

STRUCTURE MOLECULAIRE ET ACTIVITE OESTROGENE—XVII*

COMPARAISON DES CONFIGURATIONS ABSOLUES DES ACIDES BISDEHYDRODOISYNOLIQUE NORMAL ET α, α -DIMETHYL β -ETHYL ALLENOLIQUE PHYSIOLOGIQUEMENT ACTIFS

R. GAY et A. HOREAU

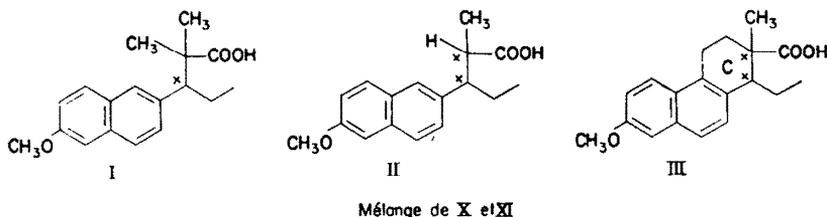
Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France,
Place Marcelin Berthelot, Paris (Ve) et Faculté des Sciences de Dijon,
Bld. Gabriel, Dijon, (Côte d'Or)

(Received 31 March 1959)

Résumé—Les configurations des acides fortement oestrogènes: acide α, α -diméthyl β -éthyl allénolique *gauche* et acide *n*-bisdéhydrodoisynolique *gauche* ont été déterminées comparativement.

Abstract—A stereochemical correlation has been established between the two highly estrogenic acids: levorotatory α, α -diméthyl β -éthyl allenolic acid (I) and levorotatory *n*-bisdehydrodoisynolic acid (III). The configuration of the corresponding asymmetric centre is *opposite* in these compounds.

On sait que l'acide bisdéhydrodoisynolique III se présente sous la forme de deux racémiques dûs à la présence de deux atomes de carbone asymétrique en 1 et 2. L'un d'eux, dit *normal* possède, par rapport au cycle C, les groupements carboxyle et éthyle en position *cis*. Cet acide peut être dédoublé en ses antipodes et, seul, le produit *gauche* (obtenu également dans la fusion alcaline de l'équilénine naturelle) est physiologiquement actif (activité 0,5 γ †). Le second acide racémique appelé "Iso", qui possède les groupements carboxyle et éthyle en position *trans*, est physiologiquement inactif.



Par ailleurs, un des représentants les plus actifs de la série "allénolique",² l'acide

* XVI voir référence 2h.

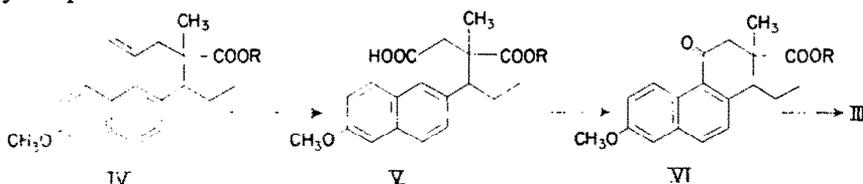
† Activités mesurées pour les deux acides dans les mêmes conditions par le professeur R. Courrier.

- ^{1a} K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1727 (1944); ^b J. Heer, Billeter et K. Miescher, *Ibid.* **28**, 991 (1945); ^c *Ibid.* **28**, 1342 (1945); ^d G. Anner et K. Miescher, *Ibid.* **29**, 586 (1946); ^e J. Heer et K. Miescher, *Ibid.* **29**, 1895 (1946); ^f K. Miescher, *Chem. Rev.* **43**, 367 (1948).
- ^{2a} R. Courrier, A. Horeau et J. Jacques, *C. R. Soc. Biol.* **141**, 159 (1947); ^b *C. R. Acad. Sci., Paris* **224**, 1401 (1947); ^c A. Horeau et J. Jacques, *Ibid.* **224**, 862 (1947); ^d A. Horeau, J. Jacques et S. Julia, *Ibid.* **227**, 1278 (1948); ^e J. Jacques et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **15**, 711 (1948); ^f *Ibid.* **17**, 512 (1950); ^g R. Courrier, A. Horeau et J. Jacques, *C. R. Acad. Sci., Paris* **232**, 2382 (1951); ^h A. Ormancey et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 962 (1955); ⁱ A. Horeau, R. Gay et R. Courrier, *C. R. Acad. Sci., Paris* **242**, 429 (1956); ^j R. Courrier, A. Horeau, J. Jacques et R. Gay, *Ibid.* **238**, 2476 (1954).

α,α -diméthyl β -éthyl allénolique I, a pu être dédoublé en ses antipodes.³ L'acide gauche est le plus actif physiologiquement (activité 1,5 γ) bien que l'antipode droit possède encore le cinquième de cette activité.*

Il était intéressant, dans le cadre de l'étude générale que nous poursuivons sur les rapports entre la structure moléculaire et le pouvoir oestrogène, de comparer les configurations absolues des acides physiologiquement actifs dans ces deux séries différentes.

Cette comparaison est, en effet, possible grâce à la synthèse que l'un de nous a déjà décrite brièvement⁴ et qui permet le passage de la série allénolique à la série doisynolique.

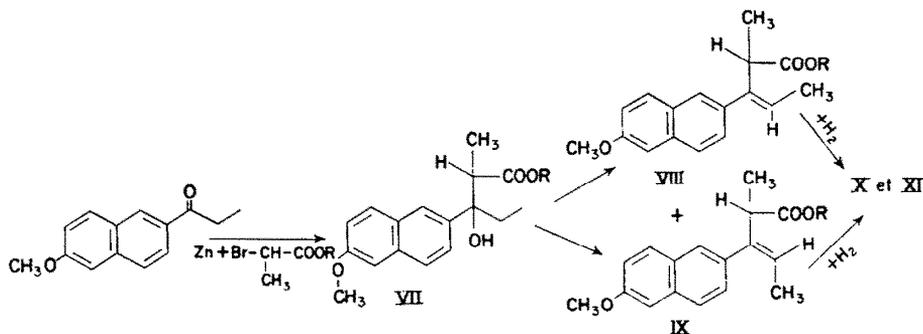


L'ester méthylique de l'acide racémique II, est transformable, soit: 1° par sodation suivie de méthylation et de saponification, en acide α,α -diméthyl β -éthyl allénolique I, soit: 2° par sodation suivie d'allylation, en acide bisdésydrodoisynolique *normal* racémique, en passant par les intermédiaires suivants dérivé allylé IV, acide ester V, γ -céto ester VI et acide final III.

Dans les mêmes conditions l'ester méthylique de l'acide *lévogyre* Xg (R = H) conduit d'une part à l'acide diméthyléthylallénolique *lévogyre* XIIg (R = H), et d'autre part à l'acide (+)-n-bisdésydrodoisynolique XVIIId, en passant par l'ester α -allylé XIVg (voir Tableaux A et B).

Voici quelques détails sur ces réactions qui établissent la filiation entre les acides des deux séries:

L'action suivant Réformatsky de l' α -bromopropionate d'éthyle en présence de zinc, sur le méthoxy-2 propionyl-6 naphtalène, fournit un carbinol VII, qui peut être déshydraté, hydrogéné et saponifié en un mélange d'acides α -méthyl β -éthyl allénolique isomères X et XI, précédemment décrits par l'un de nous avec Jacques.⁵



* Cette activité peut être due à une "racémisation" dans l'organisme beaucoup plus facile qu'en série doisynolique, où la molécule possède deux atomes de carbone asymétrique.

³ J. Jacques et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 16, 301 (1949).

⁴ R. Gay, *C. R. Acad. Sci., Paris* 242, 3084 (1956); Thèse Doctorat d'Etat. Faculté des Sciences de Paris (en impression aux *Annales de Chimie*).

⁵ A. Horeau et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 15, 707 (1948).

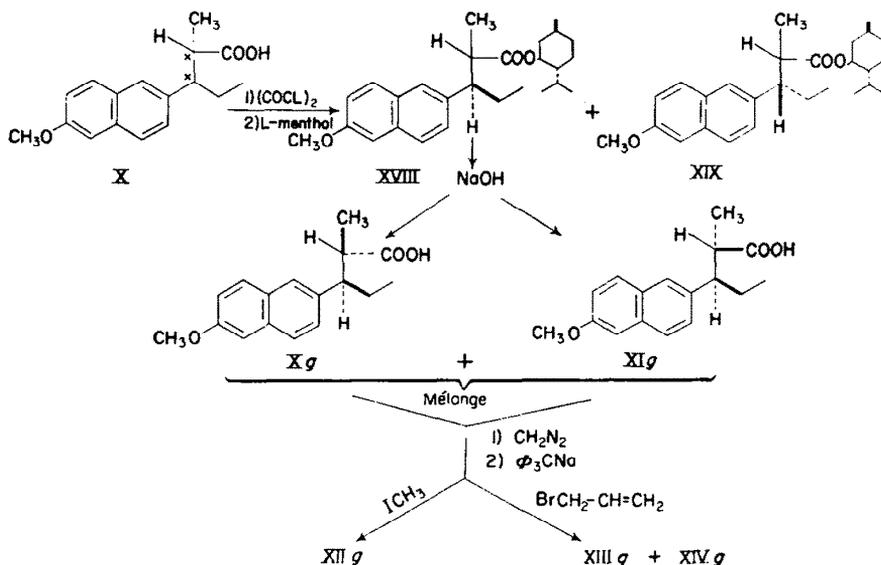
L'un de ces acides racémiques X ($R = H$) fond à 110° , l'autre XI ($R = H$), à 137° . Ils peuvent être séparés par chromatographie sur alumine du mélange de leur ester méthylique, suivie de saponification. Cependant, Lam-Chanh-Binh et Jacques⁶ ont étudié les produits éthyléniques VIII et IX résultant de la déshydratation du carbinol VII et défini des conditions précises d'hydrogénation permettant l'obtention à volonté et de manière pratique, de mélanges riches en chacun des acides X ($R = H$) et XI ($R = H$), mélanges à partir desquels les acides eux-mêmes peuvent être obtenus à l'état de pureté par recristallisation.

L'acide X ($R = H$) F. 109° (Tableau A), peut être dédoublé en ses antipodes, Xg ($R = H$) et Xd ($R = H$), F. 98° , $[\alpha]_D^{20} \pm 23^\circ$. La quinine permet l'isolement de l'acide gauche; et les eaux-mères du sel de quinine de cet acide gauche fournissent, par acidification et extraction à l'éther, un mélange riche en isomère droit qui est purifié par l'intermédiaire du sel d'éphédrine gauche.

L'acide XI ($R = H$), F. 137° , peut être dédoublé en ses antipodes XIg ($R = H$) et XId ($R = H$) par un procédé identique, F. 133° , $[\alpha]_D^{20} \pm 5^\circ$.

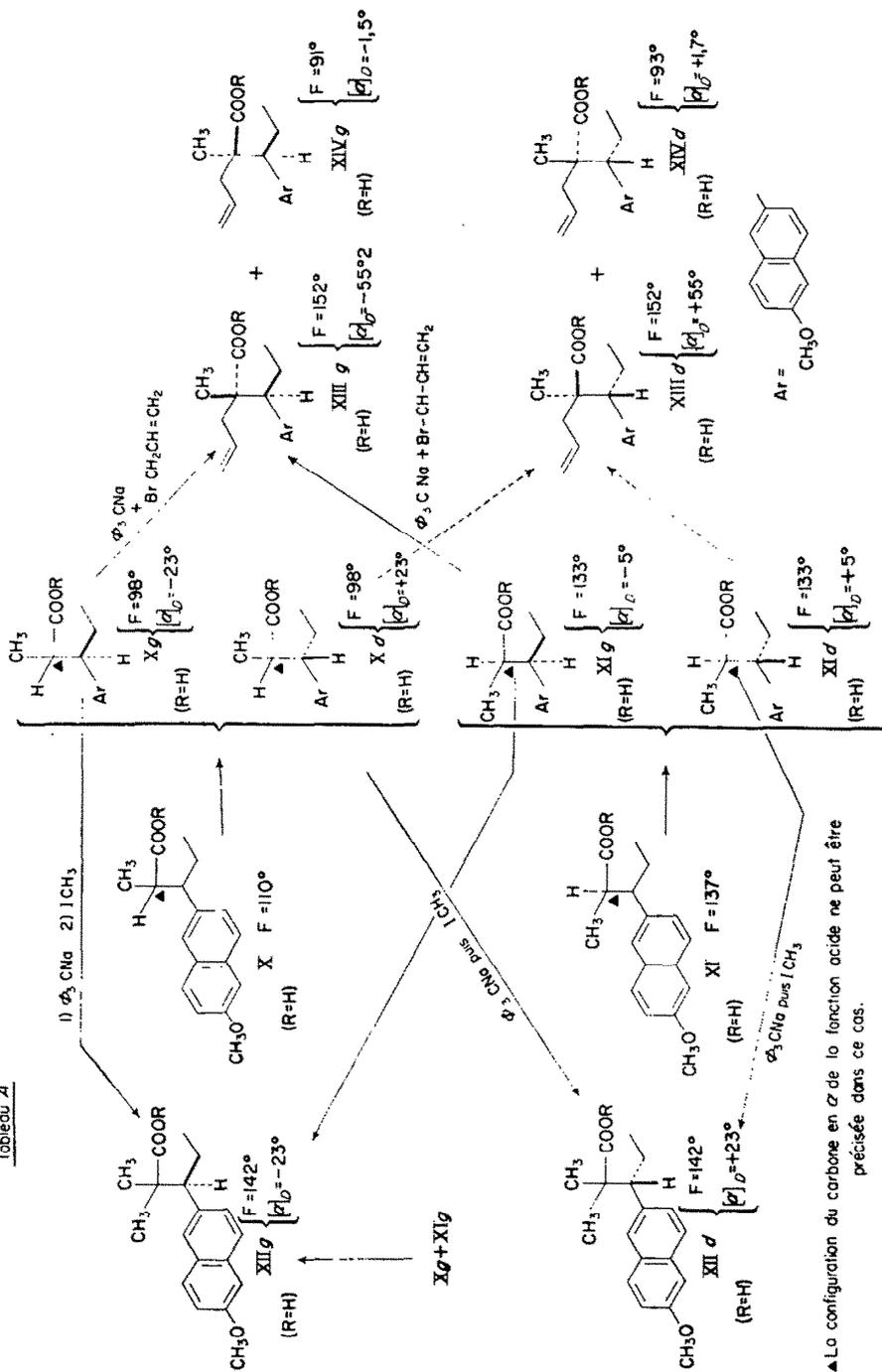
L'acide Xg ($R = H$) est transformé en ester méthylique par traitement au diazométhane, et l'action d'une solution étherée de triphénylméthyl-sodium sur cet ester (voir Tableau A) suivie de l'action de l'iodure de méthyle, conduit, après saponification de l'ester obtenu, à l'acide α,α -diméthyl β -éthylallénolique gauche XIIg ($R = H$). F. 142° , $[\alpha]_D^{22} - 23^\circ$, identique au produit de Jacques et Horeau.³ Nous avons vérifié que, dans les mêmes conditions, l'acide Xd conduit à l'acide α,α -diméthyl β -éthylallénolique droit XIIId ($R = H$). Par ailleurs, l'acide XIg conduit à l'acide α,α -diméthyl β -éthylallénolique gauche XIIg ($R = H$).

Le dédoublément de l'acide α -méthyl β -éthylallénolique X ($R = H$), F. $109-110^\circ$, peut aussi s'effectuer par l'intermédiaire des esters *l*-menthyles facilement accessibles, à partir du chlorure d'acide chauffé sous azote à 60° avec du *l*-menthol.



⁶ Lam-Chanh-Binh et J. Jacques, en impression.

Tableau A

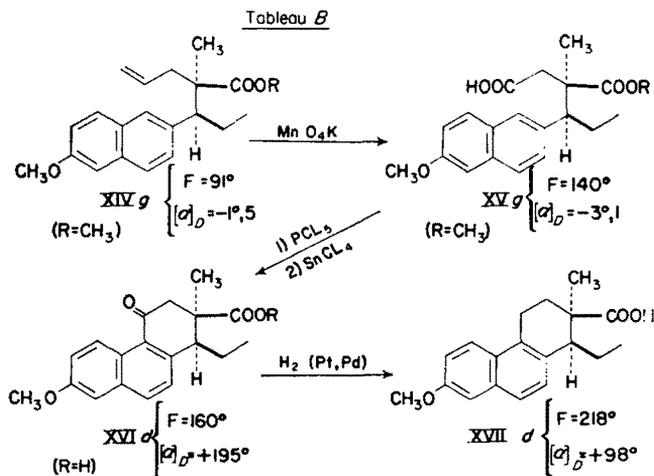


▲ La configuration du carbone en α de la fonction acide ne peut être précisée dans ce cas.

On sépare par cristallisation fractionnée dans le méthanol, les esters *l*-menthyles des deux antipodes, soit XVIII, F. 136°, $[\alpha]_D^{20} -74,2^\circ$ et XIX, F. 76°, $[\alpha]_D^{22} -6,8^\circ$. Cependant, le retour aux acides libres par la saponification, qui est difficile et s'effectue à température élevée, s'accompagne d'une épimérisation du carbone en α de la fonction acide et on obtient un mélange des deux acides diastéréoisomères Xg (R = H) et XIg (R = H) $[\alpha]_D^{20} -16,7^\circ$. Ce fait n'oblige pas à rejeter l'emploi du *l*-menthol pour le dédoublement car celui-ci est complet: en effet la méthylation des esters méthyliques du mélange d'acides brut par le procédé décrit plus haut conduit à un acide α,α -diméthyl β -allénolique gauche très pur et, pour les opérations ultérieures, il importe seulement d'avoir en β de la fonction acide une configuration unique et déterminée. Par ailleurs, l'alcoylation des esters purs Xg (R = CH₃) ou XIg (R = CH₃), par l'action du triphénylméthyl-sodium et d'un halogénure d'alcoyle conduit, comme nous l'avons déjà montré sur les esters racémiques⁷ dont ils dérivent, aux mélanges des deux esters α -alcoylés diastéréoisomères possibles (quand le radical alcoyle introduit est autre que CH₃). Ainsi l'allylation a-t-elle été effectuée après estérification soit à partir de l'acide Xg (R = H) pur, soit à partir de mélange des acides Xg (R = H) et XIg (R = H).

Dans les deux cas on obtient le mélange des deux acides α -allylés diastéréoisomères XIIIg (R = H), F. 150–152°.* $[\alpha]_D^{20} -55,2^\circ$ et XIVg (R = H), F. 90–91° $[\alpha]_D^{20} -1,5^\circ$. Ces acides sont obtenus à l'état de pureté en saponifiant leurs esters méthyliques séparés par chromatographie sur alumine: XIIIg (R = CH₃), F. 45–47° et XIVg (R = CH₃), F. 53–55°.

Les configurations spatiales de ces acides (malgré l'épimérisation signalée pour le carbone en α de la fonction acide) peuvent être précisées telles qu'elles figurent sur les schémas puisque, par exemple, par une suite de transformations ultérieures (Tableau B), l'acide XIVg (R = H) fournit un acide bisdéhydroisynolique de la série "normale".†



* Les antipodes optiques de ces acides ont été obtenus parallèlement et par un procédé identique à partir des acides XIIId et XIVd.

† L'un de nous a montré⁴ que les acides racémiques XIV et XIII conduisaient par cette même série de transformation respectivement aux acides bisdéhydroisynoliques racémiques *Iso* et *Normal*.

⁷ R. Gay et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 955 (1955).

L'action d'une quantité calculée de permanganate de potassium en solution acétonique et en présence de sulfate de magnésium sur l'ester XIVg (R = CH₃) fournit l'acide-ester XVg (R = CH₃); celui-ci est purifié par l'intermédiaire de son diester méthylique que l'on soumet à une saponification sélective par de la baryte.

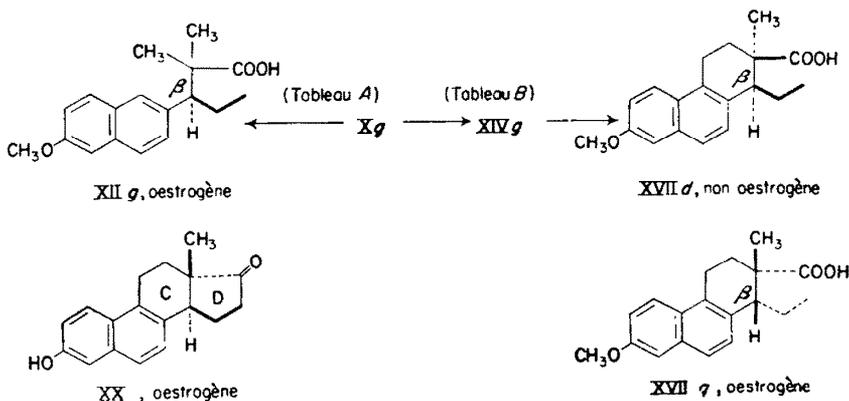
L'acide-ester XVg (R = CH₃) ainsi purifié conduit au céto-ester XVIIId (R = CH₃) par l'action, en solution benzénique, du pentachlorure de phosphore (le chlorure d'acide ainsi préparé n'est pas isolé) et traitement par le chlorure stannique. Ce mode opératoire a déjà été décrit par Johnson et ses collaborateurs dans un cas voisin.⁸

L'ester cétonique (non obtenu cristallisé) conduit par saponification à l'acide cétonique XVIIId (R = H), F. 159–160° [α]_D¹⁹ +195°. On obtient alors, l'acide final XVIIId, à partir de cet acide cétonique par hydrogénation catalytique en présence de platine palladié suivant la méthode de Zélinisky-Packendorff.⁹

Fait remarquable: cet acide XVIIId, F. 218°, est l'acide *n*-bisdéhédrodoisynolique dextrogyre [α]_D²⁰ +98°. Ce résultat est confirmé par l'examen du point de fusion des mélanges de cet acide et des acides authentiques méthyl-7 *n*-bisdéhédrodoisynolique *droit* et *gauche*.* (Voir fin de la partie expérimentale).

Conclusion

L'acide α -méthyl β -éthylallénolique Xg gauche conduit d'une part par méthylation à l'acide α,α -diméthyl β -éthylallénolique *gauche* XIIg, physiologiquement actif et, d'autre part, par la suite de réaction indiquées ci-dessus à l'acide *n*-bisdéhédrodoisynolique *droit* XVIIId physiologiquement inactif. Seul l'antipode XVIIg est fortement oestrogène.^{17,10}



Dans les deux séries fortement oestrogènes, l'activité physiologique est donc conditionnée par une configuration inversée du carbone situé en β de la fonction acide.

On peut cependant remarquer que dans les hormones oestrogènes naturelles la jonction des cycles C et D est *trans*; c'est le cas de la *d*-équilénine naturelle XX

* Echantillons que nous devons à l'amabilité de Messieurs Wettstein et Anner que nous remercions très vivement.

⁸ D. L. Turner, B. K. Bhattacharyya, R. P. Graber et W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 5656 (1950).

⁹ Zelinsky, Packendorff et Leder Packendorff, *Ber.* **66**, 872 (1933); **67**, 300 (1934). Voir également les références citées en.⁸

¹⁰ R. Rometsch et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **29**, 1231 (1946).

oestrogène. L'activité de l'acide *n*-bisdéhydrodoisynolique XVIIg, obtenu par fusion alcaline de l'équilénine est liée à une épimérisation portant sur le carbone β de la fonction carboxyle ainsi que l'ont fait remarquer Heer et Miescher.^{1e}

Ainsi donc l'acide α, α -diméthyl β -éthylallénolique le plus oestrogène c'est-à-dire le gauche XIIg à la configuration "naturelle" contrairement à l'acide *n*-bisdéhydrodoisynolique XVIIg physiologiquement le plus actif.

PARTIE EXPERIMENTALE

Acides méthyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoïques X (R = H) et XI (R = H)

La méthode la plus pratique d'obtention des acides racémiques purs est celle décrite par Lam-Chanh-Binh et Jacques,⁶ mais la séparation des deux acides racémiques XI F. 137° et X F. 110°, à partir de leur mélange obtenu par synthèse,⁶ peut s'effectuer par cristallisations fractionnées ou plus aisément par chromatographie de leurs esters méthyliques. Exemple: Un mélange de 3,0 g d'esters méthyliques est chromatographié sur Alumine Merck (activité IV). L'hexane élue en tête de colonne 0,100 g d'ester méthylique XI (R = CH₃), F. 45-46°, qui, par saponification, fournit l'acide F. 137° XI (R = H). Les mélanges d'hexane et de cyclohexane en proportions variables éluent des fractions d'esters dont la teneur en second racémique va croissante. Le mélange cyclohexane-benzène (3/1) élue 0,8 g du second ester racémique X (R = CH₃), F. 61-63°. Par saponification, on obtient l'acide X (R = H) F. 109-110°.

Acide méthyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoïque Xg (R = H). Dédoublment de l'acide racémique X (R = H) F. 109°

On met en solution rapidement dans 50 cm³ d'éthanol ordinaire, 2,74 g d'acide X (R = H) F. 108-110° et 3,24 g de quinine, F. 166-168°. La solution homogène laisse déposer presque immédiatement des cristaux de sel de quinine; on laisse reposer une nuit et, après filtration et lavage avec 15 cm³ d'éthanol on obtient 2,7 g de produit brut.

Ce produit est recristallisé trois fois successivement par dissolution à chaud dans l'éthanol et lavage sur filtre. Les poids recueillis sont respectivement de 2 g, 1,25 g (à partir de 1,7 g) et 0,6 g (à partir de 0,7 g), les pouvoirs rotatoires des acides correspondants sont de $[\alpha]_D^{20} -17,2^\circ$, $-22,2^\circ$ et $-22,8^\circ$ (éthanol absolu). Ces acides sont obtenus à partir d'une fraction des sels de quinine (comme il est indiqué quelques lignes plus loin) prélevée avant chaque recristallisation.

On obtient donc facilement 0,6 g de sel de quinine. Ce sel est agité dans l'éther en présence d'acide chlorhydrique; après dissolution totale et séparation de la solution aqueuse de chlorhydrate de quinine, l'éther abandonne 0,260 g d'acide brut qui est recristallisé dans le méthanol aqueux. F. 96-98°.

$[\alpha]_D^{20} -22,8^\circ \pm 1^\circ$ (0,1974 g dans 20 cm³ alcool absolu.). (Analyse: C₁₇H₂₀O₃ (272,3) Calc: C, 74,97; H, 7,40; Tr: C, 74,73; H, 7,24%)

Acide méthyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoïque Xd (R = H)

Les eaux-mères des 2,7 g de sel de quinine brut précédent sont acidifiées par l'acide chlorhydrique et l'extraction à l'éther fournit 1,55 g d'acide impur.

Cet acide en solution dans 20 cm³ d'alcool éthylique est traité par 1,1 g d'éphédrine gauche; on ajoute ensuite 20 cm³ d'eau distillée. Le sel d'éphédrine cristallise, on laisse une nuit au repos, filtre, lave avec 5 cm³ d'un mélange éthanol-eau 1/1, et recueille 1,35 g de cristaux. Ceux-ci sont recristallisés dans 20 cm³ d'éthanol-eau 1/1. Après filtration, lavage par 2,5 cm³ (éthanol-eau), on obtient 1,1 g de cristaux A₁, ce sel 0,450 g fournit, après traitement par l'acide chlorhydrique, 0,261 g d'acide $[\alpha]_D^{20} +24,1^\circ$. Le dédoublment est déjà complet ainsi que le montre la purification suivante: le reste des cristaux, soit 0,650 g, est recristallisé dans 10 cm³ du mélange alcool-eau (1/1). Après filtration et lavage (par 3 cm³ du mélange hydro-alcoolique), les cristaux A₂ obtenus sont traités par l'acide chlorhydrique. L'acide brut, recristallisé dans le méthanol aqueux, fournit 0,230 g d'acide F. 98-99°. (Analyse: C₁₇H₂₀O₃ (272,3) Calc: C, 74,97; H, 7,40; Tr: C, 75,07; H, 7,41%) $[\alpha]_D^{20} +23,5^\circ \pm 1^\circ$ (0,2191 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Acide méthyl-2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIg (R = H). Dédoublément de l'acide racémique XI (R = H) F. 137°

2,75 g d'acide XI (R = H) F. 137° et 3,3 g de quinine sont dissous dans 28 cm³ d'alcool éthylique à 95°. On dilue par 25 cm³ d'eau distillée. On chauffe à reflux jusqu'à dissolution complète des cristaux formés. Après refroidissement et repos, on filtre le sel de quinine et lave avec 9 cm³ d'un mélange hydro-alcoolique (4 cm³ d'alcool et 5 cm³ d'eau). On obtient 3,55 g de cristaux B. On recrystallise à trois reprises ce produit dans dix fois son poids d'alcool aqueux (5 : 4) et lave sur filtre avec un peu de ce mélange. Le sel de quinine est détruit par l'acide chlorhydrique en solution éthérée. La solution éthérée, après lavage à l'eau, séchage et évaporation, fournit un acide brut, qui, après recrystallisation dans le méthanol aqueux (8 cm³ méthanol et 3,5 cm³ d'eau) donne 1 g d'acide F. 133-134°.

(Analyse: C₁₇H₂₀O₃ (272,3) Calc: C, 74,97; H, 7,40; Tr: C, 75,06; H, 7,45 %).
[α]_D²⁰ -4,9 ± 1° (0,2257 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Acide méthyl-2 (methoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIId (R = H)

Les caux-mères B du premier sel de quinine de l'acide précédent sont concentrées et traitées par l'acide chlorhydrique en solution éthérée; ce traitement fournit 1,1 g d'acide impur.

Cet acide en solution dans 13 cm³ d'alcool est traité par 0,8 g d'éphédrine gauche. On ajoute alors lentement 17 cm³ d'eau distillée. Après cristallisation, repos, filtration et lavage, on obtient 1,05 g de sel d'éphédrine. Celui-ci recrystallisé dans 6,5 cm³ d'alcool et 8,5 cm³ d'eau donne, après filtration et lavage, 0,850 g de cristaux.

Le sel d'éphédrine détruit par l'acide chlorhydrique en solution éthérée fournit 0,450 g d'acide, F. 129-130°. Un échantillon, après recrystallisation dans le méthanol aqueux, fond à 132-133°.

(Analyse: C₁₇H₂₀O₃ (272,3) Calc: C, 74,97; H, 7,40; Tr: C, 75,09; H, 7,60 %).
[α]_D²⁰ -5° ± 1° (0,2377 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Acide diméthyl-2.2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIIg (R = H)

L'acide Xg, F. 98-100° [α]_D -22,8°, (0,4 g) est soumis à l'action du diazométhane et l'ester ainsi obtenu est dissous avec agitation sous atmosphère d'azote dans 25 cm³ d'une solution éthérée de triphénylméthyl-sodium 0,135 N. Après un contact de 40 cm on introduit en une seule fois et sous agitation 2,5 cm³ d'iodeure de méthyle.

La solution éthérée de triphénylméthyl-sodium vire instantanément du rouge au jaune alors que l'iodeure de sodium précipite. On laisse ainsi plusieurs heures au repos. On lave la phase éthérée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium puis chasse le solvant. Le produit brut de la réaction est saponifié par chauffage à l'ébullition pendant 45 mn avec 5 cm³ de lessive de soude 10 N et 25 cm³ de méthoxy-éthanol. Après refroidissement on reprend par l'eau, épuise à l'éther, précipite la solution sodique par l'acide chlorhydrique dilué et on recueille ainsi un produit brut qui, après recrystallisation du méthanol aqueux, fournit 210 mg d'acide lévogyre XIIg (R = H), F. 141-142°. [α]_D²² -23° ± 1,5° (0,1496 g dans 20 cm³ d'alcool absolu). Cet acide est identique à celui obtenu précédemment par Horeau et Jacques.³

Acide diméthyl-2.2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIIId (R = H)

0,4 g d'acide Xd (R = H), F. 98-100° [α]_D²⁰ +23,5° sont estérifiés par le diazométhane. L'ester méthylique est traité comme précédemment par le triphénylméthyl-sodium puis par l'iodeure de méthyle. Le produit brut de l'alcoylation après saponification et recrystallisation fournit 0,200 g d'acide XIIId (R = H), F. 142-143° [α]_D²⁰ +23° ± 1,5° (0,152 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Cet acide est identique à l'acide dextrogyre préparé précédemment par Horeau et Jacques.³

Acide diméthyl-2.2 (methoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIIg (R = H)

(opération conduite comme précédemment).

0,260 g d'acide XIg F. 131-134° [α]_D -4,9° sont estérifiés par le diazométhane. L'ester est dissous par agitation et sous atmosphère d'azote dans 15 cm³ de solution éthérée de triphénylméthyl-sodium (0,135 N). Après un contact de 45 mn on introduit en une seule fois 2 cm³ d'iodeure de méthyle. On laisse en contact deux heures.

Le produit brut de l'alcoylation fournit après saponification et recrystallisation 0,130 g d'acide XIIg (R = H), F. 142-143° [α]_D²⁰ -25° (± 2°). (0,128 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Méthyl-2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoate de l-menthyle XVIII et XIX(Esters *l*-menthyles de l'acide X (R = H).

Préparation du chlorure de l'acide racémique X (R = H). 2,74 g (1/100 mol) d'acide X (R = H), F. 109–110°, sont dissous dans 15 cm³ de benzène anhydre dans un récipient muni d'une garde au chlorure de calcium. On refroidit dans la glace et on introduit en une seule fois 2 cm³ de chlorure d'oxalyle fraîchement distillé. La solution se teinte en orange des bulles se dégagent. Le mélange est maintenu à 0° dans la glace pendant deux heures, puis à la température ordinaire une nuit. L'excès de chlorure d'oxalyle est chassé par distillation à 60° sous vide et cette élimination est complétée par deux additions de benzène que l'on élimine sous pression réduite à une température ne dépassant pas 60°.

Préparation des esters l-menthyles XVIII et XIX. Après refroidissement on ajoute 1,56 g de *l*-menthol. On porte à 60° sous atmosphère d'azote; la réaction s'amorce aussitôt. On maintient cette température pendant une heure; le dégagement d'acide chlorhydrique a alors beaucoup ralenti et on ajoute à nouveau 0,150 g de *l*-menthol (10% d'excès) puis on porte progressivement le mélange réactionnel à 100° température que l'on maintient une demi-heure, puis on laisse refroidir sous azote.

Séparation des esters l-menthyles XVIII et XIX. Le produit brut précédent est repris par 45 cm³ de méthanol ce qui provoque une cristallisation immédiate.

L'ensemble est remis en solution après une ébullition à reflux de 15 minutes. Après refroidissement et filtration on obtient 1,75 g de cristaux, F. 125–128°. Ces cristaux après recristallisation dans le méthanol aqueux fournissent 1,45 g d'ester XVIII, F. 134–136°.

$[\alpha]_D^{25} -74,2^\circ \pm 1,7^\circ$, (0,1337 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

(Analyse: C₂₇H₃₈O₃ (410,6) Calc: C, 78,98; H, 9,33; Tr: C, 78,89; H, 9,5%).

Les eaux-mères de cristallisation qui avaient fourni 1,75 g du produit brut précédent abandonnent, après une nuit de repos au réfrigérateur, le second ester *l*-menthyle XIX. Après filtration et lavage on obtient 1,2 g d'ester, F. 71–73°, qui après recristallisation dans le méthanol fournit 1 g d'ester F. 72–76° (il contient une très petite quantité du premier ester XVIII).

$[\alpha]_D^{25} -6,8^\circ \pm 1,4^\circ$ (0,1609 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

(Analyse: C₂₇H₃₈O₃ (410,6) Calc: C, 78,98; H, 9,33; Tr: C, 78,80; H, 9,51%).

Saponification de l'ester l-menthyle XVIII

Obtention du mélange des acides méthyl-2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïques Xg (R = H) et XIg (R = H)

3,6 g d'ester *l*-menthyle XVIII sont traités, par 40 cm³ de méthoxy-éthanol et 7,5 cm³ de lessive de soude, à reflux (t°. 125–130°) pendant 15 heures. Après refroidissement on dilue d'eau, extrait à l'éther plusieurs fois et traite la phase sodique par l'acide chlorhydrique; le mélange des acides précipite. Après filtration et lavage à l'eau on en obtient 1,45 g (mélange des acides Xg et XIg).

La phase étherée précédente est concentrée puis traitée à nouveau 16 heures à reflux (t°. 125–130°) par 20 cm³ de méthoxy-éthanol et 3,1 cm³ de lessive de soude. En opérant comme précédemment on obtient de nouveau 0,85 g d'acides (poids total 2,3 g) F. 75–86°.

$[\alpha]_D^{20} -16,7^\circ \pm 2^\circ$ (0,9885 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

Acide diméthyl-2:2 (méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentanoïque XIIg (R = H)

Le mélange des acides Xg et XIg (0,4 g) (obtenu par saponification de l'ester *l*-menthyle XVIII) est traité par le diazométhane. L'ester méthylique est dissous par agitation et sous atmosphère d'azote dans 25 cm³ d'une solution étherée de triphénylméthyl-sodium (0,135 N).

Après un contact de 45 minutes on introduit, en une seule fois et sous agitation, 2,5 cm³ d'iode de méthyle. On laisse ainsi plusieurs heures au repos. On lave la phase étherée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium puis chasse le solvant. Le produit brut de la réaction est saponifié par chauffage à l'ébullition pendant 45 minutes avec 5 cm³ de lessive de soude en solution dans 25 cm³ de méthoxy-éthanol. Après refroidissement on reprend par l'eau, épuise à l'éther, précipite la solution sodique par l'acide chlorhydrique dilué. On recueille un acide brut qui après recristallisation du méthanol aqueux donne 200 mg d'acide XIIg (R = H), F. 141–142°.

$[\alpha]_D^{20} -23,9^\circ \pm 1,3^\circ$, (0,167 g dans 10 cm³ d'éthanol absolu).

Ce produit est identique à celui déjà préparé par Horeau et Jacques;³ le dédoublement est déjà complet.

Méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphyl-2')-3 pentanoates de méthyle XIIIg (R = CH₃) et XIVg (R = CH₃)

(a) *A partir de l'acide Xg (R = H) pur.* 1 g d'acide Xg, F. 98–100° [α]_D –22,8° est estérifié par le diazométhane. L'ester méthylique obtenu est dissous sous agitation et sous atmosphère d'azote dans 50 cm³ de triphénylméthyl-sodium (0,145 N). Après un contact de 45 minutes le mélange réactionnel est placé dans la glace, puis traité sous agitation par 6 cm³ de bromure d'allyle fraîchement distillé. On abandonne une nuit, on lave la phase étherée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis élimine l'éther. L'huile brute obtenue est constituée par un mélange des esters des acides recherchés, d'esters initiaux et d'allyl-triphényl-méthane provenant de l'action de l'halogénure d'alcoyle sur le triphénylméthyl-sodium en excès.

1ère-saponification: Afin d'éliminer les esters initiaux plus facilement saponifiables le produit est traité pendant 30 minutes à l'ébullition par 20 cm³ de méthoxy-éthanol et 2 cm³ de lessive de soude 10 N. Après refroidissement on dilue largement d'eau, épuise à l'éther les produits neutres, précipite la solution sodique par l'acide acétique; l'acide qui précipite alors (environ 0,450 g) peut être utilisé comme matière première pour une autre alcoylation.

2ème-saponification: L'extrait étheré précédent, après évaporation du solvant, est traité pendant 15 heures à l'ébullition par 5 cm³ de lessive de soude et 20 cm³ de méthoxy-éthanol. Après reprise par l'eau, extraction à l'éther, précipitation de la solution sodique par l'acide chlorhydrique on obtient 0,5 g d'un mélange des deux acides diastéréoisomères XIIIg (R = H) et XIVg (R = H). Un échantillon recristallisé dans le méthanol-eau fond à 102–116°.

Cet acide 0,5 g est estérifié par le diazométhane. Les esters obtenus sont introduits en solution dans 4 cm³ d'hexane, sur une colonne d'un diamètre de 2 cm contenant l'alumine (30 g activité IV) et préparée à l'hexane.

Fractions	Volume recueilli (cm ³)	Eluant	Substance
1 à 5	5 × 5	Hexane	0
6 à 7	2 × 5 *	Hexane	0
8	1 × 5	Hexane	Cristaux F. 45–47°
9	1 × 5	Hexane	Cristaux F. 45–47°
10	1 × 5	Hexane	Cristaux F. 45–47°
11	1 × 5	Hexane	Cristaux F. 45–47°
12	1 × 5	Hexane	Huile
13 à 15	3 × 5	Hexane	Huile
16	1 × 10	Hexane	Cristaux impurs
17 à 20	4 × 10	Hexane	Cristaux
21 à 24	4 × 10	Cyclohexane	Cristaux
25 à 27	3 × 10	Cyclohexane C ₆ H ₁₄ 2 : 1	Cristaux F. 53–56°
28 à 30	3 × 10	Cyclohexane C ₆ H ₁₄ 1 : 1	Cristaux
31	1 × 10	Cyclohexane C ₆ H ₁₄	0

Les fractions 8 à 10 fournissent 0,05 g d'ester méthylique XIIIg (R = CH₃); F. 45–47° que l'on saponifie directement pour obtenir l'acide XIIIg (R = H) F. 151–152° (voir plus loin).

Les fractions 25 à 30 fournissent 0,200 g d'ester méthylique XIVg (R = CH₃) F. 53–55°; acide correspondant XIVg (R = H) F. 53–56°, puis 88–91°.

(b) *A partir du mélange des acides Xg (R = H) et XIg (R = H) produit de la saponification de l'ester menthylique XVIII F. 134–136°.* 5 g du mélange des acides Xg (R = H) et XIg (R = H), F. 75–86° [α]_D –16,7° sont estérifiés par le diazométhane. Les esters méthyliques obtenus, 250 cm³ de triphénylméthyl-sodium (0,145 mol.) et 10 cm³ de bromure d'allyle sont mis en réaction en observant le mode opératoire précédemment décrit. On lave à l'eau la solution étherée, sèche sur SO₃Na₂,

et élimine le solvant. L'huile brute est saponifiée en deux étapes. La première saponification est effectuée ainsi: l'huile brute est chauffée pendant 30 minutes à reflux avec 10 cm³ de lessive de soude concentrée et 100 cm³ de méthoxy-éthanol. Après extraction à l'éther et acidification de la phase alcaline on obtient 1,85 g de produit constitué principalement par un mélange d'acides non alcylés. La deuxième saponification est effectuée ainsi: l'extrait éthéré précédent est chauffé 20 h. à reflux avec 25 cm³ de lessive de soude concentrée et 100 cm³ de méthoxy-éthanol. Après extraction à l'éther et acidification de la phase alcaline on obtient 3,20 g d'acide brut constitué par un mélange des acides XIIIg (R = H) et XIVg (R = H) $[\alpha]_D^{20} -20,1^\circ \pm 0,2^\circ$ (3,1746 g en solution dans 50 cm³ d'éthanol absolu).

Le mélange précédent est estérifié par le diazométhane puis soumis à la séparation chromatographique sur alumine. Le mélange des esters (3,1 g) est introduit, en solution dans 10 cm³ d'hexane, sur une colonne d'alumine (90g activité IV) préparée à l'hexane

Fractions	Volume (cm ³)	Eluant	Substance
1 à 4	4 × 10	Hexane	0
5	10	Hexane	Cristaux F. 45-47°
6	10	Hexane	Cristaux F. 45-47°
7	10	Hexane	Cristaux F. 45-47°
8	10	Hexane	Huile
9 à 17	9 × 20	Hexane	Huile
18 à 20	3 × 20	Hexane	Huile
21 à 28	8 × 20	Cyclohexane	Huile
29	20	Cyclohexane-benzène 1 : 1	Huile
30	20	Cyclohexane	Cristaux
31 à 32	3 × 20	Cyclohexane	Cristaux
33 à 35	3 × 20	Cyclohexane	Cristaux F. 54-55°
36	3 × 20	Cyclohexane	0

Les fractions 5 et 6 fournissent 0,120 g d'ester XIIIg (R = CH₃), F. 45-47° qui conduiront par saponification à l'acide XIIIg (R = H).

Les fractions 7 à 20 soumises à une seconde chromatographie fournissent à nouveau de l'ester F. 45-47°.

Acide méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphyl-2')-3 pentanoïque XIIIg (R = H)

0,260 mg d'ester F. 45-47°, 12 cm³ de méthoxy-éthanol, 2 cm³ de lessive de soude sont chauffés à reflux pendant 3 heures (t°. 125-130°). On reprend par l'eau, par l'acide chlorhydrique et obtient 0,250 g d'acide coloré. Cet acide est décoloré sur noir dans le méthanol à ébullition, puis recristallisé dans le méthanol aqueux. On obtient 0,137 g d'acide XIIIg (R = H), F. 150-152°. $[\alpha]_D^{20} -55,2^\circ \pm 2,5^\circ$ (0,0833 g dans 10 cm³ éthanol absolu).

(Analyse: C₂₀H₂₄O₃ (312,4) Calc: C, 76,89; H, 7,74; Tr: C, 76,88; H, 7,90%).

Méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphyl-2')-3 pentanoate de méthyle XIVg (R = CH₃)

Les fractions 33 à 35 fournissent après cristallisation dans le méthanol aqueux 0,130 g d'ester F. 54-55° $[\alpha]_D^{20} -3,1^\circ \pm 1,5^\circ$ (0,128 g dans 20 cm³ éthanol absolu).

(Analyse: C₂₁H₂₆O₃ (326,4) Calc: C, 77,3; H, 8,0; Tr: C, 77,0; H, 8,03%).

Les fractions 31 à 32 fournissent 0,900 g d'ester impur. $[\alpha]_D -9,75^\circ \pm 2^\circ$; chromatographiées à nouveau elles donnent une nouvelle quantité d'ester XIVg (R = CH₃) pur.

Acide méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphyl-2')-3 pentanoïque XIVg (R = H)

0,207 g d'ester XIVg (R = CH₃), F. 54-55°; 12 cm³ de méthoxy-éthanol et 2 cm³ de soude concentrée sont chauffés à reflux pendant 3 heures à 125°. Après refroidissement on reprend par l'eau, traite par l'acide chlorhydrique et recueille 0,200 g d'acide. Le produit brut obtenu est décoloré

dans le méthanol à ébullition en présence de noir, puis recristallisé dans le méthanol aqueux. On obtient 0,140 g d'acide XIVg (R = H), F. 53–56°, puis F. 92°. $[\alpha]_D^{20} -1,5^\circ \pm 1,1^\circ$ (0,129 g en solution dans 20 cm³ d'éthanol absolu).

(Analyse après séchage plusieurs jours à 40°, F. 90–91°. C₂₀H₂₄O₃ (312,4) Calc: C, 76,89; H, 7,74; Tr: C, 76,86; H, 7,95%).

Méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoates de méthyle XIIIId (R = CH₃) et XIVd (R = CH₃)

1,950 g d'acide Xd (R = H), F. 98–100° $[\alpha]_D +23,5^\circ$ sont estérifiés par le diazométhane. L'ester méthylique obtenu, 110 cm³ d'une solution 0,145 N de triphénylméthyl-sodium et 4,5 cm³ de bromure d'allyle, sont mis en réaction en observant le mode opératoire déjà décrit plusieurs fois. Après réaction on lave à l'eau la solution étherée, on la sèche et on élimine le solvant. L'huile brute est saponifiée en deux étapes. La première saponification, par 3 cm³ de lessive de soude et 30 cm³ de méthoxy-éthanol pendant 30 minutes à reflux, permet de récupérer 0,45 g de produit constitué par un mélange d'acides non alcoylés.

La deuxième saponification, effectuée par 1 cm³ de lessive de soude et 40 cm³ de méthoxy-éthanol pendant 12 heures, conduit à 1,3 g d'acide brut, constitué par un mélange d'acides allylés $[\alpha]_D^{20} +18,5^\circ \pm 0,7$ (1,2823 g dans 25 cm³ éthanol absolu).

Le produit brut est estérifié par le diazométhane puis soumis à la séparation chromatographique.

Le mélange d'ester (1,3 g) est introduit en solution dans 13 cm³ d'hexane sur une colonne d'alumine (80 g activité IV) préparée à l'hexane.

On prélève des fractions de 15 cm³ d'éluant.

Fractions	Volume (cm ³)	Eluant	Substances
1 à 2	2 × 50	Hexane	0
3	1 × 15	Hexane	0
4 à 8	4 × 15	Hexane	Cristaux F. 45–48°
9 à 11	3 × 15	Hexane	Cristaux F. 45–48°
12 à 14	2 × 15	Hexane	Huile
15 à 23	9 × 15	Hexane	Huile
24 à 31	8 × 15	Hexane-cyclohexane 1 : 1	Huile
32 à 34	3 × 15	Cyclohexane	Huile + cristaux
35 à 39	5 × 15	Cyclohexane-benzène 1 : 1	Cristaux F. 52–54°
40 à 43	4 × 15	Benzène	0

Acide méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoïque XIIIId (R = H)

Les onze premières fractions F. 43–48° sont rassemblées F. 43–48° $[\alpha]_D^{20} +56^\circ$ (0,148 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu). La totalité de l'ester soit 0,200 g; 12 cm³ de méthoxy-éthanol, 2 cm³ de soude concentrée sont chauffés 3 heures à reflux à 125°. Après refroidissement on reprend par l'eau, traite par HCl et recueille l'acide brut. Après recristallisation du méthanol aqueux on obtient 0,120 g d'acide XIIIId (R = H), F. 152°. $[\alpha]_D^{19} +55,2^\circ$ (0,0779 dans 10 cm³ d'éthanol absolu).

(Analyse: C₂₀H₂₄O₃ (312,4) Calc: C, 76,89; H, 7,74; Tr: C, 76,70; H, 7,93%).

Acide méthyl-2 allyl-2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentanoïque XIVd (R = H)

Les fractions 35 à 39 fournissent 0,545 g d'ester que l'on recristallise dans l'éther de pétrole léger on obtient 0,390 g d'ester XIVd (R = CH₃) F. 53–54°.

(Analyse: C₂₁H₂₆O₃ (326,4) Calc: C, 77,27; H, 8,03; Tr: C, 77,12; H, 8,08%).

L'ester précédent (0,300 g) est saponifié par chauffage à reflux à 125–130° pendant 3 heures avec 0,8 cm³ de lessive de soude en solution dans 5 cm³ de méthoxy-éthanol. En opérant comme précédemment on obtient 0,200 g d'acide XIVd (R = H), F. 50–53°, puis 92–93°. $[\alpha]_D^{20} +1,70^\circ \pm 1,2$ (0,1647 g dans 5 cm³ d'éthanol absolu). Après séchage plusieurs jours à 40°, F. 93.

(Analyse: C₂₀H₂₄O₃ (312,4) Calc: C, 76,90; H, 7,70; Tr: C, 77,10; H, 7,80%).

Acide méthyl-3 carbométhoxy-3 (méthoxy-6' naphtyl-2')-4 hexanoïque XVg

L'ester XIVg, F. 50–54° (0,550 g) en solution dans un mélange de 15 cm³ d'acétone distillée sur permanganate de potassium et 3 cm³ d'eau est traité à 0° et sous agitation par le permanganate de potassium. L'oxydant (0,8 g), finement broyé, est introduit en 5 heures par portions de 0,04 g toutes les 15 minutes. Lors de chaque addition de permanganate on introduit également 0,04 g environ de sulfate de magnésium (SO₄Mg, 7H₂O).

Le mélange réactionnel est abandonné une journée au réfrigérateur. On essore le précipité qui est constitué en majeure partie par du bioxyde de manganèse et on lave plusieurs fois avec une petite quantité d'acétone.

Le filtrat auquel on ajoute l'acétone de lavage est concentré, repris par l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est traitée par la potasse à 5%. La phase aqueuse et la solution alcaline de lavage rassemblées sont traitées par l'acide chlorhydrique, elles fournissent un acide impur. (L'extrait étheré concentré pèse 72 mg.)

Le précipité est mis en suspension dans 80 cm³ d'une solution aqueuse de CO₂K₂ 5%, le mélange est porté à 80° puis essoré à chaud. Cette opération est renouvelée plusieurs fois. Les divers filtrats, rassemblés, traités par l'acide chlorhydrique, donnent un acide brut qui est purifié par l'intermédiaire de son di-ester diméthylque suivi d'une saponification sélective.

Cet acide brut (0,460 g) est traité par le diazométhane et le diester méthylique en solution dans 4 cm³ de cyclohexane est passé sur 12 g [d'alumine Merck (activité IV)].

1.	30 cm ³ cyclohexane	0
2.	70 cm ³ cyclohexane-benzène 8 : 2	0,240 g
3.	60 cm ³ cyclohexane-benzène 6 : 4	0,140 g
4.	30 cm ³ benzène	0,020 g
5.	60 cm ³ alcool méthylique	0,066 g

Saponification sélective

Les fractions 2,3 et 4 de la chromatographie (0,380 g) sont rassemblées, puis traitées à reflux à 90° pendant 6 heures par 8 cm³ d'une solution de 0,566 g de baryte octahydratée dans 16,6 cm³ de méthanol et 11,2 cm³ d'eau. Après refroidissement et repos d'une nuit on traite sous agitation par un mélange d'acide chlorhydrique dilué et d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séché sur SO₄Na₂ anhydre. Le solvant est éliminé et le produit brut 0,350 g est recristallisé dans le méthanol aqueux. On obtient 0,212 g d'acide XVd (R = H) les cristaux fondent à 140° quand ils sont posés sur un bloc chauffé lentement; (mais on peut déceler au microscope une première fusion à 59–62° suivie d'une reprise en masse et nouvelle fusion à 140°. Le produit initial solvaté correspond à la formule C₃₀H₃₄O₆, $\frac{1}{2}$ H₂O.

(Analyse: C₃₀H₃₄O₆, $\frac{1}{2}$ H₂O (353,4) Calc: C, 68,0; H, 7,12; Tr. C, 67,70; H, 7,19%).

[α]_D²⁰ –3,1° ± 1,5° (0,130 g dans 20 cm³ d'éthanol absolu). Le produit fondant le plus haut correspond à C₃₀H₃₄O₆.

(Analyse: C₃₀H₃₄O₆ (344,4) Calc: C, 69,75; H, 7,02; Tr: C, 69,73; H, 7,08%).

(après séchage de 30 minutes à 100° F. 140°).

Acide éthyl-1-méthyl-2 oxo-4 méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène carboxylique-2 (dextrogyre) XVII d (R = H)

L'acide ester XV (R = H) (0,155 g) préalablement privé d'eau de cristallisation par séjour de 30 minutes à 100°, est dissous dans 8 cm³ de benzène déthiophéné anhydre. La solution benzénique est portée dans la glace à 0°. Lorsque le benzène cristallise on introduit en 15 mn et en trois portions 0,180 g de pentachlorure de phosphore, et on laisse en contact à froid pendant 40 mn, en agitant fréquemment.

La masse benzénique jaunit; on ajoute alors dans la solution glacée, en poursuivant l'agitation, 0,4 cm³ de chlorure stannique en solution dans 0,4 cm³ de benzène déthiophéné et on laisse en contact 15 mn à 0°. La masse rouge qui s'est formée est hydrolysée par un mélange de glace et d'acide chlorhydrique en présence d'éther. Après agitation la phase étherée est décantée, lavée à l'eau, puis reprise avec une solution de potasse à 5%, à nouveau lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après élimination du solvant on obtient une huile incristallisable, qui est traitée à reflux

une heure à 125–130° par 0,1 cm³ de lessive de soude et 5 cm³ de méthoxy-éthanol. Après refroidissement, on dilue et acidifie par l'acide chlorhydrique, l'acide précipité est recristallisé, après décoloration sur noir, dans le méthanol aqueux. On obtient 60 mg de céto-acide XVII d (R = H) (aiguilles fines) F. 159–160°.

$[\alpha]_D^{19} +195^\circ \pm 7^\circ$ (0,0423 g dans 10 cm³ éthanol alcool absolu).

Le spectre infrarouge de ce produit est identique à celui du racémique F. 193° correspondant déjà préparé antérieurement par l'un de nous.⁴

Acide éthyl-1 méthyl-2 méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthrène carboxylique-2 XVII d (acide méthyl-7(+)-normal bisdéhédrodoisynolique)

Après avoir vérifié tout d'abord sur le produit racémique correspondant, plus accessible, que les conditions expérimentales suivantes conduisaient bien au produit attendu (déjà obtenu précédemment⁴ par réduction du céto-ester, suivi de saponification), nous avons effectué l'essai sur le céto-acide XVII d.

On réduit 0,4 g d'oxyde de platine Adams, en suspension dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, par l'hydrogène (10,2 cm³). On introduit 0,2 cm³ d'une solution de chlorure de palladium¹¹ (0,1 g par cm³) que l'on réduit par l'hydrogène (3,4 cm³ H₂). On introduit alors 0,063 g de céto-acide XVII d (R = H), F. 159–160°. Le mélange est agité sous pression et température ordinaire pendant 90 mn; 9,2 cm³ sont ainsi fixés (théorie 7,8 cm³).

Après séparation du catalyseur et élimination du solvant, on obtient 0,060 g d'un produit impur F. 197–209°. Deux recristallisations dans le méthanol aqueux portent le point de fusion à 218°. Litt: 221°. ¹⁰ Pouvoir rotatoire du produit (après une seule cristallisation).

$[\alpha]_D^{20} +98^\circ \pm 13^\circ$ (0,0148 g dans 10 cm³ d'alcool absolu) Miescher *et al.*¹² donnent $+100,5 \pm 1,5^\circ$.

Mélangé en quantité égale avec un échantillon authentique d'acide (+) méthyl-7 n-bisdéhédrodoisynolique, F. 221° de Rometsch et Miescher,⁽¹⁰⁾ le point de fusion ne subit aucun abaissement: F. 219°. Par contre, mélangé en quantité égale avec un échantillon d'acide (–)méthyl-7 n-bisdéhédrodoisynolique, F. 221°, le point de fusion s'élève à 230° par formation caractéristique du racémique (Miescher *et al.*¹² indiquent F. 228–230°).

¹¹ E. R. Alexander et A. C. Cope, *Organic Syntheses* 26, 31 (1946).