

**Recherches synthétiques dans  
le domaine de l'irone**

**Synthèse du géranyl-géraniol**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

À L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE, ZURICH

POUR

L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR  
ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

**GEORGES FIRMENICH**

dipl. rer. nat. E. P. F.

de Genève

Rapporteur: Prof. Dr. L. Ruzicka

Corapporteur: Prof. Dr. H. E. Fierz



ZURICH 1940

Imprimerie S. A. Leemann frères & Co.

Stockerstr. 64

Leer - Vide - Empty

A MES PARENTS

Leer - Vide - Empty

Je tiens à témoigner à Monsieur le professeur *L. Ruzicka* l'expression de ma très sincère reconnaissance pour la compréhension et l'intérêt dont il a fait preuve à l'occasion de ce travail.

Je voudrais aussi remercier Monsieur le Dr. *M. W. Goldberg* pour les nombreux conseils d'ordre pratique qu'il a bien voulu me donner au laboratoire.

Leer - Vide - Empty

## Sommaire

	Pages
<b>I. Partie</b>	
Recherches synthétiques dans le domaine de l'irone . . . . .	9
Introduction . . . . .	9
Partie théorique . . . . .	19
Partie expérimentale . . . . .	28
<b>II. Partie</b>	
Synthèse du géranyl-géraniol . . . . .	40
Introduction . . . . .	40
Partie théorique . . . . .	48
Partie expérimentale . . . . .	52

Leer - Vide - Empty



## I. PARTIE

# Recherches synthétiques dans le domaine de l'irone

### Introduction

#### a) Origine et préparation de l'irone

La racine d'iris est déjà connue depuis la plus haute antiquité pour ses qualités odoriférantes et, de nos jours encore, cette plante donne lieu à une culture et à un commerce importants.

La manière la plus simple d'obtenir le parfum est d'employer directement le rhizome, ou de le pulvériser une fois sec (poudre d'iris); on emploie à cet effet plus spécialement l'iris germanica. L'iris florentina et l'iris pallida, que l'on cultive sur une grande échelle principalement dans le sud de l'Europe, servent à la préparation de l'essence d'iris appelée aussi « essence de racine de violette ».

Le rhizome d'iris, après dessiccation, peut être épuisé soit par distillation, soit par extraction avec un dissolvant organique (ligroïne, éther). L'extrait que l'on obtient par ces deux méthodes est une essence concrète, dont les composants, déterminés jusqu'à ce jour, sont les suivants :

Acides l'ac. myristique<sup>1)</sup> (qui forme la plus grande partie de l'extrait concret), l'ac. oléique, l'ac. iridique, les acides gras caprylique, pélargonique, caprinique, undéclique, laurique,

---

<sup>1)</sup> Flückiger, Arch. Pharm. 208, 481 (1876). — Hager, Pharm. Zentralbl. 16, 153 (1875).

<sup>2)</sup> Langlais et Goby, Bull. Soc. Chim. 35 (4) 1307 (1924); Compt. Rend. 179, 173 (1924).

<sup>3)</sup> Tiemann u. Krüger, B. 26, 2675 (1893).

tridécylique et l'ac. benzoïque<sup>2)</sup>. (On trouve également plusieurs de ces acides sous forme de leurs éthers-sels<sup>3)</sup>).

Aldéhydes furfurole, ald. benzoïque, ald. acétique, nonylique, n-décylique (tous en petites quantités)<sup>4)</sup>.

Cétone sironne<sup>5)</sup>, et une cétone encore indéterminée C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sup>4)</sup>.

On a, de plus, décelé un hydrocarbure terpénique de structure encore inconnue<sup>4)</sup>, de la naphthaline, une substance possédant une odeur rappelant le skatol et des traces d'une base, d'un phénol et d'un alcool.

L'épuisement du rhizome par distillation donne un rendement de 4 à 5 pour mille<sup>6)</sup>. Si l'on débarrasse l'essence concrète, que l'on nomme aussi « beurre d'iris », de l'acide myristique et des autres acides gras, on obtient une essence liquide avec un rendement de 0,4 à 0,7 pour mille<sup>6)</sup>. C'est cette fraction plus fluide qui contient les parties odoriférantes de l'essence d'iris. Celle-ci possède une odeur de violette très fine et agréable qui est assez tenace. On l'emploie dans presque toutes les branches de la parfumerie et de la savonnerie fine.

Le principe odoriférant de l'essence de racine d'iris a été isolé pour la première fois en 1893 par *Tiemann* et *Krüger*<sup>7)</sup>. Nous allons retracer ici les grandes lignes de leur méthode de travail. Ces auteurs ont traité, par distillation à la vapeur d'eau, un extrait étheré de la racine d'iris et ont obtenu après cette opération deux parties distinctes.

<sup>1)</sup> Un groupe de substances peu ou pas du tout volatiles.

<sup>2)</sup> Un groupe de corps facilement entraînés à la vapeur d'eau.

C'est le second groupe qui est important. Il contient non seulement le produit auquel la racine d'iris doit son parfum, mais encore de grandes quantités d'acide myristique et de son éther

---

<sup>4)</sup> *Schimmel*, Ber. 1907, Apr. 53.

<sup>5)</sup> *Langlais* et *Goby*, Bull. Soc. Chim. 35 (4) 1307 (1924); Compt. Rend. 179, 173 (1924).

<sup>6)</sup> *P. Jeancard*, « Les parfums » (Baillière et fils, 1927), p. 318.

<sup>7)</sup> *F. Tiemann* u. *P. Krüger*, B. 26, 2675 (1893).

méthylque, de l'acide oléique et un de ses éthers, de l'aldéhyde oléique (contesté par certains auteurs), ainsi qu'un groupe de substances à odeur nauséabonde. Après avoir éliminé les acides contenus dans la solution étherée de la fraction volatile et avoir saponifié les éthers restants, les auteurs ont obtenu un résidu neutre qu'ils ont traité avec de l'oxyde d'argent pour oxyder les aldéhydes qu'il contenait encore et les éliminer sous forme d'acide.

*Tiemann et Krüger* ayant reconnu la nature cétonique du corps cherché, il leur a été facile d'isoler, au moyen d'un réactif approprié (phényl-hydrazine), le principe odoriférant de l'iris qu'ils ont appelé *irone*.

L'irone, qui possède un des parfum de violette les plus fins que nous connaissons, a été décelée non seulement dans la racine d'iris, mais encore dans la giroflée jaune (*Cheiranthus Cheiri*)<sup>8)</sup> et dans l'huile essentielle de framboise<sup>9)</sup>. Il est étonnant qu'on ne l'ait pas encore rencontrée dans une des huiles essentielles de la violette.

*Tiemann et Krüger*, après avoir isolé l'irone, l'ont caractérisée sous forme de dérivé et en ont déterminé les constantes physiques suivantes:

Point d'ébullition 144° sous 16 mm :

$d_{20}^4 = 0,939$                        $n_D^{20} = 1,50113$

MD calculé pour  $C_{13}H_{20}O_2 = 60,24$

trouvé                                      59,54

$[\alpha_D] = + 40^\circ$

Analyse. Trouvé C 81,14 — 81,2 — 80,98 % H 10,93 — 10,66 — 10,72; calculé pour  $C_{13}H_{20}O$  C 81,25 % H 10,42 %.

Détermination du poids moléculaire dans une solution d'acide acétique glacial:

calculé pour  $C_{13}H_{20}O$  192;            trouvé 226

Ces différentes données ont permis à *Tiemann et Krüger* de suggérer, pour l'irone, la formule  $C_{13}H_{20}O$  avec deux doubles

<sup>8)</sup> *Kummert*, Chem. Ztg. 35, 667 (1911); *Schimmel*, Ber. 1911—47.

<sup>9)</sup> *Etze*, Riechstoffindustrie 4, 72 (1929); *Schimmel*, Ber. 1930—46.

liaisons. De nombreux auteurs ont admis cette dernière jusqu'à ce qu'en 1933 *Ruzicka* et ses collaborateurs<sup>10)</sup> proposent la formule  $C_{14}H_{22}O$  avec deux doubles liaisons. C'est cette formule qui est aujourd'hui généralement adoptée.

### b) Recherches sur la structure de l'irone

*Tiemann* et *Krüger* ont également effectué les premiers essais de dégradation de l'irone. Malheureusement la méthode d'oxydation au permanganate de potassium, employée avec succès par un des auteurs pour les ionones<sup>11)</sup>, ne leur a pas permis d'isoler, en partant de l'irone, des produits d'oxydation pouvant servir à déterminer la structure de ce corps. Seul le traitement de la cétone par l'acide iodhydrique et le phosphore, par lequel on obtient l'irène, un hydrocarbure, a fourni à *Tiemann* et *Krüger* un élément pouvant contribuer à établir la constitution de l'irone.

En 1919, *Ruzicka*<sup>12)</sup> a repris les travaux de *Tiemann* et *Krüger* et, en recherchant les relations pouvant exister entre les ionones et l'irone, il est arrivé à la conclusion que la formule proposée par ces auteurs était sujette à caution, ou tout au moins nécessitait encore quelques confirmations. Dans ce but, *Ruzicka* effectua la réduction catalytique de l'irone au moyen du noir de platine et obtint la tétra-hydro-irone. Cette réaction apporte la preuve chimique exacte de la présence de deux doubles liaisons dans la molécule d'irone. *Tiemann* et *Krüger* n'avaient avancé cette hypothèse qu'en se basant sur la réfraction moléculaire.

D'après les formules de constitution publiées par *Tiemann* et *Krüger*, les deux ionones ( $\alpha$  et  $\beta$ ) devaient donner un produit d'hydrogénation qui serait identique à celui de l'irone. Les tétra-hydro-ionones obtenues par hydrogénation catalytique de l' $\alpha$ - et de la  $\beta$ -ionone sont bien égales puisqu'elles ont un point d'ébullition commun<sup>13)</sup> et donnent une seule et même semicarbazone<sup>14)</sup>.

<sup>10)</sup> *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, Helv. 16, 1143 (1933).*

<sup>11)</sup> *F. Tiemann, B. 31, 857, 872 (1898).*

<sup>12)</sup> *L. Ruzicka, Helv. 2, 144, 352 (1919).*

<sup>13)</sup> *Skita, B. 45, 3314 (1912).*

<sup>14)</sup> *L. Ruzicka, Helv. 2, 352 (1919).*

Par contre, comme *Ruzicka* le fait remarquer, la semicarbazone de la tétra-hydro-irone a un point de fusion différent <sup>14)</sup>. D'autres divergences, assez troublantes, furent encore constatées par *Ruzicka* entre les tétra-hydro-ionones d'une part et la tétra-hydro-irone d'autre part. En dehors de son activité optique et de sa densité plus élevée, cette dernière possède également un point d'ébullition de 14 degrés plus élevé (sous 13 mm). Cette anomalie ne pouvait être expliquée que par une isomérisie cis-trans bien que, dans les exemples connus, la différence du point d'ébullition de deux isomères cis-trans ne dépasse pas une marge de 4 à 8°.

Les efforts de *Ruzicka* pour démontrer l'existence d'un rapport d'isomérisie stéréochimique simple entre la tétra-hydro-irone et la tétra-hydro-ionone soit par l'étude des produits obtenus par dégradation, soit par transposition mutuelle sous l'action d'acide ou d'alcali n'ont pas abouti à des résultats positifs.

Approfondissant encore ses recherches dans ce domaine, *Ruzicka* est arrivé, avec ses collaborateurs <sup>15)</sup>, à la conclusion que l'irone possède 14 atomes de carbone et non pas 13.

A la suite de cette constatation, les recherches sur l'irone prirent une nouvelle orientation. Pour justifier son hypothèse, *Ruzicka* chercha à obtenir des dérivés susceptibles d'être purifiés exactement, tout en permettant d'en régénérer la cétone sans altération. En dehors des deux dérivés déjà connus, la p. bromophénylhydrazone <sup>16)</sup> et la thiosemicarbazone <sup>17)</sup>, ces auteurs ont également analysé la phénylsemicarbazone qui était encore inconnue. Tous ces résultats, ainsi que ceux obtenus avec de l'irone régénérée d'un dérivé cristallisé, correspondent exactement et excluent la formule  $C_{13}H_{20}O$  au profit de  $C_{14}H_{22}O$ .

Les produits de dégradation obtenus par l'ozone, laissant supposer que l'irone est formée d'un mélange d'isomère, ont incité *Ruzicka* et ses collaborateurs à étudier en détail ses dérivés cristallisés. Ces auteurs ont remarqué quelques anomalies, mais sans pouvoir en tirer des conclusions définitives.

<sup>15)</sup> *L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, Helv. 16, 1143 (1933).*

<sup>16)</sup> *Tiemann et Krüger, B. 28, 1758 (1895).*

<sup>17)</sup> *Chuit, Rev. gén. de chimie 6, 433 (1903).*

		points de fusion
oxime	Tiemann et Krüger	121,5°
p. brome-phényl-hydrazone	Tiemann et Krüger	168—170°
	Schimmel & Co.	174—175°
	Ruzicka	170—175°
thiosemicarbazone	Ph. Chuit	181°
	Ruzicka	120—122° (180)°
Semicarbazone	Ph. Chuit	125—170°
	Ruzicka	190°
Phénylsemicarbazone	Ruzicka	178—179° 155—160°

Il ressort de ce tableau que la p. brome-phényl-hydrazone est le dérivé le plus uniforme, ce qui a été reconnu par plusieurs auteurs.

Les résultats les plus remarquables sont ceux de la thiosemicarbazone. *Chuit* a obtenu, avec une essence (essence d'iris Schimmel & Co 1903), un dérivé cristallisé avec un point de fusion de 181°. *Ruzicka* et ses collaborateurs ont préparé, en partant d'une autre essence (essence d'iris Schimmel & Co 1928), un produit dont le point de fusion est de 120—122°. Ces deux dérivés donnent des résultats d'analyse correspondant exactement à C<sub>14</sub>. *Ruzicka* et ses collaborateurs, ayant pu obtenir de *Chuit* un échantillon de l'essence de 1903, ont préparé, en 1930, une semicarbazone qui a donné un point de fusion de 180°. On peut trouver l'explication de cette anomalie dans une remarque de *Gildemeister*<sup>18)</sup> d'après laquelle on ajoutait autrefois de l'acide sulfurique pendant la distillation de la racine d'iris. *Ruzicka* a également cité un fait analogue, qui s'est produit pendant la préparation de l'irone pure.

Si l'on prépare des dérivés en partant par exemple de la cétone régénérée d'une thiosemicarbazone au moyen de l'anhydride phtalique, on obtient des produits cristallisés avec les mêmes points de fusion qu'en partant de l'essence originale. Mais si, par

<sup>18)</sup> *Gildemeister*, Die ätherischen Öle, 1928, Bd. II—419.

contre, on régénère l'irone au moyen d'un acide plus fort, l'acide oxalique par exemple, on isole des dérivés dont une partie plus au moins importante possède d'autres points de fusion que les dérivés originaux :

thiosemicarbazone 165—170<sup>0</sup> au lieu de 120<sup>0</sup>

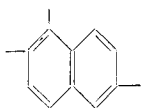
phénylsemicarbazone env. 150<sup>0</sup> au lieu de 178<sup>0</sup>

La p. bromo-phényl-hydrzone, elle, n'a pas de modification remarquable de son point de fusion (p. f. 165—170<sup>0</sup>). L'analyse de ces dérivés correspond également à la formule C<sub>14</sub>.

On peut donc conclure de ces faits que l'irone subit une isomérisation sous l'effet de certains acides.

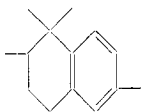
Plusieurs de ces dérivés sont très difficiles à obtenir, et on ne peut envisager que l'emploi de la phénylsemicarbazone (p. f. 178<sup>0</sup>) pour la préparation d'une irone pure. Ce dérivé peut être isolé avec un bon rendement en partant de l'essence d'iris et la cétone se laisse régénérer sans transposition au moyen de l'anhydride phtalique.

La connaissance de la nouvelle formule brute a naturellement incité *Ruzicka* à faire des recherches sur la constitution de l'irène obtenue par *Tiemann* et *Krüger*. En deshydrogénant cette substance, au moyen du sélénium, il a obtenu facilement la 1, 2, 6, triméthyl-naphtaline (I) qui s'est révélée identique au produit obtenu par synthèse.



I

En se basant sur ce résultat, *Ruzicka* a proposé pour l'irène la formule (II), la position des doubles liaisons restant incertaine.



II

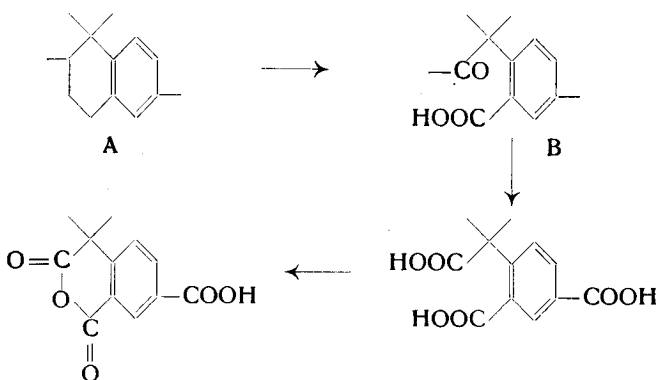
*Bogert* et *Apfelbaum*<sup>19)</sup> ont préparé synthétiquement, l'année dernière, la 1,1,2,6-tétraméthyltétraline (II) et ont obtenu un corps

<sup>19)</sup> *M. T. Bogert* et *P. M. Apfelbaum*, *Am. Soc.* **60**, 930 (1938).

dont les constantes physiques correspondent à celles publiées par *Tiemann* et *Krüger* et par *Ruzicka* et ses collaborateurs pour l'irène obtenue en partant de l'irone. De plus la deshydrogénation sélective du produit synthétique donne la même 1,2,6-tri-méthyl-naphthaline déjà obtenue par *Ruzicka* en partant de l'irène.

*Bogert* et *Apfelbaum* ont également dégradé oxydativement leur tétraline synthétique en employant les méthodes indiquées par *Tiemann* et *Krüger*<sup>20)</sup> pour préparer leur « tri-oxy-déhydro-irène ».

L'exposé des résultats obtenus par les auteurs américains permet de proposer une explication pour la formule C<sub>13</sub> de *Tiemann* et *Krüger*.



En examinant ce schéma d'oxydation, on remarque qu'entre A et B il y a perte d'un atome de carbone. Un fait analogue a été observé par les mêmes auteurs<sup>21)</sup> à l'occasion d'oxydation pendant l'étude du méthyl-ionène et d'un 1,1-diméthyl-tétraline. La même remarque a été faite par *von Braun* et ses collaborateurs<sup>22)</sup>, qui ont montré que dans le cas d'une tétraline  $\alpha$  substituée, le cycle saturé s'ouvre pendant l'oxydation et qu'il y a perte d'un atome de carbone.

<sup>20)</sup> *Tiemann* et *Krüger*, B. 26, 2675 (1893); 28, 1757 (1895); 31, 809 (1898).

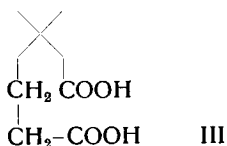
<sup>21)</sup> *Bogert-Davison* et *Apfelbaum*, Am. Soc. 56, 959 (1934). — *Pope* et *Bogert*, I. org. Chem. 2, 276 (1937).

<sup>22)</sup> *v. Braun*, B. 56, 2332 (1923).

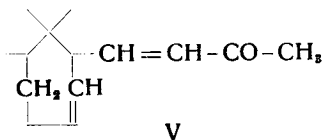
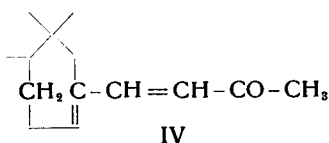


A la suite de cela il est aisé de comprendre que *Tiemann* et *Krüger* aient confirmé leur formule  $C_{13}H_{20}O$  pour l'irone en se basant sur les résultats d'analyse de leurs produits d'oxydation.

A la fin de sa dernière publication, *Ruzicka* note qu'en dégradant l'irone, il a, entre autres produits, isolé l'acide triméthyl pimélique (III).



En se basant sur ce résultat ainsi que sur des observations non encore publiées, *Ruzicka* propose pour l'irone une formule contenant un cycle à sept atomes de carbone. Une transposition pinacolique pendant la déshydrogénation expliquerait le passage à la formule (II) de l'irène. *Karrer* a publié dans son «*Traité de chimie*»<sup>23)</sup>, d'après une communication de *Ruzicka*, la formule (IV) pour l'irone. Mais, entre temps, d'autres résultats ainsi que de nouvelles considérations ont incité *Ruzicka* à envisager pour l'irone la formule (V)<sup>24)</sup>.



Nous avons nous-même essayé de justifier le choix de l'emplacement des doubles liaisons dans la formule (V) en faisant des rapprochements entre les constantes physiques et les analyses spectrales de l'irone et de l' $\alpha$ - et  $\beta$ -ionone<sup>25)</sup>.

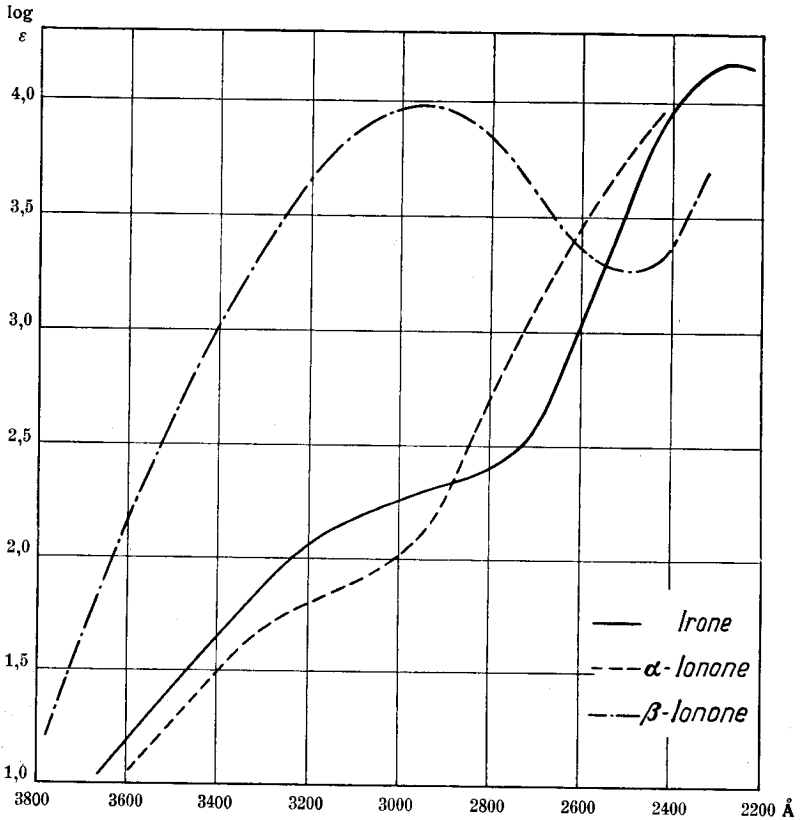
$\alpha$ -ionone	$d^{21,5^{\circ}} = 0,9280$	$n_D^{21,5^{\circ}} = 1,4960$
$\beta$ -ionone	$d^{21^{\circ}} = 0,9438$	$n_D^{21^{\circ}} = 1,5175$

<sup>23)</sup> *Karrer*, «*Lehrbuch der org. Chemie*», 3<sup>e</sup> ed., p. 684.

<sup>24)</sup> Communication privée.

<sup>25)</sup> Pour la purification des substances et le détail des mesures, voir la partie expérimentale.

$M_D$ calculé pour $C_{13}H_{20}O \bar{v}_2$	= 58,54	
$M_D$ trouvé pour $\alpha$ -ionone	= 60,44	exaltation = 1,9
"    " $\beta$ -ionone	= 61,58	= 3,0
Ironé	$d^{21} = 0,9353$	$n_D^{21} = 1,5001$
$M_D$ calculé pour $C_{14}H_{22}O \bar{v}_2$	= 63,16	
$M_D$ trouvé	= 64,79	exaltation = 1,6

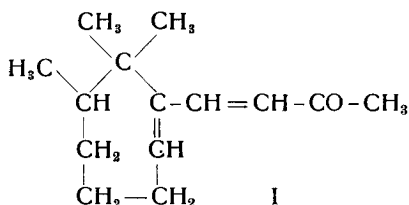


Courbes d'absorption des  $\alpha$ - et  $\beta$ -ionones et de l'ironé en solution alcoolique.

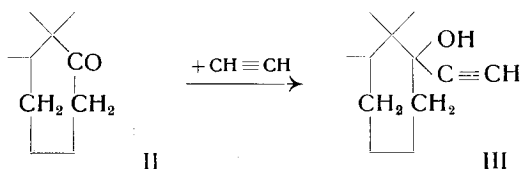
Nous voyons que, d'après ces résultats, l'analogie entre l'ironé et l' $\alpha$ -ionone est très grande. On peut donc en déduire, sans trop s'avancer, que des doubles liaisons ne sont pas conjuguées, ce qui serait donc un indice en faveur de la formule (V).

## Partie théorique

Le but essentiel de ce travail a été un essai de synthèse d'un isomère (I) de l'irone. Nous verrons, par la suite, que des raisons d'ordre expérimental nous ont obligé à renoncer pour le moment à la préparation de ce corps.



Nous avons choisi comme point de départ de la synthèse la 2,2,3-triméthyl-subéronone (II). Tout d'abord on fait réagir l'acétylène sur la cétone, et on obtient le carbinol acétylénique (III).



Nous avons fait plusieurs essais, d'après des auteurs américains<sup>26)</sup>, avec du sodium ou du potassium dans de l'ammoniaque liquide à très basse température, mais sans résultats positifs. Nous n'avons pas eu plus de succès avec la méthode de *Goult* et *Thomson*<sup>27)</sup> qui utilise le butylate tertiaire de potassium. Le procédé qui consiste à employer le composé organo-magnésien<sup>28)</sup> n'ayant permis d'obtenir que des traces du corps acétylénique, nous avons dû reprendre la méthode, déjà connue depuis longtemps, à l'amidure de sodium. L'addition d'acétylène au produit de réaction de la cétone avec l'amidure de sodium a été effectuée sous une pression d'environ 1 atmosphère et à basse température. Nous avons

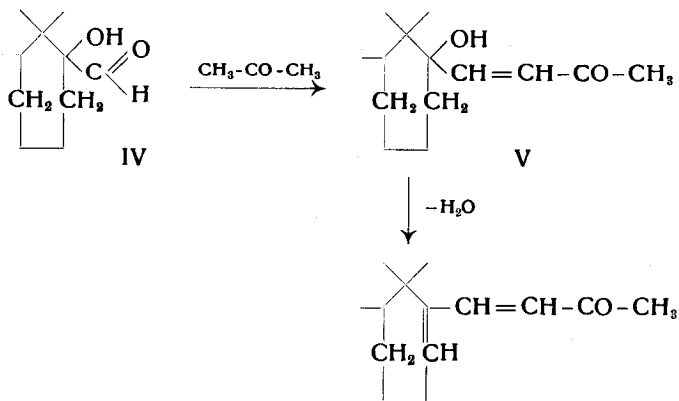
<sup>26)</sup> *T. H. Vaughn, R. R. Vogt, J. A. Nieuwland, Am. Soc. 56, 2120 (1934).*

<sup>27)</sup> *R. G. Goult et A. F. Thomson, Am. Soc. 57, 348 (1935).*

<sup>28)</sup> Voir par exemple *E. Dane et collaborateurs, A. 532, 39 (1937).*

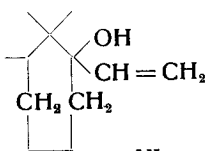
fait, à l'occasion de cette réaction, une remarque intéressante. Après plusieurs essais, nous avons observé que les rendements étaient très variables. Les uns étaient presque nuls tandis que d'autres correspondaient ou étaient même supérieurs à ceux de Mr. Pfeiffer<sup>29)</sup>. Nous avons fini par nous rendre compte qu'il existait deux sortes d'amidures de sodium. L'une est mate et blanche, tandis que l'autre est translucide et légèrement bleutée. C'est cette dernière espèce qui permet d'obtenir des rendements satisfaisants. Nous avons essayé de séparer la cétone, qui n'a pas réagi, au moyen du réactif T de Girard, mais la réaction n'est pas quantitative. La semicarbazone par contre se sépare facilement et permet d'isoler, dans les parties non combinées, un carbinol acétylénique libéré du produit de départ.

Nous avons essayé plusieurs possibilités de synthèse à partir de ce corps acétylénique. La première consiste à préparer l'aldéhyde (IV), à le condenser avec l'acétone et, pour finir, à séparer une molécule d'eau du produit de condensation (V).



La première opération à effectuer est, naturellement, la réduction partielle de la triple liaison acétylénique, pour obtenir le carbinol éthylénique (VI).

<sup>29)</sup> Pfeiffer a également employé cette méthode dans ce laboratoire pour préparer le carbinol acétylénique (III), mais ses essais n'ont pas encore été publiés.



De nombreux essais nous ont convaincu que la méthode, préconisée par beaucoup d'auteurs qui emploient le palladium précipité sur du carbonate de calcium comme catalyseur, est effectivement la plus sélective.

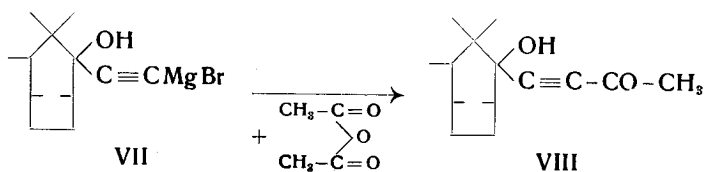
Nous voulions obtenir l'aldéhyde par l'ozonation de la double liaison du carbinol éthylénique, mais la préparation d'une oxyaldéhyde étant très délicate, il fallait d'abord protéger le groupe hydroxyle tertiaire. La réaction la plus simple, qui consiste à préparer l'acétate en faisant réagir l'alcool avec l'anhydride acétique en présence de pyridine, n'a donné aucun résultat. Nous avons fait plusieurs essais en variant la température et les conditions de réaction. Ne pouvant, dans ce cas, envisager l'oxydation par l'ozone, nous avons dû modifier notre schéma de synthèse.

Les essais que nous allons décrire avaient pour but d'ajouter directement, à la chaîne acétylénique, un groupe permettant d'obtenir soit l'oxy-cétone, soit une chaîne latérale donnant le squelette désiré.

Après avoir préparé, au moyen du nitrate d'argent en milieu ammoniacal, le sel d'argent du carbinol acétylénique, nous avons essayé de le faire réagir avec le chlorure d'acétyle. Le résultat est absolument nul.

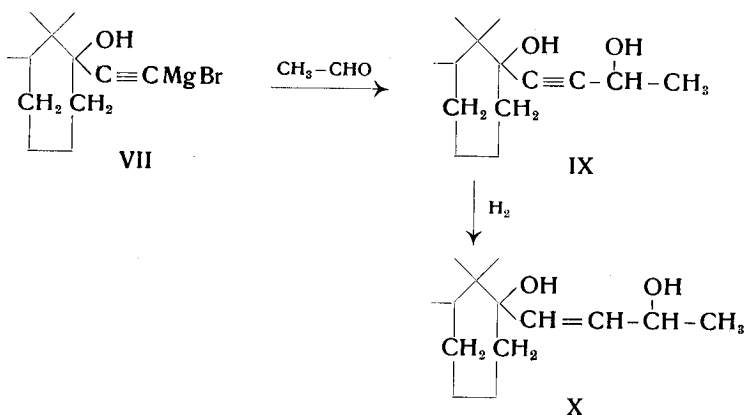
Nous avons alors préparé le composé organo-magnésien du carbinol-acétylénique (VII) d'après *Kroeger* et *Nieuwland*<sup>30)</sup> en faisant réagir le corps acétylénique sur le bromure magnésien éthylique. Toujours d'après le procédé de ces auteurs, nous avons tâché d'obtenir directement l'oxy-cétone (VIII), en faisant réagir le produit obtenu avec l'anhydride acétique.

<sup>30)</sup> Am. Soc. 58, 1861 (1936).



Après avoir répété cette opération plusieurs fois dans des conditions différentes, nous sommes arrivé à la conclusion suivante: le composé organo-magnésien se forme facilement, il réagit également avec l'anhydride acétique, mais les produits isolés ne correspondent pas à ceux que nous désirions obtenir. Il nous a été impossible d'isoler une fraction, si petite fût-elle, donnant une réaction cétonique certaine.

L'addition de chlorure d'acétyle ne donnant pas davantage de résultat, nous avons essayé de préparer le glycol-acétylénique (IX) au moyen du composé organo-magnésien (VII) du carbinol acétylénique et de l'aldéhyde acétique.



Ce produit a pu être obtenu avec un bon rendement. C'est un liquide incolore et peu fluide qui, après hydrogénation partielle, devient encore plus épais. La réduction s'effectue très facilement au moyen du palladium précipité sur du carbonate de calcium.

Une fois en possession du glycol-éthylénique (X), il ne restait plus que deux opérations à faire pour obtenir le produit désiré: l'oxydation du groupe hydroxyl secondaire, et l'élimination de la

fonction alcoolique tertiaire sous forme d'une molécule d'eau. Nous allons décrire rapidement les méthodes que nous avons employées pour essayer d'effectuer ces réactions.

A part un dérivé cétonique de l'oxy-cétone, dont nous avons isolé une fois des traces, nous n'avons malheureusement obtenu aucun résultat positif pour ces deux étapes.

Nous avons commencé par des essais d'oxydation en appliquant la réaction décrite par R. V. Oppenauer<sup>31)</sup> ainsi que plusieurs variantes de celle-ci, en employant, par exemple, au lieu du butylate tertiaire d'aluminium, le phénolate de ce métal, ou au lieu d'acétone, la cétone di-éthylique dont l'emploi est préconisé par *Heilbron*<sup>32)</sup>. Ces nombreux essais avec différents réactifs composants ont été également effectués à différentes températures, quelques essais ont même été pratiqués en tube scellé.

La seconde série importante d'essais d'oxydation a été faite en prenant l'acide chromique comme oxydant. Après avoir fait, sans résultat, quelques expériences à température ordinaire, dans du benzène, avec une solution d'acide chromique dans un mélange d'acide acétique-glacial et d'eau, nous avons effectué plusieurs essais en protégeant la double liaison en  $\alpha$ - $\beta$  au moyen de brome. Les réactions ont été faites à température ordinaire dans l'acide acétique glacial, et en dessous de 0°, en ajoutant au solvant la quantité d'eau nécessaire pour abaisser le point de congélation.

Quelques essais ont encore été tentés d'après une méthode de *R. Kuhn* et *H. Brockmann*<sup>33)</sup> sur une baguette en rotation permettant de faire entrer en réaction, sans discontinuer, de très petites quantités dans les proportions voulues.

A part les expériences qui ont été l'objet d'une étude approfondie avec ces deux oxydants, nous avons fait également, sans résultats positifs, quelques essais d'oxydation au moyen de chlorure d'or, de quinone et d'oxyde d'argent.

Nous n'avons obtenu qu'une fois une cétone dont nous avons pu isoler un dérivé cristallisé, mais avec un rendement minime.

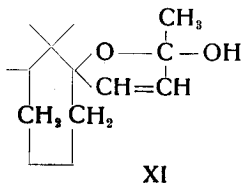
<sup>31)</sup> Recueil 56, 137 (1937).

<sup>32)</sup> Chem. Soc. 1939, 128.

<sup>33)</sup> B. 66, 1319 (1933).

L'analyse de C et de H était correcte, mais l'analyse spectrale indiquait que seulement une partie du produit obtenu avait une constitution cétonique.

Cette dernière observation et le fait que nous n'avons pas pu isoler de produit cétonique, lors de l'addition d'anhydride acétique au composé organo-magnésien, nous font supposer que l'oxycétone est instable. Elle se transpose éventuellement en grande partie en un cyclo-acétale (XI).



Pour l'expérience citée, nous avons employé l'acide chromique que nous avons fait réagir à basse température avec le glycol non saturé, dont nous avons protégé la double liaison par du brome.

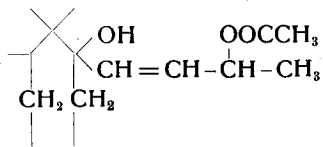
La réaction s'est faite en milieu d'acide acétique glacial contenant 20 % d'eau pour empêcher la congélation à  $-10^{\circ}$ . L'opération une fois terminée, le brome est éloigné au moyen du zinc, mais l'analyse révèle encore, après ce traitement, la présence de traces d'halogène. Nous avons isolé une phénylsemicarbazone ayant un point de fusion de  $171-172^{\circ}$  après recristallisation dans l'alcool méthylique. Le rendement minime de cette réaction ne nous a pas permis de l'employer à préparer assez de substance pour faire des essais de déshydratation.

Nous avons donc dû effectuer ceux-ci en partant du glycol.

Pour réaliser cette réaction dans de bonnes conditions, nous avons tâché de préparer le monoacétate du groupe hydroxyle secondaire (XII). Cette acétylation se fait extrêmement facilement au moyen de l'anhydride acétique en présence de pyridine. Il ne nous a pas été possible d'acétyler également le groupe hydroxyle tertiaire. C'est en vain que nous avons essayé de préparer un di-acétate et un acétate-benzoate, avec le groupe benzoyle fixé sur la fonction alcoolique tertiaire. Si cette réaction avait réussi,



nous aurions peut-être pu régénérer le groupe hydroxyle secondaire par saponification partielle et reprendre nos essais d'oxydation.



XII

Nos expériences de déshydratation peuvent se diviser en trois parties.

1<sup>0</sup> En partant du glycol éthylénique (XII) monosubstitué, nous avons essayé d'appliquer la réaction de *L. Tschugaeff*<sup>34)</sup> en passant par le xanthogénate pour éliminer une molécule d'eau. N'ayant obtenu aucun résultat positif, nous avons essayé, également sans succès, de chauffer l'alcool avec le phényl-isocyanate. Dans le deuxième cas on obtient le produit de départ inaltéré.

2<sup>0</sup> La deuxième série d'essais a été effectuée en partant du carbinol acétylénique. Les tentatives de déshydratation au moyen du xanthogénate sont restées négatives. Un essai de distillation de l'alcool dans un vide réduit, en faisant passer les vapeurs sur de l'oxyde d'aluminium, nous donna un résultat inattendu: nous avons obtenu, après cette opération, la triméthyl-subérone, le produit de base de carbinol acétylénique, qui doit être produit par l'élimination d'une molécule d'acétylène. Nous avons caractérisé ce produit par son point d'ébullition, l'analyse de la substance et de la semicarbazone et le point de fusion de cette dernière. Le mélange de la semicarbazone avec celle de la cétone originale n'a produit aucun abaissement de la température du point de fusion.

3<sup>0</sup> Nous avons également essayé d'éliminer une molécule d'eau à partir des traces d'oxy-cétone isolées au cours des essais d'oxydation. Nous avons appliqué, sans résultat, la distillation sur l'oxyde d'aluminium, ainsi qu'une méthode employant l'acide toluolsulfonique.

<sup>34)</sup> B. 32, 3332 (1899).

Les procédés que nous avons essayé d'appliquer sont, à notre avis, parmi les seuls qui auraient dû permettre une déshydratation, sans grand risque de transposition du cycle à sept atomes de carbone. Malgré les nombreuses modifications appliquées à nos essais, nous n'avons pas réussi à déshydrater le groupe hydroxyle tertiaire. Il est probable que la synthèse à partir du carbinol acétylénique sera toujours liée à de grandes difficultés et il n'est pas même certain qu'elle soit possible sans transposition moléculaire.

Ces derniers temps, des recherches ont été effectuées dans ce laboratoire pour préparer, sans transposition, une cétone en partant d'une combinaison acétylénique<sup>35)</sup>. Les essais qui ont été faits dans la série des hormones sexuelles ont montré que c'était possible.

La réaction se fait au moyen du sel mercurique de l'acétamide, puis on décompose, par l'hydrogène sulfuré, la combinaison mercurique du carbure acétylénique.

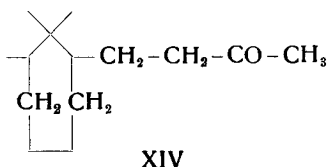
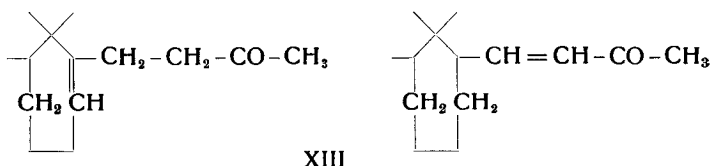
Grâce à cette méthode la cétone est obtenue avec un bon rendement et sans transposition; de plus le groupe hydroxyle voisin est éliminé et remplacé par une double liaison.



Cette réaction pouvait être d'un grand intérêt pour nous. A partir de la cétone non saturée, il aurait été facile de préparer, par une méthode appropriée, l'aldéhyde que l'on aurait condensée avec l'acétone. Malheureusement nous avons obtenu, dans notre cas, un mélange de cétones non saturées que nous n'avons pas pu séparer. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas approfondi l'étude des résultats de cette réaction.

Comme aucun des essais pour la synthèse du corps proposé (I) n'a abouti, nous avons décidé d'essayer de préparer un di- et un tétrahydro irone (XIII—XIV).

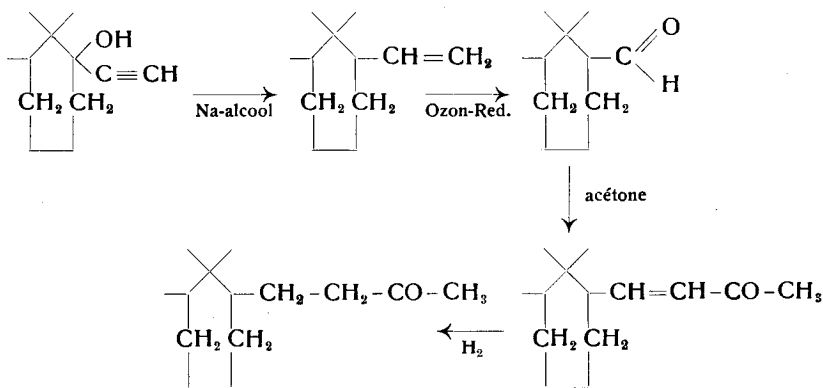
<sup>35)</sup> M. W. Goldberg et R. Aeschbacher, *Helv.* **22**, 1185 (1939).



Nous pouvons choisir entre deux voies pour effectuer la synthèse de ces produits: prendre comme base le glycol acétylénique (IX), ou partir directement du carbinol acétylénique (VII).

Des produits de réactions secondaires pendant l'hydrogénation nous ont tout de suite fait écarter la première possibilité.

La suite des réactions envisagées dans la deuxième méthode en partant du corps acétylénique est beaucoup plus longue que pour la première. Elle a pourtant l'avantage d'éviter la déshydratation, ce qui nous permet de penser qu'il ne se produira pas de transposition. La suite des réactions est la suivante:



Nous n'avons malheureusement pas pu terminer, faute de temps, les expériences qui nous auraient amené à ce résultat, mais nos essais démontrent que la première étape, la réduction, est déjà difficile à réaliser.

Nous avons employé la réduction classique par l'alcool et le sodium sous différentes formes. Les premières expériences dans l'alcool n'ayant pas réussi, nous avons voulu élever la température du mélange en réaction, en employant le toluène en ébullition pour préparer le sodium pulvérisé. La solution alcoolique du produit est alors introduite très lentement. Ce dernier essai, de même qu'une réduction avec de l'amalgame d'aluminium et de l'alcool isopropylique dans du benzène, n'a pas donné de résultats satisfaisants. Il se forme bien une certaine quantité d'hydrocarbure, mais il n'est pas possible de le séparer du carbinol éthylénique.

Les essais que nous avons commencés pour la préparation d'une tétra-hydro-irone, vont être poursuivis. Le rapprochement des constantes physiques du produit, n'ayant pas d'activité optique, préparé par cette méthode, avec la tétrahydro-irone obtenue à partir de l'irone naturelle aurait une grande importance. Le cas échéant, on pourrait confirmer de cette manière la constitution proposée pour l'irone, comportant un cycle à sept atomes de carbone ainsi que la position de la chaîne latérale.

## Partie expérimentale

### I. Addition d'acétylène à la 2,2,3-triméthyl-cyclo-hepténone-(1)(II)

*a) à l'aide de potassium ou de sodium, dans de l'ammoniaque liquide ou dans de l'alcool butylique tertiaire.*

Ces essais ont été effectués, d'après les indications bibliographiques originales, avec quelques petites modifications, mais dans chacun des cas nous avons isolé, à la fin de la réaction, principalement la substance de départ, la triméthylsubérone (II), et seulement des traces du produit désiré.

*b) à l'aide du composé organo-magnésien de l'acétylène.*

On laisse barboter, pendant 14 heures, un courant d'acétylène séché dans une solution refroidie à  $-15^{\circ}$  du magnésien du bromure d'éthyle obtenu à partir de 25 g de bromure d'éthyle et de

5 g de magnésium. La réaction se fait dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther que l'on agite énergiquement. Il se forme une huile épaisse qui se sépare de la couche étherée et se dépose au fond du ballon. On introduit alors très doucement 5 g de cétone dans un peu d'éther en veillant à ce que la température reste basse, et sans arrêter l'agitateur. Après avoir laissé réagir à température ordinaire pendant 5 heures, on traite le produit de réaction avec de la glace et de l'acide acétique. La solution étherée est lavée avec une solution de carbonate de sodium et avec de l'eau jusqu'à neutralité, puis elle est séchée et évaporée.

Le produit obtenu de cette façon a été distillé sous 10 mm et séparé en deux fractions :

I fraction	83,5 — 86°
II fraction	97 — 105°

La plus grande partie de chacune de ces deux fractions a donné une semicarbazone. Seule une petite quantité de 0,7 g n'a pas réagi, mais, comme elle contenait beaucoup d'impuretés, nous ne l'avons pas étudiée plus avant.

La partie non cétonique donnait un précipité avec le nitrate d'argent en présence d'ammoniaque.

*c) au moyen de l'amidure de sodium.*

50 g de cétone (triméthylsubérone), dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther, ont été chauffés à reflux pendant 48 heures avec 28 g d'amidure de sodium finement pulvérisée (pour l'amidure de sodium v. p. 20). Cette opération se fait à l'abri de l'air en milieu azoté.

Le ballon, contenant le mélange, est refroidi à  $-20^{\circ}$ , évacué au moyen de la pompe à vide, et rempli d'acétylène. On renouvelle trois fois cette opération et on relie le récipient à un réservoir contenant de l'acétylène séché sous une pression de 1 atmosphère. Le ballon, toujours refroidi, est agité mécaniquement et peu à peu on laisse remonter la température jusqu'à  $18^{\circ}$ . Après 24 heures, l'ammoniaque produit est éliminé en renouvelant l'opération du début, c'est à dire en faisant le vide et en remplissant d'acétylène. La pression rétablie, on agite de nouveau pendant 24 heures. On

prend soin de refroidir la solution avant d'évacuer, ce qui évite une trop forte perte d'éther et permet de dissoudre une plus grande quantité d'acétylène.

Après avoir maintenu, comme nous venons de le voir, le produit de réaction de la cétone avec l'amidure de sodium pendant 48 heures sous une pression de 1 atmosphère d'acétylène, on procède de la manière suivante:

On laisse échapper doucement l'acétylène pour rétablir la pression ordinaire, et on introduit prudemment, d'abord de la glace, puis de l'eau, jusqu'à ce que la réaction assez violente soit terminée. Le mélange est acidifié à l'acide acétique, et la solution étherée est lavée avec une solution de carbonate de sodium et de l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée et évaporée dans le vide.

Nous avons obtenu ainsi 54,7 g de produit brut. La cétone n'ayant pas réagi est séparée par la semicarbazone. La partie non cétonique distille entre 111—114° sous 13 mm (32 g).

Une fraction de coeur moyenne (110°/11 mm) donne l'analyse suivante:

3,900 mg de subst. ont donné 11,439 mg CO<sub>2</sub> et 3,951 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O	calculé	C 79,44	H 11,18 %
	trouvé	C 79,98	H 11,33 %

## II. Réduction partielle du carbinol acétylénique (III)

10 g de carbinol acétylénique ont été hydrogénés en présence de 2,5 g de palladium précipité sur du carbonate de calcium (2 % Pd). La réduction s'effectue dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool bon goût éthylique à 96 % distillé pour catalyse. On arrête la réduction quand 1,1 molécule gramme d'hydrogène a été absorbée. Après avoir éliminé le catalyseur par filtration, on évapore l'alcool, et on reprend le résidu dans l'éther de pétrole, on sèche et on évapore.

On obtient 8,2 g de produit pur qui distille entre 110—112° sous 12 mm.

L'analyse du coeur (109—110°/10 mm) donne les valeurs suivantes:

3,613 mg de subst. ont donné 10,769 mg CO<sub>2</sub> et 3,926 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O	calculé	C 79,06	H 12,16 %
	trouvé	C 79,00	H 12,15 %

Ce corps ne donne pas de précipité avec le nitrate d'argent en présence d'ammoniaque.

### III. Essais de préparation de l'acétate du carbinol éthylénique

On dissout 1 g de carbinol dans un mélange de 6 g de pyridine séchée sur de l'oxyde de baryum et de 5 g d'anhydride acétique. Le mélange est abandonné pendant 48 heures à l'abri de l'humidité. Puis on ajoute suffisamment d'eau pour que le produit de réaction se dissolve quantitativement dans l'éther. On lave la solution obtenue avec de l'acide chlorhydrique dilué (n/5), avec une solution de carbonate de sodium (n/5), puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. On sèche et on évapore l'éther dans le vide.

On obtient, après la distillation, 0,75 g d'un produit ayant un point d'ébullition de 71—73° sous 0,3 mm.

L'analyse démontre que le produit isolé est le carbinol éthylénique non modifié.

3,151 mg de subst. ont donné 9,17 mg CO<sub>2</sub> et 3,49 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O	calculé	C 79,06	H 12,16 %
	trouvé	C 79,36	H 12,39 %

D'autres essais d'acétylation effectués d'après la même méthode, mais à différentes températures (jusqu'à 50°), n'ont donné aucun résultat positif.

### IV. Préparation du glycol acétylénique (X)

Le composé organo-magnésien du carbinol acétylénique est préparé comme suit: Dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther on fait réagir 7,8 g de magnésium avec 35 g de bromure d'éthyle. On introduit ensuite, très lentement, une solution de 20 g de carbinol acétylénique dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther absolu. En agitant énergiquement pendant la réaction, on obtient en fine suspension le composé organo magnésien du corps acétylénique. On refroidit à —15° et on ajoute, goutte

à goutte, sans arrêter l'agitation, 25 g d'aldéhyde acétique en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther abs. (L'aldéhyde a été auparavant distillée dans un courant d'azote sur du chlorure de calcium et les vapeurs ont été condensées dans de l'éther refroidi au moyen du mélange glace-sel.) La masse en réaction devient assez épaisse à un certain moment, redevient plus fluide par la suite. L'agitation est maintenue en marche pendant la nuit, mais on laisse revenir le mélange à température ordinaire. Le lendemain, on ajoute prudemment de la glace, puis de l'eau, on acidifie avec l'acide acétique et on lave la solution étherée avec du bicarbonate de sodium et de l'eau jusqu'à neutralité. Le produit que l'on obtient après avoir évaporé le solvant est d'abord distillé sous 12 mm pour éliminer le carbinol acétylénique restant, puis dans le vide poussé.

On obtient ainsi 16 g d'une substance qui distille entre 125 et 130° sous 0,1 mm. Une fraction de coeur séparée pour l'analyse (118° sous 0,04 mm) donne les constantes suivantes:

$$d_4^{63,3} = 0,9931 \qquad n_D^{63,3} = 1,4858$$

$$M_D \text{ calculé pour } C_{14}H_{24}O_2 \bar{M} = 65,70 \qquad \text{trouvé } 65,97$$

3,800 mg de subst. ont donné 10,441 mg CO<sub>2</sub> et 3,674 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	calculé	C 74,95	H 10,78 %
	trouvé	C 74,93	H 10,82 %

Les très nombreux essais d'addition d'autres substances, comme l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle, au composé organomagnésien du carbinol acétylénique ont été effectués dans différentes conditions; mais ils avaient tous comme base la méthode que nous venons de décrire. Dans aucun cas il n'a été possible d'isoler la cétone désirée.

### V. Réduction partielle du glycol acétylénique (IX)

10 g de glycol acétylénique ont été hydrogénés (1,1 mol.-g) dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique (96 %), en présence de 2,5 g de palladium précipité sur du carbonate de calcium (2 % Pd). Le catalyseur est séparé par filtration et une fois l'alcool évaporé, on dissout le résidu dans l'éther de pétrole. Pour éliminer les traces de palladium en suspension et neutraliser les parties acides



qui auraient pu se former, on fait passer la solution étherée dans un tube contenant du carbonate de potassium finement pulvérisé. Nous avons remarqué que le rendement était meilleur si cette opération était effectuée. On obtient beaucoup moins de produits de tête à la distillation.

L'éther de pétrole ayant été séché et évaporé, le produit obtenu a été distillé dans un courant d'azote sous 0,2 mm.

I fraction	111—118°	1,35 gr
II fraction	120—123°	8,4 gr

Le coeur provenant de la deuxième fraction (117°/0,05 mm) donne les constantes suivantes:

$$d_4^{64,6} = 0,9757 \qquad n_D^{64,6} = 1,4867$$

$$M_D \text{ calculé pour } C_{14}H_{26}O_2 \overline{11} = 67,23 \qquad \text{trouvé } 66,71$$

4,035 mg de subst. ont donné 11,000 mg CO<sub>2</sub> et 4,167 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	calculé	C 74,28	H 11,58 %
	trouvé	C 74,34	H 11,56 %

## VI. Oxydation du glycol éthylénique (X) au moyen d'acide chromique, la double liaison étant protégée par du brome

On dissout 5 g de glycol dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange étant refroidi à -10°, on ajoute goutte à goutte, en agitant, la quantité théorique de brome (3,54 g) en solution dans l'acide acétique. Une fois le mélange redevenu incolore, on introduit en une fois 2,65 g d'acide chromique dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique contenant 12 cm<sup>3</sup> d'eau. Ce pourcentage d'eau suffit pour maintenir la masse à l'état liquide. On laisse reposer 24 heures à -10° puis 24 heures à 0°.

Pour éliminer le brome, on traite le mélange avec 20 g de poudre de zinc, en agitant énergiquement pendant 1½ heure à 0°, 1 heure à température ordinaire et, pour finir, 1 heure à 60°. Ceci fait on filtre et on ajoute de l'eau jusqu'à ce que la solution ne contienne plus que 10 % d'acide acétique. Ensuite le produit d'oxydation est extrait au moyen d'éther.

La solution étherée est lavée avec du bicarbonate de sodium et de l'eau jusqu'à neutralité, séchée, puis évaporée dans le vide.

Le produit isolé est distillé sous 0,08 mm et, à part une fraction de tête vers 90°, on obtient 1,2 g ayant un point d'ébullition de 95—101° ainsi qu'un résidu. Le coeur d'une deuxième distillation de la fraction II donne les constantes suivantes. Point d'ébullition 110° sous 0,2 mm.

3,967 mg de subst. ont donné 10,92 mg CO<sub>2</sub> et 3,76 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	calculé	C 74,95	H 10,78 %
	trouvé	C 75,07	H 10,61 %

Mais l'analyse spectrale ne révèle qu'une faible proportion de cétone non saturée en  $\alpha$ ,  $\beta$ .

Pour obtenir un dérivé cristallisé du corps isolé nous avons traité 400 mg de la cétone avec 300 mg d'acétate de phényl-semicarbazide dans 4 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique. Nous avons obtenu une très petite partie de dérivé cristallisé; le point de fusion est de 171—172° après recristallisation dans l'alcool méthylique.

3,754 mg de subst. ont donné 9,694 mg CO<sub>2</sub> et 2,957 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	calculé	C 70,54	H 8,74 %
	trouvé	C 70,42	H 8,81 %

Les autres procédés d'oxydation que nous avons essayés et déjà énumérés dans la partie théorique s'en tiennent à peu de chose près aux méthodes indiquées par les auteurs dans la littérature originale. Les résultats ont été absolument nuls.

## VII. Préparation du mono-acétate du glycol éthylénique (XII)

On ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique à 10 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, contenant 2 g de glycol éthylénique (X) et on laisse reposer pendant 24 heures à température ordinaire. Les parties volatiles sont éliminées dans le vide. On dissout le reste dans l'éther de pétrole, on lave deux fois avec de l'acide chlorhydrique dilué (n/4) et deux fois avec du bicarbonate de soude en ayant soin de maintenir le mélange à basse température au moyen de glace. Puis la solution étherée est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le produit préparé de cette façon a distillé entre 103—105° sous 0,08 mm. On a obtenu 2 g de substance. L'analyse du coeur (104°/0,08 mm) donne les valeurs suivantes:

3,938 mg de subst. ont donné 10,354 mg CO<sub>2</sub> et 3,714 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	calculé	C 71,60	H 10,52 %
	trouvé	C 71,70	H 10,55 %

### VIII. Essais d'élimination d'une molécule d'eau en partant du mono-acétate du glycol éthylénique (XII) d'après Tschugaeff

Une solution de 1 g de mono-acétate de glycol éthylénique dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther absolu a été chauffée à reflux, pendant 6 heures avec 150 mg de potassium pulvérisé. On ajoute 5 cm<sup>3</sup> de sulfure de carbone et on laisse reposer pendant la nuit à température ordinaire.

Il se forme un précipité et on introduit dans le mélange 1,5 g de iodure de méthyle qu'on laisse réagir pendant 24 heures.

L'iodure de potassium précipité est éliminé par filtration. On évapore la solution étherée et le résidu est distillé dans un courant d'azote sous 12 mm.

Après trois distillations, nous avons pu isoler une fraction distillant à 104<sup>0</sup> sous 0,1 mm.

Le produit obtenu dégage une très mauvaise odeur et l'analyse indique qu'il se compose d'un mélange contenant en grande partie le produit de départ.

4,360 mg de subst. ont donné 11,71 mg CO<sub>2</sub> et 4,09 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	calculé	C 71,60	H 10,52 %
C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	calculé	C 76,8	H 10,4 %
	trouvé	C 73,24	H 10,50 %

La méthode de *Tschugaeff* appliquée au carbinol acétylénique n'a pas non plus permis d'isoler une fraction identifiable, ni de régénérer la substance de départ.

### IX. Essais de deshydratation en partant du carbinol acétylénique (III) au moyen de l'oxyde d'aluminium

Nous avons distillé 1 g du corps acétylénique dans un courant d'azote sous un vide de 17 mm, en faisant passer les vapeurs à travers un tube chauffé à 200<sup>0</sup> contenant de l'oxyde d'aluminium activé.

Le produit obtenu a distillé entre 65—72° sous 13 mm. Une fraction de coeur (70°/13 mm) donne les résultats d'analyse suivants.

3,730 mg de subst. ont donné 10,951 mg CO<sub>2</sub> et 4,201 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	calculé	C 77,9	H 11,7 %
	trouvé	C 80,06	H 12,60 %

Cette fraction donne une semicarbazone (p. f. 170—172°). Les résultats d'analyse sont les suivants:

3,216 mg de subst. ont donné 7,361 mg CO<sub>2</sub> et 2,855 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub>	calculé	C 62,52	H 10,02 %
	trouvé	C 62,42	H 9,95 %

Ce dérivé ne produit aucun abaissement du point de fusion en mélange avec la semicarbazone de la triméthyl-subérone (p. f. 174°).

Le produit que nous avons isolé, après le traitement du carbinol acétylénique avec l'oxyde d'aluminium, contient donc de la triméthylsubérone en proportion prédominante.

#### X. Hydratation du carbinol acétylénique (III) au moyen du sel mercurique d'acétamide

2 g de carbinol acétylénique sont dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique absolu; on ajoute à cette solution, en brassant, 7,02 g de sel mercurique de l'acétamide (2 × la quantité théorique). Après dissolution du sel de mercure on fait bouillir à reflux pendant 4 heures; puis on introduit 1 heure durant un courant d'hydrogène sulfuré. Ensuite on évapore l'alcool et on traite le résidu à l'éther de pétrole. Le sulfure de mercure est éliminé par filtration. Le filtrat est encore lavé à l'eau, séché puis évaporé.

La distillation donne une fraction principale (1,3 g) ayant un point d'ébullition de 108—111° sous 12 mm. Les résultats d'analyse d'une fraction de coeur moyenne (110—111°/12 mm) sont les suivants.

3,570 mg de subst. ont donné 10,468 mg CO<sub>2</sub> et 3,577 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O	calculé	C 79,94	H 11,18 %
	trouvé	C 79,96	H 11,21 %

D'après l'analyse spectrale il n'y a qu'une partie du produit obtenu qui corresponde à une cétone non saturée en  $\alpha$ ,  $\beta$ . En réunissant les fractions de plusieurs essais qui ont donné des résultats analogues, nous avons préparé une semicarbazone de p. f. 205°. L'analyse est la suivante.

3,462 mg de subst. ont donné 2,350 mg CO<sub>2</sub> et 3,007 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub>	calculé	C 65,78	H 9,77 %
	trouvé	C 65,77	H 9,72 %

Le très petite quantité de semicarbazone (env. 300 mg) obtenue en partant de 6 g de produit distillé donne une analyse spectrale indiquant une forte proportion de dérivé de cétone non saturé en  $\alpha$ ,  $\beta$ .

### XI. Réduction totale du glycol acétylénique (IX)

Après plusieurs essais soit avec du nickel peu actif, soit avec le nickel de *Raney*, nous avons effectué cette réaction avec l'oxyde de platine comme catalysateur.

5 g de substance ont été hydrogénés en présence de 500 mg d'oxyde de platine dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique 96°. La réduction terminée, on filtre, on évapore l'alcool et on dissout le résidu dans l'éther de pétrole, on filtre encore une fois, on sèche et on évapore.

Après trois distillations nous avons pu isoler une fraction d'environ 1 g de point d'ébullition 118—120° sous 0,05 mm. Une fraction de coeur (118°/0,05 mm) donne l'analyse suivante:

2,813 mg de subst. ont donné 7,608 mg CO<sub>2</sub> et 3,070 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	calculé	C 73,62	H 12,36 %
	trouvé	C 73,75	H 12,23 %

A part la fraction 118—120°, on obtient une forte proportion de têtes, qui augmente à mesure que l'on traite des charges plus grandes. Ces têtes contiennent probablement des produits de déshydratation.

### XII. Réduction du carbinol acétylénique au moyen de sodium et d'alcool, pour obtenir l'hydrocarbure correspondant XV

On chauffe à reflux une solution de 5 g de carbinol acétylénique dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu et on y ajoute peu à peu 50 g

de sodium en diluant encore avec 400 cm<sup>3</sup> d'alcool. On agite énergiquement pendant la réaction et on ajoute l'alcool par petites portions au fur et à mesure de l'introduction du sodium, ceci pour que le mélange reste épais, ce qui permet d'élever la température de réaction. La température du bain d'huile peut être poussée jusqu'à 150°. Lorsque la réaction est terminée et la solution refroidie, on ajoute prudemment de l'alcool dilué avec de la glace, puis de l'eau jusqu'à ce que la teneur en alcool du mélange soit d'environ 10 %, puis on agite avec de l'éther de pétrole.

Après trois distillations nous avons pu isoler une fraction de 2,1 g de point d'ébullition de 83—87° sous 13 mm. Une fraction moyenne donne les valeurs d'analyse suivantes.

3,904 mg de subst. ont donné 12,335 mg CO<sub>2</sub> et 4,728 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>12</sub> H <sub>22</sub>	calculé	C 86,66	H 13,34 %
	trouvé	C 86,16	H 13,44 %

C'est le meilleur résultat que nous ayons obtenu. Les variantes que nous avons essayées (température de réaction, amalgame d'aluminium dans l'alcool isopropylique, sodium et alcool dans du toluène) n'ont amené aucune amélioration, le rendement était même inférieur. Il se forme certainement de l'hydrocarbure, mais il ne nous a pas été possible de l'isoler.

### XIII. Purification de l'irone et des $\alpha$ et $\beta$ ionones pour en déterminer les constantes

Les densités ont été déterminées à l'aide de deux pycnomètres différents. Pour l'indice de réfraction nous indiquons la moyenne de trois lectures.

#### a) $\alpha$ -ionone.

Une seule distillation d'un produit de l'industrie suffisait pour obtenir une substance tout à fait pure. Point d'ébullition 75° sous 0,08 mm <sup>36)</sup>.

<sup>36)</sup> Cette distillation et les suivantes ont été faites dans un courant d'azote.

$n_D^{21,5} = 1,4960$	$d_4^{21,5}$	1 <sup>er</sup> pycnomètre = 0,9280
		2 <sup>e</sup> „ = 0,9281
$M_D$ calculé pour $C_{13}H_{20}O \frac{1}{2} = 58,54$	trouvé = 60,66	
3,683 mg de subst. ont donné 10,985 mg CO <sub>2</sub> et 3,478 mg H <sub>2</sub> O		
$C_{13}H_{20}O$	calculé	C 81,19 H 10,49 %
	trouvé	C 81,33 H 10,57 %

*b)  $\beta$ -ionone.*

Comme nous n'avons pas pu purifier la  $\beta$ -ionone par distillations consécutives, nous avons préparé la semicarbazone qui a un point de fusion de 147—149° après recristallisation dans l'alcool méthylique. Nous avons régénéré la cétone en soumettant la semicarbazone, additionnée de cinq parties d'anhydride phtalique, à la distillation à la vapeur d'eau. On reprend dans l'éther de pétrole l'huile entraînée et la solution est lavée avec du carbonate de soude et de l'eau, séchée, et l'éther de pétrole évaporé. La  $\beta$ -ionone préparée de cette façon est alors distillée pour l'analyse. Point d'ébullition 77—78° sous 0,08 mm.

$n_D^{21,2} = 1,5175$	$d_4^{21}$	1 <sup>er</sup> pycnomètre = 0,9441
		2 <sup>e</sup> „ = 0,9435
$M_D$ calculé pour $C_{13}H_{20}O \frac{1}{2} = 58,54$	trouvé = 61,58	
4,014 mg de subst. ont donné 11,965 mg CO <sub>2</sub> et 3,799 mg H <sub>2</sub> O		
$C_{13}H_{20}O$	calculé	C 81,19 H 10,49 %
	trouvé	C 81,29 H 10,59 %

*c) irone.*

Nous avons régénéré l'irone à partir d'une phényl-semicarbazone de point de fusion 177—179°. La méthode de travail est la même que pour la  $\beta$ -ionone. Point d'ébullition 89° sous 0,5 mm.

$n_D^{21} = 1,5001$	$d_4^{21}$	1 <sup>er</sup> pycnomètre = 0,9353
		2 <sup>e</sup> „ = 0,9353
$M_D$ calculé pour $C_{14}H_{22}O \frac{1}{2} = 63,16$	trouvé = 64,79	
4,295 mg de subst. ont donné 12,892 mg CO <sub>2</sub> et 4,110 mg H <sub>2</sub> O		
$C_{14}H_{22}O$	calculé	C 81,50 H 10,75 %
	trouvé	C 81,85 H 10,71 %

## II. PARTIE

# Synthèse du géranyl-géraniol

### Introduction

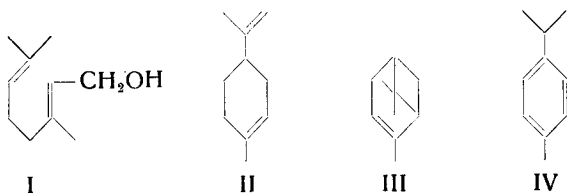
Il existe dans la nature un très grand nombre d'hydrocarbures de constitution extrêmement variée que l'on désigne sous le nom de terpènes, lorsqu'ils répondent à la formule  $(C_5H_8)_n$ . Ces hydrocarbures ou leurs produits de substitution ou d'addition ont des formules de constitution très différentes les unes des autres. En les comparant, on reconnaît cependant qu'elles contiennent toutes un seul et même élément constructif: le squelette de l'isoprène. C'est en variant à l'infini les assemblages du groupe isoprénique que la nature produit toute la gamme des corps terpéniques si différents les uns des autres, tant chimiquement que physiologiquement. Ce sont d'abord les monoterpènes et les sesquiterpènes avec 10 et 15 atomes de carbone, puis les di-, tri- et tétraterpènes qui en ont 20, 30 et 40. Dans chacune de ces classes on trouve des exemples des séries aliphatiques et cycliques ainsi que des représentants de différents groupes chimiques. Les terpènes se rencontrent dans le règne végétal comme dans le règne animal; quelques-uns, comme certains mono- et sesquiterpènes ont des qualités olfactives remarquables, d'autres, comme l'alcool diterpénique Vitamine A, possèdent des actions physiologiques très importantes.

Il y a dans chaque série des types simples et d'autres plus compliqués qui s'éloignent de la structure isoprénique régulière. Nous trouvons également, dans chaque classe, des corps qui ne diffèrent les uns des autres que par la position des doubles liaisons ou la qualité des groupes fonctionnels. Ce sont ces isoméries qui rendent si ardue l'étude des terpènes.

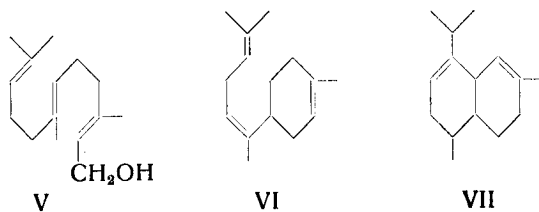


Nous allons rapidement passer en revue les principaux terpènes que l'on rencontre dans la nature en nous arrêtant plus spécialement aux sesqui- et diterpènes et à leurs possibilités de cyclisation.

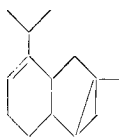
Les monoterpènes aliphatiques sont surtout représentés par les alcools odoriférants que l'on trouve dans beaucoup de végétaux. Ce sont le géranol (I), son isomère le linalol et le citronellol. Dans le groupe monocyclique, nous mentionnerons les alcools menthol, terpinéol et l'hydrocarbure limonène (II), un des terpènes les plus répandus dans la nature. Parmi les quatre hydrocarbures bi-cycliques qui sont possibles, c'est le  $\beta$ -pinène (III) qui est le plus important. Tous ces corps peuvent être ramenés, au point de vue de leur squelette, au paracymène (IV).



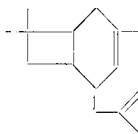
Dans les sesquiterpènes aliphatiques, nous trouvons de nouveau deux représentants naturels, le farnésol (V) et le nérolidol, tous deux contenus dans plusieurs huiles essentielles, et qui ont de précieuses propriétés odoriférantes. Le bisabolène (VI) est le spécimen marquant du groupe monocyclique, le cadinène (VII)<sup>1)</sup> et le copaène (VIII) sont ceux des classes bi- et tricycliques, tandis que le caryophyllène (IX) à une configuration qui s'écarte de la constitution normale, les chaînes isopréniques étant assemblées de façon irrégulière.



<sup>1)</sup> La formule indiquée correspond à l' $\alpha$ -cadinène.

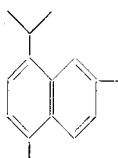


VIII

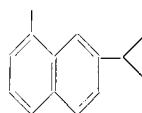


IX

Une étude approfondie des sesquiterpènes a permis à Ruzicka<sup>2)</sup> d'isoler deux hydrocarbures, la cadaline (X) et l'eudaline (XI) par déshydrogénation de corps appartenant aux différents types réguliers.

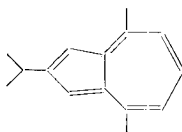


X



XI

Les azulènes font partie d'un autre groupe de produits de déshydrogénation des sesquiterpènes. Je ne citerai ici que le vetivazulène (XII), isolé par Pfau et Plattner<sup>3)</sup> par déshydrogénation sélénique de la fraction sesquiterpénique de l'huile essentielle de vétiver. Ces auteurs ont également effectué la synthèse de ce corps<sup>4)</sup>.



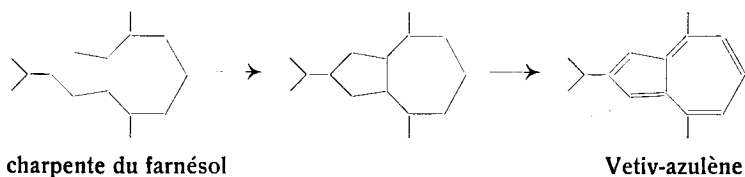
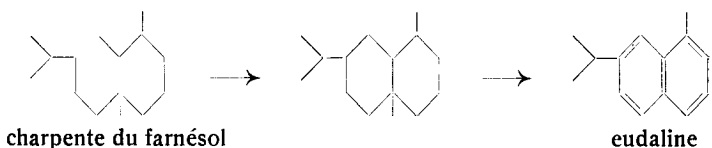
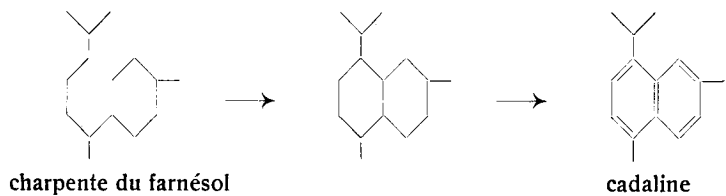
XII

On peut s'expliquer ces cyclisations schématiquement par la transformation du farnésol en deux cycles hydrogénés différents l'un de l'autre, et qui donneraient par déshydrogénation les corps que nous venons de mentionner.

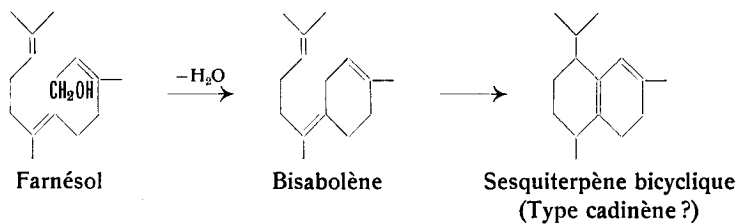
<sup>2)</sup> L. Ruzicka und J. Meyer, *Helv.* 4, 505 (1921).

<sup>3)</sup> Alexander St. Pfau und Pl. A. Plattner, *Helv.* 19, 858 (1936); *Helv.* 20, 224 (1937).

<sup>4)</sup> Alexander St. Pfau † und Pl. A. Platter, *Helv.* 22, 202 (1939).



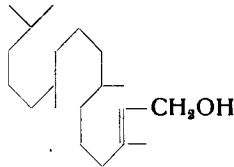
*Ruzicka et Haagen-Smit*<sup>5)</sup> ont prouvé que cette explication n'était pas uniquement hypothétique, car ils ont pu obtenir le bisabolène, puis un hydrocarbure bicyclique, à partir du farnésol.



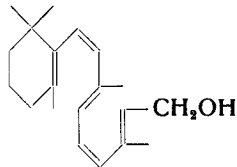
Tous les sesquiterpènes cités (à part le caryophyllène) peuvent être considérés comme étant des dérivés d'anneaux naphthaléniques ou azuléniques hydrogénés. De même la configuration des diterpènes peut être ramenée au cycle hydrogéné du phénanthrène. On peut diviser les diterpènes en 5 groupes possédant des charpentes caractéristiques.

<sup>5)</sup> Thèse Utrecht, p. 70.

1. Le phytol (XIII), aliphatique, et la vitamine A, monocyclique, sont les représentants les plus simples des diterpènes. Le premier de ces alcools fait partie, sous forme d'éther, de la chlorophylle et son squelette se retrouve dans la chaîne latérale du tocophérol (vitamine E). Le second est un facteur important de la croissance. Il existe à l'état libre dans l'huile de foie de morue. Parmi les nombreuses provitamines A que l'on rencontre dans la nature il y a la carotène (XXVI), un tétra-terpène, sur lesquels nous reviendrons dans la suite.

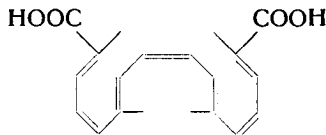


XIII



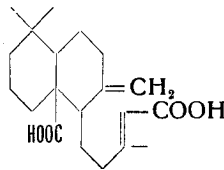
XIV

La crocétine (XV), également un diterpène aliphatique, est intéressante à cause de sa structure symétrique par rapport à un plan qui la sépare en deux moitiés égales. Le squelette de la crocétine se retrouve dans la partie centrale de la molécule de la carotène.

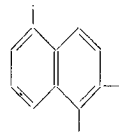


XV

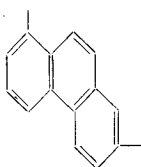
2. Le bi-acide agathique (XVI) que l'on rencontre dans le copal est un diterpène bi-cyclique qui donne par déshydrogénation la 1,5,6-tri-méthyl-naphtaline (XVII). Si, avant la déshydrogénation, on ferme le troisième cycle, on obtient le 1,7-di-méthyl-phé-nanthrène (XVIII).



XVI

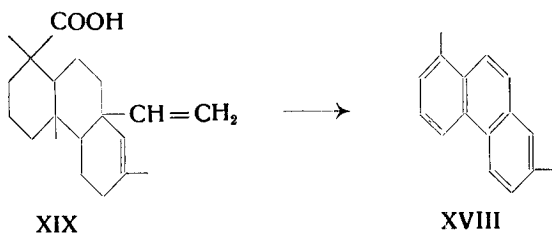


XVII



XVIII

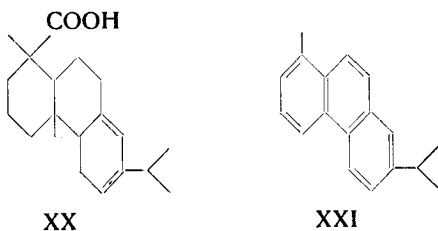
3. Dans la résine de pin on trouve l'acide tri-cyclique dextro-pimarique (XIX). Sa déshydrogénation fournit le même 1,7-diméthyl-phénanthrène (XVIII) que le bi-acide agathique.



XIX

XVIII

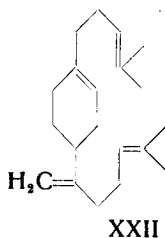
4. On trouve également dans la résine de pin l'acide lévo-pimarique (XX) qui, porté à 100°, donne par isomérisation l'acide abiétique. Ce dernier a été un des diterpènes qui ont suscité le plus de recherches. Le produit de sa déshydrogénation est le retène (XXI).



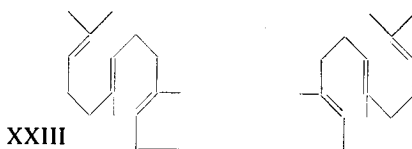
XX

XXI

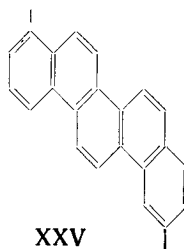
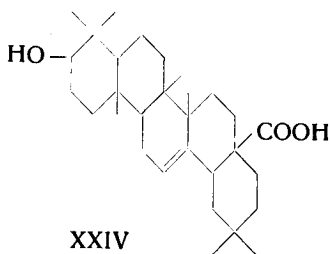
5. Considéré du point de vue de sa structure l' $\alpha$ -camphorène (XXII), diterpène contenu dans l'huile de camphre est tout à fait différent de ce que nous venons de voir. Sa formule probable est la suivante.



On retrouve également des structures aussi symétriques que celle de la crocétine (XV) dans la série des triterpènes. Nous citerons le squalène (XXIII), un hydrocarbure aliphatique qui se trouve dans le foie du requin.



D'autres triterpènes importants sont, par exemple, l'acide oléanique (XXIV) et la bétuline contenue dans l'écorce de bouleau. La déshydrogénation de plusieurs de ces tri-terpènes penta-cycliques concorde sur plusieurs points et fournit, entre autres, un diméthyl-picène (XXV).



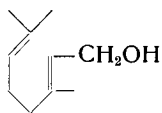
Comme tétraterpène nous mentionnerons la lycopine, un polyène aliphatique. C'est un colorant que l'on trouve dans la tomate et dans beaucoup d'autres végétaux. La  $\beta$ -carotène (XXVI) a une charpente bicyclique comprenant deux molécules de vitamine A. Pour ces deux hydrocarbures on constate, une fois de plus, le degré de symétrie mentionné pour certains di- et tri-terpènes.



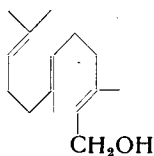
XXVI

En parcourant cet aperçu succinct, on comprend l'importance qu'ont les corps cyclisés, naturels, ou ceux que l'on obtient par la cyclisation artificielle d'anneaux ouverts, pour l'étude des terpènes et particulièrement pour établir les relations existant entre les diverses classes.

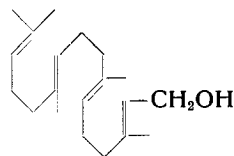
La synthèse du géranyl-géraniol (XXVII), but de ce travail, fait partie des recherches de *Ruzicka* et de ses collaborateurs sur l'étude des sesqui- et di-terpènes et sur leurs possibilités de cyclisation. Le géranyl-géraniol, n'a pas encore été isolé dans la nature, mais il prend dans la série des diterpènes la place du géraniol (I) pour les monoterpènes et celle du farnésol (V) pour les sesqui-terpènes. Il y a quelques années, *Ruzicka* et *Fischer*<sup>6)</sup> avaient préparé le cyclo-géranyl-géraniol (XXVIII) également dans un but d'étude de cyclisation. Le produit obtenu devait être l'alcool tricyclique (XXIX), tandis que le géranyl-géraniol pourrait éventuellement livrer, par une cyclisation directe, l'hydrocarbure tricyclique (XXX).



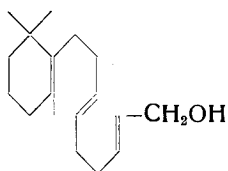
I



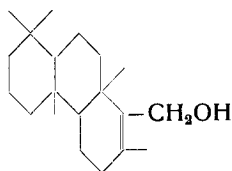
V



XXVII

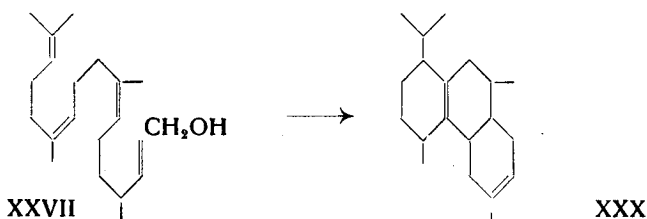


XXVIII



XXIX

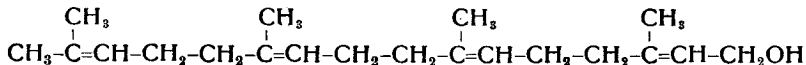
<sup>6)</sup> *L. Ruzicka et W. H. Fischer, Helv. 17, 633 (1934).*



Nous verrons dans la partie théorique qu'une série de modifications dans l'exécution de la synthèse nous a permis de parvenir à des rendements assez satisfaisants pour qu'on puisse commencer les essais de cyclisation dans des conditions favorables.

### Partie théorique

Comme on vient de le voir dans ce qui précède, ce travail a pour but la synthèse du di-terpène aliphatique g é r a n y l - g é r a n i o l<sup>7)</sup>.



Parmi les synthèses analogues effectuées dans le domaine qui nous intéresse, il faut retenir celles du phytol<sup>8)</sup>, de la perhydro-vitamine A<sup>9)</sup> et du 1-(β-cyclo-géranyl)-géranol<sup>10)</sup>. Nous nous en sommes tenu aux procédés suivis pour la préparation du phytol et du cyclo-géranyl-géranol basés tous les deux sur les synthèses, de Ruzicka, du linalol<sup>11)</sup> et des deux isomères sesquiterpéniques, le nérolidol et le farnésol<sup>12)</sup>. Cette méthode permet d'augmenter de cinq, par étape, le nombre des atomes de carbone dans les chaînes des corps à structure terpénique régulière.

<sup>7)</sup> Comp. L. Ruzicka et G. Firmenich, Helv. **22**, 392 (1939).

<sup>8)</sup> F. G. Fischer et K. Löwenberg, A. **475**, 183 (1929).

<sup>9)</sup> P. Karrer et R. Morf, Helv. **16**, 625 (1933).

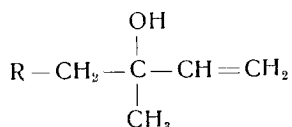
<sup>10)</sup> L. Ruzicka et W. H. Fischer, Helv. **17**, 633 (1934).

<sup>11)</sup> L. Ruzicka et V. Fornasir, Helv. **2**, 182 (1919).

<sup>12)</sup> L. Ruzicka, Helv. **6**, 492 (1923).



On part d'un chlorure primaire auquel on ajoute le groupe  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{CH}_3$  par condensation avec l'éther acétyl-acétique et décomposition cétonique du produit obtenu. Après addition d'acétylène et réduction partielle on obtient l'alcool tertiaire,



du type linalol et nérolidol. Une transposition allylique permet alors d'obtenir l'alcool primaire correspondant (géraniol, farnésol).

Pour pouvoir adapter ce schéma à la synthèse qui nous intéresse et surtout pour obtenir des rendements convenables, nous avons dû modifier toute une série de détails dans l'exécution des diverses réactions. La propriété que possèdent les alcools allyliques tertiaires de livrer par transposition, une fois halogénés, des halogénides primaires non saturés en  $\alpha$ - $\beta$ , permet de prendre comme point de départ de cette synthèse le nérolidol, qui est beaucoup plus facile à obtenir que le farnésol.

Des essais de chloruration du nérolidol (1) ne donnèrent pas satisfaction. Le trichlorure de phosphore permet d'obtenir de bons résultats avec le géraniol<sup>13)</sup> mais n'est pas à recommander pour les sesquiterpènes qui réagissent plus difficilement. Le chlorure de thionyle donne des résultats encore plus mauvais que le pentachlorure de phosphore. L'halogénide, préparé de cette façon et distillé dans le vide poussé, indique à l'analyse une teneur de chlore beaucoup trop basse. Seule la distillation à la vapeur d'eau nous a permis d'obtenir un chlorure avec 12,9 % de Cl, le pourcentage théorique étant de 14,75 % Cl. La condensation du chlorure et de l'éther acétyl-acétique est également très difficile. Des essais effectués dans du benzène, puis dans de l'alcool absolu à différentes températures, aboutissent à de mauvais résultats. Les meilleurs rendements sont obtenus dans l'alcool en ébullition<sup>14)</sup>

<sup>13)</sup> L. Ruzicka et V. Fornasir, Helv. 2, 182 (1919).

<sup>14)</sup> Ziegler-Hechelhammer, A. 528, 134.

mais restent tout à fait insuffisants. Le bromure de farnésol (II) par contre, obtenu en partant du nérolidol (I) par le tribromure de phosphore en présence de pyridine en-dessous de 0°<sup>15)</sup>, peut être condensé sans purification avec l'éther acétyl-acétique à très basse température<sup>16)</sup> et donne un rendement acceptable. Le travail fut simplifié par l'emploi du réactif T de *Girard*<sup>17)</sup> qui permet d'isoler et purifier le farnésyl-acétone (III) sans perte de produit.

L'addition d'acétylène fut effectuée d'après une nouvelle méthode de *Goult jr. et Thompson jr.*<sup>18)</sup>, à basse température, au moyen du butylate tertiaire de potassium.

Après plusieurs essais de réduction partielle du géranyl-dehydro-linalol (IV) au moyen de différents catalyseurs à base de nickel ou de palladium, empoisonnés ou affaiblis, nous nous sommes arrêté, comme plusieurs autres auteurs déjà cités, au Palladium précipité sur le carbonate de calcium, qui paraît être le plus sélectif.

La dernière réaction, qui consiste à préparer le géranyl-géranol (IV) en partant du géranyl-linalol (V), suscita certains problèmes. La transposition allylique au moyen de l'anhydride acétique, comme dans le cas du nérolidol-farnésol<sup>19)</sup>, donnant déjà de mauvais résultats dans le groupe des sesquiterpènes, ne pouvait pas être employée avec chances de succès pour un diterpène. C'est pour tâcher d'améliorer cette réaction que nous avons pratiqué sur le nérolidol des essais analogues à ceux de *Bouïs*<sup>20)</sup>, qui a effectué des transpositions d'alcools allyliques secondaires en alcools primaires correspondants, en traitant les bromures de ces alcools par l'acétate de potassium dans l'acide acétique glacial. Nous avons essayé de travailler avec le bromure de l'alcool tertiaire que se transforme, d'après la majorité des auteurs, presque

---

<sup>15)</sup> *A. Juwala*, B. 63, 1990 (1930); *P. Karrer und A. Helfenstein*, Helv. 14, 78 (1931).

<sup>16)</sup> *F. G. Fischer et K. Löwenberg*, A. 475, 183 (1929).

<sup>17)</sup> *A. Girard et G. Sandulesco*, Helv. 19, 1095 (1936).

<sup>18)</sup> *R. G. Gould et A. F. Thomson*, Am. Soc. 57, 340 (1935).

<sup>19)</sup> *L. Ruzicka*, Helv. 6, 492 (1923).

<sup>20)</sup> *M. Bouïs*, Ann. Chim. (10) 9, 402 (1928).

totalemenent en bromure primaire par un effet de pseudomérisation. Les conditions sont exactement les mêmes que pour les alcools secondaires allyliques. Les bromures secondaires de ces alcools ( $R-CHOH-CH=CH_2$ ) n'ont également jamais pu être isolés. Leur existence n'a été reconnue que par le spectre *Raman* <sup>21</sup>). Après avoir décidé d'employer comme *Bouïs* l'acétate de potassium pour obtenir l'acétate de géranyl-géraniol en partant du bromure de géranyl-linalol, nous avons fait le raisonnement suivant pour décider du choix du milieu dans lequel nous voulions effectuer la réaction :

1. L'halogénure doit être soluble dans ce solvant ainsi que l'acétate de potassium, ce dernier, éventuellement, seulement en très petite quantité.

2. Le solvant ne doit pas entrer en réaction avec l'halogénure.

3. Une certaine ionisation de l'acétate de potassium est nécessaire pour que celui-ci puisse entrer en réaction avec les ions de  $C_{20}H_{31}^+$  et  $Br^-$  qui se forment au moment de la réaction (cryptonion) <sup>22</sup>).

4. L'acétone est un des rares solvants répondant à cette définition; de plus il a, à notre avis, l'avantage de n'être pas dissociable, comme l'est, par exemple, l'acide acétique glacial. Ce dernier s'est révélé bien inférieur à l'acétone dans les exemples qui nous intéressent, car il favorise les réactions secondaires. C'est pour cette raison que nous avons effectué le passage du bromure primaire à l'acétate primaire en milieu acétonique. L'alcool est alors obtenu par simple saponification.

Cette réaction nous a permis d'obtenir, en partant du nérolidol, le farnésol avec un rendement qui n'avait jamais été atteint jusqu'à ce jour et, en dehors de la préparation du géranyl-géraniol, cette méthode a été appliquée avec succès dans la série des hormones sexuelles <sup>23</sup>).

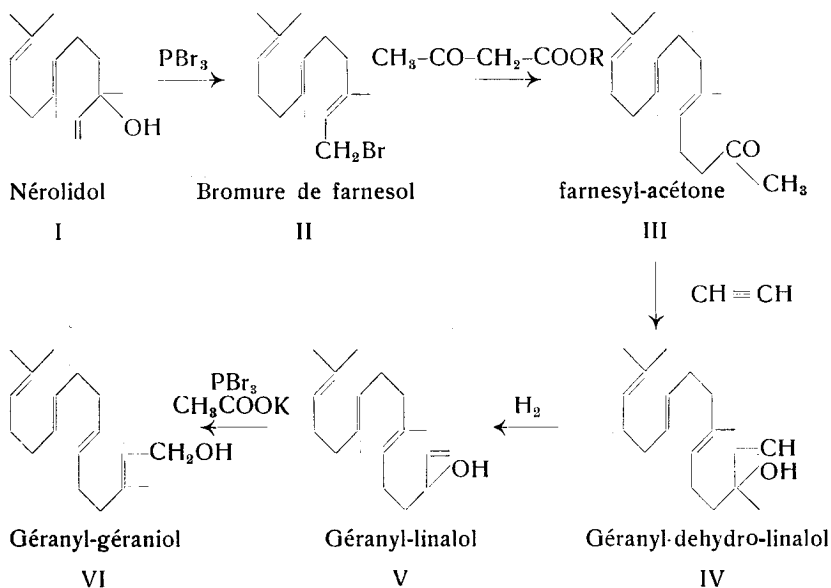
---

<sup>21</sup>) *Bourguet* et *Piaux*, Bull. Soc. Chim. **51**, 1045 (1932).

<sup>22</sup>) *Bergmann*, Helv. **20**, 590 (1937).

<sup>23</sup>) *L. Ruzicka* et *P. Müller*, Helv. **22**, 416 (1939).

Résumé des réactions :



## Partie expérimentale

### Préparation du farnésyl-acéton

#### Bromuration du nérolidol.

On laisse couler très lentement 10 g de nérolidol, mélangé à 1 g de pyridine absolue, dans 5 g de tribromure de phosphore. La température doit être maintenue en dessous de  $-15^{\circ}$  et le mélange agité énergiquement. On laisse reposer le produit de réaction pendant une heure à cette température, puis à température ordinaire pendant la nuit. Après avoir versé cette masse dans une solution refroidie de carbonate de sodium, on extrait le bromure de farnésol au moyen d'éther de pétrole. Cette solution est lavée avec de l'acide sulfurique dilué, puis avec une solution de bicarbonate de sodium et pour finir avec de l'eau. L'éther de pétrole une fois évaporé, on obtient 10,5 g de bromure brut (II).

Condensation avec l'éther acétyl acétique. Dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole contenant en solution 10,5 g de bromure de farnésol non purifié, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant avec le mélange de glace-sel et en agitant souvent, une solution de 0,6 g de sodium et de 5 g d'éther acétyl acétique dans 15 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique absolu. Après avoir maintenu le mélange à -15° pendant environ une demi-heure, on le laisse reposer une heure à la température ordinaire et, pour terminer la réaction, on fait bouillir au bain-marie pendant une autre heure. A la solution une fois refroidie, on ajoute 60 cm<sup>3</sup> d'une lessive de potasse caustique à 6 % et on laisse reposer pendant la nuit. Après avoir chauffé à reflux pendant une heure, on évapore les parties volatiles dans le vide et on précipite le produit de réaction en ajoutant de l'eau. L'extrait à l'éther de pétrole est lavé avec de l'eau jusqu'à neutralité. La solution éthérée est séchée, évaporée et le produit brut obtenu purifié au moyen du réactif T de Girard selon la méthode habituelle. On obtient ainsi 3 g de farnésyl-acétone (III) qui distille sous 0,5 mm à 145—155°.

Le coeur séparé à 147—148° (0,5 mm) donne les constantes suivantes:

$$d_4^{20} = 0,8900 \qquad n_D^{20} = 1,4812$$

$$M_D \text{ calculé pour } C_{18}H_{30}O_{\frac{3}{3}} = 83,84; \text{ trouvé } 83,80$$

3,545 mg de subst. ont donné 10,70 mg de CO<sub>2</sub> et 3,68 mg de H<sub>2</sub>O

C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O	calculé C 82,38	H 11,52%
	trouvé C 82,31	H 11,62%

### Addition d'acétylène à la cétone C<sub>18</sub>

Dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther absolu saturé d'acétylène et refroidi à -20°, on introduit, très lentement tout d'abord, 0,6 g de potassium dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'alcool butylique tertiaire puis, après deux heures, 3 g de farnésyl-acétone dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther absolu. Pendant toute la durée de la réaction on fait passer un courant d'acétylène dans le mélange en agitant énergiquement. La température est amenée progressivement jusqu'à 0° et maintenue à ce point pendant quatre heures en continuant à remuer. On laisse reposer la solution éthérée pendant la nuit. Le lendemain elle est

acidifiée à l'aide d'acide acétique, lavée avec de l'eau jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. Le produit brut préparé de cette façon est séparé des restes de cétone au moyen du réactif T de *Girard*. La partie qui ne réagit pas est distillée et on obtient 1,9 g de géranyl-déhydro-linalol (IV). Point d'ébullition 129—132° sous 0,05 mm.

Pour l'analyse on a séparé une fraction de coeur (129—131° sous 0,05 mm) dont les constantes sont:

$$d_4^{20} = 0,8935 \qquad n_D^{20} = 1,4889$$

$$M_D \text{ calculé pour } C_{20}H_{32}O \overline{\overline{3}} \overline{\overline{1}} = 92,68; \text{ trouvé } 93,23$$

3,543 mg de substance ont donné 10,73 mg CO<sub>2</sub> et 3,78 mg H<sub>2</sub>O

$C_{20}H_{32}O$	calculé C 83,27	H 11,18 %
	trouvé C 83,34	H 11,19 %

#### Réduction partielle du géranyl-déhydro-linalol

4 g de géranyl-déhydro-linalol ont été réduits dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique 96°, au moyen de 1 g d'un catalyseur de palladium précipité sur du carbonate de calcium (2 % de Pd). L'hydrogénation a été interrompue après absorption de 1,05 mol. d'hydrogène. L'alcool une fois filtré est évaporé dans le vide et le résidu est repris dans l'éther de pétrole, séché et évaporé. La distillation a donné 3,6 g de géranyl-linalol (V), de point d'ébullition 130—136° sous 0,1 mm.

Les constantes d'une fraction moyenne (134° sous 0,1 mm) ont été:

$$d_4^{19} = 0,8850 \qquad n_D^{19} = 1,4879$$

$$M_D \text{ calculé pour } C_{20}H_{32}O \overline{\overline{4}} = 94,21; \text{ trouvé } 94,40$$

3,543 mg de substance ont donné 10,73 mg CO<sub>2</sub> et 3,78 mg H<sub>2</sub>O

$C_{20}H_{34}O$	calculé C 82,69	H 11,80 %
	trouvé C 82,59	H 11,94 %

#### Transformation du géranyl-linalol en géranyl-géraniol

On dissout, dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétone absolu, le bromure brut obtenu à partir de 1,8 g de géranyl-linalol préparé d'après la

méthode indiquée plus haut pour la bromuration du nérolidol: on agite à la machine à température ordinaire pendant quatre jours avec 3 g d'acétate de potassium anhydre (fondu dans le vide) pulvérisé très finement. Après avoir séparé par filtration l'acétate de potassium qui était en excès et le bromure de potassium qui se forme, on concentre fortement la solution alcoolique et on reprend le reste dans l'éther de pétrole. Les traces d'acétate de potassium qui étaient encore dissoutes, se précipitent et sont éliminées par une nouvelle filtration. Le solvant évaporé complètement, l'acétate de géranyl-géraniol brut ainsi obtenu est saponifié en le chauffant à reflux pendant trois heures avec 40 cm<sup>3</sup> de potasse méthylalcoolique. Après avoir dilué avec de l'eau, on évapore l'alcool et on extrait à l'éther de pétrole. Cette solution une fois lavée, et l'éther de pétrole évaporé, on obtient 1,4 g de géranyl-géraniol (VI) brut. Ce dernier est alors purifié au moyen du traitement à l'acide phtalique. Dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine absolue additionnée de 0,75 g d'anhydride phtalique, on dissout 1,4 g de l'alcool brut. Après avoir chauffé un instant jusqu'à la dissolution de l'anhydride phtalique, on laisse reposer le mélange pendant 36 heures à la température ordinaire. La solution est alors additionnée d'éther de pétrole et filtrée de l'anhydride phtalique qui se précipite. La pyridine est éliminée au moyen de lavage avec solution l'acide chlorhydrique dilué et la solution étherée lavée avec de l'eau. L'éther phtalique qui s'est formé est séparé de la solution en l'agitant trois fois avec une lessive de potasse n/10 dans un mélange d'eau et de méthanol (1:1). L'extraction est faite très prudemment, aux environs de 0°, et comme il se forme des émulsions, la lessive alcaline est extraite encore trois fois à l'éther de pétrole. L'extrait méthylique-aqueux ainsi obtenu est amené par addition d'hydroxyde de potassium à une teneur de 5 % de ce dernier et chauffé à reflux pendant une heure. Le géranyl-géraniol régénéré est pris dans l'éther de pétrole, la solution est lavée, séchée et évaporée. On obtient 0,86 g. Un autre essai avec 1 g de géranyl-linalol donna 0,42 g. Le produit distillé dans un courant d'azote donne, pour une fraction de coeur de point d'ébullition 152—153° sous 0,07 mm, les constantes suivantes:

$$d_4^{18} = 0,8930 \qquad n_D^{18} = 1,4962$$

$M_D$  calculé pour  $C_{20}H_{34}O$   $\bar{4} = 94,21$ ; trouvé 94,40

3,427 mg de substance ont donné 10,37 mg  $CO_2$  et 3,65 mg  $H_2O$

$C_{20}H_{34}O$	calculé C 82,69	H 11,80%
	trouvé C 82,52	H 11,92%

### Transformation du nérolidol en farnésol

5 g de nérolidol, bromé d'après le procédé déjà indiqué, ont été agités pendant deux jours avec 12,5 g d'acétate de potassium en présence d'acétone. L'acétate de farnésol ainsi obtenu a été traité d'après la méthode déjà appliquée pour la préparation du géranyl-géraniol. Après la purification par l'anhydride phtalique, on a obtenu 2,2 g de farnésol qui, distillés à 110—113° sous 0,2 mm ont donné 2 g de produit pur. Une fraction moyenne donna les constantes suivantes:

$$d_4^{20} = 0,8871 \qquad n_D^{20} = 1,4870$$

$M_D$  calculé pour  $C_{15}H_{26}O$   $\bar{3} = 71,60$ ; trouvé 71,84

Les constantes du farnésol, obtenu en son temps par *Ruzicka*<sup>24)</sup>, par le traitement du nérolidol avec l'anhydride acétique, sont les suivantes:

$$d_4^{20} = 0,8908 \qquad n_D^{20} = 1,4890$$

$M_D$  calculé pour  $C_{15}H_{26}O$   $\bar{3} = 71,60$ ; trouvé 71,93

Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de micro-analyse de l'institut de chimie organique de l'Ecole Polytechnique Fédérale, sous la direction de Monsieur le Privat-Docteur Dr. M. Furter, puis de Monsieur H. Gubser. Je les remercie sincèrement pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée.

<sup>24)</sup> *L. Ruzicka*, *Helv.* 6, 492 (1923).



## **Curriculum vitae**

Je suis né le 3 décembre 1913 à Genève. A part un séjour de deux ans dans un institut près de Bâle, j'ai fréquenté les écoles de ma ville d'origine et j'ai terminé le Collège de Genève en juin 1933 avec le certificat de maturité technique. Je suis entré en octobre de la même année à l'Ecole Polytechnique Fédérale dans la section des sciences naturelles où j'ai obtenu mon diplôme en novembre 1937. Depuis cette époque j'ai préparé ce travail dans les laboratoires de Monsieur le professeur L. Ruzicka.

Zurich, novembre 1939.

*G. Firmenich.*