

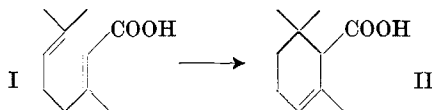
134. L'acide allo-cyclogéranique, un isomère des acides α - et β -cyclogéraniques

par Ch. A. Vodoz¹⁾ et H. Schinz.

(4 V 50)

A. Formation et propriétés de l'acide allo-cyclo-géranique.

L'acide géranique (I), préparé en oxydant le citral par l'oxyde d'argent, fournit, par traitement à chaud à l'acide formique 98 %, de l'acide α -cyclogéranique (II) en très bon rendement²⁾. En revanche,



l'acide géranique «synthétique», que nous avons obtenu à partir de l'ester β -hydroxy- α , β -dihydrogéranique par déshydratation au tri-bromure de phosphore en présence de pyridine et saponification de l'ester non saturé, ne donne par un traitement analogue que des pourcentages médiocres d'acide α -cyclogéranique³⁾, variables selon les conditions dans lesquelles l'élimination d'eau a été effectuée. Du mélange formé lors de cette réaction, l'acide α -cyclogéranique peut être facilement séparé: grâce à l'encombrement stérique que subit son groupe carboxyle il n'est pas estérifié par chauffage avec de l'alcool contenant 10 % d'acide sulfurique concentré, alors que les autres acides contenus dans le mélange le sont.

Si ces parties facilement estérifiables consistaient en acide géranique non cyclisé, elles devraient, par un second traitement à l'acide formique, fournir une nouvelle quantité d'acide α -cyclogéranique. Ceci n'est cependant pas le cas. Un examen approfondi nous a montré qu'elles contiennent de notables quantités, variant fortement suivant les conditions d'expérience, d'un acide monocyclique $C_{10}H_{16}O_2$, liquide, inconnu jusqu'à présent, que nous avons appelé acide «allo-cyclogéranique». Le même acide se forme d'ailleurs aussi à partir de l'acide β -hydroxy- α , β -dihydrogéranique par traitement à l'acide sulfurique à 70 %⁴⁾.

La nature monocyclique de ce nouveau composé est prouvée par l'hydrogénation catalytique jusqu'à saturation, qui fournit un dérivé dihydrogéné, ainsi que par les constantes physiques. L'acide allo-

¹⁾ Voir Thèse Ch. A. Vodoz, E.P.F., parue en 1950.

²⁾ K. Bernhauer & R. Forster, J. pr. **147**, 199 (1936).

³⁾ L. Ruzicka & H. Schinz, Helv. **23**, 959 (1940).

⁴⁾ Cette réaction sera décrite dans un prochain mémoire.

cyclogéranique n'a pas le même squelette que les acides α - et β -cyclogéraniques, car son estérification, de même que la saponification de ses esters sont aisées.

L'acide allo-cyclogéranique est un liquide incolore, huileux. A l'état pur il a les propriétés suivantes: $E_{12} = 142^{\circ}$; $d_D^{17} = 0,9921$; $n_D^{17} = 1,4765$. La courbe du spectre d'absorption dans l'ultraviolet, analogue à celle de l'acide α -cyclogéranique, ne montre pas de maximum aux environs de $225\text{ m}\mu$; la double liaison ne se trouve donc pas en position α, β par rapport au groupe COOH . Le sel de benzyl-isothio-urée fond à 145° , l'amide à 150° . Traité à l'acide sulfurique 80% , à froid, l'acide allo se transforme en une lactone $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$; l'hydrazide de l'hydroxyacide correspondant fond à 134° .

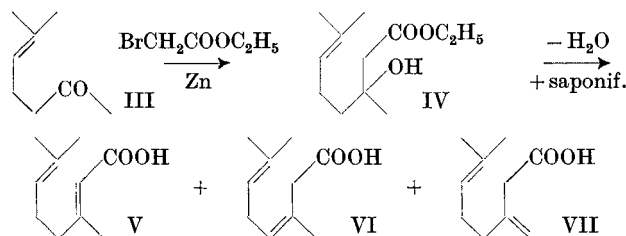
L'acide dihydro-allo-cyclogéranique, obtenu par hydrogénation dans l'acide acétique glacial en présence d'oxyde de platine, est solide, F. $36\text{--}37^{\circ}$; le sel de benzyl-isothio-urée fond à 156° . Ses esters sont, comme ceux de l'acide non saturé, facilement saponifiables.

Il est à noter que le type allo-cyclique a également été rencontré lors de la cyclisation de l'acide ε -méthyl-géranique¹⁾.

B. Hypothèse sur la constitution de l'acide allo-cyclogéranique.

L'acide géranique préparé à partir du citral ne fournit pas d'acide allo-cyclogéranique par traitement avec des agents cyclisants; il faut en conclure que l'acide géranique «synthétique», obtenu à partir de l'ester hydroxy-dihydro-géranique par la méthode décrite, contient d'autres acides, isomères de l'acide géranique.

D'après *Kon & Nargund*²⁾, un β -hydroxyester dont l'hydroxyle est lié à un atome de carbone portant un groupe méthyle et un autre alcoyle peut donner par déshydratation les esters non saturés aussi bien en β, γ qu'en α, β . L'ester hydroxy-dihydro-géranique (IV), obtenu par condensation de la méthylhepténone (III) et du bromoacétate d'éthyle selon *Reformatsky*, peut donc — après élimination d'eau et saponification du produit de déshydratation — nous conduire aux acides V, VI, et VII, dont les deux premiers peuvent exister sous les formes cis et trans.



¹⁾ G. Schäppi & C. F. Seidel, *Helv.* **30**, 2201, note 3, 2209, note 1 (1947).

²⁾ Soc. **1932**, 2461; voir aussi R. L. Shriner, *Organic Reactions*, Vol. I, p. 11 (éd. 1942).

Lequel de ces trois acides, V, VI et VII peut-il engendrer un isomère cyclique à squelette autre que celui de l'acide α -cyclogéranique? En admettant pour la cyclisation provoquée par les acides un mécanisme électronique comme en ont proposé *G. F. Bloomfield*¹⁾ et d'autres auteurs²⁾, c'est l'acide VII (resp. VIIbis) qui pourrait se transformer le plus facilement en un isomère cyclique de formule VIII. Celui-ci posséderait donc la structure d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3³⁾4). Quant à la double liaison, qui d'après le spectre d'absorption n'est pas en position α , β par rapport au groupe carboxyle, on peut admettre qu'elle se trouve soit en 2,3 soit en 3,4; car il semble établi que lors de la cyclisation des terpènes de ce type elle n'est jamais décalée du groupe fonctionnel de plus d'un atome de carbone.



Les acides V et VI sont moins aptes à former des isomères semblables, comme le démontrent les considérations suivantes.

D'après *F. Tiemann*⁵⁾, un composé cis du type V donne par cyclisation le même produit que son isomère trans⁶⁾, observation dont l'exactitude a été confirmée dans notre laboratoire⁷⁾.

L'acide VI ne pourra former des isomères à cycle hexagonal qu'après transposition d'une des liaisons éthyliques. La formation directe d'isomères cycliques, impossible selon les théories modernes, impliquerait la création d'un pont partant d'un côté d'un groupe $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_3$ activé par le voisinage d'une double liaison en position α , β ⁸⁾.

La formation de pentacycles ou d'heptacycles, enfin, semble très improbable à cause des polarisabilités relatives des points de jonction.

Nous remercions la Maison *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs*, Genève, de leur soutien pour ce travail.

¹⁾ Soc. **1943**, 289.

²⁾ Voir les indications de *A. Eschenmoser & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 172 (1950).

³⁾ Pour des raisons pratiques, nous numérotions les atomes de C du noyau cyclohexanique de la façon indiquée, en commençant à compter par celui du groupe diméthyle.

⁴⁾ Ce squelette a été envisagé de manière purement hypothétique par *K. v. Auwers & W. Moosbrugger* pour un produit obtenu par cyclisation d'un dihydro-myrcène, *A.* **387**, 189 (1912).

⁵⁾ *B.* **33**, 3720 (1900); voir aussi *A. G. Caldwell & E. R. H. Jones*, *Soc.* **1946**, 599.

⁶⁾ Le citral naturel possède en majeure partie la forme trans, *A. Blumann & O. Zetschel*, *B.* **39**, 1780 (1906); **44**, 2590 (1911).

⁷⁾ *H. Grütter*, Thèse E. P. F., à paraître.

⁸⁾ La possibilité d'un tel mécanisme a été envisagée pour certains cas par *J. W. Batty, J. M. Heilbron & W. E. Jones*, *Soc.* **1939**, 1556, et plus tard par *H. L. Simon & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1568 (1949). Des recherches plus récentes exécutées dans notre laboratoire ont démontré que ce genre de réaction est très peu probable, voir Thèse *A. Lauchenauer*, E. P. F., 1949.

Partie expérimentale¹⁾.

Préparation de l'acide allo-cyclogéranique par cyclisation de l'acide géranique «synthétique».

Acide géranique «synthétique». L'ester géranique synthétique a été préparé d'après L. Ruzicka & H. Schinz²⁾. L'hydroxyester qu'on obtient par condensation de la méthylhepténone (purifiée par simple distillation) avec le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc a été saponifié dans les conditions indiquées par ces auteurs. On écarte les parties neutres non attaquées, acidifie la couche alcaline avec un excès d'HCl 1:1 et isole ainsi l'acide géranique «synthétique». Après rectification celui-ci passe à 94—97° (0,06 mm).

Cyclisation. On digère pendant 2 heures au bain-marie bouillant une solution de 49,8 g d'acide géranique (d_4^{20} 0,9824; n_D^{20} 1,4783) dans 150 g d'acide formique cristallisable 98—100%. La solution claire au début vire rapidement au brun-mauve. On distille alors l'acide formique sous vide partiel. On reprend le résidu dans de l'éther qu'on épuise au carbonate dilué et sépare en parties neutres (1,44 g) et acides. Ces dernières fournissent 35,1 g d'un mélange d'acide allo-cyclogéranique et d'acide α -cyclogéranique. $E_{0,1}$ = 91 à 94°; d_4^{20} = 0,9950; n_D^{20} = 1,4799; résidu 11,7 g d'huile visqueuse.

Estérification des acides cyclisés. On porte à ébullition à reflux pendant 2 heures 35 g d'acides cyclisés distillés dans 90 cm³ de méthanol contenant 9 cm³ d'H₂SO₄ conc. On distille alors la moitié du méthanol, laisse refroidir et ajoute 100 cm³ d'eau glacée. Par traitement à l'éther et au carbonate on obtient 4,85 g d'acide α -cyclogéranique fondant à 104—105° après 4 recrystallisations dans le méthanol aqueux, et 32 g de parties neutres. Ces dernières sont distillées et rectifiées après réunion avec 52,1 g de substance provenant d'un autre essai identique. On isole une fraction de tête E_{12} = 88—93,5° (5,7 g), deux fractions de queue resp. E_{11} = 95,5—98° (8,7 g) et E_{11} = 98—101° (21,6 g), et une fraction de cœur E_{11} = 94—95° (44,4 g) consistant en allo-cyclogéraniate de méthyle assez pur. d_4^{12} = 0,9626; n_D^{12} = 1,4636; $C_{11}H_{18}O_2$ $\overline{I}$ RM_D calculée 51,98; trouvée 52,18.

Saponification de l'allo-cyclogéraniate de méthyle. On fait bouillir pendant 2 heures une solution de 10 g d'ester allo-cyclogéranique et de 5 g de KOH dans 50 cm³ de méthanol. On isole 0,23 g de produit neutre huileux et 8,98 g d'acide allo brut. Distillé une première fois, ce dernier passe dès le début à la bonne température, mais abandonne 1,84 g de résidu.

Variante. 41,6 g d'acides cyclisés sont estérifiés à 0°, en solution étherée, par le diazométhane. Le produit brut obtenu qui contient les esters α - et allo-cyclogéraniques, est saponifié directement. L' α -cyclogéraniate de méthyle présent, insaponifiable, reste dans les parties neutres.

Propriétés de l'acide allo-cyclogéranique.

Constantes physiques. La fraction de cœur a E_{14} = 145°; d_4^{20} = 0,9950; n_D^{20} = 1,4737; $C_{10}H_{16}O_2$ $\overline{I}$ RM_D calculée 47,25; trouvée 47,49.

Analyse et spectre.

3,424 mg fournissent 8,938 mg de CO₂ et 2,949 mg H₂O

$C_{10}H_{16}O_2$ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,23 H 9,65%

La courbe d'absorption dans l'ultraviolet (solution alcoolique) débute à 260 m μ , log ϵ = 1,0. A 240 m μ log ϵ = 2,55, à 216 m μ (limite d'observation) log ϵ = 3,25.

Amide. On met en présence 0,5 g d'ester méthylique allo et 5 cm³ d'ammoniaque concentrée pendant un mois à température ambiante, en agitant périodiquement. Des cristaux apparaissent dès la première semaine. On évapore presque à sec dans le vide et filtre les cristaux qu'on recrystallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. F. 150°; très minces paillettes rectangulaires nacrées.

3,781 mg fournissent 9,957 mg CO₂ et 3,467 mg H₂O

$C_{10}H_{17}ON$ Calculé C 71,81 H 10,25% Trouvé 71,87 H 10,26%

¹⁾ Les points de fusion sont corrigés.

²⁾ Helv. **23**, 959 (1940).

Sel de benzyl-isothio-urée: F. 145° après recristallisation dans l'alcool.

3,758 mg fournissent 8,888 mg CO₂ et 2,617 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₂N₂S Calculé C 64,63 H 7,84% Trouvé C 64,64 H 7,79%

Purification de l'acide allo-cyclogéranique. 3 g de sel de benzyl-isothio-urée F. 145° sont humectés avec un peu d'éther et agités avec 5 cm³ d'HCl 2-n., à température ambiante. Le sel est scindé très rapidement. L'éther est lavé avec peu d'HCl, puis épuisé au carbonate. Celui-ci est lavé à l'éther de pétrole, puis acidifié à l'HCl 2-n. L'acide allo remis en liberté est extrait à l'éther après relarguage au NaCl. Il est distillé et la fraction de cœur est rectifiée: E_{0,04} = 82°; d₄¹⁷ = 0,9921; n_D¹⁷ = 1,4765; C₁₀H₁₆O₂ | $\overline{\text{I}}$ RM_D calculée 47,25; trouvée 47,87.

Hydrogénation de l'acide allo-cyclogéranique.

1 g d'acide allo-cyclogéranique est dissous dans 10 cm³ d'acide acétique glacial et hydrogéné en présence de 50 mg de PtO₂. 0,95 mol. d'H₂ sont absorbés en 2 heures 30. Pour compléter la réaction, l'opération est continuée pendant la nuit. La solution est alors saturée envers le C(NO₂)₄. L'acide acétique est distillé sous vide partiel. Le résidu cristallise lentement après grattage de la paroi du ballon. Après 4 cristallisations dans le méthanol aqueux, il fond à 36–37°. Petits cristaux tabulaires compacts.

Il est cependant plus pratique d'identifier l'acide dihydro-*allo-cyclogéranique* sous forme de son sel de benzyl-isothio-urée qui, recristallisé dans l'alcool, fond à 156°. Paillettes blanches nacrées.

3,785 mg fournissent 8,933 mg CO₂ et 2,828 mg H₂O

C₁₈H₂₆O₂N₂S Calculé C 64,24 H 8,39% Trouvé C 64,41 H 8,36%

Lactonisation de l'acide allo-cyclogéranique.

On dissout 1,6 g d'acide allo-cyclogéranique dans 5 cm³ d'H₂SO₄ 80% (léger échauffement) et laisse reposer une semaine à 0°. On dilue alors avec 20 cm³ d'eau plus quelques morceaux de glace, sature avec du sulfate d'ammonium et extrait à l'éther, lui-même épuisé ensuite au carbonate 2-n. Ce dernier est acidifié à l'HCl et extrait, on obtient ainsi 0,1 g d'acide. L'éther abandonne 1,35 g de neutre qui distille en laissant 0,2 g de résidu. On le rectifie et obtient une fraction de cœur: E₁₃ = 138–139°; d₄¹⁷ = 1,0458; n_D¹⁷ = 1,4801; C₁₀H₁₆O₂ RM_D calculée 45,63; trouvée 45,71.

2,880 mg fournissent 7,520 mg CO₂ et 2,500 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Calculé C 71,39 H 9,59% Trouvé C 71,26 H 9,71%

Hydrazide de l'hydroxyacide correspondant. 0,24 g de lactone sont digérés au bain-marie bouillant avec 0,18 g d'hydrate d'hydrazine pur et 0,2 g de xylène anhydre pendant ½ heure. On élimine le solvant et le réactif en excès à 70° sous 11 mm et laisse reposer la nuit. Le résidu cristallise après adjonction de CHCl₃ et précipitation par le cyclohexane. On recristallise dans un mélange de ces deux solvants. L'hydrazide obtenu fond à 134°. Fines paillettes allongées translucides.

3,634 mg fournissent 7,942 mg CO₂ et 3,236 mg H₂O

C₁₀H₂₀O₂N₂ Calculé C 59,97 H 10,07% Trouvé C 59,64 H 9,96%

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

A. Le mélange d'acides qui résulte de la déshydratation de l'ester β -hydroxy- α , β -dihydro-géranique par le mélange PBr₃-pyridine et de la saponification des esters non saturés donne sous l'action de l'acide formique, outre l'acide α -cyclogéranique, un autre acide cyclique

$C_{10}H_{16}O_2$. Les propriétés de ce dernier, que nous avons appelé acide allo-cyclogéranique, sont décrites.

B. Pour le nouvel acide cyclique, le squelette d'un acide (diméthyl-1,1-cyclohexène)-acétique-3 semble probable.

Laboratoire de Chimie organique de
l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

135. Constitution de l'acide allo-cyclogéranique

par Ch. A. Vodoz et H. Schinz.

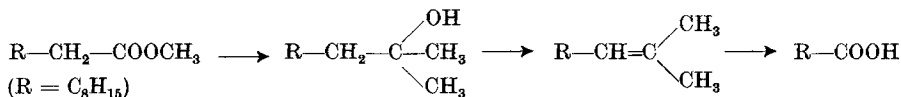
(4 V 50)

A. Dégradation de l'ester dihydro-allo-cyclogéranique.

Dans le mémoire précédent¹⁾ nous avons décrit l'acide allo-cyclogéranique et envisagé pour ce corps les formules hypothétiques I et II. Pour obtenir plus de clarté sur la constitution du nouveau composé, nous avons effectué une dégradation du dérivé dihydrogéné selon la méthode proposée par *Barbier & Locquin*²⁾ ainsi que par *Wieland*³⁾.

Nous avons traité l'ester dihydro-allo-cyclogéranique par 2 mol.-g de CH_3MgI . Le carbinol tertiaire obtenu a été déshydraté à l'acide formique, et l'hydrocarbure éthylénique, ozoné. Outre un faible pourcentage d'un produit neutre cétonique, on obtient un acide $C_9H_{16}O_2$, homologue inférieur de l'acide allo-cyclogéranique. Ce composé est liquide, son sel de benzyl-isothio-urée fond à 147^0 .

Ceci prouve que le groupe carboxyle de l'acide allo-cyclogéranique n'est pas attaché directement au cycle, mais qu'il est lié à un groupe CH_2 , car dans le premier cas, il se serait formé une cétone. Le schéma des réactions est donc le suivant:



Si notre hypothèse sur la constitution de l'acide allocyclogéranique est juste, le dérivé dihydrogéné possède la formule III et l'acide $C_9H_{16}O_2$ la formule IV⁴⁾.

¹⁾ Helv. **33**, 1035 (1950).

²⁾ C. r. **156**, 1443 (1913).

³⁾ Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

⁴⁾ Pour un essai de déshydrogénation au sélénium de l'acide $C_9H_{16}O_2$ ayant conduit, après oxydation permanganique de l'hydrocarbure formé, à l'acide benzoïque, voir la thèse de Ch. A. Vodoz.