

- [38] *F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgen, B. D. Reintges, G. Scharein & A. Wegert*, Liebig's Ann. Chem. 672, 156 (1964); *G. Rabilloud*, Bull. Soc. chim. France 1966, 634.  
 [39] *R. O. Duthaler, K. Wicker, P. Ackermann & C. Ganter*, Helv. 55, 1809 (1972).  
 [40] *C. D. Hurst & B. Rudner*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5157 (1951).  
 [41] *R. Ratcliff & R. Rodehurst*, J. org. Chemistry 35, 4000 (1970).

### 36. Migration du groupe éthoxycarboxyle dans la transposition de *Wagner-Meerwein*

par **Trung Hieu Phan**<sup>1)</sup> et **Hans Dahn**

Institut de chimie organique, Université de Lausanne

(7. XI. 75)

#### Ethoxycarbonyl group migration in the *Wagner-Meerwein* rearrangement. –

*Summary.* 13  $\beta$ -Hydroxy-esters have been treated with  $P_2O_5$  in benzene at 80°. Olefin-forming dehydration, when possible, was found to be the main reaction. When this is excluded, tertiary or benzylic hydroxy-esters react in a manner most easily explained by migration of the COOEt group, thus avoiding the formation of  $\alpha$ -carbonyl-carbenium ions. On the other hand, in primary hydroxy-esters (incapable of direct olefin formation), phenyl and methyl groups migrate in preference to COOEt, indicating in this case a concerted reaction.

Parmi les réactions de transposition de groupes vers un centre pauvre en électrons, on connaît certains exemples de migration de groupes électronégatifs tels que les groupes carboxylate, ester, amide etc. [1]. De telles migrations ont été trouvées lors de transpositions benzilique [2], pinacolique [3] et époxydique [4]. En ce qui concerne le réarrangement de *Wagner-Meerwein*, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul exemple de migration d'un tel groupe: la transformation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-propionate d'éthyle (**1**) observée par *Blaise & Courtot* en 1906 [5]<sup>2)</sup>. Nous présentons ici les résultats d'une première étude systématique au sujet de ce type de transposition.

**Synthèses.** – Nous avons préparé 13  $\beta$ -hydroxyesters dont 3 étaient inconnus:

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
R <sup>3</sup> R <sup>1</sup>	Me	Me	Ph	H
	Me	Me	Ph	Ph
R <sup>4</sup> -C—C-COOEt	Me	Me	Ph	Me
	Me	Me	<i>l</i> -But.	H
OH R <sup>2</sup>	Et	Et	Ph	H
<b>1</b>	Me	H	Ph	H
<b>2</b>	Ph	Me	Ph	H
<b>3</b>	Ph	Me	Me	Me
<b>4</b>	Ph	H	Me	Me
<b>5</b>	Ph	H	Me	H
<b>6</b>	Me	Me	H	H
<b>7</b>	Ph	Me	H	H
<b>8</b>	Ph	Ph	H	H
<b>9</b>	Ph	Ph	H	H
<b>10</b>	Ph	Ph	H	H
<b>11</b>	Ph	Ph	H	H
<b>12</b>	Ph	Ph	H	H
<b>13</b>	Ph	Ph	H	H

<sup>1)</sup> Extrait de la thèse de *Trung Hieu Phan*, EPF. Lausanne, N° 169 (1974).

<sup>2)</sup> On a récemment décrit la migration de groupes phosphinyle dans la transposition de *Wagner-Meerwein* [6].

Les hydroxyesters **1**, **3**, **6**, **9**, **10** et **11** ont été préparés par la réaction de *Reformatsky* normale dans l'éther ou dans le benzène ou un mélange des deux solvants, **2** et **4** par une variante de cette réaction [7] préparant l'ester bromozincique dans une première étape avant d'ajouter le composé carbonylé. **10** et l'acide correspondant à **2** avaient déjà été obtenus par aldolisation [8] [9]. On n'a pas réussi à préparer **7** par la méthode de *Reformatsky*; des essais en vue d'obtenir **7** par condensation entre l' $\alpha$ -carbanion du phényl-2-propionate d'éthyle et le benzaldéhyde [9] ont également échoué. Par contre, la condensation aldolique du sel de lithium [10] de l'acide hydratropique, lithié en position  $\alpha$  par le diisopropylamide de lithium dans le THF, avec le benzaldéhyde a donné l'acide correspondant à **7**; le formaldéhyde et l'acétone ont réagi de la même manière pour former les acides correspondant à **12** et **8**, respectivement, mais l'acétophénone, la benzophénone et la cyclohexanone ne réagissaient pas. **12** avait déjà été préparé selon une autre voie [9]. Par la même méthode, nous avons préparé les acides correspondant à **5** et **13** à partir de l'acide éthyl-2-butanoïque avec le benzaldéhyde et de l'acide diphénylacétique avec le formaldéhyde, respectivement; ces acides avaient déjà été obtenus par une autre voie [10] [11]. Les acides obtenus ont été transformés en esters éthyliques par l'action du diazoéthane. Nous avons trouvé que les  $\beta$ -hydroxyesters sont en général obtenus avec de meilleurs rendements par l'aldolisation mentionnée que par la réaction de *Reformatsky*, car, dans cette dernière, la température souvent élevée de la réaction provoque l'élimination d'eau.

**6**, **10** et **7** possèdent deux centres chiraux; la synthèse peut donc conduire à un mélange de deux diastéréoisomères. En effet, la synthèse de **6** conduit à un mélange de 52% d'*érythro* et 48% de *thréo* (d'après l'intégration des signaux RMN. de  $H_\beta$  [12]). Pour **10**, nous avons trouvé de la même façon *érythro*:*thréo* = 67:33, confirmant une observation qualitative de *Schwenker & Gerber* [13]. Les isomères purs ont été obtenus par GC.; pour l'étude préliminaire de déshydratation présentée ici, nous nous sommes bornés à utiliser les mélanges.

La synthèse de **7** ne nous a donné qu'un seul des deux diastéréoisomères (d'après RMN. et GC.), dont nous n'avons pas déterminé la configuration. Il pourrait s'agir de l'isomère *thréo*, isomère préféré dans des cas analogues [14].

Dans le spectromètre de masse, les hydroxyesters montrent des fragmentations importantes, explicables par le réarrangement de l'ion moléculaire selon un mécanisme cyclique [15]. A partir de  $R^3R^4C(OH)-CR^1R^2-COOEt$ , il se forme l'ion  $[R^1R^2C=C(OH)OEt]^+$ , qui donne souvent le pic de base; si  $R^3=Ph$ , on observe également l'ion de l'autre fragment,  $[R^3R^4C=O]^+$ .

**Déshydratation.** – *Méthode et résultats.* Afin de tester quelques agents de déshydratation, nous avons traité l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-propionate d'éthyle (**1**) par  $FSO_3H$  dans le benzène ( $0^\circ$ ), par  $H_3PO_4$  dans le benzène ( $80^\circ$ ) et par  $H_3PO_4$  sans solvant à  $190^\circ$ : **1** restait inchangé. Par  $POCl_3$  dans le benzène en présence de pyridine OH est échangé contre Cl, donnant  $Ph-CHCl-CMe_2-COOEt$ .

Nous avons également entrepris des essais de solvolysse, surtout avec le tosylate de **11** dans l'acide formique à reflux et dans l'acide acétique glacial à reflux en présence d'acétate de sodium; lors de ces expériences, le produit de départ n'a pas été changé. Seul le  $P_2O_5$  dans le benzène, déjà appliqué à **1** par *Blaise & Courtot* [5], donna la réaction de *Wagner-Meerwein*. Ces auteurs ont distillé d'abord le benzène, puis les produits formés. Il est préférable d'hydrolyser le  $P_2O_5$  et d'extraire les pro-

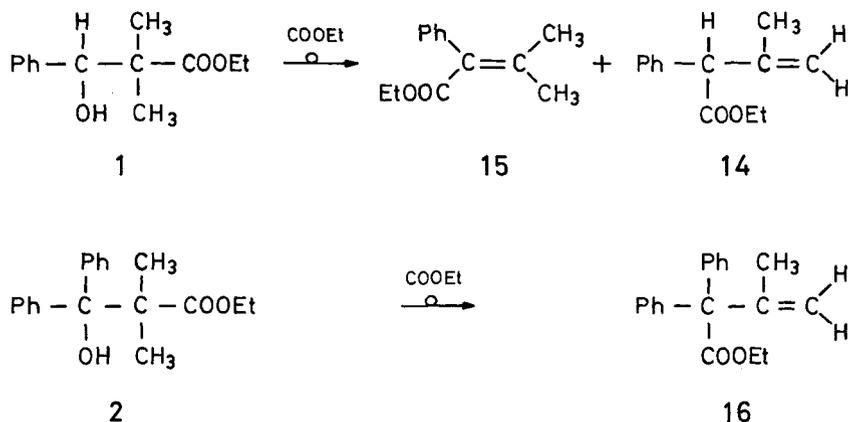
duits formés avant de distiller. Cependant, nous avons constaté que, dans la plupart des cas, la distillation sur  $P_2O_5$  donnait les mêmes produits que ceux obtenus après hydrolyse et extraction; c'est pourquoi nous nous sommes souvent limités à la méthode sans extraction. La composition de la partie volatile du mélange réactionnel a été analysée par GC., les produits majeurs identifiés par spectrométrie et (en partie) par comparaison avec des échantillons authentiques. Dans presque tous les produits de réaction, nous avons également trouvé des composés plus volatils et de poids moléculaire plus petit provenant d'une rétroaldolisation ou autre décomposition. Dans la mesure où ils ont été identifiés, ces produits sont indiqués dans la partie expérimentale.

*Identification des produits.* La déshydratation de **1** a donné, à côté de produits de décomposition, les composés **14** et **15**. Lorsque la température de déshydratation ne dépassait pas  $80^\circ$  (méthode avec extraction), **14** et **15** se trouvaient dans la fraction volatile des produits (rendement 85%) dans un rapport de 1:2. Lorsque la température était plus élevée (méthode sans extraction), **15** augmentait au détriment de **14**. Blaise & Courtot [5], qui avaient appliqué ces mêmes conditions, n'ont trouvé que **15**.

**14**, inconnu jusqu'à présent, est caractérisé en RMN. par un singulet élargi à  $\delta = 1,72$  dû aux protons allyliques ainsi que par des multiplets à  $\delta = 4,80-5,00$  dus aux protons vinyliques.

Le produit principal, **15**, était connu [5]; il montre en RMN. deux singulets à  $\delta = 1,62$  et  $2,07$ , dus aux deux groupes  $CH_3$  allyliques; de plus, il a été caractérisé par ses produits d'ozonolyse.

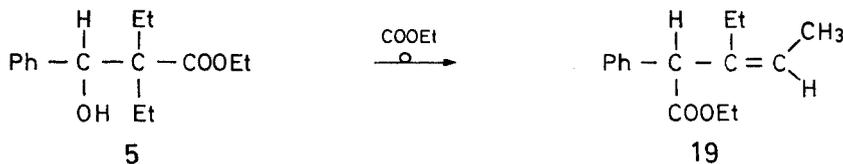
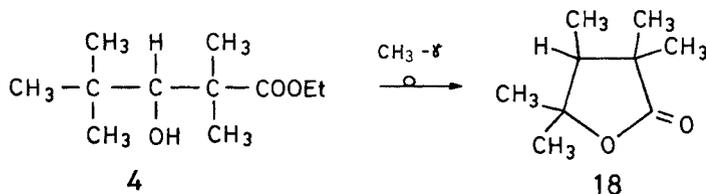
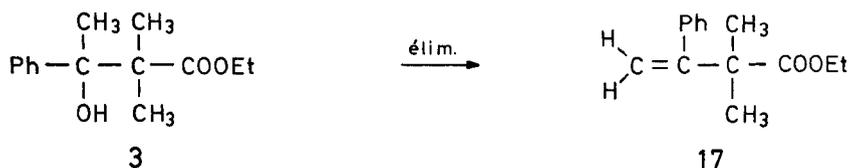
Les produits **14** et **15** s'expliquent le plus facilement comme résultant de la migration du groupe éthoxycarboxyle suivie de déprotonation avec formation préférée du produit le plus stable (**15**). Les mêmes produits sont formés, sans réarrangement, à partir de **9**. D'autres produits de réarrangement de **1** n'ont pu être mis en évidence.



La déshydratation de **2** a donné comme produit principal **16** caractérisé en RMN. par un singulet élargi à  $\delta = 1,78$  dû aux protons allyliques et deux multiplets à  $\delta = 4,72$  et  $5,12$  provenant des protons vinyliques. **16** résulte de la migration du groupe éthoxycarboxyle suivie de déprotonation.

La déshydratation de **3** était une réaction connue [16]; elle donne **17** par déshydratation normale sans transposition, avec 85% de rendement.

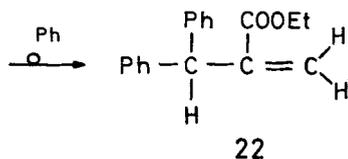
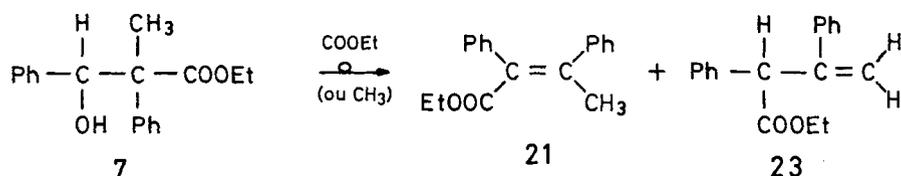
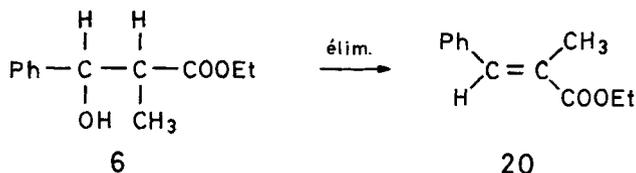
Lors de la déshydratation de **4**, le produit principal est **18**, inconnu. Dans l'IR., il absorbe à  $1760\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -lactone). Son spectre RMN. présente un quadruplet à  $\delta = 2,05$  dû à l'hydrogène en position 3 et un doublet à  $\delta = 0,99$  dû à  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ . Les deux groupes  $\text{CH}_3$  en position 2 donnent deux singulets à  $\delta = 1,09$  et  $1,14$  expliqués par la différence stéréochimique par rapport à C(3). Pour la même raison, les deux groupes  $\text{CH}_3$  en position 4 donnent deux singulets à  $\delta = 1,28$  et  $1,38$ . Le composé présente en SM. les fragmentations caractéristiques des  $\gamma$ -lactones. La formation de **18** s'explique par la migration d'un groupe méthyle de  $\gamma$  en  $\beta$ , suivie d'une cyclisation.



La déshydratation de **5** a donné, à côté de grandes quantités de produits de décomposition, un faible rendement du composé inconnu **19** en mélange de *cis* et *trans* qu'il n'a pas été possible de séparer. Il est caractérisé en RMN. par un triplet à  $\delta = 0,89$  et un quadruplet à  $\delta = 2,07$  dus au groupe éthyle en position 3, un doublet à  $\delta = 1,63$  dû au groupe méthyle couplé avec l'hydrogène vinylique et un quadruplet à  $\delta = 5,31$  provenant de l'hydrogène vinylique; l'hydrogène en position 2 donne un singulet à  $\delta = 4,22$ . Le spectre RMN. du distillé brut n'indique pas la présence d'autres produits de déshydratation. La formation de **19** peut être expliquée par une migration du groupe  $\text{COOEt}$  suivie de déprotonation.

Par déshydratation de **6** (mélange de diastéréomères), nous avons obtenu **20**, formé par déshydratation directe et identifié par comparaison avec un échantillon authentique. Son spectre RMN. est caractérisé par un doublet à  $\delta = 2,05$  dû à  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$  et par un multiplet à  $\delta = 7,60$  provenant de l'hydrogène vinylique. La

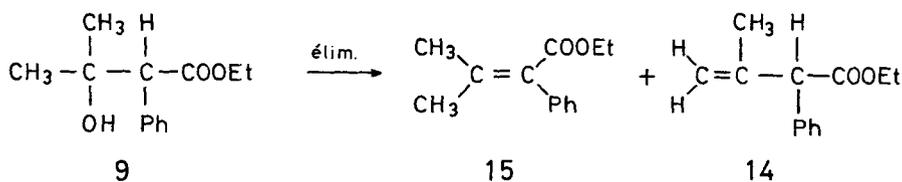
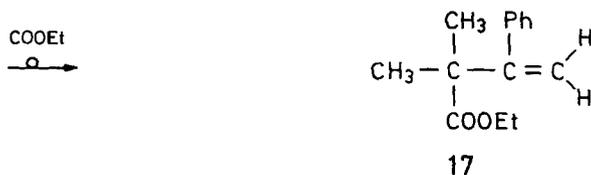
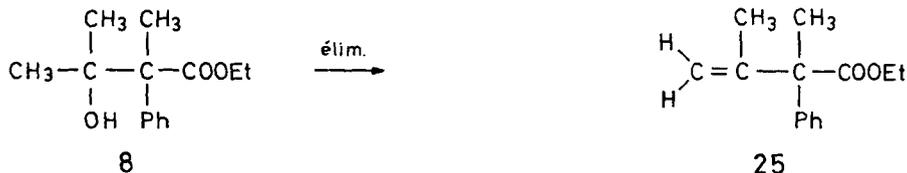
configuration *E* peut être déduite du déplacement chimique de l'H vinylique. Il est peu probable que les deux diastéréomères de **6**, présents dans le mélange de départ, donnent le même produit d'élimination directe; on peut donc admettre que la formation prépondérante de **20** résulte d'une équilibration *cis/trans* au moins partielle. Vu l'absence de transpositions, nous n'avons pas poursuivi l'examen de cette réaction.



La déshydratation de **7** (un seul des deux diastéréomères possibles, probablement *thréo*) conduit à plusieurs produits transposés: **21**, **22** et **23**. La structure de **21**, inconnue, a été déterminée par ozonolyse. Son spectre RMN. est caractérisé par un singulet à  $\delta = 2,32$  appartenant aux protons allyliques du groupe  $\text{CH}_3$ ; la valeur de  $\delta$  permet de supposer que le groupe  $\text{CH}_3$  se trouve en *cis* par rapport au groupe  $\text{COOEt}$  (voir les produits **27** et **28** ci-dessous ainsi que [17] [18]). **21** peut résulter de la migration d'un groupe  $\text{COOEt}$  (ou  $\text{CH}_3$ ). Le spectre RMN. de **22**, inconnu, montre deux multiplets à  $\delta = 5,11$  et  $6,35$  des protons vinyliques et un singulet élargi à  $\delta = 5,35$  dû à  $\text{H}-\text{C}(3)$ . **22** provient de la migration  $\alpha,\beta$  du groupe phényle, suivie de déprotonation. Le composé **23** était également inconnu; ses protons vinyliques donnent au spectre RMN. deux multiplets à  $\delta = 4,82$  et  $5,12$ , le proton en position 2 un singulet élargi à  $\delta = 5,45$ . **23** peut s'être formé par la migration du groupe éthoxycarboxyle. Il est à noter que le rapport **21:22:23** ne change pas avec le changement de température de déshydratation.

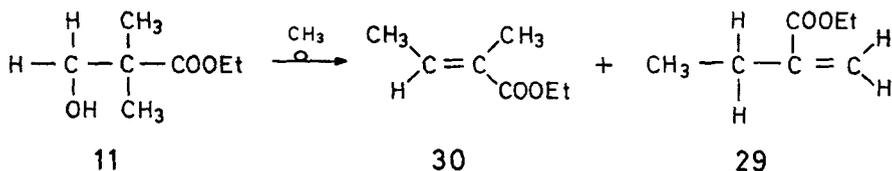
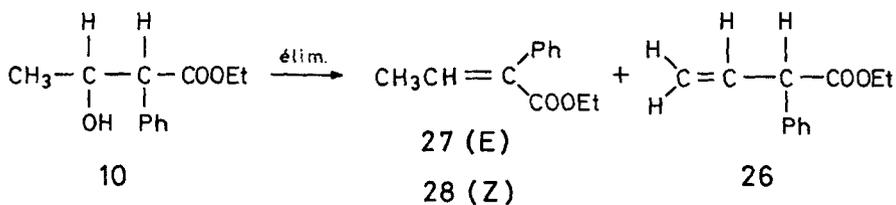
La déshydratation de **8** a donné (à côté de produits de scission, notamment l'atropate d'éthyle,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Ph})\text{COOEt}$  (**24**)), les composés **17** et **25** dans un rapport indépendant de la température de réaction. Nous avons trouvé **17** déjà comme produit de déshydratation de **3**. Formé à partir de **8**, il peut provenir de la migration du groupe éthoxycarboxyle. Le produit principal, **25**, inconnu, provient de la dés-

hydratation directe. Son spectre RMN. est caractérisé par un singulet à  $\delta = 1,65$  appartenant au groupe  $\text{CH}_3$  en position 2, un singulet élargi à  $\delta = 1,72$  appartenant à  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$  et par deux multiplets à  $\delta = 4,77$  et  $4,99$  dus aux protons vinyliques.



Après la déshydratation de **9**, nous avons trouvé les composés **14** et **15**, formés par déshydratation directe en  $\beta,\gamma$  et  $\alpha,\beta$ , respectivement; ils sont identiques aux produits de déshydratation de **1**.

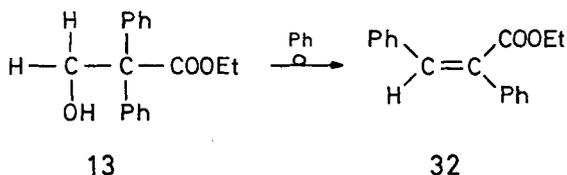
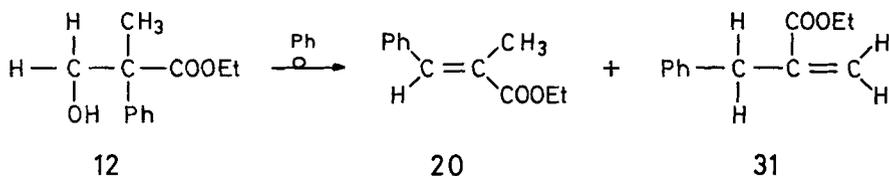
La déshydratation de **10** (mélange de diastéréomères) a donné les composés **26**, **27** et **28**, produits par des réactions d'élimination directe. Vu l'absence de transposition, l'étude de cette réaction n'a pas été poursuivie. **26**, inconnu, est caractérisé dans le RMN. par un couplage du type *ABX* dû aux protons vinyliques et par un



singulet appartenant au proton en position 2. **27** et **28** sont des isomères *cis-trans* connus [19]: **27** (*E*), formé en plus grande quantité, montre en RMN. un doublet à  $\delta = 1,69$  dû au groupe méthyle et par un quadruplet à  $\delta = 7,05$  dû au proton vinylique. Les valeurs correspondantes pour **28** (*Z*) sont  $\delta = 2,02$  et  $6,15$ .

Comme produits de la déshydratation de **11**, nous avons trouvé **29** et **30**. **29**, inconnu, montre en RMN. un triplet à  $\delta = 1,08$  et un quadruplet élargi à  $\delta = 2,32$  dus au groupe éthyle en  $\alpha$ , et deux multiplets à  $\delta = 5,45$  et  $6,05$  dus aux protons oléfiniques. **30** [5] est caractérisé par un doublet élargi à  $\delta = 1,79$  dû au groupe méthyle en position 4, un singulet élargi à  $\delta = 1,80$  dû au groupe méthyle en position 2 et par un multiplet à  $\delta = 6,75$  dû au proton vinylique, dont le déblindage indique sa position *cis* par rapport au groupe éthoxycarbone. La formation de **29** et **30** peut s'expliquer par la migration d'un groupe méthyle, suivie de la déprotonation dans l'une resp. dans l'autre des deux positions  $\beta$ .

La déshydratation de **12** a donné **31** et **20**; ce dernier était identique au produit formé par déshydratation de **6**. Dans le spectre RMN. de **31**, on trouve un singulet élargi à  $\delta = 3,58$  dû au groupe  $\text{CH}_2\text{Ph}$  et deux multiplets  $\delta = 5,35$  et  $6,15$  provenant des protons vinyliques. La formation de **31** et **20** s'explique par migration d'un groupe phényle, suivi de déprotonation.



Par déshydratation de **13**, il se forme en faible rendement le composé **32** [20], caractérisé par ozonolyse et par le spectre RMN. montrant un singulet de  $\delta = 6,89$  du proton vinylique; cette valeur correspond à celle calculée pour *trans*-(*Z*)-**32** à partir des valeurs mesurées de **24** et celle de déblindage (1,35) dû à un groupe phényle géminale [21].

**Discussion.** – Nous avons constaté que, dans tous les cas où une élimination  $\beta$  est possible, elle a lieu; avec les composés **3**, **6**, **9** et **10**, le produit d'élimination est le seul observé. Seulement avec **8**, l'élimination  $\beta$ , réaction principale, est accompagnée d'env. 8% de réarrangement. Le réarrangement est la réaction principale là où l'élimination  $\beta$  est exclue (par manque de H sur l'atome de carbone voisin).

Dans ce qui précède, nous avons expliqué la formation des produits transposés sur la base de l'hypothèse selon laquelle il n'y a qu'une seule étape de migration. Ceci nous a amenés à formuler plusieurs réarrangements comme résultant de la

migration d'un groupe éthoxycarbone. Les mêmes produits pourraient se former par migration d'autres groupes, pourvu qu'on admette plusieurs étapes de transpositions consécutives. Par exemple, dans le cas de **1** → **15**, pour éviter l'hypothèse de la migration d'éthoxycarbone, il faudrait admettre des migrations successives de méthyle ( $\alpha \rightarrow \beta$ ), phényle ( $\beta \rightarrow \alpha$ ) et méthyle ( $\alpha \rightarrow \beta$ ). Nous ne croyons pas qu'il s'agisse ici d'un «scrambling» généralisé<sup>3)</sup>: on n'observe ni la formation de tous les produits possibles (contrôle cinétique), ni celle du plus stable (contrôle thermodynamique). D'autre part, la déshydratation de **3** et **8** passe par le même ion carbénium, attesté par la formation de **17** dans les deux cas, mais la composition du mélange de produits est différente. Dans ces conditions, nous retenons l'idée de la migration d'éthoxycarbone comme «Occam's razor»; évidemment, il faudra la prouver par des expériences de marquage appropriées.

Sous réserve de ce qui précède, nous constatons donc la migration d'éthoxycarbone dans la plupart des cas de *groupe hydroxy secondaire ou tertiaire* (pour autant que ces composés ne soient pas capables de donner une réaction d'élimination directe). La migration a lieu même si l'ion carbénium est relativement stable, comme celui issu de **2**. La migration d'éthoxycarbone est préférée à celle de méthyle (**1**, **2**, **7**, **8**), d'éthyle (**5**) et de phényle (**7**, **8**); **7** est le seul cas où deux migrations, celles d'éthoxycarbone (ou de méthyle) et de phényle, ont lieu parallèlement.

Nous ne croyons pas que le facteur d'«aptitude migratoire» joue un rôle décisif dans cette préférence pour l'éthoxycarbone. Nous admettons plutôt que la réaction est déterminée par la tendance à éviter la formation d'un ion carbénium en position  $\alpha$  du groupe éthoxycarbone. Seul **7** fait exception, où la migration de phényle, donc la formation de l'ion défavorisé, a aussi lieu. Le comportement de **4** confirme l'hypothèse selon laquelle la position de la charge positive constitue le facteur décisif: la migration d'un groupe méthyle de la position  $\gamma$  au lieu de  $\alpha$  forme un ion carbénium non déstabilisé par le voisinage d'éthoxycarbone; c'est pourquoi on n'observe pas de migration d'éthoxycarbone, mais uniquement celle d'un méthyle de  $\gamma$  en  $\beta$ .

Les composés avec un *groupe hydroxyle primaire* se comportent différemment: dans aucun des trois cas nous n'avons observé la migration de groupe éthoxycarbone, mais seulement celle de groupes phényle (**12**, **13**) ou méthyle (**11**); lorsque tous deux étaient en concurrence (**12**), le groupe phényle migrerait de préférence. Si la formation d'ions carbénium  $\alpha$ -éthoxycarbonylés n'est pas admise, il faut formuler un mécanisme différent de celui des alcools secondaires et tertiaires mentionnés ci-dessus. En effet, dans tous ces derniers exemples, il s'agit d'ions benzyliques ou tertiaires, donc bien stabilisés. Les composés de type primaire par contre ne forment pas d'ions libres, mais probablement des ions pontés; il est évident que le groupe éthoxycarbone, attracteur d'électrons, est défavorisé dans une structure d'ion ponté. Nous admettons donc que dans ces cas, l'aptitude migratoire ( $\text{Ph} > \text{Me} > \text{COOEt}$ ) joue son rôle habituel.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de son appui.

<sup>3)</sup> Nous avons observé que dans d'autres circonstances, par exemple dans un superacide, la situation est différente.

## Partie expérimentale

Généralités. – Voir [22].

**Synthèses.** – *Hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-propionate d'éthyle (1)* [5]. Eb. 110–115°/0,3 Torr. – F. 38–39° (litt. [23]: F. 39°). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 0,97 et 1,06 (2s, 6 H); 1,13 (t, 3 H); 3,68 (s, 1 H, OH); 4,00 (q, 2 H); 4,08 (s, 1 H); 7,16 (s, 5 H). – IR. (film): 3500; 1720. – SM.: 222 (M<sup>+</sup>, 0,2%); 116 (100%); 88; 70.

*Hydroxy-3-méthyl-3-phényl-2-butyrate d'éthyle (9)* [5]. Eb. 75–85°/0,15 (litt. [5]: Eb. 152°/19 Torr). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,02 (s, 3 H); 1,18 (t, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 3,26 (s, 1 H, OH); 3,48 (s, 1 H); 4,11 (q, 2 H); 7,27 (m, 5 H). – IR. (film): 3500; 1720. – SM.: 164; 136; 118; 91 (100%).

*Hydroxy-3-diméthyl-2,2-propionate d'éthyle (11)* [24]. Eb. 77–80°/14 Torr. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,11 (s, 6 H); 1,24 (t, 3 H); 3,33 (s, 1 H, OH); 3,45 (s, 2 H); 4,09 (q, 2 H). – IR. (film): 3500; 1720. – SM.: 116; 88; 73 (100%); 70.

Le *toluènesulfonate* de **11** est obtenu par réaction avec le chlorure de tosylo dans la pyridine à 0°. Rdt. 58%. F. 51–53° (éther de pétrole). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,14 (s, 6 H); 1,15 (t, 3 H); 2,42 (s, 3 H); 3,95 (s, 2 H); 4,02 (q, 2 H); 7,31, 7,72 (q, 4 H). – IR. (KBr): 1720; 1350; 1160. – SM.: 300 (M<sup>+</sup>, 5%), 91 (100%).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S (300,0) Calc. C 55,99 H 6,71 S 10,68% Tr. C 56,25 H 6,66 S 10,41%

*Hydroxy-3-méthyl-2-phényl-3-propionate d'éthyle (6)* [25]. Eb. 93–94°/0,2 Torr. – Le spectre RMN. (CCl<sub>4</sub>) révèle qu'il s'agit d'un mélange d'*érythro* et *thréo*. L'intégration des signaux correspondant à l'hydrogène en β [12] indique 48% *thréo* et 52% *érythro*: 0,90 (*thréo*) + 1,07 (*érythro*) (d, 3 H); 1,10 (*thréo*) + 1,19 (*érythro*) (t, 3 H); 2,61 (*thréo*) + 2,65 (*érythro*) (quintuplet élargi, 1 H); 3,67 (*érythro* + *thréo*) (s, 1 H, OH); 4,0 (*thréo*) + 4,07 (*érythro*) (q, 2 H); 4,63 (*thréo*) + 4,92 (*érythro*) (d, 1 H, J (*thréo*) = 9, J (*érythro*) = 5 Hz, CH en β); 7,21 (*érythro* + *thréo*) (s, 5 H). – IR. (film): 3460; 1720. – SM.: 208 (M<sup>+</sup>, 6,5%); 102 (100%); 74; 56.

*Hydroxy-3-phényl-2-butyrate d'éthyle (10)*. Eb. 95–96°/0,25 Torr. (litt. [9]: Eb. = 100–101°/0,3 Torr). – Le spectre RMN. (CCl<sub>4</sub>) révèle la présence de deux diastéréoisomères, *érythro* et *thréo*. L'intégration des signaux correspondant à l'hydrogène en α donne 33% *thréo* et 67% *érythro*: 0,94 (*thréo*) + 1,13 (*érythro*) (d, 3 H); 1,15 (*érythro* + *thréo*) (t, 3 H); 2,84 (*érythro* + *thréo*) (s, 1 H, OH); 3,38 (*thréo*) + 3,40 (*érythro*) (d, 1 H, J (*thréo*) = 9 + J (*érythro*) = 7, CH en α); 4,08 (*érythro* + *thréo*) (q, 2 H); 4,22 (*thréo*) + 4,25 (*érythro*) (q, élargi, 1 H); 7,21 (*thréo*) + 7,26 (*érythro*) (s, 5 H). – IR. (film): 3460; 1720. – SM.: 164 (100%); 136; 118.

*Hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-butyrate d'éthyle (3)* [16]. Eb. 90–91°/0,15 Torr (litt. [16]: Eb. 154°/10 Torr). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,10 (s, 6 H); 1,14 (t, 3 H); 1,54 (s, 3 H); 4,05 (q, 2 H); 4,11 (s, 1 H, OH); 7,20 (m, 5 H). – IR. (film): 3480; 1720. – SM.: 121; 88; 70; 43 (100%).

*Hydroxy-3-diméthyl-2,2-diphényl-3,3-propionate d'éthyle (2)*<sup>4)</sup>. On ajoute à 2,5 g (0,035 mol) de laine de zinc purifiée et 20 ml de méthylal (séché sur Na puis fraîchement distillé sur Na), 6,5 g (0,033 mol) de bromo-2-isobutyrate d'éthyle distillé (éventuellement amorcer la réaction par quelques cristaux de I<sub>2</sub>). On chauffe à reflux jusqu'à la dissolution presque complète du zinc (6 à 24 h). On refroidit à –20° et on introduit goutte à goutte 6,1 g (0,033 mol) de benzophénone dans 10 ml de méthylal. On agite 1/2 h à temp. ambiante, puis on ajoute à froid de l'acide sulfurique à 25%. On extrait à l'éther, on lave à l'eau et à l'hydrogénocarbonate, on sèche sur MgSO<sub>4</sub> et on évapore le solvant sous vide. On ajoute de l'éther de pétrole et on garde quelques heures à –30°: benzophénone et benzpinacol cristallisés sont éliminés par filtration. Du filtrat, le solvant et les produits de départ sont éliminés par distillation, allant jusqu'à 110°/10<sup>–3</sup> Torr (temp. du bain <125°); on récupère environ 50% de la benzophénone de départ. Le résidu huileux (contenant selon le spectre RMN. environ 5% de benzophénone), se solidifie: 5,2 g (50%). Après recristallisation dans de l'éther de pétrole F. 45–46°<sup>5)</sup>. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,19 (t, 3 H); 1,31 (s, 6 H); 4,17 (q, 2 H); 4,92 (s, 1 H, OH); 7,27 (m, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3440; 2990; 1740; 1710. – SM.: 116; 105 (100%); 88; 70. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (298,4) Calc. C 76,48 H 7,43% Tr. C 76,45 H 7,64%

*Hydroxy-3-tétraméthyl-2,2,4,4-valérate d'éthyle (4)*. Le produit est préparé de la même manière que **2** par condensation de 13,0 g (0,067 mol) de bromo-2-isobutyrate d'éthyle avec 5,8 g (0,067 mol)

<sup>4)</sup> Résultats de Mme I. Noppel et de M. D. Berner.

<sup>5)</sup> Blaise & Courtois [5] ont rapporté un composé de F. 101°, obtenu avec un rendement de 2%. Nous n'avons pas réussi à trouver ce produit, ni à préparer **2** selon leur méthode.

de pivaldéhyde en présence de zinc dans du méthylal anhydre: 7,7 g (57%). Eb. 56°/0,10 Torr. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 0,95 (s, 9 H); 1,21 (s, 6 H); 1,27 (t, 3 H); 2,90 (s, 1 H, OH); 3,50 (s, 1 H); 4,10 (q, 2 H). – IR. (film): 3500; 1720. – SM.: 116 (100%); 88; 70.

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (202,1) Calc. C 65,31 H 10,96% Tr. C 65,16 H 11,04%

*Acide hydroxy-3-méthyl-2-diphényl-2,3-propionique.* On ajoute goutte à goutte à froid une solution de 2,0 g (0,0133 mol) d'acide hydratropique dissous dans 20 ml THF anhydre à une solution de diisopropylamide de lithium préparée à partir de 4,0 ml (0,0266 mol) de diisopropylamine et d'une quantité équimolaire de *n*-butyllithium dans 20 ml de THF anhydre. On agite 1/2 h à 20° et 1/2 h sous reflux, puis on ajoute assez rapidement 1,5 ml (0,0133 mol) de benzaldéhyde et chauffe à reflux pendant 1 h. On hydrolyse par acide chlorhydrique à 20% et on extrait à l'éther, qu'on lave et distille. On recristallise le résidu dans CHCl<sub>3</sub>: 3,0 g (88%), F. 183–184°. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,53 (s, 3 H); 4,59 (s, 1 H, OH); 5,40 (s, 1 H); 7,20–6,70 (m, 10 H). – IR. (KBr): 3580; 3000; 1700. – SM.: 150; 132; 105 (100%).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (256,1) Calc. C 75,00 H 6,25% Tr. C 74,96 H 6,48%

*L'ester éthylique (7)* est obtenu par estérification de l'acide avec le diazoéthane. Eb. 120–126°/0,08 Torr. – Le spectre RMN. (CCl<sub>4</sub>) ne révèle la présence que d'un seul des deux diastéréoisomères susceptibles de se former: 1,08 (t, 3 H); 1,47 (s, 3 H); 3,86 (s, 1 H, OH); 4,07 (q, 2 H); 5,39 (s, 1 H); 6,57–7,20 (m, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3560; 1710. – SM.: 178; 150; 132; 105 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (284,1) Calc. C 76,03 H 7,09% Tr. C 75,91 H 7,09%

*Acide α-méthyl-tropique.* La préparation du sel de lithium de l'acide phényl-2-propionique α-lithié dans du THF est faite comme pour **7** (mêmes quantités). Le formaldéhyde est généré par chauffage de 1,0 g de paraformaldéhyde (excès) et entraînée dans la solution organolithique par un courant d'azote. L'addition terminée, on chauffe à reflux pendant 3 h. On hydrolyse par acide chlorhydrique à 20% et extrait comme décrit ci-dessus. Après recristallisation dans CCl<sub>4</sub>: 1,5 g, F. 88–90°. RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,55 (s, 3 H); 3,49 (d, 1 H, J = 11); 4,02 (d, 1 H, J = 11); 7,17 (s, 5 H); 7,42 (s, élargi, OH). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3000; 1700.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (180,1) Calc. C 66,75 H 6,67% Tr. C 66,75 H 6,88%

*L'ester éthylique 12* est obtenu par estérification de l'acide avec le diazoéthane. Eb. 86–90°/0,07 Torr (litt. [9]: 111–112°/0,2 Torr). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,12 (t, 3 H); 1,57 (s, 3 H); 3,10 (s, élargi, 1 H, OH); 3,47 (d, 1 H, J = 11); 4,00 (d, 1 H, J = 11); 4,05 (q, 2 H); 7,16 (s, 5 H). – IR. (film): 3480; 1720. – SM.: 178; 150; 132; 43 (100%).

*Hydroxy-3-diméthyl-2,3-phényl-2-butyrate d'éthyle (8).* Le sel de lithium de l'acide phényl-2-propionique α-lithié est préparé comme pour **7** (mêmes quantités). L'acétone est ajouté à 0°, puis on agite pendant 1 h. Par extraction, on obtient 2,2 g (78% brut) d'acide sous forme d'un liquide visqueux. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,01 (s, 3 H); 1,26 (s, 3 H); 1,65 (s, 3 H); 7,23 (s, 5 H); 7,56 (s, élargi, 1 H, OH).

L'acide brut est transformé en *ester (8)* par estérification avec le diazoéthane: Eb. 88–97°/0,06 Torr. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,00 (s, 3 H); 1,19 (t, 3 H); 1,23 (s, 3 H); 1,65 (s, 3 H); 3,62 (s, 1 H, OH); 4,15 (q, 2 H); 7,24 (s, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3500; 1720. – SM.: 178 (100%); 150; 132.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236,1) Calc. C 71,16 H 8,53% Tr. C 71,58 H 8,39%

*Ethyl-2-α-hydroxybenzyl-2-butyrate d'éthyle (5)* [10]. L'éthyl-2-butyrate de lithium α-lithié est préparé à partir de 1,5 g (0,0133 mol) d'acide éthyl-2-butyrique, selon le mode opératoire pour **7**. On ajoute à 0° 1,5 g de benzaldéhyde et agite pendant 1 h à 0°. Après hydrolyse, extraction à l'éther et distillation des produits volatils, il reste 2,1 g (72%) d'acide hydroxylé contenant une petite quantité d'acide benzoïque. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 0,90 (t, 6 H); 1,40–1,95 (m, 4 H); 4,85 (s, 1 H); 7,26 (s, 5 H); 8,15 (s, élargi, 1 H, OH).

L'acide brut est estérifié par le diazoéthane. Eb. 113–114°/0,01 Torr. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 0,88 (t, 6 H); 1,20 (t, 3 H); 1,36–1,90 (m, 4 H); 3,95 (s, élargi, 1 H, OH); 4,11 (q, 2 H); 4,80 (s, 1 H); 7,19 (s, 5 H). – IR. (film): 3500; 1720. – SM.: 144 (100%); 116; 98.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (250,1) Calc. C 71,97 H 8,86% Tr. C 72,63 H 8,61%

*Hydroxy-3-diphényl-2,2-propionate d'éthyle (13).* La condensation de 28,2 g (0,133 mol) d'acide diphenylacétique avec le formaldéhyde en excès (généré à partir de 6,0 g de paraformal-

déhyde), effectuée selon le mode opératoire décrit pour **12**, donne 30,3 g (93%) d'acide correspondant à **13**; après cristallisation dans  $\text{CHCl}_3$ : F. 157–158° (litt. [11]: 157–158°). – RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,36 (s, 2 H); 6,30 (s, élargi, 1 H, OH); 7,30 (m, 10 H).

Pour obtenir **13**, l'acide est estérifié avec le diazoéthane: Eb. 126–128°/0,05 Torr. – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,14 (t, 3 H); 3,30 (s, élargi, 1 H, OH); 4,14 (q, 2 H); 4,15 (s, 1 H); 7,18 (m, 10 H). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3500; 1720. – SM.: 240; 194; 105 (100%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (270,1) Calc. C 75,53 H 6,71% Tr. C 75,60 H 6,96%

**Déshydratations par  $\text{P}_2\text{O}_5$ .** – Mode opératoire général. – A. On chauffe à reflux l'hydroxyester dissous dans le benzène avec  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Après la fin du temps de réaction, on sépare la couche organique du  $\text{P}_2\text{O}_5$  qu'on lave avec du benzène. On distille le solvant à pression ordinaire, puis les produits de réaction sous vide. Le distillat est analysé par GC. et par spectrométrie.

B. (selon [5]): On chauffe 5,0 g d'hydroxyester dissous dans 5 ml de benzène avec 3,0 g de  $\text{P}_2\text{O}_5$ ; après  $\frac{1}{2}$  h de reflux, on distille d'abord le benzène, puis sous vide les produits de réaction qu'on analyse par GC. et par spectrométrie.

Le pourcentage indiqué se réfère à la somme des pics du chromatogramme GC. analytique. Pour identification, les produits ont été séparés par GC. préparative. Systèmes utilisés: a) 10% Carbowax 20M sur chromosorb W 30–60 mesh; b) 20% Carbowax 600 sur gel de silice 45–75 mesh; c) 20% huile de silicone 550 sur chromosorb W 60–80 mesh.

*Déshydratation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-propionate d'éthyle (1).* Selon A: 3,0 g (0,0135 mol) de **1**, reflux pendant 4 h avec 2 g  $\text{P}_2\text{O}_5$ ; 2,3 g de distillat (85%) de Eb. 65–70°/0,35 Torr. GC. (c, 145°): **14** (33%) et **15** (67%). – Selon B: 1,0 g (36%) de Eb. 70–88°/0,4 Torr. GC. (c, 145°): isobutyrate d'éthyle (3%), **14** (4%), **15** (85%), produits non identifiés (8%). – Plus le temps de reflux est long, plus **14** diminue en faveur de **15**. – GC. préparatif (c): méthyl-3-phényl-2-butén-3-oate d'éthyle (**14**); le produit est stable dans les conditions de GC. – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,20 (t, 3 H); 1,72 (s, élargi, 3 H); 4,10 (q, 2 H); 4,20 (s, élargi, 1 H); 4,80–5,00 (m, 2 H); 7,22 (s, 5 H). – IR. (film): 1730; 890. – SM.: 204 ( $M^+$ , 29%); 131 (100%). Le produit est identique avec celui formé à partir de **9** (voir ci-dessous). – Méthyl-3-phényl-2-butén-2-oate d'éthyle (**15**) [5]. **15** est stable dans les conditions de GC. – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,11 (t, 3 H); 1,62 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H); 4,05 (q, 2 H); 6,90–7,40 (m, 5 H). – IR. (film): 1720. – L'ozonolyse suivie d'hydrogénation sur Pd donne l'acétone et le phénylglyoxylate d'éthyle (identifié par RMN.).

*Déshydratation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-diphényl-3,3-propionate d'éthyle (2).* Selon B: 4,0 g (0,0134 mol) de **2** donnent 3,0 g (80%) de Eb. 100–120°/0,4 Torr. – GC. analytique (a; 195°): isobutyrate d'éthyle (3%), **16** (63%), benzophénone (22%), produits non identifiés (12%). – GC. préparatif (a): Méthyl-3-diphényl-2,2-butén-3-oate d'éthyle (**16**). – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,20 (t, 3 H); 1,78 (s, élargi, 3 H); 4,20 (q, 2 H); 4,72 (m, 1 H); 5,12 (m, 1 H); 7,20 (s, 10 H). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1720; 900. – SM.: 280 ( $M^+$ , 11%); 105 (100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (280,1) Calc. C 81,39 H 7,19% Tr. C 81,19 H 7,08%

*Déshydratation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-phényl-3-butyrate d'éthyle (3).* Selon B [26]: 5,0 g (0,021 mol) de **3** donnent 3,9 g (85%) de diméthyl-2,2-phényl-3-butén-3-oate d'éthyle (**17**), Eb. 84°/0,4 Torr (litt. [16]: Eb. 132°/10 Torr). – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,12 (t, 3 H); 1,33 (s, 6 H); 4,02 (q, 2 H); 5,07, 5,25 (2s, élargis, 2 H); 7,13 (s, 5 H). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1720; 860.

*Déshydratation de l'hydroxy-3-tétraméthyl-2,2,4,4-valérate d'éthyle (4).* Selon B: 5,0 g (0,0248 mol) de **4** donnent 3,0 g (77%) de mélange, Eb. 78–85°/12 Torr. – GC. analytique (a; 130°): isobutyrate d'éthyle (3%), **18** (52%), **4** (16%), produits non identifiés (29%). – G.C. préparatif (a): Pentaméthyl-2,2,3,4,4- $\gamma$ -butyrolactone (**18**): F. 49–50° (éther de pétrole). – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 0,99 (d, 3 H); 1,09, 1,14 (2s, 6 H); 1,28, 1,38 (2s, 6 H); 2,05 (q, 1 H). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1760. – SM.: 156 ( $M^+$ , 4%); 97 (100%).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$  (156,1) Calc. C 69,19 H 10,32% Tr. C 69,00 H 10,03%

*Déshydratation du diéthyl-2,2-hydroxy-3-phényl-3-propionate d'éthyle (5).* Selon B: 5,0 g (0,020 mol) de **5** donnent 2,1 g (45%) de mélange, Eb. 80–103°/1 Torr. – GC. analytique (a; 185°): éthyl-2-butyrate d'éthyle (2%), **19** (41%), produits non identifiés (57%). – GC. préparatif (a): Ethyl-3-phényl-2-pentén-3-oate d'éthyle (cis- et trans-**19**). – RMN. ( $\text{CCl}_4$ ): 0,89 (t, 3 H); 1,19 (t, 3 H); 1,63

(*d*, élargi, 3 H); 2,07 (*q*, élargi, 2 H); 4,08 (*q*, 2 H); 4,22 (*s*, 1 H); 5,31 (*q*, élargi, 1 H); 7,17 (*s*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 840. – SM.: 232 (*M*<sup>+</sup>, 34%); 159 (100%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (232,1) Calc. C 77,55 H 8,68% Tr. C 77,68 H 8,71%

*Déshydratation de l'hydroxy-3-méthyl-2-phényl-3-propionate d'éthyle (6)*. Selon B: 4,0 g (0,0192 mol) de **6** (mélange de diastéréomères) donnent 1,5 g (41%) de mélange, Eb. 55–60°/12 Torr. – GC. analytique (a; 185°): **20** (96%), produits non identifiés (4%). – GC. préparatif (a): (E)-*α*-Méthyl-cinnamate d'éthyle (**20**) [20]. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,30 (*t*, 3 H); 2,05 (*d*, 3 H, *J* = 1,5); 4,21 (*q*, 2 H); 7,26 (*s*, 5 H); 7,60 (*m*, 1 H). Le produit authentique donne un spectre identique. – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1710. – SM.: 190 (*M*<sup>+</sup>, 26%); 117 (100%). – L'ozonolyse suivie d'hydrogénation catalytique donnent le pyruvate d'éthyle et le benzaldéhyde (identifiés par RMN.).

*Déshydratation de l'hydroxy-3-méthyl-2-diphényl-2,3-propionate d'éthyle (7)*. Selon A: 1,6 g (0,0056 mol) de **7**, 1 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 6 ml benzène, 26 h à reflux; 0,6 g (40%) de Eb. 100°/0,01 Torr. – GC. analytique (a, 200°): **21** (24%), **7** et ses produits de décomposition formés sur la colonne (33%), **22** + **23** (43%). Selon B: 5,0 g de **7** donnent 1,2 g (26%) de mélange de Eb. 80–105°/0,07 Torr. – GC. analytique: phényl-2-propionate d'éthyle (2%), **21** (32%), **22** (21%), **23** (21%), produits non identifiés (24%). – GC. préparatif (15% Carbowax sur chromosorb W 60–80 mesh; des contrôles montrent que tous les produits sont stables dans des conditions du GC.): (E)-Diphényl-2,3-butén-2-oate d'éthyle (**21**). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,25 (*t*, 3 H); 2,32 (*s*, 3 H); 4,19 (*q*, 2 H); 7,00 (*m*, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1705. – SM.: 266 (*M*<sup>+</sup>, 79%); 115 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (266,1) Calc. C 81,17 H 6,81% Tr. C 80,95 H 6,80%

L'ozonolyse de **21** suivie d'hydrogénation catalytique prolongée donne le méthyl-phényl-méthanol et le mandélate d'éthyle, identifiés par RMN. – *α*-Diphénylméthyl-acrylate d'éthyle (**22**). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,09 (*t*, 3 H); 4,05 (*q*, 2 H); 5,11 (*m*, 1 H); 5,35 (*s*, élargi, 1 H); 6,35 (*m*, 1 H); 7,12 (*m*, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 870. – SM.: 266 (*M*<sup>+</sup>, 60%); 193 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (266,1) Calc. C 81,17 H 6,81% Tr. C 81,43 H 6,56%

*Diphényl-2,3-butén-3-oate d'éthyle (23)*. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,08 (*t*, 3 H); 4,02 (*q*, 2 H); 4,82 (*m*, 1 H); 5,12 (*m*, 1 H); 5,45 (*s*, élargi, 1 H); 7,22 (*m*, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 870. – SM.: 266 (*M*<sup>+</sup>, 24%); 193 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (266,1) Calc. C 81,17 H 6,81% Tr. C 80,97 H 6,74%

*Déshydratation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,3-phényl-2-butyrate d'éthyle (8)*. Selon A: 2,0 g (0,0084 mol) de **8**, 1 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> dans 8 ml de benzène 1/2 h à reflux; 1,6 g (84%) de Eb. 75–80°/0,35 Torr. – GC. analytique (a, 152°): produits volatils non identifiés (3%), **17** (10%), **25** (87%). **17** et **25** sont stables dans les conditions de GC. – Selon B: 5,0 g (0,021 mol) de **8** donnent 4,2 g (91%) de Eb. 55–63°/0,04 Torr. – GC.: phényl-2-propionate d'éthyle (4%), **17** et **24** (non séparés, 10%), **25** (81%). – GC. préparatif (15% Carbowax sur chromosorb 60–80 mesh): Les produits **24** et **17** sont inséparables dans les conditions indiquées. L'attribution de leurs signaux respectifs dans le spectre RMN. du mélange a été faite par comparaison avec les spectres RMN. d'échantillons authentiques. – *Atropate d'éthyle (24)* [20]. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,31 (*t*, 3 H); 4,25 (*q*, 2 H); 5,80 + 6,27 (2*d*, 2 H); 7,31 (*m*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 860. – *Diméthyl-2,2-phényl-3-butén-3-oate d'éthyle (17)* [16]: identique au produit obtenu par déshydratation de **3**. – *Diméthyl-2,3-phényl-2-butén-3-oate d'éthyle (25)*. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,20 (*t*, 3 H); 1,65 (*s*, 3 H); 1,72 (*s*, élargi, 3 H); 4,13 (*q*, 2 H); 4,77 + 4,99 (2*s*, élargis, 2 H); 7,20 (*s*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 870. – SM.: 218 (*M*<sup>+</sup>, 6%); 145 (100%).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218,1) Calc. C 77,03 H 8,31% Tr. C 77,20 H 8,40%

*Déshydratation de l'hydroxy-3-méthyl-3-phényl-2-butyrate d'éthyle (9)* [5]. Selon B: 5,0 g (0,0225 mol) de **9** donnent 3,0 g (65%) de Eb. 90–92°/1 Torr. – GC. (Carbowax 5%; 148°): phénylacétate d'éthyle (6%), **14** (12%), **15** (82%). **14** et **15** étaient identiques aux produits formés à partir de **1** (voir ci-dessus).

**14**: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (204,1) Calc. C 76,44 H 7,90% Tr. C 76,44 H 7,95%

*Déshydratation de l'hydroxy-3-phényl-2-butyrate d'éthyle (10)*. Selon B: 4,0 g (0,0192 mol) de **10** (mélange de diastéréomères) donnent 1,3 g (36%) de Eb. 85–98°/12 Torr. – GC. (a; 158°): **26** (54%), **27** (35%), **28** (9%), produits non identifiés (2%). – *Phényl-2-butén-3-oate d'éthyle (26)*. –

RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,14 (*t*, 3 H); 4,06 (*q*, 2 H); 4,26 (*s*, élargi, 1 H); 4,87–5,27 + 5,88–6,52 (*m*, 3 H); 7,19 (*s*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1720; 985; 920. – SM.: 190 (*M*<sup>+</sup>, 15%); 117 (100%).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (190,1) Calc. C 75,76 H 7,42% Tr. C 75,89 H 7,46%

*α*-Phényl-crotonate d'éthyle (E) (**27**) [19]. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,19 (*t*, 3 H); 1,69 (*d*, 3 H); 4,12 (*q*, 2 H); 7,05 (*q*, 1 H) [17]; 7,20 (*m*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1710; 860. – SM.: 190 (*M*<sup>+</sup>, 86%); 117 (100%). – *α*-Phényl-isocrotonate d'éthyle (Z) (**28**) [19]. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,29 (*t*, 3 H); 2,02 (*d*, 3 H); 4,23 (*q*, 2 H); 6,15 (*q*, 1 H) [17]; 7,20 (*s*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1710; 860.

Déshydratation de l'hydroxy-3-diméthyl-2,2-propionate d'éthyle (**11**) [5]. Selon B: 5,0 g (0,0333 mol) de **11** donnent 1,4 g (33%) de Eb. 40°/12 Torr. – GC. analytique (*b*, 85°): isobutyrate d'éthyle (5%), **29** (50%), **30** (41%), produits non identifiés (4%). – GC. préparatif (*b*): *α*-Éthyl-acrylate d'éthyle (**29**). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,08 (*t*, 3 H); 1,29 (*t*, 3 H); 2,23 (*q*, élargi, 2 H); 4,17 (*q*, 2 H); 5,45 + 6,05 (2*m*, 2 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1715; 860.

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (128,1) Calc. C 65,59 H 9,44% Tr. C 65,54 H 9,70%

l'iglate d'éthyle (E) (**30**) [5]. Identique avec **30** authentique. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,26 (*t*, 3 H); 1,79 (*d*, élargi, 3 H); 1,80 (*s*, élargi, 3 H); 4,13 (*q*, 2 H); 6,75 (*m*, 1 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1710; 850.

Déshydratation de l'hydroxy-3-méthyl-2-phényl-2-propionate d'éthyle (**12**). Selon B: 5,0 g (0,024 mol) de **12** donnent 3,1 g (68%) de Eb. 92–93°/0,7 Torr. – GC. (Carbowax 5%; 130°): phényl-2-propionate d'éthyle (2%), **31** (61%), **20** (27%), produits non identifiés (10%). – *α*-Benzyl-acrylate d'éthyle (**31**). – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,24 (*t*, 3 H); 3,58 (*s*, élargi, 2 H); 4,15 (*q*, 2 H); 5,35 + 6,15 (2*m*, 2 H); 7,15 (*s*, 5 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1715; 860. – SM.: 190 (*M*<sup>+</sup>, 53%); 116 (100%).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (190,1) Calc. C 75,76 H 7,42% Tr. C 75,64 H 7,31%

**20**: identique avec le produit de déshydratation de **6**.

Déshydratation de l'hydroxy-3-diphényl-2,2-propionate d'éthyle (**13**). Selon B: 5,0 g (0,0185 mol) de **13** donnent 1,3 g (28%) de Eb. 80–95°/0,02 Torr. – GC. (*a*; 190°): diphénylacétate d'éthyle (26%), **32** (60%), produits non identifiés (14%). – (Z)-*α*-Phényl-allocinnamate d'éthyle (**32**) [20]. – RMN. (CCl<sub>4</sub>): 1,12 (*t*, 3 H); 4,16 (*q*, 2 H); 6,89 (*s*, 1 H); 7,25 (*m*, 10 H). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1715; 850. – SM.: 252 (*M*<sup>+</sup>, 71%); 167 (100%).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (252,1) Calc. C 80,92 H 6,39% Tr. C 80,41 H 6,10%

L'ozonolyse de **32** suivie d'hydrogénation catalytique a donné du benzaldéhyde et du mandélate d'éthyle (provenant de la réduction du phénylgyoxylylate d'éthyle).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. M. Acheson, *Accounts chem. Res.* **4**, 177 (1971).
- [2] H. W. Davis, E. Grovenstein & O. K. Neville, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3304 (1953); H. Dahn, M. Ballenegger & H. P. Schlunke, *Chimia* **18**, 59 (1964); H. Dahn, H. Goyal & H. P. Schlunke, *Helv.* **53**, 1598 (1970); H. Dahn & S. Karoui, *Helv.* **52**, 2491 (1969).
- [3] J. Kagan, D. A. Agdeppa & S. P. Singh, *Helv.* **55**, 2252 (1972).
- [4] H. O. House, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1235 (1954); H. O. House & D. J. Reif, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 6525 (1955); S. P. Singh & J. Kagan, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 6198 (1969).
- [5] E. E. Blaise & A. Courtot, *Bull. Soc. chim. France* [3] **35**, 360, 589 (1906).
- [6] P. F. Cann, D. Howells & S. Warren, *J. chem. Soc. Perkin II* **1972**, 304; D. Howells & S. Warren, *ibid.* **1973**, 1472.
- [7] J. Cuvé & M. Gaudemar, *Bull. Soc. chim. France* **1969**, 2471.
- [8] B. Angelo, *Bull. Soc. chim. France* **1970**, 1848.
- [9] G. Schwenker & R. Gerber, *Chem. Ber.* **100**, 2460 (1967).
- [10] G. W. Moersch & A. R. Burkett, *J. org. Chemistry* **36**, 1149 (1971).
- [11] H. E. Zaugg, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3001 (1950).
- [12] J. Canceill, J. J. Basselier & J. Jacques, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 1024.
- [13] G. Schwenker & R. Gerber, *Chem. Ber.* **101**, 2375 (1968).
- [14] B. Blagoev & D. Ivanov, *Synthesis* **1970**, 615.
- [15] A. H. Etémadi, *Bull. Soc. chim. France* **1964**, 1537.
- [16] M. A. Courtot, *Bull. Soc. chim. France* [3] **35**, 355 (1906).

- [17] *L. M. Jackmann & J. W. Lown*, J. chem. Soc. 1962, 3776.  
 [18] *L. M. Jackmann & R. H. Wiley*, J. chem. Soc. 1960, 2886.  
 [19] *O. Dimroth & H. Feuchter*, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 2251 (1903).  
 [20] *K. Auwers & F. Eisenlohr*, J. prakt. Chem. [2] 84, 85, 89 (1911).  
 [21] *C. Pascual, J. Meier & W. Simon*, Helv. 49, 164 (1966).  
 [22] *R. Malherbe & H. Dahn*, Helv. 57, 2492 (1974).  
 [23] Organic Synthesis, Coll. Vol. III, p. 408.  
 [24] *E. E. Blaise & L. Marcilly*, Bull. Soc. chim. France 37, 110 (1904).  
 [25] *R. L. Shriner*, Organic Reactions, Vol. I, Wiley, New York 1942, p. 1.

### 37. Peptidsynthese: Verfolgung der Abspaltung von Benzylschutzgruppen mittels $^1\text{H}$ -NMR.-Spektroskopie

von **Vincent M. Monnier**<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Basel<sup>2)</sup>

(19. XII. 75)

**Peptide synthesis: The following of the cleavage of benzyl protecting groups with  $^1\text{H}$ -NMR. spectroscopy.** – *Summary.* In spite of the great number of signals  $^1\text{H}$ -NMR. spectroscopy can be used to demonstrate the presence or absence of oxygen bound benzyl groups in protected viz. deprotected peptides.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektroskopie wurde in der Peptidchemie bisher in erster Linie zu Konformationsstudien benützt. Nach *Jaeger* [1] fand sie für Strukturüberprüfung und Reinheitskontrolle bisher wenig Anwendung, da die Spektren, besonders die grösserer Peptide, wegen des Vorliegens vieler überlappender Multiplette sehr kompliziert sind. Nur unter Anwendung spezieller  $^{13}\text{C}$ -Techniken [2–5] oder  $^{19}\text{F}$ -Resonanzspektroskopie [6] ergaben sich neue Möglichkeiten zur Synthesekontrolle.

Es sei aber darauf hingewiesen, dass bei Anwesenheit von Benzylschutzgruppen die Signale der beiden isochronen Methylenprotonen stets als scharfe Singulette gerade im signalarmen Gebiet zwischen 4 und 6 ppm auftreten. Zusätzlich kann, auch in Gegenwart anderer aromatischer Protonen, die Anzahl der Benzylgruppen aus dem Aromatenintegral ermittelt werden.

Dies wird am Beispiel *Z*-Trp-Ser(BZL)-Glu(OBLZ)-OBZL demonstriert. Der Verdacht, dass bei katalytischer Hydrierung – 10 Stunden im offenen Verfahren bei 25° in Dimethylformamid/Methanol 2:8 unter Anwendung von 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> – nicht sämtliche Benzylgruppen abgespalten worden seien, wurde wie folgt bestätigt: nach der Hydrogenolyse verschwanden die drei Singulette der Benzylgruppen a, a' und a'' (Fig., Spektren A und B), während dasjenige des Benzyläthers von Serin bei 4,4 ppm erhalten blieb. Aus dem Aromatenintegral (Fig., h, h', h'') lässt sich, eventuell in D<sub>2</sub>O, ebenfalls zeigen, dass zunächst, statt 5, noch 10 in D<sub>2</sub>O nicht austauschbare Protonen anwesend sind. Erst nach fünftägiger Hydrierungsdauer in tert.-Butylalkohol/Wasser 3:1 über 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> konnte das freie Tripeptid unter Schonung des Indol-

<sup>1)</sup> Zurzeit: Département de Pathologie, Université de Genève.

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Prof. *M. Brenner* für seine wertvolle Unterstützung.