

SUMMARY.

The decomposition of sclareol oxide-ozonide has been further investigated and a new cyclic acetalester has been identified. The constitution of the hydroxyaldehyde IX and its dimolecular condensation product have been clarified. The corresponding infrared spectra are discussed.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie.*

246. Odeur et constitution IX¹).**Préparation de substances bicyclohomofarnésiques stéréoisomères**

par **M. Hinder** et **M. Stoll**.

(13 X 53)

A l'époque où nous avons commencé le présent travail, nous prenions encore l'hémiacétal interne II pour l'hydroxyaldéhyde I. Dans ces conditions, pour expliquer l'incapacité de ce corps de former un anhydride III, nous avons envisagé l'existence d'une résistance stérique due à la double liaison du groupe aldéhydique énolisé et qui aurait empêché la formation d'un hétérocycle penténique. Pour vérifier cette hypothèse, il nous avait semblé nécessaire de préparer le stéréoisomère IV de notre soi-disant hydroxyaldéhyde I et de voir s'il se laissait déshydrater en un iso-oxyde non saturé V.

La voie la plus simple pour atteindre ce but était, nous semblait-il, d'appliquer à l'«isosclaréol» (VI) la dégradation du sclaréol. L'«isosclaréol» paraissait être également un constituant de la Sauge sclarée puisque nous avons pu isoler du résidu de distillation de l'alcool non saturé²) un isoglycol VII de F. 191° à côté du glycol ordinaire VIII de F. 132°. La présence de cet isoglycol ne semblait s'expliquer que par l'existence d'un isosclaréol, et nous avons par conséquent cherché à déceler la présence d'un tel isomère dans les liqueurs-mères du sclaréol. Par une chromatographie, nous les avons séparées en un grand nombre de fractions dont le pouvoir rotatoire spécifique dans le benzène baissait d'abord lentement de + 21° à + 8°, puis rapidement à 0° et – 7,6° pour atteindre finalement – 9,6°. La valeur de – 15° trouvée par *Jannot*³) n'a pas été atteinte. Les fractions susceptibles de contenir l'«isosclaréol» furent oxydées en lactone et ensuite réduites en glycol. Par ce moyen, une teneur de 1% en «isosclaréol» aurait encore pu être déterminée avec certitude, ainsi que l'a

¹) Communication VIII, *Helv.* **36**, 1984 (1953).

²) *Stoll & Hinder*, *Helv.* **33**, 1259 (1950) (formule VI).

³) C. r. **191**, 847 (1930).

montré un essai de séparation chromatographique d'un mélange connu de glycol et d'isoglycol. Mais aucune fraction des liqueurs-mères ne donna même une trace d'isoglycol; nous pouvons donc conclure avec certitude que l'isoglycol rencontré dans les résidus de distillation mentionnés plus haut ne provenait pas d'un «isosclaréol», ce qui exclut également l'existence de ce dernier. Restait la possibilité que l'isoglycol se fût formé par isomérisation au cours de la préparation des lactones ou des glycols¹). Des essais dans cette direction confirmèrent cette hypothèse.

L'isomérisation de la lactone IX, F. 125°, à l'aide de l'acide sulfurique en milieu d'acide acétique donne effectivement une isolactone X, F. 93°. Par réduction au LiAlH_4 , cette dernière donne l'isoglycol VII, F. 191°. La présence de l'isoglycol et du glycol dans les résidus de la distillation de l'alcool non saturé, trouvait maintenant son explication. Lors de la désacétylation de l'hydroxyacide acétylé²) il se formait non seulement l'acide non saturé, mais encore la lactone normale qui était alors partiellement isomérisée en isolactone. La réduction à l'aide de LiAlH_4 transformait les lactones en glycols.

Les deux lactones IX et X ne se distinguent pas seulement par leur F., mais aussi par leur vitesse de saponification. La lactone F. 125° se saponifie environ 4 fois plus vite que l'isolactone F. 93°. La saponification de l'isolactone donne l'isohydroxy-acide XI, F. 128°, soit exactement le F. de l'hydroxy-acide XIII normal³). Le mélange des deux produits a toutefois un F. nettement abaissé. Contrairement aux acides, les esters méthyliques ont des F. fort différents l'un de l'autre. L'ester XIV de l'acide normal fond à 82° alors que celui de l'isoacide XII fond à 115°.

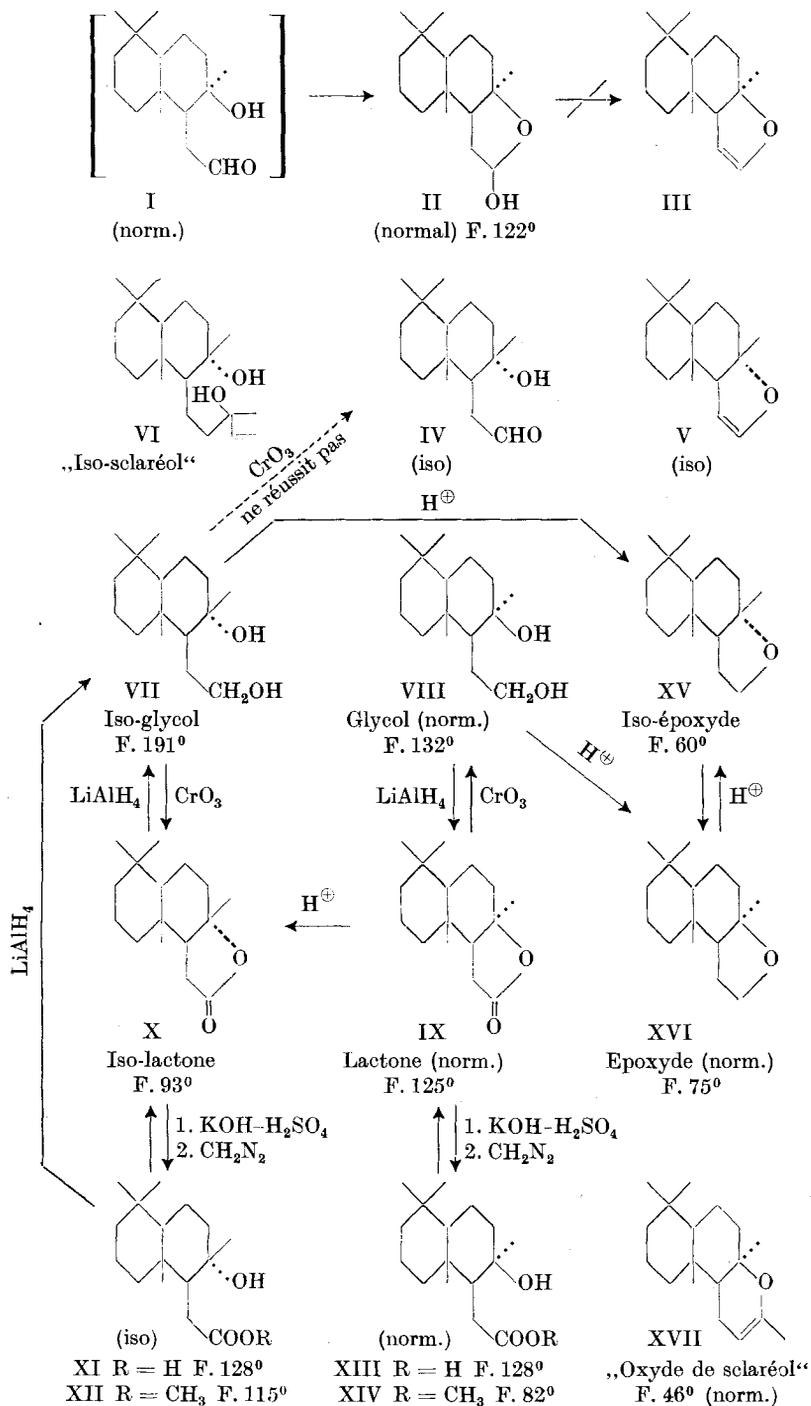
La réduction de l'isohydroxy-acide mène naturellement de nouveau à l'isoglycol. Celui-ci se laisse facilement transformer en un isoépoxyde XV, F. 60°. En même temps, il se forme également de l'époxyde normal XVI, F. 75°. Pour les époxydes, l'isomérisation paraît donc être réversible tandis que pour les lactones, elle semble donner exclusivement la forme iso. L'époxyde normal XVI se laisse également transformer en isoépoxyde XV, F. 60°. Pendant cette isomérisation, il se forme toujours un peu d'hydrocarbure (9–12%), dont nous n'avons pas déterminé la constitution. Le glycol VIII et le sclaréol, par contre, ne supportent pas le traitement acide de l'isomérisation sans déshydratation partielle ou complète.

Tous ces essais nous ont montré que l'isomérisation est pratiquement liée à la présence d'un hétérocycle. Nous avons donc cru possible

¹) De telles isomérisations ont été étudiées par *C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky* dans la série homologue supérieure provenant de l'ambre gris, *Bl. 17, 720* (1950).

²) *Helv. 33, 1253* (1950), formule VII.

³) *Helv. 33, 1256* (1950).



d'isomériser aussi l'«oxyde de sclaréol» (XVII) et, par cet intermédiaire, de passer à l'isohydroxyaldéhyde IV. Mais cet espoir ne s'est pas réalisé. L'isomérisation de l'«oxyde de sclaréol» donne premièrement beaucoup d'un mélange d'hydrocarbures $C_{18}H_{28}$. D'après le spectre d'absorption dans l'ultraviolet, une partie de ces hydrocarbures doit avoir une constitution représentée par XVIII (évent. XIX) ou XX.

D'après les calculs de *P. B. Woodward*¹⁾, ces trois hydrocarbures devraient montrer une absorption maximale à $239 m\mu$; la valeur trouvée de $240 m\mu$ y correspond bien. D'ailleurs, l'allure de la courbe est très semblable à celle de substances de même type, ayant des doubles liaisons placées comme elles le sont dans les formules XVIII et XX. La réduction catalytique révèle la présence de 20% d'un hydrocarbure dont une double liaison résiste à la réduction. Les observations que nous avons faites avec les acides bicycliques non saturés nous permettent de conclure qu'il ne peut s'agir que de l'hydrocarbure XX.

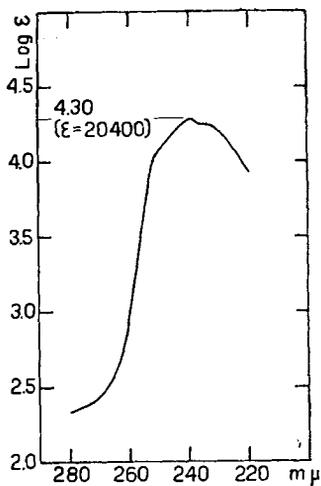
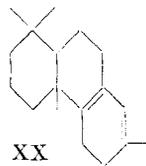
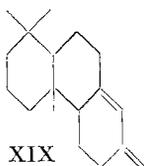
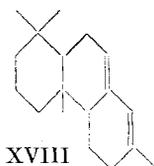


Fig. 1.



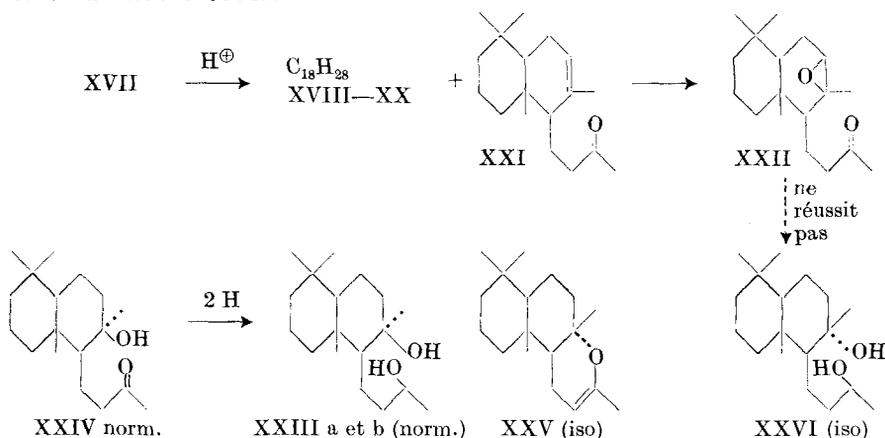
A part ces hydrocarbures, nous avons encore isolé une cétone liquide non saturée $C_{18}H_{30}O$ qui est probablement identique à la cétone non saturée décrite par *Ruzicka, Seidel & Engel*²⁾. Outre ces produits, l'isomérisation fournit encore en très petite quantité deux autres substances cristallisées, F. 93° et F. 126° , que nous n'avons pas identifiées.

L'isomérisation de l'«oxyde de sclaréol» (XVII) s'étant révélée impraticable, nous avons essayé de transformer la cétone non saturée XXI en «iso-oxyde de sclaréol» (XXV), en passant par l'époxycétone XXII et l'isoglycol XXVI, mais cette transformation aboutit à un mélange liquide de glycols, dont nous n'avons pas réussi à extraire un glycol cristallisé. Le spectre IR. du produit de la réduction de

¹⁾ Am. Soc. **64**, 72 (1942).

²⁾ Helv. **25**, 623 (1942).

l'oxido-cétone XXII a l'allure typique du spectre d'un mélange, avec de larges bandes peu découpées et sans minima nets. Malgré bon nombre de bandes correspondant aux spectres de XXIIIa et XXIIIb, il lui manque certaines bandes typiques de l'un et de l'autre; il montre par contre des bandes qui ne se trouvent ni dans XXIIIa, ni dans XXIIIb. Surtout, sa bande hydroxyle est sensiblement plus basse (2,87–2,92) que les bandes hydroxyles de XXIIIa et b. Il est donc peu probable que ce mélange contienne l'un des deux produits. En réduisant, par contre, l'hydroxy-cétone XXIV par le LiAlH_4 , nous avons réussi à préparer les deux diastéréomères optiquement actifs du glycol XXIII, qui fondent à 102° et 113° . Comme ces deux glycols sont deux énantiomorphes des deux racémiques XXVI que nous aurions dû obtenir par la première méthode, on peut conclure que ces glycols racémiques auraient également dû être cristallisés. Tel n'étant pas le cas, il est probable que notre première synthèse avait suivi un autre cours.



Nous avons alors essayé d'obtenir l'hydroxyaldéhyde stéréoisomère IV en oxydant l'isoglycol VII à l'acide chromique. Mais cette réaction a également suivi un autre cours et nous a conduits directement à l'isolactone X.

La détermination de la vraie structure de notre hydroxyaldéhyde, celle d'un hémiacétal II, a finalement mis un terme à ces recherches en nous obligeant à voir dans la déshydratation déficiente de cette substance non un problème stérique mais un problème électronique¹).

Pour la plupart des substances stéréoisomères mentionnées plus haut, nous avons fait établir les spectres IR.²) sur un spectrographe

¹) Voir travail précédent. Ce dernier point est actuellement à l'étude.

²) Ces spectres ont été déterminés dans les laboratoires du Prof. L. Ruzicka à l'E.P.F., Zurich, par les soins du Prof. Hs. H. Günthard. Que ces messieurs veuillent bien accepter ici nos sincères remerciements.

«double-beam» *Baird*, en suspension dans le nujol. Nous ne discutons pas ici les bandes provenant de vibrations de valences -OH , $> \text{C=O}$; elles sont très nettes et se trouvent aux places prévues. L'association des groupes OH dans les glycols et notamment dans l'isomère *cis* VIII est également bien visible. Les vibrations des CH_2 et CH_3 sont cachées par le nujol. Dans la région de 8 à 12 μ , on trouve généralement de nombreuses bandes auxquelles il est impossible d'attribuer avec certitude une vibration définie. Si nous nous permettons quand même une certaine interprétation c'est donc avec toutes les réserves d'usage.

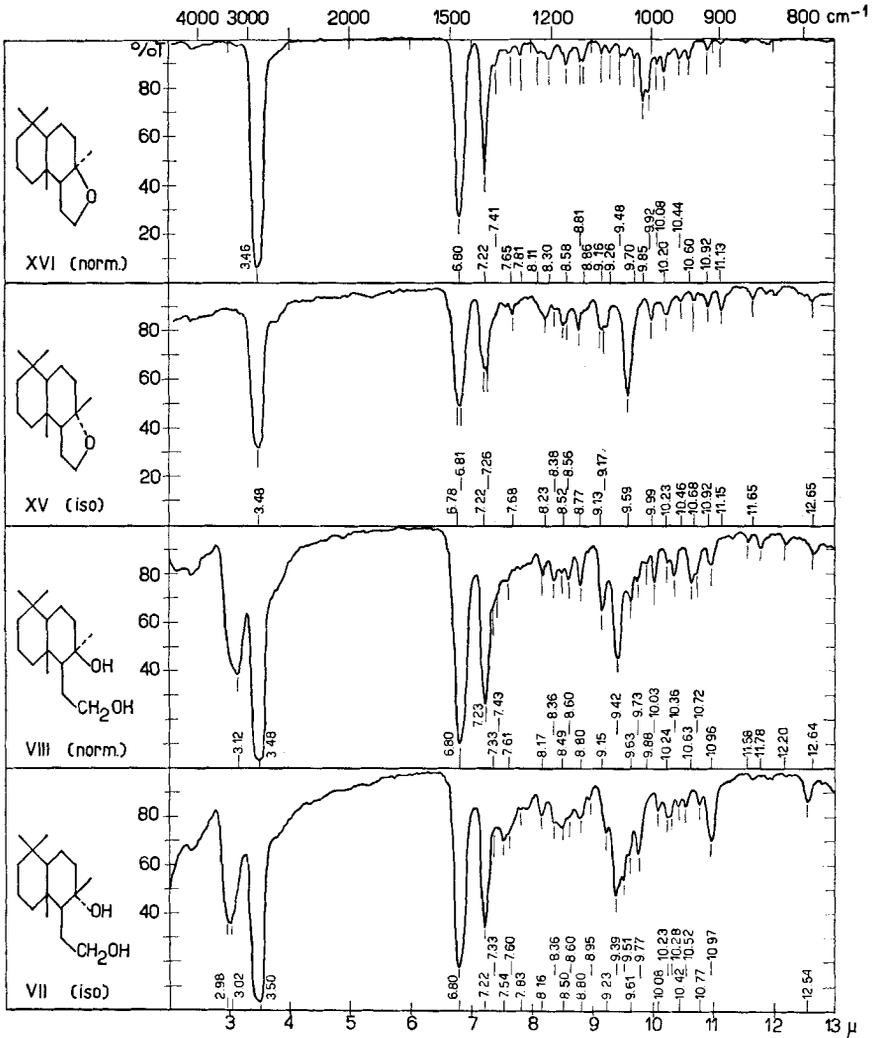


Fig. 2.

Le passage d'un isomère stérique à l'autre modifie beaucoup les vibrations. L'arrangement spatial des noyaux isocycliques étant strictement le même dans les deux isomères, beaucoup de ces vibrations, et probablement les plus intenses, sont peut-être dues à des vibrations antisymétriques du noyau hétérocyclique et changent de place avec le changement de l'arrangement spatial.

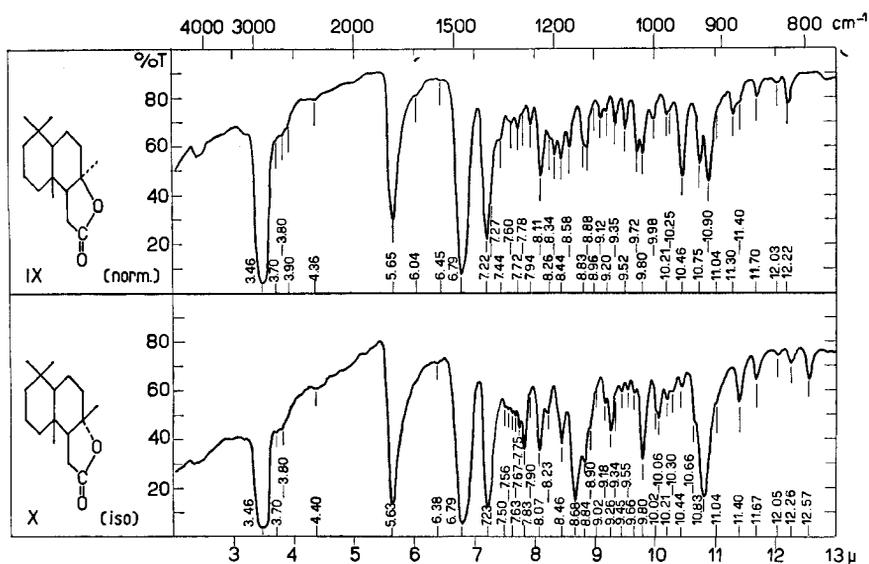


Fig. 3.

Si l'on s'inspire des études de *Tschamler & Leutner*¹⁾ au sujet des spectres IR. de substances ayant un groupement $-C-O-C-$ et $=C-O-C-$, on peut tenter d'attribuer à ces groupements les bandes suivantes:

Substances	Bandes μ	Groupe
XV } fig. 2	8,56	$-C-O-C-$
XVI } fig. 2	8,58	$-C-O-C-$
IX } fig. 3	8,44/9,35	$=C-O-C-$
X } fig. 3	8,46/9,34	$=C-O-C-$

Ces bandes ne sont donc pas les plus fortes de la région. Par contre, elles se retrouvent dans les deux isomères à des places très proches l'une de l'autre.

Dans le cas des glycols VII et VIII, fig. 2, on peut attribuer les bandes de 9,39 et 9,42 μ à la vibration du groupe OH primaire. Pour les glycols XXIII a et b, fig. 4, les bandes 8,75 (ou 8,53) et 8,79 μ

¹⁾ M. 83, 1502 (1952).

semblent provenir du groupe alcool secondaire tandis que les bandes 9,15 et 9,18 μ pourraient bien être celles du groupe OH tertiaire.

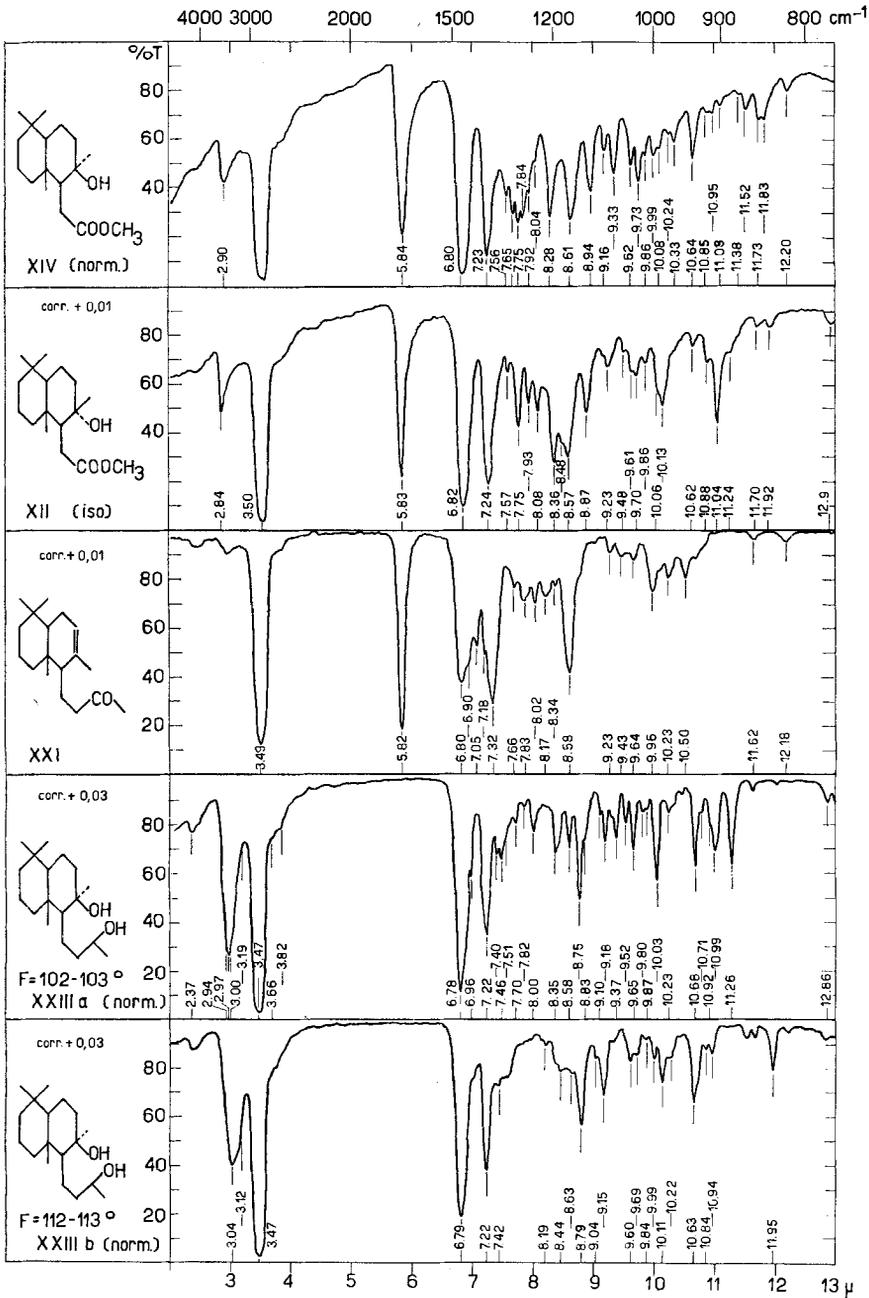


Fig. 4.

Tableau des pouvoirs rotatoires spécifiques.

Série normale				Série isomère					
	$[\alpha]_D$	erreur	dissol- vant ¹⁾	temp.		$[\alpha]_D$	erreur	dissol- vant	temp.
Sclaréol	- 9,9 ²⁾	± 2 ⁰	be	23 ⁰	—				
Lactone IX	- 20,5 ³⁾	± 2 ⁰	py	23 ⁰	Isolactone X	- 34,8 ⁰	± 2,5 ⁰	be	23 ⁰
Hydroxyacide XIII	+ 40,8 ⁴⁾	± 2,5 ⁰	be	23 ⁰	Isobydroxyacide XI	+ 44,8 ⁰	± 2,5 ⁰	py	23 ⁰
—	- 11,6 ⁰	± 2,5 ⁰	py	23 ⁰	Isoester méthylique XII	+ 27,9 ⁰	± 2 ⁰	be	22,5 ⁰
Glycol VIII	- 17,3	± 2,5 ⁰	CHCl ₃	22,5 ⁰	Isoglycol VII	+ 12,9 ⁰	± 5 ⁰	CHCl ₃ + al	23 ⁰
Oxyde XVI	- 13,3 ⁰	± 2,5 ⁰	py	18,5 ⁰		+ 18,3 ⁰	± 2,5 ⁰	py	18,5 ⁰
Oxyde de sclaréol XVII	- 28,0 ⁰	± 2,5 ⁰	be	23 ⁰	Isoxyde XV	+ 16,6 ⁰	± 2,5 ⁰	be	23 ⁰
Dihydro-oxyde de sclaréol	+ 3,1 ⁰	± 1,5 ⁰	be	20 ⁰					
Glycol XXIIIa	- 13,2 ⁰	± 0,5 ⁰	be	21,5 ⁰					
Glycol XXIIIb	- 49,7 ⁰ (- 36,1 ⁰)	± 1,5 ⁰	be (py)	22 ⁰ (19 ⁰)					
Glycol XXIIIc	+ 8,0 ⁰ (- 4,9 ⁰)	± 1,5 ⁰	be (py)	19 ⁰ (18 ⁰)					
Cétone non sat. de l'hydroxy-cétone XXI	+ 72,4 ⁰	± 1,5 ⁰	be	20 ⁰					

1) be = benzène; py = pyridine; al = alcool éthylique. 2) *Jannot*, C. r. **191**, 847 (1930), $[\alpha]_D^{17} = -15^0$ (be).
 3) *Jannot*, l. c., $[\alpha]_D^{16} = -29,8^0$ (py). 4) *Ruzicka*, *Seidel & Engel*, *Helv.* **25**, 628 (1942), $[\alpha]_D = 45,9^0$ (CHCl₃; c = 3,0).

Elles se retrouvent d'ailleurs dans les substances VIII et VII, fig. 2, (9,15 et 9,23 μ), d'une part et XII et XIV, fig. 4 (9,16 et 9,23 μ) d'autre part. L'isomérisie du groupe $-OH$ déplace donc la bande légèrement, de 9,18–9,15 μ à 9,23 μ . Dans la paire d'isomères du glycol XXIII a et b, où l'isomérisie ne provient pas du groupe OH tertiaire mais seulement du groupe OH secondaire, la bande de 9,23 μ est absente.

Partie expérimentale¹⁾.

1. *Séparation chromatographique du glycol VIII et de l'isoglycol VII.* Un mélange de 480 mg de glycol F. 132,3–133° et de 20 mg d'isoglycol F. 190–190,8° a été chromatographié sur 25 g d'alumine neutre (act. III). 80 cm³ de benzène, puis 120 cm³ d'un mélange de benzène et d'éther 1:1 et 40 cm³ du mélange 1:3 n'ont rien élué. Ensuite, le développement du chromatogramme s'est poursuivi comme suit:

Dissolvants	cm ³	mg	F. brut	Par recristallisation dans l'éther-éther de pétrole
Benz.-éther 1:3	20	3	—	
Benz.-éther 1:3	20	11	—	3 mg F. 186,5—187,5°
Benz.-éther 1:3	40	26	—	16,5 mg F. 125 —175°
Benz.-éther 1:3	20	19	—	14 mg F. 123 —148°
Benz.-éther 1:3	110	177	127—129°	
Acétate d'éthyle	175	270	131—132°	

D'un mélange des deux glycols contenant 4% d'isoglycol, on peut donc, par un seul chromatogramme, séparer aisément une certaine quantité d'isoglycol pur et ensuite un mélange très riche en isoglycol. On pourrait décèler facilement de cette façon encore 1% d'isoglycol dans un mélange. La cristallisation, par contre, ne permet pas de séparer l'isoglycol. Par recristallisation fractionnée dans l'acétate d'éthyle d'un mélange des deux glycols pauvre en isoglycol, on arrive bien à retirer 80 à 90% du glycol normal à l'état pur, mais un mélange riche en isoglycol est difficile à purifier par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, même en mélange avec l'éther de pétrole.

2. *Recherche d'un «isosclaréol» dans le sclaréol brut.* Les liqueurs-mères provenant de la cristallisation du sclaréol brut distillé, dans l'éther de pétrole (50–70°), ont été lavées à neutralité et distillées. 10,11 g de la fraction passant entre 172–182°/0,12 torr ont été chromatographiés sur 300 g d'alumine exempt d'alcali (*Woelm*²⁾, act. I–II). La marche de la chromatographie a été suivie d'une part au moyen de la polarisation des fractions en solution benzénique et d'autre part par oxydation chromique et réduction au LiAlH₄ des «sclaréols» en glycols VII et VIII.

Les 22 fractions éluées au benzène (en tout 1000 cm³) et aux mélanges benzène-éther 9:1, 4:1 et 1:1 (en tout 1200 cm³) n'ont pas cristallisé (1,84 g). Leur $[\alpha]_D^{18}$ variait entre +21° et +8° environ. Les 48 fractions suivantes éluées aux mélanges benzène-éther 1:1 et 1:3 (4100 cm³) et à l'éther pur (700 cm³) ont cristallisé (8,38 g). Le pouvoir rotatoire spécifique de la première fraction cristallisée (343 mg) a été 0°, celui de la troisième fraction cristallisée –7,6° et celui de la dernière –9,6°.

¹⁾ Les F. ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été faites dans les laboratoires microanalytiques de l'École polytechnique fédérale (*W. Manser*) (E.P.F.) et de notre Maison.

²⁾ Voir *Hesse*, *Angew. Ch.* **64**, 103 (1952); *Grasshof*, *Angew. Ch.* **63**, 96 (1951).

Les fractions 15–25 ont été oxydées selon *Ruzicka*¹⁾ et ensuite réduites comme indiqué sous 8. Le produit de la réduction a été chromatographié. De cette façon, on a isolé un peu de glycol normal, mais pas trace d'isoglycol.

On a traité de la même façon les fractions 38–65 (2,296 g) ayant $[\alpha]_D^{18^\circ}$ de $-8,1^\circ$ à $-9,6^\circ$ (benzène). On n'a pas trouvé trace d'isoglycol.

On a finalement aussi traité de la même façon 5,00 g de sclaréol très pur, F. 103–103,8° et $[\alpha]_D -11,5^\circ$. Des 3,82 g de produit de réaction, on a séparé, par cristallisation et chromatographie des liqueurs-mères, 1,90 g de glycol normal pur, c'est-à-dire 46,2% de la théorie. Par contre, nous n'avons trouvé aucune trace d'isoglycol.

3. *Isomérisation de la lactone IX*. La solution de 1,407 g de lactone (F. 124,8–125,5°) dans 20 cm³ d'acide acétique glacial et 2 cm³ d'acide sulfurique à 50% a été chauffée 96 h. à 60° dans un ballon fermé. Le produit de réaction a été versé dans de l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée a été lavée à l'eau, au carbonate et à l'eau, puis séchée. Après distillation de l'éther, on a obtenu 1,41 g. Par cristallisation dans l'éther de pétrole à 0°, ces 1,41 g ont donné 977 mg d'isolactone X F. 92–93°. Après recristallisation dans le même dissolvant, on a recueilli 712 mg, F. 92,5–93,5°, non abaissé dans l'essai de mélange avec l'isolactone de même F.

Les liqueurs-mères réunies ont été traitées dans l'éther absolu par l'hydrure de lithium-aluminium et ont donné 720 mg de produit réduit. Par cristallisation dans l'éther et l'éther de pétrole, on a obtenu 510 mg d'isoglycol (71%), F. 189,5–191°.

Le chauffage de la lactone normale dans l'acide acétique sans adjonction d'acide sulfurique n'a donné, dans les mêmes conditions (60°), aucune trace d'isolactone. Les liqueurs-mères de la lactone, récupérées, réduites et chromatographiées, n'ont pas non plus donné d'isoglycol.

Il faut par contre admettre que l'isomérisation de la lactone a lieu à plus haute température même en l'absence de l'acide sulfurique, car des dernières fractions des 7,88 g d'alcool non saturé²⁾, on a pu isoler par cristallisation dans l'éther de pétrole et dans l'acétate d'éthyle un mélange de glycol du F. 122–124°, séparable par chromatographie en glycol normal et isoglycol, à côté d'isoglycol presque pur du F. 189°.

$C_{16}H_{28}O_2$ (VII)	Calculé C 75,53	H 11,89	«H» 0,79%
(252,39)	Trouvé „ 75,20	„ 11,85	„ 0,75; 0,73%

4. *Isohydroxy-acide XI*. 7,353 g d'isolactone brute provenant de l'oxydation chronique (voir plus loin) de 7,632 g d'isoglycol VII ont été saponifiées par chauffage à reflux avec 22,5 cm³ de KOH alcoolique pendant 1 h. Les parties non saponifiées ont été éliminées. Après acidulation, à 0°, de la solution alcaline, on a isolé l'isohydroxy-acide par extraction à l'éther comme de coutume. La solution étherée a été concentrée avec précaution et à froid pour éviter la lactonisation. Les 7,633 g d'isohydroxy-acide brut fondaient à 122–123°. Par dissolution dans 70 cm³ d'éther à chaud et précipitation à l'éther de pétrole, on a obtenu un premier jet de 4,77 g, F. 125–126,5°. Après concentration des liqueurs-mères et adjonction d'une nouvelle quantité d'éther de pétrole, on a obtenu encore 2,01 g (F. 125–126,5°) et 0,442 g (F. 125–125,5°).

Recristallisé de la même façon puis séché au vide de 0,01 torr et à la température ambiante, le produit fondait finalement à 127–128,5°.

$C_{16}H_{28}O_3$ (XI)	Calculé C 71,60	H 10,52%
(268,38)	Trouvé „ 71,63	„ 10,47% (E.P.F.)

Le mélange avec l'hydroxy-acide normal XIII de même F. fondait à 122–124°.

5. *Saponification comparée de la lactone IX et de l'isolactone X*. Des échantillons de 400 mg des deux substances dissous dans 4 cm³ d'alcool et 4,00 cm³ de KOH alcoolique 0,5-n. ont été saponifiés (voir tableau) et l'excès de KOH retiré après les temps indiqués.

¹⁾ *Ruzicka, Seidel & Engel*, l. c.

²⁾ *Helv.* **33**, 1259 (1950), sous formule VI.

<i>Lactone IX</i>		<i>Isolactone X</i>	
Durée (minutes)	Saponification à env. 20—25° en %	Saponification à env. 25° en %	Saponification à env. 45° en %
10	50	12,5	—
20	—	17	51,7
35	82	23,5	—
60	—	—	74
80	—	40,5	—

6. *Ester méthylique de l'isohydroxy-acide XII*. 3,692 g d'isohydroxy-acide dissous dans de l'éther absolu ont été estérifiés avec un excès d'une solution étherée de diazométhane. On a obtenu, après le traitement habituel, 3,873 g de parties neutres. Recristallisées dans 50 cm³ d'éther de pétrole, elles ont donné 3,25 g d'isoester XII F. 115°. Pour l'analyse, on a recristallisé le produit de la même façon et on l'a séché 24 h. à 35° sous 0,001 torr, F. 114—115°.

C₁₇H₃₀O₃ (XII) Calculé C 72,30 H 10,71 %
(282,41) Trouvé ,, 72,82 ,, 10,77 % (E.P.F.)

7. *Ester méthylique XIV de l'hydroxy-acide normal*. On a estérifié 5,230 g d'hydroxy-acide XIII avec une solution étherée de diazométhane en excès et recristallisé la partie neutre dans l'éther de pétrole (50—70°). 1^{er} jet: 3,476 g, F. 78—79°; 2^e jet: 1,470 g, F. 76—78°, et 0,72 g de liqueurs-mères sirupeuses. Pour l'analyse, on a recristallisé dans le même dissolvant et séché à 25° sous 0,05 torr pendant 72 h., F. 80—82,5°.

C₁₇H₃₀O₃ (XIV) Calculé C 72,30 H 10,71 %
(282,41) Trouvé ,, 72,07 ,, 10,49 % (E.P.F.)

8. *Réduction de l'isohydroxy-acide XI à l'hydrure de lithium-aluminium*. A 46 mg d'isohydroxy-acide dissous dans l'éther absolu, on a ajouté 230 mg d'hydrure. Après 45 min. de reflux, l'excès d'hydrure a été décomposé par adjonction lente d'eau et l'hydroxyde d'alumine a été dissous à l'acide sulfurique dilué. Après l'extraction et les lavages habituels, on a dissous les 44 mg de parties neutres dans l'éther et on les a cristallisées par adjonction d'éther de pétrole et évaporation de l'éther. Obtenu 32 mg, F. 190,4—191,2°, sans dépression en mélange avec l'isoglycol de référence.

9. *Déshydratation de l'isoglycol VII par l'acide β-naphthyl-sulfonique*. 3,00 g d'isoglycol (F. 190—192°) mélangés à 15 mg d'acide β-naphthyl-sulfonique ont été chauffés progressivement à 140° sous vide ordinaire pendant 3 h. Recueilli à —80° 0,21 g d'eau. On a distillé le produit au vide poussé et chromatographié sur 125 g d'alumine alcaline les 2,615 g passant sous 0,06 torr entre 85° et 115°. On a élué: 1. par 300 cm³ d'éther de pétrole 241 mg d'hydrocarbure (9,4%); 2. par 300 cm³ de mélange d'éther de pétrole-benzène 9:1 1000 mg d'iso-oxyde XV (35,9%), F. 52—60°; 3. par 550 cm³ des mêmes dissolvants 4:1 et 1:1 566 mg d'oxyde XVI (20,3%), F. 73—74°, non abaissé en mélange avec l'oxyde XVI de référence, et 4. par 200 cm³ d'éther 850 mg d'alcool non saturé (30,5%).

Par une seconde chromatographie sur 40 g d'alumine (act. I), la fraction 2 de 1000 mg a été séparée en 653 mg d'isoxyle F. 53—54° et 251 mg d'isoxyle F. 59—60°. Mélangés, les deux isoxydes présentaient un F. intermédiaire. Le mélange d'isoxyle F. 60° et d'oxyde normal F. 75° fondait de 48° à 60° selon les proportions du mélange. Le F. du mélange avec l'isoxyle provenant de la chloruration¹⁾ restait inchangé à 59—60°. L'odeur de cet isoxyle est semblable à celle de l'oxyde, mais moins intense.

10. *Isomérisation de l'oxyde XVI*. 1,00 g d'oxyde normal purifié par chromatographie a été dissous dans 50 cm³ d'acide acétique contenant 1,5 cm³ d'acide sulfurique à 50%, puis chauffé 3 jours à 60° dans une ampoule scellée. Après les lavages habituels, on a chromatographié les parties neutres (1,00 g) sur 35 g d'alumine (act. I à II). De la

¹⁾ Helv. 34, 1665 (1951).

première fraction éluee à l'éther de pétrole, on a séparé 127 mg d'un hydrocarbure Eb. 75—87°/0,003 torr.

$C_{16}H_{26}$ (218,37) Calculé C 88,00 H 12,00% Trouvé C 87,78 H 11,88%

Des fractions suivantes éluees au même dissolvant, on a séparé 170 mg d'isoxycle brut, F. 47—50°.

Le reste du produit n'a pas pu être identifié avec des substances connues.

11. *Essais d'isomérisation de l'oxyde de sclaréol XVII*. 5 g d'oxyde de sclaréol dissous dans 80 cm³ d'acide acétique glacial et 9 cm³ d'acide sulfurique à 20% ont été chauffés pendant 78 h. à 60° dans une ampoule scellée. On a alors évaporé une partie de l'acide acétique dans le vide, dilué à l'eau puis extrait à l'éther. Après les lavages à l'eau, au carbonate et à l'eau, on a chromatographié les 4,69 g de parties neutres sur 150 g d'alumine (act. I à II).

Fr.	Dissolvants	cm ³	mg	éluat
1—2	éth. p. 30—50	200	2191	hydrocarbure
3—14	éth. p. et éth. p. + benz. 9:1	1300	207	non identifié
15—20	benzène	700	1887	cétone non saturée XXI
21—28	éth. et éth. + est. acét.	1000	150	non identifié

Les fractions 1 et 2 ont été distillées deux fois, la deuxième fois sur sodium. La fraction principale (1,4 g) passant à 101—103°/0,003 torr a été analysée.

$C_{18}H_{28}$ (XVIII—XX) (244,40) Calculé C 88,45 H 11,55% Trouvé C 88,33 H 11,68%
 $d_4^{20,4} = 0,9736$; $n_D^{20} = 1,5407$; MR_D calculé pour $C_{18}H_{28}$ $\bar{M}_2 = 77,79$
trouvé 78,82; $\Delta = +1,03$

Dans l'UV., on observe un premier maximum à 240 m μ ($\log \epsilon = 4,29$) et un second à 232 m μ ($\log \epsilon = 4,25$) avec un léger épaulement à 252 m μ ($\log \epsilon = 4,0$).

Hydrogénation. 178 mg d'hydrocarbure dissous dans de l'acide acétique ont été hydrogénés en présence de 36 mg PtO₂ réduit au préalable. La première mol. d'hydrogène a été absorbée en 28 min., puis la vitesse d'absorption diminua de plus en plus rapidement. Après 4 1/2 h., 1,75 mol. avaient été absorbés et après 18 h., l'hydrogénation était pratiquement arrêtée à 1,80 mol.

Les fractions 15—20 ont été rechromatographiées après distillation. L'indice de réfraction et le pouvoir rotatoire des différentes fractions de ce chromatogramme ont démontré l'homogénéité du produit. Les fractions réunies ont été redistillées: Eb. 105°/0,005 torr.

$C_{18}H_{30}O$ (XXI) (262,42) Calculé C 82,38 H 11,52% Trouvé C 82,33 H 11,49% (E.P.F.)
 $d_4^{19,4} = 0,9736$; $n_D^{20} = 1,5088$ MR_D calculé pour $C_{17}H_{30}(CO)_1$ $\bar{M}_1 = 80,46$
trouvé 80,48

Cette cétone qui est probablement identique à la cétone de *Ruzicka, Seidel & Engel*¹⁾, donne avec le tétranitrométhane une coloration jaune-brunâtre.

La *dinitro-2,4-phénylhydrazone* a été préparée avec une solution sulfurique du réactif et recristallisée par dissolution dans l'éther, adjonction d'alcool et évaporation de l'éther. On a analysé le produit après trois cristallisations et séchage au vide absolu à 50°. F. 151—152,5°.

$C_{24}H_{34}O_4N_4$ Calculé C 65,13 H 7,74 N 12,66%
(442,54) Trouvé ,, 65,01 ,, 7,88 ,, 12,68%

Dans un autre essai d'isomérisation de l'«oxyde de sclaréol» dans le même mélange, la température fut élevée de 60° à 67°. De ce fait le rendement en cétone tomba de 38% à 4% au profit de celui de l'hydrocarbure qui augmenta de 50% à 90%. Dans cet essai, on a pu saisir resp. 0,5% et 0,3% de produits solides non identifiés, F. resp. 92—93° et 122—126°.

¹⁾ Helv. 25, 623 (1942).

12. *Séparation et réduction de l'hydroxycétone XXIV en glycols XXIIIa et b.* 200 g de sclaréol F. 102^o ont été oxydés dans 3 l d'acétone à env. + 2^o par addition de 300 g de KMnO₄ en poudre par portions d'environ 10 g, introduites toujours dans la solution décolorée au préalable. La préparation de l'hydroxycétone d'après *Ruzicka* et coll.¹⁾ a été effectuée en évitant soigneusement tout échauffement au-dessus de 45^o, pour retarder la formation d'«oxyde de sclaréol». Des 84,2 g d'hydroxycétone pâteuse obtenus, on a recueilli par une cristallisation dans 250 cm³ d'éther de pétrole 30—50^o, 69,5 g F. 81—83^o. Par 2 recristallisations dans le même dissolvant, on a obtenu, avec de grandes pertes, un produit F. 87—88,5^o 2). Nous avons observé l'instabilité du produit, signalée déjà par les auteurs cités, mais à un degré encore bien plus prononcé. Le F. d'un échantillon fondant à 86—88^o est tombé à 67—70^o après séjour de 60 h. dans un dessiccateur.

A 2,805 g d'hydroxycétone XXIV F. 87—88,5^o dissous dans l'éther absolu, on a ajouté 1,5 g de LiAlH₄. Après 15 min. de reflux, décomposition à l'eau, dissolution de l'hydroxyde d'alumine à l'acide, extraction à l'éther et lavages habituels, on a obtenu 2,98 g d'un produit neutre sirupeux. La séparation des isomères par simple cristallisation s'est montrée très incomplète. On les a donc séparés par chromatographie sur 95 g d'alumine (*Woelm*, act. III). L'éluat au mélange benzène-éther 4:1 contenait 1,57 g d'un isomère a et celui au mélange benzène-éther 1:3 et à l'éther pur, 1,00 g d'un isomère b, à côté de petites quantités de fractions intermédiaires.

On a dissous les 1,57 g de l'isomère a dans l'éther, ajouté de l'éther de pétrole 50—70^o et évaporé l'éther. 1^{er} jet: 966 mg, F. 102,2—103^o; 2^e jet: 400 mg, F. 101,2—102,6^o. Pour l'analyse, on a recristallisé le 1^{er} jet dans l'éther de pétrole et on a séché au vide poussé. F. 102—102,6^o.

C ₁₈ H ₃₄ O ₂ (XXIIIa)	Calculé C 76,54	H 12,13	«H» 0,71%
(282,45)	Trouvé ,, 76,78	,, 12,24	,, 0,73% (E.P.F.)

Par cristallisation lente, le glycol a est obtenu en grandes plaques aux contours irréguliers, et par cristallisation rapide avec amorçage, on obtient des aiguilles fines de 1 à 1,5 cm.

L'isomère b a été recristallisé 2 fois dans l'éther de pétrole et séché sous 0,01 torr. F. 112—113^o. En mélange avec l'isomère a, F. 84—90^o.

C ₁₈ H ₃₄ O ₂ (XXIIIb)	Calculé C 76,54	H 12,13	«H» 0,71%
(282,45)	Trouvé ,, 76,65	,, 12,21	,, 0,70% (E.P.F.)

Le glycol b, qui cristallise moins facilement que a, donne des pyramides presque régulières à arêtes de 3 à 4 mm de longueur.

13. *Oxydation de l'isoglycol VII à l'anhydride chromique.* 3,98 g d'isoglycol VII F. 190^o, dissous dans 100 cm³ d'acide acétique traité au CrO₃, ont été oxydés par 3,5 g de trioxyde de chrome dans 3,5 cm³ d'eau en présence de 3,5 g d'hydrogénosulfate de potassium, à 26—30^o. L'introduction de l'oxydant a duré 30 min. On a versé cette solution dans 600 cm³ d'eau contenant env. 10 g d'acide sulfurique concentré et on a extrait 3 fois à l'éther sulfurique. La solution éthérée a été lavée à l'eau, KOH et à l'eau. Après le traitement habituel, on a obtenu 3,899 g de parties neutres et 0,162 g de parties acides. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, les parties neutres ont donné (premier et deuxième jets) 3,29 g (91%) d'isolactone F. 85—90^o. Après recristallisation, on a obtenu 2,95 g F. 91,5—92^o. Pour l'analyse, on a recristallisé encore deux fois dans le même dissolvant et séché au vide poussé à 35^o.

C₁₆H₂₆O₂ (X) (250,37) Calculé C 76,75 H 10,47% Trouvé C 76,77 H 10,50% (E.P.F.)

SUMMARY.

The isomerisation of bicyclohomofarnesic substances has been investigated. Several new isomers have been prepared and their infrared spectra determined and discussed.

Genève, Laboratoire de la Maison *Firmenich & Cie.*

¹⁾ *L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel*, *Helv.* **25**, 624 (1942). L'oxydation a été effectuée en modifiant légèrement la prescription des auteurs.

²⁾ F. du produit pur d'après *Ruzicka* et coll., 92^o.