

193. Etudes sur les matières végétales volatiles XXXII¹⁾.

Sur l'évaluation des alcools des huiles essentielles,
en présence de cinéol, par acétylation,

par Y. R. Naves.

(7 X 44)

L'évaluation des alcools non déshydratables (primaires et secondaires) des huiles essentielles est généralement effectuée par l'acétylation au moyen d'anhydride acétique bouillant en présence d'acétate de sodium (acétylation «classique»), suivie de la détermination de l'indice d'ester. Ce n'est qu'au cours des derniers dix ans que l'acétylation en présence de pyridine a pénétré dans la pratique courante, sous forme de techniques diverses.

Au cours de cette même période ont été adaptées et utilisées des techniques d'acétylation «accélérée» à basse température, dérivées de la méthode d'acétylation de *Franchimont*²⁾, et qui utilisent l'anhydride acétique additionné soit d'acide sulfurique³⁾, soit d'acide phosphorique⁴⁾. Malgré une certaine vogue, l'intérêt de ces procédés n'est nullement manifeste, car l'acétylation classique est déjà presque complète en l'espace de quinze minutes dans la plupart des cas. Par contre, l'acétylation des alcools est accompagnée de la réaction d'autres constituants qui n'interviennent pas (tel le cinéol) ou qui réagissent moins intensément dans l'acétylation classique. Il en résulte que l'acétylation accélérée doit être utilisée avec une grande prudence et que plusieurs de ses applications (parmi celles qu'on a pu tenir pour les plus importantes) sont erronées.

Le mécanisme de l'action de l'acide sulfurique est mieux connu que celui de l'acide phosphorique. *Franchimont* a supposé que le mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique engendre un anhydride mixte: l'acide acétylsulfurique⁵⁾. Selon *Skraup*⁶⁾, l'acétylation régénère l'acide sulfurique qui joue par conséquent le rôle de catalyseur. Un excès d'acide sulfurique, l'élévation de la température, favorisent la transformation de

¹⁾ XXXIème communication: *Helv.* **27**, 1103 (1944).

²⁾ *Franchimont*, C. r. **89**, 711 (1879); **92**, 1054 (1881); B. **12**, 2059 (1879) pour l'acide sulfurique. *Farbenfabr. Baeyer & Co.*, D. R. P. 107508 (*Frld.* **5**, 156 (1901)); *Lederer*, D. R. P. 124408 (*Frld.* **6**, 1119 (1904)) pour l'acide phosphorique. Voy. encore la revue par *Schwalbe*, *Z. angew. Ch.* **23**, 233 (1910).

³⁾ *Fernandez, de Mingo*, *An. Soc. españ.* **31**, 260 (1933).

⁴⁾ *Sabetay*, C. r. **199**, 1419 (1934); *Delaby, Sabetay*, *Bl. [5]* **2**, 1723 (1935); *Regiljant*, *Pharm. (russ.)* **1940**, n° 5, 9.

⁵⁾ C. r. **92**, 1054 (1881). Par contre, *Bergmann, Radt* (B. **54**, 1655 (1921)) considèrent l'acide acétylsulfurique de *Franchimont* comme un composé d'addition d'acide sulfurique et d'anhydride acétique.

⁶⁾ M. **19**, 458 (1898). Cfr. *Thiele, Winter*, A. **311**, 341 (1900); *Stillich*, B. **38**, 1241 (1905).

l'acide acétylsulfurique en acide sulfoacétique¹), à côté ou à partir duquel se feraient encore de l'acide acétyl-sulfoacétique (se décomposant en sulfoacétone et anhydride carbonique) et de l'acide disulfo-déshydroacétique²).

L'acide sulfoacétique et éventuellement l'acide acétyl-sulfoacétique et l'acide disulfo-déshydroacétique peuvent agir sur l'acétylation à la manière de l'acide sulfurique³), mais avec une efficacité limitée⁴). Autrement dit, les transformations liées à l'élévation de température, à la conservation du mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique réduisent l'activité acétylante.

En outre, divers auteurs, dont *Peski*, ont montré l'action sulfonisante de l'acide sulfoacétique. Elle peut entraîner un défaut de l'évaluation des composés hydroxylés, car les sulfonates sont entraînés dans les liqueurs de lavage des huiles essentielles acétylées⁵).

L'emploi d'un excès d'acide sulfurique lors de la préparation de catalyseurs concentrés et les transformations de l'acide acétylsulfurique peuvent expliquer en partie l'irrégularité des résultats de l'acétylation accélérée⁶). Il est encore possible que l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou leur dérivés aient une action acétolytique au cours de l'hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique qui précède l'isolement de l'huile essentielle acétylée. En fait, les indices d'acétylation sont légèrement relevés lorsque l'hydrolyse est conduite en présence d'acétate de sodium.

Les indices d'acétylation sont particulièrement discordants quand on répète l'analyse d'huiles essentielles qui renferment du cinéol, alors que les conditions expérimentales varient tout en demeurant dans les limites prescrites par les auteurs des techniques d'acétylation accélérée.

Knoevenagel a montré il y a près de trente ans⁷), que le cinéol et l'anhydride acétique réagissent dès la température du laboratoire, en présence d'acide sulfurique et de divers sels, pour donner un mélange qui contient de l'acétate de terpényle et du diacétate de terpène. Nous avons constaté que ces réactions se produisent dans les conditions d'acétylation accélérée. Par contre, au cours de l'acétylation classique, de l'acétylation pyridinée, de la formylation selon *Béhal-Glichitch*, le cinéol reste apparemment inerte.

Il n'est pas indifférent d'utiliser à l'égard du cinéol des mélanges d'acide sulfurique ou d'acide phosphorique et d'anhydride acétique

¹) *Franchimont*, Verh. Akad. Amsterdam, **16**, 368 (1881); *Moll, van Charante*, R. **24**, 99 (1905); *Stillich*, B. **36**, 3116 (1903); **38**, 1241 (1905).

²) *Peski*, R. **40**, 105 (1921).

³) *Voy. Brand, Callischonn*, J. pr. [2] **103**, 333 (1922); *Schneider*, B. **55**, 1895 (1922).

⁴) *Voy. Stillich*, B. **38**, 1246 (1905).

⁵) Cfr. formation d'«esters phosphoriques acides» par l'acide acétylphosphorique: *Böhme Fettchemie G. m. b. H.*, D. R. P. 619019 (1929). On a depuis longtemps constaté la formation de produits renfermant du soufre (esters sulfoacétiques, dér. sulfonés) dans l'acétylation des celluloses selon *Franchimont* (*Voy. Ost*, Z. angew. Ch. **32**, 66 (1919); *Krüger, Tschirch*, B. **64**, 1874 (1931)).

⁶) L'emploi d'acide perchlorique recommandé par *Krüger, Tschirch*, présenterait moins d'inconvénients que celui de l'acide sulfurique, car il ne paraît pas se former de dérivés perchloriques.

⁷) *Knoevenagel*, A. **402**, 138 (1913); voy. *Paul*, Bl. [5] **6**, 1162 (1939). *Knoevenagel* a obtenu un meilleur rendement en acétate de terpényle et en diacétate de terpène à 20° qu'à 52°. L'acide sulfurique peut agir sur le cinéol pour donner du terpinolène et du terpinène (Cfr. *Wallach*, A. **239**, 22 (1887)); concentré, il donne du cymène et de l'acide cymène-sulfonique-(2) (*Graebe*, B. **5**, 680 (1872); *Faust, Homeyer*, B. **7**, 1427 (1874); *Wallach*, A. **225**, 312 (1884)).

soit récemment préparés, soit anciens, soit portés à 70–80°. Il se forme relativement plus de diacétate de terpine par rapport à l'acétate de terpényle quand on emploie un catalyseur récemment préparé sans échauffement trop accusé. La formation d'hydrocarbures est la plus élevée lorsqu'on utilise un catalyseur porté à 70–80°.

En appliquant parallèlement l'acétylation «classique» et l'acétylation «accélérée» aux essences de myrte, de romarin, de sauge de Dalmatie, pures et additionnées de cinéol, il est possible de connaître approximativement la limite supérieure de la teneur de ces essences en cinéol¹⁾. Je dis limite supérieure, car d'autres réactions peuvent intervenir dans l'acétylation accélérée ou s'accomplir plus activement que dans l'acétylation classique (formation d'esters par la réaction de chaînons oléfiniques, notamment aux dépens du camphène présent dans ces essences, formation de diacétates et d'acétates énoliques d'aldéhydes et de cétones²⁾).

Partie expérimentale.

L'anhydride acétique mis en œuvre est le réactif courant des laboratoires de l'industrie des huiles essentielles, titrant 92 à 94%³⁾.

Le cinéol a été isolé d'essence d'*Eucalyptus globulus* L. par la distillation fractionnée et purifié ensuite par oxydation permanganique⁴⁾. Il est très hygroscopique, et ses caractères sont les suivants:

p. d'éb. = 176—176,4°/760 mm.; 39—39,3°/4 mm.; p. de sol. = +1,10°; p. de f. = +1,55°; $d_4^{20} = 0,9232$; $n_D^{20} = 1,45520$; $n_F^{20} = 1,46317$; $(n_F - n_C) \times 10^4 = 79$; disp. spéc. (F—C) = 0,00863; $RM_D = 45,52$ (Calculée = 45,62); $\eta^{20} = 2,90$ centipoises; 3,14 centistokes; $\epsilon_{150m}^{23,5^\circ} = 4,57$; $\alpha_D = \text{nul}$.

L'acétylation «classique» a été effectuée selon les prescriptions du *British Essential Oil Sub-Committee to the Standing Committee on Uniformity of Analytical Methods (Society of Public Analysts)*⁵⁾ en variant les durées d'ébullition. L'acétylation pyridinée a été conduite selon *Verley-Bölsing*, en tenant compte des détails opératoires précisés par *Delaby* et ses collaborateurs. La formylation à froid a été réalisée selon *Glichitch*.

¹⁾ Les teneurs des essences de romarin en cinéol notées jusqu'à présent (17 à 32%, *Pellini, Morani*, Ann. Chim. applic. 7, 97 (1923); *Traetta Moscha, Papocchia*, ibid. 326; *Puxeddu*, ibid. 15, 170 (1925)) semblent être fortement exagérées. Elles sont déduites de l'essai à l'ortho-crésol (méthode au «crésinéol» de *Cocking* (Perfumery Record 12, 339 (1921)) dont le cours est faussé par la présence d'autres constituants (*Reed*, ibid. 23, 340 (1932)). Deux essences de romarin étudiées renferment moins de 10% de cinéol, deux essences de myrte moins de 30%.

²⁾ Bibl. dans *Jung*, Zur Kenntnis katalytischer Wirkung bei der Acetylierung organischer Verbindungen, Diss. Heidelberg, 1907; *Rümschinn*, ibid. 1910.

³⁾ Vov. *Umney*, Perfumery Record 7, 374 (1916); *Sage*, ibid. 388; 13, 172 (1922). Titre 93,4% déterminé par la méthode du *British Expert Committee* (*Radcliffe, Medofski*, ibid. 8, 163 (1917)); Cfr. *Reclaire*, ibid. 16, 148 (1922).

⁴⁾ *Hell, Stürcke*, B. 17, 1970 (1884); Cfr. *Ber. von Schimmel*, Apr. 1913, 56; Apr. 1915, 74.

⁵⁾ Perfumery Record 19, 131 (1928).

Acétylation « accélérée » du cinéol.

Essais par l'acide sulfurique:

N° 1. 3 gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutées au mélange de 4 cm³ de cinéol et de 8 cm³ d'anhydride acétique. La température s'est élevée rapidement de 24° à 36,5°. En 10 minutes elle est descendue à 33,5°. L'acétylation a été interrompue.

N° 2. Comme précédemment, mais en refroidissant sous un courant d'eau dès que l'échauffement maximum a été accompli. La température finale a été 13,5°.

N° 3. 3 gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutées à 8 cm³ d'anhydride acétique; la température est montée de 22 à 36,5°. Après 10 minutes, 4 cm³ de cinéol ont été ajoutés au mélange refroidi à 23°. Le mélange s'est échauffé jusqu'à 37° en 80 secondes, l'acétylation a été interrompue après 10 minutes.

N° 4. Même essai, hormis que le mélange avec le cinéol a été porté à 50° durant 10 minutes. Le produit, noirâtre, développait une forte odeur de terpinènes.

N° 5. Même essai que n° 4, mais en portant le mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique 30 minutes à 80° et le refroidissant ensuite à 24° avant l'addition de cinéol.

N° de l'essai	1	2	3	4	5
Indice d'ester trouvé	133,0	107,2	213,0	103,2	36,3
% alcool C ₁₀ H ₁₈ O préexistant virtuelle- ment, déduit de I. E.	40,6	32,1	69,7	30,8	10,3

Essais par l'acide phosphorique.

Les proportions de réactifs utilisées sont celles prescrites par *Sabetay*.

N° 1. Catalyseur fraîchement préparé. Le mélange s'échauffe de 20 à 26°.

N° 2. Mêmes conditions mais en portant et maintenant 15 minutes à 35°.

N° 3. Mêmes conditions que l'essai n° 1, mais en portant et maintenant 15 minutes à 50°.

N° 4, 5, 6. Ces essais correspondent aux essais n° 1, 2, 3, hormis que le catalyseur a été conservé préalablement 72 heures à 26—28°.

N° 7, 8, 9. Ces essais correspondent également aux essais n° 1, 2, 3, toutefois le catalyseur a été porté auparavant 30 minutes à 80°.

N° de l'essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Indice d'ester trouvé	69,4	105,5	180,5	92,2	154,0	209,2	106,9	133,0	193,4
% d'alcool C ₁₀ H ₁₈ O pré- existant virtuellement, déduit de I. E.	20,1	31,5	57,4	27,2	47,9	68,2	32,0	40,6	62,2

Acétylation phosphorique de 100 gr. de cinéol.

N° 1. Catalyseur fraîchement préparé. La température est montée de 32 à 48°.

N° 2. Catalyseur porté durant 30 minutes à 80°. La température est montée de 34 à 49,8°.

Les produits ont été fractionnés par distillation.

	1	2
Cinéol %	48	40
Terpènes %	inévaluable	env. 8
Acétate de terpényle %	26 à 29	35 à 38
Diacétate de terpène %	15 à 18	10 à 13

L'acétate de terpényle et le diacétate de terpène redistillés ont été identifiés par leurs caractères que voici:

Acétate de terpényle: p. d'éb. = 93,5—94°/4 mm.; $d_4^{20} = 0,9615$; $n_D^{20} = 1,46271$; $n_D^{20} = 1,46540$; $n_F^{20} = 1,47191$; dispersion spécifique (F—C) = 0,00956; I. ester trouvé = 284,0 (Calculé = 287).

Diacétate de terpène: p. d'éb. = 129°/4 mm.; $d_4^{20} = 1,0250$; $n_D^{20} = 1,45083$; $n_D^{20} = 1,45310$; $n_F^{20} = 1,45861$; dispersion spécifique (F—C) = 0,00759; I. ester trouvé = 431,0 (Calculé = 438,0).

Acétylation d'huiles essentielles cinéoliques.

Les résultats sont exprimés par les indices d'ester.

Essais par l'acide sulfurique. 3 gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutées au mélange de 5 cm³ d'essence et de 7,5 cm³ d'anhydride acétique. La température est montée rapidement de 25° à 42° (essence I), de 25° à 46° (essence II). Dans une première série d'essais l'acétylation a été interrompue après 10 minutes, à 35—37°, dans une seconde série d'essais sous l'action d'un courant d'eau réfrigérante appliqué dès après l'échauffement initial, à 12—13°.

	sans réfrigération	avec réfrigération
Essence de romarin I . . .	61,8	55,2
Essence de romarin II . . .	58,9	53,7

Essais par l'acide phosphorique. Une première série d'essais ont été effectués sur simple échauffement (entre parenthèses), dans une seconde série, le mélange en acétylation a été porté et maintenu à 50°, toutes autres conditions égales.

	Sans chauffage	Chauffage à 50°	Acétylation «classique» (réf.)
Essence de romarin I	51,8 (20—23°)	63,3	44,0
Essence de romarin II	57,5 (24—27°)	68,2	42,0
Essence de myrte de Sicile . . .	133,6 (23—29°)	163,2	122,2
Essence de myrte du Maroc . . .	122,3 (23—28°)	150,0	113,8
Essence de sauge de Dalmatie . .	67,7 (24—26,5°)	96,5	60,3

	chauffage à 50°
Mélange ess. romarin I, contenant 10,5% cinéol additionné . . .	85,2
Mélange ess. romarin II, contenant 10,5% cinéol additionné . . .	93,7

Acétylation du camphène.

Le camphène a été obtenu en déshydratant l'isobornéol par le chlorure de zinc en présence de benzène bouillant.

p. d'éb. = 59°/20 mm.; p. de f. = 45,5—46°; $[\alpha]_D = -77,2^{\circ}$ (alcool, c = 10).

Il a été utilisé en solution à 10,2% dans le décahydronaphtalène. La solution n'avait pas d'indice d'ester et ne donnait pas de dégagement gazeux au contact du réactif de Grignard. Les indices de saponification ont été déterminés sur 10 gr. de produit acétylé et rapportés au camphène. Le décahydronaphtalène a été essayé à blanc.

Acétylation «classique» = 21,2; acétylation accélérée (acide sulfurique) = 33,5; (acide phosphorique) = 39,9 (15 minutes à 23—25°); 52,7 (15 minutes à 50°); 95,6 (30 minutes à 50°).

RÉSUMÉ.

Les méthodes d'acétylation «accélérée» au moyen d'anhydride acétique additionné soit d'acide sulfurique, soit d'acide phosphorique, appliquées à l'analyse des huiles essentielles qui renferment du cinéol, conduisent à des résultats inexacts en raison de la transformation du cinéol en un mélange renfermant de l'acétate de terpényle et du diacétate de terpène. L'imprécision des modes opératoires précédemment publiés est la source d'irrégularités des taux d'acétylation.

Laboratoires scientifiques de *L. Givaudan & Cie, S. A.*,
Vernier-Genève.

194. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

31. Mitteilung¹⁾ 2).

Lactone aus 3 α ,12 α -Dioxy-bisnor-cholansäure.

Versuch zur Abklärung der räumlichen Lage der Seitenkette in natürlichen Sterinen und Steroiden

von M. Sorkin und T. Reichstein.

(7. X. 44.)

Für die biologische Wirksamkeit von Sterinen und Steroiden scheint die räumliche Lage von Substituenten in 17-Stellung von grosser Bedeutung zu sein; denn soweit es bisher gelang, auf künstlichem Wege Stoffe zu bereiten, die sich von den Naturprodukten nur durch Raumisomerie an dieser Stelle unterscheiden, erwiesen sie sich entweder als ganz inaktiv oder erheblich schwächer wirksam als

¹⁾ 30. Mitt. vgl. V. Wenner, T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944).

²⁾ Teilweise vorgetragen auf der Versammlung der Schweiz. Chem. Ges. in Bern am 26. II. 1944; vgl. Schw. Ch. Z. **27**, 155 (1944).