

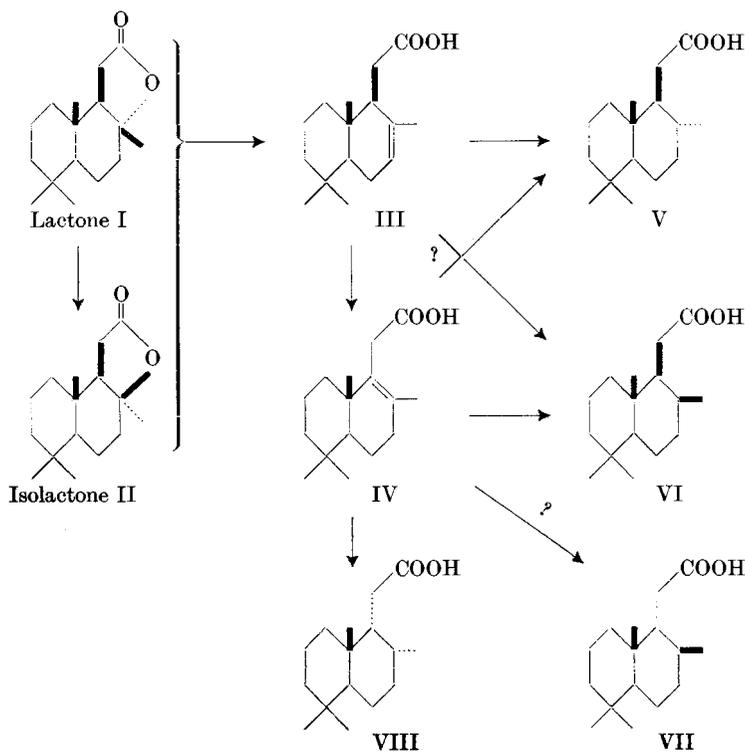
216. Odeur et constitution XI¹⁾.

Etude de la transestérification-déshydratation de la lactone de l'acide tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-décalyl-5-acétique

par M. Stoll et M. Hinder.

(27 VIII 54)

La transestérification-déshydratation (trans.-déch.) de la lactone I en acide III a été réalisée par *C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky*²⁾ avec un rendement de plus de 80%. L'acide III, qui était resté liquide, donnait par réduction catalytique sous 120 atm. un acide saturé cristallisé F. 112–114°. Comme nous avons besoin de l'acide III pour d'autres recherches, nous avons repris l'étude de cette trans.-déch.



¹⁾ Communication X, *Helv.* **37**, 1856 (1954).

²⁾ *Bl.* [5] **17**, 720 (1950).

La trans.-désat. donne les esters des acides non saturés III et IV en mélange avec un peu d'isolactone¹⁾ II de F. 93°. Cette dernière, qui est différente de celle trouvée par *L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel*²⁾, se laisse également transestérifier, bien qu'un peu plus difficilement que I à cause de sa plus grande stabilité.

Les esters non saturés de III et de IV sont plus difficilement saponifiables que la lactone I et l'isolactone II. Alors que la lactone I se laisse saponifier très facilement à température ambiante, l'isolactone prend déjà 3 fois plus de temps. Quant aux esters, il a fallu travailler à 45° pour pouvoir mesurer la vitesse de leur saponification. A cette température, la saponification est encore 6 fois plus lente que celle de l'isolactone (voir fig. 1).

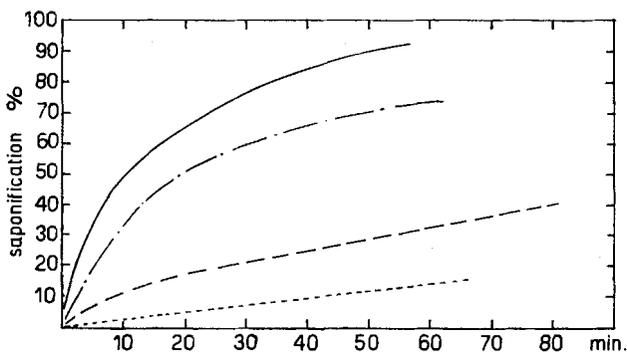


Fig. 1.

- Saponification de la lactone à 25°.
- Saponification de l'isolactone à 25°.
- - - - Saponification de l'isolactone à 45°.
- Saponification du mélange d'esters à 45°.

La séparation des acides est laborieuse. Nous avons tout d'abord essayé d'évaluer la teneur du mélange en ester de l'acide IV au moyen de la réduction catalytique à pression ordinaire, la double liaison bitertiaire passant généralement pour non réductible³⁾ dans les con-

¹⁾ Dans nos travaux précédents, nous avons attribué à la lactone I la forme *cis* et à l'isolactone la forme *trans*. Toutefois, étant donné, d'une part, que nos travaux cherchent à établir la configuration spatiale relative et non pas absolue et que, d'autre part, *E. Bachmann* et al., *J. Org. Chem.* **19**, 222 (1954), viennent de montrer que dans un cas comme le nôtre la forme *cis* était favorisée par rapport à la forme *trans*, nous préférons adopter les propositions de *W. Klyne*, *Soc.* **1953**, 3078, et attribuer à la lactone I la forme *trans* et à l'isolactone la forme *cis*, cf. le travail suivant, *Helv.* **37**, 1866 (1954).

²⁾ *Helv.* **25**, 625 (1942).

³⁾ Voir p.ex. la réduction de l'ambratriène en $C_{30}H_{54}$ par *L. Ruzicka & F. Lardon*, *Helv.* **29**, 918 (1946). *P. Dietrich, E. Lederer & D. Mercier* ont pourtant rapporté une exception, *Helv.* **37**, 705 (1954), de sorte que cette façon d'évaluer une double liaison bitertiaire a perdu sa valeur absolue. Dans certains cas précis et surtout si la reproductibilité est grande — ce qui était le cas dans nos essais — elle rend toutefois encore bien des services.

ditions susdites. Ce moyen nous a permis de voir que ni la chromatographie, ni la distillation fractionnée ne sont capables d'opérer une séparation complète de ces esters. Par contre, l'analyse chromatographique a permis d'isoler l'isolactone II, et la distillation, d'enrichir dans les fractions de tête l'ester de l'acide IV.

La réduction catalytique nous a également permis de constater que la trans.-dés. ménagée menait à des esters en majeure partie réductibles, alors que la trans.-dés. énergique aboutissait à des esters peu réductibles (tableau 1).

Tableau 1.

Durée de la trans.-dés. en h.	ml CH ₃ OH par g lactone	ml H ₂ SO ₄ conc. par g lactone	% H ₂ réd.	Acide isolé
21	12	0,16	73	III
24	18,7	0,35	70	eutectique de III et IV
96	17	0,7	33	IV

Par saponification, les trois mélanges d'esters du tableau 1 ont été transformés en trois mélanges d'acides d'où nous avons pu tirer trois acides cristallisés, F. resp. 118° (III), 84° et 102° (IV). Le premier acide était complètement réductible et correspond donc, avec sa double liaison tertiaire-secondaire, à l'acide III. L'acide réductible est l'un des deux acides V ou VI et fond à 107°. Il est différent de celui F. 114° que *E. Lederer* et coll. ont trouvé. Or, comme ces auteurs ont obtenu leur produit, issu d'une trans.-dés. énergique, par réduction acide sous forte pression¹⁾, il possède probablement la forme stérique cis (VI ou VIII)²⁾.

L'acide F. 102° n'était pas réductible à pression et temp. ord. et possède par conséquent la forme IV avec une double liaison bitertiaire. L'acide sulfurique n'isomérise donc pas seulement la lactone I en isolactone II, mais aussi la double liaison tertiaire-secondaire de l'acide III en une double liaison bitertiaire de l'acide IV. Ces sortes d'isomérisations sont d'ailleurs bien connues³⁾ et la nôtre serait tout à fait normale si nous n'avions pas trouvé encore un troisième acide F. 84° dans les produits de réaction provenant de la trans.-dés. moyennement énergique. Nous avons tout d'abord cru qu'il s'agissait simplement d'un mélange des acides III et IV. Une réduction catalytique semblait confirmer cette hypothèse et fixer la proportion des acides III et IV à resp. 57 et 43 %. La polarisation indiquait à

¹⁾ Dans ces conditions (120 atm. 80°) l'acide IV est fort probablement réductible.

²⁾ *W. Hüchel* a montré que la forme cis prédomine largement dans la réduction de l'octaline-9,10 en milieu acide, *A.* **474**, 121 (1929). Voir aussi *H. A. Weidlich*, *Chemie* **58**, 30 (1945); *Chem. Abstr.* **41**, 6869 (1947).

³⁾ Voir p.ex. *A. Mondon*, *A.* **577**, 12 (1952).

peu près le même pourcentage (54 % III et 46 % IV). Le dérivé phényl-phénacylique de l'acide F. 84° fondait entre 80 et 87°, donc très peu net, ce qui militait encore en faveur de l'hypothèse d'un mélange. Et pourtant, l'acide libre avait un F. bien net et constant, indiquant la présence d'un individu chimique bien défini. L'étude des spectres IR. (fig. 2)¹⁾ ne permettait pas non plus d'arriver à une conclusion.

Le mélange d'esters (spectre n° 1) d'où nous avons tiré l'acide en question (F. 84°) semblait être identique à l'ester de l'acide III (spectre n° 2). 32% de l'ester de l'acide IV ne changent donc pas l'allure du spectre n° 1. Le spectre de l'acide III (n° 3) laisse bien voir la présence de la double liaison trisubstituée $\delta(\text{CH})$ 12,28 μ . Elle se retrouve d'ailleurs dans les spectres des esters (n°s 1 et 2) 12,27 μ et dans celui (n° 5) de l'acide F. 84°. Le spectre de l'acide IV (n° 4) montre l'absence de cette même bande et la présence de la bande $\nu(\text{C}=\text{C})$ 6,00 μ ou 1666 cm^{-1} , caractéristique de la double liaison tétra-substituée²⁾. Le spectre n° 5 semble contenir la majorité des bandes des spectres n°s 3 et 4. Il y a pourtant deux bandes dont l'intensité ne peut pas être obtenue par simple addition des intensités correspondantes des spectres n°s 3 et 4: la bande à 10,86 μ , dont l'intensité est nettement plus grande, et la bande à 8,25–8,30 μ , où elle est passablement plus petite.

La question de savoir si l'acide F. 84° était réellement un individu chimique défini ou un mélange restait donc sans réponse. Nous avons alors préparé un mélange de 55% d'acide III et 45% d'acide IV soigneusement broyés dans un petit mortier. Le F. était 70–82° (89°), c'est-à-dire nettement différent de celui de l'acide F. 83–84° et ne pouvait par conséquent être que celui d'un simple mélange. Si, par contre, nous dissolvions d'abord le mélange dans l'éther de pétrole, nous obtenions après amorçage à l'acide F. 83–84° 70% de cristaux F. 82–83,4° qui fondaient après une cristallisation à 82,7–83,7°. Le spectre IR. de ce mélange est en tout point identique au spectre n° 5 de l'acide en question. La preuve est ainsi faite que ce dernier est un eutectique qui se forme quand la trans.-déch. a isomérisé 30 à 45% de l'acide III en acide IV, c'est-à-dire dans les trans.-déch. moyennement énergiques.

Partie expérimentale³⁾.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

1. *Transestérification-déshydratation ménagée de la lactone I et préparation de l'acide III*, F. 118°. 125 g de lactone I (F. 124°) ont été dissous dans 1,5 l de méthanol. Après avoir ajouté 20 ml H_2SO_4 conc., on a chauffé la solution 21 h. à reflux. Puis, on a distillé sous un vide partiel 85% du méthanol. Le résidu a été dilué à l'eau et extrait avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Après lavage à neutralité et distillation du dissolvant, on a obtenu 131,4 g de parties neutres. Eb. 0,03 torr: 1. – 105°, 0,75 g; 2. 105–109°, 90 g; 3. 109–117°, 35,4 g; 4. 117–128°, 2,7 g; résidu 1,4 g. Les fractions 2 et 3 ont été saponifiées, et les acides cristallisés dans l'éther de pétrole. Des deux fractions, on a retiré environ 30% d'acide brut cristallisé dont le 1^{er} jet fondait à 100–106° et le second à

¹⁾ Ces spectres, non corrigés, ont été déterminés sur un appareil *Baird* double-beam dans les laboratoires du Prof. *L. Ruzicka* à l'E.P.F. par les soins du Prof. *Hs. H. Günthard*. Que ces Messieurs veuillent bien accepter ici nos sincères remerciements.

²⁾ *P. Dietrich, E. Lederer & D. Mercier* ont utilisé les spectres n°s 3 et 4 pour commenter le spectre d'un acide homologue supérieur, *Helv.* **37**, 707 (1954).

³⁾ Les microanalyses ont été faites dans notre laboratoire microanalytique.

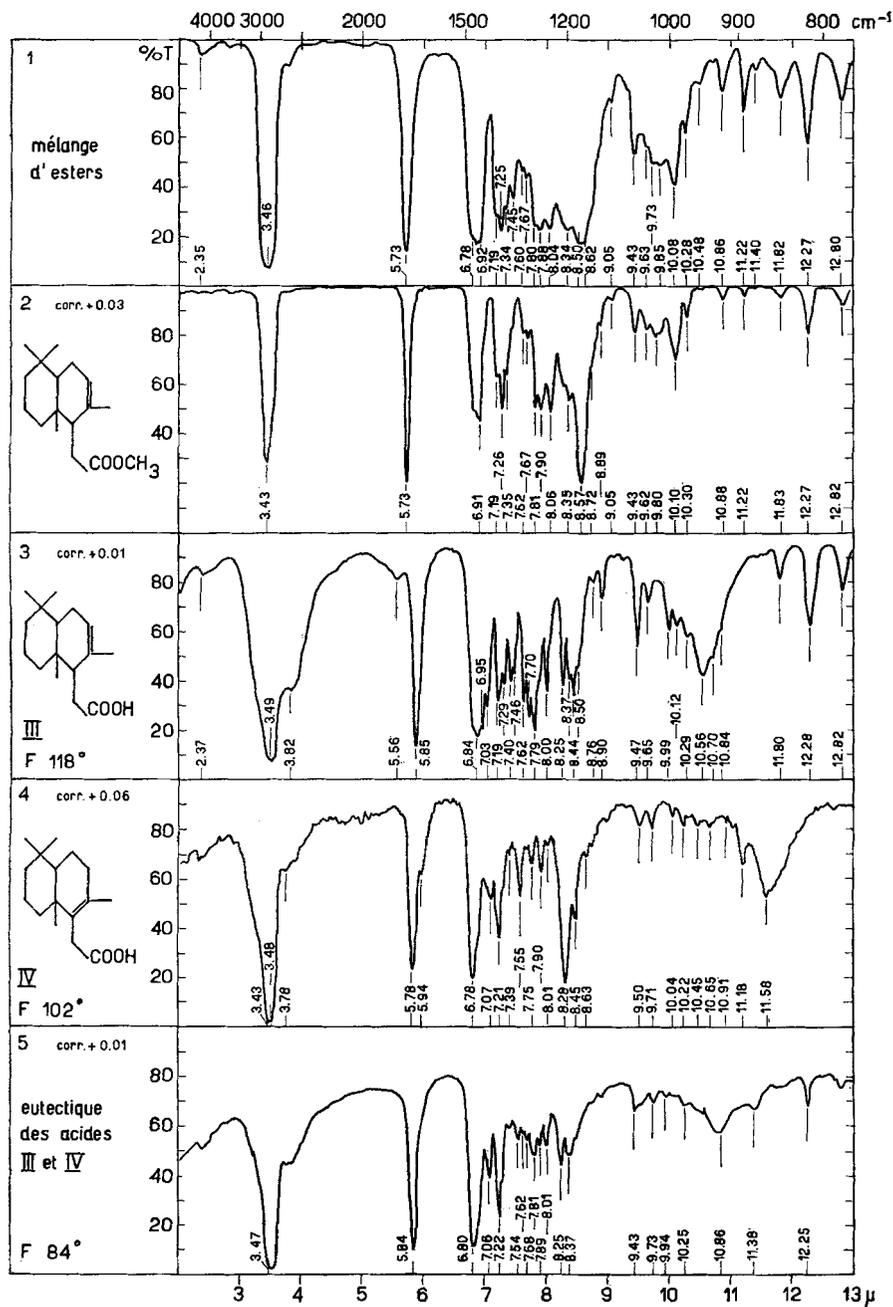


Fig. 21).

1) Les corr. valent pour la région de 6 μ seulement.

85—97°. Après trois cristallisations dans 3 à 5 fois le poids d'éther de pétrole (50—70°) à -30°, on a obtenu 15% d'acide pur F. 118—118,6°; $[\alpha]_D^{26} = -23,7^\circ \pm 1,5^\circ$ (benzène $c = 3,2$). (IR. n° 3.)

$C_{16}H_{26}O_2$ (III) (250,37) Calculé C 76,75 H 10,47% Trouvé C 76,75 H 10,46%

67 g de liqueurs mères ont été estérifiées par le diazométhane. Après distillation, l'ester a été réduit catalytiquement. Absorption 70% de la quantité nécessaire à la réduction d'une double liaison. Le rendement de la trans.-dés. en acide III réductible s'établit donc à environ 70%.

Ester méthylique de l'acide III: 2,504 g d'acide (F. 117°) ont été estérifiés par une solution de CH_3N_2 dans l'éther. Après distillation de l'éther, on a obtenu 2,615 g d'ester. Eb. 107—108°/0,04 torr. F. env. 30°. (IR. n° 2.)

$C_{17}H_{28}O_2$ (264,39) Calculé C 77,22 H 10,68% Trouvé C 77,26 H 10,77%

Réduction catalytique: Acide V, F. 107—107,5°. 215 mg d'acide III dissous dans 8 g AcOH ont été réduits en présence de 40 mg de PtO_2 auparavant saturé d'hydrogène, à 19,5° et 731 torr. Absorption 22 ml correspondant à 1,03 mol. L'acide réduit a été recristallisé trois fois dans l'éther de pétrole léger. F. 107—107,5°. La dernière cristallisation n'a plus fait monter le F.; elle n'a fait que le rendre plus net.

$C_{16}H_{28}O_2$ (V) (252,38) Calculé C 76,12 H 11,18% Trouvé C 75,98 H 10,91%

Ester p-phénylphénacylique (F. 91°) de l'acide III. 274 mg d'acide III ont été neutralisés par 21,25 ml KOH 0,5-n. et chauffés 20 min. au bain-marie avec 297 mg de bromure de p-phénylphénacyle. Le produit de réaction a été versé dans l'eau et extrait à l'éther: 494 mg. Après plusieurs recristallisations dans l'éthanol. F. 91,2—91,7°.

$C_{30}H_{36}O_3$ (444,59) Calculé C 81,04 H 8,16% Trouvé C 80,93; 80,87 H 8,16; 7,99%

2. *Trans.-dés. moyennement énergique de la lactone I et préparation de l'eutectique F. 84°.* 4,28 g lactone I (F. 124°) ont été dissous dans 80 ml méthanol. Après avoir ajouté 1,5 ml H_2SO_4 conc., on a chauffé le mélange 24 h. à l'ébullition à reflux, puis distillé la majeure partie du méthanol sous vide partiel à 50°. Après le même traitement que sous 1., on a obtenu 4,49 g de produit neutre. Eb. 91—98°/0,008 torr; 4,372 g. Rendement 97%. $d_4^{20} = 1,0166$; $n_D^{20} = 1,5019$.

$C_{17}H_{26}O_2$ (264,39) Calculé C 77,21 H 10,68%

Ester de III, IV + isolactone Trouvé „ 76,86 „ 10,71%

Indice de saponification après 3 h. 172, après 7 h. 207. Calculé 211,8.

Séparation chromatographique: 3,086 g du mélange ci-dessus ont été chromatographiés sur 90 g Al_2O_3 (act. II). Les fractions 3—7, éluées à l'éther de pétrole 30—50° (1,720 g), 8—16 éluées à l'éther de pétrole contenant 15% de benzène (0,768 g), 17—20 éluées au benzène (0,228 g) et 22—23 éluées à l'ester acétique (0,199 g) ont été traitées séparément. Les fractions 22—23 cristallisèrent. Après recristallisation, F. 92—93°. En mélange avec l'isolactone II décrite dans un travail précédent¹⁾ le F. reste inchangé. Les fractions 3—7 et 8—16 ont été distillées: (3—7) Eb. 0,05 torr: 1. -103°, 0,21 g; 2. 103—106°, 1,44 g; (8—16) Eb. 0,02 torr: 1. 92—96°, 0,1 g; 2. 96—102°, 0,60 g.

$C_{17}H_{26}O_2$ (264,39) Calculé C 77,21 H 10,68% I.S. 211,8

Fraction (3-7)/2 Trouvé „ 77,03 „ 10,56% „ 207,7

Fraction (8-16)/2 Trouvé „ 76,87 „ 10,53%

Fraction (3—7)/2: $d_4^{20,8} = 1,014$; $n_D^{20} = 1,5018$; RM_D calculé pour $C_{17}H_{26}O_2$ $\overline{1}$ 77,49, trouvé 76,89, $\Delta = -0,6$. Cette fraction a servi à la prise du spectre IR. n° 1.

Réduction catalytique: 268,7 mg d'ester ont été réduits dans 20 ml d'acide acétique en présence de 88 mg de PtO_2 préalablement réduit. Absorption 17,1 ml H_2 à 18,5° et sous 740 torr, correspondant à 0,68 mol.

Fraction (8—16)/2: réduction. 312 mg de substance, 55 mg PtO_2 réduit préalablement, 17 ml AcOH. Absorption 20,7 ml H_2 (19°, 744 torr), correspondant à 0,71 mol.

¹⁾ Helv. 36, 2005 (1953).

Eutectique F. 84°: 0,958 g de la fraction (3–7)/2 ont été saponifiés à chaud avec 10 ml de KOH 0,5-n. alcoolique pendant 7 h. On a obtenu 0,877 g (soit 96,7%) d'acide brut. Ce dernier fut recristallisé plusieurs fois dans peu d'éther de pétrole léger à -25° et donna finalement de jolis cristaux F. 83,2–84,6°. (IR. n° 5.) Vers la fin des cristallisations, le F. ne montait pratiquement plus. $[\alpha]_D^{26} = +48,2^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (benzène, $c = 3,72$).

Réduction: 151 mg de cet acide ont été réduits dans 15 ml de AcOH avec 26 mg PtO₂ préalablement réduit. Absorption 8,65 ml H₂ (22°, 733 torr), correspondant à 0,57 mol. Le produit, après repurification par distillation, n'absorbait plus d'hydrogène. L'acide réduit cristallisait, F. 70–90°. Pour le séparer du produit non réduit, on l'a chromatographié sur 108 mg d'un mélange de 96 g SiO₂ (*Malinckrod*) et 48 g de Cellite. Les deux poudres ont d'abord été mélangées mécaniquement pendant un jour. Après les avoir tassées dans le tube à chromatographie, on les a séchées en remplissant le tube depuis le bas avec de l'éther absolu. Celui-ci fut ensuite expulsé par de l'éther de pétrole léger. Quand tout l'éther eut été éliminé, on commença la chromatographie. 70% du produit furent éluées par un mélange de benzène-éther 4 : 1. Après sublimation, F. 88–96°, donc pas net (mélange).

Ester p-phénylphénacylique. Préparé comme pour l'acide III. F. brut 73–78°. Recristallisé dans l'alcool, F. 83–86. En mélange avec dérivé de l'acide IV (F. 104°), F. 94–101°. De nouvelles cristallisations n'améliorent pas le F.

3. *Trans.-desh. énergétique de la lactone I et préparation de l'acide IV, F. 102°*. 100 g de lactone ont été dissous dans 1700 ml de méthanol. Après avoir ajouté 70 ml H₂SO₄ conc., le mélange a été chauffé 96 h. à ébullition. Le traitement habituel a fourni 103 g de parties neutres qui ont été distillées dans un ballon *Claisen*. La fraction de cœur (Eb. 121–131°/0,15 torr, 97 g; absorbe 0,33 mol. H₂) a ensuite été fractionnée dans une colonne *Widmer* et séparée en 40 g d'une fraction de tête (absorbe 0,24 mol. H₂) et 11,2 g d'une fraction de queue. Cette dernière cristallisait partiellement et était composée en grande partie d'isolactone II, F. 91,5°. Les 40 g de fraction de tête ont encore été distillées deux fois en prenant toujours les têtes. On a finalement obtenu 19,38 g d'une fraction Eb. 87–96°/0,01 torr, absorbant encore 0,17 mol. d'hydrogène. 19,2 g de cette fraction ont été saponifiés à chaud pendant 6 h. avec une solution de 6,03 g KOH dans 100 ml CH₃OH. Après la séparation habituelle, on a obtenu 0,54 g de parties neutres et 17,5 g de parties acides. Ces dernières ont été recristallisées dans 35 ml d'éther de pétrole (50–70°) à -30° . En amorçant d'abord avec l'acide F. 84° et en filtrant les cristaux formés, on a obtenu 1,8 g de produit F. 81,5–83°. En mélange avec un acide F. 81,8–83,5°, il fondait à 80,5–82,5°. Après évaporation, les liqueurs-mères cristallisèrent complètement. On les a mélangées avec un peu d'éther de pétrole (30–50°), refroidies et laissé reposer à -28° , puis filtrées. On a ainsi obtenu 10,17 g de produit F. 98–101°. Après deux recristallisations, le F. est resté constant à 101–102°. $[\alpha]_D^{26} = +134,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (benzène C = 8,93). (IR. n° 4.)

C₁₆H₂₆O₂ (IV) (250,37) Calculé C 76,75 H 10,47% Trouvé C 76,60 H 10,77%

0,001 mole nécessite à -5° 10,04 ml KOH 0,1-n. pour être neutralisée. Le tétranitrométhane provoque une coloration jaune-or. L'acide est fortement autoxydable et non réductible sous pression atm. et temp. ambiante.

Ester p-phénylphénacylique de l'acide F. 102°. Préparé comme indiqué pour l'acide III, cet ester fond après 2 crist. dans l'alcool à 103–104° (constant).

C₃₀H₃₆O₃ Calculé C 81,03 H 8,16% Trouvé C 80,83 H 8,03%

4. *Trans.-desh. de l'isolactone (II)*. 3,194 g d'isolactone II F. 93° ont été dissous dans 60 ml de méthanol. Après avoir ajouté à cette solution 1,1 ml H₂SO₄ conc., on la fit bouillir 38 h. à reflux. Après les séparations habituelles, on a obtenu 3,224 g de produit de réaction qui ne cristallise plus, même à -30° dans l'éther de pétrole. Après saponification et réestérification au diazométhane, l'ester non saturé a été distillé. Eb. 98–99°/0,01 torr, 2,544 g. Réduit dans AcOH en présence de 251 mg de PtO₂ (réduit préalablement), le produit a absorbé 9,6 cm³ H₂ (20,2°, 727 torr) correspondant à 0,4 mol.

SUMMARY.

The transesterification-dehydration of lactone I (of 1,1,6,10-tetramethyl-6-hydroxy-decalyl-5-acetic acid) yields besides small quantities of isolactone II the ester of the corresponding non saturated acid III. Prolonged heating in the presence of more concentrated sulfuric acid isomerizes this acid into acid IV. If the concentration of the latter reaches 45 %, saponification of the reaction products yields no more the acids III m. p. 118° or IV m. p. 102° but an eutectic acid m. p. 84°. The corresponding infrared spectra are discussed.

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

217. Odeur et constitution XII¹⁾.

Influence de la configuration stérique sur la semiréduction des lactones par le LiAlH_4 ²⁾

par M. Hinder et M. Stoll.

(27 VIII 54)

*F. Galinovsky & R. Weiser*³⁾ ont réduit des γ - et δ -lactames en aminoaldéhydes correspondants au moyen de LiAlH_4 . De la même manière, *Glen E. Arth*⁴⁾ a réduit des γ - et δ -lactones en γ - et δ -hydroxyaldéhydes. *E. Lederer & S. Borishansky* ont appliqué cette méthode avec succès à l'ambréinolide⁵⁾. Nous avons pensé pouvoir l'utiliser à notre tour pour préparer la tétraméthyl-1,1,6,10-hydroxy-6-éthylal-5-décaline⁶⁾. Mais cet espoir ne s'est pas réalisé, la réaction donnant 50 % de glycol et 50 % de lactone non transformée.

Un essai fait sur une lactone mégacyclique, la pentadécanolide, a fourni un résultat analogue.

Nous tentâmes encore la semiréduction de l'isolactone I et nous ne fûmes pas peu étonnés de constater que, dans ce cas, la semiréduction avait lieu avec un rendement de 60 %. A la place de l'hydroxyaldéhyde libre, nous avons obtenu l'isohémiacétal II⁷⁾, F. 94°, qui s'est facilement laissé transformer en un isoanhydride bimoléculaire III, F. 170°⁸⁾. Ce dernier, en présence de protons, fut transformé par le mé-

1) Communication XI, *Helv.* **37**, 1859 (1954).

2) En partie communiqué devant l'*Association des chimistes de Genève* le 12 février 1954.

3) *Exper.* **6**, 377 (1950); *M.* **82**, 551 (1951).

4) *Am. Soc.* **75**, 2413 (1953).

5) Communication privée.

6) *Helv.* **36**, 1988, 1994 (1953).

7) Il est connu que les γ -hydroxyaldéhydes existent de préférence sous forme d'hémiacétals; *Ch. D. Hurd & W. H. Saunders jr.*, *C.* **125**, 3430 (1954); *B. Helferich*, *B.* **52**, 1126, 1130 (1919).

8) *B. Helferich & R. Weidenhagen*, *B.* **55**, 3349 (1922); *M. Stoll & M. Hinder*, *Helv.* **36**, 1986 (1953).