

139. Die Komplexbildung der neutralen Amidgruppe mit Cu²⁺ in wässriger Lösung

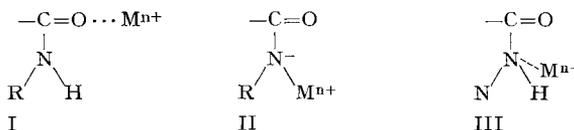
von Th. Kaden und A. Zuberbühler

Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

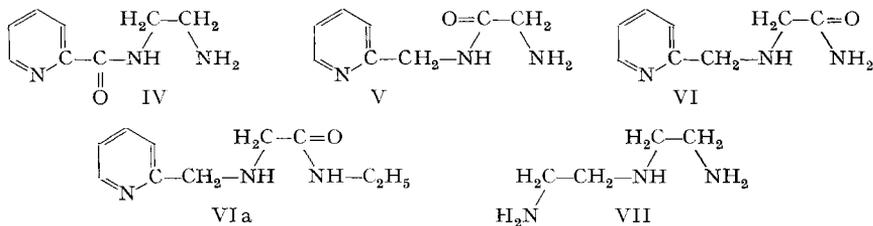
(1. V. 71)

Summary. The interaction between Cu²⁺ and the terdentate ligands N-picolinoyl-ethylene-diamine, glycine-2-pyridylmethylamide, N^α-(2-pyridylmethyl)-glycinamide and N^α-(2-pyridylmethyl)-glycine-ethylamide, respectively, has been studied by spectrophotometry and potentiometry. At high pH values the ionised amide group undergoes complex formation and the resulting chelates have similar structures and stabilities. In slightly acidic solution however, each ligand gives rise to a different species. These facts are explained by assuming that the neutral amide group coordinates through its carbonyl oxygen atom. The stability constant and the absorption spectrum of each complex have been calculated by computer programmes.

Röntgen-Strukturanalysen zeigen, dass Amide mit Cu²⁺ und anderen d-Metall-Ionen zwei Arten von Komplexen bilden, indem entweder der Carbonylsauerstoff sein Elektronenpaar zur Verfügung stellt (I) oder das Stickstoffatom der deprotonierten Amidgruppe gebunden wird (II) [1]. Die gelegentlich ebenfalls diskutierte Koordination des neutralen Amidstickstoffs (III) [2] [3] hingegen liess sich bis jetzt nicht belegen.



Aus optischen Spektren [4] [5] sowie IR.- [3] und insbesondere ESR.-Messungen [6] geht hervor, dass Komplexe der Struktur II auch in Lösung vorliegen. Schwieriger ist es, zu untersuchen, ob die neutrale Amidgruppe entsprechend Formel I in Lösung koordiniert wird, da hierbei weder Protonen freigesetzt werden noch grössere spektrale Verschiebungen in den d-d* Absorptionen zu erwarten sind und zudem Sauerstoffliganden keine Hyperfeinaufspaltung des ESR.-Signals von Cu²⁺ bewirken. Zur Abklärung dieser Frage und in der Hoffnung, direkte Hinweise über die Stabilität der bei tiefem pH gebildeten Partikeln zu erhalten, haben wir die isomeren dreizähligen Liganden N-Picolinoyl-äthylendiamin (IV), Glycin-2-pyridylmethylamid (V) und N^α-(2-Pyridylmethyl)-glycinamid (VI) synthetisiert. In die vergleichenden Unter-



suchungen einbezogen wurden das Äthylderivat N^{α} -(2-Pyridylmethyl)-glycin-äthylamid (VIa) sowie der bekannte Chelatbildner Diäthylentriamin (DIEN; VII).

Die Molekeln IV–VI besitzen das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst, in welchem die Carbonylgruppe stufenweise zu grösserer Entfernung vom Pyridinring verschoben wird. Im alkalischen Bereich, d. h. nach Deptonierung der Amidgruppe, sind für die drei Liganden weitgehend gleiche Komplexbildungseigenschaften zu erwarten; bei tieferem pH sollte sich eine Beteiligung der neutralen Amidgruppe durch grössere Unterschiede zwischen den Systemen bemerkbar machen.

Im Gegensatz dazu nehmen bei den eingehend als Liganden untersuchten Oligopeptiden die Carbonylgruppen eine fixe Stellung innerhalb der Molekel ein, wodurch es unmöglich wird, aus sterischen Überlegungen zwischen den Strukturen I und III zu unterscheiden.

Experimentelles. – A. Synthesen. – *N*-Picolinoyl-äthylendiamin (IV) wurde erhalten durch zwölfstündiges Kochen eines Gemisches von Picolinsäure-äthylester (20 mMol) und Äthylendiamin (200 mMol), beide frisch destilliert. Ein auf 80° thermostatisierter Rückflusskühler erlaubte das Entweichen des während der Reaktion gebildeten Äthanol. Das überschüssige Äthylendiamin wurde durch zweimaliges Abdampfen des Gemisches mit je 50 ml Xylol im Wasserstrahlvakuum entfernt und das Dihydrochlorid des Liganden hergestellt durch Lösen des Rückstandes in wenig CH_3OH , Zugabe von 2,5 Äq. methanolischer HCl und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser. Ausbeute 70%, Smp. 243–244°.

Glycin-2-pyridylmethylamid (V) wurde über das Benzyloxycarbonyl-Derivat synthetisiert. 0,02 Mol Benzyloxycarbonylglycin-*p*-nitrophenylester (*Fluka*) und 0,02 Mol 2-Pyridylmethylamin (*Raschig*) in 25 ml Dimethylformamid wurden während 15 Min. bei 50° gehalten, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Isopropyläther und wenig Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 84,6%, Smp. 111–113°. Das Zwischenprodukt wurde in 50 ml abs. Äthanol gelöst und mit 10-proz. Pd/C bei Zimmertemperatur und 1 Atm. H_2 hydriert. Nach Entfernen von Katalysator und Lösungsmittel wurde wie oben beschrieben das Dihydrochlorid hergestellt. Ausbeute 82,4%, Smp. 198–200°.

N^{α} -(2-Pyridylmethyl)-glycinamid (VI). 0,02 Mol Glycinamid-hydrochlorid (*Fluka*) wurde mit Hilfe eines Anionenaustauschers in die freie Base übergeführt, diese zusammen mit 0,02 Mol Pyridin-2-aldehyd in 100 ml abs. Äthanol hydriert und mit methanolischer HCl versetzt. Umkristallisation aus Methanol und sehr wenig Wasser ergab 82,4% N^{α} -(2-Pyridylmethyl)-glycinamid-dihydrochlorid mit Smp. 201–202°.

N^{α} -(2-Pyridylmethyl)-glycin-äthylamid (VIa). 0,01 Mol Benzyloxycarbonyl-glycin-äthylamid [7] (hergestellt aus Benzyloxycarbonylglycin-cyanomethylester [8] und Äthylamin) wurde in ca. 50 ml abs. Äthanol mit Pd/C im offenen Gefäss bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung hydriert. Nach Zugabe von 0,01 Mol Pyridin-2-aldehyd wurde VIa-Dihydrochlorid wie für VI beschrieben erhalten, mit Aceton aus einer methanolischen Lösung gefällt und aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 77% leicht hygroskopische Kristalle, Smp. 168–169°.

Die Resultate der Elementaranalysen für die Liganden IV–VIa sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Elementaranalysen der hergestellten Verbindungen

Substanz	Bruttoformel	C%		H%		Cl%		N%	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
IV	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	40,35	40,41	5,50	5,30	29,78	29,45	17,65	17,59
V	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	40,35	40,64	5,50	5,68	–	–	17,65	17,60
VI	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	40,35	40,26	5,50	5,56	29,78	29,86	17,65	17,70
VIa	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	45,13	45,09	6,44	6,48	26,64	26,50	15,79	15,56

B. Gleichgewichtsmessungen. – Die Komplexbildung wurde potentiometrisch mit einem Compensator E 388 (*Metrohm*) und spektrophotometrisch an einem *Cary* 14 bei 25° in Lösungen mit der Ionenstärke $I = 0,5$ untersucht. Zur potentiometrischen Bestimmung der Protolysen- und Komplexbildungs-Konstanten wurden von jedem Liganden je 50 ml $8 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ und $4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ Lösungen unter Zusatz von 0, 0,2, 0,5, bzw. 0,9 Äquiv. Cu^{2+} pro Ligand mit eingestellter NaOH unter N_2 titriert.

IV, VI und VIa verlieren ihr Pyridiniumproton bei pH-Werten unter 2 und bilden im gleichen Gebiet bereits stabile Cu^{2+} -Komplexe aus, so dass die betreffenden Gleichgewichtskonstanten spektrophotometrisch bestimmt werden mussten. In 0,5 M HCl besitzen die Liganden, gemessen gegen sonst identische Lösungen von pH 4–5, scharfe Absorptionsmaxima mit $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$ (IV, $\epsilon_{\text{max}} = 0,56 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ nm}$ (VI, $\epsilon_{\text{max}} = 0,39 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) bzw. $\lambda_{\text{max}} = 262 \text{ nm}$ (VIa, $\epsilon_{\text{max}} = 0,37 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Die $\text{p}K^{\text{H}}$ -Werte liessen sich aus den Wendepunkten der Kurven $E_{\text{max}} = f(\text{pH})$ ablesen (vgl. Fig. 1). Die Dissoziationskonstanten der bei tiefen pH auftretenden Cu^{2+} -Komplexe von IV, VI und VIa wurden bestimmt aus Spektren von Lösungen ohne Ligandüberschuss und mit pH-Werten zwischen 1 und 2. Unter diesen Bedingungen lag jeweils neben Cu^{2+} nur eine einzige Art Komplexpartikel vor und die Berechnung gestaltete sich relativ einfach. Für alle Systeme wurden zudem optische Spektren aufgenommen von Lösungen, die Cu^{2+} und Ligand in verschiedenen Verhältnissen enthielten und auf geeignete pH-Werte eingestellt waren. Daraus konnten mit Hilfe der zuvor bestimmten Gleichgewichtskonstanten die Absorptionsspektren aller Komplexpartikeln errechnet werden.

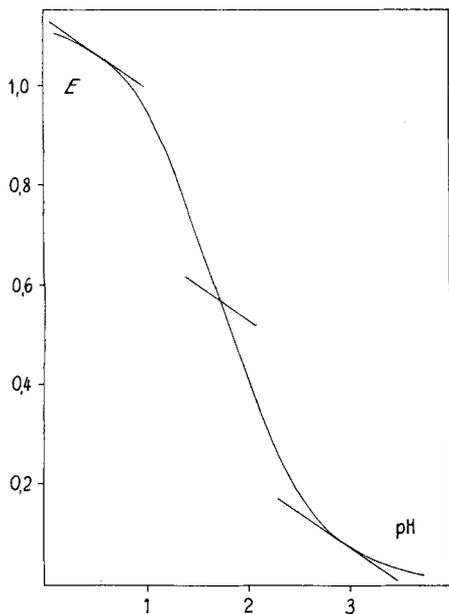


Fig. 1. Spektrophotometrische Bestimmung von $\text{p}K^{\text{H}}$ von *N*-Picolinoyl-äthylendiamin (IV) bei $\lambda = 272 \text{ nm}$
 $[\text{IV}]_{\text{tot}} = 4 \cdot 10^{-3}$

Die Messdaten wurden mit Hilfe eines Digitalcomputers PDP 9 und selbstentwickelter Programme [9] ausgewertet. Ein an den Computer angeschlossener x - y -Schreiber zeichnete die berechneten Titrationskurven, Absorptionsspektren und Partikelverteilungskurven direkt auf.

Resultate und Diskussion. – Die *Titrationsskurven* von IV, V und VIa mit und ohne Cu^{2+} sind in den Figuren 2–4 dargestellt. Die Ergebnisse für VI sind denjenigen von VIa sehr ähnlich, die Komplexbildung zwischen Cu^{2+} und DIEN wurde bereits von *Prue & Schwarzenbach* potentiometrisch untersucht [10]. Ohne Metallzusatz verhalten sich alle Liganden ausser $\text{DIEN} \cdot 3\text{HCl}$ wie zweiprotonige Säuren, das Amid-

proton wird unterhalb pH 12 nicht abgespalten. In Gegenwart äquivalenter Mengen Cu^{2+} hingegen werden stets insgesamt vier Protonen freigesetzt, was bedeutet, dass

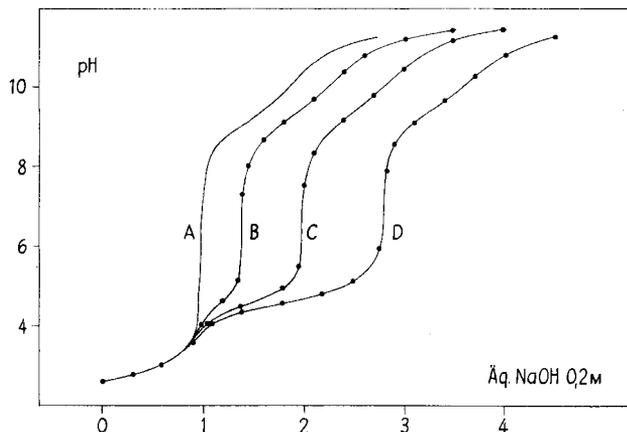


Fig. 2. Titrationskurven von $4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ N-Picolinoyl-äthylendiamin mit Zusatz von 0 (A), 0,2 (B), 0,5 (C) und 0,9 (D) Äquivalenten CuSO_4
 — experimentell, • berechnet

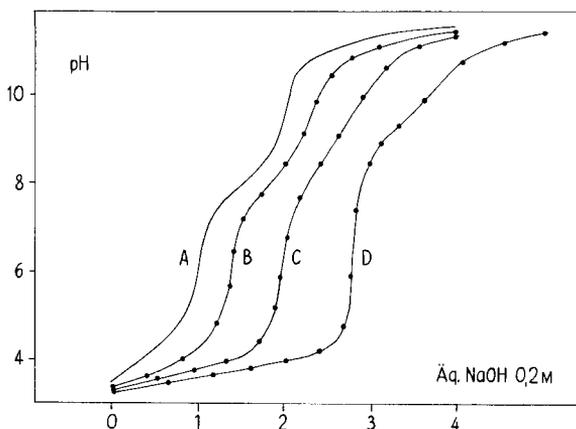


Fig. 3. Titrationskurven von $4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ Glycin-2-pyridylmethyl-amid mit Zusatz von 0 (A), 0,2 (B), 0,5 (C) und 0,9 (D) Äquivalenten CuSO_4
 — experimentell, • berechnet

neben der Dissoziation von drei Ligandprotonen noch eine am Cu^{2+} koordinierte Wassermolekel hydrolysiert wird.

Für die mathematische Auswertung wurden die Ligand-hydrochloride als drei-protonige Säuren LH_3 (ohne Angabe der Ladungen) betrachtet. Die Titrationskurven zeigen, dass in allen Systemen die Partikeln LH_3 , LH_2 , LH , ML und $\text{ML}(\text{OH})$ auftreten müssen. Bei der Berechnung wurden ferner für IV die Komplexe MLH_2 und $\text{M}(\text{LH}_2)_2$, für VI und VIa MLH und $\text{M}(\text{LH})_2$, für VII ML_2 [10] und für alle Liganden

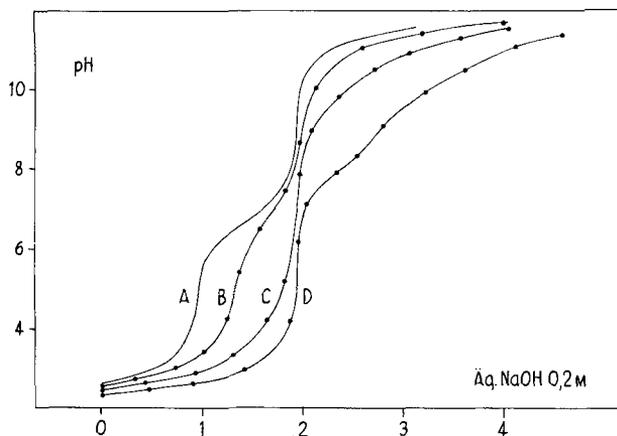


Fig. 4. Titrationskurven von $4 \cdot 10^{-3} \text{ M } N^{\alpha}\text{-(2-Pyridylmethyl)-glycin-äthylamid}$ mit Zusatz von 0 (A), 0,2 (B), 0,5 (C) und 0,9 (D) Äquivalenten CuSO_4
 — experimentell, • berechnet

ML_2H nachgewiesen. Die Säuredissoziationskonstanten der Liganden sowie die durch die Beziehungen (1)–(8) definierten Komplexbildungskonstanten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.



In Tabelle 3 aufgeführt sind die Absorptionsmaxima λ_{max} und die bei dieser Wellenlänge bestimmten molaren Absorptionskoeffizienten ϵ_{max} aller Komplexpartikeln.

MLH_2 und $\text{M}(\text{LH}_2)_2$ treten nur mit N-Picolinoyl-äthylendiamin (IV) auf, bei welchem durch gleichzeitige Koordination des Pyridin-N und des Carbonylsauerstoffs der Amidgruppe Chelatfünfringe entstehen können (VIII, IX). Aus dem nega-

Tabelle 2. pK^H -Werte der Liganden und pK -Werte der Cu^{2+} -Komplexe

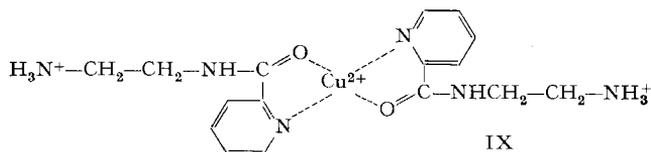
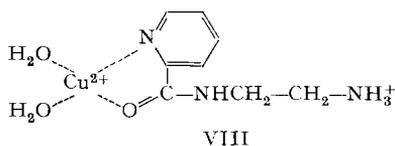
Konstante \ Ligand	IV	V	VI	VIa	VII
pK_1^H	1,75	4,24	1,84	1,79	4,69 (4,34) ^{a)}
pK_2^H	9,17	8,02	6,71	6,73	9,29 (9,39) ^{a)}
pK_3^H	–	–	–	–	10,06 (9,94) ^{a)}
pK_1	3,09	–	–	–	–
pK_2	1,82	–	–	–	–
pK_3	–	–	9,70	9,52	–
pK_4	–	–	5,15	5,29	–
pK_5	3,27	3,81	2,59	1,59	5,88 (6,06) ^{a)}
pK_6	9,48	9,30	9,57	10,00	9,39 (9,03) ^{a)}
pK_7	2,57	2,19	3,76	3,54	3,58
pK_8	–	–	–	–	4,92 (5,30) ^{a)}

^{a)} s. [10], $t = 20^\circ$, $I = 0,1$.

Tabelle 3. Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten

	CuLH ₂	Cu(LH ₂) ₂	CuLH	Cu(LH) ₂	CuL	CuL(OH)	CuL ₂ H	CuL ₂
IV λ_{max}	767	677	–	–	617	602	569	–
ϵ_{max}	32,3	42,1	–	–	104,4	88,5	108,1	–
V λ_{max}	–	–	–	–	609	600	588	–
ϵ_{max}	–	–	–	–	106,6	91,1	101,5	–
VI λ_{max}	–	–	711	672	618	591	633	–
ϵ_{max}	–	–	83,7	94,3	98,3	85,0	90,2	–
VIa λ_{max}	–	–	708	666	632	606	662	–
ϵ_{max}	–	–	88,1	82,9	97,6	100,0	117,4	–
VII λ_{max}	–	–	–	–	608	602	618	630
ϵ_{max}	–	–	–	–	77,6	76,3	107,8	113,6

tiven Ergebnis mit Glycin-2-pyridylmethyl-amid (V) folgt umgekehrt, dass der Stickstoff der neutralen Amidgruppe keine nennenswerte Koordinationsfähigkeit besitzt.

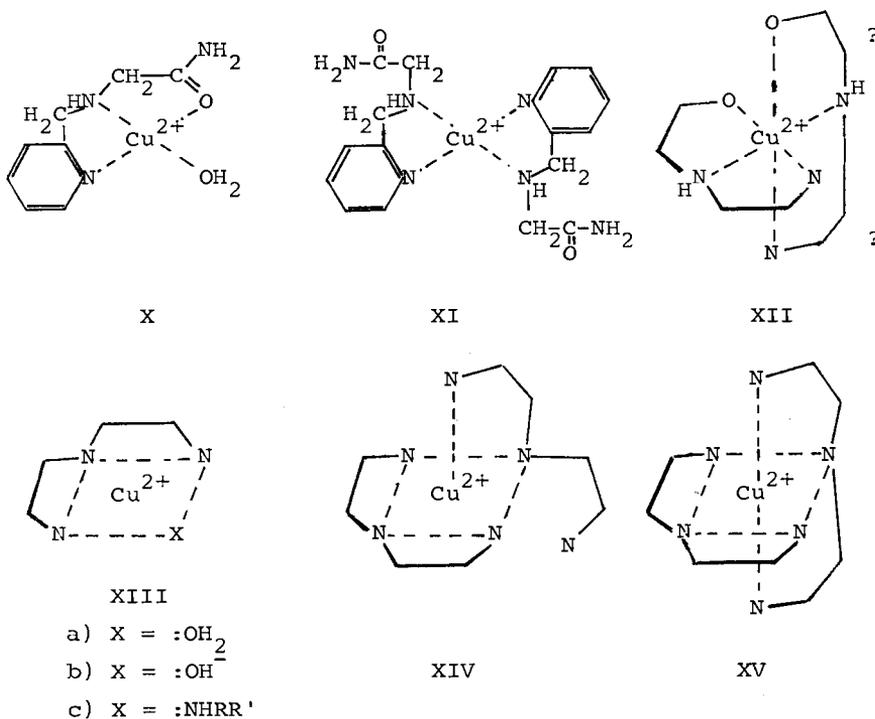


Die durch die Chelierung bewirkte Stabilisierung von MLH_2 und $M(LH_2)_2$ kann wie folgt abgeschätzt werden: Säure- und Komplexbildungs-Konstanten ähnlich gebauter Liganden sind einander oft weitgehend proportional [11], so dass die Differenz der pK -Werte annähernd konstant ist. Die Dissoziationskonstante des 1:1-

Kupferkomplexes von Pyridin ($pK^H = 5,45$) beträgt $K_{CuL} = 10^{-2,52}$ [12], $pK_{CuL} - pK^H = 2,52 - 5,45 = -2,93$. Für IV ($pK^H = 1,75$) wäre deshalb ohne Beteiligung der Amidgruppe ein sehr instabiler Komplex mit $pK_1 = -2,93 + 1,75 = -1,18$ zu erwarten. Der gemessene Wert von 3,09 (vgl. Tab. 2) bedeutet demgegenüber eine Stabilisierung von über 4 Grössenordnungen, welche unmöglich ohne Chelatbildung erklärt werden kann. Ein ähnliches Resultat wird für den 1:2-Komplex erhalten.

MLH und *M(LH)₂* werden nur mit VI und VIa gebildet. Für *MLH* ist eine Struktur mit zwei Chelatfünfringen unter Koordination des Carbonylsauerstoffs möglich (X). Mit IV und V hingegen müsste wiederum die NH-Gruppe gebunden werden, was offensichtlich nicht geschieht. Der Einfluss der Chelatbildung kann durch Vergleich mit 2-(Methylaminomethyl)-pyridin ($pK_1^H = 2,91$, $pK_2^H = 9,10$, $pK_{CuL} = 9,21$ [13]) abgeschätzt werden: $pK_{CuL} - pK_1^H - pK_2^H = -2,8$. Für VI und VIa haben wir die Zahlenwerte $9,7 - 1,84 - 6,73 = +1,13$ bzw. $9,52 - 1,79 - 6,73 = 1,00$, wodurch sich eine Stabilisierung von 3,93 bzw. 3,8 Grössenordnungen ergibt.

Die Partikeln *M(LH)₂* überraschen zunächst durch ihre Absorptionsmaxima bei 672 bzw. 666 nm, welche mit vier in einer Ebene koordinierten N-Atomen (XI) nicht vereinbar sind. Die Struktur könnte vielmehr XII entsprechen, wobei über die Stärke der Bindungen in der *z*-Richtung nichts gesagt werden kann.



ML und *ML(OH)* sind nicht problematisch (XIIIa, XIIIb). Potentiometrisch kann zwischen *ML* und *MLH(OH)* nicht unterschieden werden. Die bei 610–620 nm liegenden Absorptionsmaxima von *ML* und die nur geringfügige Verschiebung der

Bande um 10–30 nm bei der Abspaltung des vierten Protons (vgl. Tab. 3) zeigen jedoch eindeutig, dass stets die völlige Deprotonierung des Liganden der partiellen Hydrolyse des Komplexes vorangeht, im Gegensatz zu Resultaten mit dem zwei Amidgruppen besitzenden Liganden N-(2-dimethylaminoäthyl)-oxamid [5].

ML_2H entsteht bei Ersatz der Wassermolekel in XIIIa durch die Aminogruppe von überschüssigem Liganden LH. Mit IV und V verschiebt sich das Absorptionsmaximum gegenüber ML um 48 bzw. 21 nm nach kürzeren Wellenlängen (s. Tab. 3). Die Dissoziationskonstanten $pK_7 = 2,57$ bzw. 2,19 entsprechen etwa denjenigen für die NH_3 -Anlagerung an $Cu(NH_3)_3H_2O^{2+}$ [14]: $pK = 2,73$ (nach Korrektur um den statistischen Faktor vier). Der zweite Ligand dürfte also als einzähniger Komplexbildner fungieren (XIIIc).

Ganz anders liegen die Verhältnisse mit VI, VIa und VII. Hier sind die λ_{max} gegenüber ML um 10–30 nm nach *längeren* Wellen verschoben, was bei der Anlagerung zusätzlicher Stickstoffliganden in axialer Richtung beobachtet wird (XIV) [15]. Dementsprechend weist auch die erheblich grössere Komplexstabilität mit diesen Liganden (vgl. pK_7) auf Chelatbildung hin.

ML_2 wird nur mit DIEN beobachtet. Die verglichen mit ML_2H nochmals um 12 nm längerwellige Absorption zeigt, dass Cu^{2+} jetzt von 6 N-Atomen umgeben ist (XV).

Zusammenfassend dürfen wir sagen, dass der Carbonylsauerstoff in schwach saurer Lösung eine wichtige Rolle bei der Komplexbildung mit substituierten Amidien spielt. Gegenüber einer hypothetischen offenkettigen Form bewirkt seine Teilnahme in einem Fünfring-Chelat eine Stabilisierung um etwa vier Grössenordnungen. Andererseits ist der Stickstoff der neutralen Amidgruppe auch unter sehr günstigen sterischen Bedingungen nicht in der Lage, sich am Cu^{2+} zu koordinieren, was in Übereinstimmung steht mit dem Postulat, dass die Mesomerie der Amidgruppe durch Komplexbildung nicht aufgehoben werden darf [5] [16]. Ferner zeigt die Untersuchung, dass geeignete dreizählige Komplexbildner eine grosse Tendenz besitzen, 1:2- Cu^{2+} -Komplexe mit mehr als vier gebundenen Ligandatomen zu bilden.

Den Herren Prof. E. Heilbronner (Institut für physikalische Chemie der Universität Basel) und S. Fallab danken wir für die zur Verfügung gestellte Rechenzeit an einer PDP 9, bzw. für eine Probe analysenreines DIEN-trihydrochlorid. Für die genaue Durchführung der Messungen und Mithilfe bei der Datenauswertung sind wir Frl. E. Steffen zu Dank verpflichtet.

Die vorliegende Arbeit ist Teil des vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützten Projektes Nr. 2.246.69.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Freeman in «Biochemistry of Copper», J. Peisach, P. Aisen & W. Blumberg eds., Academic Press, New York 1966, S.77.
- [2] C. Murphy & A. Martell, J. biol. Chemistry 226, 37 (1957).
- [3] M. Kim & A. Martell, Biochemistry 3, 1169 (1964).
- [4] H. Dobbie & W. Kermack, Biochem. J. 59, 257 (1955); G. Bryce, J. Pinkerton, L. Steinrauf & F. Gurd, J. biol. Chemistry 240, 3829 (1965); A. Zuberbühler & Th. Kaden, Helv. 51, 1805 (1968).
- [5] Th. Kaden & A. Zuberbühler, Helv. 51, 1797 (1968).
- [6] D. Gould in [1], S. 35.
- [7] R. Griesser, Diss. Univ. Basel 1967.

- [8] *R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin & H. Kägi*, *Helv.* **38**, 83 (1955).
 [9] *Th. Kaden & A. Zuberbühler*, *Talanta* **18**, 61 (1971).
 [10] *J. Prue & G. Schwarzenbach*, *Helv.* **33**, 985 (1950).
 [11] *M. Calvin & K. Wilson*, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 2003 (1945); *F. Rosotti* in «Modern Coordination Chemistry», *J. Lewis & R. Wilkins* eds., Interscience Publishers, New York 1960, S. 1.
 [12] *R. Bruehlmann & F. Verhoeck*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1401 (1948).
 [13] *D. Goldberg & W. Fernelius*, *J. physic. Chemistry* **63**, 1246 (1959).
 [14] *J. Bjerrum*, «Metal Ammine Formation in Aqueous Solution», Thesis 1941, P. Haase & Son, Copenhagen 1957, S. 127.
 [15] *J. Bjerrum, J. Ballhausen & C. Jørgensen*, *Acta chem. scand.* **8**, 1275 (1954).
 [16] *S. Datta & B. Rabin*, *Biochim. biophys. Acta* **19**, 572 (1956).

140. Synthèses du nuciféral-(E)-(RS)¹⁾

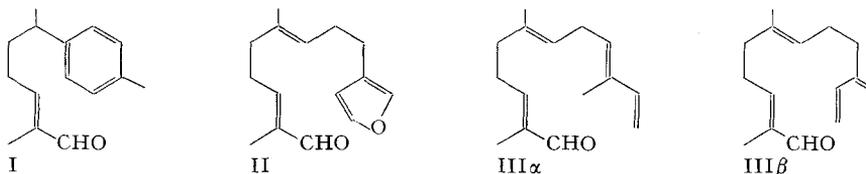
par **Gérard Gast** et **Yves-René Navés**²⁾

Institut de Chimie de l'Université, Bellevaux 51, 2000 Neuchâtel

(17 V 71)

Summary. The synthesis of (RS)-(E)-nuciféral has been realized by two ways, starting from 2-(*p*-tolyl)-propanal, by Wittig's reactions.

Le nuciféral-(E)-(S) (I) a été rencontré dans l'huile essentielle du bois de kaya du Japon (*Torreya nucifera* Sieb. et Zucc., Taxacée) [1], où se trouve également le nuciférol-(Z) dextrogyre. Ces substances trouvent une partie de leur intérêt dans leurs parentés avec le torreyal (II) et le néo-torreyol de la même huile essentielle et avec les deux sinensals (III) de celle d'orange douce (*Citrus sinensis* L.).



La synthèse du nuciféral-(E)-(RS) a été réalisée par *Vig, Vig & Raj* [2] et par *Büchi & Wuest* [3]. Les premiers ont condensé le *p*-tolyl-4-pentanal avec l' α -diéthylphosphonopropionate d'éthyle, l'ester obtenu a été réduit en alcool, et ce dernier, oxydé en aldéhyde. Le second groupe d'auteurs, partant également du *p*-tolyl-4-pentanal, l'a fait réagir avec la lithio-propylidène-*t*-butylimine. Le produit de condensation, traité par une solution aqueuse d'acide oxalique, a livré le nuciféral.

Dans une de nos synthèses, nous avons condensé le *p*-tolyl-2-propanal avec le bromure de (formyl-3-butène-2-yl)-triphényl-phosphonium, préparé à partir de l'acétal du γ -bromotiglalaldéhyde (préparation qui implique une désacétalisation). Nous avons ainsi obtenu un mélange des méthyl-2-*p*-tolyl-6-heptadiène-2,4-als-(RS) res-

1) Partie de la thèse de doctorat de *Gérard Gast*, Neuchâtel, mars 1971, qu'on consultera pour plus de détails.

2) A qui toute correspondance doit être adressée.