

204. Dérivés C-glycosyliques VIII¹⁾. Synthèse de C-glycosyl-3-pyrazoles à partir d'une nitrilimine dérivée de l'anhydro-2,5-D-ribose. Compétition entre cyclo-additions dipolaires-1,3 et cyclisations non concertées.

par **J. M. J. Tronchet** et **Melle F. Perret**

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10 boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(8 VI 72)

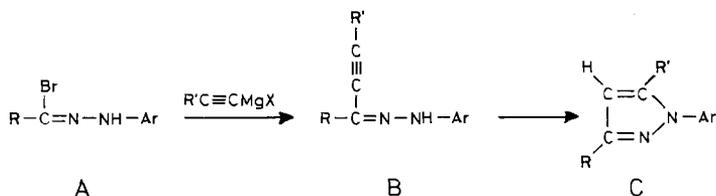
Summary. Several 3-(2,5-anhydro-ribose)-pyrazoles of potential medicinal interest have been synthesized by reacting alkynes or alkynylmagnesium bromides with the *p*-nitrophenylhydrazone of 2,5-anhydro-ribose. From a mechanistic standpoint, it has been shown that the sugar-nitrilimine used in these studies reacts more readily as an electrophile than as a dipole. Thus, the hydrazonyl bromide gave exclusively the corresponding phenylethynylhydrazone when treated with phenylethynylmagnesium bromide and led to a 1:1 mixture of phenylethynylhydrazone and pyrazole when reacted with phenylacetylene. This proves that nucleophilic additions onto nitrilimines are much faster than *Huisgen's* 1,3-dipolar cycloadditions.

Les C-nucléosides sont des analogues des N-nucléosides et plusieurs représentants de cette famille chimique sont doués de propriétés antivirale ou anticancéreuse intéressantes. Nous décrivons ci-dessous la synthèse de dérivés C-glycosyliques à aglycone pyrazolique de structure voisine de celle d'un C-nucléoside naturel à activité antivirale, la pyrazomycine [2]. Ces travaux ont fait l'objet de communications préliminaires [3]–[5].

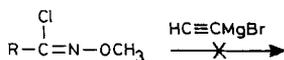
Nous avons mis au point [3]–[7] de nouvelles techniques pour l'élaboration de cycles pyrazoliques en chimie des sucres et les réactions mises en jeu, qui font intervenir l'action de bromures d'hydrazonoyle dérivés d'*aldéhydo*-sucres sur des composés acétyléniques, posent des problèmes mécanistiques intéressants qui sont l'objet principal de cette communication.

Deux mécanismes principaux peuvent être envisagés pour la synthèse de pyrazoles par action d'alcynes – ou de leurs bases conjuguées – sur des halogénures d'hydrazonoyle :

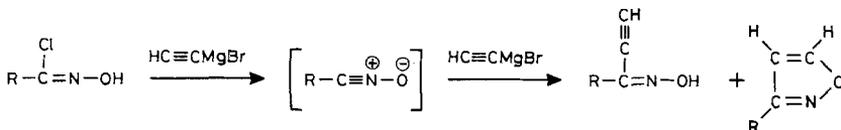
a) un mécanisme non concerté [6] impliquant la formation intermédiaire d'une hydrazone α -acétylénique (B) à partir d'un bromure d'hydrazonoyle (A) suivie de la cyclisation baso-catalysée de B qui conduit au pyrazole correspondant (C). Ceci est la base



¹⁾ VIIc Communication, v. [1].

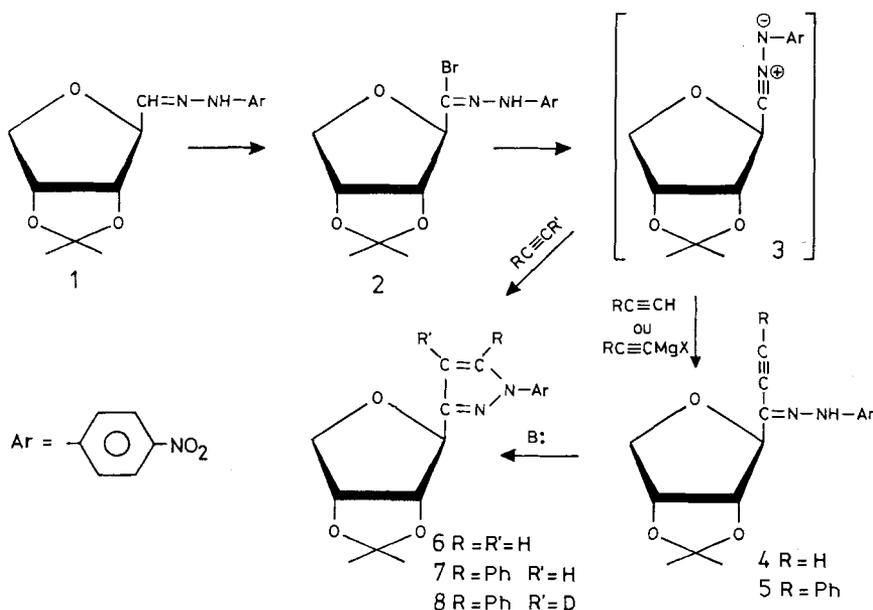


E



F

l'hydrazone **1** par du brome à 0°. Sa structure est indiquée par son SM. et son analyse élémentaire. Ses spectres IR. (3,05 μ , ν_{NH} ; 6,25 μ , $\nu_{\text{C=N}}$), UV. (EtOH, 360 nm) et RMN. (pas de H-C(1)) prouvent qu'il s'agit bien de **2** et non de son isomère *gem*-bromo-azo dont les analogues ont été rencontrés dans d'autres séries [11].



Le bromure d'hydrazoneyle **2**, très instable, doit être préparé extemporanément. Son traitement par du bromure d'éthynylmagnésium conduit avec un rendement global de 88% à un mélange environ 80:20 de l'hydrazone acétylénique **4** et du pyrazole **6** qui sont séparés par CCM. préparative. **4** présente en IR. des bandes à 3,05 μ (ν_{NH} , $\nu_{\equiv\text{CH}}$) et 4,73 μ ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), en UV. (EtOH) une absorption à 373 nm et en RMN. (pyridine- d_5) un singulet à $\tau = 5,04$ ($\equiv\text{CH}$) et un système AA'XX' centré sur $\tau = 1,72$ et 2,56 ($\Delta\nu = 0,84$ ppm., *p*-nitrophényle caractéristique d'une hydrazone [7]). Le pyrazole **6** présente également les caractéristiques spectrales attendues.

Le traitement de **2** par du bromure de phényléthynylmagnésium conduit à l'hydrazone acétylénique **5** avec un rendement de 62% après purification chromatographique.

La chromatographie sur couche mince (CCM.) indique que le pyrazole **7** n'est pas formé dans ces conditions. La structure de **5** est établie par spectroscopie.

Lorsqu'on traite une solution des hydrazones acétyléniques **4** et **5** par une base forte, la bande caractéristique à 373 nm (**4**) ou 389 nm (**5**) est remplacée par une bande attribuée à leur base conjuguée: 510 nm (**4**), 535 nm (**5**). Cette réaction, est suivie par une réaction plus lente au cours de laquelle apparaît la bande du pyrazole correspondant tandis que disparaît la bande de la base conjuguée. Cette cyclisation a été étudiée par UV. et il est apparu que les deux hydrazones se comportaient différemment: alors qu'en milieu alcalin ($\text{NaOH} \sim 2 \cdot 10^{-3} \text{ N}$ dans EtOH), l'hydrazone **4**

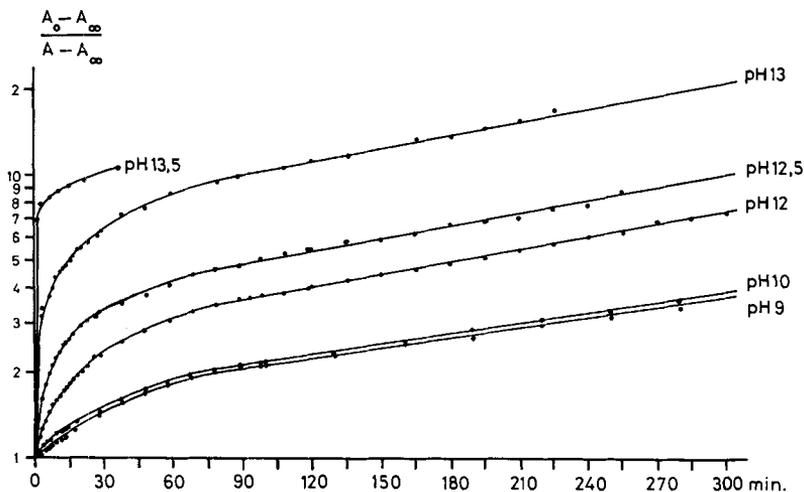


Fig. 1. Représentation semi-logarithmique de la disparition de l'hydrazone **5** (densité optique à 389 nm) en fonction du temps à différents pH

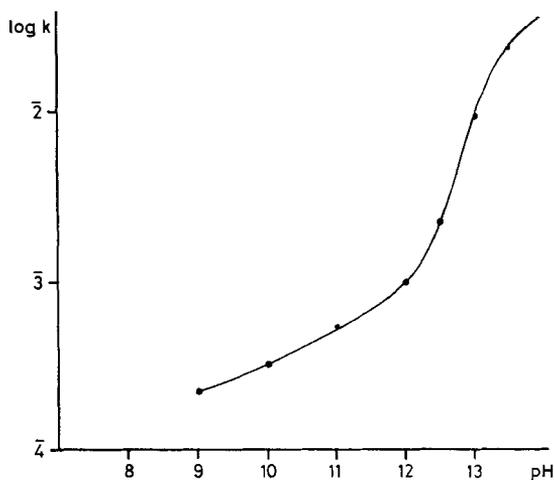
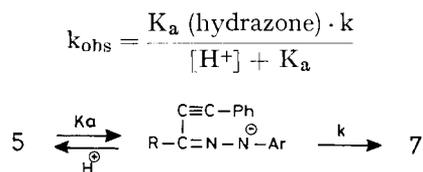
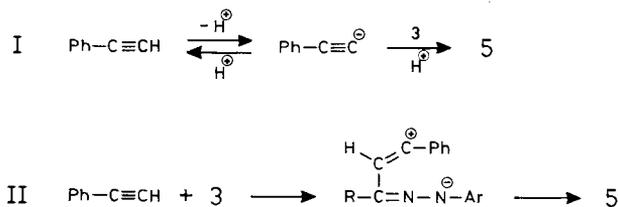


Fig. 2. Variations en fonction de pH de la constante de vitesse de cyclisation de **5**. Les valeurs de $\log k$ portées en ordonnée correspondent aux pentes à l'origine des courbes représentées sur la fig. 1.

se cyclise selon une loi cinétique du premier ordre ($k = 4,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) et que l'extrapolation à zéro indique que tout le pyrazole formé l'a été par cette voie, l'hydrazone **5** se cyclise plus rapidement selon une autre loi cinétique. Comme attendu, la vitesse de réaction augmente bien avec le pH du milieu (*cf.* fig. 1) ce qui est en faveur de l'hypothèse selon laquelle ce serait la base conjuguée de l'hydrazone qui réagirait, mais si l'on étudie l'influence du pH sur la constante de vitesse initiale de premier ordre (*cf.* fig. 2) on constate que la loi de variation n'est pas du type attendu:



Réaction de cycloadditions d'alcyne avec la nitrilimine 3. - Lorsqu'on traite par de la triéthylamine une solution maintenue à 50° du bromure d'hydrazoneyle **2** dans du phénylacétylène, conditions habituelles des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur les nitrilimines [10] on obtient un mélange (*ca.* 50:50, RMN., UV.) de **5** et **7** séparables par CCM. et identiques à tous points de vue aux composés obtenus comme décrit ci-dessus par réaction avec le bromure de phényléthynylmagnésium. Etant donné que dans ces conditions la cyclisation de **5** en **7** n'a pas lieu, non plus que la transformation de **9** en **6**, il est certain que ces deux composés se forment par des voies réactionnelles distinctes. Lorsque, dans cette réaction on remplace le phénylacétylène par son analogue deutérié sur le carbone acétylénique et qu'on introduit dans le milieu une source de protons mobiles sous forme de *t*-butanol, on obtient le pyrazole **8** totalement deutérié sur C(4) (SM.). Cette observation indique que la liaison C(2)-H du phényl-1-acétylène n'est pas brisée au cours de la réaction et confirme que le mécanisme le plus probable pour la formation de **8** est bien une cyclo-addition dipolaire-1,3. L'hydrazone acétylénique **5** se forme par une attaque du phénylacétylène ou de sa base conjuguée sur le carbone à caractère électrophile de la nitrilimine et l'on peut envisager pour cette réaction les deux mécanismes suivants:



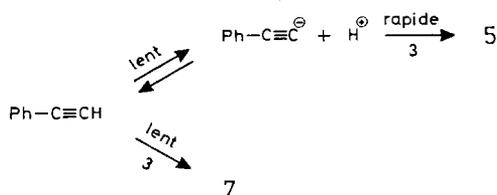
Les mécanisme faisant intervenir la base conjuguée de l'alcyne nous semble de loin le plus probable pour les raisons suivantes:

- comme nous l'avons montré ci-dessus les bases conjuguées des alcyne peuvent *effectivement* donner lieu à des attaques nucléophiles sur le carbone de la nitrilimine.
- s'il est pensable que la formation d'hydrazones acétyléniques du type de **5** ait pu échapper à l'attention des expérimentateurs précédents du fait de leur rapide cyclisation en milieu alcalin, tel n'aurait pu être le cas pour les hydrazones oléfiniques qui

se seraient formées lors de la réaction d'alcènes avec des nitrilimines. Or la suite de réactions II devrait être plus favorable avec des alcènes qu'avec des alcynes et le produit formé serait réfractaire à une cyclisation baso-catalysée.

– les données cinétiques d'*Huisgen* relatives à l'influence des groupements portés par les dipolarophiles excluent également le mécanisme II.

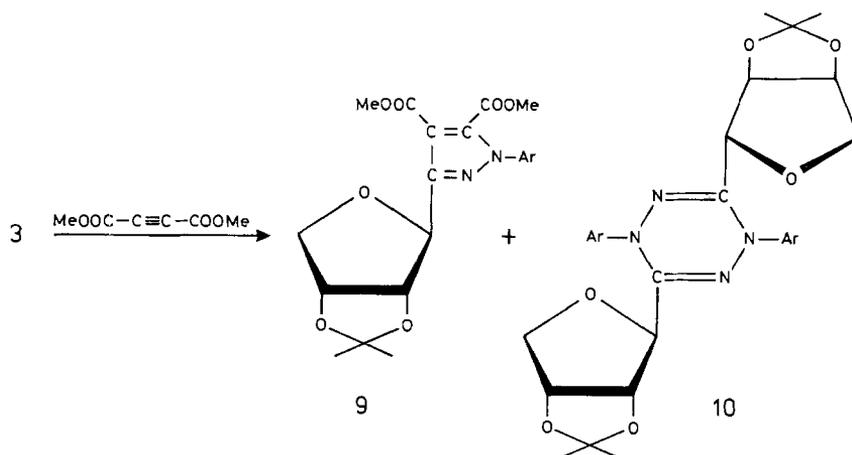
Les faits rapportés ci-dessus indiquent donc que dans cette réaction la nitrilimine formée dans un premier stade est l'objet d'une compétition cinétiquement contrôlée entre deux réactions: cyclo-addition dipolaire-1,3 sur l'alcyne et addition nucléophile de la base conjuguée de ce dernier. Les vitesses globales de ces deux réactions étant voisines et l'addition nucléophile devant être précédée d'une ionisation de l'alcyne, très lente dans ces conditions [13], le stade lent de la réaction conduisant de la nitrilimine à l'hydrazone acétylénique est la formation de l'acétylure, ce qui implique que l'addition nucléophile est beaucoup plus rapide que la cyclo-addition:



Une confirmation de ce mécanisme est fournie par l'expérience de deutériation citée ci-dessus. Le fait que le pyrazole obtenu par cyclo-addition avec du phényl-1-acétylène-D-2 soit deutérié en C(4) implique que l'acétylure est consommé par sa réaction avec **3** au fur et à mesure de sa formation avant d'avoir pu capter un proton du milieu.

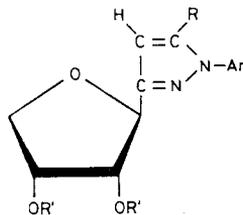
Toutes ces expériences indiquent que les nitrilimines – et il en va de même des oxydes de nitrile [14] – réagissent plus facilement comme des électrophiles que comme des dipôles et qu'en présence de réactifs possédant à la fois des caractères de dipolarophile et de nucléophile, les additions nucléophiles sont préférées.

Lorsque la nitrilimine **3** est traitée par de l'acétylènedicarboxylate de méthyle, une réaction de cyclo-addition a lieu qui conduit au pyrazole **9** (82%) contaminé par des



quantités variables (5–30%) de la dihydrotétrazine **10** dont la quantité formée dépend de la dilution de la nitrilimine. Vu la symétrie de **10**, son spectre de RMN. est très simple, les protons homologues des deux cycles furanniques étant équivalents.

Les pyrazoles **6** et **7** sont facilement hydrolysés en milieu acide pour former respectivement **11** et **12** qui par acétylation conduisent à **13** et **14**.

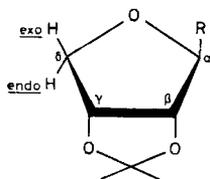


- 11** R = R' = H
12 R = Ph R' = H
13 R = H R' = Ac
14 R = Ph R' = Ac

Configuration et conformation des C-glycosides obtenus. – Du fait de l'électrophilicité du carbone C(1) de la nitrilimine **3**, une épimérisation en C(2) était *a priori* possible encore que le caractère d'hétérocumulène du composé qui serait formé par réarrangement prototropique-1,4 de **3** ne doive pas favoriser le phénomène.



Pour déterminer si une inversion de configuration avait eu lieu nous avons examiné les spectres RMN. des composés préparés et avons fait figurer dans le tableau les paramètres de ces spectres les plus utiles pour les attributions de configuration. Pour faciliter les comparaisons, nous avons repéré les protons du cycle furannique par les lettres α – δ conformément au schéma suivant, les préfixes *endo* et *exo* attribués aux hydrogènes H₂–C(δ) des composés portant un cycle dioxolanne ayant été, pour des raisons de commodité, maintenus lorsque ce cycle n'est plus présent.



Pour les composés portant un groupement O-isopropylidène- β,γ (**1**–**10**), leurs constantes de couplage sont voisines et très semblables à celles de composés voisins de même configuration [15]. Les valeurs très faibles de $J_{\alpha,\beta}$, incompatibles avec une disposition *cis* de H–C(α) et H–C(β) prouvent que la configuration *D-ribo* a été conservée au cours de toutes les opérations effectuées sur **1**. Les valeurs très voisines de $J_{\alpha,\beta}$ et $J_{\gamma,\delta\text{endo}}$ indiquent que l'équilibre entre conformations maintient une symétrie par rapport au plan médiateur de la liaison C(β)–C(γ) (qui passe également par l'oxy-

gène du cycle). Ces données indiquent que la conformation réelle possède les propriétés qu'aurait une conformation E_0 pure ou un équilibre entre conformations 4T_0 et 1T_0 . Il est donc certain que la molécule existe dans des conformations comprises dans la zone ${}^4T_0 \rightleftharpoons E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$ du cycle conformationnel.

Constantes de couplage intervenant entre protons du groupement érythrofurannosyle

Composé n°	$J_{\alpha,\beta}$	$J_{\beta,\gamma}$	$J_{\gamma,\delta_{endo}}$	$J_{\gamma,\delta_{exo}}$	$J_{\delta a,\delta b}$
1	$\simeq 1$	6,0	< 1	3,6	10,7
2	$< 0,5$	5,9	$< 0,5$	$\simeq 3,5$	$\simeq 10$
4	$\simeq 1$	6,2			9,0
5	$\simeq 1$	6,1	1,5	3,0	10,7
6	$< 0,5$	6,4	$< 0,5$	4,0	11,0
7	$< 0,5$	6,1	$< 0,5$	3,6	10,3
9	$< 0,5$	6,3	1,6	3,3	$\simeq 11$
10	$< 0,5$	6,0	$< 0,5$	3,5	10,3
13	6,25	5,65	3,1	5,0	10,3
14	6,25	5,65	3,1	5,0	10,3

L'hydrolyse du groupement O-isopropylidène, modifie considérablement l'équilibre conformationnel de la molécule qui perd sa symétrie. L'examen des modèles moléculaires indique que le fait que $J_{\alpha,\beta}$ soit élevé implique que la plus faible des constantes de couplage $J_{\gamma,\delta}$ soit $J_{\gamma,\delta_{endo}}$ et que l'angle dièdre H-C(γ)-C(δ)-H_{endo} soit légèrement supérieur à 120° . La conformation qui rend le mieux compte de ces données est 0T_1 mais comme on ne peut exclure la participation à l'équilibre conformationnel des conformations voisines 0E et E_1 on peut admettre que les molécules **13** et **14** se trouvent dans la zone ${}^0E \rightleftharpoons {}^0T_1 \rightleftharpoons E_1$ du cycle conformationnel. Ainsi, les conformations des composés ne portant plus le groupement O-isopropylidène sont approximativement énantiomériques de celles des composés qui l'ont conservé.

Partie expérimentale

Généralités. – Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite en dessous de 40° . Les F. ont été déterminés sur microscope à platine chauffante Leitz.

Les CCM. analytiques ont été réalisées sur plaques de $7,5 \times 2,5$ cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de « Silicagel HF Merck » distance de migration 5 cm; solvant 1: Et₂O/*n*-hexane 1:1 (v/v); solvant 2: Et₂O/*n*-hexane 2:1 (v/v); solvant 3: Et₂O; solvant 4: MeOH/éther di-isopropylique 1:5 (v/v); révélation UV, puis réactif phosphomolybdique ou réactif spécifique de l'insaturation (KMnO₄ 0,1 N).

Les CCM. préparatives ont été effectuées sur plaques de 40×20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de « Silicagel HF Merck ».

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur Perkin-Elmer 141; les spectres de masse, sur Varian SM 1B; les spectres IR., sur Perkin-Elmer 157; les spectres UV., λ_{max} en nm (ϵ), sur Unicam SP 800.

Les spectres RMN. à 60 MHz ont été enregistrés sur Perkin-Elmer R 12 muni du dispositif de découplage; le spectre à 90 MHz, sur Bruker HX 90; les spectres à 100 MHz sur Varian HA 100 ou XL 100. Les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions de spectre. Les déplacements chimiques sont mesurés au centre des massifs. L'interprétation des spectres d'ordre supérieur a été effectuée par calcul à l'aide des programmes NMRIT et NMREN [16] sur l'ordinateur CDC 3800 de l'Université de Genève. Abréviations utilisées: p. = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet. Les attributions ont été dans la règle confirmées par double résonance.

Bromure de p-nitrophénylhydrazonoyl de l'anhydro-2,5-O-isopropylidène-3,4-D-ribofurannose (**2**). – A une suspension de 3,2 g (10,4 mmoles) de **1** [17] dans 80 ml d'AcOH 70% (v/v) maintenu à 0°, on ajoute en 3 min. 0,69 ml (10,4 mmoles) de brome. Après 10 min. d'agitation on fait passer un lent courant d'azote dans la solution devenue limpide puis on extrait par 3 × 60 ml de CH₂Cl₂. Les extraits organiques réunis, lavés (6 × 150 ml d'eau), séchés (MgSO₄) abandonnent par évaporation du solvant 3,9 g (97%) de **2** pratiquement pur (CCM.), mais instable et habituellement utilisé immédiatement pour les réactions suivantes.

L'échantillon analytique est obtenu par CCM. préparative. Rf = 0,30 (solvant 1). Sirop rouge. $[\alpha]_D^{24} = -57,9^\circ$ ($c = 1,7$, EtOH). UV. (EtOH): 360 (16.030). IR. ($\lambda_{\max}^{\text{film}}$): 3,05 μ (ν_{NH}); 6,25, 6,61 et 6,65 μ ($\nu_{\text{C=N}}$, aryle, NO₂); 7,25 et 7,30 μ (CMe₂); 7,55 μ (NO₂). RMN. (DMSO-d₆, 60 MHz): $\tau = -0,24$, s , 1 p. (NH); 2 m centrés sur $\tau = 1,82$ et 2,61, 4 p., système AA'XX' (*p*-nitrophényle); $\tau = 4,82$, d , 1 p., $J_{3,4} = 5,9$ Hz, H–C(3); $\tau = 5,02$, q , 1 p., $J_{4,5a} \approx 3,5$ Hz, H–C(4); $\tau = 5,19$, s , 1 p., H–C(2); m , 2 p., centré sur $\tau = 6,07$, $J_{5a,5b} \approx 10$ Hz, H_a–C(5), H_b–C(5); $\tau = 8,55$ et 8,67, 2 s , 2 × 3 p. (CMe₂). SM.: 273 (100), 271 (50), 272 (12), 274 (11), 385 (M^+ avec ⁷⁹Br) (10), 249 (10), 387 (M^+ avec ⁸¹Br) (8), 306 (M^+ – Br) (8), 370 (M^+ – CH₃ avec ⁷⁹Br) (8), 50 (7).

C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O ₅	Calc.	C 43,54	H 4,18	N 10,88	Br 20,69%
(386,21)	Tr.	., 43,70	., 4,26	., 11,00	., 20,62%

Réaction de 2 avec le bromure d'éthylmagnésium. – A 200 ml de tétrahydrofuranne (THF) anhydre dans lequel passe depuis 1 h 30 avant le début de la réaction et jusqu'à la fin de celle-ci un lent courant d'acétylène sec (H₂SO₄) et privé d'acétone (piège à –80°) on ajoute goutte à goutte en 40 min. 210 ml d'une solution dans le THF de bromure d'éthylmagnésium préparé à partir de 20 ml de bromure d'éthyle et 4,5 g (85 mmoles) de magnésium. 1 h après la fin de l'addition, on ajoute goutte à goutte une solution de **2** (obtenu à partir de 4,59 g (14,9 mmoles) de **1**) dans 30 ml de THF. Après 2 h 30 à 20° le milieu réactionnel est concentré à 60 ml, additionné de 60 ml d'Et₂O, lavé (3 × 100 ml d'une solution aqueuse de NH₄Cl à 10%, 3 × 50 ml d'H₂O), séché (MgSO₄) et évaporé à sec. On obtient ainsi 4,46 g (88% à partir de l'hydrazone **1**) d'un sirop jaune constitué exclusivement (CCM., solvant 3) de l'hydrazone acétylénique **4** (Rf = 0,7, révélabl en KMnO₄) et du pyrazole **6** (Rf = 0,8). Le rapport **4**:**6** est d'environ 80:20 (UV., RMN.).

p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-4,7-O-isopropylidène-5,6-D-ribo-heptyn-1-one-3-tétrol-4,5,6,7 (4). – Obtenu depuis le mélange décrit ci-dessus par CCM. préparative (solvant 3). $[\alpha]_D^{23} = -55,8^\circ$ ($c = 0,4$, EtOH). UV. (EtOH): 373 (18.800). IR. ($\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$): 3,05 μ (ν_{NH} et ν_{CH}); 4,76 μ ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$); 6,23, 6,40, 6,54 et 6,62 μ ($\nu_{\text{C=N}}$, phényle, NO₂); 7,24 et 7,29 μ (CMe₂); 7,54 μ (NO₂). RMN. (60 MHz, pyridine-d₅): 2 m centrés sur $\tau = 1,72$ et 2,56, système AA'XX', 4 p. (*p*-nitrophényle); $\tau = 4,61$, dd , 1 p., $J_{4,5} \approx 1$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H–C(5); $\tau = 4,87$, d , 1 p., H–C(4); $\tau = 5,04$, s , 1 p., H–C(1); $\tau = 5,14$, m , $J_{6,7b} \approx 2$ Hz, H–C(6); $\tau = 5,82$, m , 2 p., $J_{7a,7b} = 9,0$ Hz, H₂–C(7); $\tau = 8,37$ et 8,57, 2 s , 2 × 3 p. (CMe₂).

C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅ (331,33)	Calc.	C 58,00	H 5,17	N 12,68%	Tr. C 58,14	H 5,31	N 12,61%
--	-------	---------	--------	----------	-------------	--------	----------

(O-isopropylidène-2',3'-α-D-érythrofurannosyl)-3-p-nitrophényl-1-pyrazole (6). – 3,18 g (9,6 mmoles) du produit de l'éthynylation de **2**, comportant ≈ 80% de **4** et ≈ 20% de **6**, sont cyclisés par agitation (20 h à 20°) dans un mélange de 120 ml d'EtOH et 7 ml de NaOH 0,1N. Après neutralisation par HCl N et évaporation de l'éthanol, le résidu est extrait par 3 × 100 ml de CHCl₃. Les extraits chloroformiques lavés (2 × 150), séchés (MgSO₄) abandonnent par évaporation du solvant 2,45 g (77%) de **6** que l'on recristallise (EtOH/hexane). F. 92–92,5°. $[\alpha]_D^{20} = -15,3^\circ$ ($c = 0,5$, EtOH). UV. (EtOH): 315 (15.100). IR. ($\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$): 6,21, 6,50 et 6,57 μ ($\nu_{\text{C=N}}$, phényle, pyrazole, NO₂); 7,22 et 7,27 μ (CMe₂); 7,48 μ (NO₂). RMN. (100 MHz, CDCl₃): 2 m centrés sur $\tau = 1,72$ et 2,17, système AA'XX', 4 p. (*p*-nitrophényle); $\tau = 2,03$, d , $J_{4,5} = 2,5$ Hz, H–C(5); $\tau = 3,49$, d , 1 p., H–C(4); $\tau = 4,73$, d , 1 p., $J_{2',3'} = 6,4$ Hz, H–C(2'); $\tau = 4,82$, s , 1 p., H–C(1'); $\tau = 5,10$, dd , 1 p., $J_{3',4'b} = 4,0$ Hz, H–C(3'); $\tau = 5,92$, d , 1 p., $J_{4'a,4'b} = 11,0$ Hz, H_a–C(4'); $\tau = 6,17$, dd , 1 p., H_b–C(4'); $\tau = 8,43$ et 8,61, 2 s , 2 × 3 p. (CMe₂). SM.: 316 (100) (M^+ – CH₃), 217 (66), 331 (50) (M^+), 218 (46), 216 (27), 256 (26), 43 (21), 272 (19), 217 (19), 59 (15).

C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅ (331,33)	Calc.	C 58,00	H 5,17	N 12,68%	Tr. C 58,11	H 5,14	N 12,60%
--	-------	---------	--------	----------	-------------	--------	----------

Réaction de 2 avec le bromure de phényléthynylmagnésium. – A une solution de bromure d'éthylmagnésium (obtenu à partir de 0,48 g (19,8 mmoles) de Mg) dans 20 ml de THF anhydre on ajoute

en 40 min. 2,2 ml (20 mmoles) de phénylacétylène. Après 2 h, on ajoute une solution dans 5 ml de THF de **2** préparé à partir de 400 mg (1,3 mmoles) d'hydrazone **1**. Après 1 h on traite le milieu réactionnel par 50 ml d'une solution aqueuse glacée de NH_4Cl à 10%. On extrait par 3×50 ml d' Et_2O et les extraits éthers réunis lavés (3×100 ml), séchés (MgSO_4) abandonnent par évaporation du solvant l'hydrazone acétylénique **5** presque pure et non contaminée par le pyrazole **7** (CCM. et UV.). Les extraits soumis à une CCM. préparative (solvant 2) conduisent à 329 mg (62%) de **5**.

Action du phénylacétylène et du phényl-1-acétylène-d-2 sur 2. – A une solution maintenue à 50° de bromure d'hydrazonoyl **2** (obtenu à partir de 800 mg (2,6 mmoles) de **1**) dans 6 ml de phénylacétylène, on ajoute goutte à goutte 2 ml (~ 15 mmoles) d' Et_3N . Après 40 min., le milieu réactionnel est refroidi à 4° et le précipité d' Et_3N . HBr (423 mg, $\sim 90\%$) essoré et lavé (Et_2O). Filtrat et liquide de lavage sont réunis, concentrés puis séchés (1 h, 30°, 10^{-2} Torr). La CCM. préparative (solvant 1) fournit 745 mg (71%) d'un mélange de 2 produits (en CCM., tache allongée dont seule la partie inférieure se révèle au KMnO_4). Purification par CCM. préparatives successives et extraction chaque fois uniquement des parties supérieure (**7**) et inférieure (**5**) de la tache.

Les échantillons de **5** et **7**, ainsi obtenus ont des propriétés identiques à celles des échantillons préparés par les autres méthodes décrites dans cette communication. Le rapport **5**:**7** qui est d'environ 1:1 (UV., RMN.) semble indépendant de la quantité d' Et_3N utilisée (essais avec 5,5, 2,75 et 0,8 mol-équ.).

Le phényl-1-acétylène- d_2 est préparé en agitant pendant 24 h 0,5 ml de phénylacétylène dans 4 ml de D_2O en présence d'1 ml de NaOD 40% et 3 ml de THF. Après extraction (Et_2O) lavage des extraits éthers (D_2O) et évaporation des solvants, on obtient du phényl-1-acétylène- d_2 dont le pourcentage d'incorporation de deutérium est supérieur à 95% (RMN.). A 350 mg (3,4 mmoles) de phényl-1-acétylène- d_2 ainsi obtenu, on ajoute 200 mg (0,52 mmole) de **2**, 0,4 ml (4,25 mmoles) de *t*-butanol puis 0,07 ml (0,49 mmole) d' Et_3N . On isole par CCM. préparative 150 mg (71,5%) d'un mélange 1:1 (UV.) de l'hydrazone acétylénique **5** et du pyrazole- d_1 **8**. Les spectres de RMN. du mélange indique que **8** ne porte aucun proton sur C(4) alors que pour l'hydrazone **5** le rapport NH/ND reflète approximativement le rapport des concentrations des protons et des deutérons disponibles dans le milieu. Le traitement de 140 mg du mélange de **5** et **8** précédent par 1 ml d'une solution 0,1 N de NaOD dans D_2O amène la cyclisation de **5** en **8** qui est isolé par extraction (2×20 ml d' Et_2O), lavage (3×30 ml d' H_2O) séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants. La SM. de **8** indique que le taux d'incorporation de deutérium en C(4) est de l'ordre de 95%.

Placée dans les conditions de la réaction de cyclo-addition, l'hydrazone **5** ne se cyclise pas (CCM. et UV.).

Cinétique de la cyclisation baso-catalysée de 4 en 6. – Cette cyclisation est étudiée par spectroscopie UV. à 37°. A 3 ml d'une solution $0,5 \cdot 10^{-7}$ M de **4** dans EtOH on ajoute 50 μl d'une solution aqueuse 0,1 N de NaOH. La solution devient violette, ce qui correspond à l'apparition d'une nouvelle bande à 512 nm et disparition de la bande à 373 nm. Au cours du temps une nouvelle bande à 315 nm (**6**) apparaît alors que disparaît la bande à 512 nm. Le temps zéro admis correspond au début de l'agitation de la cuve après adjonction de NaOH. Le spectre est enregistré entre 600 et 265 nm. Les temps sont mesurés au moment du passage à 512 et 315 nm. L'apparition du pyrazole (**6**) suit une loi cinétique de premier ordre (ou de pseudo-premier ordre) avec $k_{37^\circ} = 4,8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Cinétique de la transformation de 5 en 7. – La technique décrite ci-dessus est utilisée aux différences suivantes près: on utilise les solutions $0,5 \cdot 10^{-7}$ M de l'hydrazone acétylénique **5** dans une série de tampons glycine/NaOH [18] et on mesure les variations en fonction du temps de la densité optique à 389 nm (**5**). Les résultats sont rassemblés dans les fig. 1 et 2.

p-Nitrophénylhydrazone de l'anhydro-4,7-O-isopropylidène-5,6-phényl-1-D-ribo-heptyn-1-one-3-tétrol-4,5,6,7 (5). – Obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus et recristallisée (Et_2O /hexane). Rf = 0,50 (solvant 1). F. 142,5–143,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). UV. (CHCl_3): 389 (27.900); UV. (EtOH): 389 (21.600). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 3,00 μ (ν_{NH} et $\nu_{\text{C-H}}$); 4,55 μ ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$); 6,21, 6,43, 6,55, 6,61 et 6,65 μ ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$, phényle, NO_2); 7,21 et 7,25 μ (CMe_3); 7,46 μ (NO_2). RMN. (90 MHz, CDCl_3): $\tau = 1,20$, s, 1 p. (NH); 2 m centrés sur $\tau = 1,80$ et 2,86, système AA'XX', 4 p. (*p*-nitro-phényle); m centré sur $\tau = 2,49$, 5 p. (phényle); $\tau = 4,76$, dd, 1 p., $J_{4,5} = 1$ Hz, $J_{5,6} = 6,1$ Hz, H–C(5); $\tau = 5,01$, m, 1 p., $J_{6,7a} = 1,5$ Hz, $J_{6,7b} = 3,0$ Hz, H–C(6); $\tau = 5,82$, dd, 1 p., $J_{7a,7b} = 10,7$ Hz, H_a–C(7); $\tau = 5,97$, dd, 1 p., H_b–C(7); $\tau = 8,42$ et 8,58, 2 s, 2×3 p. (CMe_3). SM.: 294

(100), 348 (91), 293 (78), 407 (76), (M^+), 392 (58), ($M^+ - \text{CH}_3$), 332 (32), 349 (24), 292 (22), 408 (21), 320 (20).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ (407,43) Calc. C 64,87 H 5,20 N 10,31% Tr. C 64,65 H 5,13 N 10,44%

(*O*-Isopropylidène-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole (**7**). – Obtenu par cyclo-addition comme décrit ci-dessus ou par cyclisation de **5** selon le procédé suivant: 410 mg (1 mmole) du mélange **5** + **7** sont maintenus 72 h à 20° dans 30 ml d'EtOH additionnés de 0,5 ml de NaOH 0,1 N. Après neutralisation (HCl), et évaporation des solvants, on extrait par CHCl_3 (3 \times 70 ml), lave (3 \times 100 ml) puis sèche (MgSO_4) la solution chloroformique qui par évaporation fournit 370 mg (90%) de **7** pur (CCM.). Rf = 0,55 (solvant 1). F. 116,5–117°. $[\alpha]_D^{20} = -50,9^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). UV. (CHCl_3): 314 (11.400). IR.: 6,24, 6,46, 6,60 et 6,65 μ (pyrazole, phényle, NO_2), 7,24 et 7,28 μ (CMe_2); 7,49 μ (NO_2). RMN. (100 MHz, CDCl_3): 2 *m* centrés sur $\tau = 1,82$ et 2,52, système AA'XX', 4 p. (*p*-nitrophényle); *m* centré sur $\tau = 2,71$, 5 p. (phényle); $\tau = 3,44$, *s*, 1 p., H–C(4); $\tau = 4,67$, *d*, 1 p., $J_{2',3'} = 6,1$ Hz, H–C(2'); $\tau = 4,75$, *s*, 1 p., H–C(1'); $\tau = 5,04$, *dd*, 1 p., $J_{3',4'a} = 3,6$ Hz, H–C(3'); $\tau = 5,87$, *d*, 1 p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz, H_a –C(4'); $\tau = 6,05$, *dd*, 1 p., H_b –C(4'); $\tau = 8,42$ et 8,60, 2 *s*, 2 \times 3 p. (CMe_2). SM.: 294 (100), 293 (82), 407 (71) (M^+), 348 (70), 392 (64), ($M^+ - \text{CH}_3$), 292 (18), 349 (17), 408 (14), 320 (13), 393 (13).

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ (407,43) Calc. C 64,87 H 5,20 N 10,31% Tr. C 64,90 H 5,10 N 10,38%

L'analogue deutérié (**8**) de **7** ne présente pas de signal à $\tau = 3,44$, H–C(4), en RMN. SM.: 408 (100) (M^+), 349 (73), 393 (65) ($M^+ - \text{CH}_3$), 295 (56), 294 (47), 409 (27), 323 (27), 293 (23), 350 (22), 394 (17).

Dicarbométhoxy-4, 5-(*O*-isopropylidène-2', 3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (**9**). – A une solution maintenue à 45° de **2** (obtenu à partir de 3,2 g (10,3 mmoles) de **1**) dans un mélange de 20 ml de benzène et 2,78 ml (22,2 mmoles) d'acétylène-dicarboxylate de méthyle, on ajoute lentement une solution de 1,54 ml (11,1 mmoles) d' Et_3N dans 4 ml de benzène. Après 10 min., le milieu réactionnel est concentré sous vide (18 Torr) et le résidu extrait par 3 \times 50 ml de CH_2Cl_2 . Les extraits lavés (3 \times 100 ml), séchés (MgSO_4) sont concentrés sous vide (10^{-3} Torr). Le résidu est constitué d'environ 85% de **9** et 10% de **10** (CCM. préparative, solvant 2). Par sublimation (120°, 10^{-3} Torr) on obtient 3,79 g (82% à partir de **1**) de **9** pur. Rf = 0,3 (solvant 2). F. 159–160°. $[\alpha]_D^{22} = -61,4^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3) UV. (CHCl_3): 295 (14.300). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 5,77 μ ($\nu_{\text{C=O}}$); 6,22, 6,25, 6,42, 6,54, 6,67 et 6,80 μ (phényle, pyrazole, NO_2); 7,27 et 7,32 μ (CMe_2); 7,44 μ (NO_2). RMN. (100 MHz, CDCl_3): 2 *m* centrés à $\tau = 1,66$ et 2,32, système AA'XX', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 4,35$, *s*, 1 p., H–C(1'); $\tau = 4,83$, *d*, 1 p., $J_{2',3'} = 6,3$ Hz, H–C(2'); $\tau = 5,04$, *ddd*, 1 p., $J_{3',4'a} \approx 1,6$ Hz, $J_{3',4'b} \approx 3,3$ Hz, H–C(3'); $\tau = 5,87$, *dd*, $J_{4'a,4'b} \approx 11$ Hz, H_a –C(4'); $\tau = 5,98$, *dd*, H_b –C(4'); $\tau = 6,08$ et 6,09, 2 *s*, 2 \times 3 p. (OMe); $\tau = 8,40$ et 8,62, 2 *s*, 2 \times 3 p. (CMe_2). SM.: 340 (100), 432 (70), ($M^+ - \text{CH}_3$), 302 (69), 245 (66), 246 (45), 214 (35), 43 (29), 372 (22), 341 (18), 256 (17), ... 447 (13) (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$ (447,41) Calc. C 53,69 H 4,73 N 9,39% Tr. C 53,70 H 4,78 N 9,33%

Dihydro-1, 4-di-(*O*-isopropylidène-2', 3'- β -D-érythrofurannosyl)-3,6-di-*p*-nitrophényl-1, 4-tétrazine-1, 2, 4, 5 (**10**). – Obtenue comme décrit ci-dessus avec un rendement de 10% et purifiée par CCM. Lorsqu'on effectue la réaction en l'absence de benzène et en utilisant des quantités doubles d' Et_3N et de dipolarophile le rendement est porté à 30% (à partir de **1**). Rf = 0,5 (solvant 2). F. 251–252°. $[\alpha]_D^{21} = -127,0^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl_3). UV. (CHCl_3): 388 (19.200), 259 (11.800). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,28, 6,38, 6,48, 6,59 et 6,69 μ (phényle, nitro) 7,25 et 7,29 μ (CMe_2), 7,53 μ (NO_2). RMN. (100 MHz, CDCl_3): 2 *m* centrés sur $\tau = 1,69$ et 2,51, 2 systèmes AA'XX' équivalents, 8 p., 2 *p*-nitrophényles; $\tau = 4,74$, *d*, 2 p., $J_{2',3'} = 6,0$ Hz, 2 \times H–C(2'); $\tau = 4,99$, *dd*, 2 p., $J_{3',4'a} = 3,5$ Hz, 2 \times H–C(3'); $\tau = 5,25$, *s*, 2 p., 2 \times H–C(1'); $\tau = 5,92$, *d*, 2 p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz, 2 \times H_a –C(4'); $\tau = 6,11$, *dd*, 2 p., 2 \times H_b –C(4'); $\tau = 8,55$ et 8,64, 2 *s*, 12 p., 2 \times CMe_2 . SM.: 610 (100) (M^+), 41 (89), 85 (81), 43 (78), 57 (75), 44 (74), 59 (72), 55 (72), 58 (71) ... 595 (19) ($M^+ - \text{CH}_3$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (610,59) Calc. C 55,08 H 4,95 N 13,76% Tr. C 55,21 H 5,07 N 13,58%

β -D-Erythrofurannosyl-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (**11**). – 1 g (3 mmoles) de **6** est mis en suspension dans 50 ml d'un mélange de 18 ml d'HCl 1 N et 100 ml d'EtOH. Après 3 jours à 45°, l'HCl est neutralisé par une quantité stoechiométrique d' Ag_2CO_3 déposé sur célite selon [19] (4,35 g, 7,63 mmoles). Après filtration du mélange sur célite et rinçage (8 \times 10 ml d'EtOH) de l'insoluble,

le filtrat après évaporation des solvants abandonne 0,740 g (84%) de **11** qui est recristallisé (*i*-PrOH). Rf = 0,5 (solvant 4). F. 139-140°. $[\alpha]_D^{25} = -30,7^\circ$ ($c = 0,5$, EtOH). UV. (EtOH): 317 (16.400). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 2,95 μ (ν_{OH}); 6,23, 6,51 et 6,60 μ (phényle, pyrazole, NO₂); 7,45 μ (NO₂). RMN. (100 MHz, acétone-d₆): $\tau = 1,52$, *d*, 1 p., $J_{4,5} = 2,5$ Hz, H-C(5); 2 *m* centrés sur $\tau = 1,62$ et 1,88, système AA'BB', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 3,36$, *d*, 1 p., H-C(4); $\tau = 5,16$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 5,5$ Hz, H-C(1'); $\tau = 5,52-5,90$, *m*, 3 p., H-C(2'), H-C(3'), H_a-C(4'); $\tau = 6,16$, *dd*, 1 p., H_b-C(4'); $\tau = 7,11$, *s*, (OH). SM.: 218 (100), 232 (32), 291 (21) (M⁺), 219 (17), 172 (16), 202 (7), 144 (5), 233 (5), 231 (5), 292 (3).

C₁₃H₁₃N₃O₅ (291,27) Calc. C 53,61 H 4,50 N 14,43% Tr. C 53,48 H 4,63 N 14,40%

*β -D-Erythrofurannosyl-3-*p*-nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole (12)*. - 160 mg (0,39 mmoles) de **7** sont traités par 15 ml d'une solution hydro-alcoolique d'HCl comme décrit pour **11**. On obtient 136 mg (94%) de **12** qui est purifié par CCM. préparative (solvant 4). Rf = 0,55 (solvant 4). Solide vitreux sans F. nette. $[\alpha]_D^{25} = 41,0^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (CHCl₃): 314 (10.300), 246 (8.600). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 2,95 μ (ν_{OH}); 6,22, 6,57 et 6,62 μ (phényle, pyrazole, NO₂); 7,46 μ (NO₂). RMN. (100 MHz, CDCl₃): 2 *m* centrés sur $\tau = 1,87$ et 2,56, système AA'XX', 4 p., *p*-nitrophényle; *m* centré sur $\tau = 2,72$, 5 p., phényle; $\tau = 3,44$, *s*, 1 p., H-C(4); $\tau = 5,10$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 5,5$ Hz, H-C(1'); $\tau = 5,50-5,82$, *m*, 3 p., H-C(2'), H-C(3'), H_a-C(4'); $\tau = 6,08$, *dd*, 1 p., H_b-C(4'); $\tau = 6,60$, *s* élargi, 2 p. (OH). SM.: 294 (100), 308 (64), 248 (32), 295 (22), 220 (17), 367 (13) (M⁺), 278 (12), 219 (12), 218 (12), 309 (12).

C₁₉H₁₇N₃O₅ (367,36) Calc. C 62,11 H 4,67 N 11,44% Tr. C 61,99 H 4,84 N 11,26%

*(Di-O-acétyl-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-pyrazole (13)*. - 160 mg (0,55 mmoles) de **11** sont dissous dans 3,2 ml pyridine/Ac₂O 1:1. Après 14 h, le milieu réactionnel est versé sur 5 g de glace et le mélange obtenu extrait par 4 \times 30 ml de CHCl₃. Les extraits chloroformiques lavés (1 \times 15 ml HCl 0,5N, puis 3 \times 30 ml solution aqueuse saturée de NaHCO₃) et séchés (MgSO₄) abandonnent après évaporation du solvant un résidu qui par CCM. préparative (solvant 3) fournit 126 mg (61%) de **13** qui sont recristallisés (Et₂O/hexane). Rf = 0,7 (solvant 3). F. 85-86,5°. $[\alpha]_D^{25} = -25,2^\circ$ ($c = 0,6$, EtOH). UV. (EtOH): 316 (14.900). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 5,77 μ ($\nu_{\text{C=O}}$), 6,22, 6,28, 6,50, 6,58, 6,64 et 6,70 μ (phényle, pyrazole, NO₂); 7,55 μ (NO₂). RMN. (100 MHz, CDCl₃): 2 *m* centrés sur $\tau = 1,71$ et 2,17, 4 p., système AA'XX' (*p*-nitrophényle); $\tau = 2,02$, *d*, 1 p., $J_{4,5} = 2,5$ Hz, H-C(5); $\tau = 3,43$, *d*, 1 p., H-C(4); $\tau = 4,41$, *m*, 1 p., $J_{1',2'} = 6,25$ Hz, $J_{2',3'}$ = 5,65 Hz, H-C(2'); $\tau = 4,48$, *m*, 1 p., $J_{3',4'a} = 5,01$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,1$ Hz, H-C(3'); $\tau = 4,89$, *d*, 1 p., H-C(1'); $\tau = 5,60$, *dd*, 1 p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz, H_a-C(4'); $\tau = 6,03$, *dd*, 1 p., H_b-C(4'); $\tau = 7,88$ et 7,91, 2 *s*, 2 \times 3 p. (OAc). SM.: 256 (100), 218 (24), 43 (23), 315 (17) (M⁺ - AcOH), 257 (15), 115 (12), 255 (6), 216 (5), 219 (3), 316 (3).

C₁₇H₁₇N₃O₇ (375,34) Calc. C 54,41 H 4,57 N 11,20% Tr. C 54,50 H 4,54 N 11,15%

*(Di-O-acétyl-2',3'- β -D-érythrofurannosyl)-3-*p*-nitrophényl-1-phényl-5-pyrazole (14)*. - 200 mg de **12** acétylé comme décrit pour **11** fournissent 160 mg (66%) de **14**. Rf = 0,3 (solvant 1). $[\alpha]_D^{25} = -65,9^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (CHCl₃): 311 (11.800). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 5,73 μ ($\nu_{\text{C=O}}$); 6,25, 6,45, 6,57 et 6,64 μ (phényle, pyrazole, NO₂); 7,46 μ (NO₂). RMN. (100 MHz, CDCl₃): 2 *m* centrés à $\tau = 1,85$ et 2,56, 4 p., système AA'XX' (*p*-nitrophényle); *m* centré sur $\tau = 2,68$, 5 p. (phényle); $\tau = 3,44$, *s*, 1 p., H-C(4); $\tau = 4,37$, *dd*, 1 p., $J_{1',2'} = 6,25$ Hz, $J_{2',3'}$ = 5,65 Hz, H-C(2'); $\tau = 4,44$, *m*, $J_{3',4'a} = 5,0$ Hz, $J_{3',4'b} = 3,1$ Hz, H-C(3'); $\tau = 4,86$, *d*, 1 p., H-C(1'); $\tau = 5,56$, *dd*, 1 p., $J_{4'a,4'b} = 10,3$ Hz, H_a-C(4'); $\tau = 5,99$, *dd*, 1 p., H_b-C(4'); $\tau = 7,89$ et 7,90, 2 *s*, 2 \times 3 p. (OAc). SM.: 332 (100) (M⁺ - 119), 84 (59), 86 (48), 390 (25) (M⁺ - 61), 43 (20), 333 (19), 60 (15), 293 (14), 48 (13), 46 (11).

C₂₃H₂₁N₃O₇ (451,44) Calc. C 61,19 H 4,69 N 9,31% Tr. C 61,38 H 4,77 N 9,37%

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Université de Genève) que nous remercions bien vivement. Les SM. ont été réalisés dans le Laboratoire de Spectrométrie de masse de l'Ecole de Chimie de l'Université de Genève sous la direction du Prof. A. Buchs à qui nous exprimons notre reconnaissance. Nous remercions le Dr Françoise Barbalat-Rey pour le calcul des spectres de RMN. des composés **13** et **14**, le Dr U. Burger (Département de

Chimie organique) pour l'enregistrement de certains des RMN. à 100 MHz et le Dr *B. Willhalm* (*Firmenich et Cie*, Genève) pour le spectre à 90 MHz. Nous remercions le *Fonds National Suisse de la recherche scientifique* de subsides (n° 2.123–69 et 2.479–71).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet & E. Mihaly*, *Helv.* 55, 1266 (1972).
- [2] *Chemical & Engineering News* 1969, n° du 15 septembre, 43; *M. M. Hoehn, R. H. Williams* (Lilly, Eli & Cie) Brevet allemand 2.019838 (Cl C 07 g, C 12d29 oct. 1970).
- [3] *J. M. J. Tronchet & F. Perret*, *Helv.* 53, 648 (1970).
- [4] *J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser & C. Sebastian*, *Helv.* 53, 1484 (1970).
- [5] *J. M. J. Tronchet & F. Perret*, *Helv.* 54, 683 (1971).
- [6] *J. M. J. Tronchet, A. Jotterand & N. Le-Hong*, *Helv.* 52, 2569 (1969).
- [7] *J. M. J. Tronchet & A. Jotterand*, *Helv.* 54, 1131 (1971).
- [8] *P. Grünanger & M. R. Langella*, *Gazz. chim. ital.* 90, 229 (1960).
- [9] *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon*, *J. chem. Soc.* 1946, 39; *A. Vaitiekunas, R. E. Miller & F. F. Nord*, *J. org. Chemistry* 16, 1603 (1951); *H. B. Heubest*, *J. chem. Soc.* 1952, 4536; *G. Coispeau, J. Elguero & R. Jacquier*, *Bull. Soc. chim. France* 1970, 685.
- [10] *R. Huisgen*, *Angew. chem. Int. Ed.* 2, 565 (1963); *R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich & H. Knupfer*, *Tetrahedron* 17, 3 (1962).
- [11] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler, N. Le-Hong & P. F. Livio*, *Helv.* 54, 921 (1971).
- [12] *A. F. Hegarty, M. P. Cashman & F. L. Scott*, *Chem. Commun.* 1971, 684; *idem* *J. chem. Soc. Perkin Transactions II* 1972, 44.
- [13] *R. E. Dessy, Y. Okuzumi & A. Chen*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 2899 (1962).
- [14] *A. Battaglia & A. Dondoni*, *Tetrahedron Letters* 1970, 1221; *S. Morocchi, A. Ricca, H. Zanarotti, G. Bianchi, R. Gandolfi & P. Grünanger*, *ibid.* 1969, 3329; *Z. Hamlet, M. Rampersed & D. J. Shearing*, *ibid.* 1970, 2101.
- [15] *J. M. J. Tronchet, N. Le-Hong & F. Perret*, *Helv.* 53, 154 (1970).
- [16] *J. D. Swalen & C. A. Reilly*, *J. chem. Physics* 37, 21 (1962).
- [17] *J. M. J. Tronchet, B. Baehler, A. Jotterand & F. Perret*, *Helv.* 54, 1660 (1971).
- [18] *Tables scientifiques, Documenta Geigy*, 6ème Ed. (1963); *Sorensen*, *S.P.L. Biochem. Z.* 21, 131 (1909). *Sorensen* *S.P.L. Ergebnisse Physiologie* 12, 393 (1912).
- [19] *M. Fétizon & M. Golfier*, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci. [C]* 267, 900 (1968).

205. Bestimmung der Verteilung von Tritiumatomen in aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren

von **P. Jordan** und **W. Reichen**¹⁾

Laboratorium für organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich

(30. VI. 72)

Summary. In order to determine the distribution of tritiumatoms in non saturated alicyclic hydrocarbon molecules, a new degradation method which gives higher yields than the methods used heretofore, was developed. It is a modification of the method of *Hunter-Popjak*. Results obtained with palmitic acid as test substance, and with suberic acid as degradation product of *cis*-cyclooctene, are given.

¹⁾ Teil der Doktorarbeit des zweitgenannten Autors (Dissertation No. 4731 ETH Zürich 1971).