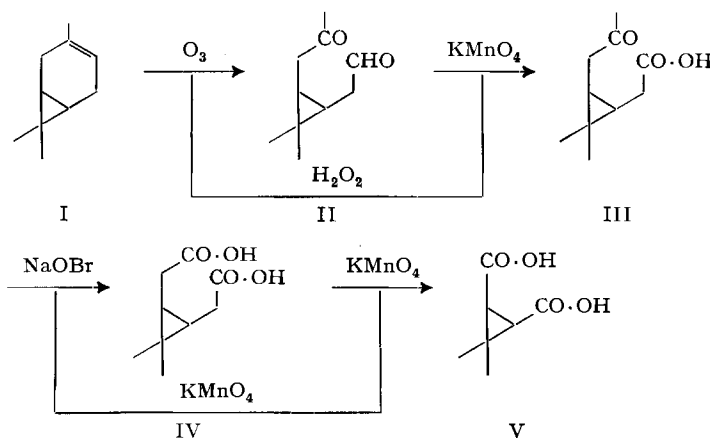


72. Études sur les matières végétales volatiles CLXXV¹⁾
Sur les produits obtenus à partir de l'ozonolyse du (+)- Δ_3 -carène
 par Yves-René Naves et Anghel-Vladimir Grampoloff

(15 II 61)

Nous avons, en fonction d'autres travaux, dû refaire et compléter l'étude du cétoaldéhyde II résultant de l'ozonolyse du (+)- Δ_3 -carène, et celle de plusieurs de ses dérivés, faites par SEMMLER & v. SCHILLER²⁾. Ces auteurs ont réalisé les transformations suivantes:



le terme étant l'acide *cis*-caronique, accompagné d'un peu d'acide *trans*.

En 1896, v. BAEYER & IPATIEFF³⁾, oxydant la carone au moyen du permanganate de potassium, ont obtenu 11% d'acide *cis*-caronique et 3,2% d'acide *trans*-caronique. Plus près de nous, GIBSON & SIMONSEN⁴⁾, ayant traité le (+)- Δ_3 -carène par le réactif chromique de BECKMANN, ont constaté «that *cis*-caronic acid is formed only in minimal quantity, whilst *l-trans*-caronic acid is obtained in a large yield». Ils ont obtenu, à côté des acides caroniques, de l'homoterpényl-méthylcétone qui, avec $[\alpha]_{5461} = +55,7^\circ$, approchait le pouvoir rotatoire de l'énantiomère pur. Par contre, l'acide *trans*-caronique, avec $[\alpha]_{5461} = -12,3^\circ$, était fortement «racémisé». En effet, FREDGA & SIKSTRÖM⁵⁾, dédoublant l'acide (\pm)-*trans*-caronique, ont obtenu les acides ayant $[\alpha]_{5461} = -37,5^\circ$ et $+37,7^\circ$.

Pour GIBSON & SIMONSEN⁴⁾, le premier terme de l'oxydation du Δ_3 -carène doit être le céto-acide III, dont la forme *cis* aurait été, à leur avis, décrite par SEMMLER & v. SCHILLER, et ils ont supposé ou que le carène et le céto-acide posséderaient la structure *trans* ou bien que la forme *cis* du céto-acide, peu stable, serait passée à la

¹⁾ CLXXIV communication: Bull. Soc. chim. France, mémoire à l'impression.

²⁾ F. W. SEMMLER & H. v. SCHILLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 1591 (1927).

³⁾ A. v. BAEYER & W. IPATIEFF, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 2797 (1896); voy. ég. I. KONDAKOW & TH. GORBANOW, J. prakt. Chem., N. F. 56, 257 (1897).

⁴⁾ C. S. GIBSON & J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. 1929, 308.

⁵⁾ A. FREDGA & A. SIKSTRÖM, Arkiv Kemi 8, 433 (1955).

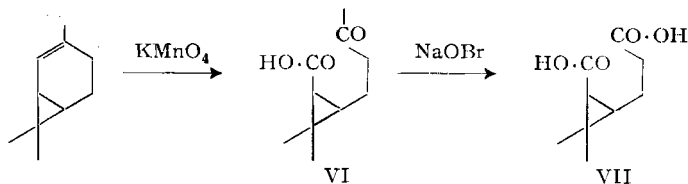
forme *trans* durant l'oxydation. Ils ont incliné à admettre que l'hydrocarbure était *cis*, l'acide *trans*-caronique résultant du fait que le céto-acide III était plus stable sous la forme *trans* dans les conditions de l'opération.

Or, en répétant les travaux de SEMMLER & v. SCHILLER, nous avons réalisé chaque fois un céto-aldéhyde II lévogyre, donnant une disemicarbazone F. 205–205,5°, tandis que le produit décrit par les auteurs allemands était dextrogyre et donnait une disemicarbazone F. 198–199°. De II, nous avons obtenu un céto-acide III également lévogyre, dont la semicarbazone F. 147–147,5°, tandis que la semicarbazone du produit décrit par SEMMLER & v. SCHILLER F. 182–183°. Une différence existe aussi entre les caractères des esters méthyliques et de leurs semicarbazones. Nous avons, d'une part, dégradé au moyen d'hypobromite le céto-acide III en diacide IV, de pouvoir rotatoire nul – *il s'agit très vraisemblablement de l'acide méso (cis)* – et, à l'aide du permanganate de potassium, l'un et l'autre acide (III et IV) en *acide méso (cis)-caronique*, sans parvenir à isoler d'acide *trans*-caronique.

Quoique notre diacide IV ait un point de fusion très voisin de celui du produit élaboré par SEMMLER & v. SCHILLER, les deux produits se distinguent par les caractères de leurs esters méthyliques.

Ainsi donc, si les deux séries de produits de dégradation réalisées à partir du (+)- Δ_3 -carène ont un terme commun: l'acide *cis*-caronique, *tous les autres éléments sont indiscutablement différents*. On ne saurait trop regretter que SEMMLER & v. SCHILLER n'aient pas rapporté de mesures du pouvoir rotatoire du céto-acide III et du diacide IV et de leurs esters méthyliques. Une comparaison entre les valeurs de masse volumique et de réfractivité des produits préparés par les auteurs allemands et celles relatives aux produits préparés par nous apparaît illusoire, car les réfractions moléculaires des premiers se situent de façon anarchique à l'égard des valeurs calculées d'après W. A. ROTH & F. EISENLOHR avec, pour incrément du cycle propanique, celui déterminé par l'un de nous dans l'étude du carane⁶⁾.

J. L. SIMONSEN a obtenu⁷⁾, par l'oxydation du (+)- Δ_4 -carène au moyen du permanganate de potassium, l'acide (+)-diméthyl-1,1-(γ -cétobutyl)-2-cyclopropane-carboxylique-3 (VI) dont la semicarbazone F. 182–183°. On constate que ce dérivé fond à la même température que celui du céto-acide obtenu par SEMMLER & v. SCHILLER à partir du Δ_3 -carène. Toutefois, l'acide VI, oxydé par l'hypobromite de sodium, a donné le diacide VII: acide (+)-diméthyl-1,1-cyclopropane-propionique-2-carboxylique-3, F. 103–105°, identifié à l'acide obtenu par OWEN & SIMONSEN⁸⁾ par le dédoublement de l'acide racémique réalisé par synthèse⁹⁾. Ce diacide diffère par son point de fusion: 104–105°, du diacide préparé par SEMMLER & v. SCHILLER à partir



⁶⁾ Y. R. NAVES, Bull. Soc. chim. France 1959, 554.

⁷⁾ J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. 1271, 2295 (1921).

⁸⁾ J. OWEN & J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. 1933, 1223.

⁹⁾ J. OWEN & J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. 1932, 1424.

du Δ_3 -carène, lequel F. 112–113°, de sorte que la concordance des F. des semicarbazones que nous venons de relever apparaît purement fortuite.

On constate que, tandis que les acides VI et VII obtenus à partir du Δ_4 -carène sont *cis*, l'oxydation de ce terpène au moyen du mélange chromique de BECKMANN a donné à GIBSON & SIMONSEN¹⁰) l'acide *trans*-caronique ayant, fait curieux, $[\alpha]_{5481} = -11^{\circ},85$, et qui est donc racémisé au même degré que l'acide obtenu par la même voie à partir du (+)- Δ_3 -carène.

Il est peu probable que le traitement par l'hypobromite du céto-acide III réalisé par nous ait entraîné une stéréomutation, non plus que l'oxydation du céto-aldéhyde II en céto-acide; nous pouvons donc admettre que tous nos produits possèdent la structure *cis*.

Un parallèle entre la structure spatiale des produits de dégradation du Δ_3 -carène et celle des produits de dégradation de l' α -pinène: acides *trans*-pinonique, *trans*-pinique, *trans*-norpinique, apparaît illusoire car, tandis que le groupe cétone est dans l'acide pinonique en α d'un CH intracyclique, ce qui mène à concevoir que l'équilibration céto-énolique puisse s'accompagner de la stéréomutation, ce groupe se trouve dans le céto-aldéhyde II comme dans le céto-acide III, dérivés du carène, en β du CH intracyclique.

Propriétés physiques des composés II, III et IV et de leurs dérivés

Composés	Références	d_4^{20}	n_D^{20}	RM _D	EM _D	α_D	Semicarbazones F.
céto-aldéhyde II .	S.-v. S.2)	1,013	1,4652	45,94	-1,18	+ 3° 40'	198–199°
	ce travail	0,9798	1,4602	47,05	-0,07	- 4,10°	205–205,5°
céto-acide III	S.-v. S.2)	1,045	1,4691	49,13	+ 0,49	non mesuré	182–183°
	ce travail	1,0545	1,4685	48,60	-0,04	- 12,60°	147–147,5°
	ce travail	1,0540	1,4688	48,67	+ 0,03	- 12,72°	147–147,5°
ester méthylique . du céto-acide III	S.-v. S.2)	1,019	1,5021!	52,80	-0,58	non mesuré	108–110°
	ce travail	1,0054	1,4518	53,23	-0,15	- 15,5°	117,5–118,5°
ester méthylique . du diacide IV . .	S.-v. S.2)	1,076	1,4571	54,22	-0,80	non mesuré	
	ce travail	1,0433	1,4479	54,90	-0,12	inactif	

On admettra donc que les atomes C-2 et C-5 sont, dans le Δ_3 -carène, liés en *cis* sur le cycle propanique. Ce terpène possède vraisemblablement, tout comme l'acide chaminique (isochaminique)¹¹⁾, une conformation très proche de l'une de celles attribuées par BECKETT & MULLEY¹²⁾ aux cyclohexadiènes-1,4, tandis que les conformations du Δ_3 -carène et de l'acide chaminique¹¹⁾ doivent être rapprochées de celles des cyclohexadiènes-1,3 considérées par les mêmes auteurs.

Partie expérimentale

Les chromatographies de vapeurs ont été faites par M. ALDO ODERMATT, les spectrométries par Mlle YVETTE SCHMIDELY et les microanalyses par Mlle DOROTHÉE HOHL. Il a été fait usage dans l'UV. d'un spectromètre Unicam SP 500 et dans l'IR. de spectromètres PERKIN-ELMER 12c, 21 et Infracord. Les F. sont corrigés; Δn représente $(n_p - n_c) 10^4$.

¹⁰⁾ S. GIBSON & J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. 1929, 909.

¹¹⁾ H. ERDTMAN, W. E. HARVEY & J. G. TOPLISS, Acta chem. scand. 70, 1381 (1956).

¹²⁾ A. H. BECKETT & B. A. MULLEY, Chemistry & Ind. 1955, 146.

(+)- Δ_3 -carène (I). - Le produit utilisé a été obtenu par distillation à partir de l'huile essentielle de *Pinus longifolia* Roxb. indienne⁵). Ses caractères étaient les suivants: Eb.₇₃₂ 164-165°; $d_4^{20} = 0,8630$; $n_D^{20} = 1,4728$; $\Delta n = 104,8$; $[\alpha]_D = +17,10^\circ$.

Céto-aldéhyde $C_{10}H_{16}O_2$ (II). - 136 g de (+)- Δ_3 -carène ont été traités entre 5 et 10° dans 380 ml d'acide acétique cristallisable plus 20 ml d'acétate d'éthyle par un courant d'oxygène ozoné à 4,1%, au débit de 13,1 g O₃/h, jusqu'à ce qu'une prise d'essai n'absorbe plus de brome. L'absorption a été de 110% de la théorie.

L'ozonide a été réduit après addition de 900 ml d'éther et de 200 ml d'eau par 100 g de poudre de zinc, sous agitation, sans dépasser 30°. Les produits neutres, pesant 83 g, ont été fractionnés par distillation. Il a été obtenu 65 g de céto-aldéhyde II: Eb.₂ 92-94°; $d_4^{20} = 0,9798$; $n_D^{20} = 1,45752$; $n_D^{20} = 1,46018$; $n_F^{20} = 1,46672$; $\Delta n = 92,0$; $\Delta n/d = 93,8$; $\alpha_D = -4,10^\circ$; $RM_D = 47,05$ (calculée: 47,12); % par oximation = 98,8.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,23) Calc. C 71,39 H 9,59% Tr. C 71,59 H 9,75%

La chromatographie de vapeurs, effectuée dans l'hydrogène à 200°, sur silicone DC 550 sur celite, n'a indiqué qu'un constituant.

Spectre IR.: 2882 (FF); 2688 (m); 1706 (FF); 1449-1404-1359-1348 (b. crén., FF); 1316-1295 (b. crén., m); 1229 (m); 1152 (F); 1139 (m); 1111 (m); 1044-1029 (b. crén., m); 970-956 (b. crén., m); 921 (m); 865 (f).

Disemicarbazone de II. 1 g de céto-aldéhyde traité par l'acétate de semicarbazide a donné, après recristallisations dans le méthanol, 1,1 g de disemicarbazone F. 205-205,5°; $[\alpha]_D^{20} = -5,0^\circ$ (acide acétique; $c = 0,02$).

$C_{12}H_{22}O_2N_6$ (282,32) Calc. C 51,04 H 7,85 N 29,77% Tr. C 51,16 H 7,91 N 29,79%

Spectre IR.: 3378 (mF); 3125 (F); 2890 (FF); 1684 (FF); 1567 (F); 1453 (F); 1372 (m); 1330 (mf); 1285 (f); 1232 (f); 1131-1106 (b. crén., m); 1092 (f); 1078 (mf); 1026 (f); 996 (f); 954 (f); 886 (f); 765 (mF); 744 (f).

Céto-acide $C_{10}H_{16}O_3$ (III). - a) *A partir du céto-aldéhyde II.* 26 g de céto-aldéhyde dans 200 ml d'acétone plus 50 ml d'eau ont été additionnés entre 5 et 10°, peu à peu, sous agitation, de 22 g de permanganate de potassium pulvérisé. Il a été obtenu 18,8 g d'acides Eb._{2,0} 144-148°, qui ont été redistillés: Eb.₂ 145-146°; $d_4^{20} = 1,0545$; $n_D^{20} = 1,4685$; $\alpha_D = -12,80^\circ$; I. A. = 301 (calc. 304).

$C_{10}H_{16}O_3$ (184,23) Calc. C 65,19 H 8,75% Tr. C 65,25 H 8,63%

b) *Par ozonolyse de I.* 204 g (1,5 mol) de (+)- Δ_3 -carène dans 1200 ml d'acide acétique à 5% d'eau ont été traités par l'oxygène ozoné à 4,0% entre 8 et 10°, au débit de 16,6 g O₃/h, jusqu'à ce qu'une prise d'essai n'absorbe plus le brome. L'opération a duré 4 h 50 min (théor. 4 h 20 min).

La solution ozonée a été additionnée de 1200 ml d'eau et de 38 ml d'eau oxygénée à 30% en poids et le tout porté 2 h à reflux. Il a été finalement obtenu 196,4 g de céto-acide brut qui ont été fractionnés par distillation, donnant finalement 70 g d'acide pur: Eb.₂ 145-146°; $d_4^{20} = 1,0540$; $n_D^{20} = 1,46615$; $n_D^{20} = 1,46880$; $n_F^{20} = 1,47522$; $\Delta n = 90,7$; $\Delta n/d = 86,0$; $RM_D = 48,56$ (calculée: 48,53); $\alpha_D = -12,72^\circ$; I. A. = 302 (calc. 304).

Spectre IR.: 2950-2929-2872 (b. crén., FF); 2735 (f); 1718-1701 (b. crén., FF); 1412-1374-1355 (b. crén., FF); 1299 (F); 1229 (F); 1168 (FF); 1106 (m); 1075 (f); 1033-1016 (b. crén., m); 960-940 (b. crén., F); 893 (m); 877-841 (bande diffuse, m); 695 (f).

Semicarbazone de III. 1 g de céto-acide traité par l'acétate de semicarbazide a donné 1,1 g de semicarbazone brute F 145-146°, F 147-147,5° après recristallisations dans le méthanol; $[\alpha]_D^{20} = -6,5^\circ$ (alcool; $c = 0,02$); $-6,0^\circ$ (acide acétique; $c = 0,02$).

$C_{11}H_{19}O_3N_3$ (241,39) Calc. C 54,75 H 7,94 N 17,42% Tr. C 54,86 H 8,04 N 17,37%

Spectre IR.: 3413 (m); 3205-3125 (b. crén., F); 2890-2825 (b. crén., FF); 2618-2538 (b. crén., m); 1712 (F); 1650 (F); 1577 (F); 1488 (mF); 1462-1449 (b. crén., F); 1374 (m); 1302-1292 (b. crén., F); 1240 (f); 1202 (f); 1179 (m); 1144 (f); 1114-1101 (b. crén., m); 1022 (mf); 952 (m); 931 (mf); 901 (f); 879 (mf); 840-833 (b. crén., f); 808 (mf); 763 (m); 728-725 (b. diffuse, m).

Ester méthylique du céto-acide III. 5 g de céto-acide dans 30 ml d'éther ont été traités entre 0 et 5° par la solution étherée de diazométhane préparée à partir de 10 g de nitrosométhylurée. L'ester méthylique obtenu (5,5 g) a été distillé: Eb.₂ 98–99°; $n_D^{20} = 1,45185$; $n_F^{20} = 1,45797$; $\Delta n = 86,5$; $\Delta n/d = 86,0$; $RM_D = 53,12$ (calc.: 53,27); $\alpha_D = -15,5^\circ$.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,25) Calc. C 66,64 H 9,15 OCH_3 15,65% Tr. C 66,69 H 9,33 OCH_3 15,51%

La chromatographie de vapeurs, effectuée dans l'hydrogène à 180°, sur silicone DC 550 sur celite, n'a indiqué qu'un constituant.

Spectre IR.: 2907 (FF); 1736–1712 (b. crén., FF); 1433 (FF); 1374–1355 (b. crén., FF); 1330–1302 (b. crén., F); 1263–1232 (b. crén., F); 1193–1165 (b. crén., FF); 1109 (m); 1078 (m); 1024 (FF) avec 1002 et 962 (sh); 931 (f); 893 (m); 841 (mF); 791–769 (b. diffuse, f); 714–705 (b. crén., f); 677 (f).

Semicarbazone de l'ester méthylique de III. 1,2 g d'ester méthylique, traités par l'acétate de semicarbazide, ont donné 1,3 g de produit brut essoré F. 107–110° qui, recristallisé dans le mélange de 1 vol. benzène et 3 vol. éther de pétrole Eb. 60–80°, F. 117,5–118,5°.

$C_{12}H_{21}O_3N_3$ (255,31) Calc. C 56,45 H 8,29 N 16,46% Tr. C 56,68 H 8,36 N 16,53%

Spectre infra-rouge: 3425 (mF); 3144 (F); 2890 (FF) avec 2825 (sh); 1712 (F); 1689 (F); 1656 (m); 1577 (F); 1453–1437 (b. crén., FF); 1355 (mF); 1344 (m); 1320–1305 (b. crén., mf); 1266 (f); 1232 (m); 1193 (mF); 1168 (F); 1114–1103 (b. crén., mF); 1078 (f); 1022 (m); 1004–992 (b. crén., m); 938 (f); 898 (ff); 882 (f); 843 (mf); 801 (mf); 767 (mF); 723–712 (b. crén., m); 678 (mf).

Diacide $C_9H_{14}O_4$ (IV). – 24 g de céto-acide dans 70 ml d'eau plus 7 g HONa ont été ajoutés au-dessous de 10°, en agitant, au réactif préparé par l'addition, à 0°, de 94 g de brome à 1200 ml d'eau plus 74 g HONa. Après une heure d'agitation subséquente entre 0 et 10°, une autre heure entre 10 et 20°, l'excès de réactif a été détruit par addition de $NaHSO_3$. La solution filtrée a été acidifiée au virage du rouge congo par l'acide sulfurique, saturée de sulfate d'ammonium et extraite avec de l'éther. L'acide brut F. 87–102,5°; α_D nul ($CHCl_3$; $c = 0,02$); recristallisé dans l'eau bouillante F. 112–113°; α_D nul.

$C_9H_{14}O_4$ (186,20) Calc. C 58,05 H 7,58% Tr. C 58,06 H 7,73%

Spectre IR.: 2955–2924–2855 (b. crén., FF); 2658–2616–2591–2552 (b. crén., mf); 1704 (FF); 1453–1412–1396 (b. crén., F); 1377 (m); 1337–1320–1289–1269 (b. crén., F); 1225 (F); 1181 (F); 1155 (f); 1108 (f); 1068 (f); 1008–998 (b. crén., mf); 950 (F) avec 929 (sh); 910 (m); 891 (f); 846–839 (b. crén., mf); 747 (mf).

Diester méthylique de IV. – 2,9 g de diacide dans 50 ml d'éther ont été mélangés entre 0 et 5° avec la solution étherée de diazométhane préparée à partir de 10 g de nitrosométhylurée. Le mélange a été abandonné 24 h. L'ester brut a été distillé: Eb.₂ 91–93°; $n_D^{20} = 1,0433$; $n_C^{20} = 1,44456$; $n_D^{20} = 1,44790$; $n_F^{20} = 1,45570$; $\Delta n = 80,4$; $\Delta n/d = 77,0$.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214,25) Calc. C 61,66 H 8,47% Tr. C 61,79 H 8,55%

La chromatographie de vapeurs, effectuée à 180° dans l'hydrogène, sur Apiezon L montée sur celite, n'a donné qu'un pic.

Spectre IR.: 2873 (FF); 1730 (FF); 1433 (FF); 1366 (F); 1330–1305 (b. crén., F); 1263 (F) avec 1247 (sh); 1193–1165 (b. crén., FF); 1101 (m); 1073 (m); 1026 (FF); 998 (m); 962 (f); 942 (f); 916 (f); 883 (m); 843 (mf); 812 (m); 744 (mf); 678 (mf).

Acide cis-caronique (V) à partir du céto-acide III. – 20 g de céto-acide émulsionnés dans 200 ml d'eau ont été introduits en agitant, à 20–22°, dans la solution de 42 g de permanganate de potassium et de 42 g d'acide sulfurique dans 1200 ml d'eau. On a encore agité 2 h, ensuite essoré et lavé les oxydes de manganèse à l'eau, saturé le filtrat de sulfate d'ammonium. L'extraction à l'éther a donné 12,9 g d'un liquide brun sirupeux dont les acides (11,1 g) ont été séparés par traitement au carbonate de sodium. Les acides ont été chromatographiés dans le benzène sur une colonne de cellulose. L'acide caronique brut F. 169–176°; recristallisé dans le nitrométhane F. 178–179°; son pouvoir rotatoire est nul. Le spectre IR. est identique à celui d'une préparation authentique d'acide cis-caronique.

SUMMARY

All the products obtained by ozonolysis of (+)- Δ_3 -carene and further degradation are different from those described in 1927 by SEMMLER and VON SCHILLER. The substances obtained by the present authors have *cis*-structures.

Laboratoires de Recherches de L. GIVAUDAN & CIE, S.A.,
Vernier-Genève

73. Basische Ester und Amide 3-substituierter Cinchoninsäuren

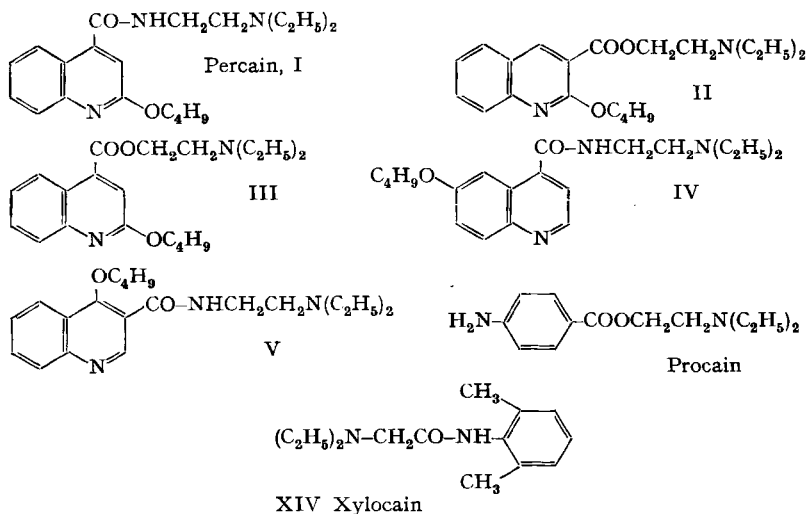
5. Mitteilung über Lokalanästhetika¹⁾

von Marc Häring und Günther Stille

(16. II. 1961)

Aus vorangegangenen Untersuchungen^{1) 2)} hatte sich ergeben, dass Lokalanästhetika der Benzolreihe besonders dann eine günstige Wirkung, Toxizität und Gewebsverträglichkeit aufweisen, wenn im Benzolring in beiden *ortho*-Stellungen zur basischen Seitenkette geeignete Substituenten vorhanden sind, und wenn ferner das basische N-Atom einem *Pyrrolidin*ring angehört. Es erschien uns von Interesse, diese beiden konstitutionellen Regeln auch in der Gruppe der Cinchoninsäure-Derivate, der das bekannte Lokalanästhetikum Percain® (I, 2-Butoxycinchoninsäure-diäthylamino-äthylamid)³⁾ angehört, anzuwenden.

Versuche, durch eine Verlegung der Butoxygruppe und/oder der Säureamidgruppe die Percainmolekel im Sinne einer Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften



¹⁾ M. HÄRING, *Helv.* 42, 1916 (1959); *Arzneimittelforsch.* 10, 475 (1960); *Helv.* 43, 104 (1960); M. HÄRING, G. STILLE & TH. WAGNER-JAUREGG, *Arzneimittelforsch.* 11, (1961), im Druck.

²⁾ L. GOLDBERG, *Acta physiol. scand.* 18, 1 (1949); P. KÖLZER & K. WEHR, *Arzneimittelforsch.* 8, 275 (1958).

³⁾ K. MIESCHER, *Helv.* 15, 163 (1932).