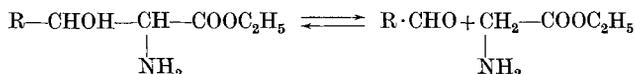


228. Réduction des substances β -amino- α,γ -dicarbonylées; une nouvelle synthèse de l'allo-DL-phényl-3-amino-2-propane-diol-1,3 (DL-érythro-phénylsérinol)

par M. Viscontini.

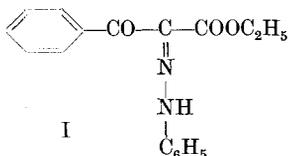
(9 VII 52)

Dans une publication précédente¹⁾ nous avons montré que la réduction des esters d'acides amino-2-cétoniques-3 aboutissait à la formation d'aldéhydes. Comme exemples nous avons cité les réductions du benzoylacétamino-malonate d'éthyle et de l'isonitroso-2-benzoylacétate d'éthyle pendant lesquelles une certaine quantité d'aldéhyde benzoïque et d'ammoniac prennent naissance. La littérature mentionne des réductions anormales de produits analogues. Il a été rapporté, par exemple, que les réductions de l'acétamino-2-benzoylacétate d'éthyle²⁾, du phényl-3-DL-sérinate d'éthyle³⁾, du DL-sérinate d'éthyle lui-même⁴⁾, et du phénylhydrazino-2-phényl-3-propanal-one-3⁵⁾ se heurtaient à des difficultés inattendues. D'après ce que nous avons pu observer, tout se passe comme si les esters des acides amino-2-hydroxylés-3 subissaient facilement une dissociation en aldéhyde et glycocollate d'éthyle selon le schéma suivant:



Mentionnons que cette dissociation a pu être mise en évidence dans le cas des p-nitrophénylsérinates d'éthyle⁶⁾.

Pour vérifier cette hypothèse qui peut éclairer d'un jour nouveau le comportement d'une classe de produits biologiquement importants, nous avons étudié la réduction du phénylhydrazono-2-benzoylacétate d'éthyle (I) par l'hydrure de lithium et d'aluminium.



¹⁾ M. Viscontini & K. Adank, *Helv.* **35**, 1342 (1952).

²⁾ G. Carrara, V. D'Amato & M. Bellenghi, *G.* **80**, 822 (1950).

³⁾ C. F. Huebner & C. R. Scholz, *Am. Soc.* **73**, 2089 (1951).

⁴⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **31**, 1617 (1948).

⁵⁾ I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin, B. Tchoubar & Z. Welvart, *Bl.* **1952**, 252.

⁶⁾ I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin & Z. Welvart, *C. r.* **234**, 1627 (1952).

Dans ces conditions, le seul produit isolé avec de bons rendements est la phénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque, ce qui confirme la dissociation facile en aldéhyde benzoïque et la mise en liberté de la phénylhydrazine correspondant à l'ammoniac obtenu au cours de la réduction de l'isonitroso-2-benzoylacétate d'éthyle.

Il faut noter toutefois que la réduction de substances β -amino- α,γ -dicarbonylées peut suivre un cours normal lorsque les conditions expérimentales sont plus drastiques. L'isonitroso-2-benzoylacétate d'éthyle en fournit un bon exemple. Réduit à froid par LiAlH_4 , il donne un mélange de corps mal définis d'où seule la base de Schiff ou l'oxazolidine signalée dans notre précédente publication a pu être cristallisée. A chaud et en présence d'un excès de réducteur, nous avons pu obtenir l'allo-DL-phényl-3-sérinol dont la transformation en dérivé de la configuration thréo a été publiée par ailleurs¹⁾. Cette réduction peut donc être considérée comme une nouvelle méthode synthétique conduisant à la chloromycétine.

Nous tenons à remercier la „Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich“ pour l'aide matérielle qu'elle a apportée à ce travail.

Partie expérimentale.

*Phénylhydrazino-2-benzoylacétate d'éthyle*²⁾. A 20 g (0,085 mole) de benzoylacétate d'éthyle³⁾ dissous dans 200 cm³ d'acide acétique avec 55 g (0,4 mole) d'acétate de sodium et refroidis à 0°, on ajoute goutte à goutte en agitant soigneusement 0,085 mole de chlorure de phényldiazonium, fraîchement préparé. La solution qui jaunit progressivement est conservée 5 h. à basse température, puis 5 h. à la température du laboratoire. On ajoute alors un excès d'eau au mélange réactionnel, ce qui provoque la formation d'une huile brunâtre ne tardant pas à cristalliser. Les cristaux recueillis et purifiés à l'aide d'éther ou d'isobutanol saturé d'eau fondent à 65° en accord avec les données de la littérature. Poids recueilli 20 g. Rendement 80%.

Réduction du phénylhydrazono-2-benzoylacétate d'éthyle. 10 g d'hydrazone (0,034 mole) dissous dans 150 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 2 g (0,05 mole) de LiAlH_4 dans 200 cm³ d'éther anhydre. La chaleur de réaction dégagée provoque une douce ébullition qu'on maintient pendant une demi-heure après l'addition de l'hydrazone. On décompose ensuite l'hydrure de lithium et d'aluminium en excès par de l'acétate d'éthyle, puis tous les complexes formés par la quantité nécessaire d'eau, en évitant d'en ajouter un excès. Les hydroxydes de lithium et d'aluminium filtrés sont extraits à l'éthanol. On élimine à l'aide de sulfate d'ammonium le lithium présent dans l'extrait. L'évaporation de la solution éthanolique laisse comme résidu une huile brune qui ne tarde pas à cristalliser. Après recristallisation de l'éthanol, on obtient de longues aiguilles présentant toutes les propriétés de la phénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque. Son F., 154—155°, n'est pas abaissé après mélange avec un échantillon d'hydrazone authentique. Poids recueilli: 3 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (196)	Calculé C 79,59	H 6,12	N 14,28%
	Trouvé „ 79,2	„ 6,14	„ 14,52%

allo-DL-phényl-3-amino-2-propane-diol-1,3. 9,7 g d'isonitroso-benzoylacétate d'éthyle (0,044 mole) dissous dans 150 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une

¹⁾ Brevet américain No. 2.513.346 (4. 7. 1950).

²⁾ Voir d'autres méthodes synthétiques: *R. Stierlin*, B. **21**, 2120 (1888); *C. Bülow & E. Hailer*, B. **35**, 915 (1902).

³⁾ *M. Viscontini & K. Adank*, loc. cit.

solution de 3,8 g de LiAlH_4 (0,1 mole) dans 100 cm^3 d'éther anhydre. La réduction est effectuée comme dans le cas précédent; on chauffe cependant pendant 2 h. le mélange réactionnel. L'huile brune obtenue après l'extraction éthanolique ne cristallise pas, mais elle présente une forte réaction alcaline. On l'épuise plusieurs fois par de l'acétate d'éthyle bouillant légèrement acidifié avec de l'acide acétique. Par refroidissement, on obtient de fines aiguilles incolores dont le F. (153–154°) ne change pas après recristallisation de l'acétate d'éthyle. Le produit est très soluble dans l'eau et l'éthanol, peu dans l'acétate d'éthyle, insoluble dans l'acétone et l'éther. Sa solution aqueuse est neutre, et l'analyse montre qu'il s'agit de l'acétate d'un phényl-3-sérinol.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$, CH_3COOH	Calculé C 58,15	H 7,49	N 6,16	H_2O 0%
(227)	Trouvé ,, 58,19	,, 7,54	,, 6,15	,, 0%

En vue de déterminer la configuration stérique de ce produit, on en a acétylé 200 mg dans 3 cm^3 de pyridine et 1 cm^3 d'anhydride acétique. Les cristaux du dérivé triacétylé fondent à 115°. Le produit initial possède donc la configuration érythro¹⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$	Calculé C 61,43	H 6,48	N 4,77%
(293)	Trouvé ,, 61,28	,, 6,59	,, 4,97%

RÉSUMÉ.

Le traitement du phénylhydrazono-2-benzoylacétate d'éthyle par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit presque exclusivement à la phénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque, confirmant ainsi le comportement général des produits β -amino- α , γ -dicarbonylés au cours de leur réduction. Nous montrons cependant que la réduction de l'isonitroso-2-benzoylacétate d'éthyle par LiAlH_4 en allo-DL-phényl-3-sérinol est possible dans certaines conditions.

Institut de chimie de l'Université de Zurich.

229. Recherches sur la cholestérol estérase des villosités intestinales

par E. F. Metzger et P. Favarger.

(21 VII 52)

Introduction.

Le métabolisme du cholestérol, si l'on considère son côté purement lipidique et non hormonal, dépend de l'action des cholestérol-estérases. Ces enzymes, qui estérifient le cholestérol ou hydrolysent les esters du cholestérol, ont deux fonctions dépendant plus ou moins l'une de l'autre. L'enzyme est destiné d'une part à maintenir dans les tissus la proportion des deux formes compatible avec la structure et les fonctions physico-chimiques de ces milieux, mais la cholestérol estérase joue d'autre part un rôle plus spécifique dans la résorption et le transport des acides gras et du cholestérol lui-même. Dans le cadre de ce travail, nous ne nous intéresserons qu'au tube digestif et aux phénomènes de résorption.

¹⁾ J. Controulis, M. Rebstock & H. M. Crooks, Am. Soc. 71, 2463 (1949).