

237. Cyclisation du diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque

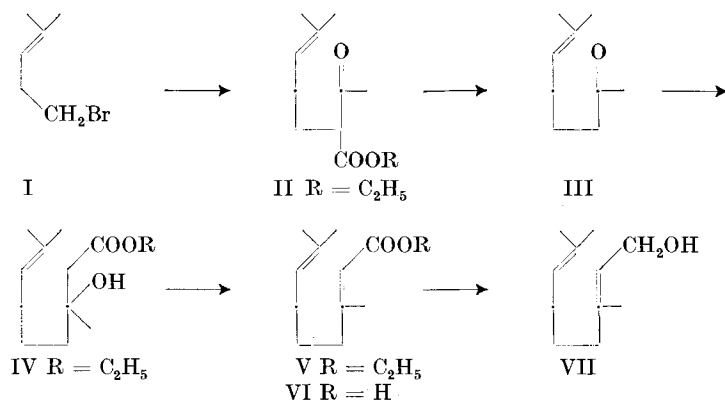
par Cl. Daesslé¹), H. Favre²) et H. Schinz.

(14 X 57)

Dans le présent travail, nous avons examiné la question de la possibilité de transformer, sous l'action d'acides, des substances terpénoïdes aliphatiques en des isomères contenant un cycle heptagonal. Comme substance modèle on a choisi le diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque (VI), construit par analogie avec l'acide géranique, avec cependant un groupe méthylène supplémentaire dans la partie saturée au milieu de la chaîne.

Préparation du diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque.

Le méthyl-4-bromo-1-pentène-3 (I) est condensé avec le sel sodé de l'ester acétylacétique pour donner l' α -isohexényl-acétylacétate d'éthyle (II). En chauffant ce β -cétoster avec une solution d'hydroxyde de baryum on obtient, par saponification et scission cétoène, la méthyl-7-octène-6-one-2 (isohexényl-méthyl-cétone) (III), caractérisée par sa dinitro-2,4-phénylhydrazone, F. 95°.



La condensation de III avec le bromacétate d'éthyle en présence de zinc selon *Reformatsky* fournit le diméthyl-3,8-hydroxy-3-nonène-7-oate d'éthyle (IV). Par chauffage avec de l'anhydride acétique, l'hydroxyester IV est converti en son dérivé acétylé qui, soumis à une thermolyse, conduit au diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oate d'éthyle (V).

¹) Voir Thèse, EPF, Zurich, à paraître. Adresse actuelle: Monsanto Canada Limited, Montréal, Canada.

²) Adresse: Prof. H. Favre, Université de Montréal, Département de Chimie, Montréal, Canada.

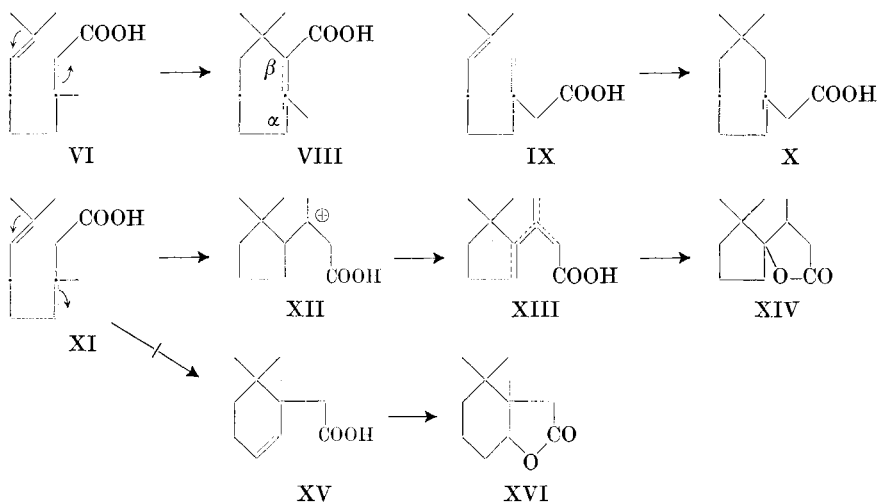
Selon son mode de préparation, l'ester V doit présenter un mélange des isomères *cis* et *trans*³). L'acide correspondant, le diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque (VI), obtenu par saponification de V, est un liquide assez fluide, qui distille à 116°/0,2 Torr. Son spectre UV. montre une absorption terminale à 220 m μ , de log ϵ = 3,85. L'acide est caractérisé indirectement par l'allophanate F. 168° de l'alcool correspondant, le diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-ol-1 (VII), obtenu par réduction de VI au moyen de LiAlH₄. L'apparence et l'odeur de VII rappellent le géraniol.

Cyclisation du diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque.

Avant de nous mettre à l'étude pratique, nous avons émis les considérations théoriques suivantes:

En admettant que l'acide VI se cyclise de façon analogue à l'acide gérannique⁴), on devrait en effet obtenir l'acide cyclohepténique VIII, avec un groupe COOH difficilement estérifiable. Cette réaction supprimerait la position *trans* des groupements COOH et CH₃ sur la double liaison entre les atomes de carbone 2 et 3 de la chaîne de VI.

L'acide VI *cis* serait probablement, comme l'acide gérannique *cis*⁴), dans un premier pas converti en un mélange de ses deux isomères avec la liaison éthylénique en β, γ au lieu d'en α, β . L'isomère de forme méthénique IX donnerait l'acide cyclique X, produit correspondant à l'acide allo-cyclogérannique. Le groupe COOH de X serait facilement estérifiable.



³) H. Kappeler, H. Grütter & H. Schinz, Helv. 36, 1862 (1953).

⁴) Le mécanisme du passage des acides géranniques *trans* et *cis* en acides α - et allo-cyclogérannique étant généralement connu, on renonce ici à la reproduction des «états intermédiaires» de la conversion de VI en VIII et de IX en X.

L'autre acide insaturé en β , γ , avec la liaison éthylénique dans la chaîne principale (XI), pourrait éventuellement conduire à un produit acide à cycle pentagonal, XIII. La liaison éthylénique, formée par stabilisation de l'ion intermédiaire XII, se placerait primitivement en position α , β ou β , γ ; par réaction secondaire, elle pourrait migrer dans le cycle, en position γ , δ par rapport au groupe COOH. Un acide de structure XIII avec une liaison éthylénique en β , γ ou γ , δ pourrait en milieu acide être isomérisé en une lactone XIV.

Cependant, rien de certain ne pouvait être prédit. On n'avait jamais encore, jusqu'alors, observé la formation d'un cycle heptagonal par simple action d'un agent acide. Quant aux cycles pentagonaux, engendrés dans ces conditions, un seul exemple était connu⁵). Pour cette raison, nous n'avons pas entièrement exclu l'éventuelle formation d'un composé cyclohexanique XV, bien qu'une telle réaction implique une violation de la règle de *Markovnikov*. Dans l'acide XV, qui pourrait se lactoniser en XVI, le groupe COOH serait facilement estérifiable.

L'expérience a donné le résultat suivant: Lors de la cyclisation effectuée dans les conditions standard, c'est-à-dire avec un mélange d'acide formique et 6 vol.-% d'acide sulfurique conc. à la température du laboratoire pendant 15 heures⁶), un tiers de la substance se résinifie. Des parties distillables, la moitié est constituée par un liquide neutre. L'autre moitié, soluble dans le carbonate, est également liquide, mais légèrement plus visqueuse que l'acide aliphatique de départ. On obtient à peu près le même résultat en exécutant la réaction à une température de 50 à 60° pendant 1 heure. En revanche, lorsque le mélange réactionnel est chauffé à 60–70° pendant 3 heures, les parties acides isolées et distillées se prennent partiellement en masse. La cristallisation est facilitée en séparant le distillat en deux fractions: l'acide solide se trouve alors dans celle qui distille plus bas.

Produits acides. Par cristallisation et sublimation, l'acide solide est obtenu analytiquement pur. Comme l'acide aliphatique de départ, il possède la formule brute $C_{11}H_{18}O_2$. Le F. peu précis, 80–105°, indique cependant que le produit renferme au moins deux isomères. Dans l'acide acétique glacial en présence de platine, une mol. d'hydrogène est absorbée, ce qui prouve la nature cyclique du produit. Chauffée avec de l'éthanol contenant 10 vol.-% d'acide sulfurique conc.⁷), la substance reste en majeure partie inaltérée, elle fonde alors à

⁵) *Ph. G. Stevens & A. S. Spalding*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1687 (1949), cyclisation du diméthyl-2,7-octadiène-2,6 en diméthyl-1,1-isopropényl-2-cyclopentane.

⁶) Conditions indiquées par *K. Bernhauer & R. Forster* pour la cyclisation de l'acide géranique, J. prakt. Chem. **147**, 199 (1936); voir aussi *R. Helg, F. Zobrist, A. Lauchenauer, K. Brack, A. Caliezi, D. Stauffacher, E. Zweifel & H. Schinz*, Helv. **39**, 1269 (1956).

⁷) Par cette méthode d'estérification partielle on sépare l'acide allo-cyclogéranique de l'acide cyclogéranique, *Ch. Vodoz & H. Schinz*, Helv. **33**, 1035 (1950).

105–107°. L'étude spectroscopique dans l'IR. dans le nujol révèle deux bandes $\delta(\text{CH})$ ($\text{>C}=\text{CH}-$) à 815 et 852 cm^{-1} et une bande d'origine inconnue à 743 cm^{-1} . La bande $\nu(\text{CO})-\text{COOH}$ se trouve à 1705 cm^{-1} . Ces résultats permettent de conclure que l'acide F. 105–107° est le triméthyl-1,1,3-carboxy-2-cycloheptène-3 (VIII), avec le groupe COOH rattaché directement au noyau et encombré par les trois groupes méthyliques voisins.

Le nouveau composé VIII est donc l'homologue cyclohepténique de l'acide α -cyclogéranique qui, lui, fond à 103–104° et accuse un spectre analogue à celui de VIII, avec les bandes caractéristiques légèrement décalées à 822, 875 et 720 cm^{-1} . Conformément à son mode de préparation et par analogie avec l'acide α -cyclogéranique, le composé VIII renferme vraisemblablement une petite proportion de l'isomère β^3).

Les parties acides liquides issues de la cyclisation sont des mélanges de produit aliphatique de départ et de produits cycliques, comme il ressort de la réfraction moléculaire des esters correspondants ainsi que des essais d'hydrogénation, dans lesquels env. 1,5 mol. d'hydrogène sont absorbées. Ces acides sont d'ailleurs presque entièrement estérifiables par l'alcool bouillant contenant 10 vol.-% d'acide sulfurique. Ils ne contiennent donc pas d'acide VIII, mais probablement X et éventuellement XV.

Comme on pouvait le supposer, la formation de l'acide avec un cycle à sept chaînons est moins aisée que celle de l'acide α -cyclogéranique. La réaction s'effectuant lentement, il reste assez de temps pour que le déplacement de la double liaison, réaction de concurrence, puisse se produire. C'est la raison pour laquelle la lactone domine dans le produit terminal.

Le fait que des composés à cycle heptagonal peuvent être engendrés par isomérisation de substances aliphatiques de structures appropriées nous semble remarquable. Il rend plausible l'hypothèse d'une formation par cyclisation biologique de composés sesquiterpéniques comme le gaiöl et les vétivones.

Produit neutre. Le produit neutre formé dans tous nos essais de cyclisation et dont la quantité est à peu près égale ou même supérieure à celle de la totalité des produits acides, et environ 7 fois plus grande que celle de l'acide cristallisé VIII, est un liquide, Eb. 135°/11 Torr. Comme l'acide, il possède la formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Vu son insolubilité dans le carbonate et même dans la lessive de soude diluée, il doit s'agir d'une lactone. Le composé montre les données physiques suivantes: $d_4^{20} = 1,0288$; $n_D^{20} = 1,4791$; RM_D , calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 50,25; trouvée 50,24. La lactone ne possède donc pas de liaison éthylénique: elle est bicyclique. Ce résultat est confirmé par le fait qu'en solution acétique et en présence de platine, le produit n'absorbe pas

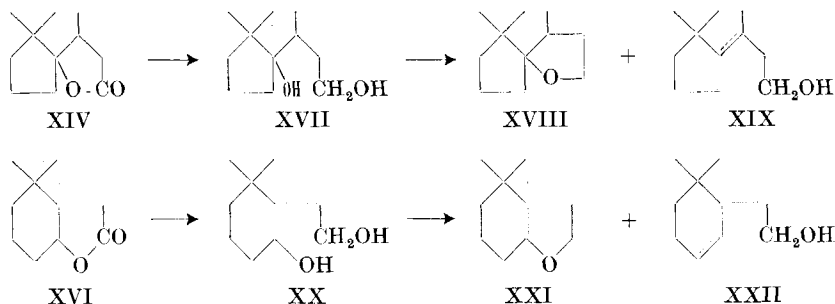
d'hydrogène. Au spectre IR. on observe deux larges bandes à 1775 et 1350 cm^{-1} caractéristiques pour les γ -lactones.

La préparation d'un dérivé cristallisable avec l'hydrate d'hydrazine échoue. Il n'est pas possible, non plus, de préparer l'hydroxyacide correspondant car, en acidifiant la solution du sel sodé obtenue par traitement avec de la lessive de soude méthanolique, l'hydroxyacide mis en liberté est instantanément relactonisé.

La réduction par LiAlH_4 conduit à un diol $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ lorsqu'on traite le complexe formé, par de l'eau et de l'acide chlorhydrique. Au diagramme IR., une bande $\nu(\text{OH})$ à 3380 et la disparition des bandes lactoniques à 1775 et 1350 cm^{-1} confirment l'ouverture de la lactone en diol. Ce dernier se cristallise au bout de quelques jours, F. 72–74°.

Une autre réduction par LiAlH_4 , dans laquelle le complexe est traité à l'eau et à l'acide sulfurique 2-n., donne un produit hétérogène qui est recueilli en deux fractions, reconnues comme étant: 1° un éther cyclique $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ à odeur très parfumée, Eb. 70–75°/11 Torr, donnant à l'examen spectroscopique IR. une série de bandes oxyde à 1070, 1115, 1125 cm^{-1} ; 2° un alcool insaturé, également $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$, Eb. 105–110°/11 Torr, dont le spectre IR. montre une bande $\nu(\text{OH})$ à 3330 cm^{-1} , des épaulements $\nu(\text{CC}) (>\text{C}=\text{CH}-)$ à 3030 et $\delta(\text{CH}) (>\text{C}=\text{CH}-)$ à 825 cm^{-1} . Etant formé à partir d'une lactone, l'alcool est primaire. Son allophanate fond à 154°. La formation aisée de cet alcool insaturé montre que le second groupe OH du diol est tertiaire.

Vu qu'on n'a jamais observé une lactonisation des acides α - et allo-cyclogéraniques lors de leur formation par cyclisation, on peut admettre que les acides VIII et X ne se lactonisent pas non plus dans ces conditions. Par conséquent, il faut supposer que notre lactone est engendrée par l'acide à cycle pentagonal XIII ou éventuellement par l'acide cyclohexénique XV. La lactone elle-même aurait donc la structure XIV ou XVI, le diol, XVII ou XX, l'éther cyclique, XVIII ou XXI, et l'alcool insaturé, XIX ou XXII.

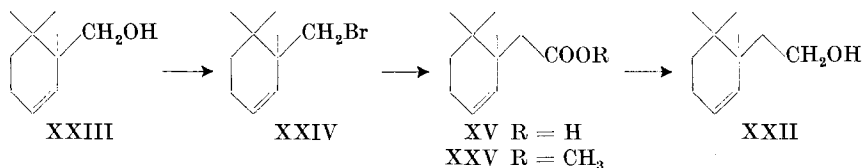


En examinant de plus près ces formules, on s'aperçoit de ce qu'on peut exclure les formules à cycle hexagonal, puisque dans le diol XX le deuxième groupe OH est secondaire. Selon toute vraisemblance,

un tel composé ne serait pas déshydraté dans les conditions de notre expérience. Pour avoir plus de certitude, l'alcool XXII, le triméthyl-1, 1,2-(β -hydroxyéthyl)-2-cyclohexène-3, a été préparé par synthèse (voir plus loin). Son allophanate fond à 196° et n'est donc pas identique à celui de l'alcool insaturé de F. 154° obtenu à partir de notre lactone.

Synthèse du triméthyl-1,1,2-(β -hydroxyéthyl)-2-cyclohexène-3 (XXII).

Le triméthyl-1,1,2-hydroxyméthyl-2-cyclohexène-3 (XXIII)⁸⁾ est traité par le tribromure de phosphore en présence de 15% de pyridine pour donner le bromure correspondant XXIV. Celui-ci est transformé en son dérivé magnésien, sur lequel on fait réagir du CO₂ sec. Le triméthyl-1,1,2-carboxyméthyl-2-cyclohexène-3 (XV), liquide visqueux, est ainsi obtenu avec un rendement de 10%. Son sel de benzylisothioürée F. 147°.



L'ester méthylique XXV, préparé au moyen de diazométhane, montre dans son spectre IR. les bandes caractéristiques suivantes: $\nu(\text{CO})\text{-COOH}$ à 1737 cm^{-1} , $\nu(\text{CC})$ ($-\text{CH}=\text{CH}-$ *cis* à 1655 et $\delta(\text{CH})$ ($-\text{CH}=\text{CH}-$)*cis* à 705 cm^{-1} . La réduction de XXV par LiAlH₄ fournit le triméthyl-1,1,2-(β -hydroxyéthyl)-2-cyclohexène-3 (XXII), dont l'allophanate F. 196°.

Nous remercions la Maison *Firmenich & Cie.*, Genève, d'avoir bien voulu encourager ce travail.

Partie expérimentale⁹⁾.

Préparation du diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque. α -Isohexényl-acétylacétate d'éthyle (II). 10 g de sodium sont dissous dans 160 ml d'alcool absolu et on y introduit 60 g d'acétylacétate d'éthyle. On laisse tomber goutte à goutte 90 g de méthyl-4-bromo-1-pentène-3 (I)¹⁰⁾ et on chauffe 48 h à reflux. Sans évaporer l'alcool, on ajoute de l'eau et l'on extrait l'huile précipitée, par de l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée, et l'éther, évaporé. La distillation donne 64 g (60%) d' α -isohexényl-acétylacétate d'éthyle (II), Eb. 126°/12 Torr. $d_4^{20} = 0,9845$; $n_D^{20} = 1,4521$; R_M^D calculée pour C₁₂H₂₀O₃ | 58,81; trouvée 58,22.

C₁₂H₂₀O₃ Calculé C 67,89 H 9,50% Trouvé C 67,93 H 9,53%

Méthyl-7-octène-6-one-2 (III). 64 g d'ester II sont dissous dans 245 ml d'alcool éthylique. On y ajoute une solution de 115 g de Ba(OH)₂, 8 aq. dans 850 ml d'eau et on chauffe le tout 24 h à reflux. En refroidissant, on traite le mélange par un excès d'HCl 1:1. On extrait la cétone à l'éther, on lave la solution étherée à l'eau et au carbonate de sodium. Après avoir éliminé le solvant, le résidu est distillé. On obtient 35 g (83%) de méthyl-7-octène-6-one-2 (III), Eb. 73–75°/11 Torr.

C₉H₁₆O Calculé C 77,09 H 11,50% Trouvé C 77,13 H 11,37%

⁸⁾ Préparé selon *Cl. Daesslé & H. Schinz*, Helv. **40**, 2270 (1957).

⁹⁾ Les F. ont été déterminés dans un bloc de cuivre et ne sont pas corrigés.

¹⁰⁾ Préparation selon *G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser*, Helv. **37**, 964 (1954).

La dinitro-2,4-phénylhydrazone, recristallisée dans l'éthanol, F. 95°.

$C_{15}H_{20}O_4N_4$ · Calculé C 56,24 H 6,29% Trouvé C 56,09 H 6,30%

Hydroxy-3-nonène-7-oate d'éthyle (IV). 35 g de cétone III et 44 g de bromacétate d'éthyle sont dissous dans 45 ml de benzène absolu. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à 17 g de copeaux de zinc activés par quelques cristaux d'iode.

On maintient le débit de telle sorte que le benzène reste en ébullition, et le tout est alors chauffé 1 h à reflux au bain-marie. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec de la glace, puis par l'HCl 2-n. On extrait à l'éther, lave à l'eau, évapore l'éther. La distillation du résidu donne 33 g (60%) de diméthyl-3,8-hydroxy-3-nonène-7-oate d'éthyle (IV), Eb. 136—138°/11 Torr.

$C_{13}H_{24}O_3$ Calculé C 68,38 H 10,59% Trouvé C 68,08 H 10,45%

Diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oate d'éthyle (V). 33 g d'hydroxyester IV sont chauffés 6 h à reflux avec 46 g d'anhydride acétique. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, puis extrait à l'éther qu'on lave abondamment au carbonate. Le produit brut est distillé. On recueille 33 g d'acétate qui passent à 145—147°/11 Torr.

33 g d'acétate sont distillés lentement sous pression atmosphérique. La première fraction, soit 9 g, passe de 110—220° et consiste presque entièrement en acide acétique; la deuxième, soit 23 g, correspond au diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oate d'éthyle (V) et passe à 240° sous 720 Torr. On reprend les deux fractions dans l'éther, les lave à neutralité et distille le produit neutre obtenu. 23 g (77% par rapport à V) passent à 123—125°/11 Torr. $d_4^{20} = 0,9125$; $n_D^{20} = 1,4714$; RM_D calculée pour $C_{13}H_{22}O_2$ $[\bar{\alpha}]_D^{20} = 62,95$; trouvée 64,46; $EM_D = +1,51$.

$C_{13}H_{22}O_2$ Calculé C 74,24 H 10,54% Trouvé C 73,94 H 10,72%

Diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque (VI). 23 g d'ester V sont chauffés 2 h à reflux avec 60 ml de KOH/ C_2H_5OH à 10%. Après évaporation de l'alcool, on ajoute 30 ml d'eau et on extrait les traces de parties neutres à l'éther. La solution alcaline est acidifiée par HCl 1:1, et l'acide organique libéré, extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée et débarrassée du solvant. Le résidu donne 19 g de diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque (VI) assez fluide; Eb. 116°/0,2 Torr. Le spectre UV. présente une absorption terminale à 220 m μ , de log $\epsilon = 3,85$ (solution alcoolique).

$C_{11}H_{18}O_2$ Calculé C 72,49 H 9,96% Trouvé C 72,28 H 10,09%

Diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-ol-1 (VII). 0,6 g d'ester V sont réduits par 200 mg de $LiAlH_4$ dans 5 ml d'éther, suivant la méthode habituelle. La distillation fournit 0,5 g de diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-ol-1 (VII).

L'allophanate, recristallisé dans le méthanol, F. 168°.

$C_{13}H_{22}O_3N_2$ Calculé C 61,39 H 8,72% Trouvé C 61,40 H 8,78%

Cyclisation du diméthyl-3,8-nonadiène-2,7-oïque (VI). 1^{er} essai. A 4 g d'acide VI on ajoute un mélange de 6 g d' $HCOOH$ à 100% et 0,65 g d' H_2SO_4 conc. Après un faible échauffement, le liquide passe au brun rouge. On maintient le mélange pendant la nuit à la température ambiante. Le contenu du ballon est alors versé sur de la glace et neutralisé par du carbonate en présence d'éther. La solution alcaline aqueuse est acidifiée par HCl 1:1, l'huile précipitée est extraite à l'éther, lavée, séchée et débarrassée du solvant. Le produit acide brut (2,4 g) donne à la distillation 1,3 g d'un produit passablement visqueux, Eb. 105—120°/0,3 Torr. Un résidu de 1 g reste dans le ballon. Le produit neutre (brut 1,5 g) donne à la distillation 1,2 g de lactone, Eb. 135°/11 Torr.

2^{me} essai. 3,6 g d'acide VI sont traités avec un mélange de 5,4 g d' $HCOOH$ à 100% et de 0,6 g d' H_2SO_4 conc. On chauffe le tout 1 h à 50—60°. Le traitement ultérieur se fait comme dans l'essai précédent. Les parties acides (brutes 2,0 g) fournissent 1,0 g de produit distillé, Eb. 105—115°/0,2 Torr. Les parties neutres donnent à la distillation 1,1 g de lactone.

3^{me} essai. 8 g d'acide VI sont traités par un mélange de 13 g d' $HCOOH$ et de 1,3 g d' H_2SO_4 . On chauffe le tout 3 h à 60—70° et laisse reposer pendant la nuit. Après avoir séparé les parties neutres et acides au carbonate de sodium, on obtient à la distillation 2,2 g de lactone et 2,3 g de parties acides recueillies en deux fractions. La première,

Eb. 105—110°/0,5 Torr (0,9 g) est en partie solide; la deuxième, Eb. 110—115°/0,5 Torr (1,4 g) est fluide. Il reste un résidu de 3 g.

4^{me} essai. 3,7 g d'acide VI traités dans les mêmes conditions que dans le 3^{me} essai, ont donné 0,7 g de lactone et 2,0 g d'acide non homogène, Eb. 105—115°/0,5 Torr. La fraction acide se cristallise partiellement après un repos de quelques jours.

a) *Parties acides issues de la cyclisation.* — *Acide cristallisé.* La première fraction en partie solide du 3^{me} essai de cyclisation et l'unique fraction acide également solide du 4^{me} essai de cyclisation sont réunies et dissoutes dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Au bout de quelques jours de repos à 0°, des cristaux se déposent. La filtration fournit 300 mg d'acide solide, qui sont ensuite purifiés par sublimation, F. 80—105°. Spectre IR. voir partie théorique.

$C_{11}H_{18}O_2$ Calculé C 72,49 H 9,96% Trouvé C 72,34 H 10,01%

En présence de 25 mg de PtO_2 , on secoue avec de l'hydrogène 23 mg d'acide solide, F. 80—105°, dans 2 ml de CH_3COOH . Après 3 h, 1 mol. d' H_2 (6 ml) est absorbée.

350 mg d'acide cristallisé, F. 85—105°, sont chauffés 3 h à reflux avec une solution de 2 ml de C_2H_5OH/H_2SO_4 à 10 vol.%. Après avoir évaporé l'alcool, on sépare en parties neutres et acides avec une solution de carbonate de soude. Les parties acides brutes donnent 300 mg d'acide qui se cristallise après élimination du solvant. Une sublimation fournit un produit homogène fondant à 105—107° (VIII).

$C_{11}H_{18}O_2$ Calculé C 72,49 H 9,96% Trouvé C 72,53 H 10,01%

Les parties neutres de l'estérification partielle (brutes 50 mg) sont saponifiées 2 h à chaud avec 1,5 ml de KOH/CH_3OH à 10%. Après le traitement habituel, on obtient 30 mg d'un acide brut qui se solidifie en grande partie au bout de quelque temps. Il n'a pas été possible d'en isoler une préparation pure.

Acide liquide. Les deux fractions acides (2,3 g) du 1^{er} et du 2^{me} essai de cyclisation sont réunies et estérifiées avec 5 ml d'une solution de CH_3OH/H_2SO_4 à 10 vol.%. Après avoir éliminé la majeure partie du méthanol et ajouté 3 ml d'eau, on extrait le tout à l'éther et lave au carbonate et à l'eau. La solution étherée neutre fournit 1,8 g d'ester méthylique, Eb. 80—82°/0,4 Torr. Fraction d'analyse: $d_4^{20} = 0,9560$; $n_D^{20} = 1,4735$; RM_D calculée pour $C_{12}H_{20}O_2$ $|_2$ 58,33; pour $C_{12}H_{20}O_2$ $|_1$ 56,60; trouvée 57,65.

$C_{12}H_{20}O_2$ Calculé C 73,43 H 10,27% Trouvé C 73,42 H 10,33%

Nous avons à faire à un mélange d'ester aliphatique et d'ester cyclique.

300 mg d'ester méthylique sont hydrogénés dans CH_3COOH en présence de 100 mg de PtO_2 . Env. 1,5 mol. d' H_2 sont absorbées.

b) *Parties neutres issues de la cyclisation.* Les parties neutres des deux premiers essais sont réunies et redistillées. Une fraction d'analyse, Eb. 135°/11 Torr, montre: $d_4^{20} = 1,0288$; $n_D^{20} = 1,4791$; RM_D calculée pour $C_{11}H_{18}O_2$ (lactone) 50,25; trouvée 50,24.

$C_{11}H_{18}O_2$ Calculé C 72,49 H 9,96% Trouvé C 72,26 H 9,94%

Le produit, insoluble dans la lessive de soude diluée, est saturé envers le tétranitrométhane et le brome. Dissous dans CH_3COOH et en présence de PtO_2 , il n'absorbe pas d' H_2 . Selon le spectre IR. (voir partie théorique), c'est une γ -lactone.

Saponification de la lactone. 1 g de la lactone $C_{11}H_{18}O_2$ est chauffé 2 h à reflux avec 3 ml de $NaOH/CH_3OH$ à 10%. On évapore le CH_3OH à température ambiante, ajoute de l'eau et extrait à l'éther: on n'obtient pratiquement pas de partie neutre. Ensuite, on acidifie la solution limpide avec de l' HCl 2-n. La couche huileuse formée est extraite à l'éther, et la solution étherée, traitée au carbonate de soude 2-n. Les parties neutres restées dans l'éther fournissent, après évaporation du solvant, 0,8 g de lactone de départ, Eb. 135°/11 Torr, et un peu de résidu. On n'obtient pratiquement pas de parties acides.

Réduction de la lactone en diol. 360 mg de $LiAlH_4$ sont dissous dans 10 ml d'éther anhydre. A cette solution on ajoute goutte à goutte une solution de 0,9 g de lactone dans 3 ml d'éther. On chauffe ensuite 1 h à reflux, puis traite avec un peu d'eau glacée et pour finir à l' HCl 2-n. Le produit de réduction est extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau et au carbonate de sodium, et l'éther, évaporé. La distillation du résidu

fournit 0,85 g de produit visqueux, Eb. 107°/0,3 Torr. Cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, le diol F. 73—75°. Spectre IR. voir partie théorique.

$C_{11}H_{22}O_2$ Calculé C 70,92 H 11,90% Trouvé C 70,78 H 11,94

Transformation de la lactone en un mélange d'éther cyclique et d'alcool insaturé. 1,2 g de lactone $C_{11}H_{18}O_2$ sont réduits par $LiAlH_4$ comme dans l'essai précédent. Après l'adjonction d'eau, le précipité formé est dissous par de l' H_2SO_4 2-n. Le produit obtenu par traitement habituel est distillé et donne les fractions liquides suivantes: 1°) 70—75°/11 Torr, 0,60 g; 2°) 95—105°/11 Torr, 0,20 g; 3°) 105—107°/11 Torr, 0,30 g.

La première fraction, beaucoup plus fluide que les autres, est redistillée et passe en majeure partie de 70 à 75°/11 Torr.

$C_{11}H_{20}O$ Calculé C 78,51 H 11,98% Trouvé C 78,12 H 11,87%

Selon le spectre IR. (voir partie théorique), c'est un éther cyclique.

La deuxième et la troisième fraction sont réunies et passent après l'élimination d'une petite fraction de tête à 105—107°/11 Torr.

$C_{11}H_{20}O$ Calculé C 78,51 H 11,98% Trouvé C 78,28 H 11,92%

Selon le spectre IR. (voir partie théorique), c'est un alcool insaturé. L'allophanate, recristallisé dans un mélange méthanol-eau, F. 153—154°.

$C_{13}H_{22}O_3N_2$ Calculé C 61,39 H 8,72% Trouvé C 61,45 H 8,69%

Des eaux-mères on retire un produit qui n'est plus analytiquement pur, F. 133—134°.

Triméthyl-1,1,2-(β-hydroxyéthyl)-2-cyclohexène-3 (XXII). *Triméthyl-1,1,2-bromo-méthyl-2-cyclohexène-3 (XXIV).* La solution de 10 g de triméthyl-1,1,2-hydroxyméthyl-2-cyclohexène-3 (XXIII)⁸) dans un mélange de 15 ml d'éther anhydre et de 1,5 g de pyridine absolue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 10 g de PBr_3 dans 15 ml d'éther anhydre. La température du mélange réactionnel est maintenue entre 0 et 5°. On chauffe ensuite 1 h à reflux et on sépare le précipité, qui est lavé 2 fois à l'éther. Les solutions étherées réunies, sans être lavées à l'eau, sont débarrassées du solvant. Le résidu est distillé et l'on obtient 10 g de triméthyl-1,1,2-bromométhyl-2-cyclohexène-3 (XXIV) Eb. 94—97°/11 Torr.

$C_{10}H_{17}Br$ Calculé C 55,31 H 7,89% Trouvé C 55,43 H 7,96%

Triméthyl-1,1,2-carboxyméthyl-2-cyclohexène-3 (XV). 8 g de bromure XXIV dissous dans 15 ml d'éther anhydre sont ajoutés lentement à 1,2 g de magnésium activé par de l'iode et recouvert de 15 ml d'éther anhydre. Pour former le bromomagnésien, il est nécessaire de chauffer le tout 1 h à reflux. On refroidit alors le mélange réactionnel à 0° et on introduit pendant 2 h et demie du CO_2 sec. Après avoir laissé reposer 1 h, le magnésien est traité par de l'eau glacée, ensuite par de l' HCl 2-n., et le produit formé est extrait à l'éther. La partie acide est séparée avec une solution de carbonate, qui est alors acidifiée et extraite à l'éther. Cette dernière solution étherée fournit 1,1 g d'acide XV, Eb. 105—108°/0,15 Torr. C'est un liquide incolore, très visqueux.

Le sel de benzyl-isothiourée, recristallisé dans le méthanol, fond à 147°.

$C_{19}H_{28}O_2N_2S$ Calculé C 65,49 H 8,10% Trouvé C 65,44 H 8,19%

Estérification de l'acide XV. 1 g d'acide XV est estérifié à 0° avec une solution étherée de diazométhane. Après 2 h de repos à la température ambiante, on détruit l'excès de réactif par quelques gouttes de CH_3COOH . La solution étherée est lavée au carbonate, séchée et débarrassée du solvant. Le résidu donne 0,9 d'ester méthylique XXV, Eb. 72—75°/0,2 Torr. Spectre IR. voir partie théorique.

$C_{12}H_{20}O_2$ Calculé C 73,43 H 10,27% Trouvé C 73,31 H 10,19%

Réduction de l'ester XXV. 0,5 g d'ester sont réduits par 0,20 g de $LiAlH_4$ dans 5 ml d'éther anhydre, suivant la méthode habituelle. La distillation fournit 0,4 g de triméthyl-1,1,2-(β-hydroxyéthyl)-2-cyclohexène-3 (XXII).

L'allophanate, recristallisé dans le méthanol, F. 196°.

$C_{13}H_{22}O_3N_2$ Calculé C 61,39 H 8,72% Trouvé C 61,47 H 8,66%

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de microanalyse (direction M. W. Manser). Les spectres IR. ont été déterminés en partie dans les laboratoires de l'E.P.F., Zurich (direction M. le Prof. H. H. Günthard), au moyen d'un spectrophotomètre à double faisceau de *Perkin-Elmer*, modèle A 21, et en partie par M. le Prof. C. Sandorfy, à l'Université de Montréal, avec un appareil *Perkin-Elmer*, modèle 112 à simple faisceau et double parcours (optique NaCl). Nous remercions M. le Prof. Sandorfy de ses interprétations.

SUMMARY.

3,8-Dimethyl-2,7-nonadienoic acid has been prepared. Its structure corresponds to that of geranic acid with the only difference that it contains an additional CH_2 -group in the middle of the chain. By the action of a mixture of formic and sulfuric acids a cyclic isomer, analogous to α -cyclogeranic acid but containing a seven-membered ring, is obtained in low yield. The main reaction product is a saturated bicyclic lactone, to which the structure of a spirane with two five-membered rings is assigned.

Laboratoire de chimie organique de l'École
Polytechnique Fédérale, Zurich.
Département de Chimie de l'Université de Montréal,
Montréal, Canada.

238. Reduktionen mit LiAlH_4 in der Isatin-Reihe.

2. Mitteilung.

Einwirkung von LiAlH_4 auf Indol- und Isatin-Derivate

von E. Giovannini und Th. Lorenz.

(14. X. 57.)

I. In der ersten Mitteilung¹⁾ haben wir die Einwirkung von LiAlH_4 auf Isatin beschrieben, die unter bestimmten Bedingungen zu 3-Hydroxy-indolin führte. Dieser Körper kann auch, wie daselbst beschrieben, durch katalytische Reduktion von Indoxyl erhalten werden, allerdings mit geringerer Ausbeute.

Die Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* verlief, wie für einen leicht enolisierbaren Körper zu erwarten war²⁾, negativ. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in der umgekehrten Arbeitsweise³⁾ ergab nur 5% 3-Hydroxy-indolin neben 10% Indigo und 25% Indol,

¹⁾ Helv. **40**, 1553 (1957).

²⁾ Th. Bersin, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie* **1**, 141, 143 (Verlag Chemie, Berlin 1943).

³⁾ Helv. **40**, 1553 (1957), Fussnote 6.