionnellement la scission de la fonction carbamylamino. Comme la fonction ester phosphorique de ces composés présente à 100° des temps de demi-scission de quelques heures à quelques dizaines d'heures selon la nature de R et de R' et le pH, nous avons étudié la cinétique de scission de cette fonction monoester phosphorique en prélevant à intervalles déterminés une prise aliquote et en précipitant l'acide phosphorique libéré, sous forme de phosphomolybdate d'ammonium (à l'aide du mélange molybdique) que l'on filtre rapidement (afin d'éviter une scission complémentaire de la fonction monoester dans ce milieu fortement acide) et qu'on dose de la façon habituelle [5].

Quant à la fonction carbamylamino, nous avons suivi approximativement sa vitesse de scission en titrant au formol sur des prises aliquotes la fonction amino libérée.

La vitesse de scission de la fonction carbamylamino est généralement inférieure à celle de la fonction monoester phosphorique, sauf aux pH fortement acides ($pH < 1,5$). A ces pH, k et $t_{1/2}$ de la fonction monoester ont été déterminés sur les premières mesures seulement, jusqu'à concurrence de 50% de scission au maximum de la fonction monoester; ensuite k diminue très fortement.

Dans le tableau 3, nous indiquons les constantes de vitesse de scission (réaction du premier ordre, k en h^{-1}), ainsi que les temps de demi-scission ($t_{1/2}$ en h) de la fonction monoester phosphorique des divers esters étudiés. L'acide phénylcarbamyldiamino-5-pentyl-1-phosphorique étant peu soluble, nous avons étudié sa scission en solution 0,02M en ester.

Tableau 1. ω -[Aryl(ou aralkyle ou alcoyl)carbamylo-amino]-alcoylphosphates de sodium $R'NH-CO-NH-R-OPO_3Na_2$, nH_2O obtenus par réaction entre acide aminoalcoylphosphorique $H_2N-R-OPO_3H_2$ et isocyanate d'aryle ou d'aralkyle ou d'alcoyle $R'-N=C=O$, en milieu eau + dioxane, à 40°, en présence de 2 équ. de NaOH

$H_2N-R-OPO_3H_2$	$R'-N=C=O$	NaOH 2N	Durée de la réaction	Produit obtenu $R'-NH-CO-NH-R-OPO_3Na_2$, nH_2O	rdt %			
g	(mole)	g	(mole)	ml	h	n	g	
$-(CH_2)_2-$	32,3 (0,25)	C_6H_5-	39,0 (0,33)	250	4	0	62,1	82
$-(CH_2)_2-$	14,1 (0,10)	$mCF_3-C_6H_4-$	20,0 (0,11)	100	3	0	9,7	26
$-(CH_2)_2-$	14,1 (0,10)	$C_6H_5CH_2-$	14,0 (0,105)	100	3	1	16,6	50
$-(CH_2)_2-$	14,1 (0,10)	$C_6H_5CH_2CH_2-$	14,7 (0,10)	100	5	0	20,4	62
$-(CH_2)_2-$	14,1 (0,10)	CH_3CH_2-	7,1 (0,10)	100	3	0	22,8	89
$-(CH_2)_2-$	14,1 (0,10)	$CH_3CH_2CH_2CH_2-$	10,0 (0,10)	100	3	1	25,0	83
$-CH_2-CH(CH_3)-$	7,8 (0,05)	C_6H_5-	6,0 (0,05)	50	24	0	13,7	86
$-(CH_2)_3-a)$	3,5 (0,02)	C_6H_5-	2,6 (0,022)	20	3	1	5,7	84
$-(CH_2)_4-$	3,4 (0,02)	C_6H_5-	2,6 (0,022)	20	50	2	5,2	70
$-(CH_2)_5-$	3,7 (0,02)	C_6H_5-	2,6 (0,022)	20	30	2 ^{b)}	4,5	59

a) $H_2N(CH_2)_3OPO_3H_2$, H_2O .

b) Acide libre, $C_6H_5NHCONH(CH_2)_5OPO_3H_2$, précipité par acidulation (HCl) d'une solution aqueuse du sel sodique, F. 172-173° avec décomposition.

Tableau 2. Analyses des ω-aryl(ou aralkyl)ou alcoyl(carbamyl-amino)-alcoylphosphates de sodium du tableau 1

R'-NHCONH-R-OPO ₃ Na ₂ ·nH ₂ O		Formule brute		Analyses					
R	R'	n		N ^{calc.} %	N ^{tr.} %	P ^{calc.} %	P ^{tr.} %	P. M. calc.	P. M. tr.
-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ -	0	C ₉ H ₁₁ O ₅ N ₂ PNa ₂ ^{a)}	9,2	9,2	10,2	10,4	304	312
-(CH ₂) ₂ -	mCF ₃ -C ₆ H ₄ -	0	C ₁₀ H ₁₀ O ₅ N ₂ F ₃ PNa ₂ ^{b)}	7,5	7,0	8,3	8,4	372	368
-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	1	C ₁₀ H ₁₃ O ₅ N ₂ PNa ₂ , H ₂ O	8,3	7,9	9,3	9,6	336	338
-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	0	C ₁₁ H ₁₅ O ₅ N ₂ PNa ₂	8,4	8,2	9,4	9,4	332	322
-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	0	C ₉ H ₁₁ O ₅ N ₂ PNa ₂	10,9	11,0	12,1	12,4	256	266
-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1	C ₇ H ₁₃ O ₅ N ₂ PNa ₂ , H ₂ O ^{c)}	9,3	9,5	10,2	10,5	302	300
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅ -	0	C ₁₀ H ₁₃ O ₅ N ₂ PNa ₂	8,8	8,0	9,8	9,5	318	320
-(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	1	C ₁₀ H ₁₃ O ₅ N ₂ PNa ₂ , H ₂ O	8,3	8,3	9,3	9,2	336	332
-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅ -	2	C ₁₁ H ₁₅ O ₅ N ₂ PNa ₂ , 2H ₂ O	7,6	7,6	8,4	8,3	368	376
-(CH ₂) ₅ -	C ₆ H ₅ -	2	C ₁₂ H ₁₇ O ₅ N ₂ PNa ₂ , 2H ₂ O ^{d)}					382	388

a) Calc. C 35,5 H 3,63% Tr. C 35,6 H 3,60% b) F^{calc.} 15,3% F^{tr.} 15,0% c) Calc. C 27,8 H 5,61% Tr. C 27,9 H 5,76%

d) Acide libre C₁₂H₁₉O₅N₂ Calc. N 9,3 P 10,3% F^{calc.} N 9,3 P 10,2% P. M. 298

Tableau 3. Temps de demi-scission $t_{1/2}$ (en h) et constantes de vitesse de scission k (en h^{-1}) de la fonction monoester phosphorique de quelques acides [aryl- (ou alyl) ou alcoyl]carbonyl-amino]-alcoylphosphoriques $RNH-CO-NH-R-OP(O)_2H_2$, en solution 0,1M en ester, à 100°, à divers pH (pH > 1 rendus constants à la touche, sauf indication particulière)

R	R'	Milieu (pH) ou pH													
		HCl 2N (-0,3) $t_{1/2}$ k	HCl 1N (0) $t_{1/2}$ k	HCl 0,1N (1) $t_{1/2}$ k	1,9-2,2 $t_{1/2}$ k	2,8-3,2 $t_{1/2}$ k	4,5 $t_{1/2}$ k	6,2 $t_{1/2}$ k	NaOH 1N (14)						
$-(CH_2)_2^-$	$mCF_3-C_6H_4^-$	2,1 0,33	5,7 0,12	8,7 0,08	12,6 0,06	11 0,064	26 0,027	64 0,011	stable						
$-(CH_2)_2^-$	$C_6H_5CH_2^-$	1,5 0,47	3,0 0,23	7,0 0,10	11 0,063	14 0,052	14,6 0,048	42 0,016	stable						
$-(CH_2)_2^-$	$C_6H_5CH_2CH_2^-$	3,9 0,18	7,0 0,10	12,3 0,056	10,2 0,068	10,6 0,065	11,4 0,061	26 0,027	stable						
$-(CH_2)_2^-$	$CH_3CH_2^-$	1,1 0,62	2,0 0,33	7,8 0,089	8,5 0,081	12,0 0,053	9,9 0,070	18 0,039	stable						
$-(CH_2)_2^-$	$CH_3CH_2CH_2CH_2^-$	1,2 0,56	1,9 0,37	5,4 0,123	8,0 0,088	15,4 0,045	9,0 0,077	14 0,048	stable						
$-(CH_2)_2^-$	$C_6H_5^-$	2,0 0,35	4,3 0,16	6,6 0,11		~34 0,020	42 ^{a)} 0,016		stable						
$-CH_2CH(CH_3)^-$	$C_6H_5^-$	3,5 0,19	18,0 0,038	16,0 0,043	12,0 0,058		25 ^{b)} 0,027	36 0,019	stable						
$-(CH_2)_3^-$	$C_6H_5^-$		13,0 0,053	21,0 0,033		29 0,024	49 ^{b)} 0,014		stable						
$-(CH_2)_4^-$	$C_6H_5^-$		36,0 0,019			47 0,015	54 ^{b)} 0,013		stable						
$-(CH_2)_5^c)^-$	$C_6H_5^-$		89,0 0,008			36 0,019	48 ^{b)} 0,014		stable						

^{a)} pH maintenu au pH-stat. En présence de tampon (voir sous b)), $t_{1/2} = 22$, $k = 0,03$. A pH 6,6 (pH-stat), $t_{1/2} = 170$, $k = 0,0041$.

^{b)} En présence de tampon: on dissout 2,0 mmoles de monoester (sel disodique) dans le minimum d'eau, ajoute 2,0 ml de HCl 1N pour amener le pH à 4,5 (sel monosodique), ajoute 5,0 ml de phtalate monopotassique 0,2M, 0,098 ml de NaOH 2N et H₂O jusqu'à 20 ml.

^{c)} Scissions effectuées en solution 0,02M.

Comme produits organiques de scission, nous avons quelquefois isolé la diaryl(ou aralcoyl ou alcoyl)-urée $R'NH-CO-NH-R'$, par exemple la diphénylurée dans le cas de la scission, aux pH 2–5, des acides phénylcarbamylo-amino-alcoyl-phosphoriques. Nous n'avons jamais isolé des dérivés cycliques qui auraient pu se former en cours de réaction, par exemple des aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)amino-2- Δ^2 -oxazolines, etc.

Les auteurs remercient le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide accordée pour ce travail.

SUMMARY

N-Aryl(or aralkyl or alkyl)carbamoyl-aminoalkyl phosphoric monoesters have been prepared by the reaction of isocyanates $R'-N=C=O$ on the corresponding amino-alkylphosphoric monoesters $H_2N-R-OPO_3H_2$ in the presence of 2 equivalents of NaOH. The rates of scission of the phosphoric monoester group and occasionally of the phenylcarbamoylamino group of these monoesters have been studied at 100°, in solutions 0.1M in ester and at various pH.

Laboratoire de Chimie Organique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXII^e Communication: Helv. 50, 331 (1967).
 [2] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, E. FRANKENFELD & J. RABINOWITZ, Helv. 49, 2608 (1966).
 [3] S. WERNER, Liebigs Ann. Chem. 562, 75 (1949); J. H. WERTZ, brevet USA 2625 561 du 13 I 1953.
 [4] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 47, 1168 (1958).
 [5] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 39, 1844 (1956).

95. Steroide und Sexualhormone

232. Mitteilung [1]

Die Synthese von $1\beta,4\beta$ -Oxido-3-aza- 17β -hydroxy-A-homo- 5α -androstan

Vorläufige Mitteilung

von Frl. G. Eggart, C. Pascual und H. Wehrli

(15. III. 67)

Im Rahmen von Vorarbeiten zur partialsynthetischen Erschliessung der Salamanderalkaloide haben wir kürzlich eine Synthese von N-Acetyl-3-aza-A-homo- $5\beta,10\alpha$ -androstan beschrieben [1]. In der vorliegenden Mitteilung wird kurz über die Herstellung von $1\beta,4\beta$ -Oxido-3-aza- 17β -hydroxy-A-homo- 5α -androstan (**16**) aus dem leicht zugänglichen ungesättigten Keton **2** [2] berichtet. Die Arbeit dient als Modell für den *sterisch gezielten* Aufbau des Hauptalkaloids Samandarin (**1**) [3], dessen Ringgerüst sich konfiguratив an C-1, -4 und -5 von **16** unterscheidet.

Die Umwandlung **2** \rightarrow **3** \rightarrow **4** ist kürzlich in einem andern Zusammenhang publiziert worden [4]. Die dabei erzielten Ausbeuten betragen 83% an **3** (Hydroxylierung von **2** mit H_2O_2 und katalytischen Mengen OsO_4) und 80% an **4** (UV.-Bestrahlung