

ETUDE CINÉTIQUE DE L'AMINOLYSE EN MILIEU NON AQUEUX D'ESTERS MODÈLES DE PEPTIDYL-t-ARN; INFLUENCE D'UN GROUPE HYDROXYLE VOISIN

MARC JULIA* et HÉLÈNE MESTDAGH

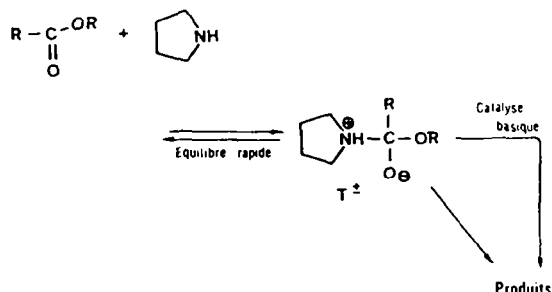
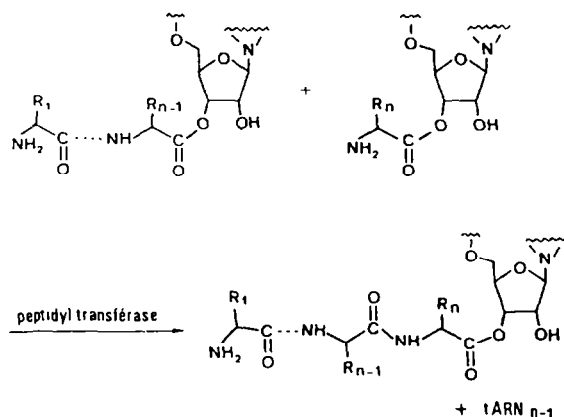
Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cédex 05, France

(Received in France 1 October 1982)

Abstract—*n*-Butylaminolysis of cis 2-hydroxy-cyclopentyl benzoylglycinate (a simple model of peptidyl-t-RNA) in MeCN occurs ca 300 times faster than that of cyclopentyl benzoylglycinate. This acceleration caused by the neighbouring cis 2-hydroxy group is considerably larger than found in aqueous media for similar reactions. Trans 2-hydroxy and cis or trans 2-methoxy groups also accelerate the aminolysis, but less efficiently. Comparison between the aminolysis rates of the benzoylglycinates and the corresponding *p*-nitrobenzoates shows that the amide group of benzoylglycinates brings no significant assistance to the reaction. Benzoylglycinates are conveniently prepared from 2-phenyl oxazolonium tetrafluoroborate and the appropriate alcohol.

Dans la biosynthèse des protéines, la formation des liaisons peptidiques est effectuée dans les ribosomes à partir d'un aminoacyl-t-ARN et de la partie déjà assemblée liée au t-ARN du dernier aminoacide incorporé.¹

Menger et Smith, d'après l'étude de la réaction, dans l'acétonitrile, de la *n*-butylamine ou de la pyrrolidine sur des benzoates de phényle diversement substitués, proposent le mécanisme suivant.⁸



Il s'agit d'une aminolyse d'ester d'un type particulier. La question se pose de savoir si la structure des esters du ribose en 2 leur confère une réactivité particulière à ce point de vue. On sait d'ailleurs que le reste acyle passe facilement de la position 2' à la position 3' et inversement.² Ces esters portent de plus une fonction acylamino en α et d'autres plus lointaines, et la même question se pose.

Nous avons étudié pour des esters simples l'influence de telles caractéristiques sur la vitesse d'aminolyse.

MÉCANISME GÉNÉRAL D'AMINOLYSE DES ESTERS

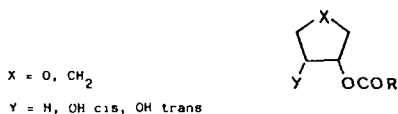
En milieu aqueux, ce mécanisme a été étudié de façon très approfondie, en particulier par Jencks et coll.^{3,4} Ces études ont montré en particulier que les transferts de protons entre les différents intermédiaires tétraédriques mis en jeu ne sont pas obligatoirement des étapes rapides par rapport aux autres.^{5,6}

En milieu non aqueux, l'aminolyse des esters est beaucoup plus lente et ne se fait à vitesse appréciable que dans des solvants polaires comme l'acétonitrile. Elle est légèrement accélérée par les alcools, en particulier par les glycols.⁷

L'étape déterminante correspondant à la réaction catalysée par les bases est vraisemblablement la déprotonation de T[±]. Dans certains cas, l'utilisation d'une quantité suffisante de catalyseur basique permet d'accélérer cette déprotonation par rapport à l'attaque de l'amine sur l'ester, qui peut alors devenir l'étape limitante.^{9,10}

INFLUENCE DES GROUPES VOISINS

Le problème de l'influence des différents groupements fonctionnels d'un aminoacyl-t ARN sur la réactivité du carbonyle a été abordé par des études de la saponification et de la réaction de l'hydroxylamine en milieu aqueux. Wieland et coll ont ainsi comparé les temps de demi-réaction avec l'hydroxylamine des leucyl-AMP, UMP, GMP. (respectivement 4, 5, 7 min) et des esters correspondants du cyclopentane-1,2-diol cis, du cyclopentane-1,2-diol trans et du méthanol (respectivement 64, 87, 105 min).¹¹ Zachau et coll¹² ont comparé les vitesses de réaction avec l'hydroxylamine ou de saponification des esters suivants, en solution aqueuse tamponnée: valyl-ARN, valyl-AMP, valyladénosine et esters du type:



Ceci a permis d'évaluer l'influence des divers groupements sur la réactivité de l'aminocyl-ARN: la présence de l'ARN et du groupement phosphate est sans effet, par contre celles de l'adénine, de l'hétérocycle oxygéné et du groupement hydroxyle accélèrent modérément les réactions étudiées: dans le cas du groupement hydroxyle le facteur d'accélération varie entre 2 et 23.

De même l'acétate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis (respectivement trans) est saponifié 30 fois (respectivement 18 fois) plus rapidement que l'acétate de cyclopentyle.¹³

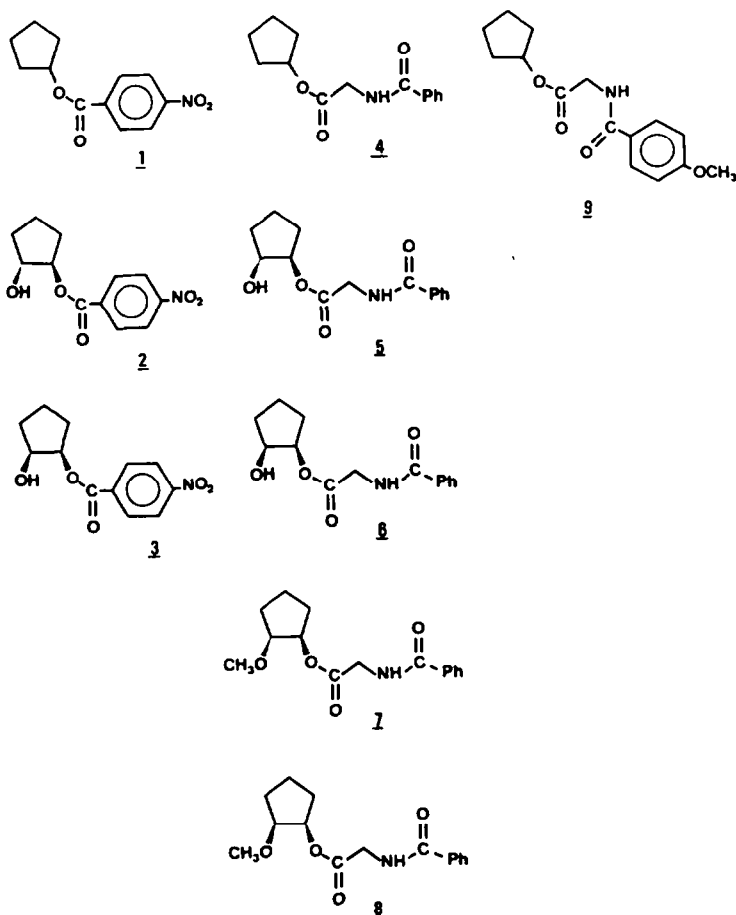
En milieu non aqueux, la participation intramoléculaire de groupements hydroxyle phénoliques à l'aminolyse d'esters a été mise en évidence. L'orthohydroxybenzoate de méthyle réagit sur la *n*-butylamine dans le dioxanne, alors que son isomère para est inerte dans ces conditions.¹⁴ Dans l'acétonitrile, l'orthohydroxybenzoate de phényle est aminolysé 130 fois plus vite que l'orthométhoxybenzoate correspondant.¹⁵ De même le benzoate d'hydroxy-2 phényle est remarquablement réactif par rapport au benzoate de méthoxy-2 phényle,¹⁶ des interprétations ont été proposées.^{16,17} Des acétates de phényle portant un groupement *o*-hydroxybenzylique en ortho réagissent avec la *n*-butylamine dans le dioxanne plusieurs centaines de fois plus vite que leurs dérivés *O*-méthylés.¹⁸

La vitesse d'aminolyse d'esters comportant un groupe β -hydroxy non phénolique analogue à celui d'un aminocyl-ARN n'a été étudiée qu'en solution aqueuse. Toutefois il est clair que l'influence éventuelle d'un groupe-

ment hydroxyle doit être fortement masquée par le solvant hydroxylé (voir par exemple ref. 19). Or il est possible que le site actif de la peptidyl transférase se rapproche plutôt d'un milieu non aqueux.²⁰ C'est pourquoi il a paru intéressant de faire l'étude cinétique de l'aminolyse d'esters du cyclopentane-1,2 dans un solvant organique. Quelques-unes des études cinétiques citées^{16,17} ayant été effectuées avec la *n*-butylamine dans l'acétonitrile, nous avons employé ces mêmes conditions.

ETUDE CINETIQUE DE L'AMINOLYSE DE QUELQUES ESTERS DU CYCLOPENTANOL ET DES CYCLOPENTANEDIOLS-1,2

Nous avons donc préparé les esters 1 à 9 pour mesurer leur vitesse de réaction avec la *n*-butylamine dans l'acétonitrile. L'influence du groupement hydroxyle cis de 3 et de 6 sur leur réactivité peut ainsi être évaluée et comparée à celle d'un groupement hydroxyle trans ou d'un groupement méthoxy cis ou trans. D'autre part, il est intéressant de comparer la réactivité des benzoylglycinates à celles des paranitrobenzoates correspondants: si le groupement amide d'un benzoylglycinate n'intervient dans l'aminolyse que par son influence sur la force de l'acide dont dérive l'ester considéré, ces réactivités doivent être voisines, car la benzoylglycinate et l'acide paranitrobenzoïque ont des *pK* voisins. Une importante différence de réactivité entre benzoylglycinate et paranitrobenzoate pourrait donc être attribuée à la participation du groupement amide à l'aminolyse. Dans cette hypothèse, la réactivité de l'ester 9, qui comporte



un groupe paraméthoxy sur le noyau benzénique, devrait aussi être différente de celle de 4.

Préparation des esters de départ et des amides authentiques

Cyclopentanedioles-1,2 et méthoxy-2-cyclopentanol. Les cyclopentanedioles-1,2 cis et trans sont préparés par bis-hydroxylation du cyclopentène.^{21,22} Le méthoxy-2 cyclopentanol trans²³ est préparé par action du méthylate de sodium dans le méthanol sur le bromo-2 cyclopentanol trans. Le méthoxy-2 cyclopentanol cis, moins facile d'accès, a été préparé d'après Buck et coll²⁴ à partir de l'isomère trans.

p-Nitrobenzoates 1 à 3. 1,²⁵ 2 et 3²⁶ sont préparés par réaction du chlorure de paranitrobenzoyle sur l'alcool approprié.

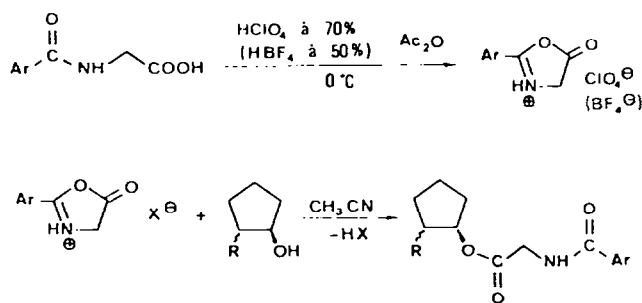
Esters 4 à 9. Ils sont préparés par réaction sur l'alcool approprié du perchlorate ou du tétrafluoroborate de phényl-2 oxazonium (ou de paraméthoxyphényl-2 oxazonium). Le perchlorate de phényl-2 oxazonium a été préparé et décrit par Boyd,²⁷ il est obtenu à partir de la benzoylglycine et de l'acide perchlorique (solution aqueuse à 70%) dans l'anhydride acétique. On peut sans inconvénient remplacer l'acide perchlorique, qui, en présence d'anhydride acétique, présente un risque d'explosion, par de l'acide tétrafluoroborique (solution aqueuse à 50%), pour préparer avec un bon rendement (81%) le tétrafluoroborate correspondant:

Méthode utilisée

Les études cinétiques d'aminolyse d'esters en milieu non aqueux ont souvent été faites sur des esters phénoliques; l'apparition du phénol est alors suivie par spectrophotométrie UV, ce qui est une méthode pratique et précise.^{8,16} Malheureusement, cette technique n'est pas applicable aux esters qui nous intéressent. D'autres auteurs ont dosé par un acide l'amine restante au bout de différents temps de réaction.^{7,14} Mais cette méthode suppose que la concentration en amine varie de façon importante, ce qui implique une cinétique de réaction compliquée: en effet, les aminolyses d'esters sont en général du 1er ordre en ester, mais ne sont pas d'un ordre simple en amine.

Nous avons préféré utiliser un grand excès d'amine, de façon à obtenir des cinétiques de pseudo-1er ordre, ce qui permet une comparaison facile des constantes de vitesse obtenues pour les différents esters en présence d'une même concentration d'amine. Pour une concentration initiale en ester de 5×10^{-2} M dans l'acétonitrile, nous avons employé des concentrations d'amine de 2 ou 3 M.

La meilleure méthode d'analyse utilisable était alors la RMN, à condition d'éliminer préalablement l'excès de n-butylamine par lavage en milieu acide de chaque prise d'essai. Nous avons vérifié sur quelques exemples que cette méthode d'extraction et de dosage permet de retrouver les proportions d'un mélange connu d'ester et d'amide introduit dans une solution 2 M de n-butylamine



Dans le cas où R = OH on isole aussi le diester correspondant, qu'on sépare du monoester par chromatographie. Pour minimiser la quantité de diester formé, le sel d'oxazonium en solution est ajouté lentement à un excès de diol.

N-butylamides. Par n-butylaminolyse, les esters 1 à 3 conduisent à la N-n-butyl paranitrobenzamide, les esters 4 à 8 à la N-n-butylbenzoylglycinamide 10, l'ester 9 à la N-n-butylparaméthoxybenzoylglycinamide 11. La N-n-butyl paranitrobenzamide est préparée d'autre part à partir de la n-butylamine et du chlorure de paranitrobenzoyle. 10 et 11 sont obtenus respectivement par réaction sur la n-butylamine du perchlorate de phényl-2 oxazonium et du perchlorate de paraméthoxyphényl-2 oxazonium. Ce type de réaction avait été signalé par Boyd.²⁷

dans l'acétonitrile et extrait aussitôt. Si, comme c'est habituellement le cas, la réaction d'aminolyse est du premier ordre en ester, la fraction X d'ester n'ayant pas réagi varie en fonction du temps selon la relation: $\log X = -k t$.

La constante de vitesse k dépend de la concentration d'amine utilisée.

RESULTATS

Les aminolyses ont été réalisées en général à 27°C avec une concentration de n-butylamine de 2M. Quelques unes ont été suivies à 80°C et 2 M d'amine, d'autres à 27°C et 3 M d'amine.

Les courbes $\log X = f(t)$ sont reproduites dans la partie expérimentale. Pour les esters 2 à 9 ce sont des droites, aux incertitudes expérimentales près. On en déduit les

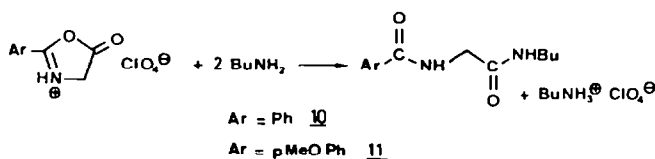
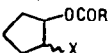
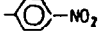
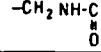
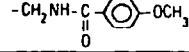


Tableau 1.(A) Valeurs en s^{-1} des constantes de vitesse d'aminolyse, avec 2M de n-butylamine dans l'acétonitrile à 27°,des esters 1 à 9 

(A)	R X			
		$\text{—C}_6\text{H}_4\text{—NO}_2$	$\text{—CH}_2\text{NH—C(=O)—Ph}$	$\text{—CH}_2\text{NH—C(=O)—C}_6\text{H}_4\text{—OCH}_3$
	H	(1) $0,5 \cdot 10^{-7} (+ 15\%)^{(a)}$	(4) $0,96 \cdot 10^{-7}$	(9) $0,77 \cdot 10^{-7}$
	OCH ₃ trans	-	(7) $1,26 \cdot 10^{-6}$	-
	OCH ₃ cis	-	(8) $1,90 \cdot 10^{-6}$	-
	OH trans	(2) $5,00 \cdot 10^{-7}$	(5) $3,99 \cdot 10^{-6}$	-
	OH cis	(3) $47 \cdot 10^{-7}$	(6) $27,1 \cdot 10^{-6}$	-

(a) Le manque de précision sur cette valeur est dû à la lenteur de la réaction, qui n'a pu être suivie que jusqu'à un taux de réaction de 0,1.

(B) Valeurs obtenues à 80° avec 2 M d'amine

(B)	Ester	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>4</u> + 1 équivalent cyclopentanol
	k s ⁻¹	$1,8 \cdot 10^{-7}$	$7,4 \cdot 10^{-7}$	$9,4 \cdot 10^{-7}$

(C) Valeurs obtenues à 27° avec 3 M d'amine

(C)	Ester	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
	k s ⁻¹	$1,1 \cdot 10^{-5}$	$2,1 \cdot 10^{-7}$	$8,2 \cdot 10^{-6}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$

constantes de vitesse rassemblées dans le Tableau 1. La précision sur ces constantes de vitesse est de l'ordre de 3 à 5% pour les mesures faites à 27°C et 2M d'amine, de 5 à 8% pour les autres.

Dans le cas du p-nitrobenzoate de cyclopentyle **1** à 80°C, log X n'est pas linéaire en fonction du temps, mais décroît nettement plus vite à la fin de la réaction qu'à son début; ceci n'a pas pu être étudié à 27°, car la réaction, extrêmement lente, n'a pu être suivie que jusqu'à un taux d'environ 10%, soit 25 jours. L'accélération observée au cours de la réaction à 80° peut être interprétée par l'hypothèse d'une catalyse par le cyclopentanol formé, ce qui n'est pas invraisemblable puisqu'on sait que les solvants hydroxyliques accélèrent l'aminolyse des esters.⁷ Cette catalyse serait observable uniquement dans le cas de l'ester **1** très peu réactif; pour les esters **2** à **9**, la vitesse de l'aminolyse catalysée par l'alcool formé serait négligeable devant la vitesse correspondant aux autres mécanismes d'aminolyse, plus efficaces. La constante de vitesse relative à l'ester **1** à 80°, qui figure dans le Tableau 1, a donc été déterminée d'après la partie de la courbe log X = f(t) qui correspond au début de la réaction, et qui est pratiquement linéaire.

Un léger effet catalytique du cyclopentanol peut aussi être mis en évidence sur l'aminolyse de l'ester **4**, quand

on la réalise en présence de 1 équivalent de cyclopentanol (partie B du Tableau 1). Toutefois, cet effet est trop faible pour que le cyclopentanol formé par l'aminolyse de **4** perturbe de façon significative la linéarité de la courbe log X = f(t).

DISCUSSION

1 Influence du groupement hydroxyle cis

L'examen du Tableau 1 permet de constater que la présence du groupement hydroxy-2 sur le cyclopentyle accélère fortement la réaction d'aminolyse. Le Tableau 2 donne les vitesses relatives de la n-butylaminolyse des esters d'hydroxy-2 et de méthoxy-2 cyclopentyle, par rapport à l'ester de cyclopentyle correspondant pris comme référence. Ces valeurs sont comparées à celles qui concernent la réaction de l'hydroxylamine, en milieu aqueux à 35°C sur des esters de ce type, déterminées par Zachau et Karau.¹² Elles sont aussi comparées aux vitesses relatives de saponification à 78° des acétates de cyclopentyle substitués, données par Bruice et Fife,¹³ ces auteurs ayant déterminé les enthalpies d'activation de leurs réactions, nous en avons déduit les valeurs approximatives correspondantes à 27°.

Ce tableau fait apparaître que les accélérations causées par les groupements hydroxyle sont beaucoup

Tableau 2. Valeurs relatives des constantes de vitesse en fonction du substituant Y en position 2 sur le groupement cyclopentyle

Réaction étudiée	Esters étudiés	Substituant Y				
		H	OH trans	OH cis	OCH ₃ trans	OCH ₃ cis
n-butylamine dans CH ₃ CN 27°C	2M Paranitrobenzoates 1 à 3	1 (1)	10 (2)	94 (3)		
	Benzoylglycinates 4 à 8	1 (4)	42 (5)	282 (6)	13 (7)	20 (8)
	3M Benzoylglycinates 4 à 6	1	39	262		
Hydroxylamine 4 M en solution aqueuse tamponnée 35°C (Ref. 12)	 pH8 pH6	1	9,7 1,1	1		
	 pH6	1	7,7	23		
	 pH8 pH6	1	6,5 1	2,3		
	 pH8 pH6	1	6,7 1	2,6		
Saponification solution aqueuse tamponnée à divers pH (Ref. 13)	 78°C	1	19	33	3,4	
	27°C valeurs calculées d'après les ΔH données par Bruice et Fife (Ref. 13).	1	11	9	3	

plus importantes sur notre réaction de n-butylaminolyse dans l'acétonitrile que sur des réactions analogues effectuées en solution aqueuse. Remarquons en particulier que le benzoylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 6, qui nous intéresse plus particulièrement en tant que modèle de peptidyl-t ARN, est 282 fois plus réactif que son homologue non hydroxylé 4, avec une solution 2M de n-butylamine à 27°.

La partie B du Tableau 1 montre que l'adjonction de 1 équivalent de cyclopentanol à l'ester 4 n'accélère son aminolyse que d'un facteur 1,26. La grande réactivité des esters d'hydroxy-2 cyclopentyle ne provient donc pas d'un effet de solvant dû à la présence dans le milieu de groupements hydroxyliques supplémentaires, mais bien d'une catalyse intramoléculaire de la réaction.

Le substituant méthoxy-2, dans une plus faible mesure que le substituant hydroxy-2, favorise aussi l'aminolyse. Ceci est vraisemblablement dû à l'effet inductif de l'oxygène: Bruice et Fife l'interprètent ainsi,¹³ de même Zachau et Karau expliquent par l'effet inductif que leurs esters tétrahydrofuranniques soient 12 à 40 fois plus réactifs vis-à-vis de l'hydroxylamine que les esters de cyclopentyle correspondants. On constate, en accord avec cette interprétation, que la stéréochimie cis ou trans du groupement méthoxy-2 influe peu sur la vitesse de n-butylaminolyse: l'ester 8 cis est 1,5 fois plus réactif que l'ester 7 trans.

L'effet inducteur d'un groupement hydroxy étant voisin de celui d'un groupement méthoxy, on peut évaluer l'effet catalytique dû à la présence du proton hydroxylique en comparant les vitesses d'aminolyse d'un ester hydroxy-substitué et de l'ester méthoxy-substitué correspondant.

Dans le cas des benzoylglycinates, à 27°C avec 2 M de n-butylamine: k(5):k(7) = 3.2 pour les dérivés trans et k(6):k(8) = 14 pour les dérivés cis. On obtient une accélération nettement supérieure lorsque le groupement hydroxyle est en position cis, alors que sur les réactions en phase aqueuse figurant dans le Tableau 2 on n'observe pratiquement pas de différence, à température ambiante, entre les esters d'hydroxy-2 cyclopentyle cis et trans.

Toutefois, cette catalyse par le groupement hydroxyle est beaucoup moins efficace que dans le cas où cet hydroxyle est phénolique: le benzoate d'hydroxy-2 phényle réagit environ 800 fois plus vite avec la n-butylamine dans l'acétonitrile que le benzoate de méthoxy-2 phényle,¹⁶ et des différences comparables ont été trouvées entre des acétates d'(hydroxy-2 benzyl)-2-phényle et de (méthoxy-2 benzyl)-2-phényle.¹⁸ Ceci n'est pas surprenant car la plus grande acidité d'un proton phénolique peut favoriser soit une catalyse acide par formation de liaison hydrogène,^{12,13,17,18} soit une catalyse basique générale par le phénate.^{16,18}

Tableau 3. Vitesses relatives d'aminolyse des benzoylglycinates par rapport aux paranitrobenzoates correspondants

Substituant en 2 sur le cyclopentyle	Température (°C)	Concentration en n-butylamine (M)	Rapport $\frac{k(\text{benzoylglycinate})}{k(\text{paranitrobenzoate})}$
H	27	2	$\frac{k(4)}{k(1)} = 1,92$
	80	2	4,11
OH trans	27	2	$\frac{k(5)}{k(2)} = 7,98$
OH cis	27	2	$\frac{k(6)}{k(3)} = 5,79$
	27	3	5,00

2 Influence du groupement amide

Les pK de l'acide p-nitrobenzoïque et de la benzoylglycine sont respectivement 3,41 et 3,80. Or des benzoates différemment substitués sont d'autant plus réactifs vis-à-vis d'une même amine que le pK de l'acide benzoïque correspondant est plus faible.⁸ Si l'on ne tient compte que de l'effet du pK parmi les différents facteurs qui influencent la réactivité, les paranitrobenzoates devraient donc être légèrement plus réactifs que les benzoylglycinates. Mais dans le cas d'acides de structures très différentes comme ceux-ci, l'ordre de réactivité des esters avec une amine est loin de suivre strictement l'ordre des pK; par exemple, l'ester méthylique de l'acide benzoïque (pK = 4, 19) est environ deux fois moins réactif que celui de l'acide acétique (pK = 4,75) avec l'ammoniac dans un mélange eau-dioxanne.²⁸ Nous ne pourrions donc conclure à une catalyse par le groupement amide que si les ordres de grandeur des vitesses d'aminolyse des benzoylglycinates et des paranitrobenzoates sont suffisamment différents.

Le Tableau 3 fait apparaître que les benzoylglycinates sont plus réactifs que les paranitrobenzoates, surtout dans le cas des esters de cyclopentanediol; cependant, les vitesses relatives observées n'étant pas très importantes, ceci ne provient pas obligatoirement d'un effet catalytique particulier au groupement amide.

D'ailleurs l'introduction d'un groupement méthoxy en para ne modifie que peu la vitesse $k(9):k(4) = 0.80$. On peut donc conclure que le groupement amide ne participe

pas à l'aminolyse du composé 4 dans les conditions utilisées. Il n'est pas totalement exclu que la catalyse intramoléculaire ait lieu pour les esters 5 et 6 (le groupement amide pourrait par exemple faciliter un transfert de proton par sa possibilité de tautomérie, comme le fait la pyridone;^{20,29} mais cette catalyse demeurerait peu efficace).

Influence de la concentration en amine

Une étude détaillée de la dépendance des vitesses d'aminolyse avec la concentration d'amine aurait été gênée d'une part par le manque de précision de notre méthode de dosage, d'autre part par le domaine limité des concentrations de n-butylamine utilisables: avec moins de 2M l'aminolyse des esters les moins réactifs est trop lente pour qu'on puisse la suivre. Nous n'avons donc pas cherché à entreprendre cette étude, et nous n'avons utilisé que deux concentrations en n-butylamine: 2 et 3M. La comparaison des vitesses d'aminolyse obtenues pour ces deux concentrations figure dans le Tableau 4.

La vitesse d'aminolyse d'un ester en solvant organique est en général la somme d'un terme du premier ordre en amine et d'un terme du deuxième ordre en amine;^{8,10,30} dans certains cas ce dernier apparaît seul.^{14,15} Dans cette hypothèse, les rapports $k(3M):k(2M)$ doivent être compris entre 1,5 (premier ordre seul) et 2,25 (2ème ordre seul), ce qui est bien le cas des valeurs figurant dans le Tableau 4, aux incertitudes près. Aux concentrations

Tableau 4. Valeurs relatives des vitesses d'aminolyse déterminées pour 3M de n-butylamine, par rapport aux vitesses déterminées pour 2M

Ester	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
$\frac{k(3M)}{k(2M)}$	2,3	2,2	2,1	2,0

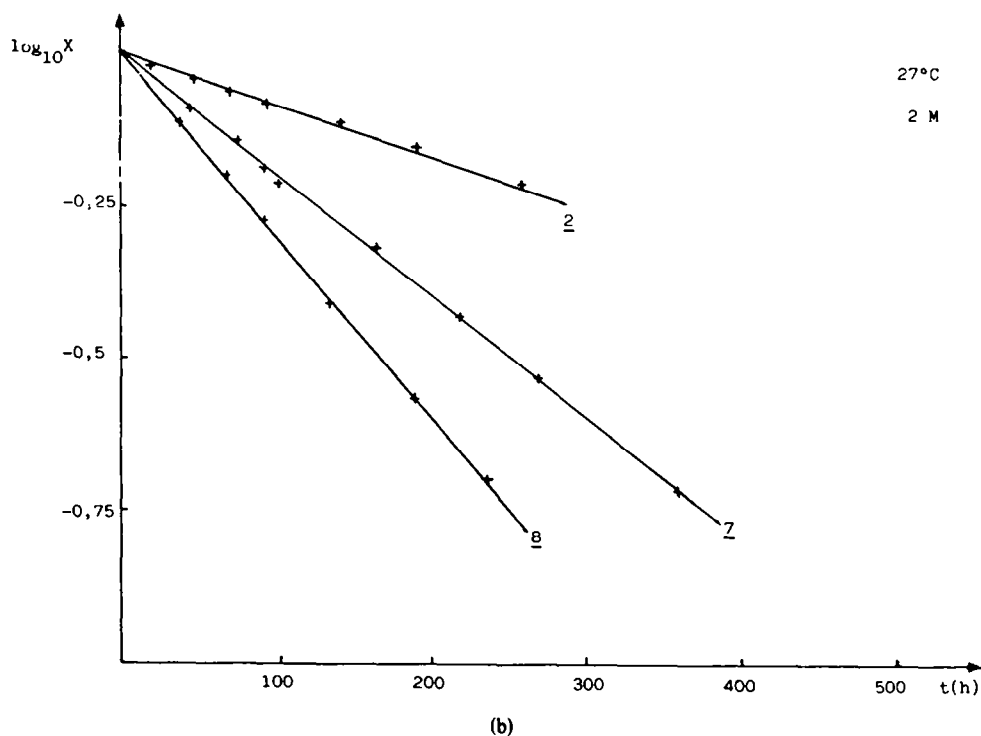
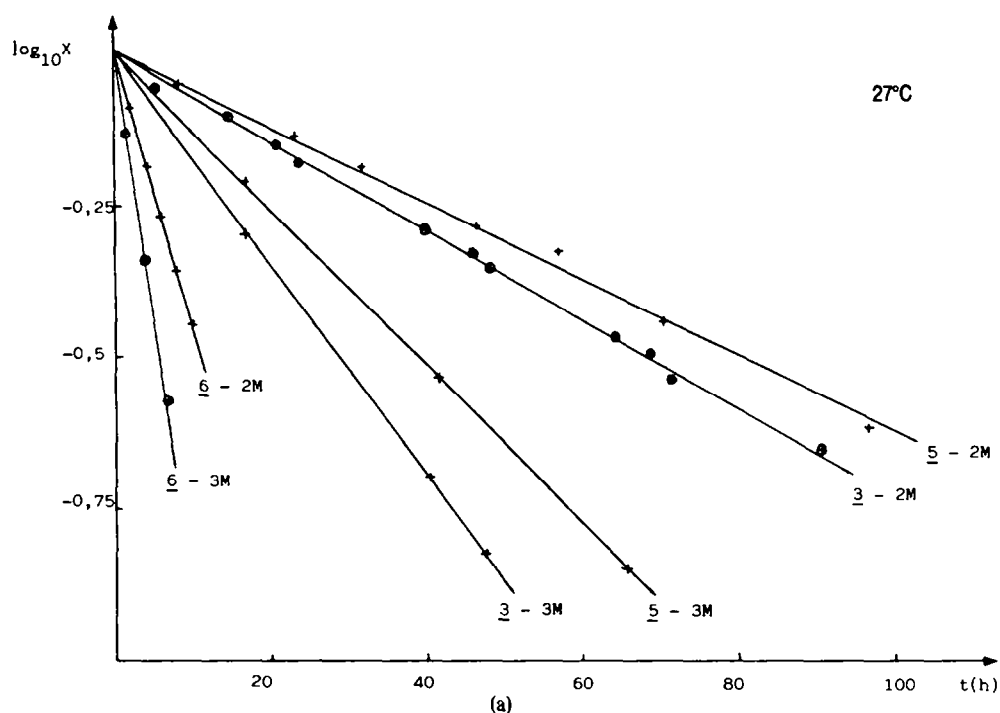


Fig. 1.

d'amine utilisées, le terme du premier ordre serait alors à peu près négligeable pour les esters 3 et 4.

L'aminolyse du benzoate d'hydroxy-2 phényle, accélérée par le groupement hydroxyle voisin, est du premier ordre en amine, alors que celle du benzoate de méthoxy-2 phényle est du deuxième.¹⁶ Ce n'est pas le cas des salicylates, dont l'aminolyse est du deuxième ordre,^{14,15} nous n'observons pas non plus de cinétique du

premier ordre sur les esters 3, 5, 6, qui comportent aussi un groupement hydroxyle voisin.

CONCLUSION

Les résultats précédents permettent de donner quelques éléments de réponse aux questions que nous nous posons dans l'introduction; en effet, dans les conditions d'aminolyse utilisées: (a) un groupement amide

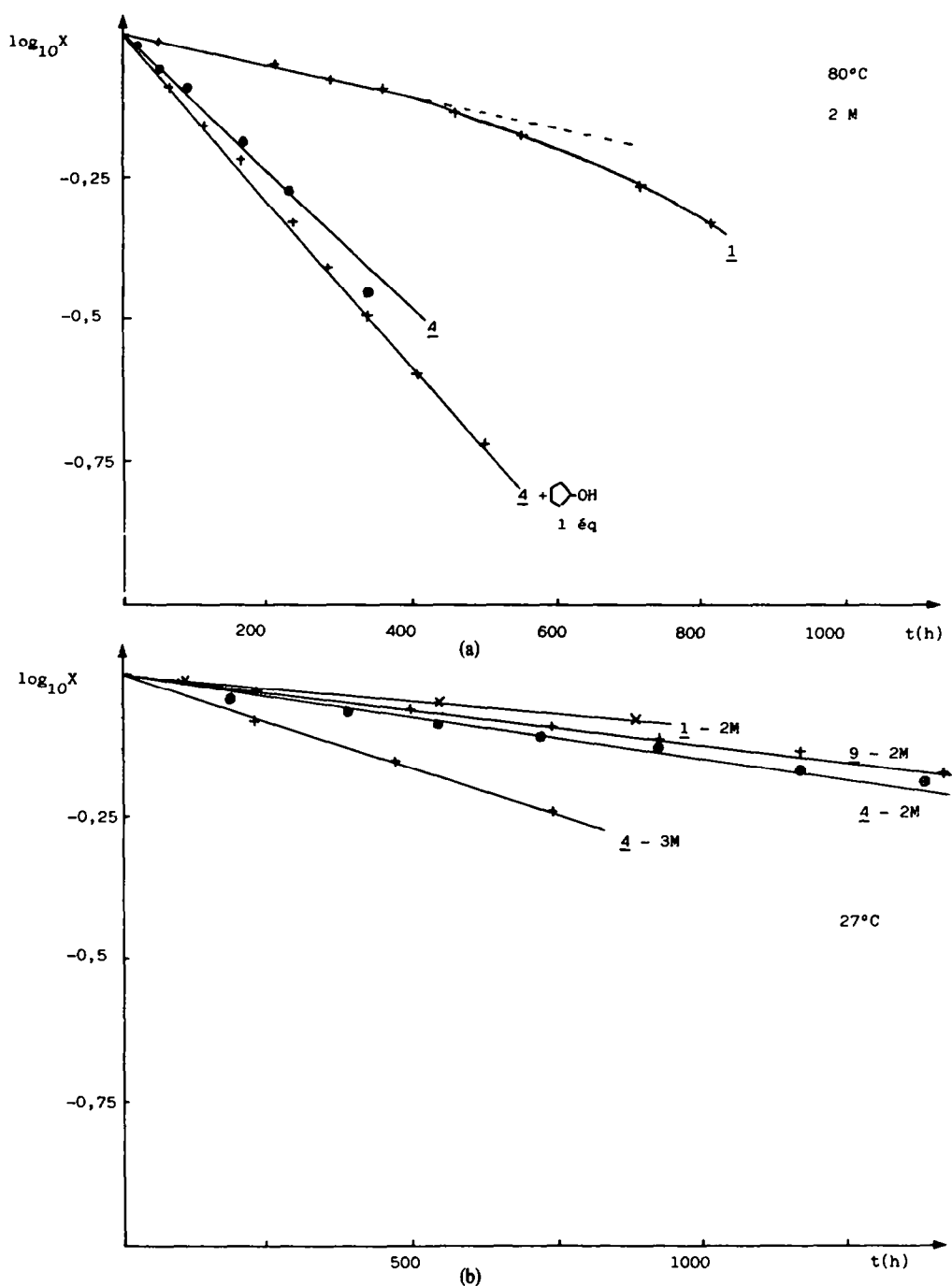


Fig. 2.

placé de façon analogue à celui d'un peptidyl-t ARN ne paraît jouer aucun rôle important dans la réaction d'aminolyse; (b) par contre, l'influence du groupement hydroxyle est beaucoup plus marquée qu'en solution aqueuse: un groupement hydroxyle *cis* accélère près de 300 fois l'aminolyse d'un benzoylglycinate, ce qui le rend nettement plus efficace qu'un groupement hydroxyle *trans*, qui n'accélère que d'un facteur 40.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires sur un appareil Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge sont effectués en film sur pastilles de NaCl pour les liquides, en

pastille de KBr pour les solides, sur spectromètre Perkin-Elmer 457 ou 599. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres RMN sont enregistrés sur un appareil Varian EM 390 90 MHz, dans le solvant indiqué, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm ($\delta\text{TMS} = 0$) et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse sont effectués sur un appareil Varian CH7. Les analyses centésimales, effectuées par le service de microanalyses du CNRS, sont données sous la forme C_xH_y et correspondent à une précision supérieure à 0,3% sur chaque élément.

Alcools cyclopentylitiques

Cyclopentane-1,2 *trans*. Il est préparé à partir du cyclo-

pentène selon Owen et Smith.²¹ $F = 50^\circ\text{C}$ ($\text{lit}^{21} F = 50^\circ$). RMN (CDCl_3) 1,2-2,2 (m, 6H (CH_2)), 3,97(m, 2H, CHOH) 4,50 (s, large 2H, OH).

Cyclopentanediol-1,2 cis. Il est préparé par la méthode de Wiberg et Saegbarth²² à partir du cyclopentène. $E_b = 90-92^\circ$ ($\text{lit}^{21} E_b = 88-92^\circ$). RMN (CDCl_3) 1,4-2,0(m, 6H, (CH_2)), 3,48(s, large, 2H, OH) 4,00(m, 2H, CHOH).

Bromo-2 cyclopentanol trans. Nous avons employé sur le cyclopentène la méthode décrite par Guss et Rosenthal³¹ pour le cyclohexène. A partir de 44 ml (0,5 mol) de cyclopentène, 200 ml d'eau et 89 g (0,5 mol) de N-bromosuccinimide, on obtient 80 g (97%) de produit brut (huile jaune clair), utilisé tel quel dans l'étape suivante. RMN (CDCl_3) 1,4-2,6(m, 6H, (CH_2)), 4,02(s, OH) et 4,10(m, CHBr) (2H), 4,37(m, 1H, CHOH). Le produit a été caractérisé par son p-nitrobenzoate, $F = 98^\circ\text{C}$ (EtOH), ($\text{lit}^{21} F = 98^\circ$).

Méthoxy-2 cyclopentanol trans. Une solution de méthylate de sodium dans le méthanol est préparée par addition de 23 g (1 mol) de sodium à 300 ml de méthanol. A cette solution refroidie à 0°C et agitée, on ajoute goutte à goutte 80 g (0,48 mol) de bromo-2 cyclopentanol trans. Un précipité de bromure de sodium apparaît. Le mélange est agité 24 h à 50° , puis on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée (MgSO_4), concentrée et distillée. On obtient 40,0 g (72%) d'un liquide incolore, $E_b = 82-83^\circ$ ($\text{lit}^{23} E_b = 175^\circ\text{C}$). RMN (CDCl_3) 1,4-2,1 (m, 6H (CH_2)), 3,05(s, 1H, OH), 3,33(s, 3H, OCH_3), 3,58(m, 1H, CH-OCH_3), 4,10(m, 1H, CHOH), en accord avec Ref. 32.

Méthoxy-2 cyclopentanol cis. Il est préparé à partir de l'isomère trans par la méthode décrite par Buck et coll.²⁴ avec un rendement global de 19% ($\text{lit}^{17\%}$). $E_b = 56-60^\circ$ ($\text{lit}^{24} E_b = 52^\circ\text{C}$ (RMN (CDCl_3) 1,5-1,9 (m, 6H(CH_2)), 2,50 (s, large, 1H, OH) 3,38(s, 3H, OCH_3), 3,60(m, 1H, CHOCH_3), 4,10(m, 1H, CHOH), en accord avec Ref. 37. La pureté stéréochimique des méthoxy-2 cyclopentanols cis et trans est vérifiée par CPV (FFAP 10%, 180° isotherme).

Sels d'oxazonium

En raison du caractère extrêmement hygroscopique de ces composés, leurs analyses centésimales n'ont pas été effectuées. Ils sont conservés sous argon.

Perchlorate de phényl-2 oxazonium. Il est préparé selon la méthode de Boyd,^{27,33} à partir de 17,9 g (0,1 mol) de benzoylglycine, on obtient 19,2 g (74%) de cristaux blancs, $F = 170^\circ\text{C}$ (déc) (CH_3CN) ($\text{lit}^{27} F = 171^\circ$ (déc)), RMN (CD_3CN) 4,8(s, 2H, CH_2), 7,5-8,1(m, 5H, Ph), 11,6(s, large, 1H, NH).

Tétrafluoroborate de phényl-2 oxazonium. A une suspension de 1,79 g (10^{-2} mol) de benzoylglycine dans 10 ml d'anhydride acétique à 0° on ajoute lentement en agitant 2 ml (1,5 éq) d'acide tétrafluoroborique en solution aqueuse à 50%. On observe la dissolution de la benzoylglycine puis l'apparition d'un nouveau solide. Après 1 h d'agitation à température ambiante ce solide est filtré rapidement, lavé à l'acétate d'éthyle et séché sous vide. On obtient 2,01 g (81%) de cristaux blancs, $F = 164-167^\circ\text{C}$ (déc) (CH_3CN -éther). RMN (CD_3CN): 4,88 (s, 2H, CH_2), 7,6-8,3 (m, 5H, Ph), 11,1 (s, large, 1H, NH). On peut aussi utiliser de l'acide tétrafluoroborique en solution aqueuse à 34% (pour 0,1 mol de benzoylglycine, 200 ml d'anhydride acétique et 58 ml d'acide à 34%), mais le rendement n'est plus que de 55%.

p-Méthoxybenzoylglycine. A une solution de 11,3 g (0,15 mol) de glycine dans 300 ml de soude aqueuse N, on ajoute progressivement en agitant 25,5 g (0,15 mol) de chlorure de paraméthoxybenzoyle. Après 15 h à température ambiante la solution est filtrée pour éliminer les impuretés solides, puis acidifiée. La paraméthoxybenzoylglycine précipite. Après recristallisation on obtient 27,0 g (86%) de cristaux blancs, $F = 168^\circ$ (eau-éthanol 80-20) ($\text{lit}^{34} F = 170^\circ\text{C}$).

Perchlorate de p-méthoxyphényl-2 oxazonium. Il est préparé comme le perchlorate de phényl-2 oxazonium avec un rendement de 66%: cristaux jaune clair, hygroscopiques, $F = 180-183^\circ$ (CH_3CN -éther), RMN (CD_3CN): 4,00 (s, 3H, OCH_3), 4,98(s, 2H, CH_2), 7,38(d, 9 Hz, 2H) et 8,17(d, 9 Hz, 2H) (Ph).

Esters 1 à 9

p-Nitrobenzoate de cyclopentyle 1. Par la méthode habituelle de préparation des p-nitrobenzoates,³⁵ on obtient avec un rendement de 75% des cristaux blancs, $F = 59^\circ$ (EtOH) ($\text{lit}^{25} F = 61-62^\circ$) RMN (CDCl_3): 1,6-2,1(m, 8H, (CH_2)), 5,47(m, 1H, CH-O), 8,1-8,4(m, 4H, Ph). Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$.

p-Nitrobenzoate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 3. Sa préparation est décrite par Lundt et Pedersen.²⁶ On obtient avec un rendement de 45%, un solide blanc, $F = 87-88^\circ\text{C}$ ($\text{lit}^{26} F = 87-88^\circ$). RMN (CDCl_3): 1,5-2,3(m, 6H(CH_2)), 2,32(s, large, 1H, OH), 4,37(m, 1H, CHOH), 5,30(m, 1H, CH-OCO), 8,1-8,4(m, 4H, Ph). Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$.

Di(p-nitrobenzoate) du cyclopentanediol-1,2 cis. Il est séparé du monoester grâce à son insolubilité dans l'éthanol, et isolé avec un rendement de 5%: solide blanc, $F = 117^\circ$ ($\text{lit}^{21} F = 117^\circ$). RMN (CDCl_3): 1,7-2,5 (m, 6H, (CH_2)), 5,62 (m, 2H, CH-O), 8,1-8,4 (m, 8H, Ph).

p-Nitrobenzoate d'hydroxy-2 cyclopentyle trans 2. A une solution de 1,75 g ($1,7 \cdot 10^{-2}$ mol) de cyclopentanediol trans dans 7 ml de pyridine à 0° , on ajoute une solution de 3,18 g ($1,7 \cdot 10^{-2}$ mol) de chlorure de paranitrobenzoyle dans 10 ml de dichlorométhane et 17 ml de pyridine. Après 15 h à température ambiante, on ajoute de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée en milieu acide et basique, séchée (MgSO_4), évaporée. On obtient une huile à laquelle on ajoute 80 ml d'éthanol, ce qui précipite le diester insoluble. Après filtration et évaporation de l'éthanol on obtient 2,0 g (47%) d'un solide blanc, $F = 60^\circ$ (éther-pentane 50:50, filtration à chaud). IR: 3400-3500 (OH), 1715 (C=O), 1600, 1350, 1280, 1130. RMN (CDCl_3): 1,6-2,5 (m, 6H, (CH_2)), 2,93 (s, large, 1H, OH), 4,32 (m, 1H, CHOH), 5,13 (m, 1H, CH-OCO), 8,1-8,4 (m, 4H, Ph). Masse $M^+ = 251$. Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$.

Di(p-nitrobenzoate) de cyclopentanediol-1,2 trans. La fraction insoluble dans l'éthanol est recristallisée dans ce même solvant, pour donner 450 mg (7%) d'un solide blanc, $F = 143-144^\circ$ ($\text{lit}^{21} F = 143^\circ$, $^{36} F = 145^\circ$). RMN (CDCl_3): 1,7-2,5 (m, 6H, (CH_2)), 5,57 (m, 2H, CHO), 8,1-8,4(m, 8H, Ph).

Benzoylglycinate de cyclopentyle 4. 13,1 g (5×10^{-2} mol) de perchlorate de phényl-2 oxazonium sont dissous dans 180 ml d'acétonitrile anhydre en atmosphère inerte; on ajoute goutte à goutte 4,9 ml (5×10^{-2} mol) de cyclopentanol. Après 4 h d'agitation on ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium, puis à l'eau, séchée (MgSO_4) et évaporée, pour donner 12,5 g d'une huile incolore qui se solidifie dans un mélange éther-pentane. Après recristallisation, on obtient 10,4 g (84%) de cristaux blancs, $F = 76^\circ$ (éther). IR: 3340 (NH), 1740 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1530 (Ph), 1200 (C-O). RMN (CDCl_3): 1,4-2,0(m, 8H, (CH_2)), 4,17(d, 5,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 5,27(m, 1H, CHO), 6,85(pic large, 1H, NH), 7,3-7,5(m, 3H) et 7,7-7,9(m, 2H) (Ph). Masse $M^+ = 247$. Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$.

p-Méthoxybenzoylglycinate de cyclopentyle 9. A partir de 5,83 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mol) de perchlorate de paraméthoxyphényl-2 oxazonium et de 1,72 g ($2 \cdot 10^{-2}$ mol) de cyclopentanol, on obtient par la même méthode que précédemment 3,9 g (70%) de cristaux blancs, $F = 70^\circ$ (CHCl_3). IR: 3330 (NH), 1740 (C=O ester), 1630 (C=O amide), 1600, 1490, 1280, 1185. RMN (CDCl_3): 1,5-2,0(m, 8H, (CH_2)), 3,87(s, 3H, OCH_3), 4,19(d, 5,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 5,31(m, 1H, CHO), 6,76(pic large, 1H, NH), 6,80(d, 9 Hz, 2H), 7,73(d, 9 Hz, 2H) (Ph). Masse: $M^+ = 277$. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$.

Benzoylglycinate de méthoxy-2 cyclopentyle trans 7. Il est préparé de même à partir du perchlorate de phényl-2 oxazonium (3,55 g; $1,35 \times 10^{-2}$ mol) et du méthoxy-2 cyclopentanol trans (1,58 g, $1,35 \times 10^{-2}$ mol) additionné à 0° . Le produit brut doit être purifié par ccm préparative sur plaques de silice (éluant: mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOEt}$ 50-50). On obtient 2,2 g (59%) d'une huile incolore très visqueuse. IR: 3310 (NH), 1740 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1530 (Ph), 1200 (C-O), 1100. RMN (CDCl_3): 1,5-2,2(m, 6H, (CH_2)), 3,38(s, 2H, OCH_3), 3,75(m, 1H, CH-OCH_3), 4,22(d, 5,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 5,17(m, 1H, CHOCO),

6,92(pic large, 1H, NH), 7,3-7,6(m, 3H) et 7,75-7,95(m, 2H) (Ph). Masse: $M^+ = 277$. Analyse: $C_{15}H_{19}NO_4$.

Benzoylglycinate de méthoxy-2 cyclopentyle cis 8. A partir de 1,3 g ($5,2 \times 10^{-3}$ mol) de tétrafluoroborate de phényl-2 oxazolonium et 600 mg ($5,2 \times 10^{-3}$ mol) de méthoxy-2 cyclopentanol cis ajouté à 0°, on obtient après purification dans les mêmes conditions que 7, 900 mg (63%) d'une huile incolore très visqueuse. IR: 3330 (NH), 1740 (C=O ester), 1650 (C=O amide), 1540 (Ph), 1215 (C-O), 1020. RMN ($CDCl_3$): 1,4-2,0(m, 6H, $(CH_2)_3$), 3,33(s, 3H, OCH₃), 3,72(m, 1H, CH-OCH₃), 4,26(d, 5,5 Hz, 2H, CH₂CO), 5,25(m, 1H, CH-OCO), 6,83(pic large, 1H, NH), 7,3-7,6 (m, 3H) et 7,7-7,9(m, 2H) (Ph). Masse $M^+ = 277$. Analyse: $C_{15}H_{19}NO_4$. On peut vérifier par ccm (CH_2Cl_2 -AcOEt 50:50) la pureté stéréochimique de 7 et 8.

Benzoylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle trans 5. Une solution de 3,3 g ($1,3 \times 10^{-2}$ mol) de tétrafluoroborate de phényl-2 oxazolonium dans 30 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2,0 g ($1,96 \times 10^{-2}$ mol; 1,5 éq.) de cyclopentanediol trans dans 7 ml d'acétonitrile, avec agitation à température ambiante. 3 h après la fin de l'addition, on ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ et à l'eau, séchée ($MgSO_4$), évaporée, pour donner 3,9 g d'une huile incolore. Par chromatographie sur silice élue à l'acétate d'éthyle, on isole le monoester 5 (2,0 g, 58%) qui cristallise dans l'hexane. $F = 83^\circ$ (éther) IR = 3280 (OH, NH), 1735 (C=O ester), 1625 (C=O amide), 1540 (Ph), 1210 (C-O). RMN ($CDCl_3$): 1,5-2,3(m, 6H, $(CH_2)_3$), 3,0(s, large, 1H, OH), 4,18(m, CH-OH) et 4,23(d, 5,5 Hz, CH₂CO) (3H), 4,97(s, 1H, CH-OCO), 6,92(pic large, 1H, NH), 7,4-7,6(m, 3H) et 7,8-8,0(m, 2H) (Ph). Masse $M^+ = 263$. Analyse: $C_{14}H_{17}NO_4$.

Dibenzoylglycinate du cyclopentanediol-1,2 trans. Il constitue une fraction élue plus rapidement que 5: 430 mg (8%) de cristaux blancs, $F = 116^\circ$ (éther). IR: 3320 (NH), 1725 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1530 (Ph), 1200 (C-O), 1090. RMN ($CDCl_3$): 1,5-2,3(m, 6H, $(CH_2)_3$), 4,26(d, 5,5 Hz, 4H, CH₂CO), 5,23(m, 2H, CHO), 7,0(pic large, 2H, NH), 7,3-7,6(m, 6H) et 7,75-7,95(m, 4H) (Ph). Masse: $M^+ = 424$. Analyse: $C_{23}H_{24}N_2O_6$.

Benzoylglycinate d'hydroxy-2 cyclopentyle cis 6. A partir de 3,2 g ($1,2 \times 10^{-2}$ mol) de perchlorate de phényl-2 oxazolonium et 1,3 g ($1,3 \times 10^{-2}$ mol, 1,1 éq.) de cyclopentanediol-1,2 cis, on obtient, après réaction et purification dans les mêmes conditions que 5, 1,48 g (47%) d'une huile incolore très visqueuse. IR: 3320 (OH, NH), 1730 (C=O ester), 1640 (C=O amide), 1535 (Ph), 1210 (C-O). RMN ($CDCl_3$): 1,5-2,0(m, 6H, $(CH_2)_3$), 2,80(s, large, 1H, OH), 4,23(d, 5,5 Hz, CH₂CO) et 4,24 (m, CH-OH) (3H), 5,10 (m, 1H, CH-OCO), 7,17 (pic large, 1H, NH), 7,3-7,6(m, 3H) et 7,75-7,95(m, 2H) (Ph). Masse: $M^+ = 263$. Analyse: $C_{14}H_{17}NO_4$.

Dibenzoylglycinate du cyclopentanediol-1,2 cis. Il constitue une fraction élue plus rapidement que 6: 700 mg (14%) d'un solide blanc, $F = 101-102^\circ$. IR: 3320 (NH), 1740 (C=O ester), 1640 (C=O amide), 1530 (Ph), 1220 (C-O), 1045. RMN ($CDCl_3$): 1,5-2,1(m, 6H, $(CH_2)_3$), 4,15(d, 5,5 Hz, 4H, CH₂CO), 5,25(m, 2H, CHO), 7,3-8,0(m, 12H, Ph et NH). Masse: $M^+ = 424$. Analyse: $C_{23}H_{24}N_2O_6$. On peut vérifier par ccm (AcOEt) la pureté de 5 et 6.

Amides 10 à 12 authentiques

N-n-Butyl p-nitrobenzamide. Le chlorure de p-nitrobenzoyle ($1,85$ g; 10^{-2} mol) est ajouté à 0°, à une solution de n-butylamine ($1,1 \times 10^{-2}$ mol) dans 2 ml de pyridine. Après 1 h à 40°, le mélange est versé dans une solution aqueuse de $NaHCO_3$ et l'amide cristallise. Après recristallisation on obtient 2,0 g (90%) de cristaux jaune pâle, $F = 104^\circ$. (lit³⁷ $F = 104^\circ$). RMN ($CDCl_3$): 0,93(t grossier, 6 Hz, 3H, CH₃), 1,2-1,8(m, 4H, $(CH_2)_2CH_3$), 3,47(q, 2H, CH₂-N), 6,8(pic large, 1H, NH), 7,97(d, 9 Hz, 2H) et 8,27(d, 9 Hz, 2H) (Ph).

N-n-Butylbenzoylglycinamide 10. A une solution de 261 mg (10^{-3} mol) de perchlorate de phényl-2 oxazolonium dans 10 ml d'acétonitrile anhydre à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,22 ml ($2,1 \times 10^{-3}$ mol) de n-butylamine. Après 30 min à température ambiante, on ajoute de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée en milieu basique et en milieu acide,

séchée ($MgSO_4$) évaporée. On obtient 126 mg (54%) d'un solide blanc, $F = 128-129^\circ$ ($CHCl_3$). IR: 3290 (NH), 1625-1640 (C=O), 1530 (Ph). RMN ($CDCl_3$): 0,88(t grossier, 6 Hz, 3H, CH₃), 1,13-1,63(m, 4H, $(CH_2)_2CH_3$), 3,28 (q, 2H, CH₂-CH₂-N), 4,21(d, 5,5 Hz, 2H, COCH₂N), 7,0-8,0(m, 7H, Ph et NH). Masse: $M^+ = 234$. Analyse: $C_{13}H_{18}N_2O_2$.

N-n-Butylparaméthoxybenzoylglycinamide 11. Sa préparation est la même que celle de 10; à partir de 2,9 g (10^{-2} mol) de perchlorate de paraméthoxyphényloxazolonium et 1,46 g (2×10^{-2} mol) de n-butylamine, on obtient 1,4 g (53%) d'un solide blanc, $F = 140-141^\circ$ ($CHCl_3$). IR: 3300 (NH), 1630 (C=O), 1535, 1245, 845. Masse: $M^+ = 264$. Analyse: $C_{14}H_{20}N_2O_3$. RMN ($CHCl_3$): 0,87(t grossier, 6 Hz, 3H, CH₃), 1,1-1,7(m, 4H, $(CH_2)_2CH_3$), 3,27(q, 2H, CH₂CH₂), 3,83(s, 3H, OCH₃), 4,11(d, 5,5 Hz, 2H, NCH₂CO), 7,50(pic large, 1H, NH), 6,90(d, 9 Hz), 6,93(pic large, NH) (3H) et 7,83(d, 9 Hz, 2H) (Ph).

Etude cinétique

L'acétonitrile est bidistillé sur baryte anhydre, la n-butylamine est séchée sur potasse et distillée sur hydrure de calcium. Les solutions 2M et 3M de n-butylamine dans l'acétonitrile sont préparées à l'avance en grande quantité et dosées par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

La quantité d'ester utilisée est telle que sa concentration initiale soit $5 \cdot 10^{-2} M$ (en général 3,5 mmol pour 70 ml de solution). Après addition du volume convenable de solution de n-butylamine, le ballon est immédiatement bouché et placé dans un bain thermostaté.

Pour chaque prise d'essai, 10 ml du mélange réactionnel sont prélevés et immédiatement introduits dans une ampoule à décanter contenant 50 ml de dichlorométhane et 50 ml de solution aqueuse de HCl N. On extrait une nouvelle fois avec 20 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 20 ml d'eau, séchée ($MgSO_4$), évaporée. Le spectre RMN du résidu, dissous dans $CDCl_3$, montre qu'il est principalement constitué d'ester de départ et de N-n-butylamide.

La composition de ce mélange est déterminée d'après l'intégration des massifs correspondant respectivement (a) au proton en α de l'oxygène de l'ester, vers 5-5,5 ppm; (b) au méthyle terminal de la N-n-butylamide, vers 0,9 ppm.

On vérifie ensuite que les intégrations des autres massifs, ainsi que la masse du résidu, sont en accord avec les proportions trouvées.

L'alcool qui se forme dans la réaction d'aminolyse est en général éliminé dans la phase aqueuse, s'il s'agit d'un cyclopentanediol.

Dans le cas du cyclopentanol et des méthoxycyclopentanols, on en retrouve une fraction dans le mélange analysé; l'examen de leurs spectres RMN permet de constater qu'ils ne présentent pas de pics qui puissent fausser notre dosage. Les courbes obtenues sont reproduites sur les Figs. 1 et 2.

Remerciements—Nous remercions Serge Negri Pour Soson efficace aide technique.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}H. Dugas et C. Penney, *Biological Chemistry*, Springer Verlag, 1981 p. 43; ^bD. E. Metzler, *Biochemistry*, Academic Press, New York (1977) p. 927.
- ²S. M. Hecht, *Acc. Chem. Res.* **10**, 239 (1977).
- ^{3a}A. C. Satterthwait et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7018 (1974); ^bW. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **9**, 425 (1976).
- ⁴M. M. Cox et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5956 (1978).
- ⁵A. C. Satterthwait et W. P. Jencks, *Ibid.* **96**, 7031 (1974).
- ⁶Y. N. Lee et G. L. Schmir, *Ibid.* **100**, 6700 (1978).
- ⁷M. Gordon, J. G. Miller et A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1245 (1949).
- ⁸F. M. Menger et J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3824 (1972).
- ⁹F. M. Menger et A. C. Vitale, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4931 (1973).
- ¹⁰C. W. Su et J. M. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1854 (1974).

- ¹¹T. Wieland, H. Merz et G. Pfeleiderer, *Chem. Ber.* **93**, 1816 (1960).
- ^{12a}H. G. Zachau, *Chem. Ber.* **93**, 1822 (1960); ^bH. G. Zachau et W. Karau, *Chem. Ber.* **93**, 1830 (1960).
- ¹³T. C. Bruice et T. H. Fife, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1973 (1962).
- ¹⁴R. L. Snell, W. K. Kwok et Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6728 (1967).
- ¹⁵F. M. Menger et J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5346 (1969).
- ¹⁶L. Senatore, E. Ciuffarin, M. Isola et M. Vichi, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5306 (1976).
- ¹⁷A. J. Kirby et K. L. Lin, *Tetrahedron Letters* 4079 (1978).
- ^{18a}V. Bohmer et K. Worsdorfer, *Z. Naturforsch* **33b**, 439 (1978); ^bV. Bohmer et K. Worsdorfer, *Z. Naturforsch* **34b**, 720 (1979).
- ¹⁹J. M. Janusz, A. R. Becker et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8269 (1978).
- ²⁰P. R. Rony, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2824 (1968).
- ²¹L. N. Owen et P. N. Smith, *J. Chem. Soc.* **79**, 4026 (1952).
- ²²K. B. Wiberg et K. A. Saegebarth, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2822 (1957).
- ²³M. Mousseron, R. Granger et A. Merle, *Bull. Soc. Chim. France* 459 (1947).
- ²⁴K. W. Buck, A. B. Foster, A. Labib et J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* 2846 (1964).
- ²⁵R. Mozingo, C. Spencer et K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1859 (1944).
- ²⁶I. Lundt et C. Pedersen, *Acta Chem. Scand* **26**, 1938 (1972).
- ²⁷G. V. Boyd, *Chem. Commun* 1410 (1968).
- ²⁸M. Gordon, J. G. Miller et A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1946 (1948).
- ²⁹C. G. Swain et J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2534 (1952).
- ³⁰V. Bohmer, K. Worsdorfer et U. Becher, *Tetrahedron* **24**, 2737 (1978).
- ³¹C. O. Guss et R. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2549 (1955).
- ³²D. Guillermin-Dron, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. France* 1417 (1973).
- ³³A. M. Knowles, A. Lawson, G. V. Boyd et R. A. Newberry, *J. Chem. Soc. (C)* 598 (1971).
- ³⁴A. J. Quick, *J. Biol. Chem.* **97**, 103 (1932).
- ³⁵A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3e éd, p. 682. Longmans, London (1957).
- ³⁶van Loon, *Chem. Zentr* 331 (1920).
- ³⁷H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1081 (1938).