

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).

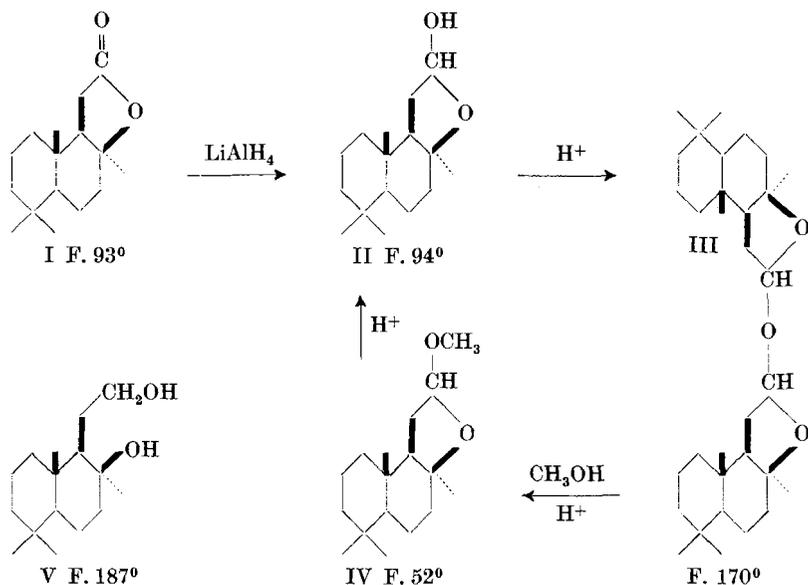
5) Communication privée.

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).

thanol en isoéther IV dont l'hydrolyse acide redonna de nouveau l'iso-hémiacétal II¹). La formation de l'isohémiacétal II est donc hors de doute.



Nous avons essayé d'obtenir quelque éclaircissement sur le mécanisme de la réaction. Pourquoi la réduction s'arrête-t-elle à mi-chemin dans le cas de l'isolactone I, de l'ambréinolide et d'autres lactones alors qu'elle continue dans le cas de la lactone ordinaire F. 124° et de la pentadécanolide? Est-ce à cause d'une solubilité difficile du complexe organo-métallique de l'hydroxyaldéhyde ou de son hémiacétal? Tel n'est pas le cas pour l'isolactone, puisque la solution réactionnelle filtrée contient 92 % des produits de réaction. On peut en conclure que la réaction s'arrête à mi-chemin, non pas parce que le produit intermédiaire II est soustrait à l'action du réducteur, mais parce qu'il est réduit plus difficilement que l'isolactone de départ I. Il se pose alors le problème de savoir pourquoi, dans un cas, le produit intermédiaire est plus facilement réductible que la lactone de départ, et dans l'autre cas, plus difficilement, les deux lactones ne se distinguant que par leur configuration stérique.

Or, *Klyne*²⁾ a montré que la lactone ordinaire qu'on obtient à partir du sclaréol possède probablement la forme trans, et la lactone obtenue par *L. Ruzicka, C. F. Seidel & L. L. Engel*³⁾, la forme cis;

¹⁾ *B. Helferich*, B. **52**, 1130 (1919).

²⁾ *W. Klyne*, Soc. **1953**, 3072. La lactone normale correspondrait à la formule XXXVII de *Klyne* et l'isolactone à XXXVIII. La néo-isolactone de *Ruzicka, Seidel & Engel* serait XXXIX, c'est-à-dire aussi une cis-lactone et par conséquent plus stable que la translactone XXXVII.

³⁾ *Helv.* **25**, 621 (1942).

cette dernière, que nous appellerons néo-isolactone, se distingue de notre isolactone (que *Klyne* ne connaissait pas encore) par le fait qu'elle résulte d'une isomérisation beaucoup plus énergique. Nous supposons que dans ce cas, c'est la chaîne latérale en position 5, portant le carbonyle, qui a été isomérisée. Notre isolactone, dont la stabilité est, comme celle de la néo-isolactone, plus grande que celle de la lactone ordinaire, serait également de forme *cis* puisque *R. P. Linstead*¹⁾ ainsi que *W. E. Bachmann, A. Ross, A. S. Dreiding & P. A. S. Smith*²⁾ ont montré que 2 cycles fusionnés portant un groupe méthyle angulaire sont plus stables dans la forme *cis* que dans la forme *trans*, ceci aussi bien pour les cycles pentaniques qu'hexaniques. Comme prévu par *Klyne*, il existe donc deux lactones *cis*, et une seule lactone *trans* qui peut se transformer en l'une ou l'autre des formes *cis*. D'autre part *E. Lederer & D. Mercier*³⁾ ont montré que l'ambréinolide a la même configuration stérique que le sclaréol et par conséquent la même que la lactone normale, c'est-à-dire la forme *trans*. Une forme *cis* des γ -lactones et la forme *trans* des δ -lactones sont donc semiréductibles. La forme *trans* des γ -lactones, par contre, ne l'est pas. Autrement dit, la réductibilité partielle dépend, chez ces γ -lactones, de la forme stérique. L'encombrement spatial du complexe organo-métallique intermédiaire est donc la cause probable de l'arrêt de la réduction au stade de l'hydroxyaldéhyde.

Nous avons pris les spectres IR.⁴⁾ des substances II (n° 1) III (n° 3) et IV (n° 2) pour comparer ces spectres des stéréoisomères *cis* à ceux, déjà publiés⁵⁾, des stéréoisomères *trans*. Dans le spectre n° 1, à part les bandes du groupe OH et du groupe $(\text{CH}_3)_2 =$ à 2,97 μ et 7,27 μ , la place et les intensités des bandes changent passablement d'un isomère à l'autre. A la place des bandes à 10,34, 10,66 et 11,23 μ fortement diminuées ou absentes, on trouve une forte bande à 9,89 μ . On peut se demander si cette bande correspond au groupe hydroxyle de l'hémiacétal, puisqu'elle disparaît sur le spectre n° 2 (éther IV de l'hémiacétal) où une forte bande à 9,00 μ semble indiquer le groupe oxido-C-O-C-. Dans le spectre n° 3, l'allure générale des bandes de l'anhydride III ressemble beaucoup à celle de son isomère, mais on trouve déplacées resp. à 9,15 μ et à 9,93-10,21 μ , les bandes caractéristiques à 9,26 μ et à 10,35-10,60 μ . L'importance des effets dus à la stéréoisomérisation se reflète donc également dans les spectres IR.

¹⁾ Ann. Reports **32**, 313 (1935).

²⁾ J. Org. Chem. **19**, 222 (1954).

³⁾ Exper. **3**, 188 (1947).

⁴⁾ Le n° 1 a été déterminé sur un spectromètre «*Perkin-Elmer single beam*», les deux autres l'ont été sur un «*Baird double beam*», dans les laboratoires du Professeur *L. Ruzicka* à l'École Polytechnique Fédérale par les soins du Professeur *Hs. H. Günthard*. Que ces Messieurs veuillent bien accepter ici nos sincères remerciements.

⁵⁾ Helv. **36**, 1987 (1953), fig. 1, n° 3 et 4.

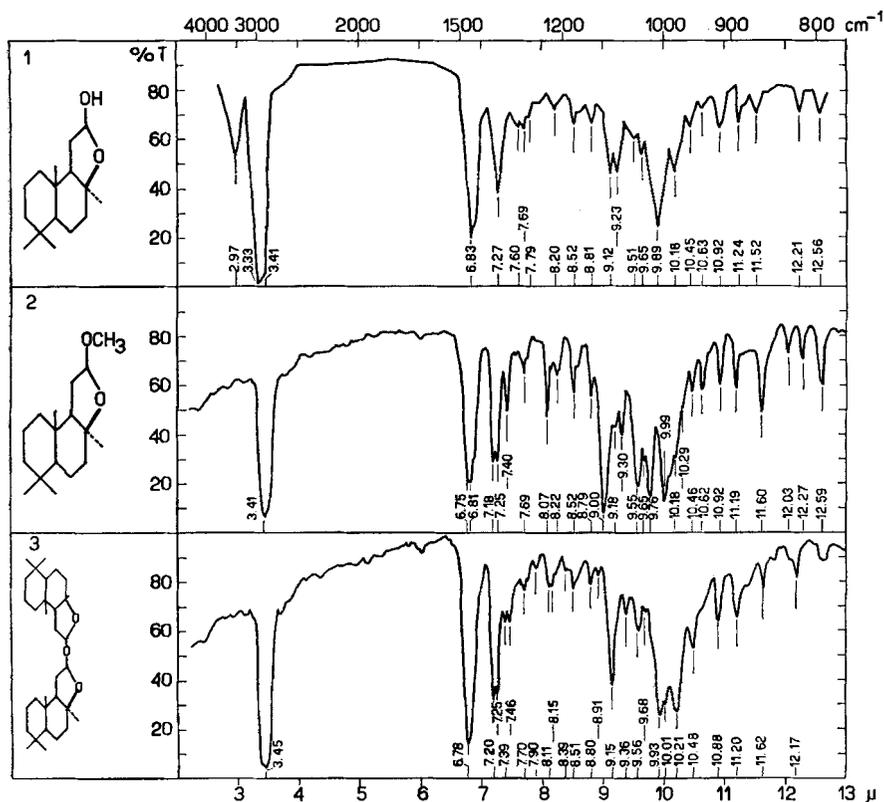


Fig. 1.

Partie expérimentale.

(Les F. ont été déterminés dans un bloc en cuivre, sans correction ultérieure.)

A. Réduction partielle de l'isolactone I F. 93⁰. 12,52 g d'isolactone, préalablement séchés à 35° dans le vide, ont été dissous dans 150 ml d'éther absolu et refroidis à -30°. A cette solution, on a ajouté dans l'espace de 125 min., en agitant mécaniquement, une solution filtrée de 576 mg LiAlH₄ (à env. 85%) dans 90 ml d'éther abs. Après avoir continué à agiter pendant 4 h. à -30°, on a laissé la température remonter à -10° pendant la nuit. On a ensuite décomposé avec 20 ml d'eau et 50 ml H₂SO₄ à 10%; température finale -5°. Après le traitement habituel, on a obtenu 12,78 g de parties neutres, F. > 95°. Ce produit a été délayé à l'éther de pétrole qui a laissé 2,15 g non dissous, F. 187-190°. En mélange avec l'isoglycol, le F. n'a pas changé. Les 10,63 g de produit dissous ont été chromatographiés sur 300 g Al₂O₃ (Woelm¹), act. II) et ont donné les fractions suivantes²): fract. 1-16: é. p. 400 ml et é. p./be. (9:1 et 4:1) total 750 ml: traces; fract. 17-23: be. 600 ml: 1,29 g; fract. 24-35: be. 200 ml et be./éth. (19:1 et 4:1) total 600 ml: 0,78 g; fract. 36-41: be./éth. (4:1 et 1:1) total 450 ml: 0,081 g; fract. 42-53: éth. 7,60 g; fract. 54-55: éth./mé. (49:1 et 9:1) total 700 ml: 0,34 g.

Fract. 17-23: F. 89-91⁰; F. du mélange avec l'isolactone I: 89-92,5⁰, du mélange avec l'isohémiacétal II: < 78⁰. Saponification alcaline: I.E. trouvé 203,6; calculé pour l'isolactone I (C₁₆H₂₆O₂) 224,1.

¹) G. Hesse, Irmgard Daniel & G. Wohlleben, Angew. Ch. **64**, 103 (1952).

²) é.p. = éther de pétrole; be. = benzène; éth. = éther; mé. = méthanol.

Fract. 24—35: I.E. trouvé 201,5, calculé pour $C_{16}H_{26}O_2$ 224,1; F. environ 89°, donc également isolactone I.

Fract. 36—41: non identifié, probablement isolactone impure.

Fract. 54—55: délayée plusieurs fois à l'éther de pétrole. Les parties insolubles, recristallisées dans l'acétate d'éthyle, donnent 53 mg; F. 190,5—191°, F. du mélange avec l'isoglycol du même F.: 190—191°.

B. *Identification de l'isohémiacétal II*. 1. Isohémiacétal II, F. 92,5—93,5°: les 7,60 g des fractions 42—53, F. 89—92°, ont été recristallisés deux fois dans l'éther de pétrole léger. F. 92,5—93,5° (IR. n° 1); en mélange avec l'isolactone I du même F., F. 74—84°.

$C_{16}H_{26}O_2$ (II) (252,38) Calculé C 76,14 H 11,18% Trouvé C 76,03 H 11,30%

2. Isoanhydride III, F. 170—170,5°. a) Par simple chauffage: en chauffant 197 mg d'isohémiacétal II 65 h. sous 0,06 torr 67—90°, on a obtenu une perte de poids de 6 mg; après chromatographie sur 10 g Al_2O_3 (act. II) et élution à l'éther de pétrole-benzène 9:1 et 1:1, on a obtenu 146 mg de produit F. 158—170°. La dissolution dans le benzène et l'adjonction d'alcool, suivie de l'évaporation du benzène, a fourni finalement des cristaux F. 170—170,5° (IR. n° 3).

$C_{32}H_{54}O_3$ (III) Calculé C 78,96 H 11,78% PM. 486,75
(486,75) Trouvé „ 79,05 „ 11,37% „ (cambre) 452,75

b) Par déshydratation de l'isohémiacétal II au moyen d'acide β -naphtalène-sulfonique: une solution de 1 g d'isohémiacétal II et 3 mg d'acide dans 25 ml de benzène a été soumise à une distillation lente. Au début, il s'est formé beaucoup de mousse et le distillat était trouble (eau). Après distillation du tiers du solvant, on a ajouté encore 2 mg d'acide. Puis tout le benzène a été distillé et les 965 mg de résidu ont été directement chromatographiés sur 35 g Al_2O_3 . Les premières fractions éluées à l'éther de pétrole et à l'éther de pétrole plus benzène contenaient 754 mg (78%) d'isoanhydride III, F. 169—170° après une cristallisation.

On trouve cet isoanhydride quelquefois aussi en grande quantité dans le produit brut de la semiréduction, à la place de l'isohémiacétal; il est formé probablement par déshydratation pendant le traitement habituel du produit de réaction.

Lors des déshydratations de l'isohémiacétal II avec le chlorure de stéaryle ou le chlorure de thionyle dans la pyridine, on a décelé avec certitude, à côté de l'isohémiacétal II non transformé, seulement l'isoanhydride III, mais non l'oxyde non saturé $C_{16}H_{26}O$.

3. Isoéther méthylique IV, F. 52° 407 mg d'isoanhydride III ont été chauffés 1 h. à reflux avec 12 ml de MeOH contenant 1,2 mg d'acide β -naphtalène-sulfonique. Après distillation complète du MeOH, les 430 mg de résidus furent chromatographiés et les premières fractions (é. p.) (275 mg), recristallisées dans du MeOH à 0°. F. 52—52,5°. $[\alpha]_D^{25} = -72,9^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 10,42; be.) (IR. n° 2).

$C_{17}H_{30}O_2$ Calculé C 76,64 H 11,35 «H» 0,0 OCH_3 11,65%
(266,41) Trouvé „ 76,56 „ 11,32 „ 0,03 „ 11,44; 11,76%

Dans un autre essai, cet isoéther s'est formé déjà à la recristallisation du produit brut, bien soluble dans l'éther de pétrole, de la semiréduction de l'isolactone, probablement à cause de la présence d'une trace d'acide.

4. Dinitro-2,4-phénylhydrazone de II. 202 mg d'isoéther IV ont été agités 2 jours avec une solution de dinitrophénylhydrazine acidulée par H_2SO_4 . Après trois cristallisations dans du MeOH, cristaux jaunes, F. 121—123,5° (introduits dans l'appareil à 104° et chauffés pendant 13 sec.).

$C_{22}H_{32}O_5N_4$ Calculé C 61,09 H 7,46 N 12,96%
(432,51) Trouvé „ 61,20 „ 7,45 „ 12,83%

5. Scission acide de l'isoéther IV. 1297 mg d'isoéther IV ont été dissous dans 30 ml CH_3OH contenant 4 ml H_2SO_4 à 10%. L'alcool a ensuite été distillé, puis remplacé et distillé une seconde fois. Les 1270 mg de produit de réaction ont été chromatographiés sur 51 g Al_2O_3 (Woelm, act. II). Les fractions éluées à l'éther/ CH_3OH 9:1 (420 mg) ont donné après cristallisation dans l'éther de pétrole 258 mg, F. 94—95°, et 138 mg moins purs, F. 78—88°. En mélange avec le produit II de F. 92,5—93,5°, pas d'abaissement du F. Rendement 34%. $[\alpha]_D^{25} = -32,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 9,55, be.).

C. *Semiréduction comparative de la lactone et de l'isolactone, avec traitement séparé des produits de réaction solubles et insolubles.* Dans deux essais parallèles, on a traité l'isolactone et la lactone normale de la façon suivante: 6,26 g de produit ont été dissous dans 100 ml d'éther absolu et réduits avec 285 mg LiAlH_4 dissous dans 50 ml d'éther abs. entre -28° et -34° pendant 2,5 h. Pendant la nuit, on a laissé réagir entre -34° et -24° . Puis, on a refroidi de nouveau à -30° et filtré la solution à travers un entonnoir *Buchner* plongeant dans un autre ballon, où elle fut traitée à l'eau (sans acide). Les produits de réaction solubles et insolubles ont ensuite été traités séparément comme indiqué sous A et ont fourni le résultat suivant:

	Isolactone 93°		Lactone normale 124°	
	g	%	g	%
Insoluble (glycols) . . .	0,2	3,2	3,08	49
Anhydrides	1,82	29,0	0	0
Hémiacétals	1,11	17,6	0	0
Glycols sol.	1,3	21,0	0,29	4,6
Produits de départ . . .	1,5	24,0	2,86	45,5
	5,93	94,8	6,23	99,1

Dans l'essai avec la lactone normale, l'insoluble était constitué par du glycol F. 131–132°. Dans l'essai avec l'isolactone, la masse réactionnelle était restée presque entièrement soluble. Le taux de la semiréduction avait atteint $29+17,6 = 46,6\%$ (isoanhydride III et isohémiacétal II).

D. *Réduction de la pentadécanolide.* 9,6 g de pentadécanolide (F. 35–36°) ont été dissous dans 100 ml d'éther absolu et réduits à -17° en 65 min. avec une solution filtrée de 0,158 g LiAlH_4 (à 85%) dans 40 ml d'éther absolu. Il se forma rapidement un précipité épais qui ne disparut pas après adjonction de 20 ml de tétrahydro-furanne. Après avoir laissé revenir la température à $+20^\circ$, on a refroidi à nouveau et décomposé le complexe organo-métallique d'abord à l'eau, puis au ClH 10%. Après le traitement habituel, le précipité s'est révélé être le complexe du glycol. Par concentration des solutions (éther), on a d'abord séparé 3 fractions de glycol: 1,052 + 2,010 + 1,220 = 4,282 g, F. 87,5–88,5°. En ajoutant aux liqueurs-mères de l'éther de pétrole et en refroidissant à -28° , on a pu faire cristalliser une 4^e fraction (1,45 g; F. 34,5–36°) constituée par du pentadécanolide. Cette fraction et les liqueurs-mères ne donnaient aucune réaction avec de la dinitro-2,4-phénylhydrazine.

Le glycol a été recristallisé dans l'éther. F. 88–88,5°. En mélange avec un échantillon de glycol authentique¹⁾, le F. est resté inchangé.

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Calculé C 73,71 H 13,30% Trouvé C 73,64 H 13,34%

SUMMARY.

The halfreduction of lactones with LiAlH_4 to hydroxy aldehydes according to *G. E. Arth* cannot generally be applied.

In the case of a pair of stereoisomeric γ -lactones, the one was half-reduced, whereas the other gave only the glycol besides the nonreduced lactone. Here, the halfreduction seems to depend on steric conditions.

Pentadecanolid gave the glycol, according to the quantity of LiAlH_4 used, besides the nonreduced lactone, but no hydroxy aldehyde.

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

¹⁾ *P. Chuit*, *Helv.* **9**, 273 (1926).