

- [9] *L. Jürd*, The Chemistry of Flavonoid Compounds, p. 107–155, éd. *T. A. Geissman*, Pergamon, Oxford 1962.
- [10] *T. J. Mabry, K. R. Markham & M. B. Thomas*, The Systematic Identification of Flavonoids, Springer, New York, 1970.
- [11] *Ch. Taurat*, Bull. Soc. chim. France 11, 944 (1894); *T. Kariyone, M. Takahashi, T. Ito & K. Masutani*, Yakugaku Zasshi 79, 394 (1959); *D. Rast & A. G. McInness*, Phytochemistry 3, 103 (1964).
- [12] *M. Bridel & J. Rabaté*, Bull. Soc. chim. biol. 12, 332 (1930).

## 64. Transposition bis-homoallénique: solvolysé de $\gamma$ -tosylates alléniques<sup>1)</sup>

par **Bernard Ragonnet, Maurice Santelli et Marcel Bertrand**

(Laboratoire associé au C.N.R.S., N° 109, Université de Provence, Place, V. Hugo, Marseille 3ème)

(26. IX. 73)

*Summary.* Cyclisation (formation of derivatives of 2-methylidene-cyclopentanol or cyclohexanone) with inversion of configuration and retention of optical activity is observed during the solvolysis of secondary  $\gamma$ -allenic tosylates.

Steric factors rather than electronic ones control the participation of one of the double bonds in the allenic system. Kinetic results and product distribution are discussed.

Les travaux récemment consacrés à la solvolysé de substrats possédant des enchaînements hydrocarbonés insaturés (éthyléniques [1] acétyléniques [2] ou alléniques [3]) ont mis en évidence une participation conduisant à des dérivés cyclisés. On peut noter en particulier la remarquable capacité de participation de l'enchaînement allénique lorsqu'il est situé en position  $\beta$  d'un groupe de départ (transposition homoallénique).

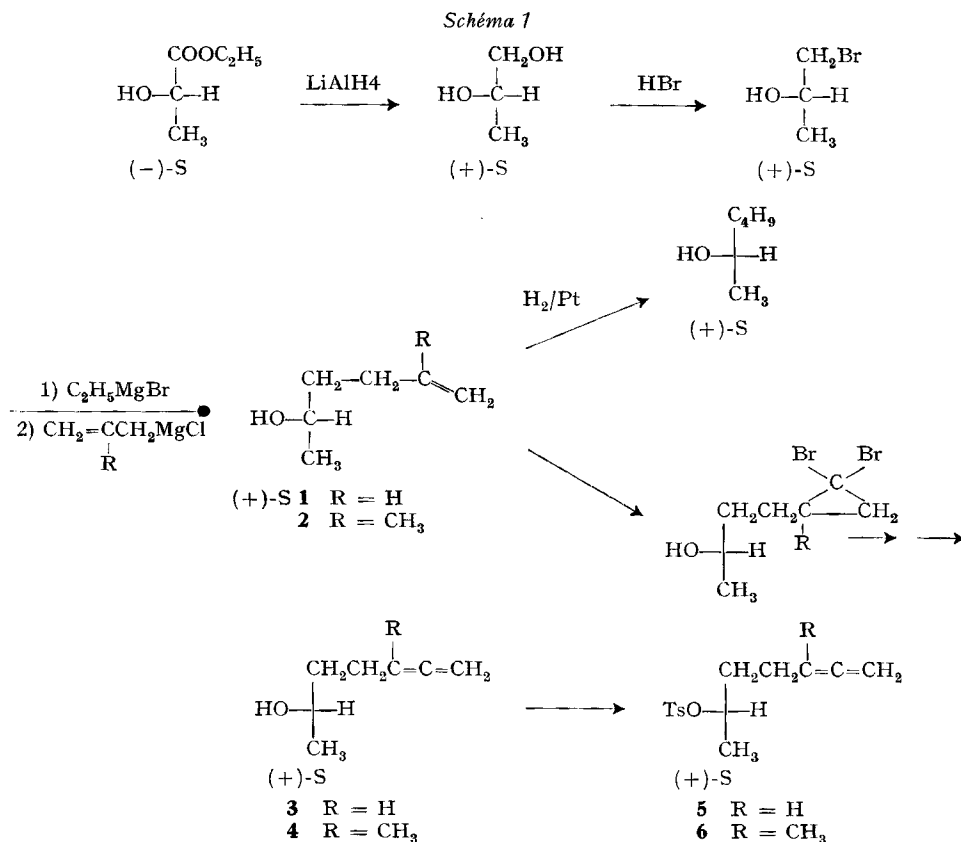
Il s'impose donc de vérifier si cette participation peut se manifester à plus longue distance en étudiant plus spécialement la solvolysé des  $\gamma$ -dérivés alléniques. Il est souhaitable, pour une telle étude, de disposer de substrats dont l'atome de carbone fonctionnel est asymétrique afin de pouvoir effectuer une corrélation entre la configuration des substrats et celle des produits, et d'en tirer des conclusions concernant la stéréochimie de la réaction.

**1. Préparation d'alcools  $\gamma$ -alléniques optiquement actifs.** – Pour éviter les inconvénients d'un dédoublement et pour connaître avec certitude la configuration absolue de l'atome de carbone fonctionnel, il nous a paru nécessaire de chercher à préparer les alcools  $\gamma$ -alléniques à partir d'un produit simple, optiquement actif. Notre choix s'est porté sur le lactate d'éthyle dont les deux énantiomères sont commerciaux et de configuration absolue connue [4]. Les alcools alléniques ont été obtenus par application des réactions du schéma 1 au (–)-(S)-lactate d'éthyle.

L'action de HBr gazeux et sec sur le (+)-(S)-propylène-glycol conduit préférentiellement à la bromhydrine secondaire avec rétention de configuration [5]. On cons-

<sup>1)</sup> Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat de M. *Bernard Ragonnet* enregistrée au C.N.R.S. sous le n° AO 7342.

tate toutefois, qu'il se forme 10 à 15% de bromhydrine primaire et qu'il y a racémisation partielle au cours de cette réaction (*vide infra*).



Il est aisé, à partir de la bromhydrine secondaire de préparer l'hexène-1-ol-5 (**1**) et le méthyl-2-hexène-1-ol-5 (**2**) par condensation d'un organomagnésien allylique sur l'alcoolate magnésien de la bromhydrine secondaire [6]. La réaction se fait nécessairement avec rétention de configuration puisque le carbone asymétrique n'est pas concerné.

Les alcools alléniques **3** et **4** sont finalement obtenus à partir des alcools éthyléniques **1** et **2** grâce aux réactions utilisés en série racémique [7].

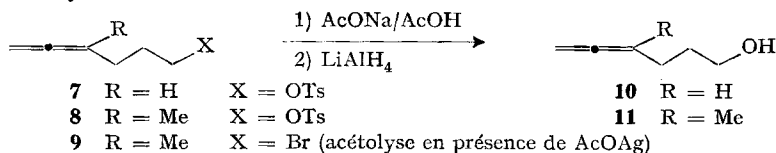
Au cours de ces réactions, on est amené à protéger la fonction alcool en la bloquant sous forme de triméthylsilyle-éthers. La formation et l'hydrolyse de ces éthers se faisant sans rupture de la liaison carbone-oxygène [8], il en résulte que les alcools alléniques auront même configuration absolue et une pureté optique identique à celle des alcools éthyléniques précurseurs.

*Détermination des puretés optiques.* Le pouvoir rotatoire spécifique maximum du lactate d'éthyle est  $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$  [9], celui de l'échantillon utilisé est  $[\alpha]_D^{20} = -9,86^\circ$ ; ce dernier possède donc une pureté optique de 85,7%.

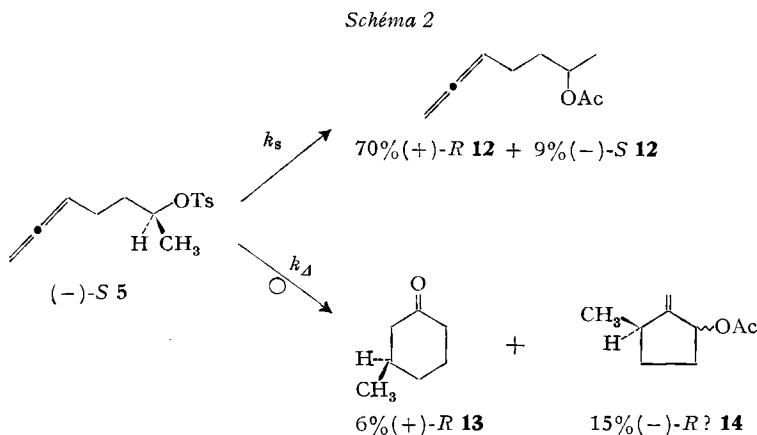
La configuration absolue du (+)-hexène-1-ol-5 (**1**) préparé à partir du (-)-(*S*)-lactate d'éthyle et sa pureté optique ont été déterminées par hydrogénation en hexanol-2: l'échantillon obtenu est dextrogyre (donc de configuration *S*) et sa rotation spécifique  $[\alpha]_D = 6,35^\circ$  (pur), ce qui correspond à une pureté optique de 50% puisque pour le (+)-(*S*)-hexanol-2 optiquement pur  $[\alpha]_D = 12,7^\circ$  [10].

Il en découle que le (+)-hexène-1-ol-5 (**1**) a lui-même la configuration *S*, résultat que confirme la littérature [11], et une pureté optique égale à 50%. Par analogie, on peut attribuer les mêmes puretés optiques au méthyl-3-hexène-1-ol-5 (**2**) et aux alcools alléniques **3** et **4**.

**2. Solvolysé des composés  $\gamma$ -alléniques primaires.** – L'acétolyse des composés  $\gamma$ -alléniques primaires ne conduit qu'aux acétates alléniques, à l'exclusion de tout produit cyclisé.



**3. Solvolysé des tosylates  $\gamma$ -alléniques secondaires.** – L'acétolyse du tosylate du (+)-(*S*)-heptadiène-1,2-yle-6 (**5**) se fait conformément au schéma 2.



Tous les produits possèdent une activité optique. S'il est possible de corréler les configurations absolues de la cyclohexanone **13** et de l'acétate  $\gamma$ -allénique **12** à celle du tosylate **5**; l'absence de produit de référence ne permet pas de le faire pour le dérivé cyclopentanique **14**.

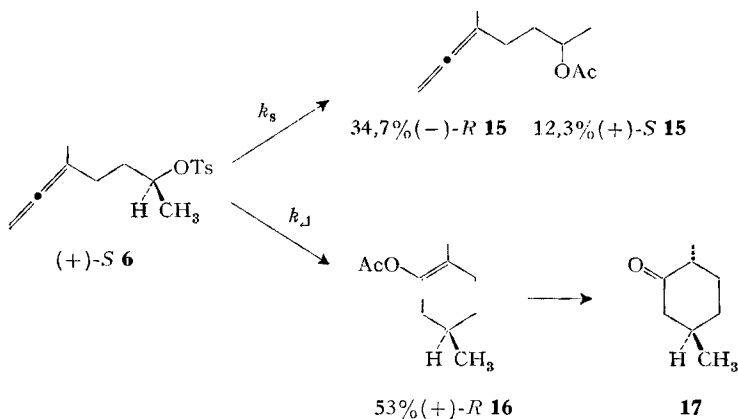
Partant du tosylate d'heptadiène-1,2-yle-6 de configuration *S*, on obtient la méthyl-3-cyclohexanone dextrogyre dont on sait qu'elle appartient à la série *R* [12]. Il y a donc inversion de configuration au cours de la solvolysé.

D'autre part, pour la cyclohexanone **13**  $[\alpha]_D = +6,03^\circ$ , ce qui correspond à une pureté optique de 50,3%, compte tenu de la valeur maximum de  $[\alpha]_D = 12,01^\circ$  [13]. Puisque le tosylate **5** utilisé avait une pureté optique de 50%, on peut conclure qu'aux erreurs de mesure près, il y a rétention de l'activité optique au cours de la cyclisation.

L'acétate  $\gamma$ -allénique dextrogyre **12** formé dans l'acétolyse de **5** est scindé en alcool allénique lévogyre **3**,  $[\alpha]_D = -6,07^\circ$ . Or l'alcool allénique **3** utilisé pour préparer le tosylate **5** était dextrogyre,  $[\alpha]_D = +7,85^\circ$  (dans les mêmes conditions expérimentales). On constate donc que la formation de l'acétate implique une inversion de configuration avec diminution de la pureté optique (89% environ de substitution avec inversion).

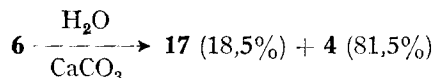
L'acétolyse du tosylate de méthyl-3-heptadiène-1,2-yle-6 (**6**) se fait conformément au schéma 3 et ne donne qu'un seul produit cyclique **16**, aisément identifiable, dont la saponification conduit à un mélange de *trans*-diméthyl-2,5-cyclohexanone (**17**) et de son isomère *cis*.

Schéma 3



Comme précédemment, les configurations des produits ont été corrélées à celle du tosylate **6**. En traitant le tosylate (+)-S-**6** (pureté optique 50%), on obtient la *trans*-diméthyl-2,5-cyclohexanone dextrogyre dont la configuration est connue pour être  $[2R, 5R]$  [12] et dont  $[\alpha]_D = +6,2^\circ$ . Or la valeur maximum connue est de  $+11,9^\circ$  [14]. Il en résulte que la pureté optique de la cyclohexanone **17** est de 52,1%, valeur comparable à celle du tosylate précurseur **6**. L'acétate  $\gamma$ -allénique **15** formé conjointement avec la cyclohexanone est scindé en alcool  $\gamma$ -allénique **4** lévogyre,  $[\alpha]_{578} = -4,37^\circ$ . Or l'alcool ayant servi à préparer le tosylate **6** est dextrogyre et sa rotation spécifique  $[\alpha]_{578} = +9,17^\circ$ . On constate de nouveau qu'il y a inversion de configuration avec une perte partielle d'activité optique supérieure à celle observée au cours de l'acétolyse du tosylate **5** (74% environ de substitution avec inversion de configuration). Ce résultat est surprenant puisque l'acétolyse d'un tosylate secondaire conduit à un acétate avec inversion pratiquement totale de configuration [15]. Peut-être existe-t-il une réaction parasite due à la présence de l'enchaînement allénique.

On note que la proportion de produits cyclisés est nettement plus importante dans l'acétolyse que dans l'hydrolyse. En effet, la cétone **17** ne représente que le cinquième des produits d'hydrolyse du tosylate **6**:



La solvolysse du tosylate resp. du nosylate (Ns)<sup>2)</sup> de méthyl-2-octadiène-2,3-yle-7 (**18** resp. **26**) est plus complexe (schéma 4). Les pourcentages des différents produits obtenus par hydrolyse ou par acétolyse sont rassemblés dans le tableau 1. Afin d'avoir des possibilités de comparaison, nous avons effectué également la désamination nitreuse, en milieu donneur de protons, de l'amino-7-méthyl-2-octadiène-2,3 (**27**).

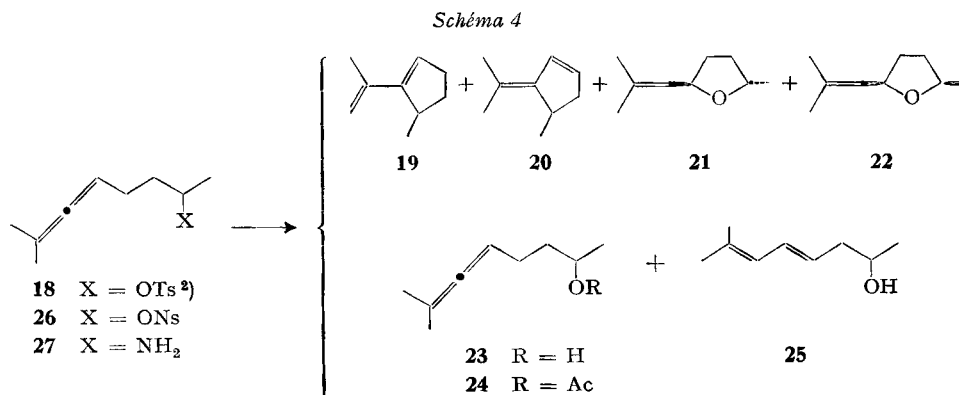
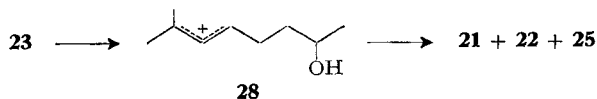


Tableau 1. Rendements des produits **19–25** en %

| Produits de départ et conditions de réaction | <b>19</b> | <b>20</b> | <b>21</b> | <b>22</b> | <b>23</b> | <b>24</b> | <b>25</b> | produits lourds |
|----------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| <b>18</b><br>Hydrolyse 80°C                  | 24        | 12        | 8         | 7         | 44,5      | –         | 0,5       | 4               |
| <b>18</b><br>Acétolyse 30°C                  | 72        | 5,5       | –         | –         | –         | 22,5      | –         | 0               |
| <b>18</b><br>Acétolyse 70°C                  | 63        | 18        | –         | –         | –         | 13        | 1         | 5               |
| <b>26</b><br>Acétolyse 60°C                  | 70,5      | 13        | –         | –         | –         | 11        | 0,5       | 5               |
| <b>27</b><br>AcOH, BuNO <sub>2</sub>         | 0         | 0         | 36        | 30        | –         | 34        | –         | 0               |

Les éthers **21** et **22** et l'alcool diénique **25** formés au cours de l'hydrolyse ont pour précurseur l'alcool allénique **23**, le cation allylique **28** obtenu par addition d'un proton à l'alcool **23** (malgré la très faible acidité du milieu) étant un intermédiaire vraisemblable (voir note préliminaire [16]).



<sup>2)</sup> Ns = *p*-nitrobenzènesulfonate.

Ces résultats amènent les remarques suivantes:

- la proportion d'hydrocarbures **19** et **20** est la plus importante dans l'acétolyse du nosylate **26**;
- les hydrocarbures **19** et **20** sont bien des produits cinétiques: nous avons vérifié que chaque hydrocarbure pris séparément reste inchangé après 20 h de chauffage à 80°C dans l'acide acétique;
- la désamination nitreuse en milieu protique de l'amine **27** ne conduit à aucun produit de participation.

**4. Résultats cinétiques** (voir *tableau 2*). – La présence de substituants méthyle sur l'enchaînement allénique se traduit par une accélération de la vitesse d'acétolyse. Afin de préciser cet effet, il apparaît nécessaire de déterminer les vitesses de la réaction de participation  $k_A$  et de la réaction de solvolysse  $k_s$ , conduisant à l'acétate allénique. Un artifice souvent utilisé pour évaluer  $k_s$  consiste à déterminer la vitesse de solvolysse du tosylate saturé de même squelette  $k'_s$  et à conclure que  $k_s = k'_s$ . On peut le faire dans la mesure où le groupement participant ne manifeste aucun effet électronique ou autre susceptible d'influer sur la vitesse de la réaction de solvolysse sans participation [17]. Or l'enchaînement allénique exerce un effet inductif attracteur d'électron [18] qui rend nécessaire une correction difficile de  $k'_s$ . Nous avons donc préféré calculer  $k_s$  et  $k_A$  en admettant que la réaction de participation est en compétition avec la réaction de solvolysse. Dans cette hypothèse, la formation éventuelle de la paire ionique commune aux deux processus nécessite une énergie d'activation inférieure à celles des états de transition [19] (voir *tableau 2*). En comparant les résultats obtenus pour ces tosylates, on constate que les valeurs observées pour les trois constantes de vitesse de solvolysse sans participation,  $k_s$  sont assez proches.

Tableau 2

| Tosylate $\gamma$ -allénique | $k_{\text{obs}} \cdot 10^5$ à 70°C | taux de participation | $k_s \cdot 10^5$ a) | $k_A \cdot 10^5$ a) |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| <b>5</b>                     | 1,93                               | 21%                   | 1,52                | 0,40                |
| <b>6</b>                     | 2,78                               | 53%                   | 1,31                | 1,47                |
| <b>18</b>                    | 13,6                               | 86%                   | 1,9                 | 11,7                |

a)  $k_s$  et  $k_A$  sont liées par les relations  $k_s + k_A = k_{\text{obs}}$  et

$$\frac{k_A}{k_s} = \frac{\% \text{ de produits de participation}}{\% \text{ de produits de solvolysse}}.$$

Mais ces valeurs sont évidemment inférieures à celle du tosylate d'hexyle-2 ( $k'_s = 4,17 \cdot 10^{-5}$  à 70°C [20]). Ce résultat est attribuable à l'effet inductif de l'enchaînement  $\gamma$ -allénique. On peut noter que le ralentissement est moins grand que dans le cas des esters  $\beta$ -alléniques [21]. On observe d'autre part que l'introduction d'un groupement méthyle, soit sur le C(1) soit sur le C(3) augmente très nettement la constante de vitesse  $k_A$  de la réaction de participation:

- $k_A$  est multiplié par 3,7 lorsqu'on introduit un méthyle sur le carbone C(3) (rapport des valeurs de  $k_A$  pour les tosylates **6** et **5**),

–  $k_A$  est multiplié par 5,4 par la présence d'un méthyle sur le carbone C(1) (racine carrée du rapport des valeurs de  $k_A$  pour les tosylates **18** et **5**).

Ces valeurs paraissent significatives si l'on considère que ces groupements sont situés respectivement en  $\gamma$  et en  $\varepsilon$  par rapport au groupement libérable.

**5. Discussion.** – Les résultats expérimentaux précédents montrent que la participation de l'enchaînement allénique au départ du groupement tosylate est une véritable substitution nucléophile intramoléculaire dans laquelle une des paires électroniques joue le rôle d'un réactif nucléophile. On observe en effet:

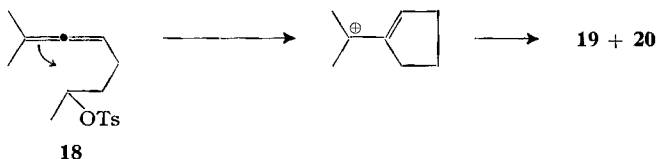
- une inversion de configuration à l'atome de carbone fonctionnel et une rétention d'activité optique au cours de la cyclisation;
- le taux de participation et les constantes de vitesse  $k_{obs.}$  et surtout  $k_A$  augmentent avec le degré de substitution de l'enchaînement allénique. Dans ces conditions, on peut considérer formellement la participation de l'enchaînement allénique comme une addition électrophile d'un atome de carbone déficient en électrons (l'élongation de la liaison C-OTs peut donner naissance à des espèces dipolaires de plus en plus chargées, rendant l'atome de carbone fonctionnel électrophile). Or, les réactions d'addition électrophile bimoléculaire sur les carbures alléniques ont fait l'objet de nombreux travaux et sont assez bien connues [22]: lorsque l'enchaînement allénique est substitué, le réactif électrophile vient se lier à l'atome de carbone  $sp$  et la charge positive se développe sur l'atome de carbone le plus substitué pour donner un cation allylique initialement non conjugué. D'après ce schéma on s'attendrait, dans la solvolysé des tosylates  $\gamma$ -alléniques, à la formation d'un dérivé du méthylidèncyclopentane, résultat qui n'est pas vérifié expérimentalement.

On est donc amené à conclure que l'orientation de l'addition est gouvernée principalement par des facteurs stériques. C'est ce que nous allons vérifier cas par cas.

a) Pour le tosylate d'heptadiène-1,2-yle-6 (**5**), (v. schéma 2) les facteurs stériques, relativement peu importants, favorisent la formation du dérivé cyclohexanique, tandis que les facteurs électroniques favorisent celle de composés cyclopentaniques. Expérimentalement les deux produits obtenus correspondent aux deux orientations possibles, les dérivés cyclopentaniques étant les plus abondants.

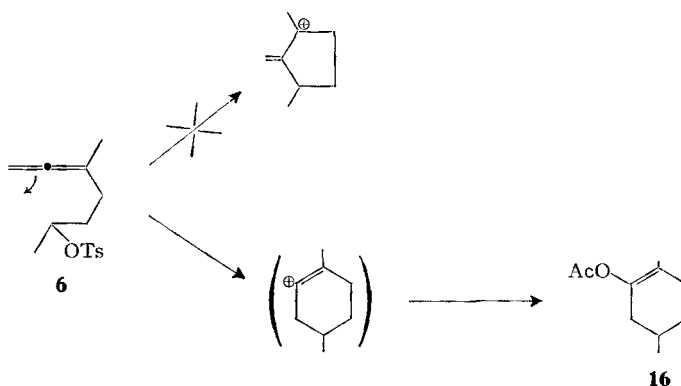
b) Pour le tosylate de méthyl-3 octadiène-1,2-yle-7 (**18**) (v. schéma 4 et 5 et tableau 1), les facteurs électroniques et stériques contribuent à la formation de dérivés cyclopentaniques, résultats confirmés par l'expérience.

Schéma 5



c) Le tosylate de méthyl-3 heptadiène-1,2-yle-6 (**6**) (v. schéma 3 et 6) ne donne qu'un seul produit cyclique de participation qui est l'acétate d'énol **16** (resp., après hydrolyse, la cétone **17**). La formation de ce produit est gouvernée par des facteurs stériques puisque la double liaison réactive est la moins substituée.

Schéma 6



### Partie expérimentale

Les spectres IR. des composés décrits dans ce travail ont été enregistrés sur un spectrophotomètre *Perkin-Elmer* modèle 257. – Les spectres RMN. ont été enregistrés sur un appareil *Varian* A 60 A avec le TMS comme référence interne et le tétrachlorure de carbone comme solvant; les signaux sont donnés dans l'échelle  $\delta$  en ppm. – Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil *AEI* MS 9.

Les chromatographies en phase vapeur analytique ont été effectuées sur un appareil *FM* 720, gaz vecteur: helium avec un débit de 60 cm<sup>3</sup>/min. Les colonnes ont les caractéristiques suivantes: longueur 4,2 m., diamètre 1/4", phase stationnaire à 10% déposée sur «chromosorb P» 45/60 mesh. Les chromatographies en phase vapeur préparatives ont été effectuées sur un appareil *Varian Aerograph* P4, gaz vecteur hydrogène avec un débit de 150 cm<sup>3</sup>/min. Caractéristique des colonnes: longueurs 3,5 m., diamètre 3/8", phase stationnaire à 18%.

La méthode usuelle d'isolement du produit comporte, sauf indications spéciales, une extraction à l'éther ou au pentane, des lavages à l'eau jusqu'à pH neutre, un séchage sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et une évaporation du solvant à la pression atmosphérique.

L'amino-7-méthyl-2-octadiène-2,3 (**27**) a été obtenu en appliquant la méthode de *Gabriel* au tosylate correspondant [23]. Les alcools alléniques **10**, **11** et **23** ont été préparés selon le mode opératoire précédemment décrit [7].

**Préparation des alcools 3 et 4 optiquement actifs.** Le (+)-(-S)-propylèneglycol a été obtenu par réduction de (-)-lactate d'éthyle à l'aide de LiAlH<sub>4</sub>. Après hydrolyse selon [24] et extraction en continu par l'éther de la fraction minérale Eb. = 45°/12 Torr, on isole par distillation le propylèneglycol. Le (+)-(-S)-bromo-1-propanol-2 a été obtenu selon [5] (Rdt. 70%): Eb. = 45°/12 Torr,  $d_4^{20} = 1,574$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +3,27^\circ$  (pur) (cf. [25]). Dans un ballon de 2 l à tubulures latérales, équipé d'un réfrigérant à reflux, on prépare 0,65 mol de bromure d'éthyl-magnésium et on additionne goutte à goutte à 0°, 0,65 mol de bromo-1-propanol-2. On observe un dégagement d'éthane. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante, puis on installe sur une tubulure latérale libre une colonne *Vigreux* suivie d'un réfrigérant descendant. A travers le réfrigérant à reflux on additionne 1 mol de chlorure d'allyl-magnésium (pour obtenir **1**) ou de chlorure de méthallyl-magnésium (afin d'obtenir **2**). La réaction est vive et une partie de l'éther distille. L'addition achevée, on termine la réaction en distillant doucement la plus grande partie de l'éther restant dans le ballon. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé et traité de manière habituelle (Rdt. 90%) [6].

*Hexène-1-ol-5*:  $[\alpha]_D^{20} = +6,05$  (pur).

*Méthyl-2-hexène-1-ol-5*:  $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$  (pur). A partir des alcools éthyléniques **1** et **2** nous avons préparé les alcools alléniques **3** et **4** selon le mode opératoire mis au point en série racémique [7]. Les tosylates ou nosylates ont été préparés selon la technique habituelle [26]. Le bromure **9** a été obtenu à partir du tosylate **8** par réaction d'échange [27].

*Solvolyse.* - a) *Hydrolyse*: On hydrolyse le tosylate avec eau/dioxanne 80:20 à 80° pendant 24 h en présence de  $\text{CaCO}_3$ .

b) *Acétolyse*: On opère avec des solutions 0,1 M en tosylate allénique et 0,11 M en acétate de sodium, que l'on chauffe durant 15 h à 70° pour les tosylates secondaires et 90° pour les primaires. Pour le bromure **9**, on opère comme précédemment, mais en remplaçant l'acétate de sodium par l'acétate d'argent.

*Identification des produits.* - a) *Acétolyse des tosylates  $\gamma$ -alléniques primaires*. Les acétates  $\gamma$ -alléniques obtenus sont réduits à l'aide de  $\text{LiAlH}_4$  en alcools alléniques identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques.

**10**: Eb. = 60°/2 Torr;  $n_D^{25} = 1,4490$ ; **11**: Eb. = 70°/8 Torr;  $n_D^{25} = 1,4625$ .

b) *Acétolyse du tosylate d'heptadiène-1,2-yle-6 (5)*. Les trois produits obtenus par acétolyse du tosylate **5** ( $[\alpha]_{578}^{20} = +7,70^\circ$  ( $c = 0,113$ ,  $\text{CCl}_4$ )) sont séparés par CPV. (colonne «Carbowax 20 M»). L'acétate  $\gamma$ -allénique **12** ( $[\alpha]_{578}^{20} = +5,43^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +8,15^\circ$  ( $c = 0,184$ ,  $\text{CCl}_4$ )) est réduit à l'aide de  $\text{LiAlH}_4$  en heptadiène-1,2-ol-6 (**3**) ( $[\alpha]_{578}^{20} = -6,07^\circ$  ( $c = 0,0277$ ,  $\text{CCl}_4$ )); puisque pour l'heptadiène-1,2-ol-6 ayant servi à préparer le tosylate  $[\alpha]_{578}^{20} = +7,85^\circ$  ( $c = 0,028$ ,  $\text{CCl}_4$ ), cela correspond à un taux d'inversion de configuration de 88,6%.

Le dérivé cyclopentanique **14** ( $[\alpha]_{578}^{20} = -3,17^\circ$  ( $c = 0,063$ ,  $\text{CCl}_4$ )) est un mélange d'isomères *cis* et *trans*. - IR. (liquide pur):  $\nu_{(\text{C}=\text{CH}_2)}$  3080  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$  1645  $\text{cm}^{-1}$ ;  $W_{(\text{C}=\text{CH}_2)}$  915  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 4,8 ( $-\text{CH}_2$ ); 5,5 ( $\text{CH}-\text{OAc}$ ); 1,16 ( $\text{CH}_3-\text{C}$ ) ( $d$ ,  $J = 6$  Hz).

La (+)-méthyl-3-cyclohexanone **13**,  $[\alpha]_{578}^{20} = +6,03^\circ$  ( $c = 0,0315$ ,  $\text{CCl}_4$ ), a été identifiée par comparaison des spectres IR. et RMN. avec ceux d'un échantillon authentique.

c) *Acétolyse du tosylate de méthyl-3-heptadiène-1,2-yle-6 (6)*. L'acétolyse du tosylate **6** ( $[\alpha]_{578}^{20} = +9,28^\circ$  ( $c = 0,06$ ,  $\text{CCl}_4$ )) permet d'isoler par CPV. (colonne «Carbowax 20 M») l'acétate de méthyl-3-heptadiène-1,2-yle-6 ( $[\alpha]_{578}^{20} = -1,814^\circ$ ). Ce produit est réduit en méthyl-3-heptadiène-1,2-ol-6 ( $[\alpha]_{578}^{20} = -4,375^\circ$  ( $c = 0,04$ ,  $\text{CCl}_4$ )) ce qui correspond à un taux d'inversion de configuration de 74%.

L'acétoxy-1-diméthyl-2,5-cyclohexène **16** ( $[\alpha]_{578}^{20} = +51,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +62^\circ$  ( $c = 0,39$ ,  $\text{EtOH}$ )), est saponifié: 200 mg de **16** en solution dans 20 ml de  $\text{EtOH}$  à 50% contenant 0,2 g de  $\text{NaOH}$  sont abandonnés pendant 1 h à température ambiante, la *trans*-diméthyl-2,5-cyclohexanone est isolée par CPV. ( $[\alpha]_{578}^{20} = +6,2^\circ$  ( $c = 0,038$ ,  $\text{MeOH}$ )). - IR. de **16**:  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$  1755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{C}-\text{O})}$  1220  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,41 ( $s$ ,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$ ); 0,95 ( $d$ ,  $J = 6,1$  Hz) ( $\text{CH}_3-\text{CH}$ ).

d) *Acétolyse du tosylate de méthyl-2-octadiène-2,3-yle-7 18*. Les produits d'acétolyse sont fractionnés par distillation sur une colonne à bande tournante, les isomères géométriques étant isolés par CPV. (colonne «Carbowax 20 M»). **19** et **20**: Eb.<sub>29</sub> = 55-56°; **21** et **22**: Eb. = 55-60°/23 Torr; **24** et **25**: Eb. = 55-60°/3 Torr. - IR. de **19**:  $\nu_{(\text{C}=\text{CH}_2)}$  3100; 3060  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$  1630; 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;  $W_{(\text{C}=\text{CH}_2)}$  885  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 4,86 ( $s$ ,  $\text{CH}_3=\text{C}$ ); 5,65 ( $t$ ,  $J = 2,5$  Hz,  $-\text{CH}=\text{C}$ ); 1,05 ( $d$ ,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CH}$ ). - SM.:  $\text{C}_9\text{H}_{14}$ ;  $M = 122$ ;  $M^+ = 122$  (pic de base à 107).

Le diène **19** a été hydrogéné en 1,4 par le sodium et l'alcool en formant l'isopropylidène-1-méthyl-2-cyclopentane. - RMN. 1,65 ( $s$ ) et 1,58 ( $s$ ,  $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ ); 0,93 ( $d$ ,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CH}$ ). - IR. de **20**:  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 6,25 et 5,75 ( $d$ ,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{C}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$ ); 1,00 ( $d$ ,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CH}$ ); 1,75 ( $s$ ,  $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ ). - IR. de **21** et **22**:  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$  1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{C}-\text{O})}$  = 1080  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. de **21** ( $\text{CCl}_4$ ): 5,15 ( $d$ ,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ); 4,60 ( $t \times d$ ,  $\text{C}=\text{CHO}$ ); 3,85 ( $q$ ,  $J = 5,6$  Hz;  $t$ ,  $J = 6,5$  Hz),  $\text{CH}_3\text{CH}-\text{O}$ ); 1,68 ( $s$ ,  $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ ); 1,18 ( $d$ ,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CH}$ ). - SM.:  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ;  $M = 140$ ;  $M^+ = 140$  (pic de base 125, pics à 41, 56, 69, 81, 85). - RMN. de **22** ( $\text{CCl}_4$ ): 5,15 ( $d$ ,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ); 4,55 ( $q$ ,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CHO}$ ); 4,00 ( $sext.$ ,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CHO}$ ); 1,68 ( $s$ ,  $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ ); 1,18 ( $d$ ,  $\text{CH}_3-\text{CHO}$ ). - SM.:  $M$  ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ) = 140;  $M^+ = 140$ . - IR. de **25**:  $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$  1620 et 1660  $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 3 protons éthyléniques entre 5 et 6,5; 1,73 ( $s$ ,  $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$ ); 2,25 ( $t$ ,  $J = 6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,66 ( $sext.$ ,  $J = 6$  Hz,  $\text{CHOH}$ ); 1,13 ( $d$ ,  $\text{CH}_3-\text{CHOH}$ ).

*Désamination nitreuse de l'amino-7-méthyl-2-octadiène-2,3 (27)*. Dans un réacteur de 100 ml on mélange 0,05 mol d'amine, 40 ml de chloroforme et 10 ml d'acide acétique. Le mélange est chauffé à 50° et on ajoute 8 g de nitrite de butyle puis on continue le chauffage durant 4 h. Après les traitements habituels, on isole par CPV. les dérivés **21**, **22** et **24**.

*Cinétique.* - La vitesse d'acétolyse des tosylates alléniques est suivie par la méthode titrimétrique habituelle [28] ou bien avec un pH-mètre muni d'électrodes adaptées aux mesures potentiométriques dans l'acide acétique. Les solutions sont 0,048 M en tosylate et 0,05 M en acétate de sodium.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *M. Hanack & H. J. Schneider*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **6**, 666 (1967).
- [2] *P. E. Peterson & R. J. Kamat*, *J. Amer. chem. Soc.*, **91**, 4521 (1969)<sup>o</sup>
- [3] *G. Modena & U. Tonellato*, *Advances in physical organic chemistry de V. Gold* (Academic Press Editeur) Vol. 9, p. 226 (1971); *M. Santelli & M. Bertrand*, *Tetrahedron* **1974**, 227, 235, 243 et 257.
- [4] *J. Jacobus, Z. Majerski, K. Mislow & P. v. R. Schleyer*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 1998 (1969).
- [5] *P. A. Levene & A. Walti*, *J. biol. Chemistry* **LXVIII**, 414 (1926).
- [6] *V. Grignard*, *Bull. Soc. chim. France*, **33**, 918 (1905); *J. Doeuve*, *ibid.* **45**, 403 (1925).
- [7] *B. Ragonnet, M. Santelli & M. Bertrand*, *Bull. Soc. chim. France*, **1973**, 3119.
- [8] *J. Meinwald & L. Hendry*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 1657.
- [9] *K. Mislow & K. Bleicher*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2825 (1954).
- [10] *M. Raban & K. Mislow*, *Topics in stereochemistry de N. L. Allinger et E. L. Eliel*, (Interscience Editeur) Vol. 2, p. 215 (1967).
- [11] *P. A. Levene & H. L. Haller*, *J. biol. Chemistry*, **67**, 329 (1926).
- [12] *C. Djerassi & G. W. Krakover*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 237 (1959).
- [13] *E. J. Eisebraun & S. M. McElvain*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3383 (1955).
- [14] *G. Leser*, *Bull. Soc. chim. France* **25**, 199 (1901).
- [15] *A. Streitwieser, Jr, T. D. Walsh & J. R. Wolfe, Jr*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 3682 (1965).
- [16] *B. Ragonnet, M. Santelli & M. Bertrand*, *Tetrahedron Letters* **1971**, 995.
- [17] *E. M. Kosower*, *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, (J. Wiley Editeur) p. 105 (1968).
- [18] *R. S. Bly, A. R. Ballentine & S. U. Kooch*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 6993 (1967).
- [19] *R. A. Sneen & J. W. Larsen*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 362 & 6031 (1969); *R. A. Sneen & H. M. Robbins*, *ibid.* **94**, 7868 (1972); *R. A. Sneen*, *Accounts of Chem. Res.*, **6**, 46 (1973).
- [20] *T. L. Jacobs & R. S. Macomber*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 4824 (1969).
- [21] *M. Santelli & M. Bertrand*, *Tetrahedron* **1974**, 235.
- [22] *Cf. [3]* p. 215.
- [23] *B. Ragonnet, J. P. Dulcere, M. Santelli & M. Bertrand*, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. Paris* **274**, 975 (1972).
- [24] *V. M. Micovic & M. L. Mihailovic*, *J. org. Chemistry* **18**, 1190 (1953); *M. S. Newman & J. Fukunaga*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 693 (1960).
- [25] *T. Nakajima, S. Suga, T. Sugita & K. Ichikawa*, *Tetrahedron* **25**, 1807 (1969).
- [26] *L. F. Fieser & M. Fieser*, *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley Editeur, p. 1180 (1967).
- [27] *E. Kiefer & J. D. Roberts*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 784 (1962).
- [28] *S. Winstein, E. Grunwald & L. L. Ingraham*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 821 (1948).

## 65. Ammonolysis of Nitroarginine and Nitroarginine-Containing Peptides; Some Side Reactions

by **Hans Künzi, Michael Manneberg and Rolf O. Studer**

Chemical Research Department, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel (Switzerland)

(25. I. 74)

*Summary.* Ammonolysis of nitroarginine-containing peptides leads to the formation of ornithine-containing side products. The structure of these side products has been deduced from model experiments. This side reaction can be avoided by using the N<sup>α</sup>-tosyl or the N<sup>α</sup>-dicarboxy protecting groups.

Nitroarginine, an important N<sup>α</sup>-substituted derivative of arginine, was first introduced into peptide synthesis by *Bergmann et al.* [1] and for many years arginyl