

PHOSPHORYLATION SELECTIVE DE COMPOSES
AMINÉS EN MILIEU AQUEUX

Eryka Jampel, Michel Wakselman et Michel Vilkas

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Faculté des
Sciences d'Orsay, Bâtiment 420, 91-Orsay, France.

(Received in France 2 April 1968; received in UK for publication 10 May 1968)

Les principales méthodes de préparation de monophosphoramides à partir des amines sont l'action directe de l'oxychlorure de phosphore ou celle des chlorures de diphenyl- ou de dibenzyl-phosphoryle suivie de saponification ou d'hydrogénolyse (1)(2).

Rosenberg (3, 4) a préconisé l'emploi du N, N'-diphosphoryl imidazole (DPI) comme agent de phosphorylation sélective de composés aminés en milieu aqueux basique.

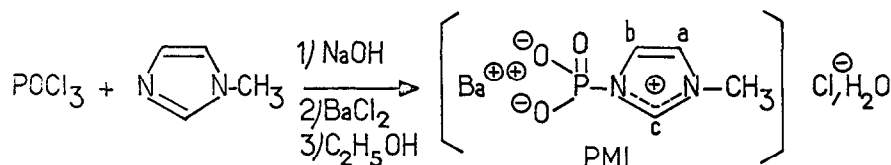
Cette méthode permet de phosphoryler directement des composés polyfonctionnels (amino-alcools, amino-acides) sans protection préalable des groupements hydroxyles. Elle présente cependant quelques inconvénients. Outre la décomposition spontanée dans l'eau du DPI en monophosphoryl imidazole (MPI) et phosphates minéraux (Pi), le sel de baryum du phosphoramide obtenu se sépare difficilement des autres sels de baryum présents dans le milieu et qui proviennent du DPI n'ayant pas réagi, du MPI et du Pi.

Nous avons mis au point deux nouvelles méthodes de phosphorylation/au moyen des d'amines sels du N-phosphoryl N'-méthyl imidazole (PMI) et de la N-phosphoryl- γ -picoline (P γ P).

Jencks et Gilchrist (5) avaient déjà postulé l'existence de ces intermédiaires* en étudiant l'hydrolyse du phosphoramide (PA=H₂NPO₃) en présence du N-méthyl imidazole ou de la γ -picoline. Sans les isoler, ils avaient pu mesurer leurs vitesses d'hydrolyse.

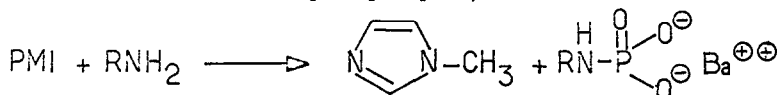
En répétant la réaction du phosphoramide (PA) sur le N-méthyl imidazole nous avons pu isoler les sels de baryum et de calcium du PMI. Le premier peut être obtenu plus facilement, avec un rendement de 75%, par addition simultanée de FOCl₃ et de soude 2N à une solution aqueuse de N-méthyl imidazole maintenue à 0° et à pH 11, suivie d'addition de chlorure de baryum et précipitation par l'éthanol :

* Blakeley, Kerst et Weistheimer (6) ont également postulé la formation du diester benzylique du PMI dans la solvolysé du pyrophosphate de benzyle en présence de N-méthyl imidazole.



Son analyse élémentaire correspond à la formule brute $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2\text{PBaCl}$. Il présente en infra-rouge les bandes caractéristiques du groupement phosphoryle à 1140 et 1170 cm^{-1} . On observe en RMN* dans l'eau lourde un singulet à $\delta = 3,21\text{ppm}$ (groupe méthyle) et deux multiplets à 7,35ppm (hydrogènes vicinaux a et b) et à 8,45ppm (hydrogène c).

Nous avons utilisé le PMI pour phosphoryler les amines en solution aqueuse à pH 11 :



Le sel de baryum du phosphoramidate obtenu précipite spontanément ou par addition d'éthanol. Le N-méthyl imidazole, soluble dans l'eau et dans l'alcool, s'élimine facilement. En outre les rendements (voir tableau) sont souvent supérieurs à ceux obtenus en utilisant le DPI.

Amine	temp. °C	durée h	Rend. % (a)	N/P(b)	δ PNCH ppm	J^3 PH Hz
ammoniaque	60	1 (c)	75	0,45		
isopropylamine (d)	40	0,5	73	0,45	3,11	8,5
cyclohexylamine (d)	60	0,5	75	0,45		
diméthylamine (d)	40	0,5	95	0,46	2,37	10,5
morpholine (d)	40	1,0	60	0,41	2,82	5,5
glycine	60	0,5	75	0,46	3,30	7,0
sérine	25	24	50	0,39	3,60	
éthanolamine	60	0,5	95	0,46	2,82	9,0
amino-2-méthyl-2-propanediol-1, 3	25	24	45	0,44		
amino-1 propanediol-2, 3	25	24	47	0,45	2,76	9,0

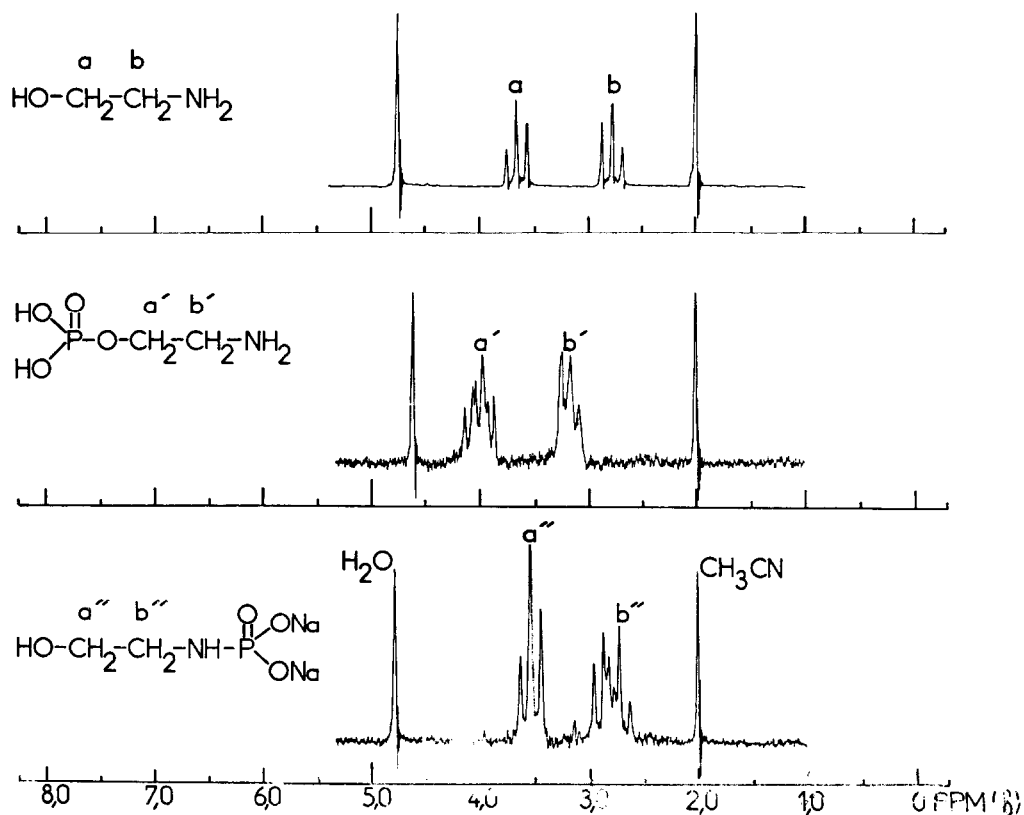
(a) Rendement par rapport au PMI, l'amine étant en excès de 10% par rapport au réactif phosphorylant. (b) N/P théorique 0,452. (c) en employant le sel de sodium du PMI. (d) composés nouveaux difficilement accessibles par d'autres méthodes (7).

La désoxystreptamine, le tryptophane et la cyclosérine donnent des réactions positives mais les produits obtenus contiennent du phosphate de baryum et il n'a pas été possible d'obtenir

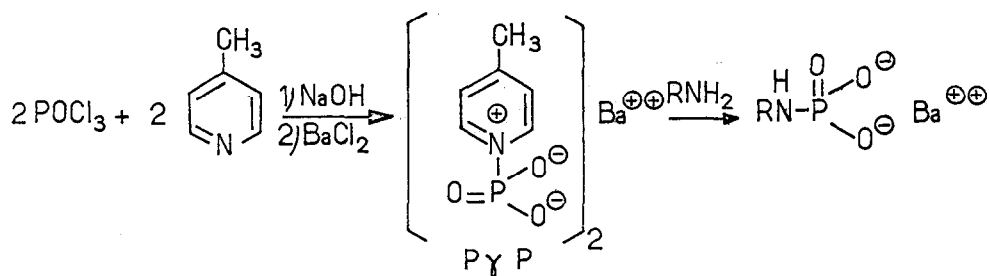
* Varian A/60. Température 36° - 38°. Acétonitrile comme référence interne. Nous avons supposé l'additivité des déplacements chimiques et nous avons ajouté 2,00ppm (déplacement de l'acétonitrile par rapport au TMS) pour obtenir les déplacements par rapport au TMS.

des analyses élémentaires satisfaisantes. Par ailleurs nous n'avons pas pu isoler les produits de N-phosphorylation de la glucosamine et des méthyl-glucosaminides.

En général les phosphoramides sont caractérisés par leurs analyses élémentaires et leur rapport N/P et par leurs spectres de résonance magnétique nucléaire. Par exemple le spectre du dérivé N-phosphorylé de l'éthanolamine ($J^3_{\text{PHb}} = 9 \text{ Hz}$) (voir figure) se distingue très nettement de celui du dérivé O-phosphorylé ($J^3_{\text{PHa}} = 6 \text{ Hz}$) préparé en milieu acide (1). Les diesters correspondants ont été obtenus par phosphorylation sélective de l'éthanolamine au moyen de divers halogénures de phosphore (8).



Le deuxième agent de phosphorylation proposé est la N-phosphoryl- γ -picoline (PyP) obtenue par action de l'oxychlorure de phosphore sur la γ -picoline en milieu aqueux à 0° et à pH 11. Comme Jencks, nous n'avons pas pu l'isoler et nous avons donc utilisé directement la solution aqueuse de ses sels de sodium ou de baryum. La réaction avec les amines est immédiate. L'excès de réactif est rapidement décomposé à température ambiante en γ -picoline et phosphate minéral, éliminé à l'état de sel de baryum.



De cette façon nous avons préparé avec des rendements variant de 25 à 35% les mêmes phosphoramides que ceux obtenus précédemment.

La simplicité de cette méthode compense son moins bon rendement et la rend d'un usage intéressant dans les cas où l'amine est disponible en abondance et lorsque le sel de baryum du phosphoramide est soluble dans l'eau.

Nous remercions Mlle Y. Vana et Mme H. Larivière, du Laboratoire de M. le Professeur Jullien à Orsay, pour l'enregistrement et la discussion des spectres RMN, ainsi que M. Choumer de la Société Babcox and Wilcox pour l'analyse du baryum. Nous remercions également la Société SORBA, Paris, pour son assistance financière.

Références

1. Houben-Weyl, "Methoden der organischen chemie"; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964, tome XII/2, p. 379.
2. D. M. Brown, "Advances in organic chemistry", Interscience Publishers, New-York, 1963, volume 3, p. 124-131.
3. T. Rathlev and Th. Rosenberg, Arch. Biochem. Biophys., 65, 319 (1956).
4. Th. Rosenberg, Arch. Biochem. Biophys., 105, 315 (1964).
5. P. Jencks and M. Gilchrist, J. Am. Chem. Soc., 20, 3199 (1965).
6. R. Blakeley, F. Kerst and F. H. Westheimer, J. Am. Chem. Soc., 88, 112 (1966).
7. V. Meise and H. Machterdt, Ann., 693, 76 (1966).
8. R. Greenhalgh, M. A. Weissberger, Can. J. Chem., 45, 495 (1967).