

## 236. Préparation et détermination de la configuration des acides dihydroxy-3,4-adipiques et des $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^{\alpha}$ -buténolides optiquement actifs

par Th. Posternak et J.-Ph. Susz.

(12 X 56)

Au cours de nos recherches sur la stéréochimie des cyclitols, nous avons eu besoin, comme substances de référence, d'acides dihydroxy-3,4-adipiques optiquement actifs et de configuration connue.

Il ne semble pas qu'on ait préparé auparavant des substances chimiquement pures et de configuration déterminée, ayant la constitution d'acides dihydroxy-3,4-adipiques libres.

Divers auteurs<sup>1)2)3)</sup> avaient obtenu des produits amorphes, insuffisamment caractérisés, et de configuration inconnue. Plus récemment, on a décrit un ester méthylique d'un acide dihydroxy-3,4-adipique (F. 76–77°), mais l'acide libre ne peut apparemment être obtenu à ses dépens par saponification, en raison peut-être de réactions d'élimination avec formation de doubles liaisons éthyléniques. Cet ester a été préparé par hydroxylation de l'ester  $\Delta^{\beta}$ -dihydro-muconique. *Linstead* et coll.<sup>4)</sup> effectuèrent cette opération par oxydation permanganique. *Legrand*<sup>5)</sup>, qui utilisait l'eau oxygénée en présence de  $\text{OsO}_4$ , obtint le même produit à côté d'une petite quantité d'un stéréoisomère de F. 98°.

La question de la configuration de l'ester F. 76–77° est étroitement liée à celle de la structure spatiale de l'acide  $\Delta^{\beta}$ -dihydro-muconique de départ. Faisons remarquer qu'on ne connaît qu'une seule forme de ce dernier (F. 195–197°). Sa configuration (*cis* ou *trans*) n'a pas été rigoureusement établie. *Linstead* et coll.<sup>6)</sup> considèrent qu'il s'agit probablement de la forme *trans* III, ce qui est étayé par les faits suivants<sup>4)5)</sup>:

Par traitement au moyen de l'acide chlorhydrique, l'ester dihydroxy-3,4-adipique de F. 76–77° se convertit en une  $\gamma,\gamma'$ -dilactone. La facilité de formation de cette dernière s'expliquerait par une disposition *cis*, peu tendue, des deux cycles lactoniques (I + V) qui ne serait compatible qu'avec la nature racémique de l'ester de F. 76–77°. Celui-ci étant préparé au moyen d'agents hydroxylants *cis* à partir

1) *S. Przybytek*, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 1091 (1884).

2) *K. Pankoke*, Liebigs Ann. Chem. **441**, 188 (1925).

3) *E. Müller & O. Roser*, J. prakt. Chem. **133**, 291 (1932).

4) *R. P. Linstead, L. N. Owen & R. F. Webb*, J. chem. Soc. **1953**, 1225.

5) *M. Legrand*, Bull. Soc. chim. France **1953**, 540.

6) *J. A. Elvidge, R. P. Linstead & J. F. Smith*, J. chem. Soc. **1953**, 709.

de l'ester  $\Delta^{\beta}$ -dihydro-muconique, il en résulterait pour ce dernier la configuration *trans* III<sup>7)</sup>.

Nous avons pu obtenir un acide dihydroxy-3,4-adipique libre en hydroxylant l'acide  $\Delta^{\beta}$ -dihydro-muconique par la méthode de *K. Hoffmann*<sup>8)</sup>: traitement par le chlorate de sodium en présence de  $\text{OsO}_4$ . Le produit a été caractérisé par son dihydrazide et par son diphénylhya-zyde. Il se convertit facilement en la  $\gamma, \gamma'$ -dilactone mentionnée plus haut. Par l'intermédiaire de sels d'alcaloïdes, il a été scindé en antipodes optiques. La variété dextrogyre s'obtient assez facilement à l'état optiquement pur sous forme de sel de strychnine:  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +20,0^{\circ} \pm 1,1^{\circ}$  (acide libre). Une préparation enrichie en forme lévo- gyre a été obtenue, d'autre part, par l'intermédiaire du sel de cincho- nine:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -18^{\circ} \pm 2,2^{\circ}$  (acide libre). La nature racémique de la substance est ainsi établie. Comme le réactif chlorate de sodium-této- xyde d'osmium est un agent d'hydroxylation *cis* stéréospécifique, il en résulte que l'acide  $\Delta^{\beta}$ -dihydro-muconique de départ possède effec- tivement la configuration *trans* III: celle-ci se trouve ainsi confirmée et définitivement établie par une méthode chimique directe.

La configuration des acides dihydroxy-3,4-adipiques optiquement actifs a été établie de la manière suivante. La  $\gamma, \gamma'$ -dilactone de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique a été soumise à une réaction que *Linstead* et coll.<sup>9)</sup> avaient déjà effectuée au moyen de la forme racémique. Par un traitement de courte durée par l'alcali, à température ordinaire, il se forme du  $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^{\alpha}$ -buténolide lévogyre. Par oxydation permanganique de la forme racémique de cette dernière substance (VI + X), *Linstead* et coll.<sup>9)</sup> avaient obtenu, avec un rendement de 7%, de l'acide DL-malique à côté d'acide oxalique. Nous avons pu effectuer une dégradation semblable, mais avec un rendement de 60–70%, par ozonation suivie d'un traitement par l'eau de brome. A partir de la variété lévogyre, on obtient ainsi de l'acide D(+)- malique (VIII). Il en résulte pour le (–)- $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^{\alpha}$ -buté- nolide la configuration VI et pour l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique la formule II<sup>10)</sup>. Les inverses optiques de ces substances sont repré- sentés bien entendu resp. par les formules X et IV.

7) Cf. la transformation classique de l'acide fumarique (*trans*) en acide DL-tartrique par oxydation permanganique (*A. Kekulé & R. Anschütz*, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, 2150 (1880); **14**, 714 (1881); *R. Anschütz*, Liebigs Ann. Chem. **226**, 193 (1884)).

8) *K. A. Hoffmann, O. Ehrhart & O. Schneider*, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 1667 (1913).

9) *J. A. Elvidge, R. P. Linstead, B. A. Orkin, P. Sims, H. Baer & D. Pattison*, J. chem. Soc. **1950**, 2228.

10) La substance dextrogyre I devrait être désignée d'après les principes de nomen- clature des sucres (cf. *W. W. Pigman & R. M. Goep*, Chemistry of Carbohydrates, p. 37, New York 1948) comme acide D(+)-dihydroxy-3,4-adipique. D'après *K. Freudenberg* et coll., Liebigs Ann. Chem. **575**, 145 (1952); **584**, 54 (1953), elle appartiendrait par contre à la série L.

Ajoutons que la forte rotation dextrogyre ( $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +143^{\circ}$ ) de la  $\gamma, \gamma'$ -dilactone (I) de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique est une confirmation, en vertu de la règle lactonique de *Hudson*<sup>11</sup>), des formules de configuration indiquées<sup>12</sup>).

La variété dextrogyre X du  $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^{\alpha}$ -buténolide présente un certain intérêt au point de vue biochimique. On a pu montrer en effet qu'elle constitue un produit intermédiaire de la dégradation microbiologique de certains dérivés aromatiques<sup>13</sup>)<sup>14</sup>). Le catéchol, qui se forme d'abord aux dépens de ces derniers, se convertit par ouverture du noyau en acide muconique *cis, cis*. Celui-ci est ensuite transformé par un ferment dit «lactonisant» en la substance X dont la configuration vient d'être établie. Les constantes indiquées par *Sistrom & Stanier*<sup>14</sup>) pour cette dernière sont en accord, au sens du pouvoir rotatoire près, avec celles que nous trouvons pour la forme lévogyre synthétique (tableau I). Il est probable que le (-)- $\beta$ -carboxy- $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^{\alpha}$ -buténolide formé d'une manière analogue sous l'action de microorganismes à partir de l'acide protocatéchique<sup>15</sup>) possède une configuration semblable. La stéréospécificité des «ferments lactonisants» se trouve ainsi précisée.

Nous décrivons encore quelques substances nouvelles obtenues au cours de ce travail.

Pour établir la configuration de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique, nous avons d'abord songé à dégrader d'après *Hofmann* le diamide de son éther diméthylque de manière à obtenir un diamino-1,4-diméthoxy-2,3-butane optiquement actif. Cette voie n'a pas été poursuivie en raison de la difficulté, déjà signalée par *Legrand*<sup>5</sup>), de préparation de l'ester diméthylque de l'acide diméthoxy-3,4-adipique. Par réduction, au moyen de l'aluminohydrure de lithium, du L-diméthoxy-2,3-succinodiamide (XII), nous avons cependant préparé, sous forme de son dichlorhydrate, un produit destiné à servir de substance de référence, le L(-)-diamino-1,4-diméthoxy-2,3-butane (XVI); il a été caractérisé par son dérivé dibenzoylé. Traité par le chlorure de thionyle, le diméthyl-tartramide XII nous a fourni, d'autre part, du L(+)-diméthoxy-2,3-succinonitrile XVII<sup>15a</sup>) à côté d'une substance déjà connue, le L(+)-diméthoxy-2,3-succinimide XVIII<sup>16</sup>).

Nous avons aussi cherché à synthétiser l'acide diméthoxy-3,4-adipique par une méthode analogue à celle employée par *Reichstein* et coll.<sup>17</sup>)<sup>18</sup>) pour la préparation de l'acide méthoxy-3-adipique. Le L-diméthoxy-2,3-succinate de méthyle (XI) a fourni par réduction à l'aluminohydrure de lithium, du L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XIII).

<sup>11</sup>) *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **32**, 338 (1910).

<sup>12</sup>) Cf. la rotation élevée de la dilactone mannosaccharique IX qui représente un dérivé  $\alpha, \alpha'$ -dihydroxylé de la substance I ( $[\alpha]_{\text{D}} = +202^{\circ}$ ).

<sup>13</sup>) *W. C. Evans, W. Smith, R. P. Linstead & J. A. Elvidge*, *Nature* **168**, 773 (1951).

<sup>14</sup>) *W. R. Sistrom & R. J. Stanier*, *J. biol. Chemistry* **210**, 821 (1954).

<sup>15</sup>) *S. R. Gross, R. D. Gafford & E. L. Tatum*, *J. biol. Chemistry* **219**, 781 (1956).

<sup>15a</sup>) Ajouté lors de la correction des épreuves: Nous avons préparé le dinitrile XVII avec un bien meilleur rendement en traitant le diamide XII par  $\text{POCl}_3$  en présence de pyridine d'après le procédé général de *R. Delaby* et coll., *C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **242**, 2644 (1956).

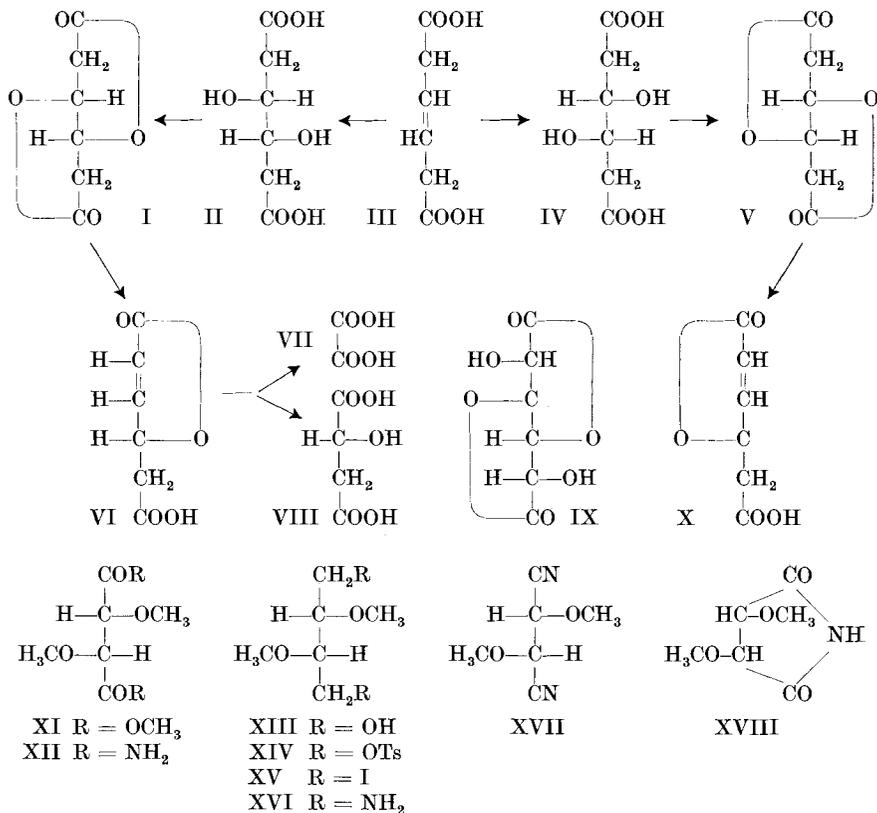
<sup>16</sup>) *C. R. Young*, *J. chem. Soc.* **105**, 1228 (1914).

<sup>17</sup>) *A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 2003 (1949).

<sup>18</sup>) *K. Brenneisen, C. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **39**, 1233 (1956).

Son dérivé ditosylé XIV cristallisé traité par l'iodure de sodium a donné le diiodure XV dont la forme racémique et la forme méso avaient déjà été préparées par une tout autre méthode<sup>19)</sup>. Nous avons essayé de convertir ce diiodure par l'action du cyanure de sodium en dinitrile; la substance s'est montrée très peu réactive<sup>20)</sup> et nous n'avons obtenu, même dans des conditions très énergiques, qu'un mélange difficilement séparable consistant essentiellement, d'après les teneurs en iode et en azote, en iodonitrile accompagné d'une petite quantité du dinitrile cherché. Les essais d'isolement de ce dernier n'ont pas été poursuivis. D'autres auteurs<sup>17)</sup><sup>18)</sup><sup>21)</sup> ont également constaté la faible réactivité, à l'égard des cyanures, d'halogénures organiques  $\beta$ -alcoylés.

La plupart des micro-analyses ont été effectuées par M. le Dr K. Eder, Ecole de Chimie, Genève.



### Partie expérimentale<sup>22)</sup>.

Acide DL-dihydroxy-3,4-adipique (II + IV). On mélange 15 g d'acide  $\Delta\beta$ -dihydro-muconique (III) (F. 195—197°), 15,6 g de chlorate de sodium, 114 cm<sup>3</sup> NaOH 1-n. et 45 cm<sup>3</sup> d'eau. Après introduction de 49 mg de tétroxyde d'osmium, on laisse séjourner

<sup>19)</sup> J. R. Johnson, W. Jobling & C. Bodaure, J. Amer. chem. Soc. **63**, 131 (1941).

<sup>20)</sup> J. R. Johnson et coll.<sup>19)</sup> avaient constaté un manque analogue de réactivité de la forme méso du diéthoxy-2,3-di-iodo-1,4-butane.

<sup>21)</sup> Cf. D. T. Mowry, Chem. Rev. **42**, 189 (1948).

<sup>22)</sup> Sauf indication contraire, les F. corr. ont été déterminés au microscope à platine chauffante Kofler. Les F. non corr. ont été observés en tube capillaire.

17 h à 40° (thermostat) à l'abri de la lumière. Après refroidissement, on ajoute 95 cm<sup>3</sup> NaOH 1-n. et laisse encore 4 h à température ordinaire. Les solutions provenant de deux opérations sont réunies, neutralisées par HCl 1-n. et additionnées de 72 g d'acétate de baryum. Après filtration sur charbon, on refroidit à 6° et ajoute peu à peu (agitation mécanique) 1,2 l d'alcool absolu. Le sel de baryum précipité est essoré et lavé successivement à l'alcool à 85%, à l'alcool absolu et à l'éther (71 g). Ce sel de baryum brut est utilisé tel quel pour la résolution en antipodes optiques.

Pour obtenir l'acide libre, on traite 14,5 g de sel de baryum suspendus dans un peu d'eau par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique 1-n. (100—110 cm<sup>3</sup>). Après filtration sur charbon, le liquide est concentré rapidement par distillation dans le vide (bain à 35°); pour finir, on évapore à sec dans le vide sulfurique. Le résidu cristallisé est lavé à 3 reprises par 4 cm<sup>3</sup> d'acétone. Obtenu 4,7 g; F. 127—128° (déc.).

Le produit se laisse recristalliser par refroidissement de sa solution dans 15 parties de dioxanne chaud ou encore par addition d'éther de pétrole à sa solution dans 30—35 parties de dioxanne. Vu la facilité de lactonisation de l'acide, il est indiqué de réduire au minimum la durée de chauffe. Après 5 recristallisations, F. 137° (déc.).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>    Calculé C 40,45    H 5,66%    Trouvé C 40,70    H 5,57%

Par évaporation au bain-marie en présence d'acide chlorhydrique l'acide II + IV se transforme en sa  $\gamma,\gamma'$ -dilactone. Après recristallisation dans l'ester acétique, F. 129—131°; indiqué<sup>4</sup>) F. 127—128°.

*Résolution en antipodes optiques.* Des essais ont été effectués au moyen de sels de divers alcooïdes (strychnine, cinchonine, cinchonidine, quinine, brucine). Les résultats les plus favorables ont été obtenus au moyen des sels de strychnine.

43 g de DL-dihydroxy-3,4-adipate de baryum brut finement pulvérisé sont suspendus dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute une solution chaude de 110 g de sulfate neutre de strychnine dans 1 l d'eau et agite 10 h à la machine. On dilue à 2 l, chauffe à 70° et essore à chaud, sur charbon, le sulfate de baryum qu'on lave avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau chaude.

Après repos d'une nuit à 16°, il s'est séparé 31,6 g de sel cristallin qu'on recristallise à 3 reprises dans 17—20 parties d'eau. L'enrichissement en antipodes optiques est déterminé chaque fois sur une partie aliquote du produit qu'on transforme par l'intermédiaire du sel de baryum, de la manière indiquée plus loin, en acide libre dont on mesure le pouvoir rotatoire. Obtenu finalement 15,4 g de (+)-dihydroxy-3,4-adipate neutre de strychnine dont la rotation (acide libre) n'est plus modifiée par recristallisations ultérieures du sel d'alcooïde.

C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>    Calculé N 6,62%    Trouvé N 6,59%

Le sel de strychnine suspendu dans l'eau tiède est additionné, avec agitation, d'une solution concentrée chaude d'hydroxyde de baryum jusqu'à début d'alcalinité à la phénolphaléine. La strychnine est éliminée par plusieurs extractions au chloroforme. Le sel de baryum est précipité de la solution aqueuse par addition d'alcool. Après reprécipitation, il est desséché dans le vide sulfurique.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Ba, 0,5 H<sub>2</sub>O    Calculé Ba 42,59%    Trouvé Ba 42,48%

Le pouvoir rotatoire est mesuré avec une solution fraîchement préparée d'acide libre obtenue par décomposition du sel de baryum au moyen de la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique. Nous indiquons les chiffres fournis par deux échantillons différents.

$$\alpha_D^{20} = +0,290 \pm 0,020; \quad c = 1,51 \text{ (eau); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{20} = +19,30 \pm 1,30$$

$$\alpha_D^{19} = +0,350 \pm 0,020; \quad c = 1,75 \text{ (eau); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{19} = +20,00 \pm 1,10$$

Par évaporation à sec à basse température de la solution de l'acide libre, on obtient un résidu cristallisé consistant toujours en un mélange de  $\gamma,\gamma'$ -dilactone et d'acide libre. Ce dernier n'a pu être obtenu à l'état pur en raison de sa tendance à la lactonisation et de sa solubilité qui est notablement plus élevée que celle du racémique.

Les eaux-mères du sel de strychnine de l'acide dextrogyre sont traitées par un léger excès d'hydroxyde de baryum. Après extraction de la strychnine au chloroforme, la solu-

tion du sel de baryum est traitée par la quantité strictement nécessaire (calculée après dosage de  $Ba^{++}$ ) de sulfate de cinchonine. On essore sur charbon le sulfate de baryum. La solubilité des sels de cinchonine des deux acides antipodes n'est pas très différente. Par amorçage, un des composants peut toutefois cristalliser en quantité prépondérante. Nous avons ainsi obtenu fortuitement, lors d'une expérience, une fraction qui nous a fourni un acide dihydroxy-3,4-adipique lévogyre.

$$\alpha_D^{21} = -0,16^0 \pm 0,02^0; c = 0,89 \text{ (eau); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{21} = -18,0^0 \pm 2,2^0$$

(+)- $\gamma,\gamma'$ -Dilactone dihydroxy-3,4-adipique (I). Une solution de 1,32 g d'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique dans 220 cm<sup>3</sup> HCl 0,5-n. est répartie dans 4 cristallisoirs de 7,5 cm de diamètre. On évapore en 1½ h au bain-marie bouillant. La cristallisation est provoquée par grattage avant dessiccation complète. Après séjour dans le vide sulfurique sur KOH solide, le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle (polyèdres). Obtenu 0,7 g; F. 122–123° (corr.).

$$\alpha_D^{19} = +1,12^0 \pm 0,02^0; c = 0,785 \text{ (eau); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{19} = +143^0 \pm 2,5^0$$

La même solution a donnée, après un séjour de 4 j. au thermostat à 32°:  $[\alpha]_D = +126^0 \pm 2,5^0$ .

$$C_6H_6O_4 \quad \text{Calculé C 50,71 H 4,26\%} \quad \text{Trouvé C 50,92 H 4,10\%}$$

Dihydrasidie dihydroxy-3,4-adipique. a) Forme racémique. Une partie de DL- $\gamma,\gamma'$ -dilactone dihydroxy-adipique (I+V) est traitée à température ordinaire par 3 parties d'hydrate d'hydrazine à 99%. Au bout de 2½ h, on dilue de 3–4 vol. de méthanol et abandonne la nuit. Le produit est essoré (rendement 78%) et recristallisé dans 10 parties d'eau bouillante. F. 210–212° (corr.; déc.); F. 241° (corr.; bloc *Maquenne*).

$$C_6H_{14}O_4N_4 \quad \text{Calculé C 34,94 H 6,85 N 27,17\%} \\ \text{Trouvé ,, 35,06 ,, 7,15 ,, 27,23\%}$$

b) Forme dextrogyre. On a procédé comme sous a) en partant de la (+)- $\gamma,\gamma'$ -dilactone I. Rendement 68%. F. 216–217° (corr.; déc.); F. 254° (corr.; bloc *Maquenne*).

$$\alpha_D^{18} = +0,075^0 \pm 0,01^0; c = 0,084 \text{ (eau); } l = 2 \text{ d; } [\alpha]_D^{18} = +44,5^0 \pm 5,9^0$$

$$C_6H_{14}O_4N_4 \quad \text{Calculé C 34,94 H 6,85 N 27,17\%} \\ \text{Trouvé ,, 35,07 ,, 7,06 ,, 27,17\%}$$

Diphénylhydrazide de l'acide (+)-dihydroxy-3,4-adipique. 50,2 mg de (+)- $\gamma,\gamma'$ -dilactone I dissous dans 0,25 cm<sup>3</sup> d'eau sont additionnés d'une solution de 0,14 cm<sup>3</sup> de phénylhydrazine dans 0,28 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 50%. On maintient 15 min au bain-marie bouillant. Après 3½ h de repos à température ordinaire, le précipité est essoré et extrait à l'eau bouillante. Obtenu 51,2 mg de F. 235° (corr.; bloc *Maquenne*). Pour la recristallisation, le produit est dissous dans 22 parties de pyridine bouillante. La solution filtrée et concentrée à ¼ de volume dans le vide est additionnée à chaud de son volume d'eau. Obtenu 49 mg de F. 234–236° (corr.; bloc *Maquenne*).

$$\alpha_D^{23} = -0,067^0 \pm 0,02^0; c = 1,23 \text{ (pyridine); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{23} = -5,4^0 \pm 1,6^0$$

$$C_{18}H_{22}O_4N_4 \quad \text{Calculé C 60,32 H 6,19 N 15,63\%} \\ \text{Trouvé ,, 60,57 ,, 6,19 ,, 15,75\%}$$

(-)- $\gamma$ -Carboxyméthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide (VI). 960 mg de (+)- $\gamma,\gamma'$ -dilactone I sont traités par portions de 80 mg exactement dans les conditions décrites par *Linstead* et coll.<sup>4)</sup> dans le cas de la dilactone racémique. Le produit (rendement 38%; F. 70–74° (corr.)) est recristallisé par dissolution dans ½ partie d'acétate d'éthyle et addition d'un volume d'éther anhydre suivie d'un séjour de 24 h à la glacière. Après séchage, dans le vide, sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à 40°, F. 77,5–78°.

$$\alpha_D^{20} = -0,70^0 \pm 0,02^0; c = 0,865 \text{ (acétate d'éthyle); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{20} = -80,9^0 \pm 2,3^0$$

$$\alpha_D^{21} = -0,445^0 \pm 0,02^0; c = 0,915 \text{ (eau); } l = 1 \text{ d; } [\alpha]_D^{21} = -48,6^0 \pm 2,2^0$$

$$C_6H_6O_4 \quad \text{Calculé C 50,71 H 4,26\%} \quad \text{Trouvé C 50,95 H 4,53\%}$$

*Sistrom & Stanier*<sup>14</sup>) communiquent les données ci-après (Tableau I) pour les 2 antipodes obtenus par voie biologique; en ce qui concerne les pouvoirs rotatoires, ils n'indiquent pas la concentration ni le dissolvant; nous supposons toutefois qu'ils ont opéré dans l'eau.

Tableau I.

Substance	F.	$[\alpha]_D$
Variété dextrogyre . . . . .	76—77,5 <sup>0</sup> (n. corr.)	$[\alpha]_D^{24} = +53,2^0$
Variété lévogyre . . . . .	78—79 <sup>0</sup> (n. corr.)	$[\alpha]_D^{24} = -50,7^0$
Notre échantillon lévogyre . .	77,5—78 <sup>0</sup> (n. corr.)	$[\alpha]_D^{21} = -48,6^0 \pm 2,2^0$

*Ozonation du (-)- $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^2$ -buténolide (VI). Obtention d'acide D(+)-malique (VIII).* On fait barboter 25 min un courant d'oxygène ozonisé (6 l/h; 6% d'ozone) dans une solution de 200 mg de (-)- $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^2$ -buténolide dans 1,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique stabilisé. Des dosages au moyen du dispositif habituel<sup>23</sup>) indiquent une consommation de 1 mol. d'ozone par mol. de produit. La solution d'ozonide est concentrée dans le vide, à basse température, à  $\frac{1}{4}$  de volume. On reprend par  $\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup> d'eau et concentre à nouveau dans le vide. Cette opération est répétée 3 fois. Le sirop résiduel est additionné de 1,25 cm<sup>3</sup> d'eau et de 0,32 cm<sup>3</sup> de brome. On abandonne à l'obscurité durant 60 h en agitant de temps en temps. Le liquide homogène est concentré dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend par de l'eau et concentre à nouveau dans le vide. L'opération est répétée 2 fois. On dilue enfin à 100 cm<sup>3</sup> et maintient 5 min à l'ébullition en présence de 1,1 g de carbonate de calcium. L'insoluble contenant de l'oxalate de calcium, à côté de l'excès de carbonate, est essoré sur noir animal. Le filtrat est évaporé à sec dans le vide. Le résidu est trituré avec de l'alcool glacé. On essore au bout de 15 h le malate de calcium qu'on reprend par 1 cm<sup>3</sup> d'eau. Le sel de calcium se sépare au bout de quelque temps à l'état cristallisé. On chauffe 2 min au bain-marie et essore au bout d'une nuit. Obtenu 0,22 g. Le malate de calcium est solubilisé par traitement à chaud au moyen d'une solution d'acide oxalique (0,84 mol. par mol. de sel de calcium). Les ions calcium résiduels sont éliminés par passage sur une colonne d'amberlite IR 100. Après évaporation à sec, l'acide brut est recristallisé par dissolution dans une partie d'alcool absolu suivie d'addition d'une partie de benzène. F. 98—100<sup>0</sup>. Pas de dépression du F. de mélange avec un échantillon d'acide D(+)-malique «Fluka».

La rotation spécifique a été déterminée en présence de 2 mol. de molybdate d'ammonium par mol. d'acide malique<sup>24</sup>).

$$\alpha_D^{19} = -3,42^0 \pm 0,02^0; c = 0,525 \text{ (eau)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{19} = -651^0 \pm 5^0$$

Un échantillon d'acide D(+)-malique «Fluka» a donné dans des conditions analogues:  $[\alpha]_D^{19} = -705^0 \pm 3^0$ .

Un échantillon d'acide DL-malique préparé par recristallisation d'un mélange à parties égales de l'acide D(+)-malique obtenu ci-dessus et d'acide L(-)-malique «Fluka» a donné F. 125—127,5<sup>0</sup>. F. du mélange avec un échantillon d'acide DL-malique «Fluka» de F. 128,5—129,5: 128—129,5<sup>0</sup>.

*L(+)-Diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 (XIII).* Le L-diméthoxy-2,3-succinate de méthyle est réduit par l'aluminohydrure de lithium exactement dans les conditions indiquées par *Lardon & Reichstein*<sup>17</sup>) dans le cas du L-méthoxy-3-succinate de méthyle. Le produit brut est isolé d'après ces auteurs comme dérivé acétylé. Obtenu, à partir de 21 g d'ester diméthoxy-succinique, 19,6 g de diacétate de L-diméthoxy-2,3-butane-diol distillant à 99—120<sup>0</sup>/0,27 mm; la plus grande partie passe vers 106<sup>0</sup>.

<sup>23</sup>) Cf. *E. Briner & H. Biedermann*, *Helv.* **15**, 1227 (1932).

<sup>24</sup>) *E. Darmois*, *C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **171**, 348 (1920); **172**, 1486 (1921).

Après saponification par l'hydroxyde de baryum méthylalcoolique, on obtient 8,3 g de produit brut (Eb. 98—125°/0,17 mm) qui fournissent une fraction de 7,36 g distillant à 92—97°/0,10 mm;  $n_D^{23} = 1,4539$ . La substance est très hygroscopique.

$$\alpha_D^{21} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ; c = 5,5 \text{ (alcool)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{21} = +5,1^\circ \pm 0,4^\circ$$

$C_6H_{14}O_4$     Calculé C 47,98    H 9,40%    Trouvé C 48,03    H 9,40%

*Dérivé bis-dinitro-3,5-benzoylé.* 60 mg de L(+)-diméthoxy-2,3-butane-diol-1,4 sont mélangés avec une solution de 0,37 g de chlorure de dinitro-3,5-benzoylé dans 2,5 cm<sup>3</sup> de benzène. Après introduction de 0,26 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, on laisse reposer la nuit. Le précipité formé est essoré et traité  $\frac{3}{4}$  d'h à l'ébullition à reflux par 10 parties d'alcool pour éliminer l'anhydride dinitrobenzoïque. L'insoluble est lavé encore à la soude caustique et à l'eau; il est recristallisé dans le toluène. F. 181°.

$$C_{20}H_{18}O_{14}N_4 \quad \text{Calculé C 44,62} \quad \text{H 3,37} \quad \text{N 10,41\%}$$

Trouvé C 44,58    ,, 3,39    ,, 10,50%

*Dérivé ditosylé XIV.* 0,89 g de diol XIII sont séchés par évaporation, dans le vide, de leur solution benzénique. On introduit 3,9 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, puis, en refroidissant, 5,1 g de chlorure de tosyle. Après séjour d'une nuit à température ordinaire à l'abri de l'humidité, on introduit de la glace, agite à la machine, extrait à l'éther et lave la solution étherée successivement à l'acide chlorhydrique dilué, au carbonate de sodium et à l'eau. Après dessiccation sur sulfate de magnésium, le dissolvant est évaporé. La cristallisation se produit parfois spontanément, à coup sûr après amorçage. Le produit est recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. 1,78 g de F. 65°—66°.

$$\alpha_D^{24} = +0,18^\circ \pm 0,02^\circ; c = 3,62 \text{ (CHCl}_3\text{)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{24} = +5,0^\circ \pm 0,5^\circ$$

$C_{20}H_{26}O_8S_2$     Calculé S 13,98%    Trouvé S 13,75%

L(-)-*Diméthoxy-2,3-di-iodo-1,4-butane* (XV). 3 g du ditosylate précédent, 5,1 g d'iode de sodium sec et 45 cm<sup>3</sup> d'acétone anhydre sont chauffés 16 h en tube scellé à 80° dans un four basculant. Le tosylate de sodium est essoré et lavé à l'acétone et à l'éther. Les liquides réunis sont évaporés à sec dans le vide et le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée successivement au thiosulfate de sodium, au carbonate de sodium, et à l'eau. Après dessiccation sur sulfate de calcium, on évapore le dissolvant; le résidu est fractionné dans le vide. Obtenu 2,08 g, Eb. 64—70° (0,045 mm);  $n_D^{18} = 1,5730$ ;  $d_4^{21} = 2,090$ .

$$\alpha_D^{18} = -0,125^\circ \pm 0,02^\circ; c = 1,58 \text{ (CHCl}_3\text{)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{18} = -7,90^\circ \pm 1,3^\circ$$

$C_6H_{12}O_2I_2$     Calculé I 68,61%    Trouvé I 69,17%

*Dichlorhydrate de L(-)-diméthoxy-2,3-butane-diamine-1,4* (XVI). 2,3 g d'aluminohydrure de lithium sont dissous dans 240 cm<sup>3</sup> de tétrahydro-furanne anhydre. On fait bouillir à reflux et ajoute par petites portions, en 1  $\frac{1}{2}$  h (agitation mécanique) 1,5 g de L-diméthoxy-2,3-succinodiamide finement pulvérisé. On chauffe à reflux encore 8 h avec forte agitation. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte, en poursuivant l'agitation, 6 cm<sup>3</sup> d'eau et abandonne la nuit. Les sels minéraux sont essorés et lavés au tétrahydrofuranne. Le liquide est acidifié à l'acide chlorhydrique concentré et évaporé dans le vide. On dissout le résidu dans l'alcool. Après filtration, on concentre à 5—6 cm<sup>3</sup> et précipite le dichlorhydrate par addition de 4 vol. d'éther anhydre. Le précipité est essoré et mis à digérer avec 1 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Onessore, reprend par 1 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu bouillant etessore après refroidissement (0,11 g). On recristallise finalement par dissolution dans très peu d'eau suivie d'addition d'alcool. F. (corr.; bloc *Maquenne*) 272—273°.

$$\alpha_D^{23} = -0,183^\circ \pm 0,02^\circ; c = 1,15 \text{ (eau)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{23} = -15,9^\circ \pm 1,7^\circ$$

$C_6H_{18}O_2N_2Cl_2$     Calculé C 32,59    H 8,20    N 12,67    Cl 32,07%

Trouvé ,, 32,53    ,, 8,27    ,, 12,63    ,, 32,54%

L(-)-*Dibenzamido-1,4-diméthoxy-2,3-butane.* 11,6 mg du dichlorhydrate précédent suspendus dans 0,15 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre sont additionnés de 0,03 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoylé. On chauffe 1 h à 90—95° et verse ensuite en agitant dans 6 cm<sup>3</sup> d'eau. Par

concentration dans le vide, le dérivé benzoylé cristallise. Il est essoré et lavé au carbonate de sodium et à l'eau. Obtenu 17,5 mg de F. 135°. Après recristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, F. 137,5—139°.

$$\alpha_D^{21} = -0,06^0 \pm 0,02^0; c = 0,548 \text{ (alcool)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{21} = -10,9^0 \pm 3,6^0$$

$C_{20}H_{24}O_4N_2$	Calculé C 67,39	H 6,79	N 7,86%
	Trouvé ,, 67,33	,, 6,86	,, 8,05%

L(+)-Diméthoxy-2,3-succinonitrile (XVII)<sup>15a</sup>). 3,3 g de L-diméthoxy-2,3-succinodiamide et 40 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle sont chauffés 3 h à reflux. Le mélange est abandonné 2 jours. On élimine par filtration 0,75 g de diamide n'ayant pas réagi. Après évaporation dans le vide du chlorure de thionyle, on reprend le résidu par 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après 5 j. de repos, on essore une nouvelle quantité de diméthyl-tartramide. La solution chloroformique est évaporée dans le vide et le résidu est séparé par distillation dans le vide poussé, en deux fractions qui se figent par refroidissement: a) Eb. 70—110°/0,15—0,23 mm; après pressage sur porcelaine poreuse, obtenu 0,27 g. b) Eb. 115°/0,3 mm; après pressage sur porcelaine poreuse, obtenu 1,08 g. La fraction a) représente du dinitrile presque pur; après recristallisation dans le chloroforme ou sublimation dans le vide poussé, F. 56°.

$$\alpha_D^{25} = 1,67^0 \pm 0,02^0; c = 0,98 \text{ (CHCl}_3\text{)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{25} = +170,4^0 \pm 2^0$$

$C_6H_8O_2N_2$	Calculé C 51,42	H 5,75	N 19,99%
	Trouvé ,, 51,34	,, 6,02	,, 19,85%

La fraction b) consiste essentiellement en L-diméthoxy-2,3-succinimide<sup>16</sup>) qu'on purifie par cristallisation dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone et sublimation dans le vide poussé. F. 111° (corr.).

$$\alpha_D^{23} = +3,13^0 \pm 0,02^0; c = 1,27 \text{ (CHCl}_3\text{)}; l = 1 \text{ d}; [\alpha]_D^{23} = +246^0 \pm 2^0$$

$C_6H_9O_4N$	Calculé C 45,25	H 5,71	N 8,80%
	Trouvé ,, 45,57	,, 6,28	,, 8,64%

#### RÉSUMÉ.

Les auteurs décrivent la préparation de l'acide DL-dihydroxy-3,4-adipique qu'ils ont scindé en antipodes optiques. La configuration de ces derniers a été déterminée ainsi que celle des  $\gamma$ -carboxyméthyl- $\Delta^\alpha$ -buténolides optiquement actifs. La configuration *trans* de l'acide  $\Delta^\beta$ -dihydro-muconique de F. 195—197° a été définitivement établie.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et  
organique spéciale de l'Université.