

225. Synthèse de produits macrocycliques à odeur musquée.

(2ème communication¹⁾)

Sur une amélioration de la préparation des acyloïnes cycliques²⁾

par M. Stoll et J. Hulstkamp.

(10 II 44)³⁾

La méthode de préparation des acyloïnes à partir des esters aliphatiques est due à *Bouveault et Locquin*⁴⁾. Elle a fait, par la suite, l'objet de différentes études⁵⁾. Finalement, *Hansley*⁶⁾ a indiqué les conditions de travail permettant de transformer les monoesters aliphatiques supérieurs en acyloïnes acycliques correspondantes avec des rendements de 80—95% du rendement théorique.

*Ruzicka, Plattner et Widmer*⁷⁾ ont utilisé cette dernière méthode pour transformer les esters undécylénique et iso-undécylénique en acyloïnes acycliques correspondantes. Mais le rendement en produit pur ne dépassait pas 50% du rendement théorique.

Tout récemment, *Hansley* lui-même a appliqué sa méthode aux diesters aliphatiques; en se basant sur le principe de dilution⁸⁾, il est arrivé à faire des acyloïnes cycliques.

Au cours de nos recherches sur les possibilités de synthèse des produits macrocycliques, nous nous sommes servis de la même méthode pour préparer les acyloïnes macrocycliques dont nous avions besoin pour faire les cétones macrocycliques.

Nos résultats finaux différant considérablement de ceux indiqués par *Hansley*, il nous a semblé utile de comparer notre façon de travailler à la sienne.

En appliquant le principe de dilution⁹⁾ et en suivant, d'une part, les indications de *Corson* (l. c.), d'autre part, celles de *Hansley* (1935) au sujet des monoesters supérieurs, nous avons réussi la condensation acyloïnique interne des diesters aliphatiques. Les produits obtenus étaient jaunes, d'aspect cireux et correspondaient en tout point à la description donnée par *Hansley* dans son brevet. Mais, contrairement à l'opinion de cet auteur, ils contenaient si peu d'acyloïnes qu'il ne nous a pas toujours été possible de les isoler. Il se formait toujours

¹⁾ Communication précédente, *Helv.* **30**, 1401 (1947).

²⁾ Voir *Helv.* **30**, 1741 (1947) note ²⁾.

³⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *Firmenich & Cie.*, le 3 sept. 1947.

⁴⁾ Bl. [3] **35**, 629 (1906).

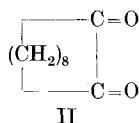
⁵⁾ Voir à ce sujet le résumé de *Corson, Benson et Goodwin*, Am. Soc. **52**, 3988 (1930).

⁶⁾ Am. Soc. **57**, 2303 (1935). ⁸⁾ Brevet U. S. A. n° 2228268.

⁷⁾ *Helv.* **25**, 604, 1086 (1942). ⁹⁾ Voir *Ruggli*, A. **392**, 92 (1912).

beaucoup d'acides, à côté de produits huileux et de peu d' α -dicétone. Avec l'ester sébacique, par exemple, nous n'avons même pas réussi à isoler l'acyloïne cyclique correspondante, bien que la quantité des produits volatils ait représenté 18% du produit de réaction.

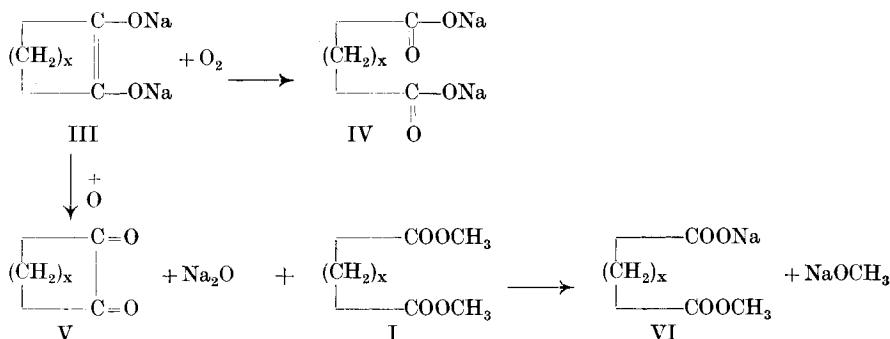
Ces produits volatils possédaient une odeur camphrée et une couleur jaune. Par cristallisation à -80° , nous avons pu les séparer en 8% de produits liquides et 10% de produits solides desquels nous avons extrait la cyclodécane-dione-1,2, ou sébacile II.



C'est cette substance qui donne au produit de réaction brut son odeur et sa couleur. Sa constitution a été déterminée par oxydation en acide sébacique et par réduction en dihydroxy-cyclodécane-1,2 suivi de déshydratation en cyclodécanone.

L'application du principe de dilution à la condensation interne des diesters aliphatiques selon la méthode améliorée de Hansley s'est donc révélée insuffisante pour atteindre le but que nous nous proposions.

En cherchant à approfondir nos connaissances du mécanisme de la réaction, nous avons été amenés à exclure l'idée de *Hansley* que les produits secondaires sont dûs à un effet de condensation de l'alcoolate selon *Claisen*. De plus, nous avons trouvé que les α -dicétones n'étaient pas des produits de réaction normaux, mais provenaient d'une oxydation secondaire. Au premier abord, cette constatation nous a semblé difficile à expliquer vu que la condensation avait toujours lieu dans une atmosphère d'azote commercial, donc à l'abri de l'air. Mais les acyloïnes se sont révélées tellement sensibles à l'oxygène *lorsqu'elles se trouvent en présence d'alcoolate de sodium*, que le peu d'oxygène contenu dans l'azote commercial suffit pour transformer une bonne partie du produit de réaction normal¹⁾ dans les différents produits de réaction secondaires mentionnés plus haut (IV, V, VI).



¹⁾ Et év. du produit de départ I.

En évitant soigneusement tout contact avec l'oxygène, c'est-à-dire en n'utilisant que des gaz absolument exempts d'air et en maintenant cette précaution aussi longtemps que les produits de réaction étaient en contact avec l'alcali, nous sommes parvenus à préparer les acyloïnes monocycliques avec d'excellents rendements. Même si les autres conditions, telles que la dilution, le temps d'introduction ou la quantité de sodium, sont moins favorables, les rendements en acyloïnes cycliques atteignent un multiple de ceux qu'on peut obtenir en présence de l'azote non purifié. C'est ainsi que l'acyloïne cyclique pure de l'ester sébacique (tableau I) a pu être préparée avec un rendement de 32 % du rendement théorique.

Cet exemple montre donc clairement que *la présence ou l'absence de traces d'oxygène est de beaucoup la plus importante de toutes les conditions expérimentales.*

Ceci est très remarquable, car dans toutes les cyclisations étudiées jusqu'à ce jour, c'étaient toujours les facteurs réglant la dilution qui étaient essentiels.

Tableau I.

Température de 140° dans les deux essais	Azote contenant 4% O ²	Azote purifié sur Cu réduit
Mol. ester. méth. sébac. introd. . .	0,058	0,078
At. Na dans 1,5 lit. xylène . . .	0,87	0,78
Introduction: gr. par heure . . .	3,0	7,2
Durée totale en heures	4½	2½
Produit volatil %	18	52
Produit acyloïne %	<5	32
Produit dicétone %	10	trace
Produit acide %	52—62	<8
Résidus %	17	35

D'autre part, l'essai à l'ester thapsique met en évidence l'influence néfaste de l'oxygène sur les produits de réaction **après** la condensation proprement dite. Si, **après la réaction**, on laisse *refroidir* le mélange réactionnel à l'air et non dans de l'azote absolu, on n'obtient que 64 % de produits distillables au lieu de 82 %, et 31 % de thapsoïne pure au lieu de 73 %, les autres conditions restant inchangées.

Le brevet américain de *Hansley* ne mentionne même pas l'influence néfaste de l'oxygène pendant et après la réaction. Aussi ne faut-il pas s'étonner des mauvais rendements ni, surtout, de *l'impureté des produits de réaction monomères*. Ainsi l'acyloïne cyclique de l'ester sébacique, la sébaçoïne, y est décrite comme étant une huile jaune sentant fortement le camphre, alors qu'elle est en réalité une

substance bien cristallisée, incolore et presque inodore, fondant net de 38 à 39°. De même, la thapsoïne n'est nullement une cire jaune à odeur camphrée, mais une substance bien cristallisée, incolore et inodore, fondant à 58—59°.

L'augmentation considérable des rendements primitifs que nous avons obtenue grâce à cette méthode de cyclisation améliorée, nous a incités à l'étendre à d'autres diesters. Ces recherches feront l'objet d'une prochaine communication.

Partie expérimentale.

Les micro-analyses ont été effectuées par MM. Hs. Gubser et W. Manser du laboratoire micro-analytique du Prof. Ruzicka.

Condensation du sébaçate de méthyle en présence d'azote commercial.

L'appareillage consistait en un ballon de 2 litres, muni d'un agitateur à chaîne, d'un réfrigérant et d'un introducteur¹⁾.

Après avoir introduit 1,5 litre de xylène absolu, l'appareillage fut débarrassé des dernières traces d'humidité par chauffage à reflux dans un courant d'azote et d'hydrogène secs. On introduisit ensuite 20 gr. de sodium purifié par fusion. Dans l'introducteur, on plaça une solution de 15 gr. de sébaçate de méthyle contenant 0,5% de monoester dans 160 cm³ de xylène absolu, dont 144 furent introduits. Pour éliminer tout l'air contenu dans l'appareillage, on a arrêté le chauffage, sans interrompre le courant de gaz, pendant toute une nuit. Le lendemain, on a remis le chauffage en marche, supprimé le courant d'hydrogène, mais maintenu le courant d'azote. Une légère surpression de 3 à 4 mm. de xylène a été maintenue dans l'appareillage, ce qui nécessita l'introduction de 1,2 litre d'azote — contenant 48 cm³ d'oxygène — par heure. L'introducteur fut alors mis en marche. Dans l'espace de 4 1/2 heures, on introduisit 13,5 gr. de produit d'une façon très régulière. Après avoir laissé refroidir une heure et demie, on remplaça le courant d'azote par un courant d'hydrogène ne contenant que 0,4% d'oxygène. Quand le produit eut atteint la température de 30°, on introduisit par le réfrigérant, et en agitant continuellement, 150 cm³ de méthanol distillé.

Le produit se colora passagèrement en rouge foncé et s'échauffa à 50°, puis on enleva le réfrigérant et on rinça les rodages avec 50 cm³ de méthanol. Les quelques morceaux que formait le produit de réaction furent prudemment dissous dans de l'eau et le tout transvasé dans un entonnoir à séparation.

Après la séparation habituelle, on concentra les solutions alcalines à 1 litre et, par acidulation à l'acide chlorhydrique et filtration, on obtint, après le séchage, 5,1 gr. d'acide. Le filtrat contenait, évidemment, encore de l'acide sébacique.

La solution neutre fut fractionnée plusieurs fois et on obtint finalement 2,4 gr. de produit distillant sous 0,1 mm. entre 35 et 85° et 1,7 gr. de résidus.

Par cristallisation dans 20 cm³ d'éther de pétrole à -80°, on réussit à séparer 1 gr., soit 10% du rendement théorique, d'un produit solide jaune, ayant une odeur camphrée intense et qui fondait à 33—36°. Par plusieurs cristallisations, on arriva à faire monter le p. de f. à 39—43°, mais le produit restait fortement jaune et camphré et correspondait donc au sébacile II.

(II) C₁₀H₁₆O₂ Calculé C 71,39 H 9,59%
Trouvé „ 71,16 „ 9,48%

Les eaux-mères furent refractionnées et donnèrent 0,8 gr. soit 8%, d'une huile jaune, distillant au-dessus de 130°/12 mm.

C₁₀H₁₈O₂ Calculé C 70,54 H 10,66%
Trouvé „ 75,88 „ 10,31%

¹⁾ C'est le dispositif déjà décrit dans le pli cacheté du 12 mai 1943 (Date du dépôt). Helv. **30**, 1393 (1947).

L'acyloïne se trouvait probablement dans cette huile, en si petite quantité qu'elle n'a pu être isolée.

Les parties acides furent séparées par cristallisation dans l'eau en 3,1 gr. d'acide sébacique, fondant brut à 120—128° (26%) et 2,8 gr. d'acides condensés d'un poids moléculaire d'environ 500. On a trouvé 9% d'acide sébacique dans les eaux.

Oxydation du sébacile cyclique en acide sébacique.

On a dissous 145 mgr. de sébacile, isolé des eaux-mères de cristallisation par précipitation à l'éther de pétrole à — 80° et fondant à 39°, dans du méthanol. Après avoir ajouté 2,5 cm³ de peroxyde d'hydrogène, on titra l'acide formé avec 15,6 cm³ 0,1 n NaOH. Calculé: 16,8 cm³. La différence doit provenir d'une teneur en sébaçoiné qui s'oxyde beaucoup plus lentement en solution de méthanol aqueux. Dès que la moitié de la soude eut été introduite, la solution devint incolore.

Après acidulation, on obtint 140 mgr. d'acide sébacique fondant à 133°.

Réduction du sébacile cyclique en 1,2-hydroxy-cyclo-décane.

On a dissous 120 mgr. de sébacile dans 2 cm³ d'un mélange éther-alcool et on les a réduits catalytiquement en présence de 20 mgr. d'oxyde de platine. Après une séparation par chromatographie sur 4 gr. d'oxyde d'aluminium, on a recristallisé les fractions solides dans un mélange éther-acétone. Après sublimation, le p. de f. était de 139—141°. Le p. de f. ne subissait pas d'abaissement lorsqu'on mélangeait le produit au produit identique obtenu à partir de la sébaçoiné (voir plus loin).

Vitesse d'oxydation par l'air de la pélargoïne dans le xylène, en présence de butylate de sodium à température ordinaire.

On a ajouté 1,05 gr. de pélargoïne de p. de f. 42—43° à une suspension de butylate de sodium préparé à partir de 1,8 gr. de sodium et 10 cm³ de butanol absolu, dans 500 cm³ de xylène absolu.

L'absorption était au début, à 18°, d'1 cm³ d'air à la minute. Au bout de 3 heures, elle était tombée à 0,3 cm³ à la minute. Après ce laps de temps, 28% de la pélargoïne avaient été oxydés en acide pélargonique. Le reste du produit fut distillé et recristallisé dans l'éther de pétrole à — 80°. 0,6 gr. restèrent insolubles; ils avaient un p. de f. de 45°, soit plus élevé que celui du produit de départ, ce qui indique qu'une partie a été oxydée en pélargile du p. de f. 57°.

Condensation du sébaçate de méthyle en l'absence de traces d'air ou d'oxygène.

L'appareillage était le même que pour l'essai avec l'azote commercial.

On utilisa 18 gr. de sodium, 1,6 litre de xylène absolu et 18 gr. d'ester sébacique dissous dans 180 cm³ de xylène et introduits régulièrement dans l'espace de 2½ heures. Pour débarrasser l'azote de son oxygène, on l'a mélangé avec de l'hydrogène et conduit sur du cuivre chauffé au rouge. Cette opération a nécessité un séchage supplémentaire du gaz à la sortie du four de combustion.

A la fin de l'introduction du diester, on laissa refroidir le mélange réactionnel jusqu'à 40°, puis on introduisit 200 cm³ de méthanol distillé, *sans interrompre* le courant gazeux. Pour finir, on ajouta de l'eau chaude, également à travers le réfrigérant.

Après avoir séparé les eaux alcalines du xylène et lavé ce dernier à l'eau jusqu'à neutralité, on arrêta le courant gazeux. Les eaux alcalines contenaient des résines collantes qui furent séparées par filtration. Par une extraction à l'éther, on parvint à isoler encore 0,1 gr. de produit jaune à l'odeur camphrée. Après évaporation des eaux alcalines, on obtint à peine, après l'acidulation, 0,5 gr. d'acides.

La solution de xylène a été fractionnée à l'aide d'une colonne *Vigreux*. Sous 25 mm. de pression, on a recueilli 7 gr. d'une fraction distillant entre 100—170°. Les 3,5 gr. de résidus contenaient des cristaux fondant, après recristallisation dans l'acétone, entre 118 et 120° (cl. 126°). Le distillat cristallisait à — 20° et restait alors cristallisé à température ordinaire. Après plusieurs cristallisations dans un mélange éther sulfurique-éther de

pétrole à -80° , on a pu isoler 4,6 gr. d'un produit incolore, sentant très faiblement le camphre, ayant un p. de f. de $38-39^{\circ}$ ($= 32\%$ du rendement théorique).

$C_{10}H_{18}O_2$ Calculé C 70,54 H 10,66%
Trouvé „ 70,48 „ 10,68%

Réduction catalytique de la sébaçoïne en 1,2-dihydroxy-cyclodécane.

On a réduit catalytiquement 3,4 gr. de cyclo-sébaçoïne dans un mélange éther-alcool, en présence de 0,17 gr. de PtO_2 . La réduction a été très lente et difficile. Nous avons été obligés de rajouter encore 0,17 gr. de catalyseur et, malgré cela, l'absorption d'hydrogène ne fut que de 50% de la quantité théoriquement nécessaire à la saturation complète. Après cristallisation dans un mélange alcool-acétone, on a obtenu 1,2 gr. de cristaux, fondant à $138-141^{\circ}$.

$C_{10}H_{20}O_2$ Calculé C 69,72 H 11,70%
Trouvé „ 69,10 „ 11,92%

Après sublimation dans le vide absolu, l'analyse correspondait aux valeurs théoriques:

Trouvé C 69,75 H 11,86%

Transformation du 1,2-dihydroxy-cyclodécane en cyclodécanone.

On a chauffé 1 gr. de 1,2-dihydroxy-cyclodécane pendant 2 heures sur le bain-marie, avec 3 gr. de chlorure de tosyle et 5 cm^3 de pyridine. Après le traitement habituel, on a obtenu 0,1 gr. d'un produit cristallisé, fondant à $95-105^{\circ}$ et 0,9 gr. d'une huile composée par moitié de mono-toluène-sulfonate du 1,2-dihydroxy-décane et de cyclodécanone. Cette dernière, séparée par chromatographie sur 25 gr. de Al_2O_3 , dans de l'éther de pétrole, a été transformée en sa semicarbazone qui fondait à $198-199^{\circ}$. Le p. de f. ne subissait pas d'abaissement lorsqu'on mélangeait cette semicarbazone à celle de la cyclodécanone d'une autre provenance.

Condensation du thapsiate de méthyle.

a) En limitant l'emploi de gaz exempt de toute trace d'oxygène à la durée de la condensation.

On a dissous 40 gr. de thapsiate de méthyle (p. de f. $52-53^{\circ}$, IA. 1,4, IE. 356) dans 200 cm^3 de xylène absolu et on les a introduits dans l'espace de 4 heures dans une suspension de 18 gr. de sodium, purifié par fusion et décantation, dans 1,5 litre de xylène en ébullition et agité par un agitateur à chaîne tournant à une vitesse de 400 tours à la minute. Avant et pendant la réaction, l'appareillage a été soigneusement purgé avec un courant de gaz sec d'azote et d'hydrogène réduit sur du cuivre chauffé au rouge.

Une fois l'introduction terminée, on a laissé refroidir le produit à l'air, sans l'agiter, pendant une nuit. Puis on décomposa les combinaisons sodiques au moyen de 200 cm^3 de méthanol, dont 100 cm^3 ont été utilisés pour rincer l'appareillage après le transvasage du produit dans un entonnoir à séparation. Après 3 extractions successives avec chacune 400 cm^3 d'eau, on chauffa les extraits réunis à $40-50^{\circ}$ pour détruire les émulsions. La solution xylénique fut lavée à neutralité, puis le xylène distillé et les résidus fractionnés dans un vide de 0,1 mm.

1^o 150—180° 20,5 gr. (64%)
2^o Résidu 2,8 gr. (9%)

Des eaux, on a récupéré 9,3 gr. (27%) d'acides. IA. 243.

Le distillat fut cristallisé dans 5 fois son poids d'éther de pétrole léger à -80° . On obtint 13 gr. de produit encore passablement collant, qui nécessitèrent une seconde cristallisation dans l'éther également à -80° . On obtint finalement 10 gr. (31%) de thapsoine en fines aiguilles, incolores et inodores, fondant à $58-59^{\circ}$.

$C_{16}H_{30}O_2$ Calculé C 75,53 H 11,86%
Trouvé „ 75,47 „ 11,78%

b) En évitant les traces d'oxygène pendant toute la durée de l'opération et jusqu'après la séparation des parties alcalines.

On a traité 40 gr. de thapsiate de méthyle exactement de la même façon que sous a), sauf en ce qui concerne le courant d'azote purifié qui a été maintenu jusqu'au moment où le produit a été complètement débarrassé de toute alcalinité.

L'essai donna 26,4 gr. d'une fraction neutre distillant sous un vide de 0,1 mm. à 160—180° (82%), 2,4 gr. de résidus (8%) et 3,5 gr. d'acides (10%). IA = 240. Par cristallisation dans un mélange éther sulfurique-éther de pétrole à —80°, on sépara 23,3 gr. de thapsoine incolore et inodore et fondant à 58—59°.

Le rendement en produit pur avait donc atteint ici 73% du rendement théorique.

Réduction de la thapsoine en 1,2-dihydroxy-hexadécane.

On a dissous 850 mgr. de thapsoine dans 20 cm³ d'éthanol et on les a réduits en présence de 50 mgr. de PtO₂. Filtrée et diluée avec un peu d'eau, la solution cristallisa à —10° et abandonna 750 mgr. de glycol (88%) fondant à 115—116°.

$C_{16}H_{32}O_2$	Calculé C 74,94	H 12,58%
	Trouvé „	12,70%

Préparation de l'acycloïne cyclique de l'octadécane-1,18-dioate de méthyle.

Pour permettre une comparaison directe avec l'exemple contenu dans le brevet américain de *Hansley* (l. c.), nous avons encore fait la condensation avec l'octadécane-1,18-dioate de méthyle, en présence d'azote commercial et d'azote purifié. L'appareillage était toujours le même.

Pour les deux essais, nous avons utilisé 13 gr. de sodium dans 1,5 litre de xylène absolu. Le temps d'introduction des 15,5 gr. de diester dans 160 cm³ de xylène a été dans les deux essais de 2½ heures et la température de 140°.

Tableau II.

	Azote commercial avec 4% O ₂ 4,2 lit. p. heure	Azote purifié 4,2 lit. p. heure
1 ^o Acyloïne cyclique monomère 2 fois cristallisée p. de f. 59—60°	32%	64%
2 ^o Produits neutres liquides p. d'eb. 0,1 mm. 150-180°	15% .	11%
3 ^o Résidus de distillation	8%	13%
4 ^o Acides (I. A.)	43% (245)	11% (190)

Hansley indique un rendement de 44% en produit distillable 1 et 2, pour un temps d'introduction de 2 heures¹), et une durée de réaction de 6 heures. Nous étions donc bien dans ses conditions d'expérience, puisque nous avons obtenu 47% du même produit et que la réaction est exceptionnellement peu sensible à la dilution (Tableau I). Il est donc certain que *Hansley* avait également travaillé soit en présence d'azote commercial, soit avec un appareillage non étanche à l'air²).

Genève, le 10 février 1944.

Laboratoires de chimie générale et analytique de l'E. P. F. à Zurich et Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*, succurs de *Chuit, Naef & Cie*.

¹⁾ Brevet U. S. A. n° 2228268, page 1, ligne 8 à droite.

²⁾ Comme il a travaillé à 110° C, les vapeurs de xylène n'ont pas pu déployer leur effet protecteur.