

SYNTHÈSES D'ACIDES AMINÉS CYCLIQUES À PARTIR DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE ADIPIQUE¹

LISE NICOLE ET LOUIS BERLINGUET

Département de Biochimie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Qué.

Reçu le 10 juillet 1961

ABSTRACT

The Dieckmann reaction has been reinvestigated in view of obtaining alkyl-substituted cyclopentanones. Control of the reaction during alkylation now permits either the opening of the cyclopentane ring to give, without the isolation of intermediates, substituted adipic esters in excellent yields or normal substitution on the ring.

Methyl- and allyl-substituted cyclopentanones were obtained from the corresponding Dieckmann esters or from the substituted adipic acids. These ketones were transformed by the Strecker method into their corresponding spirohydantoins. In both cases, two diastereoisomers were isolated and studied.

1-Amino-2-methyl-cyclopentanecarboxylic acid and 1-amino-2-allyl-cyclopentanecarboxylic acid were prepared in good yields from the spirohydantoins and characterized.

INTRODUCTION

L'acide amino-1 cyclopentane-carboxylique possède des propriétés chimiothérapeutiques contre certains types de cancer. Récemment, on a démontré que cet acide aminé non-naturel peut réduire le développement de l'hépatome de Novikoff (1) et du carcinosarcome Walker 256 chez le rat (2a, 2b) ainsi que le sarcome 180, le carcinome 755 et la leucémie L-1210 chez la souris (3).

Dans le but d'atténuer la toxicité de cette substance, tout en conservant son activité, nous avons pensé en modifier la structure moléculaire en introduisant sur le noyau, en position 2, une chaîne aliphatique.

Pour obtenir ces acides aminés cycliques, nous avons employé la méthode de synthèse de Strecker et Bucherer en partant de la cyclopentanone substituée en position 2. Ces cétones cycliques alkylées peuvent être obtenues par substitution directe au moyen d'halogènes ou d'halogénures d'alkyles en présence de sodium dans l'ammoniac liquide (4). Dans ce cas, il y a presque toujours formation de dérivés bi-substitués lesquels sont souvent difficiles à éliminer. Nos essais biologiques demandant des produits d'une très grande pureté, nous avons préféré utiliser une méthode où il ne peut y avoir de bi-substitution.

L'éther de Dieckmann (II) est un ester β -cétonique qui permet une alkylation simple. Par décarboxylation subséquente, on obtient une cétone cyclique mono-substituée (VII). Cette synthèse de cétones cycliques substituées par l'intermédiaire de l'éther de Dieckmann a été utilisée par plusieurs auteurs, lesquels mentionnent inévitablement que les rendements sont très variables (5-11). Sans raison apparente, on obtient, lors de l'alkylation, soit l'éther de Dieckmann substitué (V), soit le di-ester de l'acide adipique substitué (III).

Cornubert et Borrel en ont étudié les conditions expérimentales (12) et plusieurs auteurs (10, 11, 13) ont avancé des mécanismes de réaction. On admet aujourd'hui (14) que la température, la grosseur de la chaîne alkylée substituée et surtout la concentration en éthoxyde de sodium sont responsables de l'ouverture des éthers de Dieckmann substitués en esters adipiques correspondants.

¹Présenté au congrès annuel de l'Institut de Chimie du Canada, tenu à Ottawa en juin 1960.

Nous avons repris ces travaux dans le but de préparer les cétones cycliques substituées avec le moins possible d'intermédiaires et de contrôler lorsqu'il y a lieu l'ouverture des éthers de Dieckmann.

Lorsqu'on effectue la cyclisation de l'adipate di-éthylique par un équivalent de sodium dans le toluène, il y a élimination d'une molécule d'éthanol, qui peut se combiner avec le sodium résiduel pour donner l'ion éthoxyde $C_2H_5O^-$, responsable de l'ouverture du cycle. En éliminant par distillation partielle l'alcool ainsi formé avant de faire l'alkylation, on parvient à éviter cette ouverture du cycle. Ainsi on obtient avec 88% de rendement la carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1, (V, R = $-CH_3$) par méthylation directe de l'éther de Dieckmann.

Si, au contraire, on veut obtenir le di-ester de l'acide adipique substitué en α , on ajoute, après alkylation, un excès d'éthanol. On obtient sans isoler d'intermédiaires et avec des rendements respectifs de 89% et de 80% les di-esters méthyl-2 adipate de diéthyle (III, R = $-CH_3$) et allyl-2 adipate de diéthyle (III, R = $-CH_2-CH=CH_2$). L'absence ou la présence d'éthanol lors de l'alkylation est donc en grande partie responsable de la stabilité ou de l'ouverture du cycle.

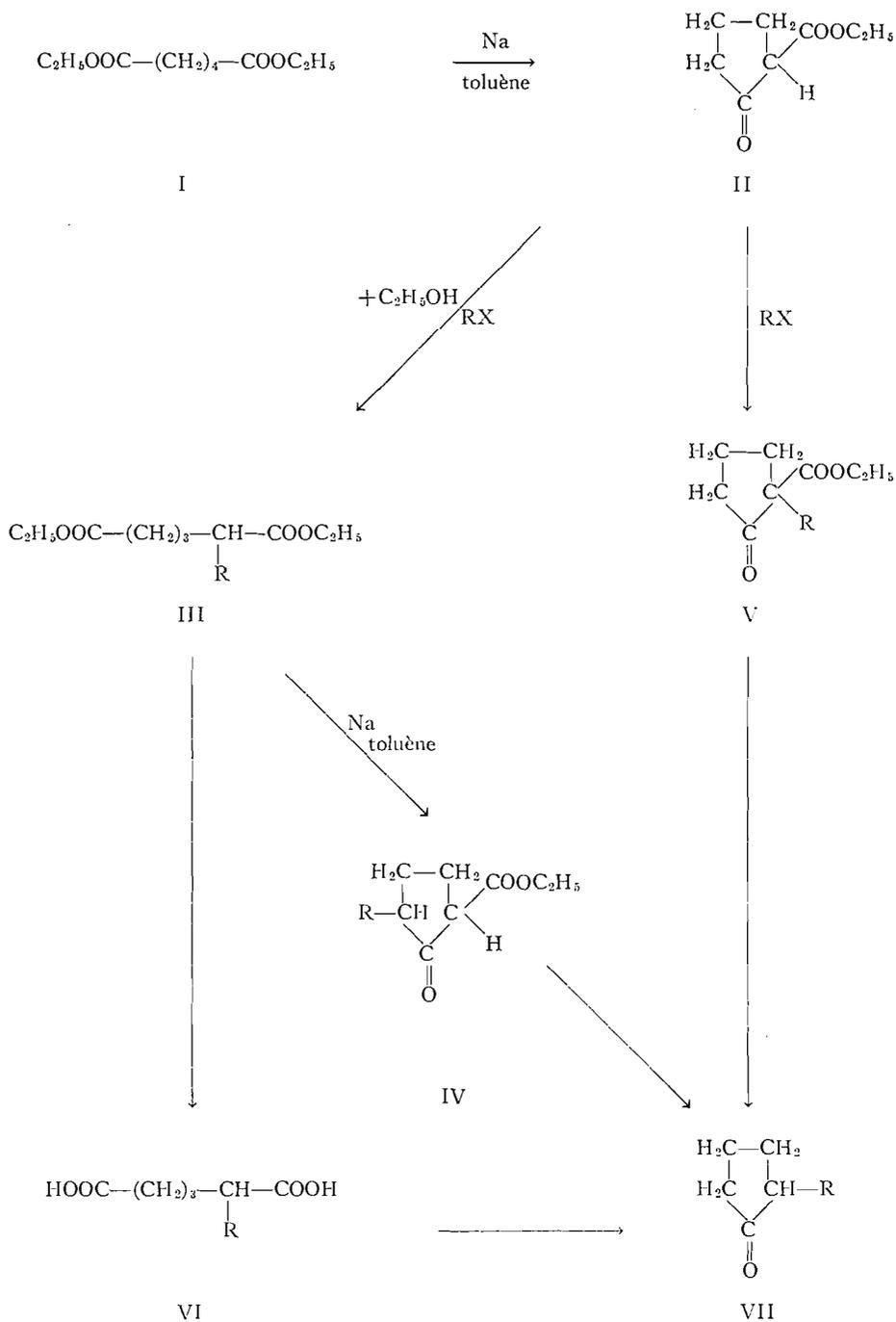
L'obtention des cétones substituées en α présente une autre difficulté. La décarboxylation de l'éther de Dieckmann alkylé en position 2 par ébullition en milieu acide ou en présence de baryte ne se fait bien que si la chaîne alkylée est inférieure à trois atomes de carbone. Le traitement de l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (V, R = $-CH_2-CH=CH_2$) par l'acide sulfurique à chaud pendant 6 heures, ne permet d'obtenir que 30% de l'allyl-2 cyclopentanone-1. On récupère, inchangé, le produit de départ. Ceci est dû de toute évidence à un empêchement stérique, puisque dans les mêmes conditions la décarboxylation de l'allyl-5 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (IV, R = $-CH_2-CH=CH_2$) donne un rendement presque quantitatif. Cope *et al.* (15) rapportent des difficultés analogues lors de la décarboxylation de l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1, de même que Cornubert et Borrel (12) pour la méthyl-5 propyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1. Lorsque cet empêchement stérique existe, il y a évidemment avantage à effectuer la décarboxylation sur la carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 substituée en position 5, laquelle s'obtient par cyclisation de l'ester di-éthylique de l'acide adipique substitué. Dans ces conditions l'allyl-2 adipate di-éthylique (III, R = $-CH_2-CH=CH_2$) donne avec un rendement de 66% l'éther de Dieckmann substitué en position 5 (IV, R = $-CH_2-CH=CH_2$) lequel se décarboxyle avec facilité pour donner quantitativement l'allyl-2 cyclopentanone-1 (VII, R = $-CH_2-CH=CH_2$).

On peut aussi cycliser directement, par chauffage, en présence de baryte, suivant la méthode habituelle, un acide adipique substitué. Le rendement est excellent dans le cas de la méthyl-2 cyclopentanone-1.

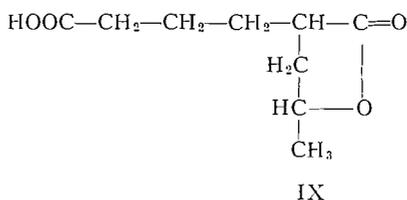
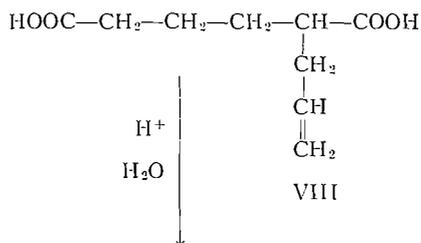
Dans les mêmes conditions, la cyclisation de l'acide allyl-2 adipique (VIII) donne de faibles rendements (18-50%) en allyl-2 cyclopentanone-1. Il se forme plutôt de la méthyl-4 (3-carboxypropyl)-2 butyrolactone (IX) qu'on obtient aussi avec un excellent rendement par chauffage de l'acide allyl-2 adipique en milieu chlorhydrique. Une lactonisation de même type a déjà été rapportée pour un produit analogue (16).

Par la méthode de Strecker, nous avons transformé les cyclopentanones substituées en spirohydantoïnes correspondantes. L'introduction d'un substituant sur le cycle cyclopentane crée deux centres asymétriques, donc deux paires de diastéréoisomères que nous avons réussi à séparer.

Il est curieux de constater que Granger et Techer (17) n'ont obtenu qu'un seul acétyl amino-1 cyano-1 méthyl-2 cyclopentane à partir de la méthyl-2 cyclopentanone-1.



Par cristallisation fractionnée, nous avons pu isoler les deux diastéréoisomères de la méthyl-6 diazaspéro-1,3(4-4) nonane dione-2,4 ayant des points de fusion de 197-199° et 136-138° et les deux diastéréoisomères de l'allyl-6 diazaspéro-1,3(4-4) nonane dione-2,4 dont les points de fusion sont de 170° et 140°.



Quantitativement, il y a toujours un rapport de 2 à 1 entre les deux formes isomériques, celle qui a le point de fusion le plus élevé et qui est la moins soluble étant la forme prédominante. L'autre isomère plus soluble est moins stable. C'est ainsi que nous avons traité l'isomère de la (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5 ayant un point de fusion de 136°–138° par une solution de soude à 10% pendant quelques heures. Le produit obtenu fond à 185°, soit le point de fusion du mélange. Dans ces conditions, l'isomère ayant un point de fusion de 197° est stable.

Peu de cas d'isomérisie semblable ont été rapportés (18) et à notre connaissance aucun diastéréoisomère de spirohydantoïne n'a été isolé.

Nous avons donc étudié ces produits plus en détail. Les spectres à infrarouge ne permettent pas de mettre en évidence la structure différente des deux diastéréoisomères. Par ailleurs, les spectres obtenus par résonance nucléaire magnétique* suggèrent que les deux produits ayant des points de fusion de 138–140° et 197–199° et dont l'analyse correspond à la formule de la (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5, sont en fait deux diastéréoisomères.

La chromatographie sur papier des deux spirohydantoïnes méthylées suivie de révélation au chlore et à l'iode suivant la technique de Rydon et Smith (19) n'a cependant pas permis de séparer les deux isomères puisque les valeurs R_f ont toujours été identiques dans plusieurs solvants.

L'hydrolyse par la baryte à 160° de ces spirohydantoïnes substituées donne les acides aminés correspondants avec d'excellents rendements. Il est probable que ce traitement alcalin à chaud a pour effet de changer la configuration des deux carbones asymétriques, de telle sorte que même en partant d'un diastéréoisomère de l'hydantoïne on doit s'attendre à obtenir un mélange des deux diastéréoisomères de l'acide aminé correspondant.

Nous n'avons pu isoler d'isomères stériques après hydrolyse alcaline de l'une ou l'autre des (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5. Les produits obtenus ont toujours eu des R_f identiques tant en chromatographie sur colonne de Dowex-50 que par chromatographie sur papier en utilisant différents solvants et même par chromatographie sur papier imbibé de résines échangeuses d'ions.

*Varian Associates, 611 Hansen Way, Palo Alto, California, U.S.A.

Par hydrolyse des deux isomères de la (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5 au moyen de l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge, on obtient parallèlement deux produits ayant une solubilité quelque peu différente dans l'eau.

Les picrates de ces deux acides aminés ainsi que les dérivés phényl-uréidos des deux acides correspondants ont dans chacun des cas des points de fusion identiques. Les sels de cuivre ont par ailleurs une solubilité différente dans l'eau et peuvent servir à séparer les diastéréoisomères.

Les deux spirohydantoïnes ayant des points de fusion de 137° et 198° donnent par hydrolyse acide deux acides amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxyliques. Par traitement avec KOCN, ces deux isomères donnent des acides hydantoïques dont les points de fusion sont différents.

Ces acides hydantoïques redonnent les deux spirohydantoïnes de départ par chauffage en milieu acide. Les acides aminés isolés sont donc bien des isomères qui conservent leur configuration lors de la transformation en hydantoïnes.

L'hydrolyse alcaline de l'(allyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5 donne un acide aminé dont l'analyse correspond à l'acide amino-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique mais qui en réalité doit être un mélange des formes allo et thréo.

Cette hydantoïne est par ailleurs peu stable en milieu acide et on obtient par chromatographie des solutions d'hydrolyse, deux taches d'acides aminés dont une correspond à l'acide amino-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique, l'autre étant probablement un produit d'addition sur la double liaison lequel produit d'addition peut se cycliser ou non.

Ces acides amino-1 cycloalkyl-carboxyliques substitués sont solubles dans l'eau et partiellement dans l'éthanol. Ils sont tout à fait insolubles dans l'acétone d'où ils précipitent sous forme de gels volumineux. Ils se volatilisent sur une plaque chaude pour donner une vapeur se solidifiant rapidement.

Des travaux biologiques avec ces acides aminés sont en cours et seront publiés sous peu.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Adipate de diéthyle (I)

On prépare l'adipate de diéthyle à partir de 400 g (2.74 mole) d'acide adipique, en présence d'acide sulfurique (120 ml), d'éthanol à 95% (600 ml) et de benzène (2000 ml) suivant la méthode de Van Rysselberghe (8). Rendement 477 g (86%). P.é. 130° à 15 mm, n_D^{20} 1.427 (lit. p.é. 138° à 20 mm, n_D^{20} 1.427) (8).

Carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (éther de Dieckmann) (II)

On fait la cyclisation de l'adipate de diéthyle par le sodium dans le toluène suivant la méthode décrite par Cornubert et Borrel (12). À partir de 200 g (0.988 mole) d'adipate de diéthyle, on obtient 110 g d'éther de Dieckmann. Rendement 71%. P.é. 110-115° à 19 mm, n_D^{20} 1.454 (lit. p.é. 114° à 20 mm, n_D^{20} 1.452) (8).

Carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1 (V) (R = —CH₃)

(a) À partir de l'éther de Dieckmann

On fait la méthylation de l'éther de Dieckmann selon la méthode de Cornubert et Borrel (12) par condensation de l'iodure de méthyle avec le dérivé sodé de la carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1. Tel que mentionné par Cornubert et Borrel, cette réaction doit être effectuée à très basse température et en présence d'une quantité rigoureusement exacte de sodium. Autrement, on s'expose à obtenir l'ester méthyl-2 adipate de diéthyle qui se forme par ouverture du cycle cyclopentanique.

Même en prenant toutes ces précautions, il arrive, comme l'ont mentionné plusieurs auteurs, que ce soit le di-ester substitué ouvert qu'on obtienne.

À partir de 60 g (0.384 mole) d'éther de Dieckmann, on obtient 57.5 g de carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1. Rendement 88%. P.é. 104° à 12 mm, n_D^{20} 1.440 (lit. p.é. 105° à 13 mm, n_D^{20} 1.4464) (5).

(b) Directement à partir de l'adipate de diéthyle

On chauffe dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur 14.0 g (0.61 mole) de sodium dans 725 ml de toluène dé-thiophéné. Lorsque le sodium est fondu, on agite vigoureusement pour fractionner le sodium en fines particules. On ajoute alors l'adipate de diéthyle (101 g, 0.50 mole) et on chauffe à reflux

pendant 2 heures. Le sel de sodium de la carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 se présente sous forme de masse spongieuse. On distille alors pour recueillir 125 ml de toluène et d'éthanol formé lors de la cyclisation. On ajoute 75 ml de toluène dé-thiophéné au mélange et on continue la distillation jusqu'à ce que le volume total du distillat atteigne 200 ml.

On refroidit alors dans la glace et on ajoute en une seule fraction 160 g (1.13 mole) d'iodure de méthyle. On chauffe à reflux pendant 16 heures. On ajoute alors de l'eau pour dissoudre l'iodure de sodium. On sépare le toluène, on le sèche et on recueille par distillation sous vide la carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1. Rendement total à partir de l'adipate de diéthyle 69.9 g (82.2%) passant à 100–105° sous 14 mm, n_D^{20} 1.444.

Carboxyéthyl-5 méthyl-2 cyclopentanone-1 (IV) (R = —CH₃)

On cyclise par la méthode de Cornubert et Borrel (12) le méthyl-2 adipate de diéthyle (137.0 g, 0.63 mole) par le sodium dans le toluène. Rendement en carboxyéthyl-5 méthyl-2 cyclopentanone-1 52.0 g (48.3%). P.é. 120–125° sous 25 mm, n_D^{20} 1.450 (lit. p.é. 123–124° sous 31 mm) (7).

Méthyl-2 adipate de diéthyle (III) (R = —CH₃)

En s'inspirant de la méthode de synthèse de l'éther de Dieckmann, décrite par Cornubert et Borrel (12), on place dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur 15.7 g de sodium dans 600 ml de toluène. Quand le toluène bout, on agite vigoureusement le ballon afin de diviser finement le sodium fondu. On ramène la température du toluène à 60° et on ajoute 112.2 g (0.55 mole) d'adipate de diéthyle. Aux environs de 80°, la réaction devient vive. Lorsqu'elle est entièrement terminée, on prolonge le chauffage encore 1 heure. On ajoute alors l'iodure de méthyle en excès (118.1 g, 0.82 mole). On laisse agiter à reflux, pendant 16 heures, après avoir ajouté 50 ml d'éthanol pour favoriser l'ouverture du cycle. On refroidit et on dissout l'iodure de sodium dans l'eau. On décante et on lave la partie aqueuse avec du toluène que l'on ajoute à la partie toluénique. On distille le toluène à la pression atmosphérique et on distille le résidu dans le vide. Rendement 105.8 g (89%). P.é. 140–145° à 33 mm, n_D^{20} 1.431 (lit. p.é. 141° à 26 mm) (7).

Acide méthyl-2 adipique (VI) (R = —CH₃)

(a) *Par hydrolyse alcaline*

On fait bouillir à reflux, pendant 16 heures, un mélange de méthyl-2 adipate de diéthyle (140.9 g, 0.65 mole) et d'hydroxyde de potassium (98.0 g, 1.47 mole) dans 1 litre d'éthanol à 95%. On dissout alors les sels par addition d'eau, et on évapore à sec. On reprend par de l'eau, on acidifie avec HCl concentré. On extrait la solution aqueuse plusieurs fois à l'éther qu'on sèche et qu'on évapore. Il reste 82.5 g (79.5%) d'une huile qui cristallise lentement.

(b) *Par hydrolyse acide*

On fait bouillir à reflux, pendant 16 heures, le méthyl-2 adipate de diéthyle (60 g, 0.278 mole) avec 100 ml d'acide chlorhydrique et 100 ml d'acide acétique glacial. On évapore alors à sec et on reprend le résidu par du benzène chaud. On cristallise l'acide par addition d'éther de pétrole et on porte au froid. Rendement 37.5 g (84.3%). P.f. 57°* (lit. 61°) (20).

Méthyle-2 cyclopentanone-1 (VII) (R = —CH₃)

(a) *À partir de la carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1*

On effectue la décarboxylation de la carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1 au moyen de l'acide chlorhydrique dilué dans les proportions 1:3, en chauffant à reflux durant 16 heures avec une bonne agitation. On extrait le produit à l'éther et on le distille. À partir de 56.7 g (0.333 mole) de carboxyéthyl-2 méthyl-2 cyclopentanone-1, on obtient 20.7 g de méthyl-2 cyclopentanone-1. Rendement 63%. P.é. 138–140° à 760 mm, n_D^{20} 1.433 (lit. p.é. 139° à 760 mm, n_D^{20} 1.4348) (21). La cétone donne des cristaux orangés avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine, qui fondent après recristallisation du méthanol à 160°.

(b) *À partir de la carboxyéthyl-5 méthyl-2 cyclopentanone-1*

On chauffe avec une bonne agitation la carboxyéthyl-5 méthyl-2 cyclopentanone-1 (52.0 g, 0.30 mole) en présence de 100 ml d'acide sulfurique à 10%. Après 4 heures, on refroidit et on extrait plusieurs fois à l'éther. On fait une distillation de la solution étherée. La méthyl-2 cyclopentanone-1 passe à 135–138° à 760 mm. Rendement 18.0 g (61.5%).

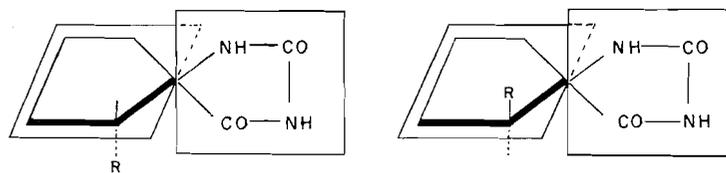
(c) *À partir de l'acide méthyl-2 adipique*

En utilisant la méthode décrite pour la cyclopentanone (22), on cyclise à 290° l'acide méthyl-2 adipique (33.5 g, 0.22 mole) en présence d'hydroxyde de baryum (2.0 g). On recueille 19.1 g de méthyl-2 cyclopentanone-1, n_D^{20} 1.435. Rendement 93%.

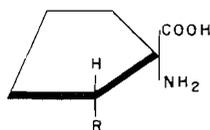
Méthyl-6 diazaspiro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4 (X) (R = —CH₃) (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5

À la température de la chambre, on fait réagir la méthyl-2 cyclopentanone-1 (53.5 g, 0.546 mole) avec du cyanure de potassium (65.1 g, 1.0 mole) dissous dans un mélange contenant 150 ml de méthanol, 150 ml d'eau, du chlorure d'ammonium (53.4 g, 1.0 mole) et un peu de résine IR 4-B (23). On agite mécaniquement

*Les points de fusion ne sont pas corrigés.



X

XI R = $-\text{CH}_3$ XII R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

durant 3 heures. On ajoute alors au mélange un excès de carbonate d'ammonium et l'on chauffe durant 16 heures à 60° sur un bain-marie. On évapore la solution de moitié pour chasser l'alcool. On filtre la résine, on ajuste le pH à 5-6 et on refroidit. Une première précipitation donne 71.0 g de cristaux, p.f. 168° . En évaporant de nouveau, on obtient une seconde précipitation de cristaux, 11.0 g, p.f. 145° . Rendement brut total 82.0 g (89%).

Le premier précipité (71.0 g) est formé du mélange des deux diastéréoisomères. On peut les séparer par recristallisation fractionnée dans l'eau. Le plus insoluble cristallise facilement. Après filtration, on obtient 41.5 g d'un produit qui commence à sublimer à 130° et qui fond complètement à $197-199^\circ$. Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: N, 16.65%. Trouvé: N, 16.82%.

On recristallise de l'eau les 11.0 g de cristaux obtenus lors de la seconde précipitation. Si, à cette solution, on ajoute les eaux-mères du début, on obtient, par concentrations et filtrations successives, un total de 29.5 g du second diastéréoisomère fondant à $136-138^\circ$. Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: N, 16.65%. Trouvé: N, 16.82%.

Le rendement total des deux diastéréoisomères est 71.0 g (77%) dont 41.5 g ont un point de fusion de $197-199^\circ$ et 29.5 g ont un point de fusion de $136-138^\circ$.

Les rendements habituels en hydantoïnes varient entre 70 et 85%, mais on a toujours la prédominance de l'isomère fondant à 197° sur l'isomère fondant à 138° dans les proportions de 2 à 1.

Propriétés des diastéréoisomères de la méthyl-6 diazaspiro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4

Les deux diastéréoisomères des spirohydantoïnes sont insolubles dans l'éther, l'acétate d'éthyle et le benzène. Ils sont totalement solubles dans l'acétone et partiellement solubles à chaud dans l'eau et dans l'éthanol.

On peut les séparer soit par cristallisation fractionnée de l'eau soit en les dissolvant à chaud dans l'acétone et en ajoutant de l'éther de pétrole jusqu'à turbidité. Le diastéréoisomère le plus insoluble précipite le premier. Son point de fusion est $197-198^\circ$. Cet isomère est beaucoup plus stable que l'autre isomère fondant à 138° . Un chauffage de 2 ou 3 heures en présence de soude à 10% ou en tube scellé avec HBr 48% ne parvient pas à le transformer. Tout au plus peut-on déceler une trace de l'acide aminé correspondant par chromatographie sur papier, lequel provient de l'ouverture de l'anneau de l'hydantoïne. Par recristallisation de l'eau, on recueille l'hydantoïne inchangée ayant un point de fusion de 198° .

L'isomère fondant à 138° est par contre moins stable. On peut le transformer en l'autre diastéréoisomère par chauffage prolongé en milieu alcalin ou même en milieu très fortement acide. C'est ainsi que l'on dissout 2.92 g de l'hydantoïne fondant à 138° dans 6 ml de NaOH à 10% et 18 ml d'eau distillée. On laisse sur un bain-marie bouillant toute la nuit. Le lendemain, on acidifie avec HCl concentré et en portant au froid, l'hydantoïne cristallise en gros bâtonnets (1.42 g) qui commencent à sublimer vers 140° mais ne fondent complètement qu'à $182-188^\circ$.

Si on traite l'hydantoïne ayant un point de fusion de 138° en tube scellé pendant 2 ou 3 heures avec HBr 48%, on parvient à ouvrir partiellement l'anneau de l'hydantoïne et on peut déceler l'acide aminé correspondant par chromatographie sur papier. On recupère cependant une certaine quantité d'hydantoïne qui maintenant a un point de fusion de $185-190^\circ$.

Par ailleurs après une ébullition de 17 heures en présence d'acide chlorhydrique concentré, ou de quelques minutes en présence de soude à 10%, on récupère dans chaque cas les deux hydantoïnes inchangées.

Acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique (XI) (R = —CH₃)

(a) Hydrolyse alcaline

Dans un autoclave, on hydrolyse 14.3 g (0.085 mole) de l'hydantoïne ayant un point de fusion de 197° avec 40 g (0.127 mole) d'hydroxyde de baryum dissous dans 120 ml d'eau bouillante. On porte la température à 165° durant une $\frac{1}{2}$ heure. On laisse le mélange refroidir, puis on ajoute 80 g (1.42 mole) de carbonate d'ammonium.

On concentre la solution par ébullition et on filtre le carbonate de baryum. Après avoir évaporé le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu par l'eau bouillante. Par cristallisations successives de l'eau, on obtient l'acide aminé, lequel cristallise avec une molécule d'eau. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂.H₂O: N, 8.70%. Trouvé: N, 8.79%. Rendement 10.9 g (90%). On sèche le produit à l'étuve à 110° pendant quelques heures. Le produit se décompose en brunissant vers 290°. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂: N, 9.78%. Trouvé: N, 9.94%.

On procède de la façon décrite plus haut pour hydrolyser l'autre isomère de l'hydantoïne ayant un point de fusion de 138°. En partant de 9.6 g (0.057 mole) d'hydantoïne, on obtient après séchage à l'étuve 5 g d'acide aminé. Rendement 61%. L'acide aminé n'a pas de point de fusion et commence à se décomposer à 290°. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂: N, 9.78%. Trouvé: N, 9.87%. Il cristallise aussi avec une molécule d'eau. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂: N, 8.70%. Trouvé: N, 8.62%.

(b) Hydrolyse acide

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on place 11.0 g (0.065 mole) de l'isomère fondant à 198° de la méthyl-6 diazaspiro-1,3(4-4) nonane dione-2,4, 125 ml d'acide iodhydrique 57% et 1 g de phosphore rouge amorphe. On chauffe à reflux pendant au moins 48 heures. En diminuant le temps d'hydrolyse on s'expose à retrouver des quantités importantes d'hydantoïne de départ. Après avoir refroidi la solution, on filtre le phosphore et on évapore à sec sous vide.

On dissout le résidu dans l'eau bouillante et on verse cette solution sur un excès de AgOH fraîchement préparé. Après avoir agité pendant $\frac{3}{4}$ heure, on chauffe à ébullition et on filtre les sels d'argent. On sature le filtrat de sulfure d'hydrogène. On filtre le sulfure d'argent et on rince à l'eau chaude. Après avoir vérifié que le filtrat ne contient plus d'ions d'argent ou d'iode, on le décolore avec du noir animal et on évapore à sec sous vide. On reprend le résidu dans un minimum d'eau et on porte au froid. On évapore à sec et on reprend par un minimum d'eau bouillante. L'acide aminé précipite au froid. On concentre les eaux-mères pour obtenir d'autres cristaux. Par addition subséquente d'éthanol et d'acétone, on récupère les dernières traces de l'acide aminé. Rendement total en acide aminé 8.41 g (90%). L'acide aminé sublime à partir de 160° et se décompose en brunissant vers 290°. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂: N, 9.78%. Trouvé: N, 9.73%.

On procède de la façon décrite plus haut pour hydrolyser l'autre isomère de l'hydantoïne ayant un point de fusion de 138°. En partant de 18.2 g (0.109 mole) d'hydantoïne, on obtient 14.5 g d'acide aminé. Rendement 96%. L'acide aminé sublime vers 220° et se décompose à 297–299°. Anal. Calc. pour C₇H₁₃NO₂: N, 9.78%. Trouvé: N, 9.94%.

Propriétés de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

L'acide aminé n'est presque pas soluble dans l'éthanol bouillant. Il est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Il est plus soluble dans l'eau, à froid, et on peut le recristalliser assez facilement. Il est toutefois partiellement soluble dans un mélange eau-éthanol.

On peut le précipiter très facilement des solutions aqueuses ou alcooliques par addition d'acétone. Il se forme alors un volumineux gel qui se filtre très aisément.

Lorsque l'acide aminé solide est projeté sur une plaque chauffante, maintenue à 300°, il se volatilise en une sorte de sublimé qui se solidifie immédiatement au contact de l'air.

Picrates de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

Les divers échantillons de l'acide aminé obtenus tant par hydrolyse acide que par hydrolyse alcaline des deux diastéréoisomères ont toujours donné des picrates dont le point de fusion est 215–216°. Ces picrates recristallisent de l'eau et ils sont assez solubles dans l'éther. Calculé pour C₁₃H₁₆N₄O₉: N, 15.07%. Trouvé: N, 14.84%.

Sels de cuivre de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

On fait bouillir pendant 2 heures une solution aqueuse de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique avec un excès de carbonate de cuivre. On filtre à chaud et on recueille après avoir refroidi le sel de cuivre de l'acide aminé.

Les deux diastéréoisomères donnent des cristaux d'un bleu violet en forme d'aiguilles. Les deux sels de cuivre ont des solubilités différentes dans l'eau et par recristallisation fractionnée on peut séparer les deux diastéréoisomères. Ils sont aussi partiellement solubles dans l'éthanol et le méthanol à chaud.

Les sels de cuivre cristallisent avec une molécule d'eau. Calculé pour C₁₄H₂₄O₄N₂Cu.H₂O: N, 7.66%. Trouvé: N, 7.64%. Après séchage à l'étuve on obtient le sel anhydre. Calculé pour C₁₄H₂₄O₄N₂Cu: N, 8.06%. Trouvé: N, 7.98%.

Chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

On suspend 2.80 g (0.019 mole) d'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique dans 100 ml d'éthanol bouillant dans lequel barbote HCl gazeux. Après 2 heures d'ébullition, on évapore à sec et on recristallise de l'éthanol par addition d'éther. Rendement 2.7 g (66%). P.f. 200°. Anal. Calc. pour $C_9H_{18}NO_2Cl$: N, 6.76%. Trouvé: N, 6.86%.

Acide uréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

On chauffe au bain-marie pendant 2 heures, une solution contenant 2.86 g (0.02 mole) d'acide amino-1 cyclopentane-carboxylique et 1.62 g (0.02 mole) de cyanate de potassium dans 40 ml d'eau. On refroidit dans la glace et on acidifie avec HCl concentré. On filtre les cristaux blancs et on les sèche. Rendement 2.86 g (77%). P.f. 205°. Anal. Calc. pour $C_8H_{14}N_2O_3$: N, 15.08%. Trouvé: N, 14.70%. Le poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH 0.1 N est 194. Calculé: 186. Les analyses ont été faites sur les cristaux séchés à l'étuve, le produit ayant tendance à cristalliser avec des molécules d'eau.

Les deux diastéréoisomères de l'acide amino-1 cyclopentane-carboxylique se comportent de la même façon et donnent avec le même rendement le produit décrit plus haut.

Cyclisation en spirohydantoïnes

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et 40 ml d'eau dans lequel est dissous 1.0 g d'acide uréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique obtenu à partir de l'isomère le moins soluble de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique. On évapore à sec et on reprend le résidu dans l'acétone chaud. Par addition d'éther de pétrole, la méthyl-6 diazaspiro-1,3(4-4) nonane dione-2,4 cristallise. Rendement 0.70 g (79%). P.f. 195°.

Dans les mêmes conditions, l'acide uréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique, obtenu à partir de l'isomère le plus soluble de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique, donne l'autre isomère de la spirohydantoïne dont le point de fusion est 140°.

Ces transformations indiquent bien que les deux diastéréoisomères de la spirohydantoïne donnent par hydrolyse acide les diastéréoisomères des acides aminés correspondants. Les acides aminés peuvent être transformés de nouveau par l'intermédiaire des acides uréido correspondants en diastéréoisomères de la spirohydantoïne de départ. Toutes ces transformations se font donc sans perte de configuration pour le deuxième carbone asymétrique.

Acide N-phényluréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

Dans une fiole conique, on dissout 2.86 g (0.02 mole) d'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique le plus insoluble dans un minimum d'eau. On ajoute ensuite de la soude (0.80 g, 0.02 mole) et on agite la solution. En une seule portion, on ajoute alors l'isocyanate de phényle (0.38 g, 0.02 mole). On agite vigoureusement pendant 15 minutes. Puis on filtre la diphenyl urée qui a pu se former et on verse le filtrat sur la glace. L'addition d'acide chlorhydrique concentré précipite l'acide phényluréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique. On filtre le précipité et on recristallise dans un mélange eau-éthanol. Rendement 3.45 g (66%). P.f. 145°. Anal. Calc. pour $C_{14}H_{18}N_2O_3$: N, 10.68%. Trouvé: N, 10.40%.

Méthyl-6 phényl-3 diazaspiro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4

On cyclise par chauffage dans 50 ml d'acide chlorhydrique dilué pendant quelques heures, 1.0 g d'acide N-phényluréido-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique obtenu plus haut (0.0038 mole). En refroidissant, les cristaux de la spirohydantoïne substituée apparaissent. On filtre et on sèche. Rendement 0.8 g (86%). On recristallise de l'eau et de l'éthanol. P.f. 148°. Anal. Calc. pour $C_{14}H_{16}N_2O_2$: N, 11.49%. Trouvé: N, 11.52%.

Essais de séparation des diastéréoisomères

Les acides amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxyliques, obtenus à partir de l'une ou l'autre des deux formes isomériques des hydantoïnes soit par hydrolyse alcaline soit par hydrolyse acide, ont des propriétés chimiques très voisines. Par recristallisation fractionnée de l'eau, on parvient toutefois à isoler deux fractions dont les solubilités dans l'eau sont assez différentes.

Dans le but de mieux séparer ces diastéréoisomères, nous avons utilisé la chromatographie sur papier dans plusieurs systèmes de solvants. Tel que l'indique le Tableau I, les divers échantillons de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique migrent tous avec des valeurs R_f identiques.

N'ayant pu séparer les deux diastéréoisomères par chromatographie sur papier, nous avons utilisé des feuilles de cellulose imbibées de résines échangeuses d'ions.* Plusieurs auteurs ont utilisé avec profit ces feuilles de cellulose pour séparer des acides aminés dont les solubilités sont très voisines dans les solvants utilisés pour la chromatographie classique (24-27). Nous avons surtout utilisé le type WA-2, faiblement acide. Les autres types SA et SB, acide fort et base forte, donnent des mauvaises migrations. Comme l'indique le Tableau II, les diverses valeurs R_f des échantillons d'acide aminé sont très voisines, pour tous les solvants employés. Même dans ces conditions, il a été impossible de séparer les diastéréoisomères attendus.

Nous avons finalement essayé de faire la séparation par adsorption sur une colonne de résine Dowex-50 et élution subséquente avec diverses solutions. Les acides amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxyliques

*Echantillons gracieusement fournis par Reeve Angel, 9 Bridewell Place, Clifton, N.J.

TABLEAU I
Acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique

Systèmes de solvants	Valeurs R_f			
	(a)	(b)	(c)	(d)
Pyridine-eau (80:20)	0.72	0.72	0.72	0.72
Phénol-eau (92:8)	0.91	0.91	0.91	0.91
Pyridine-CH ₃ COOH-eau (50:35:15)	0.92	0.92	0.92	0.92
Butanol-éthylméthylcétone-eau-diéthylamine (40:40:20:4)	0.80	0.80	0.80	0.80

(a) Obtenu par hydrolyse alcaline de l'hydantoïne fondant à 197°.
 (b) Obtenu par hydrolyse alcaline de l'hydantoïne fondant à 138°.
 (c) Obtenu par hydrolyse acide de l'hydantoïne fondant à 197°.
 (d) Obtenu par hydrolyse acide de l'hydantoïne fondant à 138°.

TABLEAU II
Chromatographie de l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane carboxylique
sur papier de type faiblement acide WA-2

Systèmes de solvants	Valeurs R_f			
	(a)	(b)	(c)	(d)
Acide acétique - eau (90:10)	0.72	0.71	0.73	0.72
Eau	0.69	0.68	0.72	0.72
Tampon véronal (0.05 M, pH 8.6)	0.70	0.68	0.70	0.70
Acide acétique - pyridine (pH 6.4)	0.75	0.75	—	—
Phénol-eau (92:8)	0.58	0.60	—	—
Pyridine-eau (80:20)	0.81	0.81	—	—

(a) Obtenu par hydrolyse alcaline de l'hydantoïne fondant à 197°.
 (b) Obtenu par hydrolyse alcaline de l'hydantoïne fondant à 138°.
 (c) Obtenu par hydrolyse acide de l'hydantoïne fondant à 197°.
 (d) Obtenu par hydrolyse acide de l'hydantoïne fondant à 138°.

sont fortement adsorbés sur la résine. Ils ne sont élués qu'à l'aide d'une solution d'ammoniaque à 10%. Nous n'avons pu, ici encore, mettre en évidence la présence des deux diastéréoisomères.

La migration de cet acide aminé cyclique lorsqu'on la compare à celle de d'autres acides aminés comme la lysine, la glycine et l'acide glutamique indique que l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique est relativement basique. Le comportement de cet acide aminé sur la colonne de Dowex-50 confirme le même fait. Tel que démontré par Tillson et Noll (28) pour l'acide amino-1 cyclopentane-carboxylique, l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique ne peut être titré par un alcali en présence de formol, suivant la méthode classique de Sørensen.

Spectres d'absorption dans l'infrarouge

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge ont été pris avec le spectrophotomètre Beckman, modèle IR-4. La comparaison entre les spectres des deux isomères, soit de la (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5, soit de l'(allyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5, ne permet pas de conclure à la présence de deux diastéréoisomères. Les bandes d'absorption sont à toute fin pratique presque identiques.

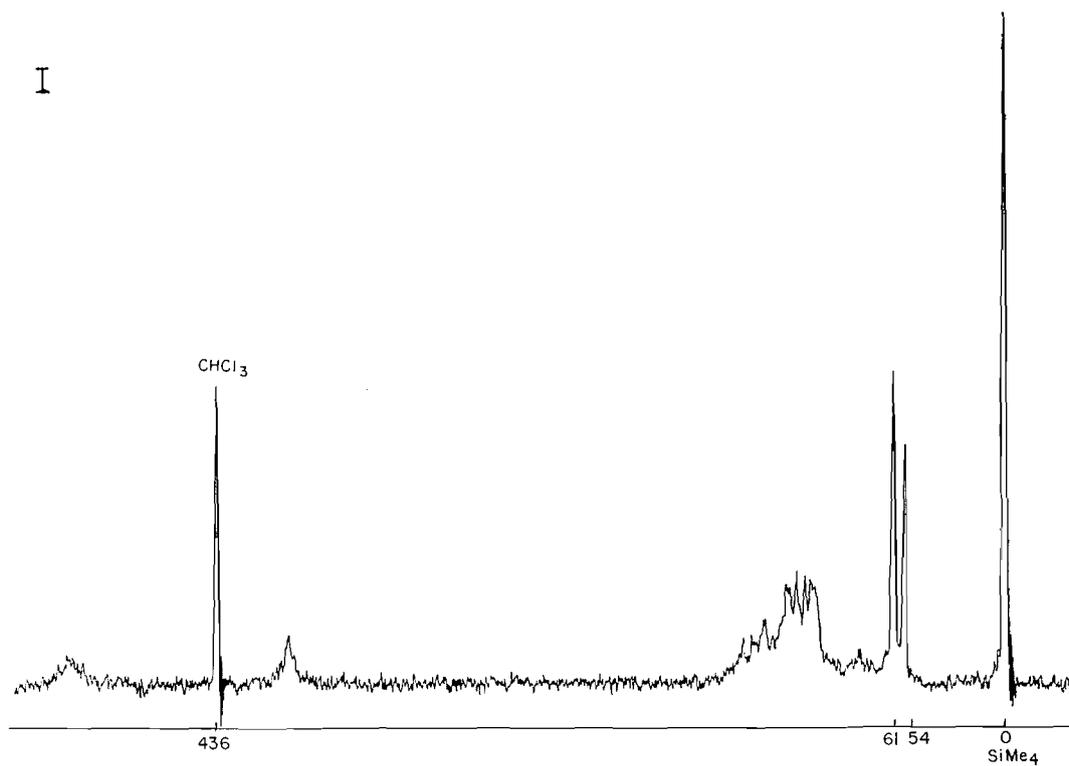
Spectres magnétiques de résonance nucléaire

Les spectres des deux échantillons de la (méthyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5 ont été pris dans une solution de chloroforme deutéré avec une trace de tétraméthylsilane comme référence interne. La position des bandes est mesurée en cycles par seconde. On voit dans la Figure 1 que les deux bandes situées de chaque côté du spectre du chloroforme à 436 c.p.s. sont dues aux groupes NH. Le doublet que l'on observe à 54 c.p.s. est dû au radical méthyle. Cette bande est séparée en deux par suite de la vibration du proton voisin. Les autres bandes qui forment un complexe proviennent des sept protons du cycle à cinq carbones. Le spectre correspond donc à la structure proposée.

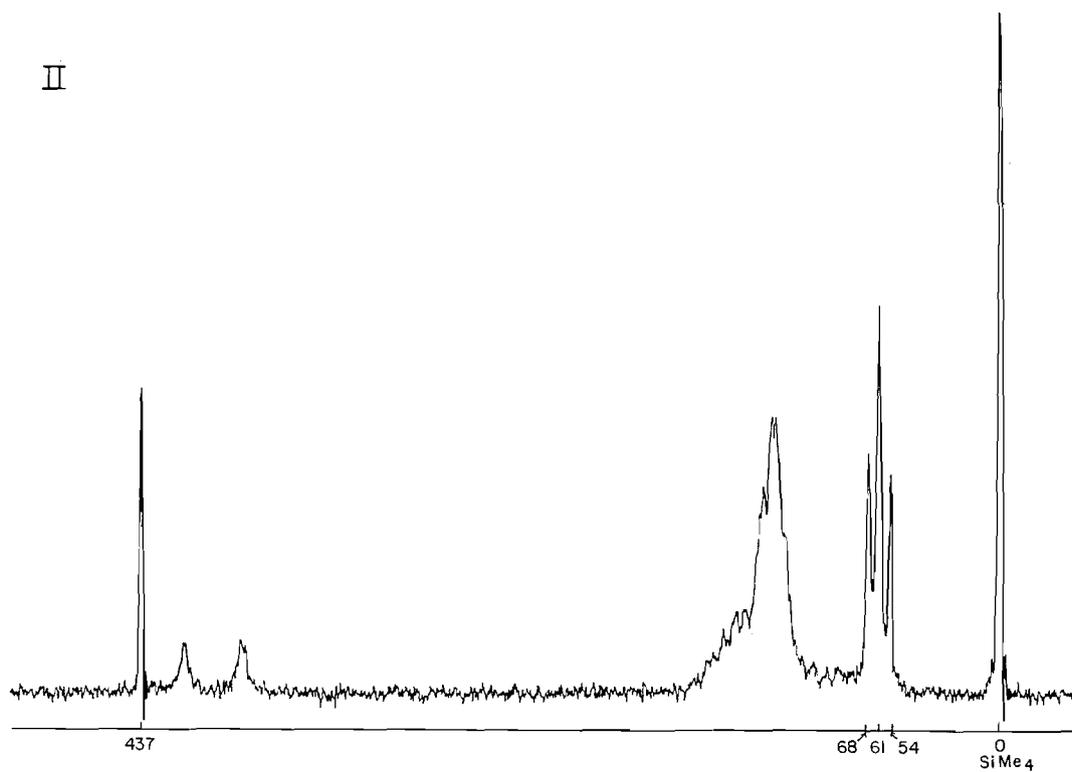
Le spectre de l'autre isomère montre lui aussi deux bandes dues aux groupes NH. Le triplet observé à 61 c.p.s. est en réalité un doublet dont la ligne gauche est superposée sur la ligne droite de l'autre. On retrouve ici aussi le complexe provenant des sept protons du cycle cyclopentanique.

FIG. 1. Spectre magnétique de résonance nucléaire des deux isomères de la méthyl-6 diazaspéro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4. Échantillon I (p.f. 197°); échantillon II (p.f. 138°). Les spectres ont été pris dans une solution de chloroforme deutéré avec une trace de tétraméthylsilane comme référence interne. Le taux de balayage est X10-36/300 et la vitesse est de 3 pouces/minute. Le noyau est H' et la fréquence 60 Mc.

I



II



Il semble aussi d'après les spectres que l'isomère dont le point de fusion est 138° ne soit pas pur et qu'il contienne un peu de l'autre isomère.

Toutefois la comparaison des deux spectres indique bien qu'il s'agit là de deux diastéréoisomères, ne différant que par l'orientation du radical méthyle par rapport au noyau hétérocyclique.

Allyl-2 adipate de diéthyle (III) (R = —CH₂—CH=CH₂)

On passe directement de l'adipate de diéthyle non substitué au di-ester substitué en alpha, sans isoler d'intermédiaires.

On chauffe à reflux avec une bonne agitation, l'adipate de diéthyle (303 g, 1.5 mole) dans 1500 ml de toluène sec, en présence de 42.0 g (1.83 mole) de sodium. Après 3 heures d'ébullition, le sel de sodium de l'éther de Dieckmann présente l'aspect d'une masse volumineuse et spongieuse. On ajoute alors 242 g (2.0 moles) de bromure d'allyle en une seule portion et on chauffe à reflux pendant 5 heures.

On ajoute un peu d'eau pour extraire les sels inorganiques et on ramène le pH à 7.0 avec quelques gouttes d'acide acétique. Après avoir séché la couche de toluène, on distille sous vide le toluène et l'ester adipique substitué. Rendement 290 g (80%). P.é. 150° à 14 mm, n_D^{20} 1.443.

Allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (V) (R = —CH₂—CH=CH₂)

On utilise la méthode décrite par Vavon et Horeau (9) dans laquelle on ajoute lentement à une solution de carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (40 g, 0.256 mole) et de bromure d'allyle (34 g, 0.281 mole) dans 100 ml d'éthanol, une solution d'hydroxyde de sodium (12 g, 0.300 mole) dans 50 ml d'eau. Rendement 30 g (60%). P.é. 125–127° à 13–15 mm, n_D^{20} 1.459 (lit. 129° à 16 mm) (9).

Allyl-5 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (IV) (R = —CH₂—CH=CH₂)

On effectue la cyclisation en ajoutant goutte à goutte l'allyl-2 adipate de diéthyle (121.6 g, 0.5 mole) à une suspension de fines particules de sodium (14.0 g, 0.61 mole) dans 800 ml de toluène sec et dé-thiophéne maintenu à 35–40°. On chauffe ensuite pendant 4 heures à 70°. On acidifie alors à 0° par H₂SO₄ dilué. On extrait au toluène qu'on lave au bicarbonate dilué et qu'on sèche et distille. Rendement 65.0 g (66%). P.é. 127–130° à 10 mm, n_D^{20} 1.462.

Allyl-2 cyclopentanone-1 (VII) (R = —CH₂—CH=CH₂)

(a) *Par décarboxylation de l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1*

On place dans un ballon de 500 ml à trois cols, surmonté d'un réfrigérant, l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (21.0 g, 0.107 mole) et 150 ml d'acide sulfurique 6 N. On agite fortement de façon à bien mettre en contact les deux couches et on chauffe au bain-marie pendant 6 heures. Après avoir refroidi, on extrait plusieurs fois à l'éther qu'on sèche et qu'on distille dans le vide. On obtient un résidu liquide qui donne après distillation fractionnée dans le vide, deux fractions. La première, l'allyl-2 cyclopentanone-1, pèse 4.0 g (30.7%) passant à 55–57° à 18 mm, n_D^{20} 1.458. La cétone donne avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine des cristaux jaunes, recristallisés du méthanol et ayant un point de fusion de 130–132°.

L'autre fraction est surtout formée de l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 inchangé. On recueille ainsi 5.0 g (23.8% du produit initial) passant entre 75–125° à 18 mm, n_D^{20} 1.465.

En prolongeant le temps de chauffage, le rendement reste sensiblement le même.

Si l'on effectue la décarboxylation de l'allyl-2 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 par chauffage en présence d'une solution d'hydroxyde de baryum (12) le rendement diminue sensiblement.

(b) *Par décarboxylation de l'allyl-5 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1*

Tel que décrit plus haut, on décarboxyle l'allyl-5 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (86.0 g, 0.439 mole) par chauffage pendant 4 heures sur un bain-marie bouillant en présence de 300 ml de H₂SO₄ 4 N. Après extraction à l'éther, on obtient environ 50 g (92%) d'allyl-2 cyclopentanone-1 brute: n_D^{20} 1.458. Par distillation, on obtient 37.5 g (69%) de cétone pure, passant à 77–80° sous 23 mm, ou à 175–180° sous 758 mm, n_D^{20} 1.459.

On peut aussi effectuer la décarboxylation en chauffant à reflux l'allyl-5 carboxyéthyl-2 cyclopentanone-1 (20.0 g, 0.102 mole) pendant 4 heures en présence d'hydroxyde de baryum (20.0 g, 0.063 mole) dissous dans 100 ml d'eau (12). On filtre le carbonate de baryum formé et on extrait plusieurs fois à l'éther qu'on sèche et qu'on distille. On obtient: 11.0 g (88.7%) d'allyl-2 cyclopentanone-1 brute, n_D^{20} 1.459.

(c) *Par chauffage de l'acide allyl-2 adipique*

On place dans un ballon à trois cols, l'acide allyl-2 adipique (25.0 g, 0.135 mole) intimement mélangé avec de l'hydroxyde de baryum (2.0 g, 0.006 mole). On chauffe pour que la température du mélange se maintienne entre 290–300°, et on recueille le mélange d'eau et d'allyl-2 cyclopentanone-1 qui passe lentement par distillation. Après 6 heures de chauffage, on extrait à l'éther le distillat obtenu. Après avoir séché et évaporé l'éther, on obtient 9.0 g (54%) d'allyl-2 cyclopentanone-1 impure.

La formation de la cétone est fort lente. Si après quelques minutes de chauffage, on distille sous vide le mélange, on obtient plutôt la méthyl-4 (3-carboxypropyl)-2 butyrolactone.

Méthyl-4 (3-carboxypropyl)-2 butyrolactone (IX)

(a) *Par traitement de l'acide allyl-2 adipique par l'hydroxyde de baryum*

Ainsi par chauffage de l'acide allyl-2 adipique (37.2 g, 0.20 mole) avec de l'hydroxyde de baryum (3.0 g, 0.009 mole) à 290–300°, on obtient après 1 heure de chauffage, environ 7–8 ml d'un mélange azéotropique

d'eau et d'allyl-2 cyclopentanone-1. On fait alors le vide dans l'appareil et on recueille 21.5 g, d'un liquide passant à 210–215° à 17 mm. On reprend les deux distillats dans 50 ml d'eau et on ajoute suffisamment de soude pour avoir un pH alcalin. On extrait à l'éther plusieurs fois et après avoir séché et distillé l'éther, on recueille 4.5 g (18.3%) d'allyl-2 cyclopentanone-1 passant à 180° sous 760 mm.

On acidifie alors la fraction aqueuse avec H₂SO₄ dilué et on extrait au benzène l'huile qui se sépare. On sèche et on distille sous vide le benzène, ce qui laisse un résidu huileux pesant 18.5 g (50%) et qui ne tarde pas à cristalliser. Un échantillon de la méthyl-4 (3-carboxypropyl)-2 butyrolactone est recristallisé du benzène et de l'éther de pétrole. Les cristaux obtenus ont un point de fusion de 90–92°.

Le poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH en présence de phénolphthaléine est 187. Calculé pour C₉H₁₄O₄: 186.

La distillation sous vide d'un échantillon pesant 7.2 g, donne 5.0 g d'une huile ayant un point d'ébullition de 230° à 20 mm et qui cristallise rapidement en donnant des cristaux fondant à 90°.

(b) À partir de l'acide allyl-2 adipique par l'acide chlorhydrique

On chauffe à reflux pendant 7 heures 48.5 g (0.261 mole) d'acide allyl-2 adipique avec 150 ml d'acide chlorhydrique dilué 1:1. On évapore alors à sec dans le vide sur bain-marie et on obtient un résidu qu'on recristallise du benzène chaud auquel on ajoute de l'éther de pétrole. Rendement en méthyl-4 (3-carboxypropyl)-2 butyrolactone 42.0 g (86.6%). Poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH en présence de phénolphthaléine et en calculant une seule fonction acide: 184. Calculé pour C₉H₁₄O₄: 186.

(c) À partir de l'allyl-2 adipate de diéthyle

On chauffe à reflux pendant 7 heures l'allyl-2 adipate de diéthyle (81.7 g, 0.337 mole) avec 800 ml d'acide chlorhydrique dilué 1:1. On évapore à sec et on obtient un résidu qu'on distille dans le vide. On recueille 48.0 g (76.5%) de la lactone, passant à 210° sous 5 mm.

Acide allyl-2 adipique (VIII)

On fait bouillir à reflux pendant 17 heures un mélange d'allyl-2 adipate de diéthyle (62.0 g, 0.256 mole) et d'hydroxyde de potassium (35.0 g, 0.625 mole) dans 750 ml d'éthanol. On évapore ensuite l'éthanol dans le vide sur un bain-marie et on reprend le résidu dans l'eau. On extrait à l'éther l'allyl-2 adipate d'éthyle qui aurait pu résister à la saponification. En acidifiant la portion aqueuse avec H₂SO₄ dilué, une épaisse huile incolore vient flotter en surface. Après l'avoir extraite à l'éther, on sèche et on évapore l'éther. L'huile incolore résiduelle pèse 45.1 g (95%). Cette huile cristallise très lentement à température de la chambre pour donner un solide ayant un point de fusion de 55°. On peut recristalliser l'acide d'un mélange benzène – éther de pétrole ou éther – éther de pétrole. P.f. 57°. Poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH et en calculant deux fonctions acides: 189. Calculé pour C₉H₁₄O₄: 186.

L'acide allyl-2 adipique est relativement stable en milieu aqueux. Si l'on fait bouillir 2.0 g en présence de 150 ml d'eau pendant 5 heures et qu'on extrait le tout à l'éther, on retrouve une huile qui, recristallisée du benzène – éther de pétrole, redonne 1.5 g du produit initial, soit l'acide allyl-2 adipique. P.f. 56°. Poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH et en calculant deux fonctions acides: 185. Calculé pour C₉H₁₄O₄: 186.

Allyl-6 diazaspéro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4 (XII), (allyl-2') cyclopentyl hydantoïne-5

On ajoute l'allyl-2 cyclopentanone-1 (37.5 g, 0.30 mole) à un mélange de cyanure de potassium (65.1 g, 1.0 mole), de chlorure d'ammonium (53.4 g, 1.0 mole) et environ 5 g de résine IR A-400 (23) en suspension dans 100 ml de méthanol et 100 ml d'eau. On agite à la température de la chambre pendant 2 heures. On ajoute alors un excès de carbonate d'ammonium (2.0 moles) et on chauffe le tout à 60° pendant 15 heures. On filtre la résine insoluble, on évapore alors les trois-quarts du volume total pour chasser le méthanol et en portant au froid, l'hydantoïne cristallise de la solution saline. Rendement brut 49.0 g (83.3%). P.f. 148–155°.

L'(allyl-2') cyclopentyl spirohydantoïne-5 est soluble à chaud dans l'éther, l'acétate d'éthyle, et partiellement dans l'eau. Elle est aussi soluble à froid dans l'acétone et l'éthanol et insoluble dans l'éther de pétrole.

On peut recristalliser l'hydantoïne brute soit de l'eau, soit de l'éther – éther de pétrole, soit de l'acétate d'éthyle – éther de pétrole.

On obtient ainsi une première précipitation de cristaux dont le point de fusion est 175–176°. Anal. Calc. pour C₁₀H₁₄N₂O₂: N, 14.44%. Trouvé: N, 14.41%.

Par cristallisation fractionnée, on obtient le deuxième isomère dont le point de fusion est 142–143°. Celui-ci beaucoup plus soluble que l'autre. Anal. Calc. pour C₁₀H₁₄N₂O₂: N, 14.44%. Trouvé: N, 14.43%.

Le point de fusion mixte des deux diastéréoisomères est 150–155°.

Acide amino-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique (XI) (R = —CH₂—CH=CH₂)

(a) Par hydrolyse alcaline

Dans un autoclave, on hydrolyse 37.0 g (0.19 mole) de l'allyl-6 diazaspéro-1,3 (4-4) nonane dione-2,4 avec 120 g (0.38 mole) d'hydroxyde de baryum dissous dans 500 ml d'eau bouillante. On porte la température à 165° durant $\frac{1}{2}$ heure et on isole l'acide aminé tel que décrit pour l'acide amino-1 méthyl-2 cyclopentane-carboxylique. Par évaporations successives des eaux-mères, on isole 23.1 g (71.5%) de l'acide aminé. Dans le système de solvant pyridine-eau (80:20), l'acide aminé donne une tache violette avec la ninhydrine, dont le R_f est de 0.81. Anal. Calc. pour C₉H₁₆NO₂: N, 8.29%. Trouvé: N, 8.12%.

L'acide aminé est assez soluble dans l'eau, partiellement dans l'éthanol et il forme un gel volumineux par addition d'acétone à une solution aqueuse. Le picrate donne une huile qui ne cristallise pas de l'eau. Les sels de cuivre, préparés de façon habituelle, sont peu solubles dans l'eau et ils cristallisent en aiguilles soyeuses bleues. Anal. Calc. pour $C_{13}H_{23}N_2O_4Cu$: N, 7.03%. Trouvé: N, 6.60%.

Comme on doit s'y attendre, l'acide aminé n'est pas tellement stable à chaud en milieu chlorhydrique, puisqu'on retrouve après quelques heures d'ébullition deux taches par chromatographie sur papier. Une des taches correspond à l'acide allyl-2 amino-1 cyclopentane-carboxylique de départ. L'autre provient probablement d'un acide aminé bicyclique formé par addition d'eau sur la double liaison et cyclisation subséquente.

Acide N-phényluréido-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique

On agite violemment pendant 10 minutes un mélange formé de 0.845 g (0.005 mole) d'acide amino-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique, 0.20 g (0.005 mole) d'hydroxyde de sodium et 0.6 ml d'isocyanate de phényle (0.005 mole) dans 30 ml d'eau. On acidifie avec HCl concentré et on filtre le précipité obtenu, qu'on recristallise de l'eau et de l'éthanol. Rendement 1.0 g (69.5%). P.f. 138°. Anal. Calc. pour $C_{16}H_{20}N_2O_3$: N, 9.74%. Trouvé: N, 9.75%. Poids moléculaire trouvé par neutralisation avec NaOH: 294. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_2O_3$: 288.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient M. Bertin Girard pour sa précieuse aide technique.

Ils remercient l'Office des recherches scientifiques de la Province de Québec pour une bourse accordée à l'un d'eux (L. N.), ainsi que l'Institut National du Cancer du Canada pour son aide financière.

Ils remercient de plus le Dr. R. Deghenghi pour l'étude des spectres à l'infra-rouge et le Dr. J. N. Shoolery pour l'interprétation des spectres magnétiques de résonance nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. MARTEL et L. BERLINGUET. *Can. J. Biochem. and Physiol.* **37**, 433 (1959).
- 2a. T. A. CONNORS, L. A. ELSON et W. C. J. ROSS. *Biochem. Pharmacol.* **1**, 239 (1958).
- 2b. T. A. CONNORS, L. A. ELSON, A. HADDOW et W. C. J. ROSS. *Biochem. Pharmacol.* **5**, 108 (1960).
3. R. B. ROSS, C. I. NOLL, W. C. J. ROSS, M. V. NADKARNI, B. H. MORRISON, JR. et M. H. W. BOND. *J. Med. Phar. Chem.* **3**, 1 (1961).
4. C. A. VANDERWERF et L. V. LEMMERMAN. *Org. Syntheses*, **28**, 8 (1948).
5. L. BOUVEAULT. *Bull. soc. chim. France*, **21** (3), 1021 (1899).
6. F. H. CASE et E. E. REID. *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 3062 (1928).
7. A. HALLER et R. CORNUBERT. *Bull. soc. chim. France*, **39** (4), 1726 (1926).
8. V. RYSELBERGHE. *Bull. soc. chim. Belges*, **35**, 310 (1926).
9. G. VAVON et J. HOREAU. *Bull. soc. chim. France*, **1** (5), 1709 (1934).
10. R. I. REED et M. B. THORNLEY. *J. Chem. Soc.* 2148 (1954).
11. C. N. HABECKER et C. I. NOLL. Thèse de maîtrise, The Pennsylvania State University. 1958.
12. R. CORNUBERT et C. BORREL. *Bull. soc. chim. France*, **47** (4), 301 (1930).
13. C. K. INGOLD. *Structure and mechanism in organic chemistry*. Bell and Sons, Ltd., London. 1953. p. 787.
14. C. R. HAUSER et W. B. RENFROW. *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 1823 (1937).
15. A. C. COPE, K. E. HOYLE et D. HEYL. *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 1848 (1941).
16. R. GAUDRY, L. BERLINGUET, A. LANGIS et G. PARIS. *Can. J. Chem.* **34**, 502 (1956).
17. R. GRANGER et H. TECHER. *Bull. soc. chim. France*, 787 (1960).
18. H. GILMAN. *Organic chemistry*. Vol. I. J. Wiley & Sons, Ltd., New York. 1942. p. 340.
19. H. N. RYDON et P. W. G. SMITH. *Nature*, **169**, 922 (1952).
20. L. BOUVEAULT et R. LOCQUIN. *Bull. soc. chim. France*, **3** (4), 450 (1908).
21. O. WALLACH et F. COLLMANN. *Ann.* **331**, 323 (1903).
22. J. F. THORPE et G. A. R. KON. *Org. Syntheses*, Coll. Vol. I, 192 (1941).
23. C. J. SCHMIDLE et R. C. MANSFIELD. *Ind. Eng. Chem.* **44**, 1389 (1952).
24. D. V. MYHRE et F. SMITH. *J. Org. Chem.* **23**, 1229 (1958).
25. M. M. TUCKERMAN. *Anal. Chem.* **30**, 231 (1959).
26. H. R. ROBERTS et M. G. KOLAR. *Anal. Chem.* **31**, 565 (1959).
27. E. LEDERER. *Chromatographie en chimie organique et biologique*. Masson et Cie, Paris. 1959. p. 605.
28. H. C. TILLSON et C. I. NOLL. Thèse de maîtrise, The Pennsylvania State University. 1948.