Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

LA RÉACTION DE REFORMATSKY APPLIQUÉE À L'OXO-2 CYCLOHEXANE-PROPIONITRILE ET À DES CÉTO-NITRILES ANALOGUES[1]

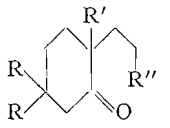
F. BRUDERLEIN,[2] HÉLÈNE BRUDERLEIN,[3] H. FAVRE, R. LAPIERRE[3] ET Y. LEFEBVRE[4]

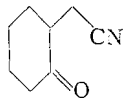
RÉSUMÉ

L'action du bromo-acétate d'éthyle et du zinc sur l'oxo-2 cyclohexane-propionitrile, le diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile et l'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile est discutée; en plus de l'hydroxy-ester-nitrile attendu, on obtient divers composés: lactones-esters et acides carboxyliques. Les acides méthylène-2 cyclohexane-propionique, diméthyl-4,4 méthylène-2 cyclohexane-propionique et méthylène-2 cyclohexane-acétique sont décrits.

Pour des fins de synthèse dans le domaine des terpènes nous avons examiné les produits résultant de l'action du bromo-acétate d'éthyle et du zinc sur quelques céto-nitriles: oxo-2 cyclohexane-propionitrile (I) (1), diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile (II) et oxo-2 cyclohexane-acétonitrile (III) (2). Baumgarten et Eifert (3) ont rapporté que la réaction de Reformatsky appliquée à l'acétyl-4 valéronitrile conduisait au composé normalement attendu, l'ester éthylique de l'acide cyano-6 hydroxy-3 diméthyl-3,4 hexanoïque, avec un rendement de 35%.

Nous attribuons la constitution II au produit de monocyanoéthylation de la diméthyl-3,3 cyclohexanone selon la méthode de Stork (1), parce que l'hydrolyse de ce céto-nitrile conduit à l'acide cétonique IV, p.f. 61–62°, que l'on obtient également par hydrolyse du composé V, issu de la cyanoéthylation de l'ester éthylique de l'acide diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-carboxylique.[5] La constitution du composé V est établie par le fait que ce céto-ester ne donne plus de réaction colorée avec le chlorure ferrique alcoolique: il n'est donc plus énolisable (voir (6)).





III

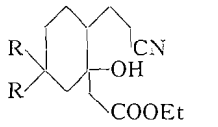
I	R = R' = H	R'' = CN	
II	R = CH_3	R' = H	R'' = CN
IV	R = CH_3	R' = H	R'' = COOH
V	R = CH_3	R' = COOEt	R'' = CN

La réaction de Reformatsky, à partir des cétones cyanoéthylées I et II, conduit à trois types de composés facilement séparables les uns des autres: 1) les hydroxy-ester-nitriles VI et VII; malgré plusieurs tours de distillation ils n'ont pu être obtenus tout à fait purs, mais leurs spectres infrarouges montrent bien leurs bandes nitrile, hydroxyle et ester; 2) les lactone-esters IX et X, caractérisées par une bande unique dans la région carbonyle du spectre infrarouge (1730 cm^{-1}, ester et δ-lactone); 3) des acides carboxyliques:

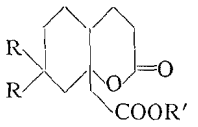
[1]*Manuscrit reçu le 6 juillet 1960.*
Contribution du Département de Chimie de l'Université de Montréal, Montréal, Qué. Ce mémoire a été présenté en partie au Congrès de l'Institut de Chimie du Canada, Vancouver, 3–5 juin 1957; il est tiré en partie de la thèse de doctorat de Y.L. et du mémoire de maîtrise de F.B.
[2]*Boursier du Conseil National de Recherches du Canada, 1957–1960.*
[3]*Madame Bruderlein et R. Lapierre ont reçu une bourse de l'Office de la Recherche Scientifique de la Province de Québec, 1956–1959.*
[4]*Boursier du Conseil National de Recherches du Canada 1953–1957. Adresse actuelle: Ayerst, McKenna & Harrison Ltd., Montréal, Qué.*
[5]*Pour la synthèse de ce céto-ester, voir (4, 5).*

(*a*) dans la série diméthylée l'acide est solide, de formule $C_{13}H_{22}O_5$, p.f. 144.5–145.5°; nous lui attribuons la constitution XIII bien supportée par un spectre infrarouge; il se décompose par chauffage en acide diméthyl-4,4 méthylène-2 cyclohexane-propionique (XV), dont la constitution est discutée plus loin.

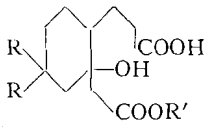
(*b*) dans la série non méthylée les acides par chauffage se décomposent soit en acide méthylène-2 cyclohexane-propionique (XIV) dont la constitution est prouvée plus loin, soit en (éthoxycarbonyl-méthyl)-8*a* oxo-2 perhydro-chromanne (IX), identique à celui obtenu plus haut en 2); comme ces acides sont des huiles qui résistent à toute tentative de cristallisation leur nature exacte n'a pu être déterminée. La fraction acide qui se décarboxyle en acide à double liaison semicyclique pourrait renfermer soit le diacide hydroxylé XI par analogie avec la série diméthylée, soit un diacide déshydraté (du type XVII avec double liaison sur le cycle), soit encore l'acide VIII; tous ces composés sont susceptibles d'engendrer par chauffage une double liaison semicyclique (7, 8, 9, 10, 11). L'acide qui engendre la lactone IX serait l'ester XII. Ces fractions acides sont certainement des mélanges des isomères cis et trans.



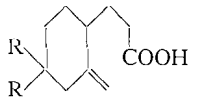
VI R = H
VII R = CH_3



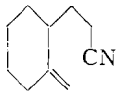
VIII R = H R′ = H
IX R = H R′ = C_2H_5
X R = CH_3 R′ = C_2H_5



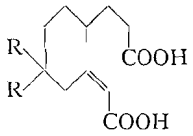
XI R = R′ = H
XII R = H R′ = C_2H_5
XIII R = CH_3 R′ = H



XIV R = H
XV R = CH_3



XVI



XVII R = H
XVIII R = CH_3

Les deux acides à insaturation semicyclique XIV et XV ont dans leurs spectres infrarouges les bandes caractéristiques, 1645 et 890 cm^{-1}, de la double liaison méthylénique, comme Stauffacher et Schinz (11) l'ont mentionné pour l'acide diméthyl-6,6 méthylène-2 cyclohexane-propionique. La formaldéhyde formée, selon le mode opératoire de Seidel, Schinz et Ruzicka (12), indique une teneur de 87% en liaison méthylénique chez l'acide XIV; cet acide fut obtenu également, avec un rendement global de 7–10%, en faisant réagir le méthylène-triphényl-phosphorane (13)[6] sur l'oxo-2 cyclohexane-propionitrile (I) et en saponifiant le nitrile méthylénique XVI brut.

L'hydrolyse (hydroxyde de potassium–méthanol) des lactone-esters IX et X conduit à des diacides que nous formulons comme XVII et XVIII rsepectivement, après examen de leurs spectres ultraviolets caractéristiques d'acides cyclohexylidène-acétiques (15) (XVII: λ_{max} 220.5 mμ, log ϵ = 4.11; XVIII: λ_{max} 221.5 mμ, log ϵ = 4.10) et de leurs spectres infrarouges montrant deux sortes de groupes carbonyles.

La saponification de l'hydroxy-ester-nitrile XI conduit à un acide brut, p.f. 124–137°, qui, traité par de l'acide chlorhydrique conduit à un carboxyméthyl-8*a* oxo-2 perhydro-chromanne (VIII), p.f. 150°; cette constitution est établie par spectroscopie infrarouge et par titrage alcalimétrique. Cet acide se décarboxyle difficilement par

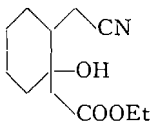
[6]*Pour cette nomenclature, voir (14).*

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

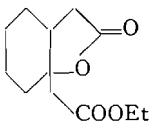
Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

chauffage en acide méthylène-2 cyclohexane-propionique (XIV) (rendement de 20%) et en divers autres composés que nous n'avons pas étudiés plus à fond. La pyrolyse de l'acide brut, p.f. 124–127°, mène à l'acide XIV avec un rendement voisin de 60%; il se forme également dans cette réaction des traces de γ-lactones et de δ-lactones, décelées par spectroscopie infrarouge.

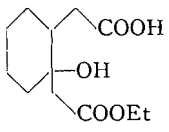
À partir de l'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile (III) la réaction de Reformatsky donne trois composés également: l'hydroxy-ester-nitrile XIX, dont le spectre infrarouge est typique pour ces groupes fonctionnels; l'ester lactonique XX, dont le spectre infrarouge présente les deux bandes caractéristiques de la γ-lactone et de l'ester; et une fraction acide, probablement XXI, qui donne XX par chauffage. L'hydrolyse de l'hydroxy-ester-nitrile XIX donne un mélange d'acides (diacide hydroxylé correspondant à XXI et acides non saturés XXII, selon le spectre infrarouge et le titrage alcalimétrique) qui se décarboxylent pour donner l'acide méthylène-2 cyclohexane-acétique (XXIII); cet acide a été caractérisé par son sel de benzyl-iso-thio-uronium; il est identique à celui que l'on obtient à partir du nitrile XXIV (préparé par la réaction de Wittig (13) au départ du céto-nitrile III). L'ozonolyse de cet acide XXIII confirme sa structure; le spectre infrarouge présente les bandes (1645 et 892 cm^{-1}) caractéristiques de la double liaison semi-cyclique.



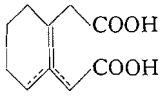
XIX



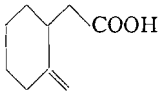
XX



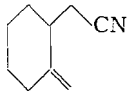
XXI



XXII

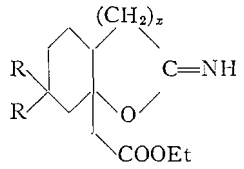


XXIII



XXIV

La façon dont les divers produits de réaction se forment doit être soulignée. Une fois la condensation terminée et le composé zincique décomposé par de l'acide sulfurique on ne retrouve dans la phase organique, lors des extractions usuelles, que l'hydroxy-ester-nitrile. L'ester-lactone et la fraction acide se séparent peu à peu de la phase aqueuse acide sous forme d'une huile rouge; il faut donc admettre que ces derniers composés, solubles dans les solvants organiques, n'existent pas comme tels au moment de la décomposition du composé zincique, sans quoi on les retrouverait dans la phase organique à côté de l'hydroxy-ester-nitrile; nous formulons un composé intermédiaire basique formé dans le milieu anhydre requis par la condensation, puis retenu dans les eaux acides sous forme de sel, s'hydrolysant enfin petit à petit en lactone-ester et en acides carboxyliques; ce composé basique est une imino-O-lactone du type:[7]



R = H ou CH_3

x = 1 ou 2

[7]*Les sels des imino-éthers s'hydrolysent en esters en milieu aqueux lorsque le catalyseur est un acide minéral fort (16, 17, 18, 19).*

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

PARTIE EXPÉRIMENTALE[8]

1. Diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile (II)

1.1. La diméthyl-3,3 cyclohexanone est préparée d'après la méthode de Frank et Hall (20), selon le mode opératoire décrit en (21) pour la préparation de l'homocamphre.

1.2. Selon la technique de Cohen et Witkop (22) on prépare avec un rendement de 93.5% la N-(diméthyl-5,5 cyclohexényl-1) pyrrolidine, à partir de diméthyl-3,3 cyclohexanone et de pyrrolidine. C'est un liquide incolore, p. é. 125° sous 18 mm, brunissant très rapidement. Calculé pour $C_{12}H_{21}N$: C, 80.38; H, 11.81; N, 7.81%. Trouvé: C, 80.47; H, 11.55; N, 7.97%. Cette ène–amine est cyanoéthylée selon la technique décrite en (22). On obtient avec un rendement de 73% le *diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile* qui, purifié par distillation, présente les constantes: p. é. 97–98° sous 0.55 mm, $n_D^{29} = 1.4640$. Calculé pour $C_{11}H_{17}NO$: C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81%. Trouvé: C, 73.94; H, 9.47; N, 7.92%. Spectre infrarouge: —CN, 2250 cm^{-1}; =C=O, 1700 cm^{-1}. Dinitro-2,4 phénylhydrazone: aiguilles orangé, p.f. 148.5–149.5° (CH_3OH–$CHCl_3$). Calculé pour $C_{17}H_{21}N_5O_4$: C, 56.81; H, 5.89; N, 19.49%. Trouvé: C, 56.90; H, 5.93; N, 19.46%.

1.3. Le céto-nitrile précédent (1 g) est chauffé à reflux avec 625 mg d'hydroxyde de potassium dans 6.25 ml d'eau pendant 20 heures. Après refroidissement, on extrait par de l'éther pour éliminer les composés neutres, refroidit la solution aqueuse alcaline à 5°, ajoute lentement de l'acide chlorhydrique concentré refroidi à 5° jusqu'au virage bleu du rouge congo. On extrait l'acide libéré par de l'éther; on lave deux fois la solution éthérée avec de l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille l'éther; le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole (p. é. 40–60°): on obtient 1 g d'acide diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane propionique (IV), p.f. 61–62°, ne donnant pas de dépression avec l'acide préparé en 2.

2. Acide diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionique (IV)

On ajoute à 58 g de diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-carboxylate d'éthyle, dans 77 g de *tert*-butanol, 2 ml de Triton B (solution aqueuse d'hydroxyde de benzyl-triméthyl-ammonium à 40%), puis, goutte à goutte, en maintenant la température à 25°, 20 g d'acrylo-nitrile. Il y a précipitation abondante; on fait passer le précipité en solution par adjonction de 40 ml de benzène anhydre. Après 4 heures d'agitation le catalyseur est neutralisé par de l'acide chlorhydrique; la solution benzénique est lavée à neutralité. On distille le solvant et recristallise le résidu dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole: 73 g (98% de rendement) d'éthoxycarbonyl-7 diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile, p.f. 63°. Calculé pour $C_{14}H_{21}NO$: N, 5.57%. Trouvé: N, 5.62%. On hydrolyse le tout en chauffant à reflux avec 82.5 g d'hydroxyde de potassium dans 825 ml d'eau. Après 24 heures de chauffage on isole comme plus haut en 1.3, 55 g d'acide diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionique brut, p.f. 59°. On en prépare l'ester éthylique (méthode ordinaire à l'alcool éthylique et l'acide sulfurique) que l'on saponifie (méthode habituelle par KOH) et obtient ainsi l'acide plus pur, p.f. 62°; P.M. calculé 198.27; trouvé 197.3. Calculé pour $C_{11}H_{18}O_3$: C, 66.64; H, 9.15%. Trouvé: C, 66.43%; H, 9.05%.

[8]*Les points de fusion (p.f.) ont été déterminés en tubes capillaires, le thermomètre étant étalonné avec des substances de point de fusion connu (Bureau des Standards de Washington). Les spectres infrarouges ont été déterminés à l'aide d'un spectromètre Perkin–Elmer, modèle 21, optique* NaCl*; les liquides étaient sous forme de film, les solides en suspension dans le nujol; seules les bandes servant à l'identification des composés sont indiquées: les valeurs en cm^{-1} correspondent aux maxima d'absorption, sauf celles qui correspondent aux groupes* —OH *des acides carboxyliques et qui montrent la région entière de l'absorption. Les spectres ultraviolets ont été déterminés au moyen d'un spectromètre Beckman DK1, dans l'éthanol 95%. Les poids moléculaires (P.M.) des acides ont été déterminés par titrages alcalimétriques. Les analyses sont de Geller Laboratoires, Hackensack, N.J., et de W. Manser, Herrliberg, Suisse.*

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'ester méthylique.—En traitant l'acide oxo-2 cyclohexane-propionique par une quantité équimoléculaire de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans 20 fois son poids de méthanol contenant 4% d'acide chlorhydrique concentré on obtient la dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'ester méthylique correspondant, aiguilles jaunes (MeOH), p.f. 110–111°. Calculé pour $C_{18}H_{24}N_4O_6$: C, 55.09; H, 6.16%. Trouvé: C, 55.15; H, 6.07%.

3. Action du bromo-acétate d'éthyle sur l'oxo-2 cyclohexane-propionitrile en présence de zinc

3.1. Dans un ballon rond à deux tubulures, surmonté d'un refrigérant et d'une ampoule à robinet, on introduit 33.3 g (0.510 mole) de zinc en fine grenaille, préalablement lavé avec de l'acide chlorhydrique à 5% et à l'eau et séché sous 12 mm à 100° en présence d'un petit cristal d'iode. On fait couler dans le ballon 40 ml du mélange: 70 g (0.463 mole) d'oxo-2 cyclohexane-propionitrile, 92.7 g (0.555 mole) de bromo-acétate d'éthyle, 140 ml de benzène et 93 ml de toluène anhydres. On amorce la réaction en chauffant légèrement et on fait couler, goutte à goutte, le reste du mélange, de façon à maintenir une douce ébullition. À la fin de l'addition on reprend le chauffage et maintient l'ébullition à reflux durant 2 heures 30 minutes. On abandonne ensuite la solution à 25° pendant 12 heures. On projette alors le tout sur 800 g de glace concassée et on ajoute 750 ml d'acide sulfurique 2 *N*. On obtient deux phases limpides que l'on agite vivement, sépare par décantation et examine séparément.

3.2. Examen de la phase organique.—Elle est lavée successivement par des solutions d'acide sulfurique à 5%, de carbonate de sodium à 10% et par de l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium, on élimine les solvants par distillation et rectifie le résidu sous vide; fraction I: p. é. 96–149° sous 0.6 mm, 7 g, formée principalement par le céto-nitrile non entré en réaction; fraction II: p. é. 149–152° sous 0.6 mm, 21.9 g, constituée essentiellement de l'*ester éthylique de l'acide (cyano-2 éthyl)-2 hydroxy-1 cyclohexane-acétique* (VI), p. é. 128–130° sous 0.15 mm, $n_D^{23} = 1.4782$, après redistillation. Calculé pour $C_{13}H_{21}NO_3$: C, 65.24; H, 8.85; N, 5.85%. Trouvé: C, 65.92; H, 8.96; N, 5.04%. Spectre infrarouge: —OH (—COOH), 3400–2400 cm^{-1}; —OH (alcool), 3500 cm^{-1}; —CN, 2552 cm^{-1}; =CO ester, 1730 cm^{-1}.

3.3. Examen de la phase aqueuse.—Elle laisse déposer peu à peu une huile rouge, qui, après 8 heures, est extraite par de l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10%, ce qui permet d'en extraire une fraction acide. Ce qui reste dans l'éther est isolé, après séchage de la solution et évaporation du solvant, et rectifié par distillation: l'*(éthoxycarbonyl-méthyl)-8a oxo-2 perhydro-chromanne* (IX) est un liquide incolore, p. é. 138° sous 0.4 mm, $n_D^{27} = 1.4842$. Calculé pour $C_{13}H_{20}O_4$: C, 64.97; H, 8.39. Trouvé: C, 64.82; H, 8.26%. Spectre infrarouge: =CO ester et δ-lactone, 1730 cm^{-1}.

La fraction acide est isolée en acidifiant les eaux alcalines et en extrayant l'huile formée par de l'éther. L'huile obtenue après distillation de l'éther ne cristallise pas. Par chauffage à 165°, sous vide de 0.1 mm, cette fraction acide se décompose en acide *méthylène-2 cyclohexane-propionique* (XIV) (voir plus loin en 5.2).

3.4. Au cours de certaines réactions de Reformatsky la fraction acide ne se décarboxyle pas en acide méthylène-2 cyclohexane-propionique, mais conduit à la lactone ester IX mentionnée en 3.3, p. é. 135° sous 0.3 mm, $n_D^{26} = 1.4842$ (identité prouvée par spectres infrarouges). Le spectre infrarouge de cette fraction acide montre une bande à 3520 cm^{-1} (—OH, alcool), une région d'absorption prononcée de 3400 à 2500 cm^{-1} (—OH, acide carboxylique), une bande large dans la région du groupe carbonyle, maximum à 1730 cm^{-1}, provenant des groupes —COOH et COOEt.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

4. Carboxyméthyl-8a oxo-2 perhydro-chromanne (VIII)

On chauffe à l'ébullition à reflux durant 24 heures 5 g d'ester éthylique de l'acide (cyano-2 éthyl)-2 hydroxy-1 cyclohexane-acétique avec 5 g d'hydroxyde de potassium dans 50 ml d'eau. Après refroidissement on extrait par de l'éther pour éliminer les parties neutres; on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré la solution alcaline et on extrait les acides précipités par de l'éther; la solution éthérée est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et évaporée. Le résidu (4.18 g, 90%) se solidifie lentement. Après quatre cristallisations dans le mélange acétone – éther de pétrole le point de fusion s'étend de 124° à 137°. Le composé ainsi obtenu (14.2 g) est chauffé, 2 heures durant, sous un séparateur d'eau, dans 350 ml de benzène contenant 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après distillation du benzène on recueille 14.0 g d'acide, p.f. brut 144–146°, montant à 150° après cristallisation dans le mélange acétone – éther de pétrole. P.M. trouvé 210.7; calculé 212.25. Calculé pour $C_{11}H_{16}O_4$: C, 62.25; H, 7.60%. Trouvé: C, 62.16; H, 7.68%. Spectre infrarouge: —OH (COOH), 3400–2400 cm^{-1}; bande forte à 1700 cm^{-1} (=C=O, acide) avec fort épaulement à 1730 cm^{-1} (δ-lactone).

5. Acide méthylène-2 cyclohexane-propionique (XIV)

5.1. Première méthode.—À une solution 14.3 g (0.170 mole) de phényl-lithium dans 150 ml d'éther on ajoute 61 g (0.170 mole) de bromure de méthyl-triphényl-phosphonium) puis on agite 1 heure à reflux sous atmosphère d'azote; à la solution rouge-brique refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 25.7 g (0.170 mole) d'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile; on chauffe à reflux pendant 3 heures, puis centrifuge et lave le précipité à l'éther. Les solutions éthérées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Le résidu de la distillation de l'éther est distillé plusieurs fois pour fournir une fraction, p. é. 110–112° sous 0.5 mm, présentant des bandes à 2250 cm^{-1} (—CN) et 890 cm^{-1} (double liaison semicyclique), donc riche en méthylène-2 cyclohexane-propionitrile. Ce nitrile (3 g) est hydrolysé par chauffage avec 3 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau, pendant 24 heures. On isole à la manière habituelle 2.1 g d'acide; l'acide méthylène-2 cyclohexane-propionique pur présente les constantes suivantes: p. é. 108° sous 0.7 mm, $n_D^{25} = 1.4810$. Calculé pour $C_{10}H_{16}O_2$: C, 71.39; H, 9.59%. Trouvé: C, 71.29; H, 9.59%. Spectre infrarouge: OH (—COOH), 3400–2400 cm^{-1}; =CO acide, 1715 cm^{-1}; insaturation semi-cyclique, 1650 et 890 cm^{-1}.

5.2. Deuxième méthode.—En la chauffant à 165° sous vide de 0.1 mm, dans un ballon de Claisen, la fraction acide décrite plus haut en 3.3 se décarboxyle pour donner l'acide méthylène-2 cyclohexane-propionique, p. é. 107–109° sous 0.7 mm, $n_D^{21} = 1.4838$.

5.3. Troisième méthode.—En le chauffant à 165° sous 0.1 mm dans un ballon de Claisen le carboxyméthyl-8*a* oxo-2 perhydro-chromanne brut décrit en 4, p.f. 124–137°, se décarboxyle pour donner l'acide méthylène-2 cyclohexane-propionique qui distille; acide purifié par distillation, p. é. 104–114° sous 1.0 mm, $n_D^{23.5} = 1.4840$. Rendement de l'opération: 61%. Le spectre infrarouge montre des épaulements, sur la bande à 1715 cm^{-1} vers 1735 (δ-lactone) et 1770 (γ-lactone). En pyrolysant le carboxyméthyl-8*a* oxo-2 perhydro-chromanne, p.f. 150° (décrit en 4), on obtient à côté de l'acide méthylène-2 cyclohexane-propionique, p. é. 102° sous 0.4 mm, $n_D^{25} = 1.4842$ (25%), une fraction huileuse importante, p. é. 185°, dont le spectre infrarouge montre des bandes à 1740 et 1770 cm^{-1} indiquant une forte teneur en δ- et γ-lactones.

5.4. Sel de benzyl-iso-thio-uronium.—Aiguilles (MeOH), p.f. 145–145.5°. Calculé pour $C_{18}H_{26}N_2O_3S$: C, 64.64; H, 7.84%. Trouvé: C, 64.73; H, 7.90%.

5.5. Ozonolyse.—En suivant fidèlement la technique et les proportions indiquées par

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

Stauffacher et Schinz (11) 250 mg d'acide méthylène-2 cyclohexane-propionique ont donné 130 mg du dérivé formaldéhyde-dimédon (soit une teneur de 87% en liaison méthylénique) et 40 mg d'acide oxo-2 cyclohexane-propionique, p.f. 62.5°, ne donnant pas de dépression de point fusion en mélange avec l'acide authentique, p.f. 64° (23).

6. Acide carboxyméthylène-2 cyclohexane-propionique (XVII)

On chauffe sur un bain-marie, durant 2 heures 1 g d'(éthoxycarbonyl-méthyl)-8*a* oxo-2 perhydro-chromanne (IX), 1 g d'hydroxyde de potassium dans 20 ml de méthanol. On distille le méthanol et projette le résidu sur 50 g de glace. On acidifie la solution par de l'acide chlorhydrique concentré, jusqu'au virage bleu du rouge congo. L'acide carboxyméthylène-2 cyclohexane-propionique qui précipite (918 mg) est cristallisé dans l'eau, p.f. 161–162°. P.M. trouvé 211.8; calculé 212.24. Spectre ultraviolet: λ_{max} 220.5 mμ, log ϵ = 4.11. Spectre infrarouge: —OH (—COOH) 3400–2400 cm^{-1}; 1714 cm^{-1}, =CO acide non conjugué; 1690 cm^{-1}, =CO acide conjugué; 1623 cm^{-1}, double liaison conjuguée. Calculé pour $C_{11}H_{16}O_4$: C, 62.25; H, 7.60%. Trouvé: C, 62.11; H, 7.59%.

7. Action du bromo-acétate d'éthyle sur le diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile en présence de zinc

En procédant comme plus haut en 3, on ajoute à 18.3 g de zinc un mélange de 44.4 g de diméthyl-4,4 oxo-2 cyclohexane-propionitrile, 51.8 g de bromo-acétate d'éthyle, 100 ml de benzène et 66 ml de toluène anhydres. On recueille (*a*) dans la phase organique 17 g de céto-nitrile de départ, p. é. 104–118°, et 4.8 g d'un mélange riche en ester éthylique de l'*acide (cyano-2 éthyl)-2 hydroxy-1 diméthyl-5,5 cyclohexane-acétique* (VII), p. é. 140–150° sous 0.45 mm. Calculé pour $C_{15}H_{25}NO_3$: C, 67.38; H, 9.43; N, 5.24%. Trouvé: C, 68.70; H, 9.16; N, 4.05%. Spectre infrarouge: —OH, 3505 cm^{-1}; —CN, 2268 cm^{-1}; =CO ester non conjugué, 1729 cm^{-1}; on décèle également une bande faible à 1717 cm^{-1}. (*b*) Dans la phase aqueuse acide (séparation en composés acide et neutre comme en 3.3) on recueille: l'*acide carboxyméthyl-2 hydroxy-2 diméthyl-4,4 cyclohexane-propionique* (XIII), 8.5 g, p.f. 144.5–145.5°. Anal. Calculé pour $C_{13}H_{22}O_5$: C, 60.45; H, 8.58%. Trouvé: C, 60.55; H, 8.58%. Spectre infrarouge: —OH (—COOH), 3400–2400 cm^{-1}; —OH (hydroxyle), 3505 cm^{-1}; =CO acide, 1700 cm^{-1} et l'*(éthoxycarbonyl-méthyl)-8a diméthyl-7,7 oxo-2 perhydro-chromanne* (X), qui après redistillation présente les constantes suivantes: p. é. 137° sous 0.3 mm; n_D^{22} = 1.4847. Calculé pour $C_{15}H_{24}O_4$: C, 67.14; H, 9.01%. Trouvé: C, 66.91; H, 8.90%. Spectre infrarouge: =CO ester et δ-lactone, 1731 cm^{-1}.

8. Acide diméthyl-4,4 méthylène-2 cyclohexane-propionique (XV)

L'acide carboxyméthyl-2 hydroxy-2 diméthyl-4,4 cyclohexane-propionique (XIII) (8.5 g) est chauffé dans un ballon de Claisen jusqu'à 165° à pression atmosphérique, puis à 0.6 mm jusqu'à 220°. Le vide varie de 0.6 à 2.7 mm, puis revient à 2 mm. En même temps un liquide incolore distille, p. é. 117–124° (3 g ou 48% de rendement); l'acide diméthyl-4,4 méthylène-2 cyclohexane-propionique redistillé présente les constantes: p. é. 102–103° sous 0.2 mm, n_D^{25} = 1.4755. Calculé pour $C_{12}H_{20}O_2$: C, 73.43; H, 10.27%. Trouvé: C, 73.35; H, 10.23%. Spectre infrarouge OH (acide) 3400–2400 cm^{-1}; =CO acide, 1706 cm^{-1}; double liaison semicyclique, 1647 et 894 cm^{-1}.

9. Acide carboxyméthylène-2 diméthyl-4,4 cyclohexane-propionique (XVIII)

Comme décrit en 6, la saponification de 11 g d'(éthoxycarbonyl-méthyl)-8*a* diméthyl-7,7 oxo-2 perhydro-chromanne (X) conduit à 9.2 g d'acide carboxyméthylène-2 diméthyl-4,4 cyclohexane-propionique. Le point de fusion brut 136–138° passe à 135–140° par

cristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole et à 137–140° par cristallisation dans l'eau. P.M. trouvé 246.2; calculé 240.30. Spectre ultraviolet: λ_{max} 221.5 mμ, log ϵ = 4.10. Spectre infrarouge: —OH (—COOH) 3400–2400 cm^{-1}; =CO acide conjugué, 1678 cm^{-1}; =CO acide non conjugué, 1707 cm^{-1}; double liaison conjuguée, 1629 cm^{-1}. Calculé pour $C_{13}H_{20}O_4$: C, 64.98; H, 8.39%. Trouvé: C, 64.91; H, 8.42%.

10. Action du bromo-acétate d'éthyle sur l'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile en présence de zinc

Selon la technique décrite en 3, on ajoute à 37.3 g de zinc un mélange de 71 g d'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile, 104 g de bromo-acétate d'éthyle, 150 ml de benzène et 100 ml de toluène anhydres. On examine immédiatement la phase organique et au bout de 24 heures la phase aqueuse.

(*A*) La phase organique contient 23 g d'*ester éthylique de l'acide cyanométhyl-2 hydroxy-1 cyclohexane-acétique* (XIX) qui après distillation présente les constantes: p. é. 128° sous 0.3 mm, n_D^{24} = 1.4788. Calculé pour $C_{12}H_{19}NO_3$: C, 63.97; H, 8.50; N, 6.22%. Trouvé: C, 63.98; H, 8.47; N, 6.06%. Spectre infrarouge: —OH, 3500 cm^{-1}; —CN, 2260 cm^{-1}; =CO 1720 cm^{-1}.

(*B*) La phase aqueuse abandonne: (*a*) 54.5 g d'*(éthoxy-carbonyl-méthyl)-7a oxo-2 oxa-1 perhydro-indène* (XX), p. é. 132° sous 0.5 mm, n_D^{22} = 1.4788. Calculé pour $C_{12}H_{18}O_4$: C, 63.70; H, 8.02%. Trouvé: C, 63.65; H, 7.94%. Spectre infrarouge: =CO (γ-lactone) 1780 cm^{-1}; =CO (ester) 1735 cm^{-1}. (*b*) 2.2 g d'acide qui par distillation donne 1.2 g d'un composé dont le spectre infrarouge est superposable à celui de l'(éthoxycarbonyl-méthyl)-7*a* oxo-2 oxa-1 perhydro-indène (XX).

11. Acide mthyélène-2 cyclohexane-acétique (XXIII)

11.1. Première méthode.—Selon le mode opératoire décrit en 5.1, on ajoute 15.4 g d'oxo-2 cyclohexane-acétonitrile dans 120 ml d'éther anhydre à une solution éthérée préparée à partir de 40.0 g de bromure de méthyl-triphényl-phosphonium, 2.4 g de lithium et 27 g de bromobenzène dans 106 ml d'éther. On chauffe à reflux, en atmosphère d'azote, pendant 3 heures. On obtient après extraction et distillation 2.2 g (15) d'un liquide incolore, jaunissant très rapidement, p. é. 95–105° sous 25 mm. Bande —CN à 2254 cm^{-1} et bandes à 1645 et 892 cm^{-1} (double liaison semicyclique) dans le spectre infrarouge. On hydrolyse immédiatement ce nitrile: 3 g sont chauffés à reflux durant 24 heures avec 3.8 g d'hydroxyde de potassium dans 10 ml d'eau. L'acide méthylène-2 cyclohexane-acétique, extrait à la manière habituelle, est un liquide, p. é. 139° sous 11 mm, n_D^{25} = 1.4814. P.M. trouvé 156.9; calculé 154.21. Calculé pour $C_9H_{14}O_2$: C, 70.10; H, 9.15%. Trouvé: C, 70.13; H, 9.16%. Spectre infrarouge: —OH (—COOH) 3400–2400 cm^{-1}; =CO acide, 1700 cm^{-1}; double liaison semicyclique, 1646 et 892 cm^{-1}.

11.2. Deuxième méthode.—Selon le mode opératoire décrit plus haut en 4, 20.8 g d'ester éthylique de l'acide cyanométhyl-2 hydroxy-1 cyclohexane-acétique (XIX) sont saponifiées par 20.8 g d'hydroxyde de potassium dans 200 ml d'eau. On obtient 17 g d'acides, cristallisant en partie dans le nitrométhane, p.f. 153.5–154.5°. P.M. trouvé: 208.8. Calculé pour l'acide hydroxy-1 cyclohexane diacétique-1,2, 216.24, et pour l'acide déshydraté correspondant XXII, 198.22. La littérature (24) donne pour un mélange des acides XXII isomères un point de fusion de 164–166°. En chauffant 125 g de l'acide, p.f. 153.5–154.5°, à 250° sous pression atmosphérique, puis sous 11 mm dans un ballon de Claisen, on recueille un distillat de 204 mg, p. é. 125–139°, n_D^{24} = 1.4795. On reprend cet acide par de l'éther; on lave la solution avec une solution aqueuse $NaHCO_3$ 10% refroidie à 5°; on libère l'acide méthylène-2 cyclohexane-acétique par HCl 10% (température 5°) que l'on isole à la manière habituelle par de l'éther. Le spectre infrarouge de cet acide est superposable à celui obtenu par la première méthode.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.

11.3. Sel de benzyl-iso-thio-uronium.—Après trois cristallisations dans l'acétone, aiguilles p.f. 159–160° (première méthode), 158–158.5° (deuxième méthode); pas de dépression en mélange. Calculé pour $C_{17}H_{24}N_2O_2S$: C, 63.72; H, 7.55; N, 8.74%. Trouvé: C, 63.71; H, 7.54; N, 8.69%.

11.4. Ozonolyse.—Selon le mode opératoire mis en œuvre en 5.5, 254 mg d'acide méthylène-2 cyclohexane-acétique donnent 150 mg de dérivé formaldéhyde-dimédon, p.f. 189–190°, soit un rendement de 34.2% correspondant à une teneur de 102.6% en insaturation semicyclique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Conseil National de Recherches du Canada de son aide financière (subvention de recherches (H.F.) et bourses d'études (F.B. et Y.L.)), ainsi que l'Office de Recherches Scientifiques de la Province de Québec pour des bourses d'études à H.B. et R.L. Nous remercions aussi M. le Professeur C. Sandorfy de son aide dans l'étude des spectres infrarouges.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Stork, R. Terrell et J. Szmuszkovicz. J. Am. Chem. Soc. **76**, 2029 (1954).
2. B. Belleau. Can. J. Chem. **35**, 651 (1957).
3. H. E. Baumgarten et R. L. Eifert. J. Org. Chem. **18**, 1177 (1935).
4. R. Adams, S. Loewe, C. W. Theobald et C. M. Smith. J. Am. Chem. Soc. **64**, 2653 (1942).
5. A. Brenner et H. Schinz. Helv. Chim. Acta, **35**, 1333 (1952).
6. D. Stauffacher et H. Schinz. Helv. Chim. Acta, **37**, 1223 (1954).
7. N. A. Abraham et M. Vilkas. Compt. rend. **248**, 2880 (1959).
8. O. Wallach. Ann. **360**, 26 (1908).
9. B. Willhalm, U. Steiner et H. Schinz. Helv. Chim. Acta, **41**, 1359 (1958).
10. H. Favre et H. Schinz. Helv. Chim. Acta, **41**, 1368 (1958).
11. D. Stauffacher et H. Schinz. Helv. Chim. Acta, **37**, 1227 (1954).
12. C. F. Seidel, H. Schinz et L. Ruzicka. Helv. Chim. Acta, **32**, 1739 (1949).
13. G. Wittig et U. Schollkopf. Chem. Ber. **87**, 1318 (1954).
14. J. Levisalles. Bull. soc. chim. France, [5], 1021 (1958).
15. A. T. Nielsen. J. Org. Chem. **22**, 1539 (1957).
16. J. Stieglitz. Am. Chem. J. **39**, 29, 166, 402 (1908).
17. I. H. Derby. Am. Chem. J. **39**, 437 (1908).
18. W. McCracken. Am. Chem. J. **39**, 586 (1908).
19. H. I. Schlesinger. Am. Chem. J. **39**, 719 (1908).
20. R. L. Frank et H. K. Hall. J. Am. Chem. Soc. **72**, 1645 (1950).
21. H. Favre, B. Marinier et J. C. Richer. Can. J. Chem. **34**, 1329 (1956).
22. L. A. Cohen et B. Witkop. J. Am. Chem. Soc. **77**, 6595 (1955).
23. R. D. Haworth et C. R. Mavin. J. Chem. Soc. 1012 (1933).
24. C.-K. Chuang et C.-M. Ma. Ber. B, **68**, 871 (1935).

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC on 11/09/14
For personal use only.