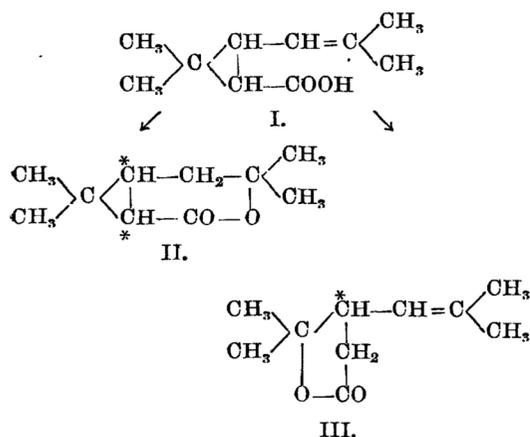


Études sur les Lactones dérivés des Acides Chrysanthémiques

par Masanao MATSUI, Takashi OHNO, Seiichi KITAMURA et Misao TOYAO

(Reçu Octobre 1, 1951)

Si l'on chauffe l'acide chrysanthémique jusqu'à 400° dans un tube à vide, la majeure partie des substances se transforme en lactones. Ainsi, on obtient le pyrocin qui fond à 83.5-84.5° de l'acide chrysanthémique naturel⁽¹⁾⁽²⁾ et de la même façon on obtient le (\pm)-pyrocin qui fond à 61-62° des acides chrysanthémiques synthétiques.⁽²⁾ Mais, la majeure partie des lactones reste à l'état d'huile. Si l'ouverture de l'anneau se produisait à quelques degrés par le chauffage, des lactones se produiraient comme exprimé par les formules suivantes.



* carbone asymétrique.

L'un de nous a suggéré que la formule constitutionnelle du pyrocin pourrait être II d'après les produits d'oxydation et les réactions par son radical alcoolique du pyrocin.⁽²⁾

Il y a huit ans, le Dr. Makoto Nagase et l'un de nous⁽¹⁾ ont oxydé le pyrocin avec le permanganate de potassium et nous avons obtenu l'acétone et un corps qui fut considéré comme de l'acide *trans*-caronique par son point de fusion (212.5°) et par le résultat de la microanalyse.

Après cela, la constitution du pyrocin fut discutée sur la base de cette expérience. Cette même année, pourtant, nous avons su que le Dr. S. H. Harper⁽³⁾⁽⁴⁾ avait obtenu avec de l'acide (\pm)-*cis*-chrysanthémique en le traitant par l'acide sulfurique dilué un lactone qui fond à 52° et il proposait que ce corps est le lactone de l'acide 2-(2-hydroxyisobutyl)-3,3-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (II). Pourtant, l'un de nous a aussi obtenu des acides (\pm)-*cis-trans*-chrysanthémiques synthétiques en chauffant dans un tube à vide, un lactone qui fond à 62° et il a conclu aussi à la même constitution que le Dr. Harper. L'abaissement du point de fusion du mélange de ces deux corps indique qu'ils sont des corps tout à fait différents.

Nous avons, alors, réexaminé des réactions

(3) S. H. Harper, *Pyrethrum Post*, Janvier et Avril (1949), 1, No. 3, 9-15, No. 5, 10-16.

(4) Nous tenons à remercier ici Monsieur le Docteur S. H. Harper des précieux spécimens qu'il nous a prodigués.

(1) Makoto Nagase et Masanao Matsui, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 20, 260 (1944).

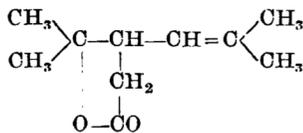
(2) Masanao Matsui, *Botyu-Kagaku (Japan)* 15, 1(1950).

de pyrocins et essayé, de nouveau, l'oxydation du pyrocin et du (\pm)-pyrocin purifiés avec soin. Les deux corps décolorisèrent la solution alcoolique ou acétonique de permanganate de potassium. Alors, nous avons ozonisé les deux lactones et nous avons obtenu de l'ozonide du pyrocin l'acide (+)-térébinique qui fond à 200° et qui fond à 202° mélangé avec l'acide (+)-térébinique fondant à 201-204° [207.5-210.5° (corrigé)] qui est obtenu par nous de l'acide (\pm)-térébinique par son sel de cinchonine. Mme. Arne Fredga⁽⁵⁾ a obtenu de l'acide térébinique actif qui fond à 201-205°, [α]_D²⁵, $\pm 13.2^\circ$ par oxydation de l'acide isopropylsuccinique. Or le corps fondant à 212.5° (corrigé) qui est obtenu par le Dr. Nagase et l'un de nous par l'oxydation du pyrocin avec le permanganate de potassium et regardé comme de l'acide *trans*-caronique⁽¹⁾ était réellement l'acide (+)-térébinique.

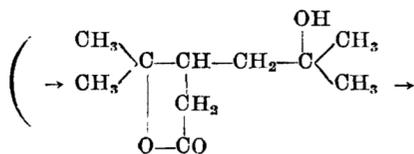
Nous avons obtenu aussi de l'ozonide du (\pm)-pyrocin l'acide (\pm)-térébinique qui fond à 173 et à 174°, étant mélangé avec l'acide (\pm)-térébinique fondant à 175°.

Alors la formule constitutionnelle du pyrocin doit être le lactone lévogyre de l'acide 3-isocrotyl-4-méthyl-4-hydroxyvalérianique.

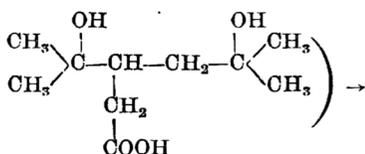
Le (\pm)-pyrocin se transforme en un corps C₁₀H₁₈O₃ qui fond à 159° ajoutant une molécule d'eau par le traitement de l'acide sulfurique dilué. Il donne l'éther-sel de *p*-bromophénacyl. Pourtant, à cause du point de fusion bas on ne peut pas le purifier suffisamment. Ce corps probablement est VI, parce que γ -lactone ne donne pas ordinairement l'éther-sel de *p*-bromophénacyl; On ne peut pas obtenir l'éther-sel de *p*-bromophénacyl du pyrocin.



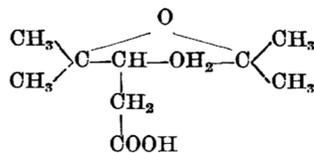
III.



IV.



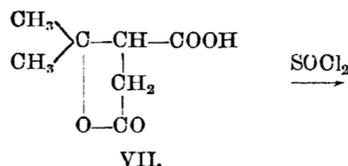
V.



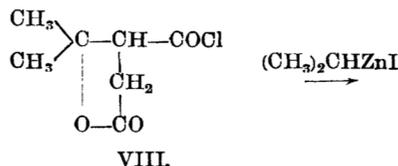
VI.

En outre, nous avons ozonisé aussi les liqueurs-mères du (\pm)-pyrocin. Pourtant nous n'avons pas obtenu des ozonides des corps cristallins sauf une petite quantité d'acide (\pm)-térébinique qui fond à 174°.

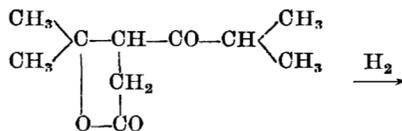
Alors, nous avons essayé de synthétiser du pyrocin et du (\pm)-pyrocin d'après la formule constitutionnelle présomptive, en partant de l'acide (+)-térébinique et de l'acide (\pm)-térébinique respectivement, suivant les schèmes ci-dessous.



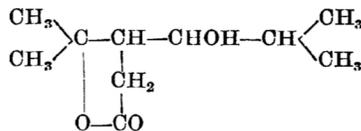
VII.



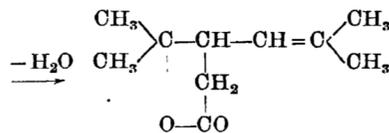
VIII.



IX.



X.

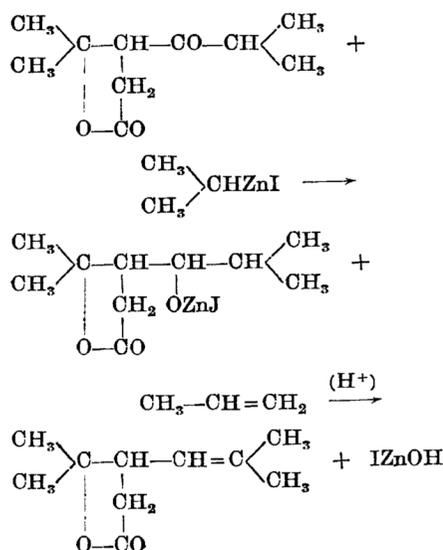


III.

La réaction de VIII à IX n'a pas été normale. Nous avons obtenu directement III par la réaction entre le chlorure de l'acide térébinique et l'iodure de zinc-isopropyl. Il

(5) Arne Fredga, Svensk Papperstidn., 50, No. 11, B 91-3 (1947), (Chem. Abs., 42, 123 (1948)).

s'est manifesté par l'action réductrice de l'iodure de zinc-isopropyl suivi par la déshydratation.



Les points de fusion des corps synthétiques sont 83-84° et 61-62° en partant de l'acide (+)-térébinique et l'acide (±)-térébinique respectivement et le point de fusion mélangé de ce corps-là avec le pyrocïn fondant à 83.5-84.5° a été 83-84° et celui de ce corps-ci avec le (±)-pyrocïn fondant à 61-62° a été 61-62°.

Le (±)-pyrocïn totalement synthétique via l'acide (±)-térébinique aussi se transforme en corps qui fond à 159° ajoutant une molécule d'eau en chauffant dans l'acide sulfurique à 5% que le corps transformé de l'acide (±)-*cis-trans*-chrysanthémique par le chauffage.

Or, nous avons confirmé enfin que le pyrocïn et le (±)-pyrocïn sont respectivement la forme lévogyre et la forme racémique du lactone de l'acide 3-isocrotyl-4-méthyl-4-hydroxyvalériannique.

Pourtant par les études ci-dessus il est mis en évidence comme par miracle que le point de fusion de l'acide térébinique actif est presque celui de l'acide *trans*-caronique et le point de fusion de l'acide térébinique racémique est celui de l'acide *cis*-caronique. Alors dans des études de terpènes, il y a probablement des travaux qu'il faudra examiner de nouveau.

Partie Expérimentale

(Les points de fusion ne sont pas corrigés.)

1) Le pyrocïn⁽¹⁾⁽²⁾ et le (±)-pyrocïn⁽²⁾ (III).— On a obtenu ces corps de la façon décrite dans le rapport précédent.⁽¹⁾⁽²⁾ C'est-à-dire, on chauffe l'acide (+)-chrysanthémique naturel ou l'acide (±)-*cis-trans*-chrysanthémique dans un tube vide

jusqu'à 400° pendant 30 minutes. Le contenant est pris dans l'éther et lavé plusieurs fois à la solution de carbonate de sodium à 10% et après avoir distillé le solvant dans le bain-marie, le sirop résiduel est saponifié par la potasse alcoolique. De l'eau est ajoutée et l'alcool est débarrassé de la solution. La solution restante est extraite à l'éther et on abandonne les corps neutres. On acidule la solution alcaline en ajoutant l'acide sulfurique dilué et on l'extrait à l'éther. On lave la solution d'éther à l'eau deux ou trois fois et on chasse l'éther de la solution. Le pyrocïn ou le (±)-pyrocïn se cristallisent dans la glacière. On les recristallise dans de l'éther de pétrole. F. du pyrocïn: 83.5-84.5°, et F. du (±)-pyrocïn: 61-62°. Rendement ca. 10% de la théorie.

$[\alpha]_D^{25}$ du pyrocïn = -57.7° (C: 0.6163 dans l'alcool).

2) Ozonisation du pyrocïn actif.—Un courant d'air ozonisé passe pendant 50 minutes au travers de la solution de 120 mg. du pyrocïn dans 50 cc. de chloroforme que l'on maintient à 0°. On chasse le chloroforme dans le vide et le résidu est bouilli avec de l'eau pendant une heure. On débarrasse une petite quantité de résine par passage sur une couche de norite. Après évaporation à sec dans le bain-marie, le résidu se cristallise. On recristallise les cristaux dans l'eau. Le point de fusion de ces cristaux (30 mg) est 200°.

C ₇ H ₁₀ O ₄ calculé	C% 53.16	H% 6.33
trouvé	52.93	6.77

Le point de fusion en mélange avec l'acide (+)-térébinique (F; 201-204°) est 200-201°, et le point de fusion en mélange avec l'acide (-)-térébinique (point de fusion 200°) est 175°. Il est sans aucun doute l'acide (+)-térébinique.

3) Résolution de l'acide térébinique.

a) L'acide (±)-térébinique, (VII).

Ce corps est obtenu par la méthode de Bruno Frost⁽⁶⁾, mais la préparation est un peu modifiée: on ajoute 108 g. de méthylate de sodium dans 400 cc. d'éther anhydre et en refroidissant à la glace on ajoute goutte à goutte un mélange de 120 g. d'acétone et 145 g. de succinate de méthyl. Après avoir laissé reposer deux jours, on y ajoute un mélange de 350 cc. d'acide hydrochlorique concentré et 350 cc. d'eau. Après évaporation de l'éther sur le bain-marie, on chauffe à reflux la solution pendant 12 heures. On ajoute 500 cc. d'eau chaude et on débarrasse la résine par passage sur une couche de norite et on laisse reposer une nuit. On sépare les cristaux et on lave deux fois à l'eau refroidie. Après recristallisation dans 200 cc. d'eau, on obtient 60 g. d'acide (±)-térébinique qui fond à 175°. On peut obtenir encore une petite quantité de ce produit par évaporation des liqueurs-mères.

C ₇ H ₁₀ O ₄ calculé	C% 53.16	H% 6.33
trouvé	53.13	6.57

(6) Bruno Frost, *Ann.*, **226**, 363 (1884).

b) **Sel de cinchonine de l'acide (+)-térébinique.**

Six grammes et demi d'acide (\pm)-térébinique (F. 175°) dans 50 cc. d'alcool sont mêlés avec 12.5 g. de cinchonine dans 50 cc. d'alcool. On laisse reposer la solution résultante une nuit. Les cristaux séparés sont recristallisés dans 80 cc. d'alcool bouillant. Le produit (5 g.) fond à 222°. $C_{26}H_{32}O_5N_2$ calculé C% 68.35 H% 6.64 N% 6.68

trouvé 68.96 6.74 6.45
 $[\alpha]_D^{25} = +151^\circ$ (c: 1.0 dans l'alcool à 12%).

c) **L'acide (+)-térébinique.**

Neuf grammes de cristaux de sel en haut sont dissous dans 160 cc. d'eau, on ajoute 10 cc. d'ammoniaque à 25%. Après refroidissement, la cinchonine qui est précipitée, est séparée et lavée à 100 cc. d'eau. La solution est évaporée à 25 cc. et acidulée en ajoutant 15 cc. d'acide hydrochlorique à 35%. Les cristaux se précipitent sous la forme de fragments carrés très jolis. Après recristallisation dans 30 cc. d'eau, l'acide (2 g.) fond à 201-204°.

$C_7H_{10}O_4$ calculé C% 53.16 H% 6.33
 trouvé 52.84 6.00

$[\alpha]_D^{25} = +9.0^\circ$ (c: 4.0 dans l'alcool).

d) **L'acide (-)-térébinique.**

On laisse reposer 3 jours les liqueurs-mères du sel de cinchonine de l'acide (+)-térébinique et on débarrasse tous les cristaux séparés. Après l'évaporation d'alcool à sec, le résidu est repris dans 120 cc. d'eau et on ajoute 40 cc. d'ammoniaque à 25%. La cinchonine précipitée est débarrassée par filtration et la solution filtrée est évaporée à 40 cc. sur le bain-marie et on y ajoute 30 cc. d'acide chlorhydrique concentré. L'acide (-)-térébinique se sépare premièrement sous la forme de fragments carrés très jolis qui fondent à 198°. Après recristallisation dans 50 cc. d'eau, on obtient 1.5 g. du produit fondant à 200°.

$C_7H_{10}O_4$ calculé C% 53.16 H% 6.33
 trouvé 52.60 6.54

$[\alpha]_D^{26.5} = -7.95^\circ$ (C; 3,333 dans l'alcool).

4) **Ozonisation du (\pm)-pyrococin.**—Un courant d'air ozonisé passe pendant deux heures à travers de la solution de 750 mg. du (\pm)-pyrococin dans 50 cc. de chloroforme que l'on maintient à 0°. Après évaporation à sec du chloroforme dans le vide à la température ordinaire, on décompose l'ozonide résiduel en chauffant avec de l'eau. Après avoir débarrassé une petite quantité de résine par passage sur une couche de norite, on évapore à sec la solution aqueuse. Il se sépare lentement des cristaux. Ils sont recristallisés dans de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient ca. 300 mg. de produit fondant à 173° (pas encore tout-à-fait pur). En mélange avec l'acide (\pm)-térébinique fondant à 175° on trouve F. 174°.

$C_7H_{10}O_4$ calculé C% 53.16 H% 6.33
 trouvé 52.93 6.47

5) **Traitement du (\pm)-pyrococin par l'acide**

sulfurique dilué.—On chauffe à 100° dans un tube fermé 750 mg. du (\pm)-pyrococin et 50 cc. d'acide sulfurique à 5% pendant 12 heures et puis on laisse reposer une nuit dans une glacière. Les cristaux se séparent. Par recristallisation dans de l'eau on obtient 0.4 g. de cristaux fondant à 159°.

$C_{10}H_{16}O_3$ calculé C% 64.52 H% 9.69
 trouvé 64.44 9.46

6) **Le (\pm)-pyrococin, (III).**—D'abord, on chauffe à reflux 45 g. d'acide (\pm)-térébinique, 200 cc. de benzène anhydre et 75 cc. de chlorure de thionyl pendant 20 heures sur le bain-marie. Après la distillation de benzène et excès de chlorure de thionyl on distille dans le vide. On obtient ainsi 45 g. de chlorure d'acide qui distille à 123° sous 10 mm.

On chauffe dans un ballon 55 g. d'iodure d'isopropyl, 30 cc. d'éther de pétrole et 65 g. de l'alliage effacé de zinc et cuivre (10:1). Après que la réaction se produit on chauffe à reflux le mélange pendant deux heures. On ajoute 100 cc. de benzène anhydre. Les boues sont décantées et la solution versée dans un autre ballon muni d'une ampoule à brome contenant le chlorure d'acide (45 g.) susdit en solution dans 100 cc. de benzène anhydre. Le ballon est refroidi à 0° au moyen d'un mélange réfrigérant glace-sel et l'on introduit goutte à goutte le chlorure d'acide en agitant constamment. On laisse reposer une nuit, puis le produit de condensation est versé sur de la glace, extrait à l'éther, lavé à fond à l'acide sulfurique à 10%, au carbonate et enfin à l'eau.

On sépare ainsi 10 g. de parties neutres. Elles sont distillées dans le vide, on obtient 7 g. de produit distillant à 138-139° sous 35 mm. Il se cristallise dans une glacière. On sépare les cristaux et on recristallise dans de l'éther de pétrole. Ainsi on obtient 2 g. de cristaux qui fond à 61-62°. En mélange avec le (\pm)-pyrococin de 1) on observe F, 61-62°.

$C_{10}H_{16}O_2$ calculé C% 71.43 H% 9.52
 trouvé 71.55 9.55

Il se cristallise lentement des liqueurs-mères encore plus de cristaux.

7) **Traitement du (\pm)-pyrococin de⁶⁾ par l'acide sulfurique dilué.**—On chauffe dans un tube fermé 300 mg. du lactone dérivé de l'acide (\pm)-térébinique et 23 cc. de l'acide sulfurique à 5% pendant 12 heures à 100°, et puis on laisse reposer dans une glacière une nuit. On sépare les cristaux et on recristallise dans de l'eau, F. 159°. En mélange avec le corps⁵⁾ dérivé de l'acide chrysanthémique, on observe F. 159°.

$C_{10}H_{16}O_3$ calculé C% 64.52 H% 9.68
 trouvé 64.80 9.64

8) **Le pyrococin, (III).**—Comme pour la préparation du (\pm)-pyrococin, d'abord on prépare le chlorure de l'acide (+)-térébinique (6 g.) partant 6 g. d'acide, 40 cc. de benzène anhydre et 15 cc. de chlorure de thionyl par chauffage à reflux pendant

5 heures. Eb. 10 mm. 123°. Et puis on prépare la solution d'iode de zinc isopropyl de la même façon que pour le cas⁵⁾ partant de 16 g. d'iode d'isopropyl, 7 g. d'alliage effacé de zinc et cuivre et 10 cc. d'éther de pétrole. Et traitant de la même façon qu'au cas du (±)-pyrocine,⁶⁾ on obtient 0.8 g. du produit qui fond à 83-84° après recristallisation dans de l'éther de pétrole. Le point de fusion en mélange avec le lactone dérivé de l'acide (+)-chrysanthémique naturel qui fond à 83.5-84.5° est 83-84°.

$C_{10}H_{16}O_2$	calculé	C%	71.43	H%	9.52
	trouvé		71.20		9.74
$(\alpha)_D^{25}$	=	-56.5°	(C : 0.7512 dans l'alcool)		
		-54.8°	(C : 0.2993 dans l'alcool).		

Résumé

A la pyrolyse des acides chrysanthémiques

quelques lactones se produisent. Le pyrocine et le (±)-pyrocine sont les deux qu'on obtient sous la forme cristalline. Nous avons fait de nouvelles recherches et par des synthèses totales nous avons confirmé ces formules constitutionnelles. Le pyrocine est le lactone lévogyre de l'acide 3-isocrotyl-4-méthyl-4-hydroxy-valérianique et le (±)-pyrocine est le corps racémique.

Nous tenons à remercier ici M. le Docteur Ryo Yamamoto et M. le Professeur Ryuzaburo Nodzu de précieux conseils qu'ils nous ont prodigués.

*Laboratoire de la Compagnie Chimique
de Nissin*