

101. Recherches sur l'ambrettolide et ses isomères. I. Synthèse d'un acide oxy-16-hexadécène-6-oïque et de sa lactone

par Charles Collaud.

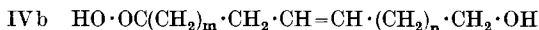
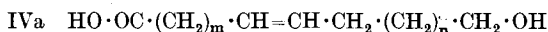
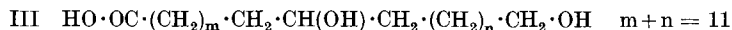
(27. VI. 42.)

Découverte par *Kerschbaum*, qui put établir sa constitution¹⁾, l'ambrettolide (I) a été obtenue à l'état pur par *Stoll et Gardner*²⁾. Ces auteurs l'ont préparée en lactonisant, par la méthode de *Stoll et Rouvé*³⁾, l'acide ambrettolique (II) retiré de l'essence de graine d'ambrette.



A ma connaissance, la synthèse de l'acide ambrettolique lui-même ou celle de ses isomères en différant par la position de la double-liaison, n'a pas encore été effectuée. *Stoll et Gardner* signalaient que la présence de la double-liaison dans le cycle de 17 chaînons intensifie la note olfactive de la lactone sans en modifier le caractère²⁾. Il peut sembler intéressant de rechercher, par la préparation d'isomères, si cette constatation peut être généralisée ou si elle est liée à la position particulière de la double-liaison dans la molécule de l'ambrettolide.

La préparation des ω -oxy-acides saturés à longue chaîne a fait l'objet de nombreux travaux parmi lesquels il convient de citer ceux de *Chuit* et de ses collaborateurs⁴⁾. Pour la synthèse d' ω -oxy-acides non saturés isomères de l'acide ambrettolique, j'ai utilisé la déshydratation, portant sur la fonction alcool secondaire, des dioxy-acides du type III.



On doit s'attendre à la formation simultanée des isomères IVa et IVb et prévoir la possibilité d'obtention d'isomères géométriques.

Les essais qui font l'objet de ce premier mémoire ont trait à une synthèse de l'acide dioxy-6,16-hexadécanoïque et à sa déshydratation en acides iso-ambrettoliques. Ils ont permis de préparer d'une part,

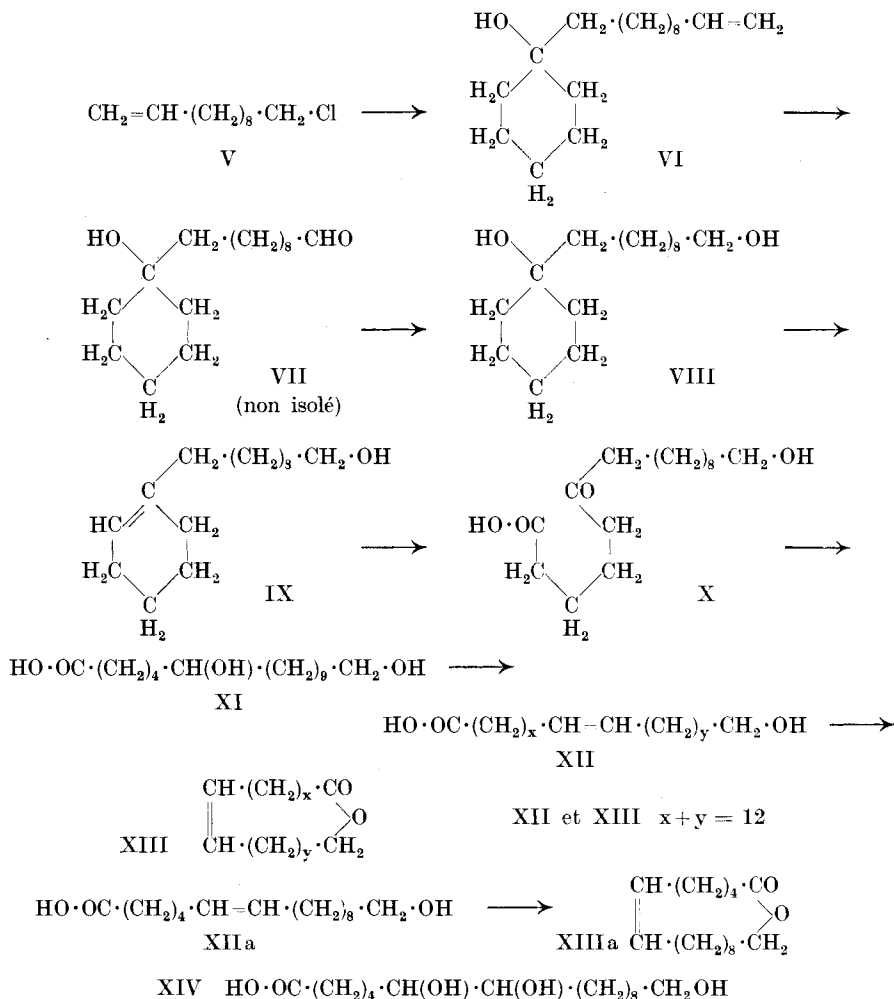
¹⁾ B. 60, 902 (1927).

²⁾ Helv. 17, 1609 (1934).

³⁾ Helv. 17, 1283 (1934).

⁴⁾ Entre autres: *Chuit et Hausser*, Helv. 12, 463 (1929).

un mélange de lactones (XIII) isomères de l'ambrettolide¹⁾, d'autre part, à l'état pur, un acide oxy-16-hexadécène-6-oïque (XIIa) et sa lactone (XIIIa), une Δ^6 -iso-ambrettolide²⁾³⁾.



L'alcool undécylénique est transformé en chlor-11-undécène-1 (V) par la méthode de *Darzens*⁴⁾. L'action de la cyclohexanone sur l'organo-magnésien du chlorure V conduit à l'undécényl-cyclohexanol VI.

¹⁾ Ces lactones font l'objet de demandes de brevets; entre autres: brevet suisse N° 63861 du 2 mai 1941.

²⁾ Les différents isomères de l'ambrettolide seront désignés par la suite en utilisant le préfixe Δ^x -iso, x indiquant l'emplacement de la double-liaison.

³⁾ Les résultats de ces essais servent actuellement à l'élaboration d'une méthode de synthèse de l'ambrettolide elle-même.

⁴⁾ *Maxence Meyer*, C. r. **203**, 1074 (1936).

Le groupement méthylénique terminal de cet alcool est éliminé par ozonation et l'oxy-aldéhyde VII formé est hydrogéné, sans purification préalable, en diol VIII. Celui-ci est déshydraté en alcool non saturé IX. L'ouverture du cycle cyclohexénique est obtenue par une nouvelle ozonation; l'ozonide est réduit en un oxy-céto-aldéhyde qui est immédiatement réoxydé en oxy-céto-acide X. L'hydrogénation catalytique de ce dernier conduit à l'acide dioxy-6,16-hexadécanoïque (XI).

Ce dioxy-acide, fondant à 111—112°, se transforme, sous l'influence de la chaleur, en estolides dont il est régénéré par saponification. Son diformiate distille sans décomposition sous pression réduite.

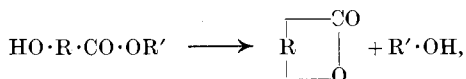
L'action de l'anhydride phtalique sur l'acide dioxy-6,16-hexadécanoïque conduit, par déshydratation, à un mélange riche en acides non saturés (XII) (Indice d'iode = 90; calculé pour $C_{16}H_{30}O_3$, $[\eta] = 94$).

La séparation des constituants de ce mélange s'est montrée difficile; le traitement par le benzène a permis de séparer 70% environ d'acides cristallisés et peu solubles, dont une certaine quantité d'un acide fondant à 71—72°, et 30% environ d'acides facilement solubles et liquides à la température ordinaire.

Le mélange brut est soumis à la lactonisation, effectuée dans le but de séparer les oxy-acides non saturés XII d'autres acides pouvant les accompagner.

On sait que les procédés ordinaires de lactonisation ne permettent pas la préparation des lactones à grand cycle à partir des oxy-acides; parmi les méthodes spéciales qui ont été proposées, il convient de citer celles de *Kerschbaum*, de *Stoll* et *Rouvé* et de *Spanagel* et *Carothers*. *Kerschbaum*¹⁾, par l'intermédiaire des acides ω -halogénés, n'obtient qu'un taux de transformation très faible en lactones monomères. Par contre, *Stoll* et *Rouvé*²⁾, qui effectuent la lactonisation des oxy-acides en milieu fortement dilué, et *Spanagel* et *Carothers*³⁾ qui dépolymérisent les estolides, obtiennent des rendements élevés. Une autre méthode que j'ai élaborée, il y a quelques années déjà, mais qui n'a été décrite que dans des brevets⁴⁾, donne d'excellents résultats et offre l'avantage d'une réalisation très simple.

Cette méthode consiste à estérifier le groupe carboxyle de l'oxy-acide par un alcool à point d'ébullition élevé et à soumettre l'ester formé à la distillation sous pression réduite, en présence d'un alcoolate alcalin et, éventuellement, d'une certaine quantité de l'alcool qui a été utilisé pour la préparation de l'ester. Tout se passe comme si l'ester mis en oeuvre se scindait par « Umesterung » intramoléculaire



¹⁾ B. 60, 902 (1927).

²⁾ Helv. 17, 1283 (1934).

³⁾ Am. Soc. 58, 654 (1936).

⁴⁾ Entre autres, brevet suisse N° 203133 du 9 décembre 1937.

R désignant la longue chaîne et R' · OH l'alcool mis en oeuvre. La lactone doit être éliminée du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation; l'alcool R' · OH est donc choisi de façon telle qu'il soit moins volatil que la lactone ou, tout au moins, capable de l'entraîner avec ses vapeurs.

Appliqué à la lactonisation des oxy-acides non saturés bruts (XII) estérifiés par la glycérine, ce procédé fournit, avec un rendement de près de 80 %, un mélange des lactones XIII, inséparables les unes des autres par distillation.

Les acides iso-ambrettoliques XII régénérés par saponification du mélange des lactones XIII forment un mélange fondant entre 42 et 56°. Une série de cristallisations dans le benzène permet d'en séparer:

- A) Environ 40 % d'un acide pur, fondant à 71—72°, peu soluble dans le benzène.
- B) Environ 25 % d'une fraction fondant entre 52 et 57°, également peu soluble.
- C) Environ 35 % d'une fraction liquide à la température ordinaire, très soluble dans le benzène.

L'étude des fractions B et C fera l'objet d'un mémoire ultérieur.

L'acide fondant à 71—72° (A) est identique à celui qui est obtenu par le traitement des acides bruts de déshydratation. Sa constitution a été établie par ozonation; les aldéhydes obtenus par réduction de l'ozonide ont été oxydés en acides; ces derniers, séparés par distillation de leur ester méthylique, ont été identifiés avec l'acide adipique d'une part, l'acide oxy-10-décanoïque, d'autre part. La constitution d'un acide oxy-16-hexadécène-6-oïque (XIIa) doit donc être attribuée à l'acide fondant à 71—72°.

L'oxydation de cet acide par le permanganate de potassium conduit à un acide trioxy-6,7,16-hexadécanoïque fondant à 100—101° (XIV).

La Δ^6 -iso-ambrettolide (XIIIa) est préparée à partir de l'acide oxy-16-hexadécène-6-oïque (XIIa) en appliquant la méthode précédemment décrite. L'acide XIIa est régénéré par saponification de la lactone; il ne se produit donc pas d'isomérisation lors de la lactonisation.

Les constantes physiques de la Δ^6 -iso-ambrettolide sont très voisines de celles de l'ambrettolide:

Δ^6 -Iso-ambrettolide	$n_D^{20} = 1,4807$	$D_{20} = 0,9555$	RM_D calculé 75,07	observé 75,08
Ambrettolide ¹⁾	$n_D^{20} = 1,4815$	$D_{20} = 0,9580$	RM_D calculé 75,07	observé 74,98

¹⁾ Stoll et Gardner, *Helv.* **17**, 1609 (1934).

Partie expérimentale.

Les micro-analyses ont été effectuées par Mlle *Dorothée Hohl*.

(Undécène-10-yl)-1-cyclohexanol-1 (VI).

On ajoute régulièrement et sous forte agitation, en l'espace de deux heures, la solution de 236 gr. de chlorure d'undécényle dans 500 cm³ d'éther à 35 gr. de magnésium recouverts de 100 cm³ d'éther (la réaction démarre rapidement si elle est amorcée par quelques gouttes de bromure d'éthyle); on chauffe ensuite à reflux pendant une heure. A la solution de *Grignard* ainsi préparée et refroidie par un mélange de glace et de sel, on ajoute lentement 100 gr. de cyclohexanone dilués par 200 cm³ d'éther, en agitant et en évitant toute élévation de température au-dessus de 0°. On chauffe finalement à reflux pendant une heure. On coule sur de la glace, ajoute de l'acide acétique en quantité suffisante pour dissoudre le précipité magnésien, filtre, décante, lave à 3 reprises à l'eau distillée, chasse l'éther et distille:

Fraction 1 jusqu'à 147°/2 mm.: 44 gr.

2 147—150°/2 mm.: 175 gr.

$n_D^{20} = 1,4740$; $D_{20} = 0,890$; RM_D calculé 79,56 trouvé 79,64

4,380 mgr. subst. ont donné 13,010 mgr. CO₂ et 5,050 mgr. H₂O

C₁₇H₃₂O Calculé C 80,87 H 12,79%

Trouvé „ 81,01 „ 12,90%

3,5-Dinitrobenzoate. Obtenu en chauffant pendant quelques instants au bain-marie 1 gr. d'undécényl-cyclohexanol avec 1 gr. de chlorure de 3,5-dinitro-benzoyl et 3 cm³ de pyridine, le dinitro-benzoate est purifié par cristallisation dans l'alcool. P. de f. 56°.

3,670 mgr. subst. ont donné 8,700 mgr. CO₂ et 2,550 mgr. H₂O

3,900 mgr. subst. ont donné 0,2235 cm³ N₂ (20°, 728,5 mm.)

C₂₄H₃₄O₆N₂ Calculé C 64,53 H 7,68 N 6,28%

Trouvé „ 64,65 „ 7,77 „ 6,40%

(Oxy-10-décy)-1-cyclohexanol-1 (VIII).

252 gr. d'undécényl-cyclohexanol (VI) sont dissous dans 700 cm³ d'acide acétique à 95 % et on fait passer dans cette solution, refroidie à 0°, un courant d'oxygène ozoné (4 gr. O₃ dans 100 l. O₂) à raison de 400 litres/heure, jusqu'au moment où elle ne décolore plus la solution acétique de brome. A la solution de l'ozonide, on ajoute 1500 cm³ d'éther et 200 cm³ d'eau, puis, par petites portions, en 2 heures, 100 gr. de poudre de zinc. La température monte rapidement à 45° et s'y maintient pendant 20 minutes après l'addition du métal. On filtre à chaud pour éliminer l'excès de zinc, puis on lave à plusieurs reprises à l'eau, à l'hydrogénocarbonate de sodium et finalement à l'eau. Par élimination de l'éther, on obtient 259 gr. de dérivé aldéhydique brut.

Semicarbazone de l'(oxy-10-décy)-1-cyclohexanol-1. (VII)

P. de f. 94—95° (crist. acétate d'éthyle)

3,970 mgr. subst. ont donné 9,575 mgr. CO₂ et 3,730 mgr. H₂O

4,045 mgr. subst. ont donné 0,492 cm³ N₂ (20°, 730 mm.)

C ₁₇ H ₃₃ O ₂ N ₃	Calculé C 65,54	H 10,68	N 13,50%
Trouvé „	65,78	„ 10,51	„ 13,61%

L'aldéhyde brut, dissous dans 2000 cm³ d'alcool, est hydrogéné en présence de 25 gr. de nickel *Raney*, à 100° sous 20 atm. La réduction est terminée en 4 heures et la quantité d'hydrogène absorbé est égale aux 85 % de la valeur théorique. Après filtration, distillation de l'alcool et cristallisation dans 1000 cm³ de benzène, on obtient 220 gr. de diol pur. P. de f. 64—65°.

3,960 mgr. subst. ont donné 10,895 mgr. CO₂ et 4,450 mgr. H₂O

C₁₆H₃₂O₂ Calculé C 74,92 H 12,59%

Trouvé „ 75,04 „ 12,57%

(Oxy-10-décy)-1-cyclohexène-1 (IX).

220 gr. d'(oxy-10-décy)-1-cyclohexanol-1 sont distillés rapidement, sous pression réduite, en présence de 2,2 gr. d'hydrogénosulfate de potassium. Le produit déshydraté passe à 160—165° sous 3 mm. Il se comporte comme un produit homogène à la rectification.

P. d'éb. 138—140°/0,1 mm.

n_D²⁰ = 1,4799; D₂₀ = 0,897; RM_D calculé = 74,94 trouvé = 75,38

3,600 mgr. subst. ont donné 10,655 mgr. CO₂ et 4,050 mgr. H₂O

C₁₆H₃₀O Calculé C 80,59 H 12,69%

Trouvé „ 80,72 „ 12,59%

Acétate. 2 gr. d'(oxy-10-décy)-1-cyclohexène-1, 3 cm³ d'anhydride acétique et 0,5 gr. d'acétate de sodium anhydre sont chauffés à reflux pendant une heure. On rectifie après les lavages habituels.

P. d'éb. 136—138°/0,05 mm.

n_D²⁰ = 1,4670; D₂₀ = 0,9253; RM_D calculé = 84,31 trouvé = 84,02

3,070 mgr. subst. ont donné 8,690 mgr. CO₂ et 3,190 mgr. H₂O

C₁₈H₃₂O₂ Calculé C 77,08 H 11,50%

Trouvé „ 77,20 „ 11,63%

Phényluréthane. P. de f. 68—69°.

3,915 mgr. subst. ont donné 11,070 mgr. CO₂ et 3,400 mgr. H₂O

4,020 mgr. subst. ont donné 0,1431 cm³ N₂ (21°, 734 mm.)

C₂₃H₃₅ON Calculé C 77,25 H 9,87 N 3,92%

Trouvé „ 77,12 „ 9,72 „ 3,99%

Acide oxy-16-céto-6-hexadécanoïque (X).

Ozonide de l'(oxy-10-décy)-1-cyclohexène-1. En faisant passer un courant d'oxygène ozoné dans la solution acétique à 5 % de l'alcool IX, on observe la précipitation rapide de cristaux incolores; on dilue par un volume d'éther et filtre la bouillie cristalline; après lavage à l'éther et dessiccation, les cristaux fondent à 92—93°. Une série de

cristallisations dans l'acide acétique dilué élève le p. de f. à 98—100°, mais on n'obtient pas de bonne analyse de l'ozonide.

3,550 mgr. subst. ont donné 8,630 mgr. CO₂ et 3,480 mgr. H₂O

C ₁₆ H ₃₀ O ₄	Calculé C 67,08	H 10,56%
Trouvé „	66,30	„ 10,97%

Les essais de coupure directe de cet ozonide en oxy-cétoacide X par ébullition avec de l'eau, en solution neutre ou alcaline, en présence ou en l'absence de perhydrol ne donnent qu'un rendement de 60—80% en acides totaux, gommeux à l'état brut, et ne contenant que de 30 à 50% de l'acide cherché (crist. benzène).

Acide oxy-16-céto-6-hexadécanoïque. Un courant d'oxygène ozoné à 4 % est dirigé à raison de 400 litres/heure, dans la solution, refroidie à 5° et fortement agitée, de 95 gr. d'(oxy-10-décy)-1-cyclohexène-1 dans 2300 cm³ d'acide acétique à 95 %. L'ozonation étant terminée, on ajoute 1000 cm³ d'eau et 250 cm³ d'éther et chauffe à 40° pour dissoudre l'ozonide, que l'on réduit par 50 gr. de poudre de zinc; l'addition du métal est effectuée par petites portions, sous agitation et en maintenant la température à 40°; on filtre à chaud pour éliminer l'excès de zinc et chasse l'éther, puis l'acide acétique par distillation sous pression réduite (bain-marie). On reprend à chaud par 1000 cm³ de benzène, lave à 3 reprises par 1000 cm³ d'eau tiède et distille le benzène.

L'oxy-céto-aldéhyde brut (114 gr.), dissous dans 1500 cm³ d'alcool est additionné de la solution de 136 gr. de nitrate d'argent dans 540 cm³ d'eau. On refroidit à 10° et ajoute, en une heure et en agitant, 500 cm³ de lessive de soude à 10 %. On chauffe à 40° pendant une heure, sépare l'argent par filtration et distille l'alcool sous pression réduite; le sel de sodium qui se dépose est repris par 2 l. d'eau chaude et l'acide est précipité, à 60°, par de l'acide sulfurique à 25 %. Après refroidissement, on essore, lave soigneusement à l'eau et sèche au dessiccateur à vide. On obtient 85 gr. d'acide oxy-16-céto-6-hexadécanoïque fondant à 88—90° que l'on purifie par cristallisation dans le benzène.

P. de f. 90—91°.

3,625 mgr. subst. ont donné 8,930 mgr. CO₂ et 3,415 mgr. H₂O

0,527 gr. subst. sont neutralisés en présence de phénolphthaléine, par 3,65 cm³ KOH 0,51-n.

C ₁₆ H ₃₀ O ₄	Calculé C 67,08	H 10,56%	I. A. = 199
Trouvé „	67,18	„ 10,54%	„ = 197

Semicarbazone. Précipite à l'état pur par addition d'une solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide à la solution aqueuse du sel de sodium de l'oxy-céto-acide. P. de f. 147°, ne s'élevant pas par cristallisation (acétate d'éthyle).

3,805 mgr. subst. ont donné 8,295 mgr. CO₂ et 3,310 mgr. H₂O

4,290 mgr. subst. ont donné 0,4665 cm³ N₂ (23°, 736 mm.)

C ₁₇ H ₃₃ O ₄ N ₃	Calculé C 59,43	H 9,69	N 12,24%
Trouvé „	59,46	„ 9,73	„ 12,14%

Acide dioxy-6-16-hexadécanoïque (XI).

120 gr. d'acide oxy-16-céto-6-hexadécanoïque dissous dans 250 cm³ d'alcool tiède sont additionnés de lessive de soude à 10 % jusqu'à légère alcalinité (phénolphthaléine) et hydrogénés à 100°, sous 10 atm., en présence de 20 gr. de nickel *Raney*. La réduction est terminée en 2 heures; la quantité d'hydrogène absorbé est théorique. A la solution refroidie, on ajoute 2 litres d'eau, on chauffe à 80°, filtre pour éliminer le nickel et précipite (à 80°) par l'acide acétique. Après refroidissement, on essore, lave à l'eau distillée et sèche au dessiccateur à vide. On obtient 120 gr. de dioxy-acide brut fondant à 110°. On cristallise dans un mélange de 20 parties de benzène et 1 partie d'alcool.

P. de f. 111—112°.

4,040 mgr. subst. ont donné 9,855 mgr. CO₂ et 4,080 mgr. H₂O

C ₁₆ H ₃₂ O ₄	Calculé C	66,61	H	11,19%
Trouvé „	66,53	„	11,30%	

Estolides. 1,1 gr. de dioxy-acide sont chauffés, sous une pression de 3 mm., dans un petit ballon *Claisen* placé dans un bain d'huile; le dégagement d'eau commence à 130°; la masse très visqueuse dès 200°, se solidifie à 235° et ne fond pas à 280°. Après refroidissement, le produit est concassé, puis chauffé à reflux avec 20 cm³ de solution de soude caustique 2-n. La dissolution est complète après 2 heures; l'acide acétique précipite de la solution alcaline 1,0 gr. de dioxy-acide régénéré, fondant à 110—111°.

Diformiate. Préparé en dissolvant 2 gr. de dioxy-acide dans 20 cm³ d'acide formique, en abandonnant cette solution à froid pendant 24 heures, puis en la chauffant à reflux pendant 2 heures, le diformiate est obtenu sous forme d'une masse cristalline presque incolore, après distillation de l'acide formique sous pression réduite. P. de f. 70—71°. Le produit distille sans décomposition sous 3 mm. (ballon *Claisen*, bain d'huile à 250—300°). Après cristallisation dans 100 vol. de benzine (p. d'éb. 60—80°), le p. de f. monte à 72,5°.

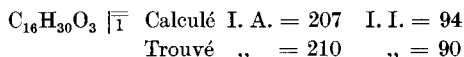
3,955 mgr. subst. ont donné 9,080 mgr. CO₂ et 3,370 mgr. H₂O

C ₁₈ H ₃₂ O ₆	Calculé C	62,74	H	9,37%
Trouvé „	62,61	„	9,36%	

Oxy-acides non saturés C₁₆ bruts (XII).

550 gr. d'acide dioxy-6,16-hexadécanoïque sont mélangés avec 550 gr. d'anhydride phtalique et ajoutés, par petites portions, en 30 minutes, à 550 gr. d'anhydride phtalique fondu, la température étant maintenue à 150—160°. On chauffe ensuite, en 2 heures, à 280°, température que l'on maintient pendant une heure. Après refroidissement, 4000 cm³ de lessive de soude à 20 % et 2000 cm³ d'alcool sont ajoutés au produit pris en masse, et la saponification des esters phtaliques est effectuée par chauffage à reflux pendant 4 heures. La solution est diluée ensuite à 20 litres par de l'eau chaude et les acides aliphatiques sont précipités par addition de 1200 cm³ d'acide acétique. Après refroidissement, les acides sont extraits par 4 litres d'éther, puis la solution étherée est lavée à trois reprises par 1000 cm³ d'eau dis-

tillée. Après distillation de l'éther, on obtient 508 gr. d'acide déshydraté brut. P. de f. 30—45°.



La cristallisation de 10 gr. de ces acides dans 100 cm³ de benzène a permis d'obtenir 6,8 gr. d'un acide peu soluble fondant entre 45 et 60°. Après 5 cristallisations dans le benzène, on a obtenu 2 gr. d'un acide fondant à 71—72° (affaissement à 62°) et dont le p. de f. ne variait plus par de nouvelles cristallisations (acide A). Les eaux-mères de la première cristallisation, concentrées à 20 cm³ et additionnées du même volume de benzène (p. d'éb. 60—80°) n'ont laissé déposer qu'une petite quantité d'un produit gommeux. Enfin, en distillant complètement les solvants, il est resté 3 gr. environ d'une huile très soluble dans le benzène.

Mélange des lactones brutes isomères de l'ambrettolide (XIII).

330 gr. d'oxy-acides bruts sont dissous dans 1000 cm³ d'alcool et neutralisés exactement par de la lessive de soude à 10 % en présence de phénolphthaléine. Après évaporation à sec, les sels de sodium sont placés dans un appareil à distiller de 3 litres en verre Pyrex (colonne *Vigreux*) avec 1000 cm³ de glycérine anhydre. On distille 200 cm³ de glycérine, sous pression de 3 mm., fait refroidir à 150°, ajoute 200 gr. de monochlorhydrine de la glycérine et maintient la température à 150° pendant une heure. On distille ensuite l'excès de chlorhydrine et 500 cm³ de glycérine, sous pression de 3 mm. Une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 6,6 gr. de sodium et de 100 cm³ d'alcool méthylique est ajoutée après refroidissement et l'alcool méthylique est éliminé sous pression réduite. La distillation de la glycérine est poursuivie sous pression de 3 mm.; l'entraînement des lactones commence immédiatement. Dès que la température, mesurée dans la masse réactionnelle, atteint 200°, on fait couler un léger filet de glycérine pour la maintenir constante. Le distillat est reçu dans un séparateur gradué ou décantent la glycérine et les lactones.

Durée en heures	Couche supérieure (Lactones)	Couche inférieure (Glycérine)
1	37 cm ³	environ 70 cm ³
2	75	150
3	106	200
6	184	400
9	231	600
12	253	800
15	264	1000

Les lactones brutes sont décantées, reprises par 500 cm³ d'éther et lavées à trois reprises par 100 cm³ d'eau distillée. Les 255 gr. de

produit qui restent après distillation de l'éther sont rectifiés à l'aide d'une colonne *Vigreux*.

Fraction 1) → 148°/3 mm.	1,3 gr.	$n_D^{20} = 1,4787$
2) → 154°/3 mm.	7,5 gr.	„ = 1,4803
3) → 154°/3 mm.	233,9 gr.	„ = 1,4803
Résidus	8,8 gr.	

La fraction 3 est soumise à une nouvelle distillation:

Fraction 3, 1) 152—153°/3 mm.	16,5 gr.	$n_D^{20} = 1,4803$	$D_{20} = 0,956$
3, 2) 153°/3 mm.	196,0 gr.	„ = 1,4803	„ = 0,956
3, 3) 153°/3 mm.	5,5 gr.	„ = 1,4803	„ = 0,956

Ainsi qu'on pouvait le prévoir, les différentes lactones ne sont pas séparables par distillation.

$C_{16}H_{28}O_2$	\overline{I}	Calculé I. A. = 0	I. E. = 222	I. I. = 101
	Trouvé „	= 0,7	„ = 223	„ = 99
3,985 mgr. subst.	ont donné 11,120 mgr. CO_2 et 4,020 mgr. H_2O			
$C_{16}H_{28}O_2$		Calculé C 76,12	H 11,19%	
	Trouvé „	76,11	„ 11,29%	

Saponification du mélange des iso-ambrettolides.

100 gr. du mélange des iso-ambrettolides (fraction 3,2) sont chauffés à reflux pendant 90 minutes avec 1000 cm³ d'alcool et 100 cm³ de lessive de soude à 25 %. On dilue ensuite la solution à 10 litres par de l'eau distillée et on précipite les acides par 100 cm³ d'acide acétique. On extrait par 1000 cm³ d'éther, lave la solution étherée à trois reprises par 100 cm³ d'eau et distille l'éther, sans chauffer au-dessus de 50° (afin d'éviter la formation d'estolides), et en terminant sous pression réduite. On obtient ainsi 105 gr. d'acides iso-ambrettoliques fondant entre 42 et 56°.

3,975 mgr. subst.	ont donné 10,360 mgr. CO_2 et 3,940 mgr. H_2O			
$C_{16}H_{30}O_3$		Calculé C 71,05	H 11,19%	
	Trouvé „	71,08	„ 11,09%	

104 gr. de ces acides sont dissous dans 1000 cm³ de benzène chaud. Par refroidissement à 10°, on obtient 68,1 gr. d'une fraction fondant à 59—62°. Les eaux-mères, concentrées à 200 cm³ ne laissent plus déposer de cristaux par refroidissement; l'addition de 200 cm³ de benzine (p. d'éb. 60—80°) provoque la séparation de 4,6 gr. d'un produit gommeux fondant entre 40 et 48°. Enfin, en distillant complètement le solvant, on obtient un résidu huileux pesant 30,6 gr.

De la fraction peu soluble de p. de f. 59—62°, une série de cristallisations dans le benzène permet d'isoler 40 gr. d'un acide fondant à 71—72° (affaissement à 62°). Des benzènes de cristallisation, on retire 25 gr. d'un acide impur fondant entre 52 et 57°.

Acide oxy-16-hexadécène-6-oïque (XIIa).

(Acide Δ_6 -iso-ambrettolique.)

Avant l'analyse, l'acide de p. de f. 71—72° a été recristallisé dans 3 parties de benzène additionné de 2% d'alcool. Le p. de f. s'est maintenu à 71—72° (affaissement à 62°).

En faisant recristalliser le produit dans le tube à point de fusion et en mesurant à nouveau ce point, on a retrouvé 71—72°, mais sans affaïssement préalable.

3,690 mgr. subst. ont donné 9,615 mgr. CO₂ et 3,680 mgr. H₂O

C₁₆H₃₀O₃ Calculé C 71,05 H 11,19%

 Trouvé „ 71,06 „ 11,16%

Détermination de l'emplacement de la double-liaison. 5 gr. de l'oxyacide, dissous dans 50 cm³ d'acide acétique à 95 %, sont traités par un courant lent d'oxygène ozoné, en refroidissant par de l'eau glacée, jusqu'au moment où la réaction à la solution de brome dans l'acide acétique devient négative. Après dilution par 100 cm³ d'éther et 5 cm³ d'eau distillée, 3 gr. de poudre de zinc sont ajoutés par petites portions et en agitant; la température monte rapidement à 40°. La réduction étant terminée, l'excès de zinc est séparé par filtration, puis l'éther et la plus grande partie de l'acide acétique sont distillés (le dernier sous pression réduite, au bain-marie). Le résidu est repris par 200 cm³ de benzène chaud et l'excès de zinc est éliminé par filtration. Le benzène est distillé, puis les aldéhydes bruts sont dissous dans 200 cm³ d'alcool et additionnés d'une solution de 15 gr. de nitrate d'argent dans 50 cm³ d'eau distillée. Dans cette solution, 140 cm³ de lessive de soude à 5 % sont ajoutés, en une heure, en agitant. On chauffe ensuite pendant quelques minutes à 70°, on sépare l'argent par filtration et on élimine l'eau et l'alcool par distillation sous pression réduite.

Les sels sodiques sont traités par 600 cm³ d'alcool méthylique additionnés de 15 cm³ d'acide sulfurique; le sulfate de sodium ayant été séparé par filtration, la solution est abandonnée à froid pendant la nuit, puis chauffée à reflux pendant 6 heures. Elle est concentrée ensuite à 100 cm³, additionnée de 1000 cm³ d'eau et extraite à deux reprises par 200 cm³ de benzène. La solution benzénique des esters est lavée à l'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % et à l'eau. La distillation du benzène laisse un résidu de 5,6 gr. d'esters bruts qui sont fractionnés par distillation à l'aide d'une petite colonne *Vigreux*.

Fraction I 70—80°/0,9 mm. (palier à 73°) 1,9 gr.

 II 80—128°/0,9 mm. 0,1 gr.

 III 128—130°/0,9 mm. 2,3 gr.

La fraction I est redistillée:

Fraction I, 1 78—84°/3,5 mm. 0,1 gr.

 I, 2 84—86°/3,5 mm. 1,7 gr.

0,8 gr. de la fraction I, 2 sont saponifiés par chauffage à reflux pendant 3 heures avec 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 5 cm³ d'eau. Après évaporation à sec (pression réduite), l'acide brut est sublimé sous 0,3 mm.; on obtient 0,5 gr. d'un acide fondant entre 125 et 140° et à 151—151,5° après cristallisation dans un peu d'eau.

3,940 mgr. subst. ont donné 7,115 mgr. CO₂ et 2,440 mgr. H₂O

C₆H₁₀O₄ Calculé C 49,29 H 6,90%

 Trouvé „ 49,25 „ 6,93%

Cet acide et l'acide adipique fondent à la même température et il en est de même de leur mélange.

La fraction III a été analysée:

4,765 mgr. subst. ont donné 11,375 mgr. CO₂ et 4,610 mgr. H₂O

$$\text{HO}(\text{CH}_2)_9\cdot\text{CO}\cdot\text{OCH}_3 = \text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3 \quad \text{Calculé C 65,29 H 10,97\%}$$

Trouvé „ 65,11 „ 10,82%

1 gr. de cet ester méthylique est saponifié par 2 heures de reflux avec 20 cm³ d'alcool et 10 cm³ de lessive de soude aqueuse à 5 %; l'alcool est distillé, puis la solution est diluée à 20 cm³ par de l'eau distillée et l'acide est précipité par un peu d'acide acétique. Le produit brut fond à 68—72° et à 75—76° après deux cristallisations dans l'eau.

3,720 mgr. subst. ont donné 8,730 mgr. CO₂ et 3,595 mgr. H₂O

$$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3 \quad \text{Calculé C } 63,78 \quad \text{H } 10,71\%$$

Trouvé „ 64,00 „ 10,81%

Cet acide et l'acide oxy-10-décanoïque¹⁾ fondent à la même température et il en est de même de leur mélange.

Acide trioxy-6,7,16-hexadécanoïque de p. de f. 100—101° (XIV).

1 gr. d'acide oxy-16-hexadécène-6-oïque est mis en suspension dans 100 cm³ d'eau distillée et neutralisé par de la lessive de soude à 10%, en présence de phénolphaltéine: la solution du sel sodique est additionnée, en une heure et en agitant, d'une solution de 0,5 gr. de permanganate de potassium dans 50 cm³ d'eau distillée. Le peroxyde de manganèse ayant été éliminé par filtration, l'acide est précipité par l'acide chlorhydrique dilué, essoré, lavé, séché, et cristallisé à deux reprises dans un peu d'alcool à 35%. P. de f. 100—101°.

4,005 mgr. subst. ont donné 9,300 mgr. CO₂ et 3,860 mgr. H₂O

$C_{16}H_{32}O_5$ Calculé C 63,11 H 10,60%

Trouvé „ 63,33 „ 10,78%

Oxy-16-hexadécène-6-olate de p-phényl-phénacyle.

P, de f. 94—95^o.

3,865 mgr. subst. ont donné 11,000 mgr. CO_2 et 3,060 mgr. H_2O

$$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4 \quad \text{Calculé C } 77,53 \quad \text{H } 8,68\%$$

Trouvé „ 77,62 „ 8,86%

Lactone de l'acide oxy-16-hexadécène-6-oïque (XIIIa).

(Δ^6 -iso-ambrettolide.)

10 gr. d'acide oxy-16-hexadécène-6-oïque en suspension dans 20 cm³ d'alcool sont neutralisés par de la lessive de soude à 5 % jusqu'à réaction très légèrement alcaline à la phénolphtaléine. La solution est évaporée à sec et le sel de sodium est placé dans un petit appareil à distiller avec 20 cm³ de glycérine anhydre. 3 cm³ de glycérine sont distillés sous pression de 3 mm., puis la solution glycérique, ayant été refroidie à 125°, est additionnée de 10 gr. de monochlorhydrine de la glycérine (chlor-3-propane-diol-1,2) et maintenue à 125° pendant une heure. L'excès de chlorhydrine et 3 cm³ de glycérine sont

¹⁾ *Grün et Wirth*, B. 55, 2210 (1922).

distillés sous 3 mm., puis, après refroidissement, une solution de méthylate de sodium, préparée à partir de 0,2 gr. de sodium et de 4 cm³ d'alcool méthylique, est ajoutée à la masse réactionnelle. L'alcool méthylique est éliminé sous pression réduite, puis la distillation de la glycérine est poursuivie sous pression de 3 mm. La température, mesurée dans l'appareil, est maintenue aux environs de 200°, par introduction régulière de glycérine anhydre. Le distillat est recueilli dans un décanteur gradué, dans lequel la lactone se sépare à la surface de la glycérine.

Durée	Pression	T. bain	T. app.	T. vap.	Lactone brute
Départ	3 mm.	215°	153°	140°	—
1 heure	3 mm.	260°	195°	140°	2 cm ³
2 heures	3 mm.	250°	198°	136°	5 „
3 „	3 mm.	250°	198°	140°	7 „
4 „	3 mm.	250°	198°	140°	8 „
5 „	3 mm.	250°	200°	140°	9 „
6 „	3 mm.	250°	200°	140°	9 ¹ / ₄

La lactone brute est reprise par 50 cm³ d'éther et lavée 3 fois par 50 cm³ d'eau distillée. Après distillation de l'éther, elle est obtenue sous forme d'une huile incolore pesant 9,3 gr. qui est rectifiée:

Fraction I	150—153°/2,5 mm.	0,7 gr.	$n_D^{20} = 1,4806$
II	153°/2,5 mm.	7,0 gr.	„ = 1,4807
III	153°/2,5 mm.	0,8 gr.	„ = 1,4806
Résidu		0,2 gr.	

Le rendement en lactone atteint donc 85 % du poids de l'oxy-acide, soit 91 % du rendement théorique.

$n_D^{20} = 1,4807$; $D_{20} = 0,9555$; RM_D calculé 75,07 trouvé 75,08

$C_{16}H_{28}O_2$ Calculé I. A. = 0 I. E. = 222 I. I. = 101
 Trouvé „ = 0,7 „ = 220,5 „ = 98

3,310 mgr. subst. ont donné 9,255 mgr. CO₂ et 3,360 mgr. H₂O

$C_{16}H_{28}O_2$ Calculé C 76,12 H 11,19%
 Trouvé „ 76,26 „ 11,36%

En saponifiant la fraction II, on régénère l'acide oxy-16-hexadécène-6-oïque de p. de f. 71—72° (pas de dépression à l'essai de mélange).

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