

## 45. Réactions du phényl-3-chlorométhyl-5-oxadiazole-1, 2, 4 dans le diméthylsulfoxyde

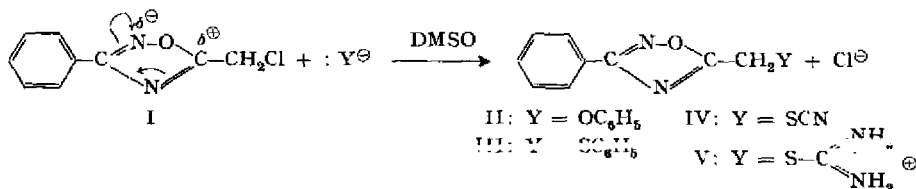
par Roland Jaunin

(8 X 65)

A la suite de la découverte des intéressantes propriétés antitussives, analgésiques, antiinflammatoires et antispasmodiques présentées par certains dérivés aminoalcoylés de l'oxadiazole-1, 2, 4, PALAZZO et coll. [1] ont synthétisé de nombreux composés analogues en vue d'une étude approfondie de leurs propriétés pharmacologiques. Le phényl-3-chlorométhyl-5-oxadiazole-1, 2, 4 (I), qui a été préparé pour la première fois par les mêmes auteurs à partir de benzamidoxime et de chlorure de chloracétyle, nous a paru constituer un produit de départ intéressant pour la préparation de nouveaux dérivés de l'oxadiazole-1, 2, 4.

MOUSSEBOIS et coll., qui ont étudié les propriétés chimiques [2] et spectroscopiques [3] d'oxadiazoles-1, 2, 4 en relation avec leur degré d'aromaticité, sont arrivés à la conclusion que le noyau oxadiazolique-1, 2, 4 était dépourvu de sextet aromatique et qu'en raison de la polarisation du système  $-N=C-N=C-$  l'atome C en position 5 devait porter la charge positive la plus forte. On pouvait donc s'attendre à ce que le dérivé chlorométhylé I présente certaines propriétés comparables à celles des cétones et esters  $\alpha$ -halogénés: l'atome Cl doit être facilement remplaçable dans les réactions  $S_N2$  et les atomes H méthyléniques doivent être ionisables dans certaines conditions.

Nous avons commencé par effectuer quelques réactions de substitution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), solvant dont l'effet accélérateur sur les réactions  $S_N2$  est bien connu<sup>1)</sup>. En fait, le dérivé chlorométhylé I réagit très facilement avec le phénol et le thiophénol dans le DMSO en présence de carbonate de potassium anhydre; on agite pendant quelques heures à la température ordinaire et il suffit de verser le mélange dans de l'eau pour obtenir le produit substitué II, resp. III, avec un rendement pratiquement quantitatif. Avec d'autres réactifs nucléophiles tels que le thiocyanate de potassium et la thiourée, on obtient également très facilement, mais

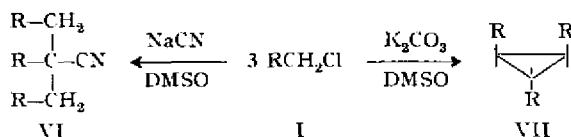


en l'absence de carbonate de potassium, les thiocyanate (IV) et chlorure d'isothionium (V) correspondants.

Ainsi que l'ont découvert FRIEDMAN & SHECHTER [5], le DMSO est le solvant de choix pour la synthèse des nitriles à partir des dérivés halogénés et du cyanure de sodium. Dans notre cas cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir le nitrile cor-

<sup>1)</sup> Pour une mise au point récente, voir [4].

respondant à I, malgré une série d'essais effectués également dans des solvants autres que le DMSO<sup>2)</sup>. Le produit obtenu dans le DMSO avec un rendement de 73% est le cyano-2-tris-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-1,2,3-propane (VI). Le poids moléculaire de VI a été donné par son spectre de masse et sa structure, confirmée par son spectre de RMN., qui ne présente qu'un signal unique dans la région des protons aliphatiques. Une anomalie de ce genre dans la préparation des nitriles à partir des dérivés halogénés a été observée récemment par GORDON & GRIFFIN [6] qui, en traitant le bromure de *p*-nitrobenzyle par la résine AMBERLITE JRA-400 sous forme de cyanure, à 65° dans l'éthanol, ont obtenu un nitrile tertiaire du même type que VI. Dans ce cas comme dans le nôtre, on peut supposer que le nitrile primaire, formé tout d'abord, possède un groupe CH<sub>2</sub> si réactif qu'il est immédiatement dialcylé par le dérivé halogéné initial.



R = phényl-oxadiazolyle-1,2,4.

Lorsqu'on agite une solution du composé I dans le DMSO en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mais en l'absence de réactif nucléophile, on constate la formation lente d'un précipité qui, après purification, a fourni avec un rendement de 66% le *trans*-tris-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-1,2,3-cyclopropane (VII). La structure de VII a été établie par ses spectres de masse et de RMN.; ce dernier fait apparaître (fig. 1) un système A<sub>2</sub>B typique, analogue à celui du *trans*-tribenzoyl-1,2,3-cyclopropane.

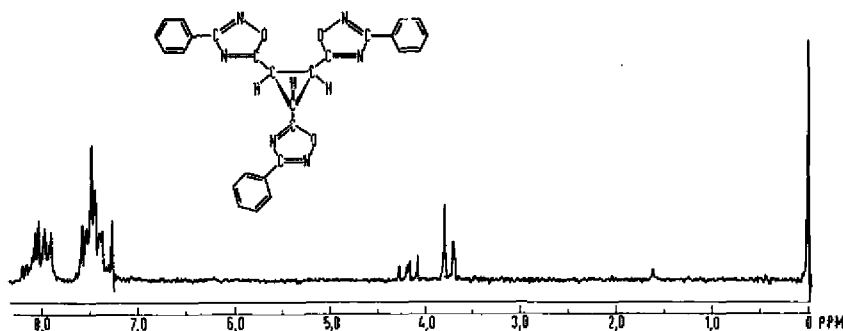


Fig. 1. Spectre de RMN. du *trans*-tris-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-1,2,3-cyclopropane (VII) dans CDCl<sub>3</sub>.

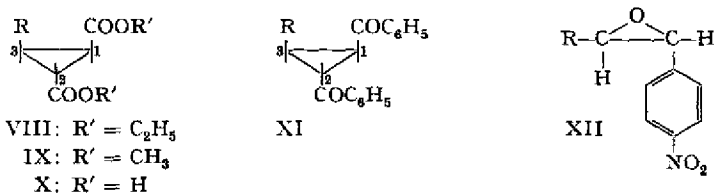
Divers auteurs ont décrit la formation de dérivés cyclopropaniques par l'action de bases fortes sur des cétones [7]<sup>3)</sup>, des esters [8] et même des amides α-halogénés [9] dans des solvants tels que l'éther, le benzène ou le *t*-butanol. Dans toutes ces réactions, il se forme probablement comme produit intermédiaire une oléfine «activée», suscep-

<sup>2)</sup> Le phényl-3-cyanométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 a été obtenu par R. MERCIK [14] à partir de la benzamidoxime et du chlorure de cyanacétyle.

<sup>3)</sup> Il s'agit nécessairement de cétones α-halogénées dépourvues d'atomes H en α', sinon elles donneraient la réaction de FAVORSKI.

tible de se prêter à une addition de MICHAEL, qui réagit ensuite avec une troisième molécule de composé carbonylé  $\alpha$ -halogéné pour donner le dérivé du cyclopropane. Il est vraisemblable que la formation du composé VII suit le même cours.

Pour vérifier cette dernière hypothèse, nous avons traité le composé I par diverses oléfines «activées» dans les conditions d'obtention des produits substitués II-VI. A partir du fumarate d'éthyle, nous avons effectivement obtenu avec un rendement de 77% le *cis,trans*-dicarbéthoxy-1,2-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cyclopropane (VIII); le fumarate de méthyle a fourni de même le diester méthylique correspondant IX. En revanche, les maléates d'éthyle et de méthyle ont donné dans les mêmes conditions des mélanges huileux complexes desquels aucun dérivé cyclopropanique n'a pu être isolé. La réaction avec les esters fumariques paraît donc stéréospécifique, ce qui nous permet d'attribuer la configuration *cis,trans* aux diesters cyclopropaniques VIII et IX.



Fait curieux, le spectre de RMN. du diester éthylique VIII dans le deutérochloroforme présente, pour les trois protons cyclopropaniques, un multiplet de 8 pics qui est apparemment du type  $A_2B$  (fig. 2); dans la pyridine cependant, le spectre de RMN. de VIII comporte un multiplet de 11 pics qui est bien du type ABC, comme l'exige la configuration *cis,trans* attribuée au composé<sup>4</sup>). Le fait que dans le deutérochloroforme le spectre des protons cyclopropaniques de VIII soit du type  $A_2B$  et non ABC ou ABX révèle donc que les groupes carbéthoxyle et phényloxadiazolyle-1,2,4 exercent dans ce solvant des effets d'écran pratiquement identiques.

Le diacide X a été préparé à partir du diester VIII par chauffage dans le méthanol dilué en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Sous l'action du chlorure de thionyle, ce diacide a fourni un dichlorure d'acide, qui a pu être transformé en diamide et dianilide correspon-

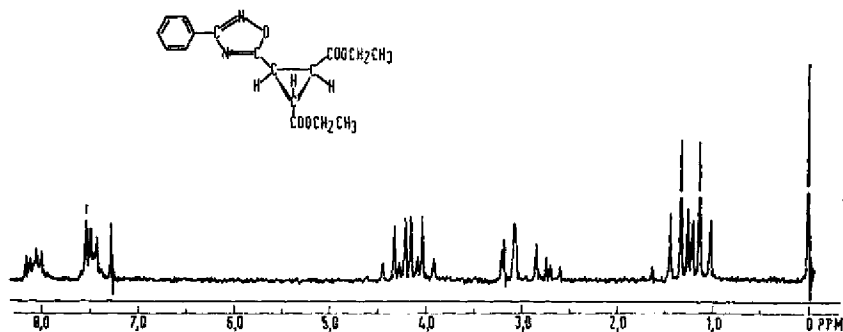


fig. 2. Spectre de RMN. du *cis,trans*-dicarbéthoxy-1,2-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cyclopropane (VIII) dans CDCl<sub>3</sub>

La configuration *cis,trans* de VIII est confirmée, de plus, par la non-équivalence des deux groupes C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> dans le spectre de RMN. du composé (fig. 2).

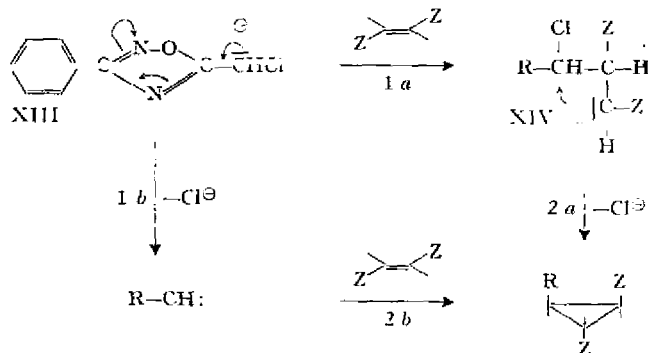
dants; le fait que le dichlorure d'acide redonne quantitativement le diester initial VIII en présence d'éthanol prouve que la configuration du cycle trigonal n'a pas été modifiée au cours de ces opérations.

Avec le *trans*-dibenzoyl-éthylène, le dérivé chlorométhylé I réagit également, dans le DMSO en présence de  $K_2CO_3$ , en donnant le *cis*, *trans*-dibenzoyl-1,2-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cyclopropane (XI). Ici encore, la réaction est stéréospécifique, car nous n'avons pas réussi à obtenir de dérivé cyclopropanique à partir du *cis*-dibenzoyl-éthylène. La structure du dérivé dibenzoylé XI a été confirmée par son spectre de RMN., qui présente, pour les 3 protons cyclopropaniques, aussi bien à 60 MHz qu'à 100 MHz, un multiplet de 11 pics correspondant à un système *ABX* dans lequel les constantes de couplage  $J_{AX}$  et  $J_{BX}$  sont égales [10]; le proton  $H_X$  se trouve donc fixé sur C-2.

Enfin, le groupe carbonyle des aldéhydes paraît également se prêter à la formation d'un cycle trigonal. C'est ainsi qu'avec l'aldéhyde *p*-nitrobenzoïque, le dérivé chlorométhylé I a donné, dans le DMSO additionné de  $K_2CO_3$ , l'époxyde XII qui, d'après son spectre de RMN., doit avoir la configuration *trans*; l'isomère *cis* se forme probablement aussi, mais nous ne l'avons pas isolé. Avec l'aldéhyde benzoïque, nous avons obtenu un mélange qui n'a pas été séparé et qui contient vraisemblablement les formes *cis* et *trans* de l'époxyde.

Cette dernière réaction est analogue à la synthèse des esters glycidiques d'après DARZENS, à partir d'un ester  $\alpha$ -halogéné et d'un aldéhyde. Quant à la formation de dérivés cyclopropaniques à partir de composés carbonyles  $\alpha$ -halogénés et d'oléfines «activées», on en connaît également de nombreux exemples, qui ont été décrits principalement par MOUSSERON et coll. [11] et McCoy et coll. [12]. A notre connaissance, le mécanisme de ces réactions n'a pas encore été étudié d'une manière approfondie mais on admet généralement qu'il est de type anionique [12]; toutefois, un mécanisme de type carbénique ne peut pas être exclu a priori [9].

Pour expliquer la formation de nos dérivés cyclopropaniques, on pourrait également envisager deux processus à partir du carbanion XIII. Ce dernier se formerait lui-même d'autant plus facilement qu'il est fortement stabilisé par résonance et que le DMSO est, comme on le sait, particulièrement apte à dissocier les liaisons carbone-hydrogène et carbone-métal. Le carbanion XIII pourrait ensuite, soit par un processus anionique *a*, soit par un processus carbénique *b*, conduire aux dérivés du cyclopropane:



Or, ces deux processus nous paraissent l'un et l'autre en désaccord avec l'expérience. En effet, dans l'hypothèse d'un mécanisme anionique le caractère stéréospécifique de la réaction ne s'expliquerait pas, car on devrait obtenir le même carbanion XIV à partir des oléfines *trans* et *cis*. Dans le cas d'un mécanisme carbénique, en revanche, la stéréochimie de la réaction serait expliquée mais le carbène intermédiaire devrait réagir également avec une oléfine non «activée»; nous avons cependant constaté que le composé I ne réagit pas avec le cyclohexène.

En fait, il est fort probable que ces deux mécanismes représentent des processus limites et qu'en réalité l'addition du carbanion XIII et l'élimination de l'anion Cl<sup>-</sup> se font selon un mécanisme concerté; les groupes Z, accepteurs d'électrons, stabiliseraient l'état de transition et l'addition conserverait son caractère stéréospécifique.

D'autre part, il n'est pas impossible que le DMSO intervienne dans la réaction en s'additionnant au carbène hypothétique intermédiaire; il se formerait ainsi un ylide (XV) analogue au méthylide de diméthylsulfoxonium (XVI) décrit par COREY & CHAYKOVSKY [13]; ces auteurs ont démontré que le méthylide XVI peut donner lieu à des réactions de transfert de méthylène et qu'en particulier il réagit avec les composés carbonylés en donnant des époxydes et avec les oléfines «activées» en produisant des dérivés du cyclopropane.



Nous tenons à remercier M. le Dr P. ZELLER de l'intérêt qu'il a porté à ce travail; nos remerciements vont également à M. le Dr G. ENGLERT, de notre Département de Physique, pour la détermination et l'interprétation des spectres de RMN.

### Partie expérimentale

Les F. ont été déterminés en tubes capillaires ouverts dans l'appareil selon TOTTOLI et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN. ont été mesurés avec un appareil VARIAN (type A-60) en solution dans le deutérochloroforme avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne; les valeurs  $\delta$  sont données en ppm (TMS = 0) et les abréviations suivantes ont été utilisées: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet; les signaux correspondant aux protons aromatiques ne sont pas indiqués.

*Phényl-3-chlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 (I)*<sup>5)</sup>. On dissout 136 g (1,0 mole) de benzamidoxime dans 250 ml de toluène absolu, ajoute 170 g (1,5 moles) de chlorure de chloracétyle et chauffe 3 h à reflux en éliminant l'eau formée à l'aide d'un séparateur d'eau selon DEAN & STARK; la plus grande partie du précipité qui s'est d'abord formé repasse peu à peu en solution. On chasse le toluène sous pression réduite, reprend le résidu par l'éther, lave avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis avec de l'eau, sèche, évapore à sec et distille le liquide résiduel, Eb. 88–90°/0,1 Torr. On obtient 126 g (65%) d'une huile incolore qui ne tarde pas à cristalliser, F. 38–39°<sup>6)</sup>.

spectre de RMN.:  $\delta = 4,21 [s/2H (CH_2)]$ .

*Réactions de I dans le DMSO. Méthode générale.* Sauf indication contraire, toutes les réactions dans le DMSO ont été effectuées de la façon suivante: on dissout 19,5 g (0,1 mole) de I dans 100 ml de DMSO placés dans un ballon rond de 500 ml, ajoute 0,105 mole du réactif nucléophile ou de l'oléfine «activée», puis 40 g de carbonate de potassium anhydre, place un tube à chlorure de calcium sur le ballon (il se produit toujours un certain dégagement gazeux) et secoue mécaniquement.

<sup>5)</sup> G. PALAZZO et coll. [1] ont préparé I en isolant la O-chloracétylbenzamidoxime intermédiaire; ils n'indiquent aucun rendement.

<sup>6)</sup> F. 38° d'après G. PALAZZO et coll. [1].

ment 5 h à la température ordinaire. Le mélange est ensuite versé dans 2 l d'eau glacée et abandonné une nuit, éventuellement à la glacière; on essore et lave avec beaucoup d'eau.

*Phényl-3-phénoxyéthyl-5-oxadiazole-1,2,4 (II)*. Rendement: 80% après une recristallisation dans l'éthanol; aiguilles incolores, F. 75,5-76,5°.

$C_{16}H_{12}O_2N_2$  (252,3) Calc. C 71,41 H 4,80 N 11,11% Tr. C 71,65 H 4,82 N 11,12%

*Phényl-3-phénylthiométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 (III)*. Rendement: 80% après une recristallisation dans le méthanol; prismes incolores, F. 36-38°.

$C_{18}H_{12}ON_2S$  (268,3) Calc. C 67,14 H 4,51 S 11,95% Tr. C 67,32 H 4,47 S 12,11%

*Phényl-3-thiocyanatométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 (IV)*. Préparé à partir de KSCN, en l'absence de  $K_2CO_3$ . Rendement: 68% après une recristallisation dans l'éthanol; paillettes incolores; F. 75-77°.

$C_{10}H_7ON_3S$  Calc. C 55,28 H 3,25 N 19,34 S 14,76%  
(217,3) Tr. „ 55,15 „ 3,27 „ 19,09 „ 14,69%

*Chlorure de S-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4-méthyl)-isothiouronium (V)*. Préparé à partir de thiourée, sans addition de  $K_2CO_3$ . Au lieu d'être versé dans de l'eau glacée, le mélange est d'abord traité par 300 ml d'éthanol absolu puis, très progressivement, par 1500 ml d'éther absolu. On abandonne une nuit à la glacière, essore, lave avec un mélange d'éther/éthanol 3:1 et sèche: poudre cristalline incolore, F. 176-178° (déc.), rendement: 77%.

$C_{10}H_{11}ON_4ClS$  Calc. C 44,36 H 4,10 N 20,69 Cl 13,10%  
(270,8) Tr. „ 44,36 „ 4,16 „ 20,21 „ 13,29%

*Cyano-2-tris-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-1,2,3-propane (VI)*. Préparé à partir de NaCN, sans addition de  $K_2CO_3$ . Le mélange est versé dans 2 l d'eau glacée et extrait à l'éther. L'extrait étheré, séché puis évaporé, donne un résidu solide, que l'on recristallise deux fois dans le méthanol: aiguilles incolores, F. 124-125°, rendement: 73%.

$C_{28}H_{18}O_2N_7$  (501,5) Calc. C 67,06 H 3,82 N 19,55% Tr. C 67,02 H 3,92 N 19,71%

Spectre de RMN.:  $\delta = 4,22/s/4H$  (2  $CH_2$ )

Spectre de masse:  $M^+e = 501$

*trans-Tris-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-1,2,3-cyclopropane (VII)*. Préparé selon la méthode générale à partir de 19,5 g de I, 40 g  $K_2CO_3$  et 100 ml de DMSO, mais secoué 20 h au lieu de 5 h; après 4 à 5 h, le mélange prend peu à peu l'aspect d'une bouillie épaisse. Le produit brut est essoré, lavé à l'eau puis à l'éthanol, repris dans 300 ml d'acétate d'éthyle bouillant et additionné de 300 ml d'éthanol. On obtient 20,8 g (66%) de cristaux feutrés incolores, F. 166-168°.

$C_{27}H_{18}O_2N_6$  (474,5) Calc. C 68,34 H 3,83 N 17,71% Tr. C 68,35 H 3,94 N 17,87%

Spectre de RMN. (voir fig. 1):  $\delta = 3,70-4,27/système A_2B$  à 7 pics,  $J_{AB} = 8 Hz/3H$  (cyclopropane)

Spectre de masse:  $M^+e = 474$

*cis,trans-Dicarbéthoxy-1,2-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cyclopropane (VIII)*. Le produit brut (env. 60 g) est dissous dans 60 ml d'éthanol bouillant et la solution, refroidie à env. -10°; on essore et lave avec un peu d'éthanol glacé. Rendement: 50,7 g (77%) de cristaux incolores, F. 61-62°.

$C_{17}H_{18}O_6N_2$  (330,3) Calc. C 61,81 H 5,49 N 8,48% Tr. C 61,72 H 5,49 N 8,45%

Spectre de RMN. (voir fig. 2).  $\delta = 1,14/t/3H$  ( $CH_3$ ); 1,33/t/3H ( $CH_3$ ); 2,60-3,23/système  $A_2B$  à 8 pics/3H (cyclopropane); 4,09/q/2H ( $CH_2$ ); 4,26/q/2H ( $CH_2$ ).

Le diester méthylique IX correspondant a été préparé et purifié d'une manière analogue. Rendement: 50% après deux recristallisations dans le méthanol; cristaux incolores, F. 55-56°.

$C_{16}H_{14}O_4N_2$  (302,3) Calc. C 59,60 H 4,67 N 9,27% Tr. C 60,02 H 4,67 N 9,27%

Spectre de RMN.:  $\delta = 2,65-3,25/système A_2B$  à 7 pics/3H (cyclopropane); 3,65/s/3H ( $CH_3$ ); 3,80/s/3H ( $CH_3$ ).

*Acide (phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cis, trans-cyclopropane-dicarboxylique-1,2 (X)*. On ajoute 27 ml d'une solution aqueuse contenant 9,0 g  $K_2CO_3$  à une suspension de 9,9 g du diester éthylique VIII dans 60 ml de méthanol et chauffe 2 h à reflux. La phase aqueuse disparaît peu à peu

et  $\text{KHCO}_3$  précipite. On chasse le méthanol sous pression réduite, amène le volume à 30 ml par addition d'eau, filtre et acidifie le filtrat avec  $\text{HCl}$  dilué. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à  $100^\circ$ . On obtient 7,6 g (92%) de diacide X, F. 225–227° (déc.); le F. n'est pas modifié après recristallisation dans l'éthanol dilué (aiguilles incolores).

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_8$  (274,2) Calc. C 56,93 H 3,68 N 10,22% Tr. C 57,19 H 3,76 N 10,09%

Le dichlorure de l'acide X s'obtient par chauffage 1 h à reflux de 7,6 g de diacide X avec 6 ml de chlorure de thionyle additionnés de 0,6 ml de diméthylformamide. On évapore à sec, reprend le résidu solide par le benzène, répète deux fois cette opération afin de chasser complètement  $\text{SOCl}_2$  et précipite le chlorure d'acide en ajoutant progressivement de l'éther de pétrole à sa solution benzénique: aiguilles presque incolores, hygroscopiques, F. 80–83°, rendement: 80%. Traité en solution benzénique par l'éthanol, le chlorure d'acide redonne quantitativement le diester éthylique VIII.

Le diamide de l'acide X s'obtient en traitant le chlorure d'acide précédent par l'ammoniac en solution benzénique; on recristallise dans le diméthylformamide dilué: cristaux incolores, F. 298–300° (déc.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4$  (272,3) Calc. C 57,35 H 4,44 N 20,58% Tr. C 57,62 H 4,38 N 20,30%

Le dianilide de l'acide X s'obtient de même à partir de l'aniline et du dichlorure de l'acide X; on recristallise dans le dioxanne dilué: cristaux incolores, F. 293–294°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_4$  (424,4) Calc. C 70,74 H 4,75 N 13,20% Tr. C 70,88 H 4,74 N 13,09%

cis, trans-Dibenzoyl-1,2-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-3-cyclopropane (XI). Préparé selon la méthode générale et recristallisé une fois dans l'éthanol: cristaux incolores, F. 167–168°, rendement: 52%.

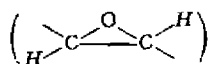
$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$  (394,4) Calc. C 76,13 H 4,60 N 7,10% Tr. C 76,03 H 4,56 N 7,34%

Spectre de RMN.<sup>1</sup>): système  $ABX$  à 11 pics avec  $\delta_A = 3,52/q$ ,  $J_{AB} = 9,5$  Hz,  $J_{AX} = 5,5$  Hz/1H;  $\delta_B = 3,82/q$ ,  $J_{BA} = 9,5$  Hz,  $J_{BX} = 5,5$  Hz/1H;  $\delta_X = 4,38/l$ ,  $J_{XA} = J_{XB} = 5,5$  Hz/1H.

trans-p-Nitrophényl-1-(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-2-oxirane (XII). Préparé selon la méthode générale et recristallisé une fois dans l'éthanol ou le dioxanne dilué: paillettes presque incolores, F. 150–151°, rendement: 53%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$  (309,3) Calc. C 62,13 H 3,59 N 13,59% Tr. C 61,85 H 3,67 N 13,52%

Spectre de RMN.:  $\delta = 4,08/d$ ,  $J = 1,5$  Hz/1H;  $4,52/d$ ,  $J = 1,5$  Hz/1H.



Les microanalyses ont été effectuées dans notre Laboratoire Analytique sous la direction de M. le Dr A. DIRSCHERL. Les spectres de masse ont été déterminés dans notre Département de Physique par M. le Dr W. VETTER.

#### SUMMARY

3-Phenyl-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole (I) reacts with phenol, thiophenol,  $\text{NH}_4\text{SCN}$  and thiourea in DMSO at room temperature to give with good yields the expected substitution products II–V; with  $\text{NaCN}$  however only the tertiary nitrile VI could be obtained. When I is shaken alone in DMSO in presence of  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , the trisubstituted cyclopropane VII is formed; on the other hand I condenses stereospecifically with «activated» trans-olefins in the same conditions to give cyclopropane derivatives such as VIII, IX and XI and with *p*-nitro-benzaldehyde to give the epoxide XII. Some mechanistic implications are discussed.

Département de Recherche Chimique de  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., Bâle

<sup>1</sup>) Ce spectre a également été mesuré sous 100 MHz avec un appareil VARIAN (type HA-100).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. PALAZZO, M. TAVELLA, G. STRANI & B. SILVESTRINI, *J. med. pharm. Chemistry* 4, 351 (1961).
- [2] C. MOUSSEBOIS & F. ELOY, *Helv.* 47, 838 (1964).
- [3] C. MOUSSEBOIS & J. F. M. OTH, *Helv.* 47, 942 (1964).
- [4] C. AGAMI, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 1021.
- [5] L. FRIEDMAN & H. SHECHTER, *J. org. Chemistry* 25, 877 (1960).
- [6] M. GORDON & C. E. GRIFFIN, *Chemistry & Ind.* 1962, 1019.
- [7] M. CHARPENTIER-MORIZE & P. COLARD, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1982.
- [8] C. GRUNDMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 555, 77 (1943).
- [9] A. J. SPEZIALE, L. R. SMITH & J. E. FEDDER, *J. org. Chemistry* 30, 1199 (1965).
- [10] L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1959, p. 91.
- [11] M. MOUSSERON, R. FRAISSE, R. JACQUIER & G. BONAVENT, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* 248, 1465 (1959).
- [12] L. L. MCCOY, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 2246 (1962).
- [13] E. J. COREY & M. CHAYKOVSKY, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1353 (1965).
- [14] R. MERCKX, *Bull. Soc. chim. Belges* 56, 339 (1947).

#### 46. La réduction des groupes nitro aromatiques lors d'une hydrolyse acide en présence d'hydrates de carbone

par V. Handwerck†, E. Bujard et J. Mauron

(8 X 65)

L'emploi du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène (FDNB), introduit par SANGER, offre une méthode de choix permettant, dans les protéines et les peptides, le dosage des acides aminés possédant un groupe amino libre. On sait toutefois depuis longtemps qu'une des plus sérieuses sources d'erreur provient d'une perte des DNP-amino-acides lors de l'hydrolyse de la protéine. Cette perte est généralement due à l'hydrolyse des DNP-amino-acides, libérant entre autres du dinitrophénol. Néanmoins, FRAENKEL-CONRAT [1] a suggéré qu'une réduction des groupes nitro pourrait aussi entrer en jeu, car une notable destruction des DNP-amino-acides est associée à la présence d'agents réducteurs. Il appuie son opinion sur une observation de CRAIG [2] montrant que la DNP-isoleucine terminale de la bacitracine A est récupérée avec un meilleur rendement après oxydation de la cystéine adjacente en acide cystéique.

D'autre part, la chimie de la nutrition réserve le nom de «lysine disponible» aux molécules de lysine faisant partie d'une chaîne protéique, mais dont le groupe  $\epsilon$ -aminé reste libre. Mais il peut arriver que dans certaines conditions de température et d'humidité, ce groupe réagisse, en particulier par condensation avec des sucres réducteurs, selon un ensemble de mécanismes communément appelé réaction de MAILLARD [3], pour former des composés qui résistent à l'hydrolyse par les enzymes digestifs. On parle dans ce cas de «lysine bloquée», car celle-ci ne peut plus alors entrer dans les voies de son métabolisme normal, ce que des tests de croissance sur animaux mettent en évidence avec une grande sensibilité. Comme la lysine fait partie des acides aminés essentiels, c'est-à-dire ceux dont l'organisme humain est incapable