

Zusammenfassung.

Die Methoden zur Synthese von Peptiden, welche Diäthylphosphorig- und Diäthylarsenig-säure-amide als Aminüberträger benützen, wurden auf ihre Brauchbarkeit zur Herstellung von α -Acylaminosäure-amiden, α -Acetamido-zimtsäureamiden und α -Phenylacetamido-acrylsäureamiden geprüft. Im ersten Fall ist das Ergebnis überraschend gut, im zweiten Fall wegen gelegentlicher Nebenreaktionen nur teilweise befriedigend und im dritten Fall praktisch negativ. α -Phenylacetamido-acrylsäure-benzylamid konnte nur in geringer Menge hergestellt werden.

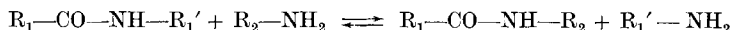
Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

25. Sur l'aminolyse des amides. II. Action catalytique des acides

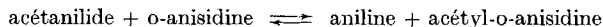
par R. Jaunin, M. Beretta Piccoli et T. Charalambous.

(12 XII 53)

Dans une précédente communication¹⁾ nous avons montré que l'aminolyse des amides est une réaction générale réversible, catalysée par les acides, et pouvant être représentée par l'équation :



Le but du présent travail est de préciser l'influence de la nature et de la concentration du catalyseur acide sur la vitesse de l'aminolyse. Nous avons choisi pour cette étude la réaction :



La raison de ce choix est d'ordre analytique. En effet, en raison de différences sensibles dans les spectres d'absorption UV. de l'acétanilide et de l'acétyl-o-anisidine, il est facile de doser par spectrophotométrie un mélange de ces deux composés. Pour déterminer le progrès de l'aminolyse, il suffit alors d'analyser au spectrophotomètre le résidu de corps neutres obtenu après extraction quantitative des bases et du catalyseur acide.

Les conditions de réaction ont été choisies de telle sorte que l'équilibre ne soit pas atteint; le rendement de l'aminolyse constitue alors une mesure de la vitesse de réaction.

Nous avons commencé par effectuer l'aminolyse en présence de quantités variables d'acide benzoïque et en solution toluénique (tableau 1). La vitesse de la réaction augmente d'une façon continue avec la concentration de l'acide benzoïque, cet accroissement étant

¹⁾ Helv. **35**, 1414 (1952).

à peu près linéaire pour des quantités relativement faibles d'acide. En l'absence de catalyseur, le taux de transformation est pratiquement nul.

Tableau 1.

Aminolyse en présence de quantités variables d'acide benzoïque.

acide benzoïque	g	0	0,25	0,50	0,75	1	2	4
o-anisidine transformée	%	0	8	15	24	30	36	40

Conditions: 4 g acétanilide, 4 g o-anisidine, x g acide benzoïque, 20 cm³ toluène, 12 h à 110°.

Afin d'étudier l'influence de la nature du catalyseur, nous avons fait des essais en présence d'acides de forces très différentes. Les résultats, à première vue, peuvent paraître surprenants (tableau 2). Pour des concentrations relativement faibles de catalyseur (série A), le taux d'aminolyse augmente d'une manière générale lorsqu'on passe d'un acide faible à un acide fort; cependant, il ne semble pas y avoir de rapport direct entre l'action catalytique et la constante de dissociation dans l'eau, comme c'est le cas pour d'autres réactions en milieu non-aqueux également catalysées par les acides¹⁾. On constate d'autre part que la variation de l'action catalytique en fonction de la concentration dépend également de la nature du catalyseur; il semble en particulier que les acides forts manifestent à des concentrations relativement élevées (série B) un abaissement de l'action catalytique.

Tableau 2.

Aminolyse en présence de différents acides.

Catalyseur	K _{25°, H₂O}	% o-anisidine transformée	
		A	B
phénol	1,3·10 ⁻¹⁰	~0	9
acide butyrique	1,5·10 ⁻⁵	16	48
acide benzoïque	6,3·10 ⁻⁶	24	67
acide sulfurique	—	43	51
acide naphthalène-β-sulfonique	0,25 ²⁾	55	33

Conditions: 5 g acétanilide, 0,93 g o-anisidine, 2 h à 160°, rapport équiv. catalyseur/o-anisidine: 0,2 (série A), 1,0 (série B).

Pour bien mettre en évidence les différences de comportement entre un acide faible et un acide fort, nous avons finalement comparé les actions catalytiques des acides benzoïque et naphthalène-β-sulfonique à diverses concentrations (fig. 1). Nous avons ainsi constaté que, dans le cas de l'acide fort, il existe une concentration optimum au-dessus et au-dessous de laquelle la vitesse de l'aminolyse diminue.

¹⁾ Voir notamment les travaux de *R. P. Bell* et de ses collaborateurs sur les transpositions de la N-bromo- et de la N-chloro-acétanilide en composés p-halogénés correspondants, la transposition de la N-iodo-formanilide, la dépolymérisation de la paralaldéhyde et l'inversion de la menthone: Soc. **1936**, 1520, 1792; **1938**, 382.

²⁾ *H. E. Fierz & P. Weissenbach*, Helv. **3**, 310 (1920).

Ce fait ne peut s'expliquer que par l'intervention d'un effet d'inhibition qui ne devient sensible qu'à partir d'une certaine concentration, et qui ne se manifeste pas dans le cas d'un acide faible. Des observations analogues sont d'ailleurs mentionnées dans la littérature; c'est ainsi que la formation des semicarbazones, réaction également catalysée par les acides, présente un rendement maximum pour un pH déterminé¹⁾.

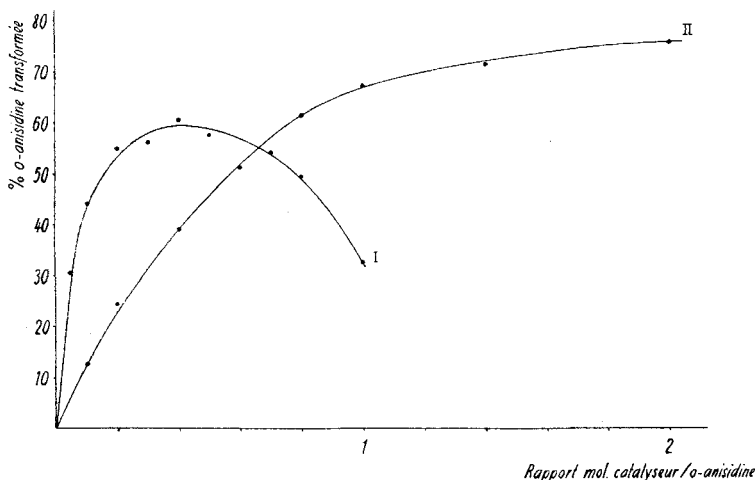


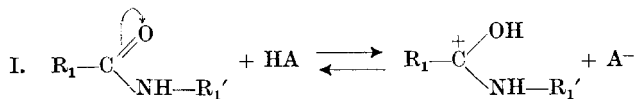
Fig. 1.

Action catalytique comparée d'un acide fort et d'un acide faible.

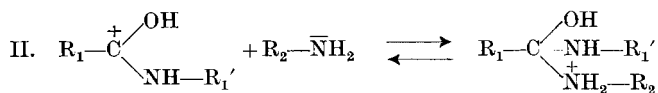
I: acide naphthalène- β -sulfonique. II: acide benzoïque.

Conditions: 5 g acétanilide, 0,93 g o-anisidine, 2 h à 160°.

Ces résultats, nous semble-t-il, peuvent être interprétés en invoquant pour la réaction d'aminolyse des amides le mécanisme suivant:



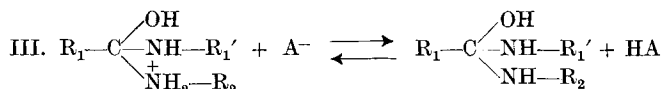
Ce premier stade rend compte de l'action catalytique de l'acide HA qui tend ainsi à augmenter le caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle.



Ce serait donc l'amine libre, et non pas son acide conjugué, qui réagirait avec la forme activée du dérivé acylé. Ainsi se trouverait

¹⁾ J. B. Conant & P. D. Bartlett, Am. Soc. 54, 2881 (1932); F. H. Westheimer ibid. 56, 1962 (1934).

expliquée l'action inhibitrice des acides forts, puisque ceux-ci ont pour effet de faire diminuer la concentration de la base libre¹).



Il se formerait de la sorte un composé intermédiaire dans lequel les radicaux R_1' et R_2 joueraient des rôles symétriques, et qui pourrait se décomposer, suivant la voie inverse de sa formation, en donnant soit $\text{R}_1-\text{CO}-\text{NHR}_1' + \text{R}_2-\text{NH}_2$ soit $\text{R}_1-\text{CO}-\text{NHR}_2 + \text{R}_1'-\text{NH}_2$.

Partie expérimentale.

1. *Aminolyse en présence d'acide benzoïque et en solution toluénique.* 4,00 g d'acétanilide (29,6 mmoles), 4,00 g d'o-anisidine (32,6 mmoles) et une quantité variable d'acide benzoïque sont dissous dans 20 cm³ de toluène et chauffés 12 h à reflux au bain d'huile. La température du mélange varie de 110 à 112° suivant la quantité d'acide benzoïque. Le mélange est ensuite traité par 50 cm³ d'éther, et les bases sont extraites quantitativement par 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2-n. La phase aqueuse est épuisée à l'éther afin d'en récupérer les corps neutres, et les extraits étherés sont réunis à la solution principale. On extrait ensuite l'acide benzoïque à l'aide de soude caustique 2-n., et l'on récupère également les corps neutres passés dans la phase aqueuse. Après élimination des solvants au bain-marie, le résidu d'acétanilide et d'acétyl-o-anisidine est analysé par spectrophotométrie en procédant comme indiqué ci-dessous. Les pertes dues aux manipulations sont estimées à 2%.

2. *Aminolyse en présence d'acides divers, sans solvant.* On fond un mélange de 5,00 g d'acétanilide (37,0 mmoles) et 0,93 g d'o-anisidine (7,56 mmoles) additionné de la quantité voulue de catalyseur²), et on chauffe pendant 2 h à 160° dans un thermostat. Le mélange fondu doit être parfaitement homogène. La masse encore chaude est ensuite versée dans un mortier, pulvérisée et traitée par 50 cm³ d'éther. Pour l'extraction quantitative du catalyseur acide et des bases on agite la solution étherée successivement avec 5 cm³ de soude caustique 2-n. et 7 cm³ d'acide chlorhydrique 2-n.; comme précédemment, les phases aqueuses sont épuisées à l'éther afin d'en récupérer les corps neutres. Après évaporation du solvant, le résidu de dérivés acétylés est soumis à l'analyse spectrophotométrique.

3. *Dosage spectrophotométrique d'un mélange d'acétanilide et d'acétyl-o-anisidine.* Le spectre UV. de l'acétyl-o-anisidine présente un maximum d'absorption à 280 m μ dans une région où l'acétanilide elle-même n'absorbe presque plus (fig. 2); cette particularité permet un dosage relativement précis d'un mélange de ces deux composés. L'eau a été choisie comme solvant, car nous avons constaté qu'en solution très diluée l'acétanilide et l'acétyl-o-anisidine étaient plus stables dans l'eau que dans d'autres solvants tels que l'alcool absolu ou le dioxanne. D'autre part, des essais appropriés nous ont montré que la loi de Beer était rigoureusement suivie en solution aqueuse, pour des longueurs d'onde de 220 à 280 m μ , alors qu'elle ne l'était pas aussi exactement dans l'alcool ou le dioxanne comme dissolvant.

Pour l'analyse d'un mélange des deux dérivés acétylés, il suffirait en principe de faire deux déterminations de densité optique à des longueurs d'onde judicieusement choisies; connaissant les coefficients d'extinction nécessaires, on pourrait alors calculer

¹) *Hammitt* interprète d'une manière analogue l'action catalytique des acides lors de la formation des semicarbazones. Voir à ce propos: *L. P. Hammitt*, *Physical Organic Chemistry* (New York 1940), p. 333.

²) Tandis que les acides benzoïque et butyrique, ainsi que le phénol, ont été ajoutés sous forme libre, les acides naphthalène- β -sulfonique et sulfurique ont été introduits respectivement sous forme de naphthalène- β -sulfonate et de sulfate neutre d'o-anisidine; la quantité d'o-anisidine libre a alors été réduite en conséquence, de façon à maintenir à 7,56 mmoles la quantité totale d'amine.

les concentrations inconnues en résolvant un système de deux équations à deux inconnues. Cependant, afin d'augmenter la précision de l'analyse, nous faisons quatre déterminations de densité optique au lieu de deux, et nous résolvons graphiquement le système de quatre équations à deux inconnues ainsi obtenu. Ces quatre équations correspondent en effet à quatre droites qui, théoriquement, devraient concourir, mais qui, pratiquement se coupent en délimitant un petit quadrilatère. La surface de celui-ci permet d'évaluer la précision de la méthode.

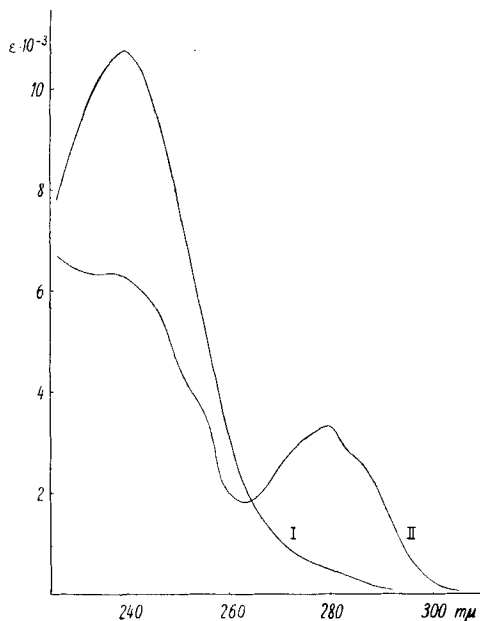


Fig. 2.

Spectres UV. en solution aqueuse.

I: acétanilide. II: acétyl-o-anisidine.

Le mélange à analyser, très finement pulvérisé, est dissous à la température ordinaire dans de l'eau distillée (15–20 mg par litre)¹⁾. Après 10 min. d'agitation énergique, la dissolution est complète et, pour éviter des erreurs dues à une altération de la solution, on détermine immédiatement les densités optiques pour 240, 255, 270 et 280 mμ²⁾. En utilisant les coefficients d'extinction donnés ci-dessous, on établit quatre équations que l'on résout graphiquement. Chaque analyse est répétée au moins une fois.

Tableau 3.

Coefficients d'extinction moléculaire en solution aqueuse.

		240 mμ	255 mμ	270 mμ	280 mμ
acétanilide	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	10,73	5,34	1,05	0,45
acétyl-o-anisidine	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	6,24	3,34	2,58	3,36

Des séries d'analyses, effectuées sur des mélanges de compositions connues ont montré que la précision de la détermination était de l'ordre de 0,5 à 1% en valeur absolue.

¹⁾ Le produit de l'aminolyse contient généralement quelques impuretés colorées, mais celles-ci ne modifient pas le spectre UV.

²⁾ A l'aide d'un spectrophotomètre *Beckman*, modèle DU.

SUMMARY.

As an example of aminolysis of amides, the reaction between acetanilide and *o*-anisidine has been studied with special reference to the catalytic action of acids. In the case of a weak acid, the rate of aminolysis increases continuously as the concentration of the catalyzing acid is increased; on the other hand, in the case of a strong acid, the rate passes through a maximum value. A mechanism for aminolysis of amides, consistent with these facts, is suggested.

An ultraviolet spectrophotometric method for the quantitative analysis of a mixture of acetanilide and *o*-acetanisidide is described.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

26. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen V¹).

Über den sterischen Verlauf der Reduktion von α -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole mit Lithiumaluminiumhydrid

von V. Prelog, M. Wilhelm und D. Bruce Bright.

(12. XII. 53)

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über den sterischen Verlauf der asymmetrischen Reaktion der α -Ketosäure-ester optisch aktiver Alkohole mit *Grignard*'schen Verbindungen und mit Aluminiumamalgam²) war es von Interesse, das Verhalten dieser Ester gegenüber Lithiumaluminiumhydrid kennenzulernen. Es stellte sich die Frage, ob die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid überhaupt asymmetrisch verläuft und ob der sterische Verlauf analog demjenigen der erwähnten, früher untersuchten asymmetrischen Synthesen ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir die Phenyl-glyoxylsäure-ester des (-)-Menthols, des (+)-Borneols und des α -Amyrins in Äther mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Im Gegensatz zu Organomagnesium-Verbindungen und Aluminiumamalgam, welche in der Hauptsache nur mit dem Keton-Carbonyl der α -Ketosäure-ester reagieren und α -Oxysäure-ester liefern, greift das Lithiumaluminiumhydrid auch die Ester-Gruppierung an, wobei α -Glykole – in unserem Falle Phenyl-äthandiol-(1,2) – entstehen.

Das Phenyl-äthandiol-(1,2) lag im Reaktionsprodukt im Gemisch mit dem aktivierenden, optisch aktiven Alkohol vor und wurde von

¹) IV. Mitt., Helv. **36**, 1178 (1953).

²) Vgl. Helv. **36**, 308, 320, 325 (1953).