

## STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET ACTIVITÉ OESTROGÈNE—XIX

### PRÉPARATION STÉRÉOSÉLECTIVE DES ACIDES MÉTHYL-2(MÉTHOXY-6'-NAPHTYL-2')-3 PENTANOÏQUES *THRÉO* ET *ERYTHRO*

J. JACQUES, C. WEIDMANN et LAM CHANH BINH\*

Collège de France, Laboratoire de Chimie organique des Hormones, Paris Ve

(Received 17 June 1959)

**Abstract**—Dehydration with formic acid of ethyl 2-methyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-hydroxy-pentanoate, affords, according to the time of heating, *cis* or *trans* ethyl 2-methyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-pent-3-en-oate. The corresponding acids, when heat decarboxylated, give selectively *cis* or *trans* 2-methyl-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-pent-2-ene. Hydrogenation of these acids with Raney Nickel or Adams catalyst gives predominantly, according to the experimental conditions, *threo* or *erythro* 2-methyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-pentanoic acids.

**Résumé**—La déshydratation par l'acide formique du méthyl-2(méthoxy-6'-naphthyl-2')-3 hydroxy-3 pentanoate d'éthyle conduit, suivant la durée du chauffage, aux *cis* ou *trans* méthyl-2(méthoxy-6'naphthyl-2')-3 pentène-3 oates d'éthyle. Les acides correspondants, décarboxylés par la chaleur, fournissent sélectivement les *cis* ou *trans* méthyl-2(méthoxy-6'naphthyl-2')-2 pentène-2. L'hydrogénation de ces mêmes acides en présence de nickel de Raney ou de platine d'Adams conduit sélectivement, suivant les conditions expérimentales, aux acides *thréo* ou *érythro* méthyl-2(méthoxy-6'naphthyl-2')-3 pentanoïques.

AU cours d'un premier travail d'ensemble sur la synthèse des acides de la série allénolique, l'un de nous et Horeau<sup>1</sup> avaient fait réagir, selon Réformatski, l' $\alpha$ -bromopropionate d'éthyle sur le méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène (I) en présence de zinc et en milieu benzénique. Sans isoler les deux  $\beta$ -hydroxy-esters théoriquement possibles (II), le mélange réactionnel brut avait été déshydraté par le bisulfate de potassium à 200°: le mélange huileux d'esters éthyléniques obtenu avait à son tour fourni, par saponification, un mélange complexe d'acides éthyléniques à partir duquel un seul acide cristallisé (F = 166–167°) avait été isolé à l'état de pureté (avec un rendement global d'environ 26 pour cent). La fraction acide totale, non purifiée, représentait un rendement d'environ 34 pour cent. Il n'avait pas été assigné de structure à cet acide F = 166°.

Hydrogéné à l'état de sel de sodium en présence de nickel Raney, cet acide avait fourni un premier diastéréoisomère F = 128–128,5°, puis, plus laborieusement, un second, F = 109–110°.† Selon Courrier, Horeau et Jacques<sup>2</sup> ces deux acides possèdent des propriétés oestrogènes nettement différentes.

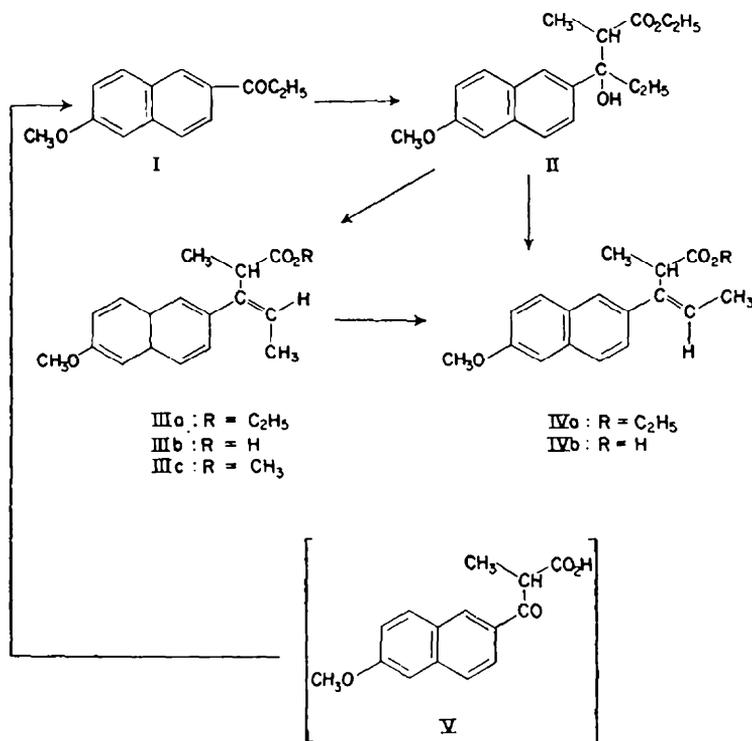
\* Ce travail constitue une partie de la Thèse de Doctorat d'Université de l'un de nous (L. C. B.).

† Cette suite de réaction a été reprise quelques années plus tard par H. E. Ungnade et N. L. Jennings *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 873 (1951). Nous considérons qu'on ne peut tenir aucun compte des résultats décrits dans ce mémoire.

<sup>1</sup> J. Jacques et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim.* 711 (1948).

<sup>2</sup> R. Courrier, A. Horeau et J. Jacques, *C.R. Acad. Sci., Paris* 224, 1401 (1947).

Nous avons repris ces expériences et vérifié que cette réaction de Réformatski, que ce soit en présence de zinc ou de magnésium, fournit un mélange en proportions sensiblement identiques de deux  $\beta$ -hydroxy-esters diastéréoisomères que nous avons pu obtenir à l'état cristallisé ( $F = 85^\circ$  et  $F = 79^\circ$ ).<sup>\*</sup> L'un ou l'autre de ces diastéréoisomères possède, vis-à-vis des agents déshydratants, des propriétés qui les rendent indiscernables, ce qui permet d'effectuer la suite des réactions envisagées sur le mélange brut fourni par la réaction de Réformatski.



En opérant sur un de ces  $\beta$ -hydroxy-esters pur ( $F = 85^\circ$ ), nous avons constaté que par chauffage pendant environ 1 minute avec 5 fois son poids d'acide formique bouillant, on obtenait un mélange d'esters éthyléniques riche en un isomère cristallisant après reprise par l'eau. Cet ester très soluble dans la plupart des solvants ( $F = 55-56^\circ$ , après recristallisation dans l'éther de pétrole) fournit par saponification l'acide  $F = 166^\circ$ , antérieurement décrit.

Si la déshydratation formique, au lieu d'être effectuée pendant un temps très bref, est prolongée pendant 2 heures d'ébullition à reflux, le mélange d'esters éthyléniques résultant ne cristallise plus. Par saponification il fournit un mélange qui ne contient qu'un très faible proportion d'acide  $F = 166^\circ$ , lequel peut être facilement séparé grâce à sa quasi-insolubilité dans le toluène. On peut ensuite isoler, par recristallisation fractionnée dans l'acide acétique aqueux, un nouvel acide isomère:  $F = 93^\circ$ .

Quelques caractéristiques des deux acides et de leurs esters (les esters méthyliques ont été obtenus par action du diazométhane) sont réunies dans le Tableau 1.

<sup>\*</sup> Cet aspect de la stéréochimie de la réaction de Réformatski, illustré par un certain nombre d'autres exemples, sera développé dans un mémoire qui paraîtra ultérieurement.

TABLEAU I

	Solubilité à 20° dans 100 ml		Ester éthylique	Ester méthylique
	De toluène	D'éther		
Acide F = 166°	0,15 g	1,03 g	F = 55-56°	F = 71,5-72,5°
Acide F = 93°	17,86 g		liquide	liquide

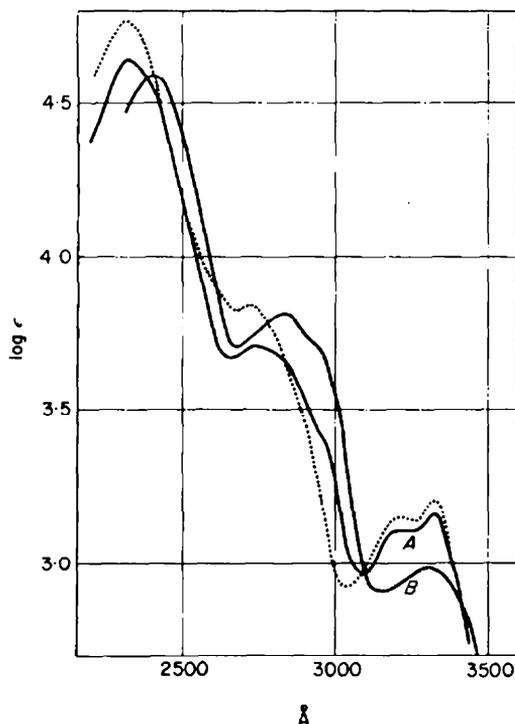


FIG. 1. Spectre d'absorption U.V. de l'acide F = 166° (trait plein) et de l'acide F = 93° (trait pointillé) (solvant: éthanol).

Les spectres ultraviolets des deux acides (Fig. 1) sont nettement différents.

Lorsque nous hydrogénons les acides F = 166° et F = 93° par le platine d'Adams en milieu alcoolique, nous isolons très facilement, qu'il s'agisse de l'un ou l'autre des isomères, un acide saturé F = 110° qui se forme de façon nettement prépondérante. Nous retrouvons ainsi un des acides déjà décrits. Les eaux-mères de la cristallisation de cet acide, par évaporation, abandonnent un mélange.

Hydrogéné, à l'état de sel de sodium en présence de nickel de Raney, l'acide F = 166° fournit un mélange déjà obtenu par Horeau et Jacques et dont la composition, au premier abord, se montre très différente de celui que l'on obtient par hydrogénation en présence de platine. Mais, résultat inattendu, l'hydrogénation de l'acide de F = 93°, dans les mêmes conditions que son isomère, fournit en majorité et très facilement un acide F = 137° (correspondant à celui pour lequel Horeau et Jacques avaient donné un point de fusion F = 128-128,5°).

Ces premiers résultats qualitatifs nous ont incités à tenter de déterminer d'une façon plus précise, pour chaque cas, la proportion relative des diastéréoisomères formés.

Une séparation par cristallisation fractionnée ou par chromatographie ne nous paraissant pas pouvoir être suffisamment fine, et par ailleurs un dosage par spectrographie ultraviolette ou infrarouge n'étant pas possible, vu le peu de différence entre les spectres des deux isomères, nous avons eu recours à l'analyse thermique pour déterminer la composition des mélanges obtenus.

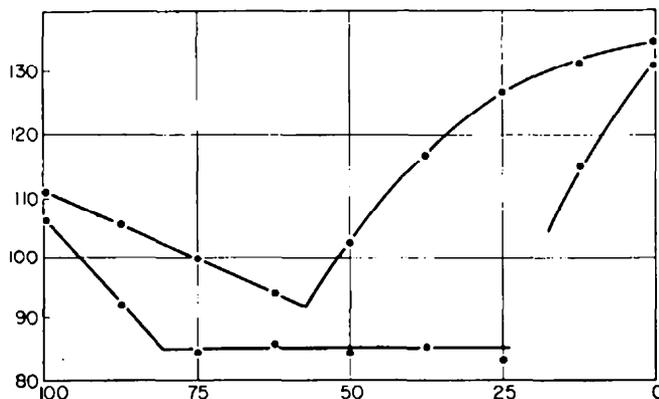


FIG. 2. Points de fusion commençante et finissante des mélanges d'acide F = 110° et d'acide F = 137°. En abscisse, les pourcentages en poids d'acide F = 110°. En ordonnées, les températures.

A partir des acides préalablement isolés nous avons établi une courbe de points de fusion des mélanges en proportions variées des deux corps purs (Fig. 2). En nous basant sur ces données nous avons pu déterminer, par la seule mesure de son point de fusion commençante et finissante, la composition du produit brut d'hydrogénation. Ces résultats des diverses expériences sont rassemblés dans le Tableau 2.

On constate que les résultats obtenus pour l'hydrogénation par le platine d'Adams en milieu acétique ou alcoolique sont pratiquement les mêmes. Lorsque les deux esters méthyliques des acides F = 166° et F = 93° sont hydrogénés par le platine d'Adams, le mélange des acides obtenu après saponification possède la même composition que dans le cas de l'acide F = 166° libre (77% de l'isomère F = 110°), mais, dans le cas de l'ester méthylique de l'acide F = 93°, l'estérification paraît augmenter la stéréosélectivité (87% de l'isomère F = 110°).

A partir des diverses observations précédentes on voit qu'il est possible, à partir du produit brut de la réaction de Réformatski, d'aboutir sélectivement à l'un ou à l'autre des acides diastéréoisomères F = 110° ou F = 137°. Pour le premier il suffit d'hydrogéner en présence du platine d'Adams le mélange des acides éthyléniques obtenu par déshydratation formique. Pour le second il convient d'hydrogéner, en présence de nickel de Raney, le mélange d'acides éthyléniques obtenu par déshydratation formique prolongée.

Ces résultats ont notablement facilité l'étude des relations stéréochimiques entre les acides bisdéhédrodoisynoliques et allénoliques menée à bien par Gay et Horeau.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> R. Gay et A. Horeau, *Tétrahedron* 7, 90 (1959).

TABLEAU 2

Acide soumis à l'hydrogénation	Conditions expérimentales	Pt-de fusion du mélange brut	% d'acide F = 110°	% d'acide F = 137°
F = 166°	Pt Adams 1° dans l'alcool	84-99	74	26
	2° dans l'acide acétique.	80-99	75	25
	3° ester méthylique dans l'alcool.	80-101	77	23
	Ni Raney, eau, sel de sodium	80-100	52	48
F = 93°	Pt Adams 1° dans l'alcool	84-101,5	77	23
	2° dans l'acide acétique	83-101	77	23
	3° ester méthylique dans alcool	82-104,5	87,5	12,5
	Ni Raney, eau, sel de sodium	84-124	28	72

## DISCUSSION

*Structure des acides éthyléniques F = 166° et F = 93°*

Les acides précédents peuvent répondre à quatre structures possibles: il peut s'agir d'acides  $\alpha,\beta$ -éthyléniques *cis* ou *trans* ou d'acides  $\beta,\gamma$ -éthyléniques *cis* ou *trans*. Mais avant de penser à résoudre le problème de leur isométrie géométrique, il importe tout d'abord de déterminer s'ils possèdent une structure d'acide  $\alpha,\beta$ -éthylénique ou  $\beta,\gamma$ -éthylénique.

Nous avons trouvé que l'oxydation permanganique du sel de sodium de ces acides F = 166° ou F = 93°, en milieu aqueux, fournit un sel de céto-acide (V) qui, en solution, au voisinage de l'ébullition se décarboxyle pour donner du méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène.

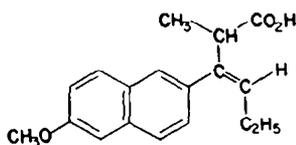
Cette suite de réactions n'est évidemment possible que si l'on est en présence d'acides  $\beta,\gamma$ -éthyléniques.

Ces résultats sont en parfait accord avec ceux que nous avons observés avec d'autres acides de la même série. A partir du méthoxy-6 butyryl-2 naphthalène et de l' $\alpha$ -bromopropionate d'éthyle, par une suite de réactions analogue à celle que nous décrivons, nous avons pu isoler trois acides éthyléniques isomères: VI, VII et VIII.\*

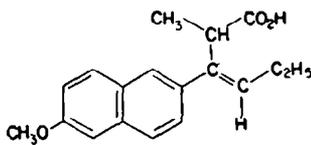
Deux de ceux-ci possèdent des spectres U.V. presque superposables à ceux des acides F = 166° et F = 93° respectivement: ces deux acides, oxydés dans les mêmes conditions par le permanganate de potassium fournissent également, après décarboxylation, du méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène, ce qui prouve qu'ils sont  $\beta,\gamma$ -éthyléniques. Le troisième acide (VIII) (qui, par élimination, doit être  $\alpha,\beta$ -éthylénique) possède un spectre U.V. différent et résiste à l'oxydation permanganique dans les conditions où ses isomères sont attaqués.

La détermination de la structure *cis* ou *trans* (IIIb, IVb) de ces deux acides

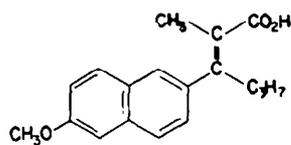
\* Nous reviendrons dans un prochain mémoire sur les données concernant ces acides.



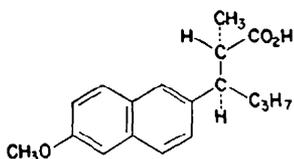
VI



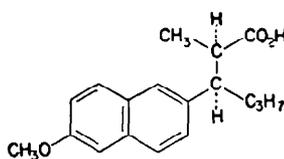
VII



VIII



XX



XIX

$\beta,\gamma$ -éthyléniques est beaucoup plus difficile: nous ne pouvons, à cet égard, que formuler des suppositions.

Un premier fait à prendre en considération concerne la stabilité relative des esters des deux acides  $F = 166^\circ$  et  $F = 93^\circ$  en présence d'acide formique bouillant. Nous avons vu que celui-ci permettait de transformer en grande partie l'ester de l'acide  $F = 166^\circ$  en ester de l'acide  $F = 93^\circ$ . D'après ces résultats on pourrait admettre que l'acide  $F = 166^\circ$  possède la formule IIIb, où le naphyle et le méthyle sont en *cis*, et l'acide  $F = 93^\circ$ , plus stable, la formule IVb où le naphyle et le méthyle sont en *trans*, ce qui réduit les contraintes stériques entre ces deux radicaux.

Mais cette hypothèse rend évidemment mal compte de l'allure des spectres U.V. de ces deux acides; puisque l'acide  $F = 166^\circ$  absorbe plus vers le visible et avec une intensité plus forte, ce qui devrait indiquer que la double liaison y est plus conjuguée que dans son isomère plus stable. Il faut toutefois noter que l'interprétation des spectres des acides  $\beta,\gamma$ -éthyléniques de cette série est difficile, et qu'en particulier l'acide IX a un spectre pratiquement identique à celui de l'acide saturé correspondant X.

Cependant, ainsi que nous le verrons par la suite, les structures supposées permettent de rendre compte de façon assez satisfaisante des résultats de l'hydrogénation de ces deux acides.

#### Décarboxylation des acides $\beta,\gamma$ -éthyléniques $F = 166^\circ$ et $F = 93^\circ$

En vue d'acquiescer éventuellement d'autres renseignements sur la structure de ces acides  $\beta,\gamma$ -éthyléniques  $F = 166^\circ$  et  $F = 93^\circ$  nous avons essayé de les décarboxyler l'un et l'autre par la chaleur.

L'acide  $F = 166^\circ$ , chauffé vers  $230^\circ$  à la pression ordinaire, permet d'obtenir un composé distillant à point fixe et se présentant sous la forme d'une huile incolore, ne fournissant ni picrate, ni dérivé cristallisé avec la trinitrofluorénone.

Dans les mêmes conditions, l'acide  $F = 93^\circ$  fournit un corps qui se prend presque totalement en masse. Débarrassé de la faible proportion d'huile qui l'imprègne, ce composé fond à  $50^\circ$  et donne avec la trinitrofluorénone un dérivé d'addition bien défini.

Le composé oléfinique liquide, en présence d'acide formique à chaud est isomérisé en corps  $F = 50^\circ$ , tandis qu'il se forme simultanément dans une assez faible proportion un autre dérivé  $F = 167^\circ$ , dont l'analyse et la détermination de sa masse

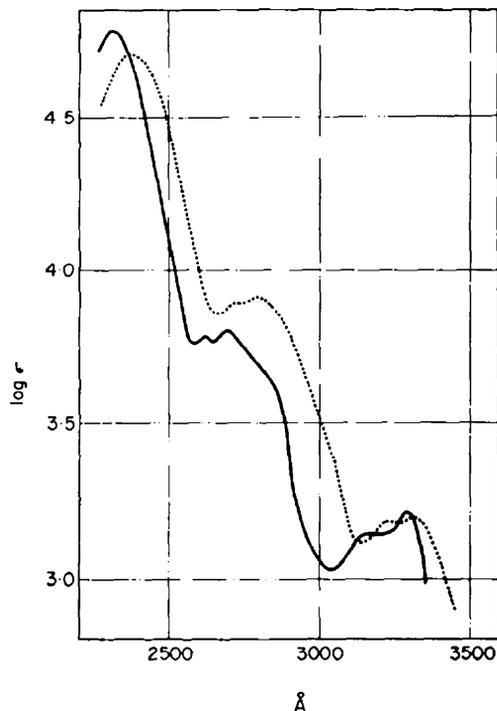
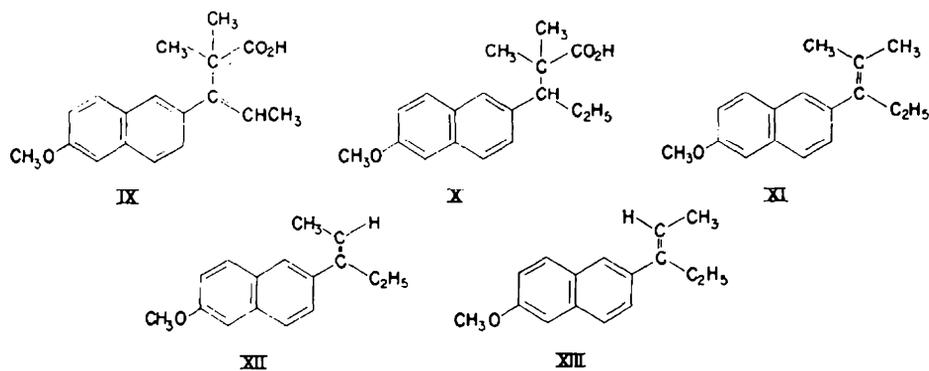


FIG. 3. Spectre d'absorption U.V. du produit XII (courbe A), du produit XIII (courbe B) et du produit XI (trait pointillé) (Solvant: éthanol).

moléculaire par cryoscopie prouve qu'il s'agit d'un dimère. L'étude de ce dernier corps a été laissée de côté. Un mélange de ce corps solide  $F = 50^\circ$  et de son dimère se forme également très facilement lorsqu'une solution des acides  $F = 166^\circ$  ou  $F = 93^\circ$  dans l'acide formique est portée pendant quelque temps à l'ébullition. Les spectres de ces deux composés oléfiniques, liquide et  $F = 50^\circ$ , sont nettement différents (Fig. 3).

En vue d'apporter des éléments de comparaison supplémentaires concernant l'interprétation de ces spectres nous avons préparé le composé XI par décarboxylation thermique de l'acide IX.

Celle-ci fournit un corps  $F = 21^\circ$  (voir spectre U.V., Fig. 3) dont la structure a été



déterminée sans équivoque grâce aux résultats de son oxydation permanganique (dans l'acétone) qui fournit du méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène.

La structure de ce dérivé oléfinique XI est d'ailleurs conforme à celle que prévoit le mécanisme de la décarboxylation thermique des acides  $\alpha,\beta$  ou  $\beta,\gamma$ -éthyléniques proposé par Arnold, Elmer et Dodson,<sup>4</sup> mécanisme qui fait intervenir un état de transition cyclique avec déplacement de la double liaison que nous constatons effectivement par rapport à l'acide IX.

Nous proposons pour le composé liquide la structure XII et la structure XIII pour le corps F = 50° à partir des considérations suivantes:

(1°) Le composé éthylénique F = 50°, le plus stable, possède en effet la structure où les interactions entre le méthyle et le naphthyle sont moindres.

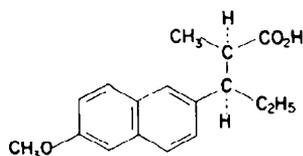
(2°) La ressemblance entre les spectres des corps XII et IX est nette: dans les deux cas il y a interactions entre le noyau naphthalénique et le méthyl *cis*.

Cram et Abd Elhafez<sup>5</sup> ont attribué les structures du *cis*  $\alpha$ -méthylstilbène (F = 48°) et du *trans*  $\alpha$ -méthylstilbène (F = 81–82°) sur la base de considérations semblables. Le carbure *trans* absorbe plus vers le visible avec une intensité plus grande que son isomère. Antérieurement Ellingboe et Fuson<sup>6</sup> avaient montré que le carbure F = 48° est isomérisé en F = 81° par traitement acide.

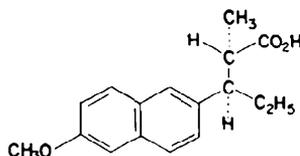
Il nous est impossible actuellement, considérant comme démontrée la structure  $\beta,\gamma$ -éthylénique des acides F = 166° et 93°, de fournir une explication à la stéréosélectivité de leur décarboxylation thermique.

#### Hydrogénation stéréosélective des acides $\beta,\gamma$ -éthyléniques F = 166° et F = 93°

Une explication rigoureuse du mécanisme de l'hydrogénation stéréosélective des acides F = 166° et F = 93° suppose remplies deux conditions préalables: la connaissance définitive des structures des acides de départ et celle des acides saturés diastéréoisomères *thréo* (XIV) et *érythro* (XV) auxquels ils donnent naissance. Ce n'est malheureusement pas le cas.



XIV



XV

Le problème de la détermination de la structure des acides saturés F = 137° et F = 110° est en effet particulièrement difficile. Nous ne pouvons penser le résoudre par des preuves chimiques; nos conclusions ne pourront être qu'étayées par un ensemble de recoupements indirects.

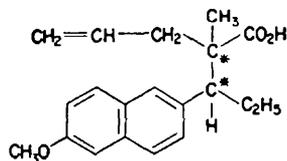
Gay<sup>7</sup> a pu démontrer, sur un cas particulier, la configuration des diastéréoisomères répondant à la formule XVI en réalisant le passage de ces dérivés allénoliques aux acides bisdihydrodoisynoliques (XVIII) *iso* et *normal*, pour lesquels la position *cis* et

<sup>4</sup> R. T. Arnold, Elmer et R. M. Dodson, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 4359 (1950).

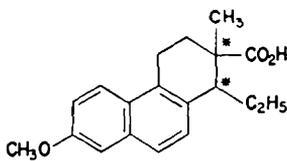
<sup>5</sup> J. Cram et F. A. Abd. Elhafez, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5829 (1952).

<sup>6</sup> E. Ellingboe et R. C. Fuson, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 2964 (1933).

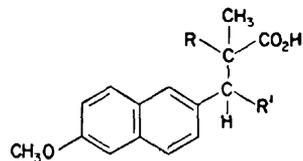
<sup>7</sup> R. Gay, *C.R. Acad. Sci., Paris* **242**, 3084 (1956).



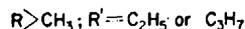
XVI



XVII



XVIII



*trans* des groupements éthyle et carboxyle a été démontrée par Miescher et ses collaborateurs.<sup>8</sup>

De l'ensemble des résultats de Gay on peut tirer plusieurs conclusions concernant la configuration des acides répondant à la formule générale XVIII.

1°. Considérant comme démontrée la configuration de l'acide XVI (et des produits qui en dérivent par hydrogénation de la chaîne allylique), on note que les esters correspondants aux acides possédant une structure *érythro* sont, au cours de la chromatographie sur alumine, moins retenus que leurs isomères *thréo*. On peut, dans une première hypothèse, généraliser cette observation à tous les esters des acides de formule XVIII et supposer que tous les composés les moins retenus ont la même configuration *érythro*.

2°. Cette première supposition se trouve renforcée par le fait que tous les esters les moins adsorbés sur alumine correspondent aux acides qui ont les propriétés oestrogènes les plus marquées.<sup>9</sup>

A partir de ces remarques et en supposant qu'il est légitime d'en étendre la validité aux acides qui nous intéressent, nous pouvons admettre que l'acide F = 137° obtenu en présence de nickel de Raney à la configuration *érythro* (XV) tandis que l'hydrogénation en présence de platine des deux acides éthyléniques fournit préférentiellement l'isomère *thréo* (F = 110°) XIV.\*

En effet comme dans tous les couples examinés par Horeau, Gay et Courrier<sup>9</sup> l'acide F = 137°, le plus oestrogène est, sur alumine, moins retenu que son isomère F = 110°.

Il existe enfin un autre argument en faveur de la configuration *thréo* de l'acide F = 109°.

L'acide VIII (voir p. 154), dont nous savons qu'il est  $\alpha, \beta$ -éthylénique, et qui possède vraisemblablement une configuration où le carboxyle et le méthoxynaphtyle sont *trans*, fournit par hydrogénation, un acide F = 117°. D'après ce que l'on sait de l'hydrogénation catalytique des oléfines *cis* et *trans*,<sup>10</sup> on peut admettre que le corps formé en prépondérance doit avoir la configuration *thréo* (XIX). Ce même acide F = 117° est obtenu par hydrogénation des acides VI et VII en présence de platine d'Adams. Or l'hydrogénation en présence de nickel de Raney du sel de sodium de

\* Pour les acides de formule générale XVIII, on a nommé *érythro*, conformément à la définition classique, les corps dont la configuration est telle que dans une conformation possible les substituants éclipsés présentent une certaine analogie. Le terme *thréo* désignant l'autre isomère. Les substituants qui se correspondent étaient classés par ordre de "grosesseur"  $\text{CO}_2\text{H} > \text{R} > \text{CH}_3$  (sur le carbone  $\alpha$ ) et  $(\text{CH}_3\text{O}) \text{C}_{10}\text{H}_6 > \text{R} > \text{H}$  sur le carbone  $\beta$ . Dans le cas des acides F = 137° et F = 110°, selon le même principe, nous avons  $\text{CO}_2\text{H} > \text{CH}_3 > \text{H}$  (sur le carbone  $\alpha$ ) et  $(\text{CH}_3\text{O}) \text{C}_{10}\text{H}_6 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{H}$  sur le carbone  $\beta$ .

<sup>8</sup> K. Miescher, *Chem. Rev.* **43**, 367 (1948).

<sup>9</sup> A. Horeau, R. Gay et R. Courrier, *C.R. Acad. Sci., Paris* **242**, 429 (1956).

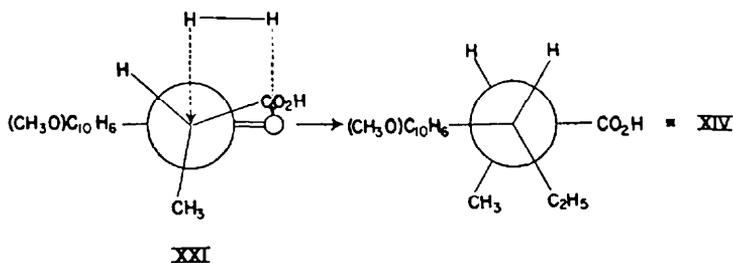
<sup>10</sup> R. L. Burwell, *Chem. Rev.* **57**, 895 (1957).

l'acide VIII, dont le spectre U.V. est presque superposable à celui de l'acide F = 93° (IVa) fournit un autre acide F = 145°, que nous considérons comme *érythro* (XX) et qui effectivement est plus oestrogène et moins retenu sur alumine que son isomère F = 117°.

Quoiqu'il en soit, ces conclusions, dont nous reconnaissons qu'elles ne représentent qu'un ensemble de probabilités, serviront de bases aux considérations qui suivent.

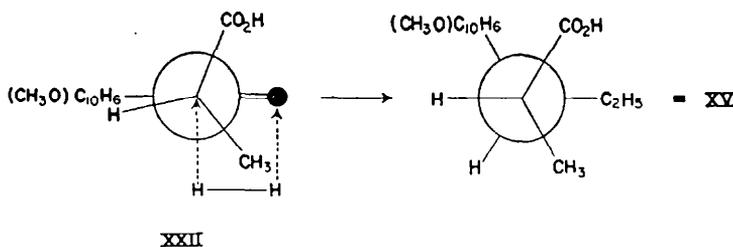
Si nous retenons pour l'acide F = 166° la formule IIIb et pour l'acide F = 93° la formule IVb, nous allons voir que celles-ci permettent également de proposer une explication cohérente des résultats de leur hydrogénation.

Si l'acide éthylénique F = 166° à une conformation telle que XXI, on conçoit que l'hydrogène saturant la double liaison éthylénique arrive par le côté le moins encombré de la molécule et fournisse, en présence de platine, l'isomère *thréo* (XIV).



Le fait qu'en présence de nickel de Raney le sel de sodium de l'acide insaturé F = 166° conduise à des résultats d'hydrogénation moins sélectifs peut s'expliquer par l'isomérisation (catalysée par le nickel) de cet acide F = 166° en acide F = 93°. L'expérience vérifie d'ailleurs cette supposition. Alors que le sel de sodium de l'acide F = 166°, hydrogéné par le nickel de Raney, fournit 52 pour cent d'isomère *thréo*, lorsque ce même sel est agité à l'air avec le catalyseur pendant une heure avant de l'être en atmosphère d'hydrogène la proportion d'acide *thréo* tombe à 35 pour cent, c'est-à-dire que la composition du mélange obtenu se rapproche nettement de celui (riche en *érythro*) qui résulte de l'hydrogénation de l'acide F = 93°.

En ce qui concerne les résultats de l'hydrogénation de l'acide  $\beta,\gamma$ -éthylénique F = 93°, on peut admettre, pour ce dernier, une conformation correspondant au schéma XXII:



Ici la tendance de l'hydrogène à éclipser le naphthyle sera d'autant plus grande que la salification de la fonction acide fournira un ion qu'une solvation vraisemblable grossira sensiblement. L'hydrogène arrivant cette fois également par le côté le moins encombré de la molécule, le produit saturé obtenu en majorité sera alors l'isomère *érythro* (XV).

Pour rendre compte la formation d'isomère *thréo* par l'hydrogénation de l'acide  $F = 93^\circ$  en milieu acétique et en présence de platine, il faut admettre qu'une conformation très voisine de XXI est également possible: les modèles moléculaires montrent que cette conformation n'est pas incompatible avec l'encombrement des groupes présents.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf indication spéciale, les points de fusion sont mesurés au bloc Maquenne, et non corrigés.

#### *Méthyl-2(méthoxy-6'naphtyl-2')-3 hydroxy-3 pentanoate d'éthyle* (II)

On opère exactement suivant le protocole antérieurement décrit:<sup>2</sup> 50,6 g de propionyl-2 méthoxy-6 naphthalène, 43 g d' $\alpha$ -bromopropionate d'éthyle, 15,6 g de zinc en planures dans 570 ml de benzène sont chauffés 1 hr 30 min à reflux. A près refroidissement le produit de la réaction est hydrolysé par une solution d'acide sulfurique à 10%. On lave à l'eau la couche benzénique, sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et évapore le solvant. On obtient 70,7 g de produit brut totalement pris en masse.

20 g du produit brut précédent sont dissous à chaud dans 100 ml d'hexane. Il cristallise par refroidissement 9,05 g de fines aiguilles  $F = 83-84^\circ$ . On recrystallise une seconde fois dans l'hexane;  $F = 85-86^\circ$ \*

Analyse— $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ . Calc. %: C = 72,1; H = 7,65;  
Tr. C = 72,0; H = 7,8.

#### *Méthyl-2(méthoxy-6'naphtyl-2')-3 pentène-3 oate d'éthyle* (IIIa)

On porte à ébullition une minute, 10 g de méthyl-2(méthoxy-6 naphtyl-2)-3 hydroxy-3 pentanoate d'éthyle ( $F = 81,5-83,5^\circ$ ) dans 50 ml d'acide formique. On jette le tout dans de l'eau, extrait à l'éther. L'extrait étheré est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium à 5%, lavé avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé. On obtient 9,7 g d'esters éthyléniques qui cristallisent partiellement.

Une fraction de cet ester (1,1 g) a été recrystallisée dans 3 ml d'éther de pétrole ( $E = 35-50^\circ$ ); après trois recrystallisation, on obtient de fines aiguilles  $F = 55-56^\circ$ .

Analyse— $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ . Calc. %: C = 76,5; H = 7,4;  
Tr. = 76,5; H = 7,3.

#### *Acide méthyl-2(méthoxy-6'naphtyl-2')-3 pentène-3 olque* (IIIb)

On saponifie directement en chauffant à reflux les 9,7 g d'ester brut précédent avec 10 ml de soude 10 N et 60 ml de méthanol pendant 30 minutes. On reprend largement par l'eau et extrait l'insaponifiable à l'éther. La solution aqueuse alcaline est acidifiée par l'acide acétique; une huile précipite et cristallise. On essore, recrystallise le produit bien sec dans 50 ml de toluène et obtient 2,430 g, d'acide  $F_{\text{inst.}} = 161-162^\circ$  qu'on recrystallise dans le toluène, puis sèche sous vide pour analyse:  $F_{\text{inst.}} = 166-167^\circ$ .

Analyse— $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Calc. %: C = 75,5; H = 6,7;  
Tr. C = 75,1; H = 6,8.

Les eaux-mères sont évaporées à sec. Le résidu recrystallisé dans l'acide acétique aqueux fournit 1,450 g, d'acide  $F = 93-94^\circ$ .

#### *Méthyl-2(méthoxy-6' naphtyl-2')-3 pentène-3 oate de méthyle* (IIIc)

2 g d'acide  $F = 166^\circ$  sont traités par une solution étherée de diazométhane. La réaction est très lente et nécessite une agitation de temps en temps. Après les traitements habituels on récolte quantitativement l'ester qui est recrystallisé dans 25 ml de méthanol + 5 ml d'eau. Rdt. 1,72 g,  $F = 71,5-72,5^\circ$ . Belles aiguilles feutrées.

Analyse— $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ . Calc. %: C = 76,0; H = 7,1;  
Tr. C = 76,1; H = 7,0

\* La séparation de l'autre isomère  $F = 79^\circ$  et l'étude plus complète de cette réaction de Réformatski feront l'objet d'un autre mémoire.

*Acide méthyl-2(méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-3 oïque (IVb)*

On chauffe 39,65 g de méthyl-2(méthoxy-6 naphthyl-2)-3 hydroxy-3 pentanoate d'éthyle brut de la réaction de Réformatski avec 160 ml d'acide formique pendant 2 heures. On distille l'acide formique au bain-marie sous vide et obtient 36,45 g d'ester éthylénique liquide que l'on saponifie directement.

On chauffe à reflux ces 36,45 g d'ester éthylénique avec 40 ml de soude 10 N et 360 ml de méthanol pendant 2 heures. On distille le méthanol, étend d'eau et extrait l'insaponifiable à l'éther. La solution aqueuse alcaline est acidifiée par l'acide acétique et donne une huile qui cristallise. On essore 26 g d'acide. Le tout, recristallisé au toluène, donne 3,72 g d'acide F = 161–162°.

Les eaux-mères sont évaporées à sec. Le résidu recristallisé dans l'acide acétique aqueux fournit 7,95 g d'acide F = 93,5–95°. On recristallise une seconde fois pour analyse.

Analyse—C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>. Calc. %: C = 75,5; H = 6,7;

Tr. C = 75,5; H = 6,7

Les esters méthylique et éthylique de cet acide ne sont pas cristallisés.

*Oxydation permanganique des acides F = 166° et F = 93°*

On transforme 0,100 g d'acide F = 166° en sel de sodium avec une quantité suffisante de soude 0,1 N jusqu'à franche alcalinité en présence d'un cristal de phénol phtaléine. On dilue la solution avec 10 ml d'eau distillée, puis refroidit avec de la glace fondante. A la solution agitée magnétiquement on ajoute goutte à goutte 1,74 ml de solution de permanganate à 4,72% dilué dans 10 ml d'eau (l'addition dure environ 5 minutes). Après l'addition, on agite encore 5 minutes et essore le précipité de bioxyde de manganèse. La liqueur limpide est portée à l'ébullition pendant 10 minutes. Un peu avant le début de l'ébullition un trouble apparaît qui s'organise rapidement. On l'extrait avec 50 ml d'éther. L'extrait étheré est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé. On obtient 0,037 g de cristaux blancs, F = 100–102° brut. Le point de fusion mélangé avec le propionyl-2 méthoxy-6 naphthalène n'accuse aucune dépression.

La solution alcaline, acidifiée par l'acide acétique, redonne un peu d'acide de départ n'ayant pas réagi.

En opérant de la même façon et sur des quantités identiques d'acide F = 93°, on obtient le méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène avec le même rendement.

*Décarboxylation thermique de l'acide diméthyl-2,2(méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-3 oïque (IX): méthyl-2(méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-2 (XII)*

15 g d'acide diméthyl-2,2 (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-3-oïque dans un ballon à distiller sont chauffés au bain métallique entre 230° (commencement du départ de CO<sub>2</sub>) et 280°. L'opération dure environ 30 minutes. Le carbure obtenu est directement distillé sous vide E<sub>13</sub> = 186–187°. n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5942; Rt—11,75 g. Cette huile se prend en masse. F = 21°. (Spectre U.V. voir Fig. 3).

Analyse—C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O. Calc. %: C = 84,95; H = 8,4;

Tr. C = 84,45; H = 8,2.

*Oxydation permanganique du méthyl-2(méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-2*

1 g de carbure précédent, 1 g de permanganate de potassium finement pulvérisé et 30 ml d'acétone sont agités pendant 3 jours à la température ordinaire. Après filtration de l'oxyde de manganèse et évaporation du solvant le résidu huileux est recristallisé dans le méthanol: on récolte facilement 170 mg de méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène F = 110° (pas d'abaissement avec un échantillon authentique).

*Décarboxylation thermique des acides méthyl-2(méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-3 oïques: (méthoxy-6' naphthyl-2')-3 pentène-2 cis et trans. (XII et XIII)*

(1°) *Acide* F = 166°. Dans un appareil à distiller, 2 g d'acide F:166° sont chauffés progressivement au bain métallique vers 240° jusqu'à cessation de dégagement du gaz carbonique. On laisse refroidir le bain jusqu'à 220° et distille sous vide le carbure formé; on obtient 1,13 g de carbure incolore. Celui-ci est dissout dans l'éther, lavé à la soude 0,5 N, puis à l'eau; on sèche sur sulfate de sodium et distille de nouveau sous vide: E<sub>20</sub> = 192,5–195,5°. n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,6020 (Spectre U.V. voir Fig. 3).

Analyse—C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O. Calc. %: C = 84,9; H = 8,0;

Tr. C = 85,1; H = 8,1.

(2°) *Acide F* = 93°. On opère comme précédemment, et obtient un carbure avec un rendement identique ( $E_{10} = 197-200^\circ$ ) qui se prend presque totalement en masse. Débarrassé sur plaque poreuse de l'huile qui l'imprègne, ce carbure se présente en écailles incolores *F* = 49-51° (petit tube) (Spectre U.V., voir Fig. 3).

Analyse— $C_{16}H_{18}O$ . Calc. %: C = 84,9; H = 8,0;  
Tr. C = 84,45; H = 8,1.

Contrairement à son isomère liquide ce carbure cristallisé, traité dans les conditions habituelles par trinitrofluorénone fournit un composé d'addition rouge brique. Fines aiguilles,  $F_{nat.} = 113^\circ$ .

Analyse— $C_{16}H_{18}O + C_{12}H_8N_2O_7 = C_{28}H_{26}N_2O_8$   
Calc. %: C = 64,3; H = 4,3;  
Tr. C = 64,25; H = 4,5.

*Décarboxylation par l'acide formique de l'acide F* = 166°

2 g d'acide dans 20 ml d'acide formique anhydre sont portés à l'ébullition deux heures. Après reprise par l'eau et l'éther, la phase étherée est lavée à l'eau, puis à la soude diluée (ce qui permet de récupérer 0,32 g d'acide initial *F* = 155-162°). La phase neutre, après évaporation de l'éther pèse 1,4 g. Par reprise de cette fraction par 20 ml de méthanol on récolte 0,25 g d'une poudre incolore, insoluble, même à chaud *F* = 163-165°. Par évaporation des eaux-mères on obtient 1,1 g d'huile qui est dissoute dans 17 ml de méthanol + 0,5 ml d'eau. Après décantation d'une huile résineuse très colorée, puis évaporation lente on obtient le carbure précédent *F* = 49-50°.

La fraction insoluble est recristallisée dans le méthoxy-éthanol (ou l'acide acétique) *F* = 167-168°.

Analyse— $C_{16}H_{18}O$ . Calc. %: C = 84,9; H = 8,0;  
Tr. C = 84,8; H = 8,0.

Masse moléculaire par cryoscopie dans le camphre: trouvée 436,418; calculée pour  $C_{16}H_{18}O \times 2 = 452$ .

*Hydrogénation des acides méthyl-2(méthoxy-6' naphyl-2')-3 pentène-3 olques*

(a) *Hydrogénation de l'acide F* = 93° dans l'alcool en présence de platine Adams. On hydrogène 1,35 g d'acide *F* = 92° dans 15 ml d'alcool en présence de 0,200 g de platine Adams. En 24 minutes, 157 ml d'hydrogène sont absorbés. On essore le platine, précipite les acides saturés par addition d'une quantité suffisante d'eau et obtient 1,020 g d'acide *F* = 98-99°. Par recristallisation dans l'éthanol aqueux on récolte 0,820 g d'acide *F* = 108,5-110° déjà décrit par Jacques et Horeau.<sup>1</sup>

(b) *Hydrogénation de l'acide F* = 166° dans les mêmes conditions. Après 32 minutes 162 ml d'hydrogène sont absorbés. On essore le platine, précipite les acides saturés par addition d'une quantité suffisante d'eau et obtient 0,920 g d'acide. Le tout recristallisé dans l'éthanol aqueux donne 0,030 g d'acide *F* = 121-131° (mélange) et 0,810 g d'acide *F* = 108-110°.

(c) *Hydrogénation de l'acide F* = 93° en présence de nickel de Raney. On dissout 1,35 g, d'acide *F* = 93° dans 5 ml de soude N, ajoute 4 g de Ni (préparés à partir de 12 g d'alliage de Raney) et 35 ml d'eau distillée. Au bout de 29 minutes, 117 ml d'hydrogène sont absorbés (théorie 120 ml). On filtre et rince le nickel abondamment à l'eau. La liqueur aqueuse est acidifiée par de l'acide acétique. On extrait l'acide formé à l'éther, lave la solution étherée à l'acide chlorhydrique N, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore. On récolte 1,350 g, de produit. Par recristallisation dans l'éthanol aqueux on obtient 0,880 g, d'acide en cristaux fins *F* = 132-134°. Une seconde cristallisation élève le point de fusion à 136,5-137,5°. (Jacques et Horeau<sup>2</sup> indiquent *F* = 128-128,5°).

(d) *Hydrogénation de l'acide F* = 166° dans les mêmes conditions. Au bout de 30 minutes l'hydrogénation s'arrête d'elle-même, 76 ml d'hydrogène sont absorbés. On opère ensuite comme précédemment et obtient 1,35 g, de mélange des deux acides saturés *F* = 109-110° et *F* = 136,5-137,5°.

*Diagrammes thermiques des mélanges d'acides F* = 109° et *F* = 136°

On prépare deux solutions 0,05 g de chaque acide dans 20 ml de benzène anhydre. On les mélange en proportions variables de façon à avoir à chaque fois 3 à 4 ml de solution de titre connu; on mesure après évaporation totale, les points de fusion commençante et finissante au bloc de Köfler, sous microscope (voir Fig. 2). Quand il règne une incertitude sur la composition d'un échantillon inconnu (un mélange contenant 50% de chaque composant fond comme un mélange constitué par 87,5% d'isomère *F* = 110° et 12,5% d'isomère *F* = 137°), il suffit d'ajouter une certaine quantité de l'un ou de l'autre des acides pour savoir sur quel segment de la courbe on se trouve.