

RÉSUMÉ.

1^o Application de la réaction d'*Esterfield* et *Taylor* au monoester azélaïque.

2^o La réaction est une condensation qui a également lieu avec les esters neutres et donne le céto-9-carboxylate-8-heptadécane-dioate d'éthyle.

3^o En présence d'azélaate d'éthyle acide, le β -céto-ester est continuellement éliminé du mélange réactionnel par une transposition en β -céto-acide, lequel se transforme à son tour en cétone.

4^o En l'absence d'acide, c'est le β -céto-ester lui-même qui opère cette transposition en formant des produits à point d'ébullition très élevé. Il est probable que le β -céto-ester se substitue également au monoester azélaïque dans le sel qui catalyse la réaction, d'où une forte augmentation de la vitesse de réaction.

5^o Etude de l'influence de la durée de la réaction sur le rendement en cétone.

6^o D'autres substances que le fer sont capables de favoriser la condensation.

Genève, Laboratoire de la Maison *Firmenich & Cie*
(Succ. de *Chuit, Naef & Cie*).

31. Etudes sur les matières végétales volatiles LVIII¹⁾.

Synthèse de l'acide α, α, β -triméthylsubérique

par Yves-René Naves.

(7 VI 46)²⁾

Suivant l'hypothèse la plus récemment explicitée par *Ruzicka* et ses collaborateurs³⁾, l'irone répondrait à la formule plane I d'une triméthyl-cycloheptényl-buténone et la synthèse de dihydro- et de tétrahydro-irones semble devoir être poursuivie en partant de la triméthyl-1,1,2-cycloheptanone-7⁴⁾ (II).

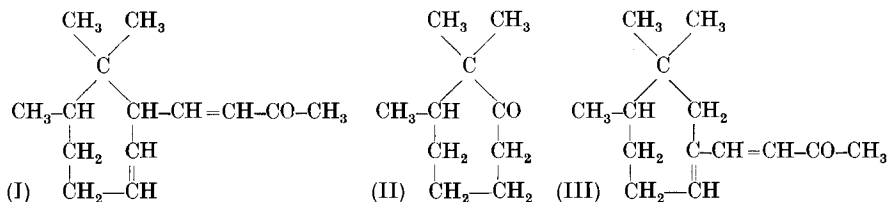
¹⁾ LVII^{me} communication, Helv. **31**, 44 (1948).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, la Maison *L. Givaudan & Cie, S.A.*, le 18 décembre 1947.

³⁾ *Ruzicka, Schinz, Seidel*, Helv. **23**, 935 (1940); *R., Brügger*, J. pr. [2] **158**, 127 (1941); *R., Seidel, Firmenich*, Helv. **24**, 1434 (1941); *R., Seidel, Schinz, Pfeiffer*, Helv. **25**, 188 (1942).

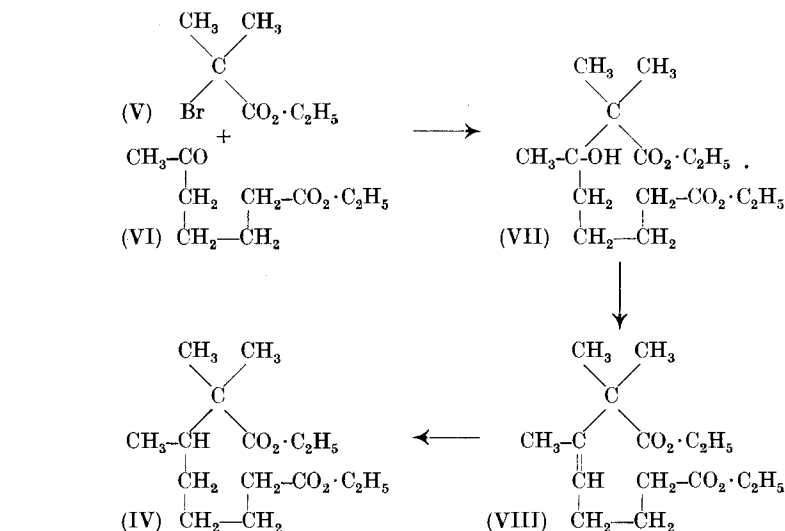
⁴⁾ *Firmenich*, Diss. Zurich, 1940.

Déjà l'emploi de cette cycloheptanone avait été revendiqué pour la synthèse de l'irone et de produits apparentés¹⁾, d'après une formule (III) qui fut un temps admise par les mêmes savants²⁾, et la préparation de la triméthyl-1,1,2-cycloheptanone-7 elle-même a fait l'objet de brevets de la *S.A. Naef & Cie*³⁾.



J'ai, à mon tour, abordé le problème de la synthèse des cétones formulées (I) par *Ruzicka* et de leurs dérivés, en partant de cette cycloheptanone. Un de mes premiers objectifs a été la préparation du diester de l'acide α,α,β -triméthylsubérique (IV) et de l'acide lui-même.

Dans ce but, l'ester α -bromo-isobutyrique (V) a été condensé par la réaction de *Reformatsky* avec l' ε -céto-oenanthate d'éthyle (VI), l'hydroxyester obtenu (VII) a été deshydraté (donnant vraisemblablement surtout VIII), et l'ester éthylénique a été hydrogéné en ester triméthylsubérique.



¹⁾ *S.A. Naef & Cie*; B. Suisse 162.996 (1931); add. 169.235—40 (1932); E.P. 394.197 (1932); B.F. 744.345 (1932); D.R.P. 588.647 (1932); Frdl. 20, 542 (1935); Voy. ég. des mêmes B.F. 744.344 (1932) et E.P. 392.062 (1932).

²⁾ Citée par *Karrer*, Lehrbuch der org. Chem. 3e éd., 684, 1933, Leipzig. Voy. *Ruzicka, Seidel, Schinz*, Helv. 16, 1143 (1933); 23, 935 (1940).

³⁾ B. Suisse 163.533 (1931); E.P. 396.576 (1932); B.F. 744.343 (1932); D.R.P. 580.713 (1932); Frdl. 20, 541 (1935).

L'acide ε -céto-oenanthique (δ -acétyl-n-valérianique) a été préparé soit par l'oxydation permanganique¹⁾, soit par l'ozonolyse du méthyl-1-cyclohexène-1²⁾. Son ester éthylique a été traité selon *Reformatsky* par divers auteurs³⁾; *Gaubert*, *Linstead*, *Rydon* ont obtenu par l'action du bromacétate d'éthyle l' ε -lactone du monoester β -méthyl- β -hydroxy-subérique. Au contraire, par l'action de l' α -bromo-isobutyrate d'éthyle nous avons atteint dans une proportion prépondérante le diester.

Partie expérimentale

(avec la collaboration de A. V. Grampoloff).

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle D. Hohl. Les F. sont corrigés.

Méthyl-1-cyclohexène-1.

Il a été obtenu par distillation en chauffant le méthyl-1-cyclohexanol-2 avec 5% de son poids d'acide sulfurique.

Eb. = 109—110°/732 mm.; d_4^{20} = 0,8090; n_D^{20} = 1,44555;

n_D^{20} = 1,44834; n_F^{20} = 1,45519; $(n_F - n_C) \times 10^4$ = 96,4;

δ = 119,2; RM_D = 31,82 (calculée = 31,86).

Acide ε -céto-oenanthique.

100 gr. d'hydrocarbure traités selon *Wallach* et *Price* (loc. cit.) à 0—5° ont donné 104,2 gr. d'acides bruts dont l'estérification a conduit à 72 gr. d'ester ε -céto-oenanthique. L'acide fond à 34—35° après recristallisations dans l'alcool 20%. Il est très hygroscopique.

L'ozonisation de l'hydrocarbure en présence de 5 fois son poids d'acide acétique à 95% a été effectuée entre 0 et 5° au moyen d'oxygène ozoné à 7%. L'ozonide a été dégradé par ébullition avec une solution de perhydrol. L'acide brut distille sous 3 mm. entre 142 et 150°. Le rendement est de 44% de la théorie.

ε -Céto-oenanthate d'éthyle.

L'acide a été estérifié par reflux avec une solution à 2% de gaz chlorhydrique dans l'alcool absolu. L'ester a pour caractères:

Eb. = 97—98°/3,3 mm.; d_4^{20} = 0,9818; n_D^{20} = 1,42916;

n_D^{20} = 1,43132; n_F^{20} = 1,43656; $(n_F - n_C) \times 10^4$ = 74,0;

δ = 75,4; RM_D = 45,4 (calculée = 45,425).

La semicarbazone, recristallisée dans l'alcool 20% a p. de f. = 111,5—112° et non 108°⁴⁾.

$C_{10}H_{19}O_3N_3$	Calculé C 52,36	H 8,36	N 18,34%
(229,176)	Trouvé „ 52,39	„ 8,21	„ 18,45%

¹⁾ *Wallach*, A. **329**, 371 (1903); **359**, 300 (1908); *Price*, Am. Soc. **61**, 1847 (1939).

²⁾ L'acide a encore été obtenu par *Derick*, *Hess* (Am. Soc. **40**, 551 (1918); cf. *D'Ianni*, *Adkins*, ibid. **61**, 1680 (1939)) par l'hydrolyse de l'ester δ -cyano- α -acétyl-n-valérianique fabriqué à partir de bromure de triméthylène; par *Muller*, *Krauss* (M. **61**, 206 (1932)) par l'action du chlorure du monoester adipique sur le malonate d'éthyle sodé et saponification; par *Gaubert*, *Linstead*, *Rydon* (Soc. **1937**, 1974) par l'hydrolyse du produit de la condensation du γ -bromobutyrate d'éthyle et de l'acétylacétate d'éthyle.

L'ester éthylique a été préparé par *Blaise*, *Köhler* (C. r. **148**, 490 (1909); Bl. [4] **221** (1910)) par l'action de l'iode de zinc méthyle sur le chlorure du monoester adipique.

³⁾ *Kuhn*, *F. Kohler*, *L. Kohler*, Z. physiol. Chem. **242**, 171 (1936); *Gaubert*, *Linstead*, *Rydon*, Soc. **1937**, 1974.

⁴⁾ *Blaise*, *Köhler*, Bl. [4] **7**, 222 (1910); *Muller*, *Krauss*, M. **61**, 206 (1932).

α -Bromo-isobutyrate d'éthyle.

Le chlorure d'isobutyryle (acide + SOCl_2) a été traité par Br_2 et le chlorure du bromo-acide, additionné d'alcool absolu a été porté au reflux:

$$\begin{aligned}\text{Eb.} &= 65^\circ/25 \text{ mm.}; d_4^{20} = 1,3182; n_D^{20} = 1,44223; \\ n_D^{20} &= 1,44484; n_F^{20} = 1,45115; (n_F - n_C) \times 10^4 = 89,2; \\ \delta &= 67,7; \text{RM}_D = 39,36 \quad (\text{calculée} = 39,33). \\ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br} & \quad \text{Calculé Br } 40,98\% \\ (195,004) & \quad \text{Trouvé } ,, \quad 41,05\%\end{aligned}$$

 α, α, β -Triméthyl- β -hydroxy-subérate d'éthyle.

On a porté au reflux 1950 gr. de benzène sec surmontant le mélange de 127 gr. de grenaille de zinc bien décapée et de 12 gr. de cuivre porphyrisé. On a introduit en l'espace de 20 minutes un mélange de 335 gr. d'*ε*-céto-oenanthate d'éthyle et de 545 gr. d'ester bromé et maintenu le reflux durant 8 heures. Après refroidissement on a décomposé le complexe par un excès de solution d'acide sulfurique à 20%. Le produit lavé à neutralité a été distillé.

$$\begin{aligned}\text{Eb.} &= 144\text{--}146^\circ/1,8 \text{ mm.}; d_4^{20} = 1,0260; n_C^{20} = 1,44985; \\ n_D^{20} &= 1,45208; n_F^{20} = 1,45749; (n_F - n_C) \times 10^4 = 76,4; \\ \delta &= 74,5; \text{RM}_D = 75,80 \quad (\text{calculée} = 76,30). \\ \text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_5 & \quad \text{Calculé C } 62,45 \quad \text{H } 9,79\% \\ (288,224) & \quad \text{Trouvé } ,, \quad 62,63 \quad ,, \quad 10,03\%\end{aligned}$$

Le rendement, compte tenu du céto-ester récupéré, s'établit à 52% de la théorie.

 α, α, β -Triméthylsubérate d'éthyle.

L'hydroxyester a été déshydraté par agitation de 4 heures au bain-marie, en présence de 1,75 parties en poids d'acide formique à 98%. On a obtenu 76% de la théorie d'ester éthylénique:

$$\begin{aligned}\text{Eb.} &= 137\text{--}138^\circ/2,7 \text{ mm.}; d_4^{20} = 0,9929; n_C^{20} = 1,45113; \\ n_D^{20} &= 1,45360; n_F^{20} = 1,45959; (n_F - n_C) \times 10^4 = 84,6; \\ \delta &= 85,2; \text{RM}_D = 73,64 \quad (\text{calculée} = 74,307). \\ \text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4 & \quad \text{Calculé C } 66,62 \quad \text{H } 9,70\% \\ (270,208) & \quad \text{Trouvé } ,, \quad 66,46 \quad ,, \quad 9,95\%\end{aligned}$$

Les eaux-mères formiques neutralisées par l'addition de carbonate de sodium ont été extraites à l'éther par percolation. Le produit brut récupéré, estérifié par reflux avec une solution alcoolique à 2% de gaz chlorhydrique a donné de l'hydroxy-ester. Compte tenu de la fraction ainsi récupérée, le rendement en ester éthylénique s'établit à 93,5% de la théorie.

 α, α, β -Triméthylsubérate d'éthyle.

70 gr. d'ester éthylénique, 100 cm^3 d'acide acétique à 90% et 10 gr. de $\text{Pt}(\text{O}_2)$ Adams agités à 60° dans l'hydrogène ont absorbé en 100 min. 6500 cm^3 H_2 (18° ; 734 mm.) dont 50% en 20 min.; 75% en 37 min.; et 90% en 52 min.

$$\begin{aligned}\text{Eb.} &= 128\text{--}129^\circ/1,8 \text{ mm.}; d_4^{20} = 0,9753; n_C^{20} = 1,43969; \\ n_D^{20} &= 1,44190; n_F^{20} = 1,44726; (n_F - n_C) \times 10^4 = 75,7; \\ \text{RM}_D &= 73,84 \quad (\text{calculée} = 74,77). \\ \text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4 & \quad \text{Calculé C } 66,12 \quad \text{H } 10,37\% \\ (272,224) & \quad \text{Trouvé } ,, \quad 66,16 \quad ,, \quad 10,34\%\end{aligned}$$

Acide α,α,β -triméthylsubérique.

L'ester a été saponifié par ébullition de 3 heures avec 4 fois la quantité théorique de solution 2 n de potasse caustique dans l'alcool butylique. Après recristallisations dans l'acétate d'éthyle, l'acide fond à 69,5—70°.

$C_{11}H_{20}O_4$	Calculé	C 61,07	H 9,33%
(216,160)	Trouvé	„ 61,08	„ 9,31%

RÉSUMÉ.

Les synthèses de l'ester et de l'acide α,α,β -triméthylsubériques ont été effectuées en vue de celle de la triméthyl-1,1,2-cycloheptanone-7 et, au delà, de l'irone telle qu'elle a été formulée par *Ruzicka*, et de produits apparentés.

Note additionnelle du 3 décembre 1947.

Malgré que j'eusse reconnu dès 1943 que mes échantillons d'irone provenant du traitement de l'iris sont presque entièrement constitués par des méthyl-6, α -ionones¹⁾, je n'avais pas exclu qu'il pût exister dans d'autres échantillons, accessibles à d'autres chimistes, des irones isomériques, telles par exemple que celles qui furent formulées (I) par *Ruzicka* et ses collaborateurs. Or, ces auteurs viennent d'abandonner leurs hypothèses²⁾ et il s'ensuit que j'y renonce moi-même.

G. Schäppi et *C. F. Seidel* viennent d'annoncer³⁾ leur intention de décrire prochainement la synthèse de la triméthyl-1,1,2-cycloheptanone-7. C'est pourquoi je ne diffère plus la publication de mes travaux relatifs au même objet.

J'ajoute à la description de ceux-ci celle d'un produit secondaire dont la formation accompagne celle de l'ester α,α,β -triméthyl- β -hydroxysubérique. Il s'agit du produit de la déshydratation du céto du céto-oenanthate d'éthyle, $C_{18}H_{30}O_5$, engendré par l'action du complexe zincique sur cet ester. J'ai hydrogéné ce produit en ester saturé $C_{18}H_{32}O_5$. L'oxydation de l'acide saturé correspondant à celui-ci, au moyen de la lessive d'hypobromite de sodium, ne m'ayant donné que 0,11 mol. de bromoforme pour 1 mol. d'acide, je considère l'ester cétonique éthénique comme méthyl-6-tridécène-6-one-8-dioate d'éthyle.

Méthyl-6-tridécène-6-one-8-dioate d'éthyle. Le produit isolé des fractions lourdes issues de la réaction de *Reformatsky* a pour caractères:

Eb. 194—195°/2,4 mm.; $d_4^{20} = 1,0366$; $n_D^{20} = 1,47230$; $n_D^{20} = 1,47578$;
 $n_F^{20} = 1,48421$; $(n_F - n_D) \times 10^4 = 119,1$; $\delta = 115,4$; $RM_D = 88,80$ (calculée = 88,17).

$C_{18}H_{30}O_5$	Calculé	C 66,23	H 9,26%	I.E. 343	I.CO 171,5
(326,42)	Trouvé	„ 66,31	„ 8,92%	„ ⁴⁾ 323,3	„ ⁵⁾ 136

¹⁾ Helv. **30**, 2221 et suiv. (1947). Il s'agit des contenus de plis cachetés enregistrés les 15 juin 1943 et 19 juin 1944.

²⁾ *Ruzicka, Seidel, Schinz, Pfeiffer*, Helv. **30**, 1807 (1947).

³⁾ Helv. **30**, 2199, note 4 et 2202, note 1 (1947).

⁴⁾ Par ébullition de 3 heures avec 150% de la théorie de solution normale de potasse dans l'alcool n-butylique.

⁵⁾ Technique de *Stillmann, Reed*, Perfumery Record **23**, 283 (1932); I.CO après 2 h.: 125, après 3 h.: 136.

Méthyl-6-tridécanone-8-dioate d'éthyle. 50 gr. d'ester cétonique éthénique, 100 cm³ d'acide acétique à 90% et 4 gr. de Pt(O₂) *Adams* usagé ont été agités à 60° dans l'hydrogène. Il a été absorbé en 120 min. 3905 cm³ H₂ (20°; 732 mm.; théorique 3815 cm³), dont 50% en 17 min.; 75% en 35 min. et 90% en 57 min.

Eb. 183—184°/2,2 mm.; $d_4^{20} = 1,0039$; $n_D^{20} = 1,44988$; $n_D^{20} = 1,45224$;
 $n_F^{20} = 1,45796$; $(n_F - n_D) \times 10^4 = 80,8$; $\delta = 80,5$; $RM_D = 88,30$ (calculée = 88,64).

C ₁₈ H ₃₂ O ₅	Calculé C 65,88	H 9,80%	I.CO 165,5
(328,436)	Trouvé „ 65,70	„ 9,68%	„ 158,8

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

32. Etudes sur les matières végétales volatiles LIX.¹⁾

Cyclisation de l'acide α, α, β -triméthylsubérique en triméthyl-1, 1, 2-cycloheptanone-7

par Yves-René Naves.

(8 VIII 46)²⁾

Après avoir effectué la synthèse de l'acide α, α, β -triméthylsubérique par les procédés décrits précédemment¹⁾, j'ai cyclisé cet acide par l'intermédiaire de plusieurs de ses sels en triméthyl-1, 1, 2-cycloheptanone-7. Cette opération a été mentionnée et sommairement décrite dans les brevets de la Maison *Naef & Cie*, datant de 1931 et 1932³⁾. La présente communication précise les rendements atteints et décrit la cétone et plusieurs de ses dérivés immédiats.

Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle *D. Hohl*. Les F. sont corrigés.

Cyclisation de l'acide α, α, β -triméthylsubérique. L'acide, cristallisé dans l'acétate d'éthyle et fondant à 69,5—70°, a été transformé en sel de sodium, puis, par la réaction des nitrates en solution aqueuse, en sels des métaux lourds. Ces sels, lavés par de l'alcool dilué à 50%, ont été séchés à 60—80° sous pression réduite et finement pulvérisés.

La pyrogénéation a été effectuée dans une fiole de silice, sous 35 à 40 mm. de pression. La température la plus favorable a été, dans tous les cas, de 370 à 380°. Les rendements par rapport à l'acide mis en œuvre, ont été les suivants:

sel de thorium	53% théorique
sel de cérium	48%
sel d'yttrium	51%
sel d'uranyle	46%

¹⁾ LVIII^e communication, *Helv.* **31**, 151 (1948).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, la Maison *L. Givaudan & Cie, S. A.*, le 18 décembre 1947.

³⁾ Brevet suisse 163.533 (1931); D.R.P. 580.713 (1932).