

4,37), 279 nm ($\log \epsilon = 4,05$), 342 nm ($\log \epsilon = 3,46$). NMR.-Spektrum (CDCl_3): 1,55 *d* ($J = 6,5$; 3H), 2,07 *s* (3H), 2,12 *s* (3H), 2,45 *s* (3H), 4,54 *m* ($J = 6,5$ & 1,7 & 0,8; 1H), 5,43 *d* $\times$ *d* ($J = 1,7$ & 4,5; 1H), 6,3 *d* $\times$ *d* ($J = 4,5$ & 0,8; 1H), 7,15–8,3 (3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_9$ (402,36) Ber. C 59,7 H 4,5 O 35,8% Gef. C 59,2 H 4,4 O 34,3%

Cryptosporinacetonid (10). – 1 g Cryptosporin wurde in 200 ml trockenem Aceton gelöst, mit einer Spatelspitze trockener *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 125 Std. in einem mit Molekularsieb A 3 gefüllten Soxhlet am Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde die Lösung abgedampft, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 1N KHCO_3 ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 1,98 g Rohprodukt. Davon wurde 100 mg an Kieselgel chromatographiert und 49 mg des gewünschten Produkts in Form orange-gelber Kristalle, mit Chloroform/Methanol 99:1 eluiert. $M^+ = 310$. (CDCl_3): 1,36 *s* (3H), 1,45 *s* (3H), 1,7 *d* ($J = 6,5$; 3H), 4,25 *m* ($J = 1,5$ & 6,5, 1H), 4,42 *d* $\times$ *d* ($J = 6,5$ & 1,5; 1H), 5,32 *d* ($J = 6,5$; 1H), 7,1–7,78 *m* (3H), 11,74 *s* (1H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Inouye, T. Okuda & T. Hayashi, *Tetrahedron Letters* 1971, 3615.
- [2] L. F. Fieser & M. Fieser, *Reagents for org. Synthesis* Bd. I, S. 782, John Wiley & Sons Inc. New York 1967.
- [3] J. H. Gough & M. D. Sutherland, *Austr. J. Chemistry* 23, 1839 (1970).
- [4] F. Mylius, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 18, 464 (1885).
- [5] R. H. Thomson, *J. Org. Chemistry* 13, 870 (1948).
- [6] A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn & B. Waegell, *Tetrahedron Letters* 1964, 233.
- [7] M. Karplus, *J. chem. Physics* 30, 11 (1959).
- [8] N. Harada & K. Nakanishi, *Acc. chem. Res.* 5, 257 (1972).

62. Synthèse du tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-cyclodécadiyne-3,8

par Alain Etournaud et Hugo Wyler

Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne

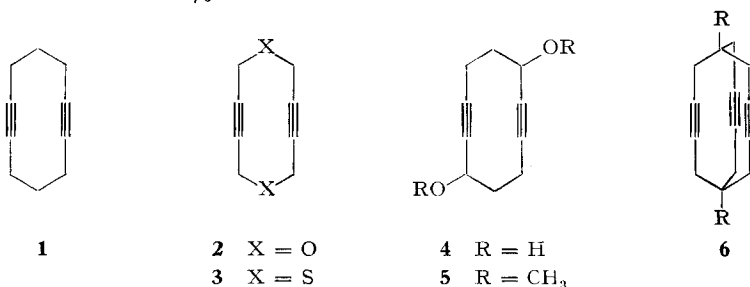
(29 XI 72)

Summary. A cyclisation of 1-bromo-5,5,10,10-tetraethoxycarbonyl-2,7-decadiyne (**9b**) using NaH in dilute solution gives 1,1,6,6-tetraethoxycarbonyl-cyclodeca-3,8-diyne (**8**) in 17,6% yield. **9b** is prepared by condensation of 1,1,6,6-tetraethoxycarbonyl-3-hexyne with 1,4-dibromo-2-butyne.

Le cyclodécadiyne-1,6 (**1**) est remarquable par sa forme analogue à celle d'un cyclohexane allongé, où les liaisons acétyléniques se rapprochent de façon à rendre assez probable une cycloaddition interne. C'est pourquoi, Cram & Allinger ont entrepris un premier essai de synthèse du composé **1** en utilisant dans l'étape essentielle une cyclisation acyloïnique du décayne-5-dioate de méthyle sans toutefois y réussir [1].

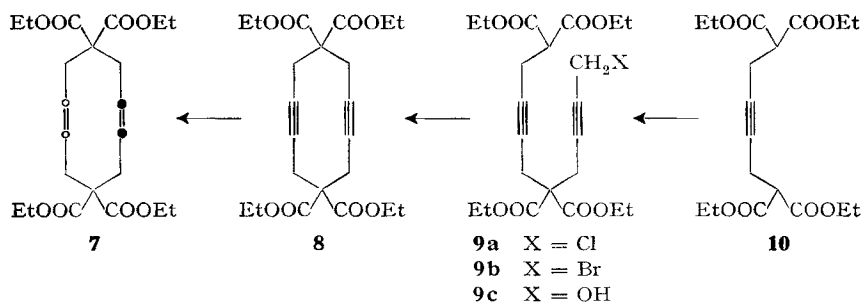
Par contre, la synthèse d'un composé hétérocyclique analogue, le dioxéca-1,6-diyne-3,8 (**2**) rapportée déjà en 1929 par Lespieau [2] et confirmée par Sondheimer, Gaoni & Bregman [3] se réalise en une étape par condensation d'oxyde de chlorométhyle et du magnésien du dibromoacétylène avec un rendement de 2%. L'hétérocycle sulfuré, le dithiéca-1,6-diyne-3,8 (**3**) est obtenu selon Eglington, Lardy, Raphael

& *Sim* [4] par condensation du dichloro-1,4-butyne-2 et du sulfure d'ammonium avec un rendement de 28%.



Ce n'est que récemment qu'un premier exemple de cyclodécadiyne-1,6 a été décrit. *Reese & Shaw* [5] ont préparé le cyclodécadiyne-1,6-diol-3,8 (**4**) et son éther diméthylque (**5**) en effectuant en principe une double extension du cyclooctadiène-1,5; les liaisons acétyléniques sont introduites dans la dernière étape par réaction d'élimination.

Dans notre synthèse nous visons un cyclodécadiyne-1,6 substitué aux deux positions proues par des groupes fonctionnels se prêtant à des condensations ultérieures devant aboutir au bicyclo[4,4,4]tétradécatriyne **6**. La synthèse qui nous a guidés est la condensation, décrite par *Murdock & Angier* [6], de l'ester malonique avec le dichloro-1,4-*cis*-butène-2 en présence d'une base qui donne comme produit secondaire (2%) le tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-*cis,cis*-cyclodécadiène-3,8 (**7**), dont la structure a été établie par *Gibson et al.* [7]. Si l'on ne réussit pas à obtenir directement le cyclodécadiyne **8** par condensation analogue de l'ester malonique avec le dichloro-1,4-butyne-2, on y parvient en revanche par étapes successives en empruntant à peu près la même voie; dans l'étape finale un halogéno-tétraéthoxycarbonyl-5,5,10,10-décadiyne-2,7 (**9**) est cyclisé.



Pour synthétiser les dérivés halogénés **9a** et **9b**, on part dans les deux cas du tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-hexyne-3 (**10**) qui est préparé selon *Johnson* [8] par une condensation bilatérale de 2 mol de sel de sodium d'ester malonique avec le dichloro-1,4-butyne-2. Le chloro-décadiyne **9a** est préparé en deux étapes: en présence d'un équivalent de sodium dans le toluène on condense le tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-hexyne-3 (**10**) avec un mol de chloro-4-butyne-2-ol pour arriver à l'alcool **9c**; celui-ci, dans l'étape suivante, est transformé en chlorure par action de chlorure de

thionyle dans la pyridine. Le bromo-décadiyne **9b** est obtenu en une seule étape par condensation équimolaire du dibromo-1,4-butyne-2 avec le composé **10** au moyen d'un équivalent d'hydruure de sodium dans le diméthylformamide; le rendement de cette étape ne dépasse pas 20%, bien que ces conditions soient connues pour être les plus favorables à une condensation de ce type [9].

Les deux produits halogénés **9a** et **9b** sont des huiles que l'on purifie soigneusement par chromatographie sur gel de silice (solvant: chlorure de méthylène contenant 0,4 à 1% de méthanol). Ils sont caractérisés par leurs spectres RMN., assez semblables, à la seule exception du triplet des protons $-\text{CH}_2-\text{X}$ qui se trouve dans **9b** à un champ plus haut (δ 3,84) que dans **9a** (δ 4,05), exception due au blindage plus important du brome; les signaux des autres protons se groupent en un multiplet bien structuré des $-\text{CH}_2-$ (centré à δ 2,84), en un triplet du proton méthinique (δ 3,46) ainsi qu'en un quadruplet et un triplet caractéristiques du groupe $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; on note cependant un dédoublement de 1,5 Hz du triplet des protons méthyliques de l'éthoxyle. Dans les spectres IR., on remarque la faible bande d'absorption due à la vibration de valence de la triple liaison à 2240 cm^{-1} telle qu'on l'attend pour un acétylène asymétriquement disubstitué, bande absente dans le cas du composé symétrique **10**.

Dans l'étape finale de cyclisation, les composés **9a** respectivement **9b** sont ajoutés très lentement à une suspension diluée d'hydruure de sodium dans le diméthylformamide (concentration finale 0,008 M). Le mélange des produits se sépare par chromatographie sur gel de silice (solvant: chlorure de méthylène/méthanol (0,4%)).

Dans le cas du composé chloré **9a**, on récupère 8% du produit de départ (Rf 0,42) à côté de 5% de produit cyclisé **8** (Rf 0,32); par contre dans la réaction analogue du dérivé bromé **9b**, on recueille 17,6% de produit cyclique **8** à côté de 11% du produit de départ (Rf 0,43).

Le tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-cyclodécadiyne-3,8 (**8**) cristallise spontanément et fond après recristallisation dans l'éthanol à $89-91^\circ$; on notera sa grande tendance à sublimer. Sa structure est confirmée par la pic moléculaire m/e 420 dans le spectre de masse en accord avec l'analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$. Son spectre RMN. dans CDCl_3 ne montre que 3 signaux: un triplet (δ 1,27) et un quadruplet (δ 4,22) des groupes éthoxyle et un singulet (δ 2,82) des huit protons méthyléniques. Dans le spectre IR. on note une bande faible à 2100 cm^{-1} ; ce fait inhabituel est aussi observé pour le dioxéca-1,4 diyne-3,8 (**2**) [3]. Le spectre UV. dans l'isooctane est très semblable à celui du composé non cyclisé **9a** avec maximums à 202,5 nm ($\epsilon = 2410$) et 273 nm ($\epsilon = 250$).

Comme preuve supplémentaire de sa structure, le composé **8** a été hydrogéné partiellement à l'aide du catalyseur Lindlar en tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-*cis*,*cis*-cyclodécadiène-3,8 (**7**), identifié par comparaison directe (point de fusion et Rf) avec le composé authentique préparé selon [6].

Le rendement remarquablement élevé de la cyclisation du composé **9b** peut s'expliquer d'une part par l'effet qu'exercent les groupes éthoxycarbonyle géminaux pliant la molécule en une conformation favorable à la cyclisation. Une influence de substitution géminale diméthylque analogue a déjà été remarquée et utilisée pour des buts de synthèse [10]. Dans une communication toute récente, Schill *et al.* [11] confirment par une voie analogue à la nôtre la facilité d'obtenir des cycles moyens

et grands par condensation malonique. D'autre part, la réactivité meilleure du dérivé bromé comparée à celle du dérivé chloré correspond à l'aptitude nucléofuge plus grande du brome, fait qui est bien connu [9].

Nous remercions le *Fonds National suisse de la Recherche scientifique* de l'aide financière accordée pour ce travail. (projet No 2.342.70)

Partie expérimentale

Généralités. Les spectres RMN. enregistrés avec un appareil *Varian A 60 A* sont décrits dans l'ordre suivant: déplacement chimique du signal en δ par rapport à celui du TMS/multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet) (constante de couplage en Hz), nombre de proton p . (attribution).

Les spectres IR. ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre *Beckmann IR 20 A*. Les bandes d'absorption sont données en cm^{-1} et caractérisées selon le code: s (forte), m (moyenne), w (faible) et b (large).

Les spectres UV. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre *Zeiss RPQ 20 A/C*: λ_{max} ou inflexion en nm (ϵ).

Les spectres de masse SM. ont été enregistrés par M. *Serra* sur un appareil *CEC 21-490* à 70 eV; les pics sont reportés en unité m/e .

Les chromatographies sur couche mince CM. ont été effectuées sur SiO_2 «*Silicagel GF 254 Merck*» et développées avec des mélanges $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; le nombre ($n\%$) à côté de MeOH indique combien de ml de MeOH sont ajoutés à 100 ml de CH_2Cl_2 . Les taches sont révélées au moyen de vapeur d'iode; les valeurs R_f (précision $\pm 0,05$) indiquent les rapports des centres de gravité de la tache au front du solvant.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur SiO_2 «*Silicagel 40 Merck*»; des échantillons de chaque fraction sont analysés sur couche mince, les fractions identiques sont réunies selon ces analyses.

Les produits suivants sont d'origine *Fluka*: N,N-diméthylformamide (DMF) puriss.; NaH dispersion 55–60% dans l'huile; butyne-2-diol-1,4 puriss.; SOCl_2 purum (purifié par distillation sur l'huile de lin cuite); malonate d'éthyle *pract.* (rédistillé).

Chloro-4-butyne-2-ol. Préparé selon *Bailey & Fujiwara* [12]. Eb_{12} 92–94°; $n_D^{22} = 1,4976$. RMN. (CDCl_3): 3,55/ s 1 p. (OH); 4,20/ t ($J = 1,8$), 2 p. (CH_2Cl); 4,33/ t ($J = 1,8$), 2 p. (CH_2OH).

Dichloro-1,4-butyne-2. Préparé selon *Johnson* [8]. Eb_{28} 74–75°; $n_D^{22} = 1,5070$; RMN. (CCl_4): 4,17/ s (CH_2Cl).

Dibromo-1,4-butyne-2. Préparé selon *Johnson* [8]. $\text{Eb}_{0,07}$ 59–60°; $n_D^{22} = 1,5924$ et RMN. (CCl_4): 3,88/ s (CH_2Br).

Tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-hexyne-3 (10). Préparé selon *Johnson* [8] et *Jones, Mansfield & Whiting* [13]. Huile légèrement jaune: $\text{Eb}_{0,07}$ 152–153°; $n_D^{22} = 1,4542$; RMN. (CDCl_3): 1,27/ t ($J = 7$), 12 p. ($\text{CH}_3\text{éthoxyl}$); 2,70/ d ($J = 7,5$), 4 p. (CH_2); 3,48/ t ($J = 7,5$), 2 p. (CH); 4,20/ q ($J = 7$), 8 p. ($\text{CH}_2\text{éthoxyl}$). IR. (film): 2980 m , 1740 s , 1450 mb , 1370 s , 1330 s , 1275 sb , 1230 s , 1180 et 1150 sb , 1100 m , 1030 s , 850 m . UV. (isooctane): λ_{max} 211 (450); 286,2 (79); 292 (77); λ inflexion 240 (340).

Tétraéthoxycarbonyl-5,5,10,10-décadiyne-2,7-ol (9c). A une suspension de 1,5 g (0,06 mol) de sodium en poudre dans 120 ml de toluène anhydre à 60° on ajoute sous agitation goutte à goutte 20 g (0,054 mol) de tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-hexyne-3 (10). Le mélange est chauffé à 50–70° et agité 3 h. On ajoute goutte à goutte 10 g (0,096 mol) de chloro-4-butyne-2-ol et on agite encore à 70° pendant 20 h. Après refroidissement le mélange est lavé avec H_2SO_4 2N et à l'eau. La phase organique séchée sur MgSO_4 est évaporée sous pression réduite; 25 g d'huile brune. Le produit peut être purifié au moyen d'une chromatographie sur colonne; SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ 4:1; précédé d'une première zone R_f 0,61 de 10 (60%), 9c est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune, R_f 0,26 (Rdt 24%). RMN. (CDCl_3): 1,26/ t ($J = 7$) et 1,29/ t ($J = 7$), 12 p. ($\text{CH}_3\text{éthoxyl}$); 2,59–3,08/ m , 7 p. (CH_2 et OH); 3,48/ t ($J = 7,5$), 1 p. (CH); 4,15/ m , 2 p. (CH_2OH); 4,20/ q ($J = 7$), 8 p. ($\text{CH}_2\text{éthoxyl}$). IR. (film): 3500 sb , 2980 s , 2230 w , 1730 s , 1430 sb , 1365 s , 1270 s , 1200 sb , 1150 s , 1090 s , 1050 s , 850 s .

Chloro-1-tétraéthoxycarbonyl-5,5,10,10-décadiyne-2,7 (9a). L'huile brute de **9c** (25 g) est dissoute dans le mélange de 10 ml de pyridine et 10 ml de benzène anhydres et on ajoute goutte à goutte 5 ml de SOCl_2 en agitant à température ambiante. Le mélange laissé au repos quelques h est versé dans 50 ml d'eau glacée. La phase organique lavée avec une solution de NaHCO_3 puis à l'eau et séchée sur MgSO_4 est évaporée sous pression réduite. Le résidu (27 g) est chromatographié; SiO_2 (1350 g), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,4%): une première zone de produit non identifié Rf 0,58 est suivie de la zone bien détachée contenant 4,75 g de produit **9a**, Rf 0,41 (Rdt. 19%). Liquide incolore $n_D^{20} = 1,4764$. RMN. (CDCl_3): 1,25/t ($J = 7$) et 1,28/t ($J = 7$), 12 p. (CH_3 éthoxyl); 2,60–3,08/m. 6 p. (CH_2); 3,48/t ($J = 7,5$), 1 p. (CH); 4,05/t (J env. 2), 2 p. (CH_2Cl); 4,20/q ($J = 7$), 8 p. (CH_2 éthoxyl). IR. (film): 2990 s, 2240 w, 1740 s, 1470, 1450 et 1430 s, 1370 s, 1330 s, 1300 sb, 1270 s, 1240 s, 1200 sb, 1160 s, 1100 s, 1050 s, 860 s, 790 w, 700 s. UV. (isooctane): λ_{max} 203 (2520); 272 (179); inf. 230 (780).

Bromo-1-tétraéthoxycarbonyl-5,5,10,10-décadiyne-2,7 (9b). Une solution de 18,5 g (0,05 mol) de tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-hexyne-3 dans 50 ml de DMF sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée de 2,8 g de NaH (dispersion brute) dans 100 ml de DMF à 60°. Après disparition complète du NaH (environ 3 h), on ajoute en une seule fois une solution de 10,6 g (0,05 mol) de dibromo-1,4-butyne-2 dans 20 ml de DMF; on chauffe à 70–80° et continue d'agiter pendant 14 h; la plus grande partie du DMF est évaporée sous pression réduite. L'extrait à l'éther est lavé à l'eau et donne 22 g d'huile brun foncé.

Dans une première chromatographie sur SiO_2 (900 g), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1%), on enlève avec le front du solvant l'huile dans laquelle le NaH était dispersé puis on recueille 7 g d'huile jaune pâle contenant la majeure partie du produit désiré de Rf 0,68. Par une seconde chromatographie sur 450 g de SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,4%) on sépare 3,96 g de **9b** pur Rf 0,43 des produits accompagnants: Rf 0,59 non identifié et Rf 0,28 produit de départ **10**. RMN. (CHCl_3): 1,25/t ($J = 7$) et 1,27/t ($J = 7$), 12 p. (CH_3 éthoxyl); 2,60–3,08/m, 6 p. (CH_2); 3,46/t ($J = 7,5$), 1 p. (CH); 3,84/t (J env. 2), 2 p. (CH_2Br); 4,20/q ($J = 7$), 8 p. (CH_2 éthoxyl). IR. (film): 2990 s, 2240 w, 1740 s, 1465 s, 1450 s, 1370 s, 1300 sb, 1260 s, 1200 sb, 1080 s, 1050 s, 850 s, 790 w, 600 s.

Tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-cyclodécadiyne-3,8 (8). a) *par cyclisation de 9a:* A une suspension de 30 mg de NaH (1,2 mmol) dans 100 ml de DMF à 80–100° on ajoute très lentement et sous agitation une solution de 436 mg (1 mmol) de produit **9a** dans 50 ml de DMF. Le mélange est agité et chauffé encore pendant 16 h. Le DMF est évaporé, le résidu repris à l'eau et extrait à l'éther (3 × 20 ml). Les extraits étherés lavés et séchés sont évaporés à siccité. L'huile restante (380 mg) est chromatographiée sur SiO_2 (30 g), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,4%) par petites fractions de 3 ml: fractions 10–19 34 mg de produit de départ **9a**, Rf 0,42, fractions 21–30 21 mg de **8** cristallisé, Rf 0,32 (Rdt. 5%). b) *par cyclisation de 9b:* 2 g de bromo-décadiyne (**9b**) (4 mmol) dans 100 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte dans l'espace de 8 h à une suspension bien agitée de 190 mg de NaH dans 400 ml de DMF à 90–100°; on agite et on chauffe à 100–110° pendant 24 h. Le DMF est évaporé sous pression réduite, 100 ml d'eau sont ajoutés et les produits extraits à l'éther (3 × 50 ml). Des extraits étherés lavés à l'eau et séchés on obtient 1,525 g d'huile brune. Par chromatographie sur SiO_2 (90 g), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,4%) on sépare par petites fractions 220 mg de produit de départ **9b**, Rf 0,43, et 296 mg de produit cyclisé, Rf 0,32 (Rdt. 17,6%).

Le produit cyclisé **8** cristallise spontanément; il est recristallisé trois fois dans l'éthanol: 204 mg (Rdt. 12,2%) F. 89–91° corr. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$: Calc. C 62,86, H 6,67; Tr. C 62,94, H 6,86¹⁾.

SM.: $M^+ m/e$ 420. RMN. (CDCl_3): 1,27/t ($J = 7$), 12 p. (CH_3 éthoxyl); 2,82/s, 8 p. (CH_2); 4,22/q ($J = 7$), 8 p. (CH_2 éthoxyl). IR. (KBr): 2990 m, 2100 w, 1740 s, 1460 mb, 1370 m, 1320 s, 1250 sb, 1200 s, 1090 s, 1040 b, 860 s, 700 w, 600 m, 530 m. UV. (isooctane): λ_{max} 202,5 (2410); 273 (250).

Hydrogénation catalytique du tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-cyclodécadiyne-3,8 (8). 21 mg de **8** et 2 mg de catalyseur Lindlar dans 5 ml de MeOH sont soumis à une hydrogénation incomplète pendant 3 h. Le mélange sur CM. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0,2%) montre deux taches: une tache principale Rf 0,15 correspondant au produit de départ **8** et une tache de moindre importance, Rf 0,25, correspondant au tétraéthoxycarbonyl-1,1,6,6-cis,cis-cyclodécadiène-3,8 (**7**); une comparaison en CM, avec un échantillon de **7** préparé selon Murdock & Angier [6] prouve leur identité. Après séparation sur colonne on obtient le produit **7**, cristallin, F. 160–161° corr.; en mélange avec le composé authentique, même F.

¹⁾ La microanalyse a été effectuée au laboratoire du Dr K. Eder, Université de Genève.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. J. Cram & N. L. Allinger, J. Amer. chem. Soc. 78, 2518 (1956).
- [2] R. Lespieau, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 188, 502 (1929).
- [3] F. Sondheimer, Y. Gaoni & J. Bregman, Tetrahedron Letters 1960, 25–29.
- [4] G. Eglington, I. A. Lardy, R. A. Raphael & G. A. Sim, J. chem. Soc. 1964, 1154.
- [5] C. B. Reese & A. Shaw, Chem. Commun. 1972, 331.
- [6] K. C. Murdock & R. B. Angier, J. org. Chemistry 27, 2395 (1962).
- [7] R. M. Gibson, H. W. Guin, S. M. Simonsen, C. G. Skinner & W. Shive, J. Amer. chem. Soc. 88, 5366 (1966).
- [8] A. W. Johnson, J. chem. Soc. 1946, 1009.
- [9] H. E. Zaugg, D. A. Dunningan, R. J. Michaels, L. R. Swett, T. S. Wang, A. H. Sommers & R. W. De Net, J. org. Chemistry 26, 644 (1961).
- [10] J. Dale, Angew. Chem. 78, 1070, 1071 (1966) et littérature citée.
- [11] G. Schill, K. Rothmaier & H. Ortlieb, Synthesis 8, 426 (1972).
- [12] W. J. Bailey & E. Fujiwara, J. Amer. chem. Soc. 77, 165 (1955).
- [13] E. H. R. Jones, G. H. Mansfield & M. C. Whiting, J. chem. Soc. 1954, 3208.

63. NMR.-Study of Nitrogen Inversion and Conformation of 1,5-Dihydro-isoalloxazines ('Reduced Flavin')¹⁾

Studies in the Flavin Series, XIX. Communication²⁾

by Ludwig Tauscher³⁾, Sandro Ghisla⁴⁾ and Peter Hemmerich

Fachbereich Biologie der Universität Konstanz, Germany

(13. XII. 72)

Summary. The pyramidal inversion of the N(5)-centre of several reduced flavins was measured by NMR. The inversion barrier was found to be ~ 10 kcal/mol in acetone solutions and to be independent of the size of the N(5) substituent. An increase of the inversion barrier of ~ 5 kcal/mol was observed in the case where the N(5) substituent could only be in axial position, and an increase of ~ 3.5 kcal/mol was observed for an acyl-like N(5) substituent. In aqueous solution the inversion barrier increases by ~ 3 kcal/mol. The stereochemistry of reduced flavin and its potential relevance in flavin-dependent biological dehydrogenations is discussed.

1. Introduction. – Flavin (vitamin B₂) in its reduced state is derived from either 1,5-dihydro-isoalloxazine (Fig. 1: 1,5-Fl_{red}H₂) or from the 4a,5-dihydro-isomer (4a,5-Fl_{red}H₂). 1,5-Fl_{red}H₂ is formed reversibly and has for many years been taken to be the only possible 'fully reduced' state of flavocoenzymes [1]. We have termed this isomer 'flavohydroquinone' with respect to its thermodynamically reversible formation and its instability to molecular oxygen [2]. The present study is confined to 1,5-Fl_{red}H₂ and its alkyl derivatives. 4a,5-Fl_{red}H₂, which so far is only known as the 4a-alkyl derivative, has been discussed earlier [3].

¹⁾ Communicated in part at the Autumn Conference of Schweiz. Chem. Gesellschaft, in Fribourg, 1971.

²⁾ XVIII. Commun. cf. [6a].

³⁾ Present address: CERN, Geneva, Switzerland.

⁴⁾ Present address: University of Michigan, Dept. of Biological Chemistry, Ann Arbor, Michigan, USA.