

Grignard et les terpènes

Philippe Jaussaud

Summary

Grignard and the terpenes

The French Nobel prize Victor Grignard was involved, as early as the time of his doctorate thesis and during his whole scientific career, in the complex chemistry of the terpenes. He especially investigated the pulegone (studying the ketones enolization and discovering the natural isopulegone) and the isomeric problem of α and β citronellois. These two examples show that Grignard researches on terpenes, which were initially suggested by Philippe Barbier, lead the great chemist to develop some chief themes of his work, like organomagnesium compounds or structure determination by ozonization.

Mots-clés

Key-words

Grignard, terpènes, pulégone, citronellol.

Grignard, terpenes, pulegone, citronellol.



Victor Grignard (1871-1935) eut l'occasion d'étudier, pendant les 37 années que dura sa carrière scientifique, la structure, la synthèse et la réactivité de très nombreux composés organiques. Parmi ceux-ci, des dérivés terpéniques odorants d'origine végétale figurent en bonne place [1-2].

L'intérêt du savant pour les terpènes n'a rien d'étonnant, si l'on songe que son maître, le professeur Philippe Barbier, chef du service de chimie générale de la Faculté des sciences de Lyon, était un spécialiste reconnu de la constitution des essences naturelles parfumées [3-4]. Donc, dès la préparation de sa thèse (soutenue en 1901), Grignard travailla sur le citronellal, le lémonal (ou géranial), la méthylhepténone (un produit de dégradation de terpènes), la carvone, la menthone, et la pulégone [5]. Son but était alors d'obtenir, par réaction d'organomagnésiens mixtes sur les aldéhydes ou les cétones en question, des alcools ou des hydrocarbures insaturés. Sept ans plus tard, Grignard s'immergea aux côtés de Barbier dans « *la chimie passionnante des terpènes* » [2], étudiant le pinène, ainsi que les acides pinoniques. Suivirent des investigations relatives à d'autres composés du même groupe, comme le géranol ou le citronellol, sans oublier des regains d'intérêt majeurs pour la méthylhepténone, la menthone et la pulégone [2]. Les produits concernés, d'odeur agréable, revêtaient à l'époque – comme aujourd'hui – une grande importance en parfumerie, ce qui fournit à Grignard l'occasion de collaborer avec des industriels intéressés par ses travaux.

Parmi les terpènes qu'étudia le grand chimiste, seuls le citronellol et la pulégone retiendront ici notre attention, au titre d'exemples démonstratifs. Ils firent l'objet, de la part de Grignard, de publications régulièrement échelonnées entre 1924 et 1930. Au cours de cette période, le savant exerça dans la ville de Lyon les fonctions de professeur de chimie générale à la Faculté des sciences et de directeur de l'École de chimie industrielle. Ayant reçu, conjointement avec Paul Sabatier, le prix Nobel de chimie en 1912 pour « la découverte du réactif dit de Grignard », c'est-à-dire des organomagnésiens mixtes (Paul Sabatier s'était trouvé distingué quant-à-lui pour son catalyseur d'hydrogénation), il avait donc atteint depuis 12 ans le sommet de la consécration scientifique. Ajoutons que le savant devint le

doyen de la Faculté des sciences de Lyon en 1929. Comme on le voit, à l'époque de ses études sur la pulégone et le citronellol, Grignard était un universitaire assailli par un très grand nombre de tâches académiques ou administratives. Il n'en négligeait pas pour autant ses activités de recherche, grâce à l'aide des élèves que lui gagnait sa réputation. Ainsi, les articles de Grignard sur la pulégone et le citronellol, publiés dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences* ou le *Bulletin de la Société Chimique de France*, furent rédigés en collaboration avec Jean Doeuvre, René Escourrou, Jean Savard et H. Blanchon.

La pulégone et les énols

La pulégone est une cétone α -éthylénique cyclique (figure 1), présente dans les huiles essentielles de diverses labiées comme la menthe Pouliot (*Mentha pulegium*). Il existe un isomère de position du composé, par rapport à la double liaison : l'isopulégone (figure 1), qui possède un groupement méthylénique. Ce composé est parfois dénommé α pulégone, la pulégone ordinaire, nantie d'un groupement isopropylidène, se trouvant alors qualifiée de forme β . Par ailleurs, les deux molécules concernées sont chirales, en raison de l'existence dans leur structure d'un seul (pulégone) ou de deux (isopulégone) carbones asymétriques. Elles possèdent donc chacune plusieurs stéréoisomères.

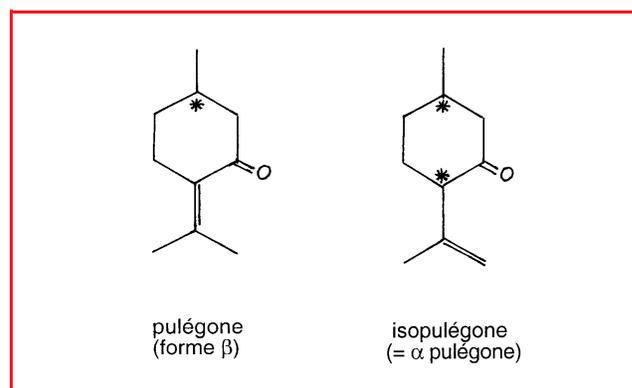


Figure 1 - Pulégone et isopulégone.

Après qu'il eut isolé en 1892, à partir de l'essence de menthe Pouliot, un isomère de constitution du camphre (la « puléone »), étrangement semblable à la pulégone¹ [4, 6], Barbier réussit en 1898 la synthèse de la pulégène¹ [7]. Son élève Grignard devait donc logiquement s'intéresser un jour à la pulégone. Il en fut ainsi. Au cours de ses travaux de thèse, Grignard eut l'occasion de faire réagir des organomagnésiens mixtes sur diverses cétones α -éthyléniques : l'oxyde de mésityle, la carvone et, bien sûr, la pulégone. Il obtint avec cette dernière de médiocres rendements en alcool tertiaire (méthylpulégol) et ne put déterminer la structure exacte de l'hydrocarbure de déshydratation. D'autres chimistes, comme Jaworsky, Rupe ou Saytzeff, ne furent pas plus heureux que lui [5, 8-9]. Plus tard, Grignard se trouva ramené vers la pulégone par une autre voie : convaincu dès 1902 de l'importance des formes énoliques, il reprit en 1924 « une étude effleurée autrefois, celle de la pulégone » [10], dans le but d'éclaircir certains faits expérimentaux.

Grignard et Savard montrèrent, entre 1924 et 1926, que les organomagnésiens mixtes énolisaient la pulégone en proportions variables selon leur nature : « Pour une même cétone, l'action énolisante croît des magnésiens primaires aux tertiaires, et cette action est en relation directe avec la masse de l'halogène, peu de différence existant entre l'iode et le brome cependant » [2]. En faisant réagir sur l'énolate magnésien un anhydride ou un chlorure d'acyle, Grignard et Savard obtinrent l'ester énolique de la pulégone, qu'ils hydrolysèrent. Ils purent ainsi isoler le « pulégonénol » ou « pulégénol » à l'état pur [8, 10-11]. Celui-ci possédait « une odeur moins menthée, beaucoup plus fine que celle de la pulégone ordinaire » [8]. En 1931, Grignard et Blanchon préparèrent le « pulégonénol » pur, à partir de l'éther chlorhydrique de la pulégone. Un « liquide incolore, possédant une fine odeur menthée » fut obtenu au terme des étapes suivantes : halogénéation par le pentachlorure de phosphore, déshydratation en chlorhydrine énolique, acétylation de cette dernière et hydrolyse terminale de l'ester (figure 2) [11].

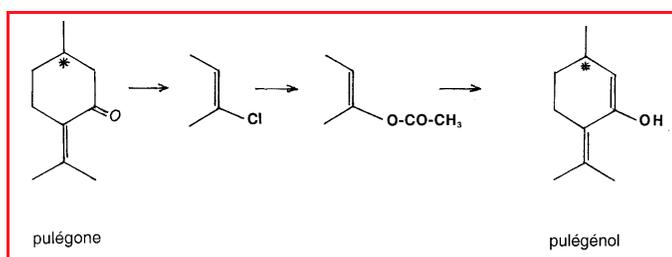


Figure 2 - Synthèse du pulégénol.

Grâce aux travaux précédents, Grignard prouva que l'énolisation constituait une propriété générale des cétones. Le phénomène de tautomérie ne se limitait pas à des molécules complexes, comme on l'avait supposé jusque-là : même les cétones à fonction simple s'énolisaient. Grignard étendit ultérieurement sa démonstration à des molécules de structures variées, telles la butyrone, la cyclohexanone, la menthone, la thuyone, la carvone ou l'oxyde de mésityle [11]. Les études de Grignard et Savard sur l'énolisation de la pulégone les conduisirent à un second résultat intéressant. En effet, les deux chimistes isolèrent de l'essence de menthe Pouliot l'isopulégone (figure 1), dont on avait ignoré jusque-là l'existence à l'état naturel². Les événements

s'enchaînèrent de la façon suivante. Grignard avait mis au point en 1923, avec ses élèves Doeuvre et Escourrou, une méthode d'ozonisation quantitative (aujourd'hui nommée ozonolyse) des groupements méthylène et isopropylidène dans les molécules organiques [13-14]. L'application de cette technique à la pulégone naturelle, ainsi qu'à ses dérivés (alkylpulégols ou alkylpulégènes correspondants) conduisit le savant à postuler en 1925 l'existence d'isopulégone dans l'essence de menthe Pouliot [9,15]. En 1926, l'hypothèse se trouva confirmée grâce aux isollements séparés de la pulégone (sous forme de combinaison bisulfite) et de l'isopulégone, à partir de la matière première naturelle. Grignard et Savard, ayant énolisé les deux isomères de position purifiés, s'aperçurent alors que l'énol obtenu en 1924 était probablement un mélange des deux formes α et β [16].

Grignard conclut ses travaux sur l'isopulégone naturelle de la manière suivante : « La composition de la pulégone ordinaire semble donc ainsi complètement établie, tout au moins pour les échantillons que nous avons eus entre les mains. Elle contient de 16 à 18 pour 100 environ d'isopulégone ; et la séparation complète des deux formes a pu être réalisée. L'isopulégone naturelle est identique, au pouvoir rotatoire près, à celle qui résulte de l'isomérisation de la β -pulégone. Les énols α se préparent comme les β et présentent le même degré de stabilité. [...] Enfin, il faut remarquer que les réfractions moléculaires des deux énols α et β présentent une exaltation notable qui implique vraisemblablement, pour les deux, une conjugaison des doubles liaisons. L'énolisation ne se ferait donc pas dans le même sens sur les deux formes » [16]. A l'époque de Grignard, la réfraction moléculaire (produit de la réfraction spécifique par le poids moléculaire) était utilisée afin d'obtenir des renseignements structuraux : lorsque la valeur expérimentale du paramètre physique concerné était supérieure à la valeur calculée (« exaltation »), elle signalait la présence de liaisons doubles ou triples conjuguées. D'où la remarque du savant sur la localisation des insaturations.

Dans ses études sur la pulégone, Grignard se trouva donc amené à s'intéresser à l'isomère de type α du composé de départ. Ce genre de problème structural ne lui était pas étranger, puisqu'il avait démontré en 1923 que la méthylhepténone « naturelle » pouvait exister sous deux formes isomériques α et β [2]. Grignard adopta, comme nous allons le voir, la même approche avec ses travaux sur les citronellols.

Le problème des citronellols

Les citronellols sont des alcools aliphatiques éthyléniques que l'on trouve dans des essences de géranium, de rose ou de citronnelle de Java utilisées en parfumerie. En réalité, le nom trivial de « citronellol » désigne deux isomères de position par rapport à une double liaison éthylénique : l' α citronellol (ou rhodinol), possédant un groupement méthylène, et le β citronellol (ou citronellol), à motif isopropylidénique (figure 3). Chacun de ces composés peut exister sous deux formes énantiomériques, en raison de la présence d'un atome de carbone asymétrique dans leur structure.

A l'époque où Grignard commença ses travaux sur les citronellols, l'attribution correcte des structures de type α et β n'avait pu être réalisée. Barbier et son collègue du laboratoire de chimie de la Faculté des sciences de Lyon, le maître de conférences Louis Bouveault³, avaient découvert

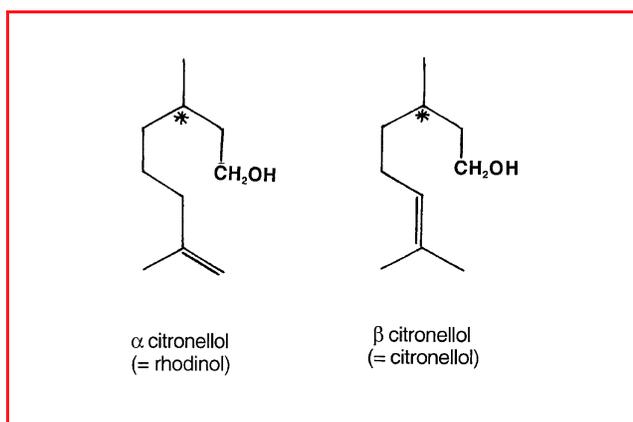


Figure 3 - Les citronellols.

en 1893 du (-)-rhodinol dans l'essence de *Pelargonium* [17]. Les deux chimistes ayant démontré l'identité de leur produit et de celui extrait par Eckart des huiles essentielles de roses [18], ils s'étaient ensuite lancés dans une détermination de structure, dont les conclusions avaient indiqué pour le rhodinol une constitution de type β . Le (+)-citronellol naturel correspondait, selon Bouveault et Barbier, à l'isomère α [19]. Mais en 1896, une vive polémique avait opposé les deux savants français à leurs confrères allemands Tiemann et Schmidt, car ceux-ci niaient l'existence d'une forme α , considérant le citronellol naturel comme étant de type β et assimilant le rhodinol à l'inverse optique du citronellol dextrogyre. Les travaux ultérieurs de Harris et Himmelmann en 1908, ainsi que ceux de Barbier et Locquin en 1913, semblèrent confirmer l'opinion de Barbier et Bouveault. Pourtant, les méthodes d'analyse chimique habituelles ne permettaient pas de trancher de manière définitive, car les réactifs d'oxydation employés pouvaient provoquer une migration de la double liaison : de ce fait, tous les résultats se trouvaient entachés d'incertitudes [12, 20-22]. Tel était l'état des connaissances lorsque Grignard décida de s'attaquer au problème des citronellols.

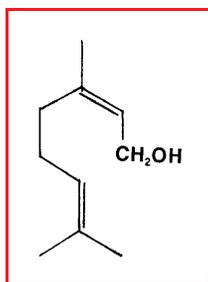


Figure 4 - Le géranol.

Le savant étudia dès 1922, avec Escourrou, l'hydrogénation catalytique sélective du géranol (figure 4). Grignard obtint alors un racémique possédant « une odeur de rose de Provins très pure », différent du rhodinol de Bouveault et probablement de nature β [21, 23]. Ensuite, la technique d'ozonisation mentionnée plus haut fut appliquée par Grignard et Doevre, d'une part à des citronellols de diverses origines [12], d'autre part au rhodinol provenant d'une essence de géranium Bourbon [20]. Les conclusions furent les suivantes : la véritable « forme citronellique » (la plus abondante dans les essences naturelles) était de type β , le rhodinol de Barbier et Bouveault représentant la forme α (ou « forme rhodinique »). Il y avait donc « lieu d'invertir les formules adoptées jusqu'à présent » [20]. Enfin, l'erreur de Barbier pouvait s'expliquer par une isomérisation de la forme β en forme α , sous l'effet des réactifs acides utilisés pour éliminer le géranol des extraits naturels [20].

De tels résultats, confirmés par l'ozonisation du (+)-citronellol (mélange de formes α et β) de l'essence de citronnelle de Java [24], se trouvèrent contestés à deux reprises : d'abord en 1928, par le chimiste industriel Albert

Verley qui travaillait sur les alcools et aldéhydes terpéniques depuis 1896 [19, 25], puis en 1929 par Savard [26]. Verley, qui avait mis en cause la méthode d'ozonisation quantitative de Grignard dès 1924 à propos de la méthylhepténone naturelle [27-28], affirma que le rhodinol, aldéhyde résultant de l'oxydation du rhodinol, ne pouvait être qu'une forme β . Après avoir réfuté point par point les arguments de son contradicteur grâce à des données chimiques ou physiques (indice de réfraction, dispersion rotatoire), Grignard maintint ses conclusions :

« 1. Le citronellol naturel et les produits qui en dérivent sont constitués essentiellement par la forme β contenant 10 à 20 % de forme α ;

2. Sous l'influence d'agents acides, la forme β évolue partiellement vers la forme α et on obtient ainsi le produit dénommé rhodinol par Barbier et Bouveault (...). Si donc l'on veut conserver ce nom à une entité chimique, c'est à la forme α qu'il faut l'attribuer » [29].

Savard présenta, quant à lui, des objections basées sur les spectres d'absorption ultraviolette. Ayant étudié le déplacement vers le rouge, lorsque l'on passe du citronellol au rhodinol, de la bande due à la double liaison éthylénique, il avait noté un désaccord entre l'attribution des formes α et β par Grignard et les règles de Victor Henri⁴ [26]. Ce dernier avait établi des relations quantitatives liant l'absorption ultraviolette des composés organiques à leur structure. Mais plusieurs de ses résultats s'étaient trouvés rapidement contestés. Grignard lui-même réfuta l'argument spectral dans le cas des citronellols, en invoquant l'applicabilité très incertaine des règles de Henri à des chromophores distants de plus de trois carbones. La fonction hydroxyle est effectivement située en position 1-7 ou 1-6 de la double liaison dans le rhodinol et le citronellol (figure 7). Malgré quelques discussions de détail [30], le point final fut ainsi mis à une controverse structurale qui avait alimenté plusieurs dizaines de publications, tant en France qu'à l'étranger.

Grignard acheva ses travaux sur les citronellols en transformant par décyclisation le (-)-isopulégol en (+)-citronellal (figure 5). Le produit attendu étant le rhodinol, la réaction impliquait donc une migration de la double liaison de la position α vers la position β . Dans l'article correspondant, publié avec Doevre, Grignard ne manqua

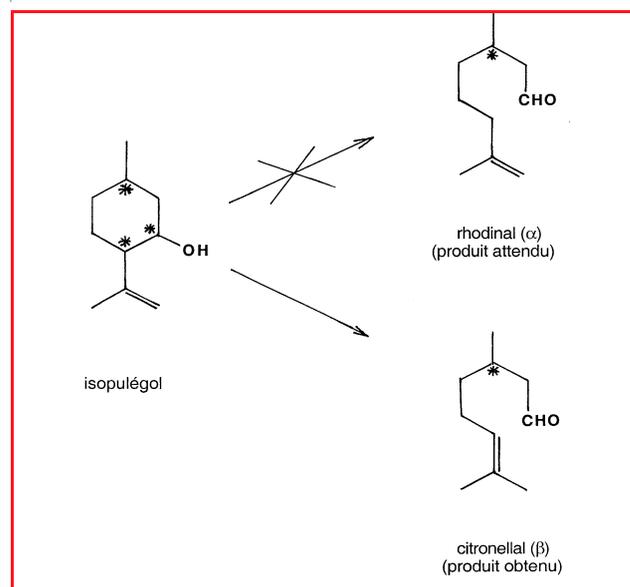


Figure 5 - Décyclisation de l'isopulégol.

pas de rappeler la solution apportée deux ans plus tôt au problème des citronnellois isomères [31]. Il reliait ainsi, de manière élégante, deux de ses grandes études conduites dans la série terpénique.

Conclusion



Les deux exemples que nous avons choisis ne permettent pas, bien sûr, d'appréhender la totalité des apports de Grignard en matière de chimie terpénique. Il faudrait évoquer beaucoup d'autres travaux, telles l'hydratation du pinène et l'étude de ses

« chlorhydrates », les transformations des acides pinoniques et menthane dicarboxylique, ou la préparation d'acides pinoniques optiquement purs [2]. Ces recherches générèrent leur propre lot de découvertes, dans les domaines de la synthèse organique, de l'analyse structurale, ou même de la nomenclature chimique. Néanmoins, les cas de la pulégone et des citronnellois nous apparaissent comme suffisamment représentatifs pour justifier les conclusions suivantes.

D'abord, les investigations analysées illustrent bien la continuité – déjà évoquée au début de cet article – entre les recherches de Grignard et celles de Barbier. Ensuite, si le savant ne fut pas, à l'image d'Otto Wallach [32], un « messie » des terpènes, il eut le mérite de résoudre plusieurs problèmes structuraux difficiles. Enfin, les produits naturels concernés permirent à Grignard de développer certains grands thèmes de son œuvre, telles la chimie organomagnésienne, l'étude des énols ou l'ozonisation quantitative appliquée à la détermination de structure des composés insaturés. Tous ces éléments nous conduisent à situer Grignard en bonne place dans la grande galerie des chimistes de la série terpénique. Il s'y tient aux côtés de son maître Barbier, qui sut l'entraîner dans le sillage parfumé des essences naturelles.

Notes

¹Barbier attribua une structure non éthylénique à la « puléone » dans sa publication de 1892. Or, la même année, Max Pleissner décrit la pulégone, qu'il avait isolée de l'essence de *Mentha pulegium*. Les deux composés étaient-ils identiques ? C'est ce qu'affirma par deux fois, dans ses analyses de l'œuvre de Barbier, le chimiste Albin Haller [3]. Ce dernier écrivit notamment en 1908 : « Il réussit d'abord à retirer de l'essence de menthe Pouliot un nouvel isomère du camphre, la pulégone dont il détermine la composition et la fonction ».

²Tiemann et Schmidt préparèrent l'isopulégone « synthétique » en 1896, à partir du citronnellal.

³Polytechnicien, docteur es sciences physiques et docteur en médecine, Louis Bouveault (1864-1909) remplit les fonctions d'agrégé à la Faculté de médecine de Lyon (1892), avant d'être nommé maître de conférences de chimie générale à la Faculté des sciences (1894). Il travailla de 1894 à 1898 avec Barbier sur les essences naturelles. Puis, Bouveault enseigna successivement à Lille, à Nancy et enfin à Paris, où il occupa un poste de professeur-adjoint de chimie organique.

⁴Cf. Henri V., *Études de photochimie*, Gauthier-Villars, Paris, 1919.

Références

- [1] Gillispie C., *Dictionary of Scientific Biography*, vol. V, Charles Scribner's Sons, New York, 1972, p. 540.
- [2] Courtot C., Notice sur la vie et les travaux de Victor Grignard (1871-1935), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1936, 3, p. 1434.
- [3] Haller A., Rapport sur le concours du prix Jecker (chimie), *C. R. Acad. Sci.*, 1908, 147, p. 1138 ; Décès de M. François-Philippe-Antoine Barbier, *C. R. Acad. Sci.*, 1922, 175, p. 605.

- [4] Schützenberger L., Rapport sur le concours du prix Jecker (chimie), *C. R. Acad. Sci.*, 1894, 119, p. 1075.
- [5] Grignard V., Sur les combinaisons organomagnésiennes mixtes et leur application à des synthèses d'acides, d'alcools et d'hydrocarbures, *Ann. Univ. Lyon, section B*, 1901, 6 ; idem, *Ann. Chim. Phys.*, 1901, 24, p. 433.
- [6] Barbier P., Sur un isomère du camphre, *C. R. Acad. Sci.*, 1892, 114, p. 126.
- [7] Barbier P., Sur la pulégone, *C. R. Acad. Sci.*, 1898, 127, p. 870.
- [8] Grignard V., Savard J., Sur la forme énolique de la pulégone, *C. R. Acad. Sci.*, 1924, 179, p. 1573.
- [9] Grignard V., Savard J., Sur la constitution de la pulégone, des alcoyl-pulégols tertiaires et des alcoyl-pulégènes, *C. R. Acad. Sci.*, 1925, 181, p. 589.
- [10] Grignard V., Les récentes acquisitions des méthodes organomagnésiennes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1926, 39, p. 1285.
- [11] Grignard V., Blanchon H., Recherches sur l'énolisation des cétones, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1931, 49, p. 23.
- [12] Grignard V., Doeuve J., Sur la constitution du citronnellol et du rhodinol, *C. R. Acad. Sci.*, 1928, 187, p. 270.
- [13] Doeuve J., Emploi de l'ozone pour la détermination de la constitution des composés non saturés, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1929, 45, p. 140.
- [14] Grignard V., Doeuve J., Escourrou R., Sur la constitution de la méthylheptène naturelle, *C. R. Acad. Sci.*, 1923, 177, p. 669.
- [15] Grignard V., Savard J., Sur la constitution des alcoylpulégènes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 37, p. 1116.
- [16] Grignard V., Savard J., Sur l'existence de l'isopulégone à l'état naturel. Isolement des pulégones α (iso) et β (ordinaire) et de leurs énols à l'état pur, *C. R. Acad. Sci.*, 1926, 182, p. 422.
- [17] Monnet P., Barbier P., Sur une nouvelle source de rhodinol, *C. R. Acad. Sci.*, 1893, 117, p. 1092.
- [18] Barbier P., Bouveault L., Extraction du rhodinol, de l'essence de pélagonium et de l'essence de roses ; identité des deux alcools, *C. R. Acad. Sci.*, 1896, 122, p. 529.
- [19] Verley A., Sur le citronnellal et le rhodinol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1928, 43, p. 845.
- [20] Grignard V., Doeuve J., Sur le citronnellol et le rhodinol, *C. R. Acad. Sci.*, 1928, 187, p. 330.
- [21] Grignard V., Escourrou R., Sur le rhodinol synthétique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 37, p. 542.
- [22] Verley A., Sur la constitution du géranol, du linalol et du nérol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1919, 25, p. 68.
- [23] Grignard V., Escourrou R., Sur l'hydrogénation sélective du géranol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 37, p. 546.
- [24] Grignard V., Doeuve J., Société Chimique de France, Section de Lyon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1928, 43, p. 428.
- [25] Verley A., Sur la transposition des ozonides, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1928, 43, p. 854.
- [26] Savard J., Sur les courbes d'absorption ultra-violette des alcools semi-terpéniques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1929, 45, p. 327.
- [27] Verley A., Réduction d'éthers glycidiques dans la série terpénique. Synthèse du citronnellol et du rhodinol inactifs, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1924, 35, p. 608.
- [28] Verley A., Réponse à M. V. Grignard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1924, 35, p. 1653.
- [29] Grignard V., Doeuve J., Sur la détermination de la constitution du citronnellol et du rhodinol par la méthode d'ozonisation quantitative. Réponse à M. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1929, 45, p. 809.
- [30] Savard J., A propos du citronnellol et du rhodinol en réponse à J. Doeuve, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1929, 45, p. 379.
- [31] Grignard V., Doeuve J., Transformation du l-isopulégol en d-citronnellal, *C. R. Acad. Sci.*, 1930, 190, p. 1164.
- [32] Jausaud P., Histoire des terpènes : une chimie odorante, *Actual. Pharm.*, 1991, 290, p. 69.



Philippe Jausaud

est professeur de pharmacie et toxicologie à l'École Nationale Vétérinaire de Lyon* et chercheur dans l'UMR 188 INRA-DGER Mycotoxines et Écotoxicologie terrestre.

* Unité de pharmacie et toxicologie, 1 avenue Bourgelat, BP 83, 69280 Marcy l'Étoile.
Tél. : 04 78 87 26 30. Fax : 04 78 87 80 12.
E-mail : p.jausaud@vet-lyon.