

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, N. Le-Hong & Mlle F. Perret*, *Helv.* **53**, 154 (1970).
 [2] *J. M. J. Tronchet, Mme S. Jaccard-Thorndahl & Br. Baehler*, *Helv.* **52**, 817 (1969).
 [3] *J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, R. Graf & Mme J. Tronchet*, *C. r. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. [C]* **269**, 420 (1969).
 [4] *A. J. Watters, R. C. Hockett & C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.*, **61**, 1528 (1939).
 [5] *P. J. Beynon, P. M. Collins & W. G. Overend*, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 342.
 [6] *J. Hine, L. G. Mahone & C. L. Liotta*, *J. org. Chemistry* **32**, 2600 (1967).
 [7] *J. M. J. Tronchet & Br. Baehler*, résultats non publiés.
 [8] *C. Pascual, J. Meier & W. Simon*, *Helv.* **49**, 164 (1966).
 [9] *J. M. J. Tronchet, Br. Baehler, J. M. Bourgeois, J. M. Chalet & R. Graf*, résultats non publiés.

42. Réarrangements d'acétonides de sucres carbonylés.

Communication préliminaire¹⁾

par **J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois** et **Br. Baehler**

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(10 II 70)

Summary. Isopropylidene derivatives of *keto*- or *aldehydo*-sugars are susceptible to rearrangements involving participation of the dioxolane ring.

Le cycle dioxolanne des acétonides de sucres est réputé parfaitement stable en milieu neutre ou alcalin. Il a parfois été rapporté (cf. p. ex. [1]) des ouvertures de ce cycle en milieu alcalin, mais dans des conditions très sévères, à l'occasion de réactions d'élimination dans lesquelles un des oxygènes du cycle constituait le groupement sortant.

A part, donc, quelques rares exceptions, les cycles dioxolannes sont ouverts dans des conditions de catalyse acide intermoléculaire avec formation intermédiaire d'ions oxoniums.

Nous décrivons ci-dessous quelques exemples d'un nouveau type de réarrangement, exemples qui tendent à indiquer que l'ouverture du cycle peut être provoquée par une catalyse intramoléculaire dans laquelle un centre électrophile de la molécule, en l'espèce le carbone d'un carbonyle ou d'un groupement *gem*-diol, remplace le catalyseur acide habituel.

Exemple 1: Lorsque nous préparons l'acétate d'enediol **1** depuis le *gem*-diol **5** selon la technique de *Meyer zu Reckendorf* (Ac₂O, C₅H₅N, 60°, 16 h) [2], nous obtenons un produit secondaire cristallin (**3**)²⁾, F. 124–125°, dont voici les constantes:

$[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$, ($c = 1,2$, CHCl₃); IR.: 5,73 μ (ν C=O), 7,25, 7,30 μ (isopropylidène), 8,12, 8,22 μ (acétate); SM.: 287 ($M^+ - CH_3$), 259 ($M^+ - CH_3CO$); RMN.³⁾: $\tau = 4,13$, d , 1 p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz (H–C1); $\tau = 4,75$, m , 1 p., $J_{4,5} = 4,3$ Hz, $J_{5,6a} = 6,7$ Hz, $J_{5,6b} = 6,3$ Hz (H–C5); $\tau = 5,07$, d , 1 p.

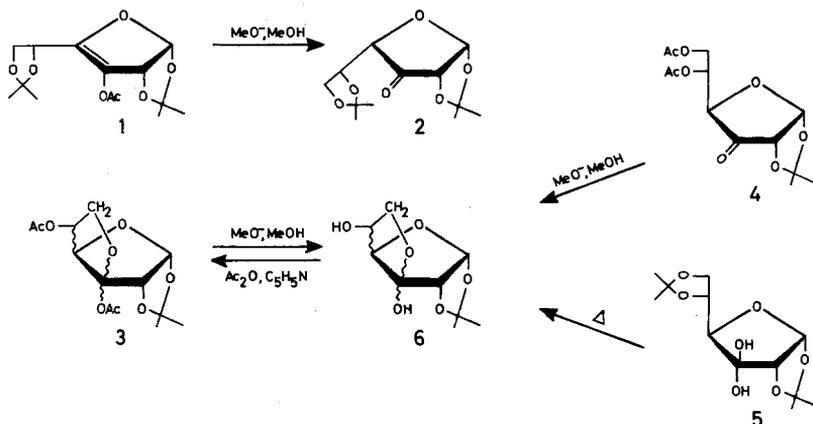
¹⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

²⁾ Les analyses élémentaires de tous les composés nouveaux décrits sont satisfaisantes.

³⁾ 60 MHz; sauf indication contraire solvant CDCl₃, p. = proton, s = singulet, d = doublet...; interprétations de premier ordre, attributions généralement confirmées par double résonance.

(H-C2); $\tau = 5,32$, *d*, 1 p. (H-C4); $\tau = 5,66$, *dd*, 1 p., $J_{6a,6b} = 8,9$ Hz (H_a-C6); $\tau = 6,08$, *dd*, 1 p. (H_b-C6); $\tau = 7,91$ et $7,93$, 2 s, 2×3 p. (OAc); $\tau = 8,51$ et $8,67$, 2 s, 2×3 p., (isopropylidènes).

Ces données spectroscopiques sont en accord avec la structure proposée mais ne permettent pas d'exclure de façon absolue la structure **4**. Pour ce faire, nous avons préparé **4** par une méthode univoque depuis l'O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2- α -D-*gluco*-furannose [3] qui par acétylation conduit au di-O-acétyl-5,6-O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2- α -D-*gluco*-furannose F. 119-120°, $[\alpha]_D = -52,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃) depuis lequel on prépare par hydrogénolyse le di-O-acétyl-5,6-O-isopropylidène-1,2- α -D-*gluco*-furannose, $[\alpha]_D = +26,5^\circ$ ($c = 1,2$, CHCl₃). Ce dernier composé est oxydé (RuO₄) [4] en la cétone **4**⁴ qui se révèle différente de **3** par chromatographie sur couche mince (CCM.), RMN. et IR. Cette cétone se réarrange en partie pour donner un composé de structure non encore élucidée mais également différent de **3** (CCM., IR., RMN.).



Pour déterminer si **3** provient d'un réarrangement de **1**, nous avons soumis ce composé aux conditions de la réaction et n'avons observé aucune formation de **3**. Le composé **3** se forme donc depuis le *gem*-diol **5** ou la cétone correspondante.

Pour prouver que **3** se forme bien par réarrangement du sucre cétonique, nous avons réalisé l'opération en deux stades: réarrangement de la cétone, puis acétylation douce. Le *gem*-diol **5**, chauffé à 60° en vase clos, se réarrange totalement en 36 heures pour donner un composé **6** qui par acétylation (Ac₂O, pyridine, 2 heures, 20°) fournit **3**. Le composé **6** est également obtenu par désacétylation de **3** ou de **4**.

6 possède les propriétés suivantes: sirop, $[\alpha]_D^{20} = +36,6^\circ$; ($c = 0,7$, CHCl₃); IR.: 2,95 μ (ν OH), pas de C=O, 7,24, 7,30 μ (isopropylidène); RMN. ((CD₃)₂SO): $\tau = 4,17$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,7$ Hz (H-C1); $\tau = 5,72$, *d*, 1 p. (H-C2); $\tau = 5,48 - 6,17$, *m*, 3 p. (H-C4, H-C5, H_a-C6); $\tau = 6,53$, *t*, 1 p. (H_b-C6); $\tau = 8,54$ et $8,71$, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène).

La configuration de **3** et **6** au niveau du carbone 4 (et donc également du carbone 3) ne peut être établie avec certitude car une épimérisation en **4** peut avoir lieu en cours de ces réactions et certains faits donnent à penser que la cétone **2** de configuration D-*xylo*, que nous avons antérieurement décrite [5], est plus stable que son épimère D-*ribo* **7**. Par exemple, la désacétylation de l'acétate d'énediol **1** conduit surtout à **2**.

⁴) Ce composé et ses précurseurs seront décrits en détail ultérieurement.

La cétone anhydre **7** chauffée en vase clos se réarrange beaucoup plus lentement et de façon beaucoup plus complexe que ne le fait le *gem*-diol **5**.

Ces observations semblent indiquer que lorsque, dans une même molécule, un groupement O-isopropylidène et un carbonyle sont en disposition stérique favorable un réarrangement tel que celui que nous avons décrit peut avoir lieu en milieu neutre. Une quantité stoechiométrique d'eau (telle qu'on la trouve dans le *gem*-diol) est extrêmement favorable mais il n'est pas exclu qu'un composé comme l'anhydride acétique qui peut libérer un nucléophile et un électrophile puisse jouer un rôle analogue à celui de l'eau. Meyer zu Reckendorf a observé [2] que lors de la réduction (NaBH_4) de **4** «le groupement isopropylidène 5,6 est alcali-labile et scindé par une réaction secondaire». Il est probable que ce fait puisse être expliqué par une réaction voisine de celle que nous décrivons.

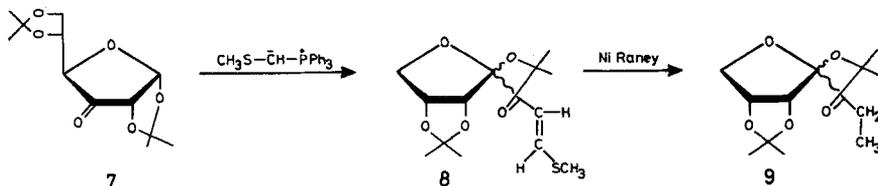
Exemple 2: Il semble qu'en milieu strictement anhydre et en l'absence d'anhydride acétique, la cétone **7** puisse se réarranger plus complètement.

Le di-O-isopropylidène-1,2;5,6- α -D-ribo-hexofurannosul-3-ose **7** a été décrit sous forme hydratée cristalline **1** [4] et sous forme anhydre sirupeuse [6]. Par distillation, nous avons pu obtenir une forme anhydre cristalline **7**, F. 40–42°; $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ ($c = 1,1$, CHCl_3); IR.: 5,66 μ ($\nu \text{ C=O}$), 7,27, 7,30 μ (isopropylidène).

Traité par un excès (1,5 équ.) de méthylthiométhylènetriphénylphosphorane, **7** conduit à un mélange des sucres insaturés ramifiés précédemment décrits ($\approx 70\%$) [5] et à un produit secondaire de réaction **8** ($\approx 10\%$), sirop.

Propriétés de **8**: $[\alpha]_D^{19} = -187^\circ$ ($c = 1,2$, CHCl_3); IR.: 6,21 μ ($\nu \text{ C=C}$), 7,28, 7,33 μ (isopropylidène); SM.: 287 ($M^+ - \text{CH}_3$); RMN.: $\tau = 3,59$, *dd*, 1 p., $J_{1,2} = 14,3$ Hz, $J_{1,3} = 1$ Hz (H-C1); $\tau = 4,33$, *dd*, 1 p., $J_{2,3} = 5,9$ Hz (H-C2); $\tau = 5,15$, *m*, 1 p., $J_{5,6} = 5,6$ Hz, $J_{6,6} = 2,5$ Hz (H-C6); $\tau = 5,20$, *dd*, 1 p. (H-C3); $\tau = 5,51$, *d*, 1 p. (H-C5); $\tau = 6,11$, *d*, 2 p. (H_a-C7, H_b-C7); $\tau = 7,73$, *s*, 3 p. (SCH_3); $\tau = 8,52$, *s*, 6 p., 8,56, *s*, 3 p. et 8,71, *s*, 3 p. (isopropylidène).

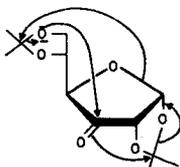
La structure **8** est proposée sur la base des observations suivantes. Il s'agit bien d'un sucre méthylthiovinyle (SM., IR.) terminal (RMN.: 2 protons oléfiniques *trans*). A ces deux protons oléfiniques est couplé un proton. Ces trois protons H-C1, H-C2 et H-C3 ne sont couplés avec aucun autre proton de la molécule ce qui rend très probable l'absence de proton sur C4. Les quatre protons restants H-C5, H-C6, H_a-C7 et H_b-C7 constituent un système *ABXY* dégénéré par «équivalence chimique» de H_a-C7 et H_b-C7. $J_{5,6}$ est voisin de 6 Hz ce qui est en accord avec la structure proposée pour le cycle furannique. Le subspectre correspondant à ces quatre protons présente d'ailleurs des similitudes frappantes avec ceux de l'anhydro-3,6-didésoxy-1,2-D-ribo-hexitol et de l'anhydro-2,5-désoxy-1-D-ribitol que nous avons décrits [7]. La configuration au niveau des carbones 3, 4, 5 et 6 n'a pas été établie mais il est peu probable que des inversions de configuration aient eu lieu au niveau des carbones 2 et 5 de la cétone de départ.



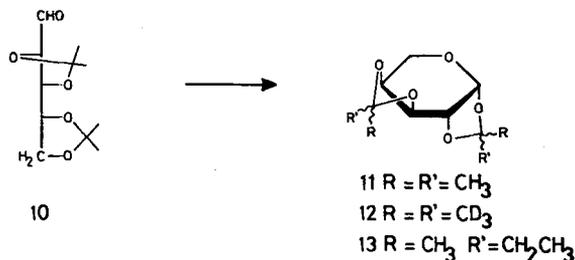
La présence d'un groupement méthylthiovinyle terminal dans **8** est confirmée par hydrogénation-désulfuration qui conduit à **9**, dont voici les propriétés:

9: F. 62–63°; $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3); IR.: 7,28, 7,35 μ (isopropylidène); SM.: 243 ($M^+ - \text{CH}_3$); RMN.: $\tau = 5,14$, m , 1 p., $J_{5,6} = 5,7$ Hz, $J_{6,7} = 2,5$ Hz (H-C6); $\tau = 5,48$, d , 1 p. (H-C5); $\tau = 5,82$, dd , 1 p., $J_{2a,3} = 3,2$ Hz, $J_{2b,3} = 9,7$ Hz (H-C3); $\tau = 6,13$, d , 2 p. (H_a -C7, H_b -C7); $\tau = 8,56$ et $8,73$, 2 s, total 12 p. (isopropylidènes); $\tau = 8,64$, m , 2 p. (H_a -C2, H_b -C2); $\tau = 9,01$, t déformé, 3 p., $J_{1,2} \simeq 7$ Hz ($\text{H}_3\text{C1}$).

Ce réarrangement qui implique la migration en milieu alcalin de deux groupements isopropylidène pourrait, comme le précédent, faire intervenir l'attaque nucléophile du carbonyle par un oxygène du groupement isopropylidène-5,6 selon le schéma hypothétique suivant:



Exemple 3: L'étude par chromatographie gaz-liquide (CGL.) d'échantillons de di-O-isopropylidène-2,3:4,5-D-aldéhydo-arabinose (**10**) – préparés selon la technique classique [8] par démercaptalation (Me_2CO , H_2O , HgCl_2 , HgO) du diéthylthioacétal correspondant – nous a montré que ce composé était généralement contaminé par des quantités plus ou moins importantes d'un corps auquel la structure **11** a été attribuée. Les échantillons purissimes (CGL.) de **10** – décrit jusqu'alors comme un sirop – se sont avérés cristalliser au congélateur (F. -12° à -7°). La structure de **11** a été prouvée par comparaison avec un échantillon authentique de di-O-isopropylidène-1,2;3,4- β -D-arabino-pyranose [7] (F., F. du mélange, $[\alpha]_D$, IR., RMN., SM.) et par hydrolyse en D-arabinose (IR., F. du diéthyl-dithioacétal).



Chauffé à 100° pendant 7 heures, l'aldéhydo-sucrose **10** conduit entre autres produits à une faible quantité du pyranose **11**, ce qui pourrait indiquer que ce réarrangement peut être l'objet d'une catalyse intramoléculaire du type de celle rencontrée dans les exemples 1 et 2.

Néanmoins, ce réarrangement est beaucoup plus rapide en milieu acétonique en présence de catalyseurs acides (HgCl_2 , Dowex 50 H^+). La réaction est en particulier totale en 0,5 heure à 56° dans l'acétone en présence de chlorure mercurique. Lorsque, dans les mêmes conditions, on substitue de l'acétone- d_6 à l'acétone, le composé **12** obtenu est deutérié dans des proportions qui impliquent une équilibration totale des

molécules d'acétone et d'acétone- d_6 (SM., RMN.). De même **10** traité par de la butanone en présence de chlorure mercurique conduit à **13**. Les pourcentages de réarrangement de **10** en **11** sont très faibles ou nuls dans les solvants non carbonylés (benzène, éther éthylique, xylène, diméthylsulfoxyde, heptane) en présence de catalyseurs acides variés (Dowex 50 H⁺, HgCl₂, BF₃Et₂O).

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (N° 2123-69). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. Willhalm (*Firmenich & Cie*, Genève) et à M. J. C. Landry (Ecole de Chimie, Genève) pour l'enregistrement des spectres de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Horton & J. D. Wander, Abstracts of papers 150th. Meeting Amer. Chem. Soc., 21 D (1965).
- [2] W. Meyer zu Reckendorf, *Angew. Chem.* 79, 151 (1967).
- [3] K. Freudenberg, W. Durr & H. von Hochstetter, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 61, 1735 (1928).
- [4] P. J. Beynon, P. M. Collins & W. G. Overend, *Proc. chem. Soc.* 1964, 342.
- [5] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, R. Graf & Mme J. Tronchet, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C]* 269, 420 (1969).
- [6] K. Onodera, S. Hirano & N. Kashimura, *Carbohydrate Research* 6, 276 (1968).
- [7] J. M. J. Tronchet, N. Le-Hong & Mlle F. Perret, *Helv.* 53, 154 (1970).
- [8] E. G. Bourne, G. P. McSweeney, M. Stacey & L. F. Wiggins, *J. chem. Soc.* 1952, 1408; H. Zinner, *Chem. Ber.* 92, 1616 (1959).
- [9] D. J. Bell, *J. chem. Soc.* 1947, 1461; C. Cone & L. Hough, *Carbohydrate Research* 1, 1 (1965).

43. Über Pterinchemie

28. Mitteilung [1]

Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin mittels Tetrahydropterin unter physiologischen Bedingungen

von M. Viscontini und G. Mattern¹⁾

Organisch-Chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(10. I. 70)

Zusammenfassung. Es werden die Versuche und Ergebnisse beschrieben, die zur Entwicklung der Theorie eines Radikalmechanismus für die Hydroxylierung des Phenylalanins mittels Tetrahydropterin unter physiologischen Bedingungen beigetragen haben.

In der 17. Mitteilung [2] hatten wir erwähnt, dass bei der Hydroxylierung des Phenylalanins mittels Tetrahydropterin nicht nur *p*-Tyrosin, wie wir in der 15. Mitteilung [3] berichtet hatten, sondern auch *o*- und *m*-Tyrosin gebildet werden, und zwar im Verhältnis *o*:*m*:*p* = 2:1:1.

Hier beschreiben wir nun die Versuche, die zu diesen Ergebnissen geführt haben. Um die besten Resultate zu erzielen, wurde zunächst die Wirkung verschiedener, nachstehender Faktoren genau untersucht.

a) *Katalytische Wirkung der Eisen-Ionen.* Diese sind für die Bildung der Tyrosine unentbehrlich [3], die Ausbeute an Tyrosin ist jedoch keine Funktion der Konzentra-

¹⁾ Auszug aus der Dissertation von G. Mattern, Universität Zürich, 1969.