

CH_2N_2 und Acetylierung zu 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV). Aus dem Reaktionsgemisch, das durch Umsatz des Bromketones IX mit NaOH bei 20° resultierte, konnten nach Methylierung und Acetylierung 3 β , 11 β -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X), 3 β , 11 α -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XI) und 3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII) erhalten werden. Der letztgenannte Stoff XII wurde bei Versuchen erhalten, bei denen die Acetylierung unter relativ milden Bedingungen ausgeführt wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

204. Sur la synthèse des isosérines N-disubstituées à partir des esters α -acétoxy-acryliques

par Jacques Monnin.

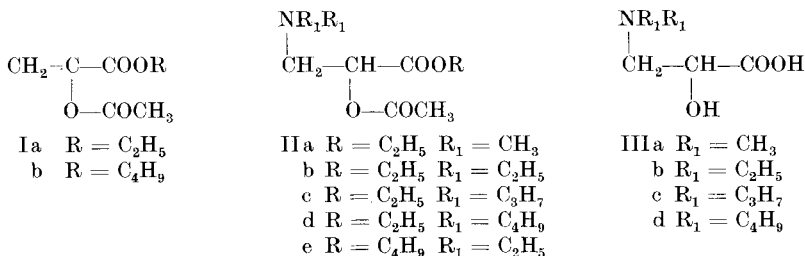
(23 VIII 56)

Les isosérines N-substituées n'ont été jusqu'à présent que peu décrites dans la littérature. Seuls *Mannich & Bauroth*¹⁾ font mention des isosérines N-méthylées et N-diméthylées, et encore seulement sous forme de leurs chlorhydrates. La méthode utilisée par ces auteurs consiste à faire agir une solution de formaldéhyde sur le sel de diméthylammonium de l'acide tartronique. L'acide diméthylamino-méthyltartronique ainsi obtenu est ensuite hydrolysé. On obtient la diméthylisosérine que l'on isole sous forme de son chlorhydrate.

Dans le cycle de nos recherches sur la réactivité des énol-acétates des esters pyruviques, nous avons été amenés à mettre au point une nouvelle méthode de synthèse des isosérines N-disubstituées. Comme produit de départ nous utilisons l'ester de l'acide pyruvique. La méthode choisie consiste à stabiliser la forme énolique de l'ester α -cétonique par acétylation (I), d'ajouter une amine secondaire aliphatique²⁾ sur la double liaison de l'énol-acétate ainsi obtenu (II), puis d'hydrolyser le produit d'addition. La coupure au niveau du groupement acétoxy se faisant en même temps que l'hydrolyse de l'ester, on aboutit directement à l'acide α -hydroxy- β -aminé (III). Nous avons ainsi préparé la série des dérivés suivants:

¹⁾ *Mannich & Bauroth*, Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 3507 (1922).

²⁾ Les amines primaires aliphatiques, dans les mêmes conditions expérimentales, ne permettent pas la synthèse des isosérines N-monosubstituées.



La méthode employée se résume donc dans les trois opérations suivantes:

1. *Acétylation*. La littérature mentionne les énoï-acétates du pyruvate d'éthyle³⁾, sans donner toutefois de méthode détaillée permettant leur synthèse, ou alors expose des méthodes donnant des rendements peu satisfaisants⁴⁾.

Après plusieurs essais d'orientation, nous avons adopté la méthode consistant à acétyler l'ester pyruvique avec de l'anhydride acétique en présence d'acide p-toluène-sulfonique.

2. *Amination*. L'addition des amines secondaires aliphatiques se fait très facilement sur l'énoï-acétate des esters pyruviques, c'est-à-dire sur les esters acryliques α -acétoxylés, comme c'est d'ailleurs le cas pour les esters acryliques eux-mêmes⁵⁾. La présence du groupement acétoxy ne diminue pas la réactivité de la double liaison⁶⁾. Il importe cependant d'opérer à basse température ($< 0^\circ$) pour éviter la coupure au niveau du groupement acétoxy, coupure qui engendre la formation d'acétamide N-substituée et de produits de condensation des esters pyruviques. Dans ces conditions, on arrive à un rendement de 70–80% en produit d'addition.

3. *Hydrolyse*. L'hydrolyse des produits d'addition se fait par ébullition avec de l'eau. Cette dernière est ensuite chassée par entraînement azéotropique au benzène.

Les esters β -dialcoylaminés aussi bien que les acides α -hydroxy- β -aminés peuvent être titrés très exactement par l'acide perchlorique en milieu acide acétique anhydre (indicateur: violet de méthyle 2B, virage au vert)⁷⁾.

D'autre part les isosérines obtenues donnent toutes une réaction positive du biuret. L'étude spectrophotométrique des complexes cuivriques obtenus avec les sels de cuivre en milieu alcalin a été

³⁾ U. S. Patent 2521913, 2499392, 2499393.

⁴⁾ H. J. Hagemeyer, jr. & D. C. Hull, Ind. eng. Chemistry **41**, 2921 (1949).

⁵⁾ B. Flürscheim, J. prakt. Chem. [2] **68**, 348 (1903); C. A. Weisel, R. B. Taylor, H. S. Mosher & F. C. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1071 (1945).

⁶⁾ Dans les mêmes conditions expérimentales, l'acrylate d'éthyle α -éthoxylé reste inerte. Il en est de même si on le chauffe en tube scellé (30 h, 160°) avec un excès d'amine secondaire aliphatique.

⁷⁾ J. S. Fritz, Anal. Chemistry **22**, 1028 (1950).

effectuée selon la méthode de *N. I. Gavrilov*⁸). Les max. d'absorption se situent aux environs de 660 m μ ⁹).

Nous remercions M. le Professeur *A. Perret* de ses conseils et de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Partie expérimentale.

Les F. ont été déterminés sur bloc *Kofler* et sont corrigés. Les analyses (semi-micro méthode) ont été effectuées par nos soins.

α -Acétoxy-acrylate d'éthyle (Ia). 116 g (1 mole) de pyruvate d'éthyle, 204 g (2 moles) d'anhydride acétique et 1 g (0,006 mole) d'acide p-toluène-sulfonique sont chauffés 20 h à reflux. L'acide acétique formé et l'anhydride acétique en excès sont ensuite séparés à l'aide d'une colonne *Widmer* sous 30–50 mm Hg. Finalement on distille la fraction lourde sous 10 mm Hg. On obtient 95 g d'énol-acétate (rendement 60%). Eb. 78–79°/10 mm, $D_4^{20} = 1,081$, $n_D^{20} = 1,4271$. Litt.⁴): Eb. 99–100°/135 mm.

α -Acétoxy-acrylate de butyle (Ib). Comme ci-dessus. Eb. 95–96°/10 mm, $D_4^{19} = 1,015$, $n_D^{19} = 1,4240$.

β -Dialcoylamino- α -acétoxy-propionate d'alcoyle (II). 1 mole d'énol-acétate et 2–3 moles d'alcool absolu¹⁰ de même nature que l'alcoyle sont mélangés, puis refroidis en-dessous de 0° et agités. La température étant maintenue en-dessous de 0°, on verse lentement 1,5–2 moles d'amine. On laisse reposer la solution deux jours à 0°. On chasse ensuite l'alcool et l'amine en excès, puis distille sous vide le résidu dans une colonne *Vigreux*. Rendement: 70–80%.

β -Diéthylamino- α -acétoxy-propionate d'éthyle (IIb). Eb. 105–106°/2 mm, $D_4^{18} = 1,001$, $n_D^{18} = 1,4342$.

$C_{11}H_{21}O_4N$	Calculé C 57,14	H 9,09	N 6,06	P.M. 231
	Trouvé „ 56,91	„ 9,11	„ 6,04	„ 230 (HClO ₄)

β -Diméthylamino- α -acétoxy-propionate d'éthyle (IIa). Eb. 80–81°/1,5 mm, $D_4^{18} = 1,029$, $n_D^{18} = 1,4325$.

$C_9H_{17}O_4N$	Calculé N 6,90	P.M. 203	Trouvé N 6,85	P.M. 201 (HClO ₄)
-----------------	----------------	----------	---------------	-------------------------------

β -Dipropylamino- α -acétoxy-propionate d'éthyle (IIc). Eb. 125–126°/2 mm, $D_4^{18} = 0,976$, $n_D^{18} = 1,4369$.

$C_{13}H_{25}O_4N$	Calculé N 5,40	P.M. 259	Trouvé N 5,34	P.M. 260 (HClO ₄)
--------------------	----------------	----------	---------------	-------------------------------

β -Dibutylamino- α -acétoxy-propionate d'éthyle (IId). Eb. 108–109°/0,3 mm, $D_4^{18} = 0,960$, $n_D^{18} = 1,4397$.

$C_{15}H_{29}O_4N$	Calculé N 4,88	P.M. 287	Trouvé N 4,72	P.M. 290 (HClO ₄)
--------------------	----------------	----------	---------------	-------------------------------

β -Diéthylamino- α -acétoxy-propionate de butyle (IIe). Eb. 115–116°/1,5 mm, $D_4^{18} = 0,979$, $n_D^{18} = 1,4378$.

$C_{13}H_{25}O_4N$	Calculé N 5,40	P.M. 259	Trouvé N 5,28	P.M. 256 (HClO ₄)
--------------------	----------------	----------	---------------	-------------------------------

N,N-Diméthyl-isosérine (IIIa). On chauffe à reflux 21 g de β -diméthylamino- α -acétoxy-propionate d'éthyle avec 50 g d'eau pendant 5 h¹¹). On ajoute ensuite 100 cm³ de benzène à la solution, puis entraîne l'eau à l'aide d'un dispositif d'extraction continue de l'eau formée, par distillation de l'azéotrope eau-benzène. Finalement on chasse le benzène sous pression réduite. Il reste dans le ballon un liquide très visqueux brun-rouge, qui,

⁸) *N. I. Gavrilov*, Ž. obšč. Chim. **18**, 1843 (1948).

⁹) Dans le cas des acides α -amines étudiés par *Gavrilov*, les max. varient entre 610 et 630 m μ .

¹⁰) On peut également utiliser de l'éther anhydre; il semble cependant que les rendements sont plus faibles.

¹¹) Les homologues supérieurs demandent une plus longue durée d'hydrolyse.

après séjour au frigo, se prend en masse. Le solide est lavé à la ligroïne, puis séché. On obtient 10,5 g de diméthylisoserine sous forme d'un produit blanc pulvérulent et hygroscopique (rdt. 76%). Pour les analyses le solide est recristallisé dans du dioxanne anhydre ou du benzène absolu, puis séché sous vide (0,01 mm Hg) sur P₂O₅. F. 147—149° (benzène). Hygroscopique.

C ₅ H ₁₁ O ₃ N	Calculé C 45,11	H 8,27	N 10,53	P.M. 133
	Trouvé „ 44,97	„ 8,35	„ 10,29	„ 132 (HClO ₄)
Chlorhydrate C ₅ H ₁₂ O ₃ NCl	F. 144—146°; litt. ¹⁾ : F. 145—146°.			
<i>N,N</i> -Diéthyl-isoserine (IIIb).	F. 133—134° (benzène). Hygroscopique.			
C ₇ H ₁₅ O ₃ N	Calculé N 8,69	P.M. 161	Trouvé N 8,77	P.M. 158 (HClO ₄)
<i>N,N</i> -Dipropyl-isoserine (IIIc).	F. 128—129° (benzène).			
C ₉ H ₁₉ O ₃ N	Calculé N 7,41	P.M. 189	Trouvé N 7,44	P.M. 189 (HClO ₄)
<i>N,N</i> -Dibutyl-isoserine (IIId).	F. 110—111° (benzène).			
C ₁₁ H ₂₃ O ₃ N	Calculé N 6,45	P.M. 217	Trouvé N 6,31	P.M. 221 (HClO ₄)

RÉSUMÉ.

Les isosérines N-disubstituées ont été préparées selon une nouvelle méthode consistant à additionner une amine aliphatique secondaire sur l'énol-acétate du pyruvate d'éthyle, puis à hydrolyser le produit d'addition.

Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel.

205. Sur la composition chimique de la fumée du tabac.

I. Analyse de la fraction neutre

par J. Bonnet et S. Neukomm.

(3 VIII 56)

I. Introduction.

Un très grand nombre de publications médicales ou biologiques ont, au cours des 10 dernières années, établi de façon certaine l'existence de substances cancérigènes dans la fumée de tabac. Malgré diverses tentatives d'isolement de ces substances, aucun travail d'analyse chimique systématique n'a été entrepris sur ce sujet; jusqu'ici le but principal des recherches est resté la mise en évidence du benzo-3,4-pyrène¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. C'est pour tenter d'obtenir un plus grand nombre de données précises sur la totalité des composants cancéri-gènes de la fumée de tabac que nous avons entrepris cette étude.

¹⁾ R. H. Roffo, Bol. Inst. med. exptl. Cancer **15**, 349 (1938).

²⁾ B. I. Commins, R. L. Cooper & A. J. Lindsey, Brit. J. Cancer **8**, 296 (1954).

³⁾ R. L. Cooper, A. J. Lindsey & R. E. Waller, Chemistry and Ind. **1954**, 1418.

⁴⁾ G. Wright & E. Wynder, Cancer Res., **2**, 55 (1955).

⁵⁾ H. Lettré & A. Jahn, Naturwissenschaften **42**, 210 (1955).

⁶⁾ Masanori Kuratsune, J. Nat. Cancer Inst. **16**, 1485 (1956).