

Std. bei ca. 20° aufbewahrt. Die Chloroformlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Lauge und Wasser gewaschen (in der Säureschicht bildete sich ein Niederschlag von unverbrauchtem X und XI). Die gelbe Substanz in der Chloroformschicht wurde über 33 Schritte im System Benzol/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/ 0,01N HCl-(20:10:23:7, v/v)<sup>12</sup>) bei 23° verteilt.

In den Röhrchen 0–5 befand sich das *bis*-DNP-Derivat XIV, welches aus Methanol umkristallisiert wurde (21 mg). Totalhydrolyse in 20-proz. HCl, 36 Std., 120°, ergab Valin + Leucin, Phenylalanin, Prolin und N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin (Hochspannungselektrophorese, pH 1,9, Vergleich mit authentischem N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin). UV.-Absorption:  $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 17400$ ),  $350 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 33800$ );  $c = 10^{-4}\text{M}$ , Äthanol.

C<sub>74</sub>H<sub>102</sub>O<sub>18</sub>N<sub>16</sub> (1503,8) Gef. N 14,76 O 18,91% Ber. N 14,90 O 19,15%

Das *mono*-DNP-Derivat XV befand sich in den Röhrchen 21–29. Es wurde aus Methanol-0,1N HCl in der Hitze kristallisiert. Totalhydrolyse ergab neben den anderen Aminosäuren N<sup>ε</sup>-DNP-Lysin und Lysin in den erwarteten Mengen (visueller Vergleich der Flecke mit bekannten Mengen authentischen Materials). UV.-Absorption:  $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8650$ ),  $350 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 16200$ );  $c = 10^{-4}\text{M}$ , Äthanol.

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden in unserer Analytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ ausgeführt. Die Pulverdiagramme wurden in unserem Physikkaboratorium von Herrn Dr. R. MÜLLER aufgenommen. Für diese Hilfe möchten wir auch an dieser Stelle bestens danken.

#### SUMMARY

An improved synthesis of *bis-homo*-gramicidin S is described, using the p-(p'-methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl (MZ) group for intermediary protection of the  $\epsilon$ -amino group of lysine. Partial dinitrophenylation<sup>12</sup>) was used to determine the molecular weight of the compound.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

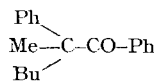
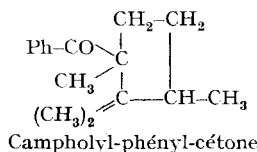
### 234. Influence des substituants sur la vitesse de racémisation des cétones à carbone dissymétrique en alpha

par A. K. Mills et A. E. Wilder Smith

(27. VII. 60)

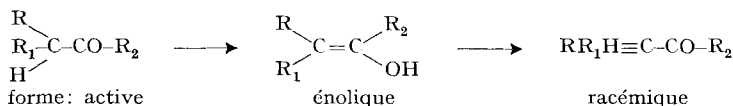
La présente communication décrit une méthode de mesure des forces intramoléculaires relatives de substituants organiques, appliquée à deux séries de cétones optiquement actives à carbone dissymétrique en  $\alpha$ , méthode consistant en une mesure de la vitesse de racémisation dans des conditions définies de pH et de température.

Les cétones actives du type de la (+)-campholyl-phényl-cétone et de la (+)-méthyl-butyl-phényl-acétophénone ne se racémisent pas, même après un long traitement avec le butylate de sodium 1,3M. Or leurs atomes de carbone asymétriques ne portent aucun atome d'hydrogène:



Méthyl-butyl-phényl-acétophénone

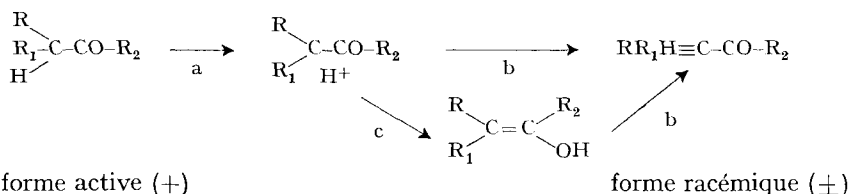
Ce fait donne à penser que l'énolisation est responsable de la perte facile de l'activité optique en milieu alcalin, observée dès que le C dissymétrique porte un H, le centre d'asymétrie disparaissant dans la forme énolique:



On pouvait penser que la vitesse de racémisation devait être égale à la vitesse d'énolisation, qui, à son tour, est limitée par la vitesse d'ionisation de l'atome d'hydrogène du centre d'asymétrie. Il est cependant possible que la vitesse de racémisation surpasse la vitesse d'énolisation, si les deux conditions suivantes sont réalisées:

1) la vitesse d'ionisation de H (réaction a), est plus grande que la vitesse d'énolisation (réaction c);

2) le centre d'asymétrie négativement chargé perd sa configuration optique (réaction b), sans passer par la forme énol:

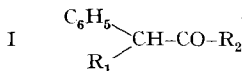


Si la réaction (b) a une vitesse non négligeable par rapport à celles des réactions (c) et (d), alors l'énolisation n'est plus seule responsable de la perte d'activité optique observée.

Cependant les deux réactions envisagées dépendent de la rupture de la liaison H-C asymétrique, processus-clé de la racémisation en tant que facteur de contrôle, probablement constant, de la vitesse de racémisation alcaline de cétones actives du type ci-dessus. Ce processus, à son tour sera directement influencé par l'effet, sur la concentration électronique au carbone dissymétrique, des autres substituants liés au centre d'asymétrie, et secondairement par le groupe en position R<sub>2</sub>. En modifiant le groupe R<sub>1</sub> et en maintenant les autres groupes constants, la vitesse d'ionisation de H variera et, avec elle, la vitesse de racémisation, rendant ainsi possible la comparaison des effets des groupes en position R<sub>1</sub>.

L'influence de R<sub>2</sub> pourra être mise en évidence de la même façon: on modifiera R<sub>2</sub> seulement, le reste de la molécule restant constant.

Les deux séries de cétones optiquement actives du type I, que nous avons préparées en vue de déterminer leur vitesse de racémisation dans des conditions définies, sont les suivantes:



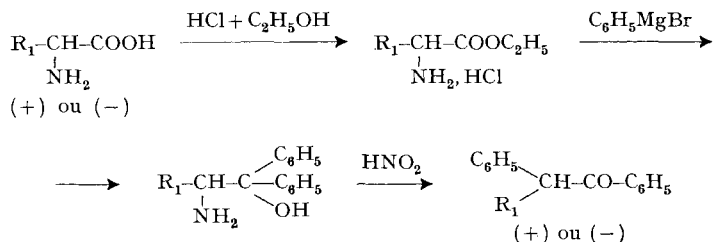
1. *Série A.* R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, sec.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.
2. *Série B.* R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, et, avec des réserves (manque de pureté) iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, sec.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

## Schéma des synthèses

**Série A.** – Les acides aminés optiquement actifs  $R_1\text{-CH-COOH}$  furent traités

$\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$

selon le schéma :



Les acides aminés racémiques de départ sont relativement faciles à dédoubler sous forme des sels de brucine de leurs dérivés formylés. Le rendement en acide aminé optiquement actif approche le rendement théorique. Aucune perte d'activité ne fut constatée au cours de la synthèse, tant que les précautions normales furent observées. La désamination-transposition des amino-alcools par l'acide nitreux donne un rendement presque théorique, sans perte d'activité optique.

**Série B.** – Le produit de départ est l'acide hydratropique, préparé par l'action du sulfate de méthyle sur le phénylacétonitrile en présence d'amidure de sodium. Ce dernier réactif doit être frais, sinon le phénylacétonitrile n'est pas transformé intégralement et il est difficile de le séparer de l'hydratropitanitrile, vu la faible différence de leurs points d'ébullition. L'acide hydratropique fut dédoublé selon les méthodes de RAPER<sup>1)</sup> et d'ARCUS & KENYON<sup>2)</sup>. L'acide hydratropique, transformé en chlorure d'acide par le chlorure de thionyle, réagit avec l'iodure d'alcoyle choisi en présence d'un alliage zinc-cuivre, selon GLADSTONE & TRIBE<sup>3)</sup>. Les rendements sont bons tant que  $R_2$  est un groupe aliphatique primaire (rendement faible avec le groupe benzyle), faibles avec les groupes secondaires et pratiquement nuls avec les groupes tertiaires. En général, le rendement décroît avec l'allongement de la chaîne.

Les vitesses de racémisation de chaque cétone furent déterminées dans des conditions définies de température et de concentration dans l'éthylate de sodium 0,0080N dans l'éthanol absolu et dans l'éthanol à 80%. Chaque mesure a été effectuée sur 50 à 100 mg de cétone pour 15 ml de solution, à 25°. Dans d'autres conditions, il se produit des réactions secondaires et les solutions deviennent légèrement foncées, de sorte qu'il n'est plus possible de mesurer avec précision la rotation optique.

A titre d'exemple, le tableau I réunit les valeurs obtenues lors d'un essai avec l'isobutyl-désoxybenzoïne. La façon de procéder reste identique pour chaque cétone.

La racémisation a l'allure d'une réaction du premier ordre, comme en témoigne la suite des valeurs obtenues pour la constante de racémisation.

<sup>1)</sup> H. S. RAPER, J. chem. Soc. 123, 2558 (1923).

<sup>2)</sup> C. L. ARCUS & J. KENYON, J. chem. Soc. 1939, 916.

<sup>3)</sup> J. H. GLADSTONE & A. TRIBE, J. chem. Soc. 35, 567 (1879).

Tableau I. *Racémisation de l'isobutyl-désoxybenzoïne*

Solution: éthylate de sodium 0,0080N dans l'éthanol absolu. Concentration: 0,0500 g dans 15 ml de solution. Température: 25,0°.

$$K_{\text{rac}} = \frac{2,303}{2(t_2 - t_1)} \log_{10} \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$$

<i>t</i> min	$\alpha$ degré	$K_{\text{rac}}$ min <sup>-1</sup>
9	1,002	$1,21 \times 10^{-3}$
24	0,966	$1,15 \times 10^{-3}$
47	0,916	$1,12 \times 10^{-3}$
79	0,853	$1,14 \times 10^{-3}$
106	0,802	$1,08 \times 10^{-3}$
142	0,742	$1,45 \times 10^{-3}$
164	0,696	$0,77 \times 10^{-3}$
184	0,675	$1,34 \times 10^{-3}$
229	0,598	$1,13 \times 10^{-3}$
297	0,509	$0,93 \times 10^{-3}$
325	0,483	

d'où:  $K_{\text{rac}} \text{ moyen} = 1,14 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ .

$t_{1/2}$  = temps de demi-racémisation = 305 min.

Tableau II. *Temps de demi-racémisation et constante de la vitesse de racémisation, à 25°, pour les séries des cétones respectivement de la désoxybenzoïne (série A) et de l'acide hydratropique (série B)*

Série	R <sub>1</sub> et R <sub>2</sub> respectivement	Dans éthanol absolu		Dans éthanol 80%	
+ éthylate de sodium 0,0080 N					
A	R <sub>1</sub>	t <sub>1/2</sub> min	K <sub>rac</sub> min <sup>-1</sup>	t <sub>1/2</sub> min	K <sub>rac</sub> min <sup>-1</sup>
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---CH---CO---C}_6\text{H}_5$   R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	18,4	1,9 × 10 <sup>-2</sup>	31	1,1 × 10 <sup>-3</sup>
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53,2	6,5 × 10 <sup>-3</sup>	134	2,6 × 10 <sup>-3</sup>
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	89,0	3,9 × 10 <sup>-3</sup>	165	2,1 × 10 <sup>-3</sup>
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	94,0	3,7 × 10 <sup>-3</sup>	170	2,0 × 10 <sup>-3</sup>
	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	97,0	3,6 × 10 <sup>-3</sup>	180	1,9 × 10 <sup>-3</sup>
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	31,4	1,1 × 10 <sup>-2</sup>	90	3,9 × 10 <sup>-3</sup>
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	41,0	8,5 × 10 <sup>-3</sup>	97	3,6 × 10 <sup>-3</sup>
	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	729	4,8 × 10 <sup>-4</sup>	965	3,6 × 10 <sup>-4</sup>
	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	305	1,1 × 10 <sup>-3</sup>	587	5,9 × 10 <sup>-4</sup>
	sec.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1045	3,3 × 10 <sup>-4</sup>	1632	2,1 × 10 <sup>-4</sup>
	tert.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	13680	2,5 × 10 <sup>-5</sup>	25920	1,3 × 10 <sup>-5</sup>
B	R <sub>2</sub>				
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---CH---CO---R}_2$   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	9	3,9 × 10 <sup>-2</sup>	14,5	2,4 × 10 <sup>-2</sup>
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	32	1,1 × 10 <sup>-2</sup>	52	6,7 × 10 <sup>-3</sup>
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	42	8,3 × 10 <sup>-3</sup>	86	4,0 × 10 <sup>-3</sup>
	*n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	53	6,5 × 10 <sup>-3</sup>	103	3,4 × 10 <sup>-3</sup>
	*iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64	5,4 × 10 <sup>-3</sup>	107	3,2 × 10 <sup>-3</sup>
	*iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	106	3,3 × 10 <sup>-3</sup>	204	1,7 × 10 <sup>-3</sup>
	*sec.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	163	2,1 × 10 <sup>-3</sup>	241	1,4 × 10 <sup>-3</sup>
Essai standard avec l'isobutyl-désoxybenzoïne :					
		264	1,3 × 10 <sup>-3</sup>	590	5,9 × 10 <sup>-4</sup>
* échantillons non analytiquement purs					

Le tableau II résume les résultats obtenus avec les séries A et B de cétones. A la demi-racémisation (au temps  $t_{1/2}$  en min, où  $1/4$  du composé optiquement actif s'est transformé en son antipode optique), on a pour une réaction du premier ordre:

$$K_{\text{rac}} = 0,3466/t_{1/2} \text{ min}^{-1}.$$

### Conclusions

1) Dans des conditions comparables, les vitesses de racémisation en milieu alcalin sont plus grandes dans l'alcool absolu que dans l'alcool dilué.

2) Dans les deux séries de cétones, la répulsion électronique des radicaux aliphatiques normaux croît progressivement avec l'allongement de la chaîne, en tendant vers un palier à partir de  $C_4$ : on constate que la différence est plus grande entre les effets des groupes  $CH_3$  et  $C_2H_5$  qu'entre les effets des groupes  $n-C_4H_9$  et  $n-C_5H_{11}$ .

3) Les radicaux aliphatiques ramifiés sont des donneurs d'électrons plus puissants que leurs isomères normaux. Les radicaux fortement ramifiés, tels que  $\text{sec.}-C_4H_9$  et  $\text{tert.}-C_4H_9$ , sont les plus puissants donneurs d'électrons étudiés.

4) Parmi les radicaux mixtes aliphatiques-aromatiques, le groupe benzyle est un donneur d'électrons légèrement plus puissant que le groupe  $\beta$ -phényléthyle.

5) Les effets des différents radicaux étudiés en tant que donneurs d'électrons sont parallèles dans les deux séries de cétones considérées.

6) En comparant les vitesses de racémisation

de  $\begin{array}{c} C_6H_5-CH-CO-C_6H_5 \\ | \\ CH_3 \end{array}$  ( $t_{1/2} = 18,4$  min; éthanol absolu) et

de  $\begin{array}{c} C_6H_5-CH-CO-CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$  ( $t_{1/2} = 9$  min; éthanol absolu), on voit qu'il est possible

que, dans le système étudié, le radical phényle soit un donneur d'électrons plus puissant que le radical méthyle; cependant un effet purement stérique n'est pas exclu.

Il serait intéressant d'étudier l'influence de radicaux mixtes aliphatiques-aromatiques ou de chaînes plus ramifiées que celles étudiées ici, voire – du point de vue théorique – l'effet de la présence de radicaux optiquement actifs dans les positions R et  $R_1$ .

### Partie expérimentale

**Préparation des solutions pour l'étude de la racémisation.** – La concentration optimum de base est de 0,0080N. Les concentrations inférieures donnent des vitesses de racémisation trop petites pour être aisément mesurables lorsque  $R_1$  ou  $R_2$  est une chaîne fortement ramifiée. Les concentrations supérieures provoquent des réactions secondaires qui rendent les solutions foncées de sorte que la rotation optique ne peut plus être lue avec précision. L'éthylate de sodium est la base la mieux appropriée à cette fin; l'hydroxyde de potassium et la pyridine donnent des solutions foncées.

La standardisation des solutions ne peut se faire pratiquement par titrage direct. Le verre ordinaire cède aux solutions suffisamment d'alcali pour modifier d'une façon appréciable la vitesse de racémisation. C'est pourquoi, nous avons préparé et titré des solutions standard de sodium environ 1N dans l'éthanol absolu et dans un mélange d'éthanol-eau. Les solutions 0,0080N ont été obtenues par dilution. Le titre de ces solutions diluées varie rapidement quand elles ne sont pas correctement protégées. Aussi, avant chaque série d'essais, la solution d'éthylate fut-elle étalonnée au moyen de la vitesse de racémisation de l'isobutyl-désoxybenzoïne, utilisée comme standard. Ainsi les vitesses de racémisation pouvaient-elles être rapportées à celle du standard s'il survenait de petites modifications dans la concentration de l'alcali. Lorsque la vitesse de racé-

misation de l'isobutyl-désoxybenzoïne variait de façon appréciable, on préparait et étalonnait une nouvelle solution basique. Il fut ainsi possible d'obtenir des résultats reproductibles.

### Préparation des cétones - Série A: Désoxybenzoïnes

**Méthyl-désoxybenzoïne.** - La synthèse fut conduite d'après les méthodes de MCKENZIE, ROGER & WILLS<sup>4)</sup>, MCKENZIE & WILLS<sup>5)</sup>, MCKENZIE & RICHARDSON<sup>6)</sup>, et MCKENZIE & DENNLER<sup>7)</sup>. Les propriétés du produit obtenu concordent avec les données de la littérature.

**Ethyl-désoxybenzoïne.** - *Acide bromo-2-butyrique.* Voir FISCHER & MOUNEYRAT<sup>8)</sup>.

*Acide amino-2-butyrique.* Voir ABDERHALDEN & CHANG<sup>9)</sup>. Le dédoublement en isomères optiques s'effectue par l'intermédiaire du sel de brucine du dérivé formylé, selon la méthode d'ABDERHALDEN, CHANG & WURM<sup>10)</sup>. Le chlorhydrate de l'ester éthylique est obtenu par passage d'un excès de HCl sec dans la solution éthanolique de l'acide aminé.

( $\pm$ )-*Diphényl-1,1-amino-2-butanol-1.* Dans le but d'économiser du produit optiquement actif, la première réaction fut conduite avec le chlorhydrate de l'ester éthylique racémique. Nous avons ensuite constaté que le ( $\pm$ )-amino-alcool obtenu se laisse très bien dédoubler à l'aide de l'acide camphosulfonique.

Pour préparer le réactif de GRIGNARD, on fait réagir dans 400 ml d'éther absolu 15 g de tournure de magnésium avec 73 g de bromobenzène redistillé. On décante, refroidit à 0° et ajoute 7,86 g de chlorhydrate de l'ester, par petites portions et à l'abri de l'humidité, le chlorhydrate étant très déliquescent. Après une nuit de repos à température ambiante, la solution est chauffée 2 h à reflux puis versée lentement dans de l'eau glacée. On l'abandonne 2 jours avant d'ajouter un excès de HCl 6N. On filtre le chlorhydrate de l'amino-alcool, le dissout à chaud dans un mélange éthanol-eau et filtre à nouveau avant d'ajouter un léger excès d'ammoniaque. L'amino-alcool racémique cristallise en fines aiguilles blanches; rendement 6,3 g; F. 82-85°.

(+)-*Diphényl-1,1-amino-2-butanol-1.* On procède avec le chlorhydrate du (-)-aminobutyrate d'éthyle comme pour le dérivé ( $\pm$ ). 4,7 g du chlorhydrate de l'ester fournissent 2,25 g d'amino-alcool dextrogyre sous forme d'aiguilles blanches; F. 86-87°;  $[\alpha]_D^{20} = +84,3^\circ$  ( $c = 1,0$ ; CHCl<sub>3</sub>;  $l = 1$ ).

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ON    Calc. C 79,62    H 7,93    N 5,80%    Tr. C 79,55    H 7,80    N 5,83%

*Dédoublement du ( $\pm$ )-diphényl-1,1-amino-2-butanol-1.* 14,5 g d'acide camphosulfonique dissous dans 100 ml d'eau sont ajoutés à 13,81 g de ( $\pm$ )-amino-alcool dissous dans 100 ml d'éthanol. Le sel cristallise sous forme d'aiguilles blanches:  $\alpha_D^{20} = +0,851^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +17,56^\circ$  ( $c = 2,42$ ; méthanol;  $l = 2$ ).

Après 10 recristallisations dans l'éthanol, le pouvoir rotatoire se stabilise à:  $[\alpha]_D^{20} = -1,49^\circ$  ( $c = 2,42$ ; méthanol;  $l = 1$ ); rendement: 2,58 g.

On dissout le sel dans l'eau chaude, ajoute un excès d'ammoniaque diluée puis on recristallise l'amino-alcool libéré dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 1,19 g;  $[\alpha]_D^{20} = +79,3^\circ$  ( $c = 1,000$ ; CHCl<sub>3</sub>;  $l = 1$ ).

*Désamination du ( $\pm$ )-diphényl-1,1-amino-2-butanol-1.* 0,56 g d'amino-alcool  $[\alpha]_D^{20} = +84,0^\circ$ ; F. 86-87°) est dissous à chaud dans 40 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25%. On ajoute lentement, à 0° et en agitant, 0,5 g de nitrite de sodium dissous dans 20 ml d'eau. Après une nuit d'agitation à température ambiante, les cristaux sont filtrés et bien lavés à l'eau. Rendement: 0,48 g. Après 3 recristallisations dans un mélange éthanol-eau, F. 53-54°,  $[\alpha]_D^{20} = -179,40^\circ$  ( $c = 0,505$ ;  $l = 1$ ); rendement: 0,227 g.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O    Calc. C 85,67    H 7,19%    Tr. C 85,50    H 7,40%

**n-Propyl-désoxybenzoïne.** - *Acide  $\alpha$ -amino-n-valérianique.* Préparation et dédoublement selon BILLARD<sup>11)</sup> et ABDERHALDEN & KUERTEN<sup>12)</sup>.

<sup>4)</sup> A. MCKENZIE, R. ROGER & G. O. WILLS, J. chem. Soc. 1926, 779.

<sup>5)</sup> A. MCKENZIE & G. O. WILLS, J. chem. Soc. 1925, 283.

<sup>6)</sup> A. MCKENZIE & A. C. RICHARDSON, J. chem. Soc. 1923, 79.

<sup>7)</sup> A. MCKENZIE & W. S. DENNLER, J. chem. Soc. 1924, 2105.

<sup>8)</sup> E. FISCHER & A. MOUNEYRAT, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 2383 (1900).

<sup>9)</sup> E. ABDERHALDEN & H. L. CHANG, Z. physiol. Chem. 77, 475 (1912).

<sup>10)</sup> E. ABDERHALDEN, H. L. CHANG & E. WURM, Z. physiol. Chem. 72, 28 (1911).

<sup>11)</sup> F. BILLARD, Bull. Soc. chim. France [4] 29, 429 (1921).

<sup>12)</sup> E. ABDERHALDEN & H. KUERTEN, Fermentforsch. 4, 327, 337 (1921).

(+)-*Diphényl-1,1-amino-2-pentanol-1*. Le réactif de GRIGNARD est préparé à partir de 36 g de bromobenzène et 8 g de tournure de magnésium dans 400 ml d'éther absolu. Une fois l'excès de magnésium décanté, on ajoute en 30 min 3,63 g de chlorhydrate sec (très déliquescent) de l'ester éthylique préparé à partir de l'acide amino-*n*-valérianique lévogyre ( $[\alpha]_D^{20} = -24,4^\circ$ ). La réaction est vigoureuse. Après une nuit de repos à température ambiante, le mélange est chauffé 2 h à reflux, versé lentement sur la glace puis chauffé à nouveau 30 min à reflux. Après refroidissement, on ajoute un excès de HCl dilué, sépare la couche étherée et lave la couche aqueuse avec de l'éther. Un léger excès d'ammoniaque concentrée est alors ajouté en même temps qu'un égal volume d'éthanol. Le diphényl-1,1-amino-2-pentanol-1 cristallise de la solution portée à ébullition et filtrée à chaud. Rendement: 2,54 g; F. 81,5–82,5°;  $[\alpha]_D^{16} = +86,9^\circ$  ( $c = 1000$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON}$  Calc. C 79,85 H 5,49% Tr. C 79,95 H 5,60%

*n*-*Propyl-désoxybenzoïne*. A 0,34 g de (+)-diphényl-1,1-amino-2-pentanol-1 ( $[\alpha]_D^{16} = +86,9^\circ$ ;  $\text{CHCl}_3$ ), dissous dans 25 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25%, on ajoute lentement à 0° une solution de 0,3 g de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau, sous bonne agitation. Après une nuit de repos à température ambiante, on filtre les cristaux, lave bien à l'eau et recristallise dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 0,31 g; F. 43–44°;  $[\alpha]_D^{20} = -161,3^\circ$  ( $c = 0,315$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$  Calc. C 85,67 H 7,61% Tr. C 85,50 H 7,61%

**Isopropyl-désoxybenzoïne.** – (+)-*Méthyl-3-diphényl-1,1-amino-2-butanol-1*. Le chlorhydrate de l'ester éthylique de la (–)-valine ( $[\alpha]_D^{20} = -29,8^\circ$  ( $c = 2,945$ ; HCl 20%;  $l = 1$ ) fut préparé de la façon habituelle par réaction de la valine dans l'éthanol absolu avec un excès de HCl gazeux. Au réactif de GRIGNARD décanté, préparé avec 50 g de bromobenzène et 10 g de tournure de magnésium, on ajoute à 0° 3,294 g de chlorhydrate de l'ester. Après 10 min de chauffage à reflux et 24 h de repos à température ambiante, on chauffe le mélange 6 h à reflux puis le décompose en le versant lentement sur de la glace. On sépare la couche étherée après 12 h de repos. La couche aqueuse est extraite à l'éther, puis on la traite par un léger excès d'ammoniaque concentrée et l'extraît à nouveau à l'éther. Après séchage de cette dernière solution étherée sur le sulfate de sodium, on précipite le chlorhydrate de l'amino-alcool par HCl gazeux; F. 256–258°.

Le solide précipité par  $\text{NH}_4\text{OH}$  contient un peu de complexe magnésien de l'amino-alcool cherché. Aussi l'avons-nous traité 5 min dans l'eau bouillante avant de réextraire à l'éther, ce qui améliora le rendement en chlorhydrate de l'amino-alcool.

L'amino-alcool libre est obtenu par addition d'un léger excès d'ammoniaque à la solution aqueuse du chlorhydrate. On le recristallise dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 3,42 g; F. 96,5–97,5°;  $[\alpha]_D^{20} = +123,1^\circ$  ( $c = 1,056$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON}$  Calc. C 79,79 H 8,23% Tr. C 79,98 H 8,10%

*Isopropyl-désoxybenzoïne*. 0,945 g de (+)-méthyl-3-diphényl-1,1-amino-2-butanol-1 (F. 96,5–97,5°;  $[\alpha]_D^{20} = +123,1^\circ$ ) est dissous à chaud dans 50 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25%. On refroidit à 0° et ajoute goutte à goutte 1,5 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau, en agitant vigoureusement. Après une nuit de repos à température ambiante, les cristaux sont filtrés, bien lavés à l'eau et cristallisés dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 0,59 g. F. 93,5–94,50;  $[\alpha]_D^{20} = -100,0^\circ$  ( $c = 1,067$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$  Calc. C 85,67 H 7,61% Tr. C 85,59 H 7,47%

***n*-Butyl-désoxybenzoïne.** – *Acides  $\alpha$ -aminocaproïques racémique et actifs*. Nous avons obtenu l'acide racémique à partir de l'acide  $\alpha$ -bromocaproïque, selon la méthode décrite dans Organic Syntheses, Coll. Vol. I, p. 48. Pour le dédoublement, nous avons suivi la méthode indiquée par ABDERHALDEN, FROELICH & FUCHS<sup>13</sup>). Nous avons trouvé les pouvoirs rotatoires suivants pour les deux acides actifs:  $[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ$  (0,1120 g dans 11,3896 g HCl 20%;  $l = 1$ ) et  $[\alpha]_D^{20} = +25,5^\circ$  (0,1360 g dans 11,7498 g HCl 20%;  $l = 1$ ).

L'acide aminé lévogyre fut estérifié selon le procédé usuel avec l'éthanol et HCl.

<sup>13</sup>) E. ABDERHALDEN, C. FROELICH & D. FUCHS, Z. physiol. Chem. 86, 454 (1913).

(-)-Diphényl-1,1-amino-2-hexanol-1. Le réactif de GRIGNARD est préparé avec 42 g de bromobenzène, 8 g de tournure de magnésium et 400 ml d'éther absolu. Après décantation, on lui ajoute lentement à 0°, 5 g de chlorhydrate de (-)- $\alpha$ -aminocaproate d'éthyle et laisse reposer une nuit. On chauffe le mélange 1 h 30 à reflux, le verse sur un excès de glace et le traite avec un léger excès de HCl 6N. On filtre le solide en suspension dans la couche étherée et le chauffe dans de l'eau pour décomposer le complexe magnésien. Après réunion de cette solution à la solution acide, on extrait le tout à l'éther; la phase aqueuse est alcalinisée légèrement avec de l'ammoniaque et extraite 3 fois avec de l'éther. Les extraits étherés réunis sont séchés sur du sulfate de sodium avant d'y faire passer un courant de gaz chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'amino-alcool cherché, qui fond à 221–223° (déc.). L'ammoniaque diluée libère l'amino-alcool qu'on recristallise dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 4,18 g; F. 113,5–114,5°;  $[\alpha]_D^{20} = -85,27^\circ$  ( $c = 0,1290$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON}$  Calc. C 80,37 H 8,60 N 5,20% Tr. C 80,24 H 8,34 N 5,40%

*n*-Butyl-désoxybenzoïne. 1,5 g de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau est ajouté lentement, à 0° et sous bonne agitation, à 1,02 g de (-)-diphényl-1,1-amino-2-hexanol-1 ( $[\alpha]_D^{20} = -85,27^\circ$ ) dans 40 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25%. Après une nuit de repos à température ambiante, les cristaux sont filtrés, bien lavés à l'eau et recristallisés dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 0,65 g; paillettes blanches brillantes, F. 67,5–68,5°;  $[\alpha]_D^{20} = +149,5^\circ$  ( $c = 0,662$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. C 85,70 H 7,99% Tr. C 85,45 H 7,79%

**Isobutyl-désoxybenzoïne.** – La (-)-leucine utilisée dans cette synthèse possédait le pouvoir rotatoire suivant:  $[\alpha]_D^{20} = -9,80^\circ$  ( $c = 2,015$ ; eau;  $l = 2$ ). Voir FISCHER<sup>14</sup>). L'estérification est conduite de la façon habituelle dans l'éthanol absolu et HCl gazeux.

On prépare l'amino-alcool et l'isobutyl-désoxybenzoïne selon les méthodes de BETTZICHE & EHRLICH<sup>15</sup>), BETTZICHE, MENDER & WOLF<sup>16</sup>), KANAO & YAGUCHI<sup>17</sup>) et BELL, LIDWELL & WRIGHT<sup>18</sup>). Les propriétés des deux substances concordent avec celles données par la littérature citée.

**sec.-Butyl-désoxybenzoïne.** – On estérifie la (+)-isoleucine naturelle ( $[\alpha]_D^{20} = +9,8^\circ$  ( $c = 3,800$ ; eau;  $l = 2$ )) comme d'habitude avec l'éthanol et HCl.

(-)-Méthyl-3-diphényl-1,1-amino-2-pentanol-1. 2,15 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de la (+)-isoleucine sont ajoutés lentement, à 0°, au réactif de GRIGNARD obtenu à partir de 15,7 g de bromobenzène et 5 g de magnésium dans un excès d'éther. On chauffe le mélange 4 h à reflux, l'abandonne une nuit à température ambiante puis ajoute un excès de glace et chauffe 1 h au bain-marie. Après refroidissement à 0°, on ajoute un excès de HCl 6N et extrait la couche aqueuse avec de l'éther. L'extrait étheré est séché sur du sulfate de sodium. Un courant de HCl sec y précipite 4,17 g de chlorhydrate; F. 248–249° (déc.). L'ammoniaque diluée libère l'amino-alcool que l'on recristallise dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 1,97 g; F. 131–132°; fines aiguilles blanches;  $[\alpha]_D^{20} = -126,6^\circ$  ( $c = 1,000$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON}$  Calc. C 80,37 H 8,60 N 5,20% Tr. C 80,00 H 8,40 N 5,15%

*sec.-Butyl-désoxybenzoïne.* A 1,19 g de (-)-méthyl-3-diphényl-1,1-amino-2-pentanol-1 ( $[\alpha]_D^{20} = -126,6^\circ$ ), dissous dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25%, on ajoute lentement, à 0° sous bonne agitation, 2,0 g de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau. Après une nuit de repos, les cristaux sont filtrés, bien lavés à l'eau et recristallisés dans l'éthanol. Rendement: 0,82 g; F. 75,5–76°;  $[\alpha]_D^{20} = +91,3^\circ$  ( $c = 0,300$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. C 85,70 H 7,99% Tr. C 85,45 H 8,03%

<sup>14</sup>) EMIL FISCHER, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 4002 (1905).

<sup>15</sup>) F. BETTZICHE & A. EHRLICH, Z. physiol. Chem. 160, 1 (1926).

<sup>16</sup>) F. BETTZICHE, R. MENDER & K. WOLF, Z. physiol. Chem. 160, 270 (1926).

<sup>17</sup>) S. KANAO & T. YAGUCHI, J. Pharm. Soc. Japan 48, 358, 553 (1928).

<sup>18</sup>) R. P. BELL, O. M. LIDWELL & J. WRIGHT, J. chem. Soc. 1938, 1861.



**tert.-Butyl-désoxybenzoïne.** – La pseudoleucine nécessaire fut synthétisée à partir d'acétone, de pinacone et d'acide triméthylpyruvique d'après les méthodes d'Organic Syntheses Coll. Vol. I, p. 459; ABDERHALDEN et coll.<sup>19)</sup>, KNOOP & LANDMANN<sup>20)</sup> et GLUECKSMANN<sup>21)</sup>.

*Acide oximino-tert.-butyl-acétique.* Voir BLATT & RUSSEL<sup>22)</sup> et BACHMANN & BOATNER<sup>23)</sup>. On ajoute lentement 13 g d'acide triméthylpyruvique (Eb. 75–76°/12 Torr.) à 6,95 g de chlorhydrate d'hydroxylamine pur dans 60 ml de pyridine. Après un repos de 48 h à 0°, on ajoute un excès de HCl dilué et extrait 4 fois la solution à l'éther. On distille l'éther et reprend par l'éther de pétrole (Eb. 100–120°): l'oxime cristallise. Rendement: 13,1 g; F. 74–77°. Le rendement est inférieur si la pyridine est impure ou en plus grande quantité.

*Acide  $\alpha$ -amino-tert.-butyl-acétique.* 15 g de l'oxime ci-dessus, séchés au vide pour en éliminer l'eau de cristallisation, sont dissous dans 200 ml d'une solution aqueuse d'éthanol à 50%. On ajoute en 1 h 30, par petites portions, 20 g d'amalgame d'aluminium (voir WISLICENUS<sup>24)</sup>). Comme il se forme une mousse abondante, on effectue la réduction en bécber ouvert. Après 24 h de repos à température ambiante, on chauffe le mélange 1 h au bain-marie, rend tout juste alcalin avec de l'ammoniaque et filtre de l'hydroxyde d'aluminium. Le filtrat est évaporé sous pression réduite jusqu'à début de cristallisation. On ajoute alors un excès d'acétone. Le précipité ressemble à de l'hydroxyde d'aluminium, mais il sublime à 250°. Aussi est-ce bien l'acide cherché. Rendement 11,26 g (93%).

*Dédoublent de l'acide  $\alpha$ -amino-tert.-butyl-acétique (pseudoleucine).* Nous appliquons la méthode d'ABDERHALDEN, FAUST & HAASE<sup>19)</sup>.

(+)-Diméthyl-3,3-diphényl-1,1-butanol-1. On décante le réactif de GRIGNARD, formé à partir de 50 g de bromobenzène et 10 g de tournure de magnésium dans un excès d'éther, et lui ajoute lentement, à 0°, 5,4 g de chlorhydrate de l'ester de (–)-pseudoleucine. On laisse reposer une nuit. Après 2 h de chauffage à reflux et décomposition du complexe magnésien de la façon habituelle, on obtient l'amino-alcool cherché, que l'on cristallise dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 1,5 g. Les rendements sont mauvais et variables, probablement à cause de la décomposition difficile du complexe magnésien. F. 131,5–132°;  $[\alpha]_D^{20} = +166,6^\circ$  ( $c = 0,318$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON}$  Calc. C 80,37 H 8,60 N 5,20% Tr. C 80,2 H 8,4 N 5,22%

*tert.-Butyl-désoxybenzoïne.* La solution de 0,75 g de (+)-diméthyl-3,3-diphényl-1,1-butanol-1 (F. 131,5–132°) dans 50 ml d'acide acétique aqueux à 35% est refroidie à 0°, puis additionnée lentement de 0,60 g de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau sous agitation vigoureuse. Après un repos de 20 h à température ambiante, les cristaux formés sont filtrés, bien lavés à l'eau et recristallisés dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 0,44 g; paillettes blanches, F. 76,0–76,5°;  $[\alpha]_D^{20} = -170,6^\circ$  ( $c = 0,153$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. C 85,70 H 7,99% Tr. C 86,0 H 7,80%

**n-Amyl-désoxybenzoïne.** – *Ester n-amylmalonique.* Cet ester, préparé comme d'habitude à partir de sodium, de bromure de n-amyle et d'ester malonique, bout à 130–134°/12 Torr.; rendement 80%.

*Acide n-amylmalonique.* On refroidit à 0° un mélange de 95 g d'hydroxyde de potassium dans 480 ml d'une solution aqueuse d'éthanol à 50% et lui ajoute lentement et en agitant 160 g d'ester n-amyl-malonique de telle sorte que la température ne dépasse pas 15°. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, l'alcool en excès est éliminé sous pression réduite, et la solution, acidifiée au congo par HCl 6N, est extraite 4 fois avec de l'éther, que l'on sèche sur du sulfate de sodium. La distillation de l'éther laisse une masse blanche, F. 75–78°. Rendement 100,5 g.

*$\alpha$ -Aminoheptanoïque.* On ajoute lentement en agitant 122 g (1,33 mole) de brome sec à 100,5 g d'acide n-amylmalonique en suspension dans 500 ml d'éther sec. Après 5 jours de repos à température ambiante le mélange est versé lentement sur 400 ml d'ammoniaque ( $q = 0,88$ ) refroidis à 0° avec de la glace. Après 4 autres jours, on élimine sous pression réduite l'éther et l'excès de

<sup>19)</sup> E. ABDERHALDEN, W. FAUST & E. HAASE, Z. physiol. Chem. 228, 187 (1934).

<sup>20)</sup> P. KNOOP & G. LANDMANN, Z. physiol. Chem. 89, 157 (1914).

<sup>21)</sup> C. GLUECKSMANN, Mh. Chem. 1889, 770.

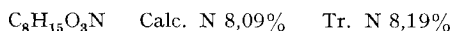
<sup>22)</sup> A. H. BLATT & L. A. RUSSEL, J. Amer. chem. Soc. 58, 1906. (1936).

<sup>23)</sup> W. E. BACHMANN & C. H. BOATNER, J. Amer. chem. Soc. 58, 2099 (1936).

<sup>24)</sup> H. WISLICENUS, J. prakt. Chem. [2] 54, 56 (1896).

NH<sub>4</sub>OH et ajoute un léger excès de HCl concentré. On chauffe 4 h au bain-marie pour libérer le CO<sub>2</sub>, concentre à petit volume sous pression réduite et ajoute de l'ammoniaque jusqu'à réaction fortement alcaline, puis 100 ml d'acétone pour compléter la précipitation. On dissout le précipité dans l'eau chaude contenant assez de HCl pour en assurer la dissolution, et le reprécipite par un excès d'ammoniaque. Rendement: 60 g (72%); F. 262–265°.

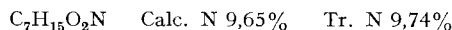
*Dédoublément de l' $\alpha$ -aminoheptanoïque.* On chauffe 3 h au bain d'huile 45 g de ( $\pm$ )- $\alpha$ -aminoheptanoïque avec 65 g d'acide formique *puriss.* 100% et refroidit à 0°. On filtre les cristaux, les dissout dans l'acétate de méthyle et filtre l'acide aminé non transformé. On ajoute de l'éther de pétrole (Eb. 40–60°) à la solution d'acétate de méthyle dès que le dérivé formylé cristallise. F. 90–100°. L'acide aminé récupéré est traité à nouveau avec de l'acide formique comme précédemment. Rendement: 25 g de dérivé formylé; ramollissement 110°; F. 116–117°.



On ajoute une solution de 60 g de brucine dans 150 ml d'éthanol absolu à 25 g du dérivé formylé dissous dans 400 ml d'éthanol absolu. Après plusieurs jours à 0°, on filtre les cristaux de sel de brucine, les lave bien à l'éthanol froid et les recrystallise dans l'éthanol. Rendement: 37,5 g; ramollissement 125°, F. 133–135°;  $[\alpha]_D^{20} = -12,8^\circ$  ( $c = 1,250$ ; méthanol;  $l = 1$ ). Ces valeurs ne subissent aucune modification, même après plusieurs recrystallisations.

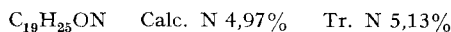
Un excès d'ammoniaque concentrée est ajouté au sel de brucine dissous dans 350 ml d'eau refroidis à la glace. Après 1 h à 0°, on filtre le précipité de brucine. Le filtrat est rendu tout juste acide au congo par HCl 6N, puis laissé 20 h au repos à 0°. Il se forme des aiguilles blanches, brillantes du dérivé formylé. Rendement: 8,84 g; F. 108–110°;  $[\alpha]_D^{18} = -14,86^\circ$  ( $c = 1,380$ ; méthanol;  $l = 1$ ).

On hydrolyse le dérivé formylé en le chauffant 1 h 30 au bain-marie, en suspension dans 200 ml d'une solution aqueuse de HCl 10%. L'acide aminé se sépare après refroidissement et neutralisation par NH<sub>4</sub>OH. Rendement: 5,60 g;  $[\alpha]_D^{18} = -24,45^\circ$  ( $c = 1,325$ ; HCl 20%;  $l = 1$ ).

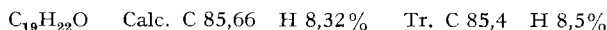


Le sel de brucine du dérivé formylé dextrogyre est plus soluble. C'est un sirop qui contient 3,83 g d'acide aminé;  $[\alpha]_D^{18} = +20,12^\circ$  ( $c = 1,640$ ; HCl 20%;  $l = 1$ ).

(+)-*Diphényl-1,1-amino-2-heptanol-1.* En estérifiant le (–)- $\alpha$ -aminoheptanoïque ( $[\alpha]_D^{18} = -24,45^\circ$ ) de la façon habituelle, on obtient le chlorhydrate de l'ester à l'état solide, déliquescent. On fait réagir 4,19 g de celui-ci avec le réactif de GRIGNARD décanté, formé à partir de 31,4 g de bromobenzène et 8 g de tournure de magnésium. Les opérations sont en tout point semblables à celles des précédentes préparations. Le rendement est de 6,71 g de chlorhydrate de l'aminoolcool; F. 204–207° (déc.). Sa conversion en amino-alcool libre par l'ammoniaque fournit 3,81 g de produit, F. 88–89°, sous forme de longues aiguilles blanches;  $[\alpha]_D^{18} = +75,5^\circ$  ( $c = 0,914$ ; CHCl<sub>3</sub>;  $l = 1$ ).



*n-Amyl-désoxybenzoïne.* A 1,1 g de l'aminoolcool ci-dessus ( $[\alpha]_D^{18} = +75,5^\circ$ ), dissous dans 50 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 25% et refroidi à 0°, on ajoute lentement, sous bonne agitation, 0,7 g de nitrite de sodium dissous dans 20 ml d'eau à 0°. Après une nuit de repos à température ambiante, le précipité est filtré, bien lavé à l'eau et recrystallisé 2 fois dans l'éthanol. Rendement: 0,63 g; F. 49–50°;  $[\alpha]_D^{18} = -151,2^\circ$  ( $c = 0,500$ ; CHCl<sub>3</sub>;  $l = 1$ ).



**Benzyl-désoxybenzoïne.** – Cette synthèse part de la (–)-phénylalanine ( $[\alpha]_D^{18} = -34,01^\circ$  ( $c = 2,04$ ;  $l = 1$ ) et suit les méthodes de MCKENZIE & WILLS<sup>5)</sup>, FISCHER & SCHOELLER<sup>26)</sup> et MCKENZIE, ROGER & WILLS<sup>4)</sup>. Les rendements et les valeurs obtenues pour les constantes sont conformes à celles des sources citées.

**$\beta$ -Phényléthyl-désoxybenzoïne.** – *Acide- $\gamma$ -phényl- $\alpha$ -amino-*n*-butyrique.* Les modes de préparation et de dédoublément indiqués par DU VIGNEAUD & IRISH<sup>26)</sup> conduisent aux acides actifs: acide (–)- $\gamma$ -phényl- $\alpha$ -amino-*n*-butyrique,  $[\alpha]_D^{20} = -49,6^\circ$  ( $c = 1,000$ ; HCl 1N;  $l = 1$ ), et acide (+)- $\gamma$ -phényl- $\alpha$ -amino-*n*-butyrique,  $[\alpha]_D^{20} = +36,3^\circ$  ( $c = 1,000$ ; HCl 1N;  $l = 1$ ).

<sup>26)</sup> V. DU VIGNEAUD & O. J. IRISH, J. biol. Chemistry 122, 349 (1937).

*Triphényl-1,1,4-amino-2-butanol-1*. On estérifie l'acide  $\gamma$ -phényl- $\alpha$ -amino-n-butyrique ( $[\alpha]_D^{20} = -49,6^\circ$ ) avec l'éthanol et HCl de la façon habituelle et ajoute, en 30 min à  $0^\circ$ , 6,1 g du chlorhydrate solide de l'ester à la solution décantée du réactif de GRIGNARD obtenue à partir de 45 g de bromobenzène et 10 g de tournure de magnésium. Après 1 h de chauffage à reflux, une nuit de repos à température ambiante et un nouveau chauffage à reflux de 4 h, le mélange est décomposé avec de la glace puis traité par HCl 6N comme habituellement. Le rendement est de 4,0 g d'amino-alcool; F. 119–121°;  $[\alpha]_D^{19} = +70,13^\circ$  ( $c = 0,820$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ON}$  Calc. C 83,3 H 7,25 N 4,41% Tr. C 83,5 H 7,3 N 4,3%

$\beta$ -Phényléthyl-désoxybenzoïne. On ajoute, en 30 min sous bonne agitation, 1,3 g de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau à 1,49 g de triphényl-1,4,4-amino-2-butanol-1 (F. 119–121°;  $[\alpha]_D^{19} = +70,13^\circ$ ) dissous dans 125 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 35% et refroidie à  $0^\circ$ . Une huile précipite puis se solidifie après 12 h de repos à température ambiante. Elle est filtrée, bien lavée à l'eau puis cristallisée dans un mélange éthanol-eau. Rendement: 1,06 g; aiguilles; F. 62–63°;  $[\alpha]_D^{19} = -143,0^\circ$  ( $c = 0,500$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

Après une seconde cristallisation dans le même solvant: aiguilles; F. 94–95°;  $[\alpha]_D^{20} = -148,6^\circ$  ( $c = 0,575$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

A la 3<sup>e</sup> cristallisation dans le même solvant: grandes paillettes blanc-brillant; F. 97,5–98,5°;  $[\alpha]_D^{20} = -141,2^\circ$ .

A la 5<sup>e</sup> cristallisation dans le même solvant: rendement: 0,84 g; longues aiguilles blanches; F. 97,5–98,5°;  $[\alpha]_D^{19} = -147,5^\circ$  ( $c = 0,461$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ ).

La  $\beta$ -phényléthyl-désoxybenzoïne est donc dimorphique.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}$  Calc. C 88,0 H 6,7% Tr. C 88,0 H 6,9%

### Série B: Cétones dérivées de l'acide hydratropique

L'acide hydratropique est préparé à partir de phénylacétonitrile et de sulfate de méthyle en présence d'amidure de sodium, d'après la méthode de HASTING & CLOKE<sup>27</sup>). Le succès de la synthèse dépend beaucoup de la qualité de l'amidure de sodium utilisé.

Le dédoublement de l'acide hydratropique fut réalisé d'après RAPER<sup>1</sup>) et ARCUS & KENYON<sup>2</sup>).

$\alpha$ -Phényléthyl-méthyl-cétone. – Voir WATSON<sup>28</sup>). On ajoute 40 ml de chlorure de thionyle redistillé à 17,2 g d'acide (+)-hydratropique ( $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$  ( $c = 1,290$ ;  $\text{CHCl}_3$ ;  $l = 1$ )), placés dans un ballon CLAISEN. Le mélange est abandonné 8 h à température ambiante. Après élimination sous pression réduite de l'excès de chlorure de thionyle, on distille le chlorure d'hydratropoyle. Rendement: 18,1 g; Eb. 107–108°/16 Torr.

Un alliage zinc-cuivre (GLADSTONE & TRIBE<sup>3</sup>), composé de 9 g de zinc sous forme d'aiguilles et de 1 g de cuivre, est traité avec 10 g de iodure de méthyle absolu, fraîchement distillé, 6 g d'acétate d'éthyle redistillé et séché et 12 g de toluène sec. Le mélange est chauffé jusqu'à ce que la réaction se déclanche, puis 1 h 30 à  $110^\circ$ , jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de reflux à cette température. On refroidit à  $0^\circ$ , décante et lave avec du toluène. On ajoute lentement, à  $0^\circ$  sous bonne agitation, 2,85 g de chlorure d'hydratropoyle (obtenu à partir d'acide (+)-hydratropique ( $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ )) dilués dans un égal volume de toluène sec. Après 1 h d'agitation à  $0^\circ$  et 1 h d'agitation à température ambiante, on décompose le complexe métallique en le versant lentement dans une solution concentrée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange est abandonné une nuit, ensuite la couche organique est séparée, lavée à l'eau puis avec une solution diluée de carbonate d'ammonium et de nouveau à l'eau. On distille alors sous pression réduite le solvant puis le résidu, qui passe à 103–105°/15 Torr; rendement: 1,44 g;  $[\alpha]_D^{20} = +206,9^\circ$  ( $c = 2,041$ ; éthanol;  $l = 1$ ).

$\alpha$ -Phényléthyl-éthyl-cétone. – Cette préparation se fait de façon rigoureusement analogue à celle de l' $\alpha$ -phényléthyl-méthyl-cétone, en utilisant 20 g de l'alliage zinc-cuivre, 10,9 g d'iodure d'éthyle fraîchement distillé et séché sur  $\text{CaCl}_2$ , 6 g d'acétate d'éthyle pur, 12 g de toluène sec et 5,36 g de chlorure de (+)-hydratropoyle optiquement pur. Rendement: 4,07 g; Eb. 114–115°/16 Torr;  $[\alpha]_D^{20} = +264,6^\circ$  ( $c = 0,979$ ; éthanol;  $l = 2$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$  Calc. C 81,09 H 8,7% Tr. C 81,2 H 8,7%

<sup>27</sup>) R. HASTINGS & J. B. CLOKE, J. Amer. chem. Soc. 56, 2136 (1934).

<sup>28</sup>) WATSON, Ph. D., thèse, Aberdeen 1936, p. 75–6.

**$\alpha$ -Phényléthyl-n-propyl-cétone.** — En appliquant la méthode ci-dessus à 3,82 g de chlorure de (+)-hydratropoyle (d'un acide hydratropique  $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ ), ajoutés lentement à 10 g de l'alliage zinc-cuivre, 12 g d'iodure de propyle sec fraîchement distillé, 6 g d'acétate d'éthyle sec et 12 g de toluène sec, on obtient 2,96 g de la cétone cherchée. Eb.  $117-118^\circ/11$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = +203,7^\circ$  ( $c = 0,7533$ ; éthanol;  $l = 2$ ).

$C_{12}H_{16}O$  Calc. C 81,7 H 9,3% Tr. C 81,6 H 9,3%

**$\alpha$ -Phényléthyl-isopropyl-cétone.** — On mélange, chauffe 1 h 30 à reflux et décante, 20 g de l'alliage zinc-cuivre, 12 g d'iodure d'isopropyle redistillé, 6 g d'acétate d'éthyle sec et 12 g d'éther de pétrole (Eb.  $63-68^\circ$ ), puis on ajoute, à  $0^\circ$  sous agitation, 8 g de chlorure d'hydratropole (d'un acide hydratropique  $[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$ ). Après 30 min à  $0^\circ$  et 20 min à température ambiante, le mélange est traité comme décrit plus haut. Rendement: 3,19 g; Eb.  $117^\circ/16$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -56,7^\circ$  ( $c = 1,300$ ; éthanol;  $l = 1$ ).

Les valeurs trop faibles obtenues dans le dosage du carbone montrent que la purification par distillation n'est plus praticable sur la petite quantité de produit disponible. Comme le déroulement de la racémisation reste constant à différentes concentrations, le produit ne doit pas contenir d'acide hydratropique libre.

**$\alpha$ -Phényléthyl-n-butyl-cétone.** — Cette substance fut préparée à partir de 10 g de l'alliage zinc-cuivre, 13 g d'iodure de butyle redistillé, 6 g d'acétate d'éthyle sec, 12 g de toluène sec et 3,0 g de chlorure de (+)-hydratropoyle optiquement pur (d'un acide hydratropique  $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ ), en suivant la méthode ci-dessus. Rendement: 1,82 g; Eb.  $104-105^\circ/2-3$  Torr.;  $[\alpha]_D^{20} = +89,56^\circ$  ( $c = 1,091$ ; éthanol;  $l = 1$ ).

Le dosage du carbone a donné une valeur trop basse. Chaque mesure de la racémisation fut conduite sur 2 concentrations au moins, afin d'éviter une interférence de l'acide hydratropique.

**$\alpha$ -Phényléthyl-isobutyl-cétone.** — A partir de 13 g d'iodure d'isobutyle redistillé, 10 g de l'alliage zinc-cuivre, 12 g de toluène sec, 6 g d'acétate d'éthyle sec et 3 g de chlorure de (+)-hydratropoyle optiquement pur (d'un acide hydratropique  $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ ), on obtient deux fractions: 0,84 g, Eb.  $99-100^\circ/2-3$  Torr.; 0,71 g, Eb.  $100-101^\circ/2-3$  Torr.

Les deux fractions se racémisent à la même vitesse et toutes deux ont une teneur en carbone trop faible.

**$\alpha$ -Phényléthyl-sec.-butyl-cétone.** — A partir de 10 g de l'alliage zinc-cuivre, 13 g d'iodure de sec.-butyle redistillé, 12 g d'éther de pétrole (Eb.  $63-68^\circ$ ), 6 g d'acétate d'éthyle pur et sec, 12 g de toluène et 3,0 g de chlorure de (+)-hydratropoyle optiquement pur (d'un acide hydratropique  $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ$ ), on obtient deux fractions: Eb.  $98-100^\circ/2-3$  Torr; Eb.  $100-103^\circ/2-3$  Torr. Rendement total: 1,68 g.

Les teneurs en C des deux fractions sont trop faibles, mais les 2 fractions se racémisent à la même vitesse. Une purification ultérieure par distillation ne nous a plus été possible vu la petite quantité obtenue.

Ainsi la méthode utilisant l'alliage zinc-cuivre s'avère inapplicable aux longues chaînes latérales aliphatiques normales et aux groupes secondaires ou aliphatiques-aromatiques, tels que le groupe benzyle. Avec ce dernier, le rendement en cétone fut nul dans les conditions décrites ci-dessus.

#### SUMMARY

The rates of racemisation, under constant conditions of pH and temperature, of two series of ketones with an asymmetric C-atom in  $\alpha$  have been determined. As would be expected, substituents in the  $\alpha$  position to the keto group influence the rate of racemisation, and it has been found possible to assess the relative electron donating or electron attracting effect of aliphatic, aliphatic-aromatic or aromatic substituents by measuring their influence on the rate of racemisation of a ketone containing the substituent considered.

Two series of ketones,  $C_6H_5CH(R_1)COC_6H_5$  and  $C_6H_5CH(CH_3)COR_2$ , where  $R_1 = CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, iso-C_3H_7, n-C_4H_9, iso-C_4H_9, sec.-C_4H_9, tert.-C_4H_9, n-C_5H_{11}, C_6H_5CH_2, C_6H_5CH_2CH_2$ , and where  $R_2 = CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, iso-C_3H_7, n-C_4H_9$ ,

iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, sec.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, have been prepared in an optically active form, and their relative rates of racemisation under standard conditions of temperature and pH determined. K<sub>rac</sub> affords in each case a useful measure of the electron donating capacity of R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> in the two ketone series investigated.

Institut de Thérapeutique, Ecole de Médecine,  
Université de Genève  
Central Chemistry Department,  
Université de Reading, Angleterre

## 235. Etudes cinétiques dans le domaine des dérivés polycycliques aromatiques

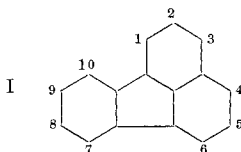
### IX. Réactions de solvolysé et d'échange de dérivés du fluoranthène

par G. Geuskens, G. Klopman, J. Nasielski et R. H. Martin

(23 VII 60)

Divers travaux expérimentaux ont permis de dégager des relations entre la réactivité des dérivés polycycliques aromatiques alternants et les grandeurs calculées par la méthode des orbitales moléculaires. En particulier, l'étude de réactions de solvolysé et d'échange de dérivés chlorométhylés ainsi que d'alcoolyse de chlorures d'acides<sup>1)</sup> a mis clairement en évidence l'importance de l'indice de valence libre pour la prévision et l'interprétation des résultats expérimentaux.

Les hydrocarbures aromatiques non alternants, par contre, n'ont fait l'objet d'aucune étude cinétique jusqu'à présent, malgré l'intérêt théorique considérable qu'ils présentent. Nous avons donc décidé d'aborder ce domaine par l'étude de certains dérivés du fluoranthène (I).



#### I. Résultats expérimentaux

1. *Réactions de solvolysé de dérivés chlorométhylés.* Nous avons déterminé les paramètres d'ARRHENIUS relatifs à la solvolysé des chlorométhyl-1-, -3- et -8-fluoranthènes dans les milieux suivants (% en volume): eau 20,5% - dioxanne 79,5%; eau 6,1% - dioxanne 39,8% - acide formique 54,1%.

Les mesures cinétiques ont été réalisées à l'aide d'une méthode conductométrique<sup>2)</sup>, et les constantes de vitesse  $k_1$ , exprimées en s<sup>-1</sup>, calculées par la formule du premier ordre. Les concentrations ont été corrigées pour tenir compte du coefficient de dilatation thermique du solvant.

<sup>1)</sup> Pour I et VIII, voir respectivement: a) P. J. C. FIERENS, H. HANNAERT, J. VAN RYSELBERGE & R. H. MARTIN, *Helv.* 38, 2009 (1955); b) G. GEUSKENS, M. PLANCHON, J. NASIELSKI & R. H. MARTIN, *Helv.* 42, 522 (1959).

<sup>2)</sup> P. J. C. FIERENS, A. HALLEUX & H. HANNAERT, *Bull. Soc. chim. belges* 64, 191 (1955).