

SYNTHÈSES DANS LA SÉRIE DE L'ACIDE CORYNO-MYCOLÉNIQUE*

par

J. PUDES ET E. LEDERER

Institut de Biologie physico-chimique, Paris (France)

Les lipides du bacille diphtérique (*Corynebacterium diphtheriae*) contiennent, à côté de l'acide palmitique, $C_{16}H_{32}O_2$, de la palmitone, $C_{31}H_{62}O$, et de l'acide coryno-mycolique, $C_{32}H_{64}O_3$ ^{1,2} les trois substances insaturées suivantes: acide palmitoléique, $C_{16}H_{30}O_2$, (I), hentriacontène-7 one-16, F. 41°, $C_{31}H_{60}O$, (II)² et acide coryno-mycolénique (acide (+)-tétradécyl-2 hydroxy-3 octadécène-11 oïque), $C_{32}H_{62}O_3$, (III)³.

Nous avons déterminé la structure des substances II et III par des réactions de dégradation^{2,3}. Dans la présente note, nous décrivons les synthèses de la cétone II, d'un mélange de stéréoisomères contenant l'acide III et de l'ester IX. Nous donnons aussi des précisions sur l'isomérisie *cis-trans* des substances I, II et III naturels et synthétiques.

Pour la synthèse des substances II et III, nous nous sommes servi comme produit de départ, de l'acide palmitoléique (I) trouvé à l'état libre dans les lipides du bacille diphtérique. Le chlorure de l'acide palmitoléique a été condensé avec le sel de sodium du tétradécyl malonate d'éthyle et de tétrahydropyranyle (IV) selon BOWMAN ET FORDHAM⁴. Après saponification du produit de condensation en milieu acide et décarboxylation, nous avons obtenu, avec un rendement de 26 p. cent, le β -céto-ester (V).

La saponification alcaline du β -céto-ester V nous a donné avec un rendement de 95 p. cent la hentriacontène-7 one-16, F. 51°, (II), ($C_{31}H_{60}O$, calculé: C 82.96%, H 13.48%; trouvé: C 82.76%, H 13.79%). Il n'y a pas de dépression avec la palmiténone naturelle, F. 41°, (II), isolée du bacille diphtérique². La réduction de la cétone synthétique par $LiAlH_4$ nous a donné l'alcool, F. 54° (VI), ($C_{31}H_{62}O$, calculé: C 82.59%, H 13.86%; trouvé: C 82.30%, H 13.91%), qui a le même point de fusion que l'alcool obtenu par réduction de la cétone naturelle. *Les spectres infrarouges des cétones II synthétique et naturelle sont pratiquement identiques.*

La réduction du cétoester V par $NaBH_4$ dans le méthanol, à température ordinaire, nous a donné l'hydroxy-ester (VII) éb. 230-250° (température du bain) sous 0.1 mm, $n_D^{21} = 1.4678$, ($C_{33}H_{64}O_3$, calculé: C 77.89%, H 12.88%, OCH_3 6.10%; trouvé: C 77.09%, H 12.37%; OCH_3 6.77%)*^{**} dont le spectre infrarouge est pratiquement identique à celui de l'ester méthylique de l'acide coryno-mycolénique (III).

De plus, nous avons synthétisé l'ester méthylique d'un acide mycolique en C_{32} ayant deux doubles liaisons: le (tétradécène-7)-2 hydroxy-3 octadécène-11 oate de méthyle (IX). La condensation de deux molécules de palmitoléate de méthyle en présence de NaH d'après HANSLEY⁵, nous a donné l' α -palmitoléylpalmitoléate de méthyle (VIII) éb. 230-250° (température du bain) sous 0.1 mm, $n_D^{26} = 1.4700$, ($C_{33}H_{60}O_3$, calculé: C 78.51%, H 11.98%; trouvé: 78.41%, H 12.01%). La saponification alcaline donne la dipalmitoléyl-cétone, F. 14-15°, $n_D^{21.5} = 1.4690$, ($C_{31}H_{58}O$, calculé: C 83.33%, H 13.09%, trouvé: C 82.79%, 82.80%, H 12.92%, 12.96%). La réduction du β -céto-ester (VIII) par $NaBH_4$ dans le méthanol-dioxane nous a donné l'ester méthylique IX, éb. 230° (température du bain) sous 0.1 mm, $n_D^{26} = 1.4700$, $d_4^{20} = 0.9001$, ($C_{33}H_{62}O_3$, calculé: C 78.20%, H 12.33%, OCH_3 6.12%, R.M. 156.72; trouvé: C 78.16%, H 12.48%, OCH_3 6.17%, R.M. 156.64).

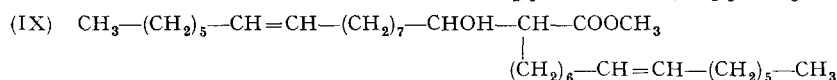
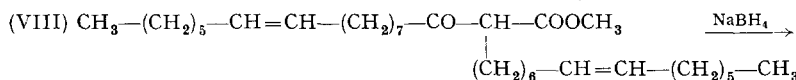
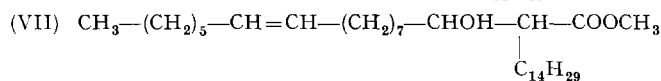
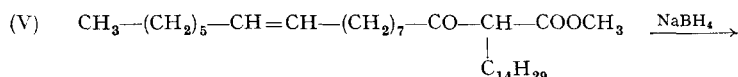
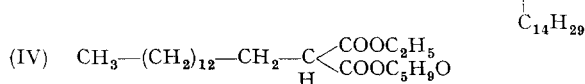
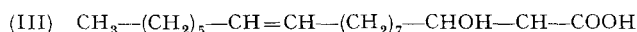
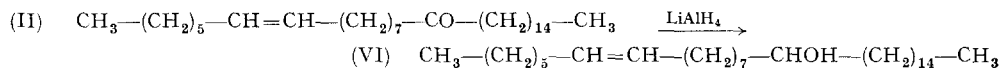
Les esters synthétiques VII et IX ainsi obtenus sont très probablement des mélanges de stéréoisomères; d'après nos expériences avec les acides mycoliques synthétiques saturés, la réduction des β -céto-esters conduit à un mélange des deux diastéréoisomères que la présence de deux carbones asymétriques (α et β) rend possible; dans certains cas nous avons pu séparer ces diastéréoisomères par chromatographie sur alumine⁶; nous n'avons pas tenté celle des esters synthétiques VII et IX.

Configuration stérique de la double liaison des substances I, II et III. Le spectre infrarouge de l'acide palmitoléique (I), isolé du bacille diphtérique, indique l'absence totale de la forme *trans* (pas de bande à 965 cm^{-1}); il n'y a pas non plus de bande *cis* (à 675 cm^{-1}), SINCLAIR et coll.⁷ ont déjà constaté que le spectre I.R. de l'acide oléique *cis* pur ne contient pas non plus cette bande. (L'acide élaïdique par contre montre une forte bande *trans* à 965 cm^{-1} .) Les spectres I.R. des cétones 2 et des esters VII naturels et synthétiques contiennent une faible bande *trans* et une faible bande *cis*; nous

* 6ème Communication sur les constituants du Bacille diphtérique; 5ème comm. voir².

** Les chiffres analytiques présentent ici de légers écarts par suite de la présence d'un peu de palmitoléate de méthyle.

en concluons que ces substances sont des mélanges riches en isomères *cis*, avec peu de *trans*. On peut penser que les substances naturelles II et III se trouvent dans le bacille à l'état *cis* pur et que les manipulations chimiques ont provoqué une légère isomérisation en *trans*.



Nous remercions la "Fondation Waksman pour le Développement des Etudes microbiologiques en France" pour des subventions ayant facilité ce travail; M. J. TRÉFOUËL, Directeur de l'Institut Pasteur, pour les Bacilles Diphtériques et la Direction de la CIBA, Bâle, pour les microanalyses de ce travail ainsi que les Prof. K. BERNHARDT, Bâle et M. L. MEARA, Liverpool, pour des échantillons d'acide palmitoléique.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ E. LEDERER ET J. PUDLES, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 33 (1951) 1003.
- ² J. PUDLES, Communication au 6ème Congrès International de Microbiologie, Rome 1953.
- ³ J. PUDLES ET E. LEDERER, *Biochim. Biophys. Acta*, 11 (1953) 163.
- ⁴ R. E. BOWMAN ET W. D. FORDHAM, *J. Chem. Soc.*, (1952) 3945.
- ⁵ V. L. HANSLEY, *Brevets U.S.A.* 2, 158, 071 et 2, 218, 026 (1936).
- ⁶ J. POLONSKY, U. EISNER ET E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. France*, sous presse.
- ⁷ R. G. SINCLAIR, A. F. MAC KAY, G. S. MYERS ET R. NORMAN JONES, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2578.

Reçu le 8 août 1953