

- [7] *R. Feld & P. L. Cowe*, 'The Organic Chemistry of Titanium', Butterworths, London 1965, p. 21.
 [8] *A. Yamamoto & S. Kambara*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4344 (1957).
 [9] *I. F. Lutsenko & S. V. Ponomarev*, *Ž. Obšč. Chim.* **31** (6), 2025 (1961).
 [10] *D. C. Bradley* 'Progress in Inorg. Chem.' Interscience N.Y. (1960) Vol. II, 325.
 [11] *L. Ruzicka*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **50**, 1367 (1917).
 [12] *S. Andreades & H. D. Carlson*, 'Organic Syntheses', J. Wiley, New York 1973, coll. vol. V, 679.
 [13] *S. Castellano & A. A. Bothner-By*, *J. chem. Physics* **41**, 3863 (1964).
 [14] *K. S. Boustany, K. Bernauer & A. Jacot-Guillarmod*, *Helv.* **50**, 1080 (1967).
 [15] *M. Perry & Y. Maroni-Barnaud*, *Bull. Soc. chim. France* 1969, 2372.
 [16] *P. Duden & R. Freytag*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **36**, 953 (1903).

184. Etude de la réactivité de la fonction carbonyle avec le cétène en présence d'un alcoxyde de titane

2e communication¹⁾

A propos de l'interprétation de quelques spectres RMN de β -hydroxyesters formés

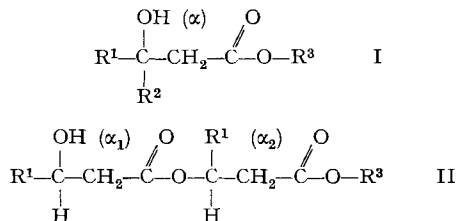
par **Laurent Vuitel, Raffaele Tabacchi et André Jacot-Guillarmod**

Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel

(25. I. 73)

Summary. The NMR. spectra of a serie of β -hydroxyesters have been studied. It has been found that the methylene protons are magnetically nonequivalent only when the substituents on the center of asymmetry of I or II are very different. The magnetically non-equivalence of the isopropylmethylprotons arise when the β -hydroxyesters contain an aromatic or aromatic conjugated group directly bonded to the asymmetric carbon. The interpretation of this finding is proposed.

Dans un récent mémoire [1], nous avons décrit une nouvelle méthode de synthèse de β -hydroxyesters consistant à faire réagir du cétène avec un composé carbonylé en présence d'un alcoxyde de titane. Rappelons qu'avec les aldéhydes, en plus de l'ester I ($R^2 = H$), il y a formation du diester II.



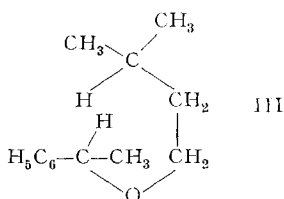
Le présent travail a pour objet de préciser certaines données concernant l'interprétation de spectres RMN. des produits I et II, spectres dans certains cas caractérisés par la non-équivalence magnétique des protons des groupes méthylène α , α_1 , α_2 ou des protons méthyle pour $R^3 =$ isopropyle.

¹⁾ 1ère communication, voir [1].

La non-équivalence magnétique des protons d'un groupe méthylène ou isopropyle voisinant un carbone asymétrique est un phénomène bien connu en résonance magnétique nucléaire, comme en témoignent les nombreux exemples de systèmes du type $\text{CH}_2\text{X}-\text{CHYZ}$; CH_2UCXYZ et $\text{CH}_2\text{U}-\text{CX}_2\text{Y}$ donnés par la littérature [2].

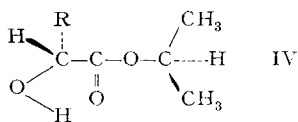
Plusieurs auteurs, dont *Snyder* [3], *van der Vlies* [4] et récemment *Kieboon & Sinnema* [5] ont étudié la non-équivalence des groupes méthyle de l'isopropyle directement lié à un carbone asymétrique $(\text{CH}_3)\text{CH}-\text{CXYZ}$.

Whitesides et al. [6] ont montré que le phénomène de non-équivalence ne décroît pas d'une manière monotone lorsqu'on éloigne le groupe isopropyle du centre d'asymétrie (*). Au contraire, si ce dernier et les groupes méthyle sont séparés par cinq liaisons σ , l'effet est maximum. Ces auteurs remarquent que, dans une structure du type III, en analogie avec la règle de la position six de *Newman* [7], le groupe phényle lié au centre d'asymétrie pourrait blinder différemment les deux groupes méthyle de l'isopropyle.



Selon ces auteurs, la contribution d'une éventuelle liaison hydrogène qui, à priori, pourrait être une cause secondaire de la non-équivalence des deux groupes méthyle, serait insignifiante dans une telle structure.

Bowman et al. [8] qui ont étudié les spectres RMN. d'une série d'esters isopropylés d' α -hydroxyacides du type IV, observent un phénomène analogue uniquement si la molécule, en plus du centre d'asymétrie, contient un noyau benzénique ($\text{R} = \text{phényle}$) ou si le groupe hydroxyle est acylé. Selon ces auteurs, la conformation particulière imposée par le groupe carbonyle à des molécules de structure IV est responsable de la non équivalence magnétique des groupes méthyle de l'isopropyle.



L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire des β -hydroxyesters du type I décrits dans le tableau 1 a montré que les deux protons du méthylène α ne sont pas magnétiquement équivalents. En revanche, pour les composés du tableau 2, on observe que ces mêmes protons sont isochrones et magnétiquement équivalents.

D'après les résultats des tableaux 1 et 2, on constate que la non-équivalence magnétique est observable uniquement, dans nos conditions expérimentales, si les deux substituants R^1 et R^2 du carbone asymétrique sont des restes très différents.

Dans le cas du diester du type II, nous avons toujours observé, indépendamment de la nature de R^1 et de R^2 ($= \text{H}$), la non-équivalence magnétique des protons du groupe méthylène α_1 . En revanche, les protons du groupe méthylène α_2 semblent être toujours équivalents (tableau 3).

Tableau 1. Déplacement chimique des protons méthylène α magnétiquement non équivalents^{a)} de β -hydroxyester du type I

Composé	R ¹	R ²	R ³	δ_{H_A}	δ_{H_B}	$\delta_{H_A} - \delta_{H_B}$	autres paramètres ^{b)}
1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,76	2,95	0,19	
2	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,76	2,95	0,19	
3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	2,38	2,42	0,04	
4	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	<i>m</i> -C ₃ H ₇	2,53	2,66	0,13	
5	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,45	2,53	0,08	
6	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	2,53	2,63	0,10	
7	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	2,48	2,61	0,13	
8	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,51	2,65	0,14	
9	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	CHCH ₃ C ₂ H ₅	2,50	2,63	0,13	
10	CH ₃	COCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,51	2,85	0,34	
11	CH ₃	COCH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,61	2,98	0,37	
12	C ₂ H ₅	COCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,63	2,90	0,27	
13	CH ₃	CO ₂ H ₆	CH(CH ₃) ₂	2,56	2,98	0,42	
14	CH ₃	C ₂ H ₅ CO	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,61	3,03	0,42	
15	C ₂ H ₅	CH ₃ CO	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,66	2,95	0,29	
16	CH ₃	C ₂ H ₅ COO	C ₂ H ₅	2,66	2,96	0,30	
17	CH ₃	C ₂ H ₅ COO	CH(CH ₃) ₃	2,63	2,91	0,28	
18	CH ₃	C ₂ H ₅ COO	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,66	2,95	0,29	
19	CH ₃	CH(CH ₃) ₂ COO	CH(CH ₃) ₂	2,63	2,93	0,30	
20	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,36	2,43	0,07	$\delta H = 3,36$ $J_{AB} = -16$ $J_{AX} = 7,0$ $J_{BX} = 0,05$
21	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2,36	2,43	0,07	$\delta H = 4,08$ $J_{AB} = -16$ $J_{AX} = 7,0$ $J_{BX} = 0,05$
22	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2,38	2,44	0,06	$\delta H = 4,11$ $J_{AB} = -16$ $J_{AX} = 7,0$ $J_{BX} = 0,05$
23	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	2,33	2,42	0,09	$\delta H = 3,99$ $J_{AB} = -15$ $J_{AX} = 6,8$ $J_{BX} = 0,05$
24	H	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,60	2,67	0,07	$\delta H = 5,06$ $J_{AB} = -15$ $J_{AX} = 7,0$ $J_{BX} = 0,05$

a) Pour les composés 1 à 19, les deux protons montrent un système AB, tandis que pour les composés 20 à 24, nous avons observé un système ABX avec couplage virtuel.

b) Toutes les constantes de couplage J_{AB} sont de l'ordre de -15 à -16 Hz.

Nous n'avons pas effectué une étude systématique des spectres des β -hydroxyesters en variant la température, ou en utilisant d'autres solvants ou des concentrations différentes, sauf dans le cas du composé **1** qui, à 160° à l'état pur, montre encore une différence de déplacement chimique $\delta H_A - \delta H_B = 0,10$ ppm, tandis que, dans le diméthylsulfoxyde à 37° , les deux protons sont isochrones.

Tableau 2. Déplacement chimique de protons méthyléniques magnétiquement équivalents de β -hydroxyesters du type I

Composé	R ¹	R ²	R ³	δ CH ₂
25	CH ₃	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,43
26	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2,46
27	CH ₃	CH ₂ =CH	CH(CH ₃) ₂	2,55
28	CH ₃	CH ₂ =CH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2,59
29	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,38
30	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2,44
31	CH ₃	CH=CHC ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,61
32	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,50
33	CH ₃	CH=CH-R ¹	C ₂ H ₅	2,56
34	CH ₃	CH=CH-R ¹	CH(CH ₃) ₂	2,53
35	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,43
36	H	CH ₃ -CH=CH	CH(CH ₃) ₂	2,53
37	H	CH ₃ -CH=CH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2,50

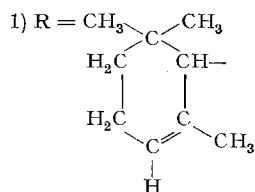


Tableau 3. Déplacement chimique des protons méthyléniques^{a)} d'esters du type II

Composé	R ¹	R ³	CH ₂ (α_1)		CH ₂ (α_2)
38	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,36	2,43	2,55
39	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	2,38	2,47	2,54
40	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	2,37	2,44	2,58
41	CH=CH-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,60	2,67	2,53

a) Pour le premier méthylène α_1 et le proton voisin R¹-C(H) nous observons un système *AMX* analogue à celui des composés 20 à 24.
Le deuxième méthylène α_2 et le proton voisin -O-C(H) montrent un système *A₂X*.

La concentration joue aussi un rôle important et permet de transformer les deux protons magnétiquement équivalents en non équivalents et vice-versa. Nous l'avons observé pour le composé **24** qui, en solution très diluée dans le chloroforme, donne un spectre *AX*, tandis qu'en solution concentrée, le spectre est du type *ABX* ($\delta_A - \delta_B = 0,07$ ppm, $J_{AX} = 7$ Hz; $J_{AB} = -15$ Hz; $J_{BX} = 0,05$ Hz).

Un abaissement de la température devrait permettre de constater la non équivalence magnétique des groupes méthylène pour tous les composés du tableau 2.

Des essais de refroidissement jusqu'à -50° n'ont cependant pas provoqué l'apparition d'un spectre du type *AB* ou *ABX*.

La non-équivalence des groupes méthyle de l'isopropyle mérite plus d'attention. Rappelons à ce propos que *Whitesides et al.* [6] ont décrit uniquement des composés possédant un groupement aromatique directement lié au carbone asymétrique, alors que nous avons étudié l'influence d'un nombre considérable d'autres substituants saturés et non saturés.

Notre étude révèle que le phénomène est strictement lié à la présence sur le carbone asymétrique d'un noyau benzénique ou d'un groupe styryle (voir tableau 4). En particulier, remarquons que la présence de groupes benzyle ou phénéthyle, au lieu de styryle, ne donne pas lieu à la non équivalence. L'interaction qui est à l'origine de la non-équivalence a donc lieu entre le groupe isopropyle et le noyau benzénique ou le groupe styryle.

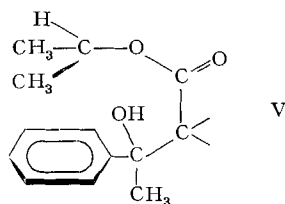
Tableau 4. Déplacement chimique des protons du groupe méthyle de l'isopropyle^{a)} de β -hydroxyester du type I

Composé	R ¹	R ²	R ³	CH ₃		Solvant	Temp.
1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	1,17	1,07	pur	37°
				1,15	1,03	CDCl ₃	37°
				1,13	1,07	pur	160°
				1,02	1,00	DMSOd ₆	37°
31	CH ₃	CH=CH-C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	1,16	1,20	CDCl ₃	37°

a) Nous observons un système A_3M_3X .

Nous pensons qu'il s'agit probablement d'un phénomène analogue à celui de la formation de complexes de collision qui sont à l'origine des modifications du déplacement chimique dans les solvants aromatiques, le benzène en particulier. Dans notre cas, l'interaction entre groupe isopropyle et système aromatique conduirait à une sorte de complexe de collision intramoléculaire.

La structure V qui représente le mieux ce phénomène serait analogue à celle proposée par *Whitesides et al.* [6] du fait que le centre d'asymétrie et les groupes méthyle de l'isopropyle sont séparés par cinq liaisons.



Notons enfin que dans cette conformation, une contribution de la liaison hydrogène carbonyle-hydroxyle intramoléculaire semble peu vraisemblable.

Les résultats du tableau 4 montrent encore que, d'une manière analogue à ce qui a été observé avec le groupe méthylène, les groupes méthyle de l'isopropyle sont aussi influencés par la nature du solvant et la température.

En particulier, la polarité du diméthylsulfoxyde tend à détruire le complexe de collision intramoléculaire au profit d'une association intermoléculaire dans laquelle les groupes méthyle sont magnétiquement équivalents.

Les auteurs remercient le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* de l'aide financière qu'il a bien voulu accorder à ce travail.

Partie expérimentale

1. Les β hydroxyesters **1–41** ont été préparés d'après [1].

2. Tous les spectres ont été enregistrés par un spectromètre *Varian A 60 A*, à 37° et en solution dans CDCl_3 (concentration voisine de 0,2M) sauf dans les cas indiqués précédemment.

Les spectres de système *ABX* avec couplage virtuel ont été calculés d'après le programme *LAOCOON III* [9] sur ordinateur *IBM 1130*.

Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) et les constantes de couplage en Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *L. Vuítel & A. Jacot-Guillarmod*, *Helv.* **57**, 1703 (1974).
- [2] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, 'Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry', 2nd ed. Pergamon Press 1969.
- [3] *E. I. Snyder*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2624 (1963).
- [4] *C. van der Vlies*, *Rev. Trav. chim. Pays-Bas* **84**, 1289 (1965).
- [5] *A. P. G. Kieboon & A. Sinnema*, *Tetrahedron* **28**, 2527 (1972).
- [6] *G. M. Whitesides, D. Holtz & J. D. Roberts*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2628 (1964).
- [7] *M. S. Newman*, 'Steric Effects in Organic Chemistry' chap. IV, Wiley & Sons, London 2nd ed. (1963).
- [8] *N. S. Bowman, D. E. Rice & B. R. Switzer*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4477 (1965).
- [9] *S. Castellano & A. A. Bothner-By*, *J. chem. Physics* **41**, 3863 (1964).

185. Limitations of Affinity Chromatography: Solvolytic Detachment of Ligands from Polymeric Supports

by Godefridus Ignatius Tesser¹⁾, Hans-Ulrich Fisch²⁾
and Robert Schwyzer

Institut für Molekularbiologie und Biophysik der Eidgenössischen Technischen Hochschule
CH-8049 Zürich

This paper is dedicated to Professor *Leonidas Zervas*, in respect and gratitude,
on the occasion of his recent 70th birthday.

(28. V. 74)

Summary. Ligands of the R-NH_2 type which are covalently bound to agarose, cellulose, or cross-linked dextrans by the conventional cyanogen bromide method are slowly detached from their supports by solvolytic processes occurring above pH 5 in aqueous surroundings. At pH values

¹⁾ Present address: Dept. of Organic Chemistry, Catholic University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

²⁾ Present address: Oberarzt, Psychiatrische Klinik Schlössli, CH-8618 Oetwil am See