

- [5] P. E. Eaton, J. Amer. chem. Soc. *84*, 2344 (1962).  
 [6] H. Ziffer & I. W. Levin, J. org. Chemistry *34*, 4056 (1969).  
 [7] T. N. Margulis, Acta crystall. *18*, 742 (1965).  
 [8] J. Křepínský, Z. Samek, F. Šorm, D. Lamparský, P. Ochsner & Y.-R. Naves, Tetrahedron, Suppl. *8*, 1966, 53.  
 [9] H. Ziffer, N. E. Sharpless & R. O. Kan, Tetrahedron *22*, 3011 (1966).  
 [10] H. Ziffer & B. W. Matthews, Chem. Commun. *1970*, 294.  
 [11] L. Ruzicka, Ber. deutsch. chem. Ges. *50*, 1362 (1917); J. D. Roberts, A. K. Jeydel & R. Armstrong, J. Amer. chem. Soc. *71*, 3249 (1949).  
 [12] a) P. E. Eaton, Accounts chem. Res. *1*, 50 (1968), and references cited; b) R. L. Cargill, A. C. Miller, D. M. Pond, P. deMayo, M. F. Tchir, K. R. Neuberger & J. Saliel, Mol. Photochemistry *1*, 301 (1969); c) P. J. Wagner & D. J. Bucheck, J. Amer. chem. Soc. *91*, 5090 (1969); d) P. deMayo, A. A. Nicholson & M. F. Tchir, Canad. J. Chemistry *48*, 225 (1970); e) R. O. Loutfy & P. deMayo, Chem. Commun. *1970*, 1040; f) P. deMayo, Accounts chem. Res. *4*, 41 (1971).  
 [13] W. G. Dauben, G. W. Shaffer & N. D. Vietmeyer, J. organ. Chemistry *33*, 4060 (1968).  
 [14] G. Marsh, D. R. Kearns & K. Schaffner, Helv. *51*, 1890 (1968); J. Amer. chem. Soc. *93*, 3129 (1971).  
 [15] P. J. Wagner & R. A. Leavitt, J. Amer. chem. Soc. *92*, 5806 (1970).  
 [16] R. M. Acheson & R. Robinson, J. chem. Soc. *1952*, 1127.  
 [17] M. Korach, D. R. Nielson & W. H. Rideout, Organ. Synth. *42*, 50 (1962); C. H. DePuy & E. F. Zaweski, J. Amer. chem. Soc. *81*, 4920 (1959); J. H. Boothe, R. G. Wilkinson, S. Kushner & J. B. Williams, *ibid.* *75*, 1732 (1953).  
 [18] M. F. Ansell & J. W. Ducker, J. chem. Soc. *1959*, 329.  
 [19] M. Pfan, R. Dulou & M. Vilkas, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. *254*, 1817 (1962).  
 [20] H. N. A. Al-Jallo & E. S. Waight, J. chem. Soc. (B) *1966*, 73.  
 [21] H. Favre, B. Marinier & J.-C. Richer, Canad. J. Chemistry *34*, 1329 (1956).  
 [22] F. Salmon-Legagneur, Bull. Soc. chim. France *51*, 807 (1932).  
 [23] H. Rupe & C. Frey, Helv. *27*, 627 (1944).

## 162. Réactions d'élimination présentées par des acides polyhydroxyadipiques

par A. Gabbai et Th. Posternak

Laboratoire de Chimie Biologique et Organique Spéciale de l'Université, Genève

(25 V 71)

*Summary.* The tetrahydroxyadipic acids and one trihydroxyadipic acid have been methylated, using methyl iodide and silver oxide in the presence of dimethylformamide.

In addition to  $\Delta^2$ -di- or tri-methoxyadipic esters and the products expected for a double *E2* elimination, *cis-trans*  $\alpha, \alpha'$ -dimethoxymuconic ester was frequently the principal product. The proposed theoretical interpretations involve as intermediates either a silver complex or a lactonic compound. A few preferential conformations, based on NMR. data, are proposed.

Dans un mémoire antérieur [1], nous avons établi par RMN. les configurations respectives des trois acides  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques Va, VIa et VIIa prévus par la théorie. Nous nous étions intéressés à ces substances en raison de la formation inattendue de l'une d'entre elles (l'isomère *cis-trans* VIb) à partir du D-glucosaccharate d'argent<sup>1)</sup> par méthylation d'après la méthode de Purdie-Kuhn, c'est-à-dire par

<sup>1)</sup> Plus récemment, nous avons constaté, dans les mêmes conditions, l'obtention exclusive de cet isomère *cis-trans* à partir des deux D-glucosaccharonalactones-1,4 et -6,3 (II et III).

traitement au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent dans le diméthylformamide [2]. Cette méthode de méthylation a eu son importance dans la chimie des sucres et nous avons donc entrepris l'étude systématique de son emploi dans la série des acides polyhydroxy-adipiques.

Dans notre premier mémoire [1], nous avons considéré les formations d'esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques à partir des acides tétrahydroxyadipiques comme résultant d'une double réaction d'élimination *E*2, du type concerté classique exigeant dans l'état de transition une disposition anti-parallèle des groupes éliminés. On peut, en effet, concevoir une conformation coplanaire des carbones de l'acide D-glucosaccharique avec disposition anti-parallèle de chacun des H fixés aux carbones  $\alpha$  et  $\alpha'$  et des OH voisins en  $\beta$  et  $\beta'$ , ce qui conduirait en effet au dérivé  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *cis-trans* observé. De même, l'acide mannosaccharique et sa dilactone fourniraient l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *cis-cis* obtenu effectivement [1].

D'après les mêmes principes, à partir des acides mucique (VIII), allomucique (IV), talomucique (XI) et idosaccharique (I), on devrait obtenir resp. les esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques *trans-trans*, *cis-cis*, *cis-trans* et *trans-trans*. L'expérience a montré la formation de mélanges complexes qui ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse et séparés parfois par chromatographie sur colonne ou sur couche mince.

A partir du mucate de méthyle (VIII b) on obtient les  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconates de méthyle *trans-trans* (Vb) et *cis-trans* (VIb) dans le rapport de 1 à 1,25. Il se forme en outre un ester  $C_{11}H_{18}O_7$  qui, par son spectre UV. ( $\lambda_{\max}$  229 nm,  $\epsilon_{\max}$  = 8550) et par son spectre de RMN. apparaît comme un ester  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipique. Cette structure IXa a été établie en outre par l'ozonation du diamide correspondant IXb qui a fourni de l'oxamidate de méthyle, alors que par ozonation de l'ester IXa on a obtenu de l'acide DL-diméthoxysuccinique (XIV). Pour établir la configuration de la double liaison de cet ester  $\alpha, \beta$ -éthylénique, il a été soumis à une irradiation UV.: il en est résulté un isomère apparenté, par ses spectres UV. et IR., au produit de départ, mais différant de ce dernier par la configuration de sa double liaison. L'analyse des spectres de RMN. indique que le proton vinylique du produit d'irradiation ( $\delta$  = 5,26 ppm) résonne à champ plus élevé que celui du produit de départ ( $\delta$  = 6,18 ppm), ce qui s'expliquerait par une configuration *cis* qui soustrait H-C(3) à l'action du méthoxycarbyle en 1. Le produit de départ est donc l'ester  $\Delta^2$ -*trans*-triméthoxy-2,4,5-adipique, forme *thréo* (IXa), alors que le produit d'irradiation représente l'isomère  $\Delta^2$ -*cis*-triméthoxy-2,4,5-adipique, forme *thréo* (XIII).

Par action du méthanol ammoniacal sur IXa, on obtient son diamide IXb dont l'ozonation a été mentionnée plus haut. Nous avons vu antérieurement [1] que lorsqu'un méthoxycarbyle est lié à une double liaison *trans* trisubstituée, sa transformation en amide est particulièrement aisée dans les conditions expérimentales employées, ce qui confirme la configuration *trans* attribuée à IXa.

L'ester DL-talomucique XIb traité par la méthode de *Purdie-Kuhn* a fourni, entre autres, les  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconates de méthyle *trans-trans* (Vb) et surtout *cis-trans* (VIb). D'autre part, on peut isoler deux esters  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipiques, dont l'un est identique au produit IXa obtenu à partir de l'acide mucique. Le deuxième composé lui est étroitement apparenté par ses spectres IR. et UV.; son oxydation permanganique a fourni, à côté d'acide oxalique, de l'acide *méso*-diméthoxysuccinique (XV). Le spectre de RMN. de son diamide Xb obtenu par traitement au moyen du

méthanol ammoniacal est relativement aisé à interpréter. La similitude des déplacements chimiques de H—C(3) des deux diamides IX b et X b (resp. 5,79 et 5,75 ppm) indique que la double liaison de la nouvelle substance a la configuration *trans* et que son produit de base est l'ester  $\Delta^2$ -*trans*-triméthoxy-2,4,5-adipique, forme *érythro* (X a).

Le sel d'argent de l'acide D-idosaccharique (I) a fourni, par le traitement habituel, de l' $\alpha, \alpha'$ -dimuconate de méthyle *cis-trans* (VI b) et, en quantité beaucoup plus petite, son isomère *trans-trans* (V b).

A partir de l'allomuate de méthyle (IV b), on a obtenu les esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques *cis-trans* (VI b) et *cis-cis* (VII b) ainsi que l'ester mono-insaturé X a.

Les esters mono-insaturés IX a et X a ou leurs diamides IX b et X b, hydrolysés par la soude caustique 2N, ont fourni essentiellement de l'acide  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *trans-trans*. En d'autres termes, la deuxième double liaison formée adopte régulièrement la configuration *trans*.

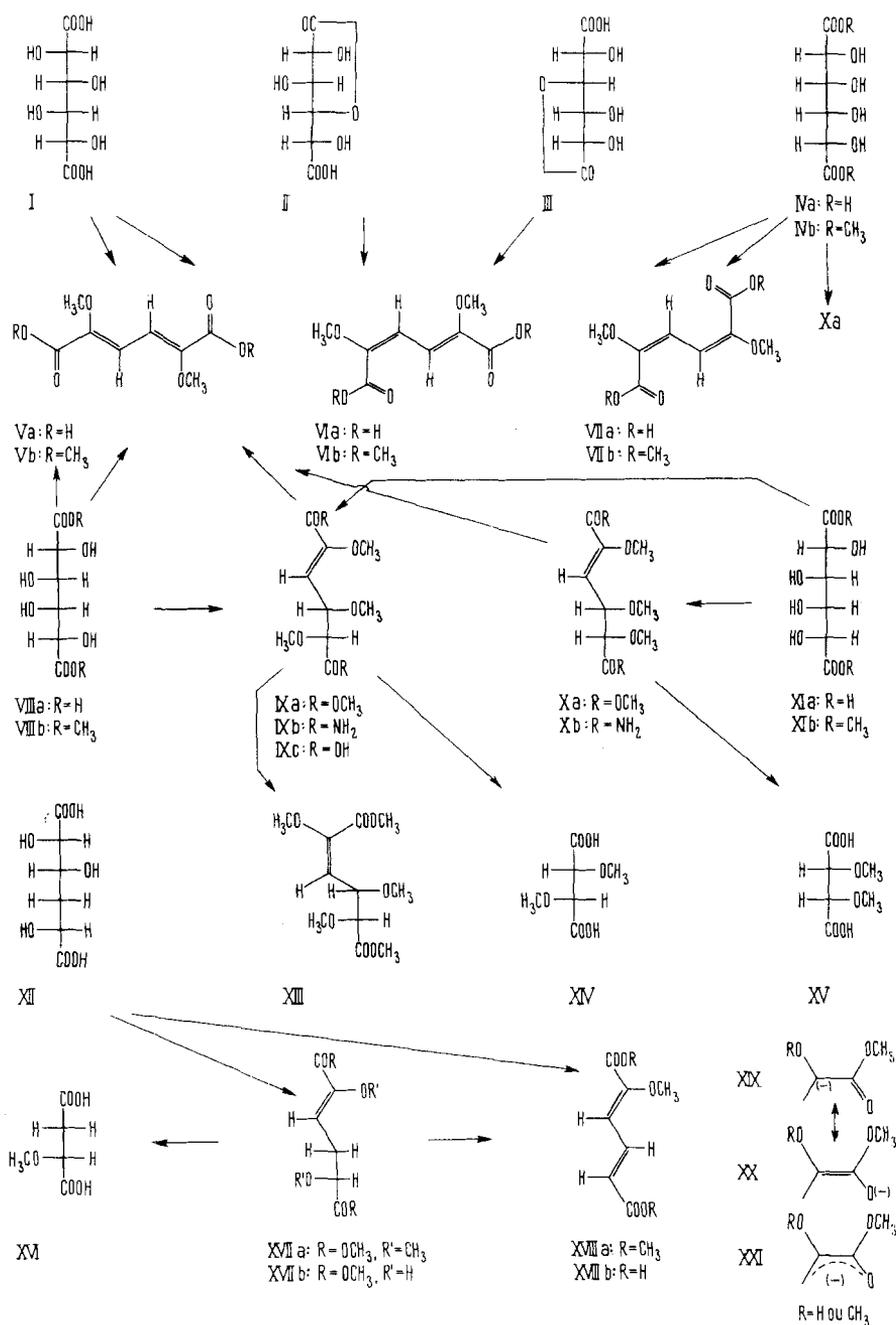
Nous avons également examiné, vu son accessibilité relativement aisée, un acide trihydroxy-2,3,5-adipique, l'acide  $\alpha$ -D-galacto-métasaccharonique (XII). Le traitement habituel a fourni essentiellement deux substances. En raison de leurs spectres UV. et de RMN., l'une est un ester  $\alpha$ -méthoxymuconique XVIII a, l'autre est un ester  $\Delta^2$ -diméthoxy-2,5-adipique XVII a dont l'oxydation permanganique fournit de l'acide O-méthyl-D-malique (XVI). Comme le déplacement chimique de son proton vinylique (triplet,  $\delta$  6,20 ppm) est très proche de celui du proton correspondant de IX a (6,18 ppm), on peut en déduire que la double liaison a, ici aussi, la configuration *trans*; la structure de triplet résulte peut-être de la superposition partielle de deux doublets dus aux H allyliques qui ne sont probablement pas équivalents.

Quant à l'ester  $\alpha$ -méthoxymuconique XVIII a, le proton vinylique  $\alpha$  de sa double liaison disubstituée a un déplacement chimique (6,07 ppm) comparable aux déplacements des protons correspondants des acides muconiques et méthylmuconiques. La constante de couplage avec le proton vinylique  $\beta$  (16 cps) indique une configuration *trans*. La configuration de la seconde double liaison a été établie comme suit: par traitement de l'ester mono-insaturé XVII a au moyen de la soude caustique 2N suivie de méthylation au diazométhane, on obtient l'ester  $\alpha$ -méthoxymuconique mentionné ci-dessus. Comme, d'après nos expériences, un tel traitement ne modifie pas la configuration des doubles liaisons déjà présentes, il en résulte pour le dérivé  $\alpha$ -méthoxymuconique la configuration *trans-trans* XVIII.

Le calcul d'après [3] du  $\delta$  de H—C(3) de XIII est en bon accord avec la mesure expérimentale (calc. 5,18 ppm, obs. 5,26 ppm), alors que pour le H—C(3) de IX a la valeur calculée est trop faible. En ce qui concerne H—C(4), l'application des règles de Shooley [4] conduit dans les deux cas à des valeurs inférieures à celles observées, la différence étant de 0,30 ppm pour IX a et de 0,71 ppm pour XIII. Les déblindages trouvés dans les deux cas sont dus vraisemblablement à l'action à longue distance du méthoxycarbone en 6. On pourrait ainsi attribuer à IX a la conformation XXII a qui implique, vu leur voisinage, une interaction entre H—C(3) et le méthoxycarbone en 6; XIII aurait alors la conformation XXIII qui comporte une interaction entre le même méthoxycarbone et H—C(4).

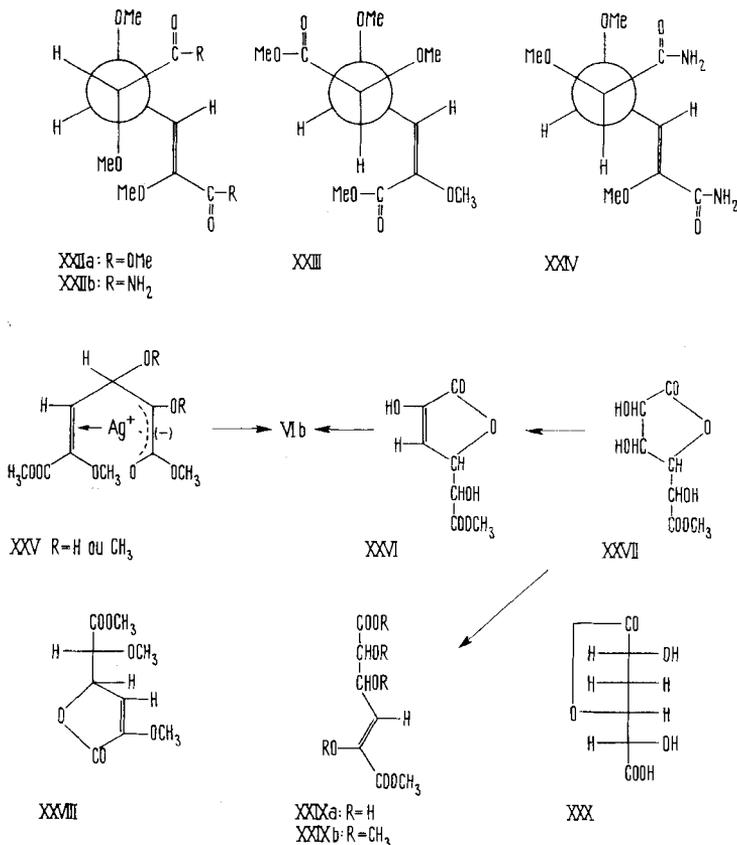
D'ailleurs, si l'on exclut toute disposition éclipsée des substituants de C(4) et C(5), et si l'on tient compte de la faible valeur (3,5 et 4,0 cps) des constantes de couplage  $J_{4,5}$  de IX a et de XIII, on doit envisager les conformations préférentielles XXII a et XXIII.

Dans le cas des deux diamides IX b et X b, dérivés resp. des esters IX a et X a, on constate en général une grande similitude de leurs spectres de RMN. dans le diméthylsulfoxyde- $d_6$ . Les valeurs calculées [3] des  $\delta$  des H—C(3) de IX b et X b diffèrent suffisamment des valeurs observées pour



qu'on puisse, comme précédemment (cf. IXa), l'expliquer par une interaction entre H-C(3) et le groupe méthoxycarbonyle en 6. On devrait alors attribuer à IXb la conformation XXIIb. En ce qui concerne H-C(5),  $\delta = 3,48$  ppm pour IXb et 3,67 ppm pour Xb. Dans le deuxième cas, on a à faire à une configuration *érythro* de H-C(4) et H-C(5). Par analogie avec la série des stéroïdes, où la conformation axiale-axiale de H et OR vicinaux dans le cycle A se traduit par un déblindage marqué de H par rapport à la disposition équatoriale-axiale [5], on pourrait attribuer à Xb la conformation XXIV dans laquelle H-C(5) et MeO-C(4) ont un angle dièdre de  $\sim 180^\circ$ .

Mentionnons encore des expériences d'interconversion des deux esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques *cis-trans* et *trans-trans*. Par chauffe en présence de méthylate de sodium à  $40^\circ$  ou par traitement au moyen de tétranitrométhane à  $25^\circ$  [6] on observe, malgré la différence des mécanismes d'action des deux réactifs, des équilibres analogues aussi bien à partir de l'ester *cis-trans* que de l'ester *trans-trans*. Avec le méthylate de sodium,  $K = [\textit{trans-trans}]/[\textit{cis-trans}] = 2,85 \pm 0,05$ . On tire de la relation  $\Delta G^0 = -RT \ln K$  la valeur  $\Delta G^0 = -650 \pm 11$  cal./mole. Avec le tétranitrométhane,  $K = 3,08 \pm 0,21$ ,  $\Delta G^0 = -665 \pm 41$  cal./mole. La valeur relativement faible de  $\Delta G^0$  indiquerait qu'ici le volume effectif du méthoxycarbonyle n'est pas très supérieur à celui du méthoxy.



Les composés asymétriques IX, X, XI, XIII, XIV, XXII, XXIII et XXIV sont sous forme racémique.

*Discussion.* Nous devons d'abord insister sur le fait que les produits obtenus, soit les esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconiques, soit les esters  $\Delta^2$ -triméthoxy- ou  $\Delta^2$ -diméthoxy-adipiques sont stables dans les conditions de méthylation d'après *Purdie-Kuhn*. Leur interconversion au cours de la réaction paraît donc exclue. D'autre part, le tétra-O-méthyl-glucosaccharate de méthyle (exemple d'un acide tétrahydroxyadipique perméthylé) reste également inaltéré dans les conditions employées.

La formation des doubles liaisons implique le départ simultané ou successif de  $H^+$  en  $\alpha$  et de  $OH^-$  ou  $OCH_3^-$  en  $\beta$ . La présence en  $\alpha$  d'un  $OH$  libre entrave moins le départ du proton que celle d'un  $OCH_3$ : en effet, le pouvoir attracteur d'électrons de  $OH$  est supérieur à celui de  $OCH_3$ . En ce qui concerne le départ du deuxième groupe éliminé, on sait que celui de  $CH_3O^-$  est moins aisé que celui de  $HO^-$ . Tout ceci expliquerait la stabilité relative des esters tétraméthoxyadipiques et des esters  $\Delta^2$ -diméthoxy- ou -triméthoxy-adipiques.

Comme nous l'avons vu, chacun des acides tétrahydroxyadipiques étudiés a fourni l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diéthoxymuconique pouvant résulter d'une élimination  $E2$  exigeant une orientation intermédiaire anti-parallèle des groupes ou atomes éliminés. Mais en outre, il se forme toujours, souvent en quantité prépondérante, l'isomère *cis-trans* VI.

Les réactions d'élimination étudiées impliquent le départ de protons voisins de carbonyles. Sans entrer dans le détail des nombreuses discussions antérieures [7], disons qu'aujourd'hui un mécanisme carbanionique de telles réactions est généralement considéré comme probable [8]. Bien que ce n'ait pas été démontré ici par des mesures cinétiques ou des études isotopiques<sup>2)</sup>, il est probable qu'en partie tout au moins, il se forme un tel intermédiaire carbanionique. L'oxyde d'argent dont la basicité apparente est augmentée par le diméthylformamide qui fonctionne, comme on sait, comme un piège à protons, s'emparerait des protons en  $\alpha$  ou en  $\alpha'$ . L'anion XXI formé aurait une durée de vie accrue par ses possibilités de résonance  $XIX \leftrightarrow XX$ ; ensuite se produirait le départ de  $HO^-$  ou de  $CH_3O^-$  ou encore de  $RO^-$  (voir plus loin). Ce départ pourrait se produire, comme on sait, en *anti* ou en *syn* par rapport au proton. Toujours est-il que la configuration finale de la double liaison serait régie essentiellement par des facteurs thermodynamiques; le produit d'élimination serait un énoï de configuration *trans* comportant une orientation favorable, de part et d'autre de la double liaison, des deux groupes les plus volumineux: méthoxycarbone et reste de la chaîne. Cette orientation serait stabilisée définitivement par méthylation subséquente de l'énoï. C'est ainsi que s'expliquerait la configuration *trans* des esters mono-insaturés IX a et X a, indépendamment de la configuration primitive *thréo* ou *érythro* des carbones  $\alpha$  et  $\beta$ . Lorsque les substances mono-insaturées sont traitées sous forme d'amides ou d'esters par  $NaOH$  2N, elles se convertissent toutes deux, indépendamment de leur configuration, en acide  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *trans-trans* (Va), ceci pour les raisons thermodynamiques invoquées ci-dessus. On voit d'autre part qu'en présence d'une base suffisamment forte, il se produit ici une élimination des éléments de l'alcool méthylique qui n'a pas lieu dans les conditions de la méthode de *Purdie-Kuhn*.

<sup>2)</sup> L'étude du déplacement ou de l'effet isotopique serait d'ailleurs ici malaisée en raison de la complexité des réactions et de l'hétérogénéité du système dans lequel nous opérons.

Il s'agit maintenant d'expliquer la prépondérance de l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *cis-trans* (VIb). Nous envisageons deux mécanismes, hypothétiques pour l'instant.

A. Il commencerait par se former un ester  $\Delta^2$ -*trans*-trihydroxyadipique (partiellement méthylé ou non) qui donnerait avec les ions  $\text{Ag}^+$  un complexe  $\pi$ , XXV. Par suite de l'attraction électrostatique exercée par le centre anionique résultant du départ du proton en  $\alpha'$ , la molécule adopterait une conformation XXV telle que la méthylation de l'hydroxyle en  $\alpha'$ , suivie du départ de  $\text{HO}^-$  ou de  $\text{CH}_3\text{O}^-$  en  $\beta'$ , donnât naissance à de l'ester *cis-trans* VIb. Ce départ est concerté avec celui de  $\text{Ag}^+$ . Il est en effet connu que les complexes  $\pi$  de  $\text{Ag}^+$  avec les diènes conjugués sont particulièrement labiles [9]: les ions métalliques ainsi libérés pourraient se combiner de nouveau à l'ester mono-insaturé: il s'agirait alors d'une véritable catalyse.

Ajoutons que la perméthylation de l'ester mono-insaturé stabiliserait ce dernier; c'est ainsi que s'expliquerait la proportion croissante d'ester  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipique (IX) qui s'accumule dans le mélange final lorsqu'on opère en présence de quantités croissantes d'iodure de méthyle (tableaux 1 et 2).

L'acide galacto-métasaccharonique nous a fourni un ester  $\alpha$ -méthoxymuconique *trans-trans* XVIIIa et non *cis-trans*. Il faut toutefois faire remarquer que la seconde double liaison résulterait ici du départ d'un proton en  $\beta'$ . La stabilisation suivant XXI, de même que la formation d'un complexe argentique analogue à XXV, sont ici impossibles. On pourrait envisager une autre stabilisation par résonance du carbanion allylique formé; la deuxième double liaison aurait, pour les raisons thermodynamiques déjà indiquées, la configuration *trans*.

B. La deuxième interprétation se base sur des travaux [10] [11] montrant que l'acide glucosaccharique et son sel d'argent fournissent, sous l'action de divers agents méthylants, la lactone insaturée XXVIII. En généralisant, on pourrait supposer que tous les acides tétrahydroxyadipiques étudiés commenceraient par donner des lactones  $\gamma$  XXVII. Ces dernières, par élimination d'eau<sup>3)</sup> donneraient, indépendamment de la configuration de C(3) et de C(4), un dérivé buténolique XXVI avec un groupement énolique de configuration forcément *cis*, qui se stabiliserait par méthylation ultérieure. Ensuite, le cycle lactonique s'ouvrirait par une deuxième réaction d'élimination à intermédiaire carbanionique, dans laquelle le départ du proton en  $\alpha$  serait suivi de celui de  $-\text{COO}^-$  dont un oxygène formait le pont lactonique. Pour les raisons thermodynamiques invoquées, il se produirait une double liaison *trans* avec formation finale de l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique *cis-trans*. On connaît de telles éliminations impliquant des ponts lactoniques [13]. Ajoutons qu'une réaction similaire pourrait aussi avoir lieu sans formation préalable du buténolide, ce qui donnerait naissance, après méthylation, aux esters  $\Delta^2$ -*trans*-di- ou -tri-méthoxyadipiques. D'après cette représentation, les composés mono-insaturés ne seraient pas forcément des intermédiaires de la formation des dérivés muconiques. Dans le cas de l'acide galacto-métasaccharonique (XII), ce serait une de ces lactones (XXX) qui, par élimination, donnerait naissance à l'ester  $\Delta^2$ -*trans*-dihydroxy-2,5-adipique XVIIb. Ce dernier se

<sup>3)</sup> Suivant la configuration, on pourrait envisager une élimination soit *anti*, soit *syn*. Ce dernier mode, comportant un caractère carbanionique, a été indiqué dans le cas de réactions d'élimination de dérivés du cyclopentane [12].

transformerait ensuite en ester  $\alpha$ -mono-méthoxymuconique XVIIIa par le mécanisme indiqué en A.

Nous n'avons pu isoler d'intermédiaires lactoniques. Une présomption de leur formation ressort toutefois des tableaux 1 et 2, qui montrent que, pour des concentrations croissantes en iodure de méthyle, le rapport  $[cis-trans]/[trans-trans]$  diminue, ce qui s'expliquerait par une entrave à la lactonisation résultant du blocage plus rapide, par méthylation, des hydroxyles. On peut aussi faire remarquer que les acides gluco- et ido-sacchariques, dont la lactonisation est particulièrement aisée, fournissent en proportions particulièrement élevées l'ester *cis-trans* VIb.

Les représentations A et B sont, répétons-le, toutes deux hypothétiques; il est impossible actuellement de trancher entre elles, et il se peut même que ces deux processus interviennent simultanément.

Tableau 1. Effet de la quantité d'iodure de méthyle sur la composition finale, après méthylation du mucate de méthyle (VIIIb)<sup>a</sup>) (surfaces comparées des pics de chromatographie en phase gazeuse)

Composants du mélange final	Nombre de moles de ICH <sub>3</sub> par mole de mucate de méthyle				
	8	12	16	20	40
Inconnu	1,0	1,25	1,66	1,0	1,0
IXa	30,0	23,2	34,0	14,1	17,4
Vb	1,0	1,0	2,0	1,2	1,25
Inconnu	7,5	2,40	1,0	—	—
VIb	34,0	8,8	11,2	4,2	4,2
Inconnu	14,0	4,0	1,9	—	—

<sup>a</sup>) Employé 0,1 mmole de VIIIb et 1 mmole d'Ag<sub>2</sub>O. Volume total (diméthylformamide + ICH<sub>3</sub>) = 1 ml. Agité 16 h à 3–4°. Analysé sur colonne A à 190°.

Tableau 2. Rapports des substances finales d'après le Tableau 1

Nombre de moles de ICH <sub>3</sub>	VIb	IXa	IXa	IXa
	Vb	VIb	Vb	Vb+VIb
8	34,0	0,88	30,0	0,86
12	8,8	2,64	23,2	2,36
16	5,6	3,00	17,0	2,56
20	3,5	3,36	11,7	2,61
40	3,4	4,14	14,0	3,13

Nous remercions M. le Professeur E. A. C. Lucken de l'enregistrement et de l'interprétation de quelques spectres de RMN. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr K. Eder, Ecole de Chimie, Université de Genève.

### Partie expérimentale

*Méthodes.* Les F. sont corrigés. Les spectres UV. ont été mesurés au moyen d'appareils Beckman DU et les spectres IR. au moyen des appareils Perkin-Elmer 521 et 237 en opérant, sauf indication contraire, dans le nujol entre deux plaques de NaCl.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur couche de 0,25 mm d'épaisseur de silice HF 254 (Merck); systèmes de développement: acétate d'éthyle – éther de pétrole (Eb. 40–60°), A. 2:8 en vol., B. 3:7 en vol.

Pour les chromatographies en phase gazeuse, on a utilisé l'appareil *Perkin-Elmer* Fractomat 21 (détecteur à ionisation de flamme) avec deux types de colonnes: A. XE-60 3% sur Chromosorb SW, 1 m; B. SE-52 3% sur Chromosorb AW, 1 m.

Les spectres de RMN. ont été enregistrés au moyen d'un appareil *Varian* A-60 avec, comme référence interne, du tétraméthylsilane. Les valeurs des déplacements chimiques ont été obtenues avec une précision de 0,01 ppm; l'erreur moyenne des constantes de couplage est inférieure à  $\pm 0,2$  Hz.

Abréviations: pr. = proton; s = singulet; d = doublet; dd = double doublet; t = triplet; m = multiplet. Les  $\delta$  sont exprimés en ppm et les  $J$  en cps.

*Méthylation des lactones D-glucosacchariques.* Dans le mémoire antérieur [1], on était parti du D-glucosaccharate d'argent ou de son ester diméthylque. Les essais ont été étendus aux lactones-1,4 (II) et -6,3(III)D-glucosacchariques soumises les deux au même traitement. 3 g de lactone sont agités à 4° dans 50 ml de diméthylformamide avec 10 g d'oxyde d'argent et 4 ml d'iode de méthyle. Au bout de 20 h on ajoute 5 g d'oxyde d'argent et 2 ml d'iode de méthyle et poursuit l'agitation durant encore 20 h. On filtre, ajoute au filtrat 6 vol. de chloroforme, filtre de nouveau et chasse les solvants sous vide poussé. Le sirop résiduel est distillé (758 mg, Eb. 127°/0,1 Torr); après amorçage avec l'ester *VIb*, le liquide se prend en masse. F. 62–64° après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau. Après saponification alcaline du produit brut, on ne peut déceler à la chromatographie sur papier que l'acide *cis-trans* *VIa* [1].

Dans d'autres essais, la lactone a été traitée d'abord par le diazométhane selon *Smith* [10]. Après traitement subséquent comme indiqué précédemment au moyen des réactifs de *Purdie-Kuhn*, on isole avec les mêmes rendements que ci-dessus l'ester *cis-trans* *VIb*.

*Interconversion des esters  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxy-muconique cis-trans et trans-trans.* – 1. On chauffe en tube scellé au thermostat à 40° 5 mg d'ester avec 0,2 ml d'une solution de méthylate de sodium 1 M dans le méthanol absolu. A des temps donnés, on effectue des prélèvements; après dilution avec du méthanol anhydre, on passe sur une colonne de Dowex 50 (forme H<sup>+</sup>); après concentration, on procède à l'analyse chromatographique en phase gazeuse sur colonne A à 190° et détermine les rapports des surfaces des pics *Vb* et *VIb*. L'équilibre est atteint au bout de 90 h. Posons  $K = [Vb]/[VIb]$ . On obtient à partir de *VIb*  $K = 2,80$ ; à partir de *Vb*  $K = 2,90$ ; si  $K = 2,85 \pm 0,05$ ,  $\Delta G^\circ = -650 \pm 11$  cal./mole.

2. 10 mg d'ester dissous dans 0,5 ml de tétranitrométhane sont abandonnés en tube scellé à 25° A des temps déterminés, on effectue des prélèvements, évapore le plus rapidement possible à sec sous vide, co-évapore deux fois avec du méthanol anhydre, reprend par CCl<sub>4</sub> et analyse par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions indiquées. L'équilibre est atteint en 20 h. A partir de *Vb*,  $K = 3,30$ ; à partir de *VIb*,  $K = 2,87$ . Si  $K = 3,08 \pm 0,21$ ,  $\Delta G^\circ = -665 \pm 41$  cal./mole.

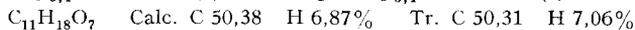
*Méthylation de dérivés de l'acide mucique.* – *Mucate de méthyle (VIIIb).* Il existe dans la littérature des divergences au sujet du F. du mucate de méthyle. Nous trouvons un F. de 199° pour l'ester préparé d'après [14] par action du méthanol chlorhydrique sur l'acide mucique. L'ester préparé par action de l'iode de méthyle sur le mucate d'argent fond, par contre, à 176–178°. Les deux variétés présentent toutefois dans le nujol exactement le même spectre IR.

*Méthylation du mucate de méthyle.* Indiquons immédiatement que des résultats tout à fait analogues ont été obtenus à partir de la lactone mucique préparée d'après [15] et à partir du mucate de méthyle.

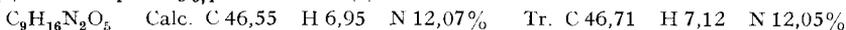
545 mg de mucate de méthyle *VIIIb* sont dissous dans un mélange de 30 ml de diméthylformamide et de 2 ml d'iode de méthyle. En l'espace d'une demi-heure on ajoute 3 g d'oxyde d'argent, puis on agite 64 h à l'abri de la lumière. Durant toutes ces opérations la température ne doit pas dépasser 3–4°. On verse dans 6 volumes de chloroforme, filtre et chasse les solvants par évaporation sous vide. Le sirop résiduel est distillé; obtenu 315 mg (Eb. 110–113°/0,09 Torr). A la chromatographie en phase gazeuse (colonne A à 190°) on observe à partir du produit, avant distillation, 4 pics (voir tableaux 1 et 2). Les deux derniers pics correspondent à *Vb* et *VIb*. Le distillat fournit par cristallisations successives deux substances de F. resp. (après recristallisation dans un mélange de méthanol et d'eau) 115–118°, identique à *Vb*, et 55–57°, identique à *VIb*.

Pour isoler le  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipate de méthyle (*IXa*), qui est le composant principal, correspondant au deuxième pic, 300 mg de distillat brut sont fractionnés sur une colonne de 100 g de silice HF 254 avec le système de dissolvant A. On recueille des fractions de 4 ml. Les tubes

n° 51–75 contiennent essentiellement Va, les tubes 110–142 VIa. Les fractions suivantes, d'un volume total de 370 ml, laissent, après distillation, une huile qui est purifiée d'abord par chromatographie préparative sur couche mince de silice G (système B), puis par distillation en tube à boules (Eb. 73–78°/0,015 Torr). – IR. en  $\text{cm}^{-1}$  (sans solvant): 2984 *f*, 2948 *f* (=CH), 1730 *F*, 1755 *F* (C=O), 1650 *F* (C=C), 785 *m* (=CH). – UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  229 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  = 8550). – RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,30, 3,46, 3,75, 3,80, 3,83, 5  $\times$  3 pr., 5 s., 5  $\text{OCH}_3$ ;  $\delta$  3,90, 1 pr., *d*,  $J_{4,5}$  = 4,0, H–C(5);  $\delta$  4,60, 1 pr., *dd*,  $J_{4,5}$  = 4,0,  $J_{3,4}$  = 9,0, H–C(4);  $\delta$  6,18, 1 pr., *d*,  $J_{3,4}$  = 9,0, H–C(3).

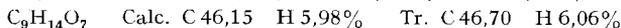


Le diamide IX b a été obtenu en traitant 40 h à 4° 50 mg de IX a par 3 ml de méthanol anhydre saturé de gaz ammoniac sec. Il se dépose 50 mg de IX b de f. 223–227° après recristallisation dans le méthanol. – IR. en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380 *m*, 3180 *m* (NH), 3070 *f* (=CH), 1670 *F* (C=O), 1649 *F* (C=C), 820 *m* (=CH). – UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  214 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  = 12100). – RMN. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  3,14, 3,30, 3,58, 3  $\times$  3 pr., 3 s, 3  $\text{OCH}_3$ ;  $\delta$  3,48, 1 pr., *d*,  $J_{4,5}$  = 4,0, H–C(5);  $\delta$  4,35, 1 pr., *dd*,  $J_{4,5}$  = 4,0,  $J_{3,4}$  = 10,0, H–C(4);  $\delta$  7,25, 1 pr., *d*,  $J_{3,4}$  = 10,0, H–C(3).



Le même produit (538 mg) s'obtient en traitant directement 1 g de distillat brut (voir plus haut) par le méthanol ammoniacal. Les liqueurs mères contiennent un mélange des diamides dérivés de V et de VI.

*Hydrolyse et dégradation alcalines.* – 1. 48 mg d'ester IX a sont traités 45 min au bain-marie par 4,4 ml NaOH 0,1 N. On ajoute à 0° 4,4 ml de HCl 0,1 N et évapore à sec sous vide à une température inférieure à 30°. On extrait à l'acétone; après évaporation des extraits acétoniques, le résidu cristallise dans le chloroforme. L'acide  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipique (IX c) fond à 115–117°. – Spectre IR. (en  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300–2400 diffus (OH), 1706 *F* (C=O), 1645 *F* (C=C), 940 *m* (OH).

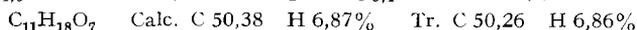


2. 11 mg d'amide IX b sont chauffés avec 0,5 ml de NaOH 2 N, d'abord une demi-heure au bain-marie, puis 10 min à l'ébullition. Après dilution et passage sur une colonne de 3 g de Dowex 50 (forme H<sup>+</sup>), on évapore à sec sous vide à une température inférieure à 30°. Obtenu 8 mg de résidu cristallin qu'on recristallise dans un mélange de dioxanne et d'éther de pétrole; F. 248–249°. Par son spectre IR. et par son F. de mélange, le produit est identique à l'acide  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxyadipique trans-trans (Va).

*Ozonation.* 100 mg (0,43 mmole) de diamide IX b dissous dans un mélange de 6 ml d'acide acétique glacial et de 4 ml d'acétate d'éthyle sont traités à 0° durant 12 min par 0,61 mmole d'ozone. On évapore à sec sous vide et co-évapore le résidu trois fois avec de l'éthanol. Les cristaux séparés (16 mg) sont recristallisés dans le méthanol: f. 120,5–121°; le produit est identique (spectre IR.) à l'oxamidate de méthyle.

Pour caractériser le deuxième fragment, on a traité, à –60°, 400 mg d'ester IX a par 1,7 mmole d'ozone dans 5 ml d'acide acétique glacial additionné d'un peu de méthanol. On évapore à sec sous vide et traite par 1,6 ml d'acide formique anhydre et 1,2 ml d'eau oxygénée à 30% en vol. La réaction se poursuit durant 20 min. On évapore à sec et chauffe le résidu 1 min à l'ébullition avec NaOH 0,1 N. On passe sur une colonne de Dowex 50 (forme H<sup>+</sup>), évapore à sec, reprend par l'acétone, filtre et évapore de nouveau à sec. Après dissolution dans 10 ml d'eau, on traite à l'ébullition par 600 mg de carbonate de calcium et filtre à chaud. Le filtrat est passé sur Dowex 50 (forme H<sup>+</sup>) et évaporé à sec. Le résidu fournit 52 mg (f. 164–165°, après recristallisation dans le mélange acétone-benzène) d'acide DL-diméthoxysuccinique (XIV), identifié par son spectre IR. qui a été comparé à celui d'un échantillon authentique [16].

$\Delta^2$ -Triméthoxy-2,4,5-adipate de méthyle (XIII). 160 mg d'ester IX a dissous dans 8 ml de benzène sont irradiés durant 15 h (120 W, lampe à vapeur de mercure Hanovia). On sépare sur colonne de silice au moyen du mélange acétate d'éthyle – éther de pétrole (1:1 en vol.). Le fractionnement est suivi par chromatographie sur couche mince de silice avec développement au moyen du même système de solvants. On obtient ainsi 82 mg d'ester  $\Delta^2$ -cis XIII cristallisé qu'on purifie encore par distillation dans un tube à boules (Eb. 120°/0,6 Torr); F. 80–82°. – IR. (en  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050 *f* (=CH), 1760 *FF* et 1715 *FF* (C=O), 1630 *F* (C=C), 790 *m* (=CH). – RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,31, 3,47, 3,68, 3,78, 3,89, 5  $\times$  3 pr., 5  $\text{OCH}_3$ ;  $\delta$  3,94, 1 pr., *d*,  $J_{4,5}$  = 3,50, H–C(5);  $\delta$  5,01, 1 pr., *m*,  $J_{3,4}$  = 8,7,  $J_{4,5}$  = 3,5, H–C(4);  $\delta$  5,26, 1 pr., *d*,  $J_{3,4}$  = 8,7, H–C(3).



*Méthylation de dérivés de l'acide talomucique.* – 1. *Talomucate de méthyle (XIb)*. Il a été préparé d'après le même procédé que le talomucate d'éthyle [17]. F. 151–153° (après recristallisation dans le méthanol).  $C_8H_{14}O_9$  Calc. C 40,36 H 5,88% Tr. C 40,39 H 6,09%

2. *Méthylation*. Le talomucate d'argent a été précipité par addition de nitrate d'argent à une solution aqueuse de talomucate de sodium. On a soumis à la méthylation d'après *Purdie-Kuhn*, avec des résultats analogues, ce talomucate d'argent et l'ester méthylique XIb. Les données les plus complètes ont été obtenues avec ce dernier. On ajoute, en l'espace d'une heure, à 0–5°, en agitant continuellement, 10 g d'oxyde d'argent à un mélange de 2 g d'ester XIb, de 55 ml de diméthylformamide et de 10 ml d'iodure de méthyle. On agite ensuite 44 h à l'obscurité à température ordinaire, puis on ajoute 325 ml de chloroforme, maintient 1 h à 4° et filtre. Après évaporation des solvants à sec sous vide, le résidu est distillé à 120–125°/0,15 Torr. Obtenu 1,5 g d'un mélange complexe (contrôle chromatographique) qu'on sépare sur une colonne de 100 g de silice activée par 1 h de chauffe à 100°. Le fractionnement s'effectue à 12–15° au moyen du système de dissolvant B (1,5 ml/min). On recueille des fractions de 20 ml. Des fractions n° 1–35, on retire 71 mg d' $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconate de méthyle trans-trans (Vb), F. 115–117°. Les fractions n° 40–50 fournissent 300 mg d' $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconate de méthyle cis-trans (VIb), F. 59–61°. Les fractions n° 60–65 donnent 45 mg d'un produit non identifié, de F. 71–78° (F. 80–82° après recristallisation dans le méthanol). Les fractions 78–85 et 95–135 fournissent, après distillation, resp. 167 mg d'ester Xa (Eb. 119–120°/0,45 Torr) et 268 mg d'ester IXa (Eb. 120–122°/0,3 Torr). Ces deux produits huileux ont été identifiés par leurs diamides cristallisés.

*Diamide  $\Delta^2$ -trans-triméthoxy-2, 4, 5-érythro-adipique (Xb)*. 70 mg de Xa sont traités 4 jours à 4° par 1,5 ml de méthanol anhydre saturé de gaz ammoniac. Il se sépare 26 mg auxquels viennent s'ajouter 15 mg qui se déposent dans les liqueurs-mères au bout de quelques jours. F. 205–206° après recristallisation dans l'éthanol. – IR. (en  $cm^{-1}$ ): 3337 *m*, 3280 *m* (NH), 3070 *f* (=CH), 1650 *F* (C=O), 820 (=CH). – UV. (éthanol):  $\lambda_{max}$  218 nm ( $\epsilon_{max}$  = 6500). – RMN. (( $CD_3$ )<sub>2</sub>SO):  $\delta$  3,16, 3,31, 3,51, 3  $\times$  3 pr., 3 s, 3 OCH<sub>3</sub>;  $\delta$  3,67, 1 pr., *d*,  $J_{4,5}$  = 4,0, H–C(5);  $\delta$  4,32, 1 pr., *m*,  $J_{4,5}$  = 4,0,  $J_{3,4}$  = 9,5, H–C(4);  $\delta$  5,75, 1 pr., *d*,  $J_{3,4}$  = 9,5, H–C(3);  $\delta$  7,28, 4 pr., *m*, 2 NH<sub>2</sub>.

$C_9H_{16}N_2O_5$  Calc. C 46,60 H 6,95 N 12,07% Tr. C 46,62 H 7,00 N 12,07%

*Hydrolyse alcaline du diamide Xb*. 2 mg de Xb sont traités durant 30 min au bain-marie avec 0,1 ml NaOH 2N. On maintient ensuite 10 min à l'ébullition. Après addition de 0,11 ml de HCl 2N, on dilue à 1 ml et extrait à l'éther. La solution étherée est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et évaporée à sec; on traite le résidu par un excès de diazométhane en solution étherée. Par chromatographie en phase gazeuse (colonne A) ou par chromatographie sur couche mince (liquide de développement B) on ne décèle que de l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique trans-trans (Vb).

*Oxydation permanganique du diester Xa*. L'ozonation n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, on a procédé comme suit: à une solution de 160 mg d'ester Xa dissous dans 5 ml d'acétone on ajoute goutte à goutte, sous forte agitation, une solution de 192 mg de KMnO<sub>4</sub> et de 4 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 2 ml d'eau. On réduit l'excès d'oxydant par de l'hydrogénosulfite de sodium et chauffe à l'ébullition pour coaguler le bioxyde de manganèse. On filtre et passe le filtrat sur colonne de Dowex 50 (H<sup>+</sup>); on neutralise par NaOH 2N et évapore à sec. On reprend par 9,2 ml de NaOH 0,2N, chauffe à l'ébullition à reflux durant 45 min et fait passer, après refroidissement, sur une colonne de Dowex 50 (H<sup>+</sup>). On évapore à sec, reprend par 3 ml d'eau et traite à l'ébullition par du carbonate de calcium en excès. Après filtration, on élimine les ions Ca<sup>++</sup> par passage sur Dowex 50 (H<sup>+</sup>), évapore à sec et traite par du diazométhane en solution étherée. On évapore de nouveau à sec et reprend par 3 ml de méthanol absolu saturé de gaz ammoniac anhydre. Après un séjour de 24 h à 4°, il se dépose 30 mg de diamide de l'acide méso-2,3-diméthoxysuccinique (XV), de F. 247° (indiqué F. 246° [18]). Les spectres IR. du produit et d'un échantillon authentique sont indiqués.

*Méthylation de dérivés des acides D-idosaccharique et allomucique.* – 1. *Méthylation de l'idosaccharate d'argent*. Le sel d'argent, précipité par addition de nitrate d'argent à une solution aqueuse d'idosaccharate de sodium, est desséché soigneusement sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On suspend 100 mg d'idosaccharate d'argent dans un mélange de 1 ml de diméthylformamide et de 1 ml d'iodure de méthyle. Après 3 h d'agitation à température ordinaire à l'abri de la lumière, on filtre et évapore le filtrat à sec, reprend par 1 ml d'eau, chauffe quelques minutes à l'ébullition et élimine par filtration le précipité formé. Par évaporation à sec on obtient un sirop qui a été perméthylé comme suit: le produit obtenu à partir de 1,2 g d'idosaccharate d'argent est agité 48 h à température ordinaire à

l'abri de la lumière avec 60 ml de diméthylformamide, 10 g d'Ag<sub>2</sub>O et 20 ml d'iodure de méthyle. On opère comme d'habitude et obtient un sirop (172 mg; Eb. 104°/0,4 Torr). Après amorçage par de l'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique cis-trans (VIb), le produit se prend en masse; après recristallisation dans un mélange de 0,2 ml de méthanol et de 0,2 ml d'eau, on obtient 125 mg de VIb de F. 60–62°. Les liqueurs-mères de cristallisation ont été chromatographiées sur plaque de silice HF 254 de 1,25 mm d'épaisseur (système A). On observe 5 bandes: la plus mobile fournit 40 mg d'ester  $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconique trans-trans (Vb). La bande suivante fournit 5 mg d'ester cis-trans VIb. Les deux produits ont été identifiés par leur F. et leur spectre IR. Les trois autres bandes, peu importantes d'ailleurs, n'ont pas donné de produits identifiables.

2. Méthylation de l'allomucate de méthyle (IVb). Une solution de 400 mg d'allomucate de méthyle [19] dans un mélange de 15 ml de diméthylformamide et de 8 ml d'iodure de méthyle est additionnée de 3 g d'oxyde d'argent; on agite 16 h à température ordinaire à l'abri de la lumière. On opère de la manière habituelle et obtient 227 mg de sirop (Eb. 125–128°/0,5–0,6 Torr). Après séjour à 4° il se produit une cristallisation partielle; les cristaux (30 mg) sont recristallisés dans 0,4 ml de méthanol. F. 140,5–141,5°; le F. du mélange avec l' $\alpha, \alpha'$ -diméthoxymuconate de méthyle cis-cis (VIIb) est pareil. Les spectres IR. sont d'autre part identiques. La substance contenue dans les liqueurs-mères a été analysée par chromatographie sur couche mince de silice G (Merck) de 1,5 mm d'épaisseur. On utilise 20 plaques (de 20 cm × 20 cm) pour 80 mg de substance; développement à l'aide du solvant B. On constate la présence de 4 bandes, la deuxième (par ordre de migration décroissant) a fourni (extraction à l'acétone) 8 mg d'ester diméthoxymuconique cis-trans VIb qui a été encore identifié par sa transformation en amide de F. 149–151°. La troisième bande correspond à une substance non saturée qui n'a pu être identifiée. La quatrième bande enfin a fourni 27 mg d'ester  $\Delta^2$ -triméthoxy-2,4,5-adipique (Xa), identifié notamment par sa transformation en diamide Xb de F. 207,5–209°.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Calc. C 46,55 H 6,95 N 12,07% Tr. C 46,67 H 6,90 N 12,17%

Méthylation de l'acide  $\alpha$ -D-galacto-métasaccharonique. – 1. Méthylation. L'acide galacto-métasaccharonique (XII) de F. 155–157° a été préparé à partir du D-galactose suivant [20]. 150 mg d'acide dissous dans 8 ml de diméthylformamide et 4,2 g d'iodure de méthyle sont agités 24 h à l'abri de la lumière à température ordinaire avec 3,7 g d'oxyde d'argent. On dilue avec 40 ml de chloroforme, filtre et évapore les solvants sous vide à température ordinaire: le résidu est distillé dans un tube à boules; obtenu 158 mg (Eb. 80–110°/0,05 Torr). On fractionne ensuite sur une colonne de 10 g de silice en employant comme éluant un mélange d'éther et d'éther de pétrole (3:2 en vol.); on recueille des fractions de 2 ml. Les fractions n° 2–11 fournissent par évaporation à sec 102 mg de résidu cristallin A, alors que les fractions n° 14–20 fournissent 115 mg de sirop B brut.

La substance A représente le méthoxy-2-muconate de méthyle (XVIIIa); F. 54–55° après recristallisation dans un mélange de méthanol et d'eau. – IR. (en cm<sup>-1</sup>): 1725 F (C=O), 1630 m, 1605 f (C=C), 980 m (=CH), 780 m (C=CH). – RMN. (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,76, 3 pr., s, 1 OCH<sub>3</sub>;  $\delta$  3,82, 2 × 3 pr., s, 2 OCH<sub>3</sub>;  $\delta$  6,07, 1 pr., d, J<sub>4,5</sub> = 16,0, H–C(5);  $\delta$  6,61, 1 pr., d, J<sub>3,4</sub> = 12,0, H–C(3);  $\delta$  7,71, 1 pr., dd, J<sub>4,5</sub> = 16,0, J<sub>3,4</sub> = 12,0, H–C(4).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> Calc. C 54,05 H 6,00% Tr. C 53,96 H 5,96%

Le liquide B est purifié par distillation (Eb. 130–135°/0,01 Torr); il représente le  $\Delta^2$ -diméthoxy-2,5-adipate de méthyle (XVIIa). – IR. (liquide pur): 1725 F, 1755 F (C=O), 1650 F (C=C), 780 m (=CH). – UV. (éthanol):  $\lambda_{\max}$  228 nm ( $\epsilon_{\max}$  = 6000). – RMN. (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  3,39, 3,63, 3,73, 3 × 3 pr., 3 s, 3 OCH<sub>3</sub>;  $\delta$  2,70, 2 pr., m, H<sub>2</sub>–C(4);  $\delta$  3,66, 1 pr., t, J<sub>4,5</sub> = 6,7, H–C(5);  $\delta$  6,20, 1 pr., t, J<sub>3,4</sub> = 7,0, H–C(3). C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> Calc. C 51,72 H 6,87% Tr. C 51,58 H 6,94%

2. L'ester méthylique du monoamide de l'acide XVIIIb s'obtient par un traitement de XVIIIa de 48 h à +4° au moyen de méthanol saturé de gaz ammoniac. Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans le benzène bouillant et additionne d'éther de pétrole jusqu'à trouble persistant. Des cristaux se déposent au bout d'une nuit à +4°; F 124–128°. – IR. (en cm<sup>-1</sup>): 3400, 3190 m (NH), 1705 F (C=O), 1660 F (C=O), 1605 f (C=C), 983 m (=CH).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> Calc. N 7,56% Tr. N 7,69%

Dégradation alcaline de XVIIa. 72 mg d'ester XVIIa sont chauffés 3 h. 1/2 en tube scellé à 115° avec 3 ml NaOH 2N. On acidifie par HCl et extrait à l'éther. Les extraits laissent, après évaporation, un résidu solide (37 mg) qu'on recristallise dans le méthanol; F. 222–224° (déc.).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> Calc. C 48,90 H 4,69% Tr. C 49,05 H 4,84%

Le composé représente l'*acide méthoxy-2-muconique trans-trans (XVIIb)*, car par méthylation au moyen de diazométhane en solution étherée, il se convertit en ester méthoxy-2-muconique XVIIIa identifié par son F. et F. de mélange de 54–55° et par son spectre IR.

*Oxydation permanganique de XVIIa.* 60 mg d'ester XVIIa dissous dans 1 ml d'acétone sont oxydés à 0–2° par addition goutte à goutte, sous forte agitation, d'une solution de 90 mg de  $\text{KMnO}_4$  et de 9 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans 2 ml d'eau. On ajuste le pH à 2,5 au moyen d'acide acétique et élimine par centrifugation le bioxyde de manganèse. Le liquide est neutralisé par NaOH; on concentre à 2 ml, ajoute 9 ml NaOH 0,1 N et chauffe 1 h à 85°. Après passage sur 3 g de Dowex 50 (forme  $\text{H}^+$ ) on évapore à sec, reprend par 20 ml d'eau et traite à l'ébullition par du  $\text{CaCO}_3$  en excès. On filtre, évapore à sec, et obtient ainsi un résidu de 53 mg de sels calciques qu'on traite par du Dowex 50 ( $\text{H}^+$ ). Les acides libres sont estérifiés par du diazométhane en solution étherée. Le sirop (35 mg) est traité ensuite durant une semaine à +4° par du méthanol saturé de gaz ammoniac. Les cristaux déposés fondent à 177–178° après recristallisation dans le méthanol. Par son F. et par son spectre IR. le produit est identique au *L-méthoxysuccinamide (diamide de l'acide O-méthyl-D-malique, XVI)* [21].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *A. Gabbai, A. Melera, D. Janjic & Th. Posternak*, *Helv.* 49, 168 (1966).
- [2] *R. Kuhn, H. Trischmann & I. Löw*, *Angew. Chem.* 67, 32 (1955).
- [3] *W. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, W. Simon & S. Sternhell*, *Tetrahedron* 25, 691, 2023 (1969).
- [4] *J. N. Shoolery*, *Techn. int. Bull. Varian Assoc., Palo Alto (Calif.)* 2, 3 (1963); *D. W. Matieson*, «NMR. for Organic Chemists», p. 179, Acad. Press, New York 1967.
- [5] *N. S. Bhacca & D. H. Williams*, «Application of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry», p. 185, Holden Day, San Francisco 1964.
- [6] *A. R. Kaufmann*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 75, 1201 (1942).
- [7] *R. Breslow*, *Tetrahedron Letters* 1964, 399; *D. J. McLennan*, *Quart. Rev.* 21, 490 (1967).
- [8] *F. G. Bordwell, M. M. Vestling & K. C. Yee*, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 5950 (1970).
- [9] *F. T. Weiss & M. A. Muhs*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 4697 (1962).
- [10] *F. Smith*, *J. chem. Soc.* 1944, 510.
- [11] *Th. Schmidt & H. Kraft*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 74, 33 (1941).
- [12] *C. H. De Puy, G. F. Morris, J. S. Smith & R. J. Smat*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2421 (1965).
- [13] *R. P. Lindstead, L. N. Owen & R. F. Webb*, *J. chem. Soc.* 1953, 1225.
- [14] *E. Fischer & A. Speier*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 28, 3255 (1895).
- [15] *E. Fischer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24, 2141 (1891).
- [16] *H. Wren & K. Hughes*, *J. chem. Soc.* 725, 1742 (1924).
- [17] *Th. Posternak*, *Helv.* 29, 1997 (1946); *S. Posternak & Th. Posternak*, *Helv.* 12, 1165 (1929).
- [18] *W. N. Haworth, E. L. Hirst & A. Learner*, *J. chem. Soc.* 1927, 1048.
- [19] *Th. Posternak*, *Helv.* 18, 1283 (1935); *J. W. Cook & R. Schoental*, *J. chem. Soc.* 1950, 47.
- [20] *J. V. Nef*, *Liebigs Ann. Chem.* 376, 83 (1910); *Th. Posternak*, *Helv.* 15, 953 (1932).
- [21] *Th. Purdie & G. B. Neave*, *J. chem. Soc.* 97, 1519 (1910).

## 163. Protonierung von Purin, Adenin und Guanin

NMR.-Spektren und Strukturen der Mono-, Di- und Tri-Kationen<sup>1)</sup>

von R. Wagner und W. von Philipsborn

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

(27. V. 71)

*Summary.* Proton NMR. spectra of purine, adenine, guanine and methylsubstituted guanines have been measured in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{FSO}_3\text{H}$  and  $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$  at 27° and low temperatures. These conditions permit to study multiple protonation of purines, using chemical shifts of CH, NH and OH protons. The spectra of mono-, di- and tri-cations are described and fully assigned.

<sup>1)</sup> Protonenresonanzspektren von Pteridinen und Purinen, VIII. Mitteilung; VII. Mitt. vgl. [1].