

83. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

8e communication¹⁾

Synthèse de la civettone naturelle

par M. Stoll, J. Hulstkamp et A. Rouvé.

(7 II 48)

La civettone est la première substance macrocyclique dont *L. Ruzicka*²⁾ ait réussi à déterminer la constitution. Si la double liaison que contient sa molécule en a facilité la dégradation et, par là, l'identification de la constitution, elle en a rendu la synthèse particulièrement difficile. Près de vingt ans seulement après la découverte de la constitution de ce corps, et à la suite des essais infructueux de bien des chercheurs³⁾, *H. Hunsdiecker*⁴⁾ réussit à synthétiser une civettone qui semble être la civettone trans, l'isomère stérique de la civettone naturelle que nous avons reconnue être la forme cis.

L'élégante synthèse de *Hunsdiecker* utilise comme produit de départ un produit naturel, l'acide aleuritique (trihydroxy-9,10,16-palmitique) de la gomme-laque⁵⁾. La bromuration de cet acide donne l'acide tribromo-9,10,16-palmitique qui fournit, après débromuration partielle, l'acide bromo-16-hexadécène-9-oïque-1 trans, fondant à 42°⁶⁾ et dont le chlorure est condensé avec l'acéto-acétate d'éthyle. Une saponification partielle du produit de condensation mène au bromo-18-octadécène-11-céto-3-oate d'éthyle trans. La cyclisation de ce céto- β -ester selon la méthode spéciale de *Hunsdiecker*⁷⁾ conduit au civettone- α -carboxylate d'éthyle trans, dont la saponification-décarboxylation donne la civettone trans⁸⁾.

Les cyclopolytméthylène-cétols-1,2 nous ont fourni un autre moyen de réaliser la synthèse de la civettone. Le céto-9-heptadécanedioate d'éthyle⁹⁾ (I) cétalisé (II) par du glycol d'éthylène est cyclisé selon nos indications¹⁰⁾ en éthylène-cétal de la cyclocéto-9-heptadécanolone-1,17 (III). Par réduction catalytique, cette dernière

¹⁾ 7e Communication, *Helv.* **31**, 143 (1948).

²⁾ *Helv.* **9**, 230 (1926).

³⁾ Litt. voir *Ruzicka, Plattner et Widmer, Helv.* **25**, 604 (1942).

⁴⁾ *B.* **76**, 142 (1943).

⁵⁾ Qui en contient 10 à 24%, suivant son degré de pureté.

⁶⁾ *H. Hunsdiecker, B.* **77**, 185 (1944).

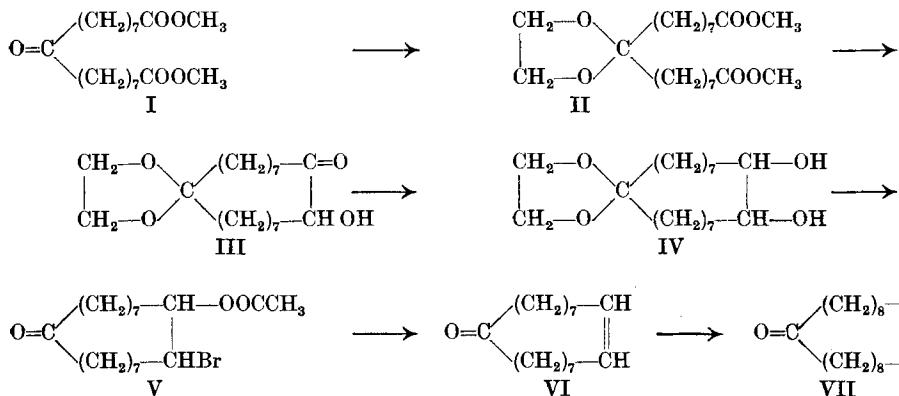
⁷⁾ *B.* **75**, 1190 (1942); *Stoll, Helv.* **30**, 1401 (1947).

⁸⁾ *Hunsdiecker* trouve le F. de cette dernière 6° plus haut et le F. de la semicarbazone 5° plus bas que nous.

⁹⁾ Préparé selon *M. Stoll, Helv.* **31**, 143 (1948).

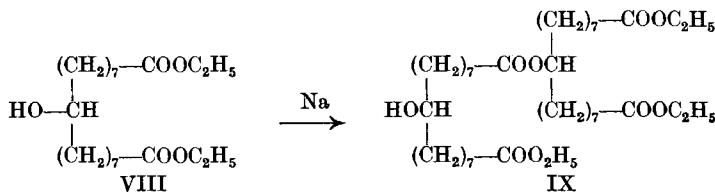
¹⁰⁾ *M. Stoll, J. Hulstkamp, Helv.* **30**, 1816 (1947).

est transformée en éthylène-cétal du cyclo-céto-9-heptadécanediol-1,17 (IV). Un traitement à l'acide bromhydrique dans de l'acide acétique transforme le glycol IV en bromo-acétate cyclique V qui donne par réduction au zinc la civettone (VI).



La cyclisation directe du cétodiester I n'est pas possible. Elle donne environ 40% de produit de départ inchangé et 60% du céto-diacide correspondant, fondant à 115—116⁰¹). De l'acycloïne cyclique non cétalisée III, nous n'avons pas trouvé trace.

Nous avons eu le même insuccès quand nous avons essayé de cycliser le hydroxy-9-heptadécanedioate d'éthyle (VIII). A la place d'une acyloïne cyclique, nous avons simplement obtenu des esters polymères IX.

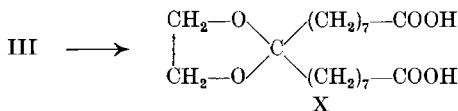


C'est pourquoi nous avons transformé le groupe cétonique du cétodiester I en éthylène-cétal II.

En observant rigoureusement les conditions prescrites pour la préparation des acyloïnes cycliques, nous avons réussi la condensation interne du cétaldiester II en cyclo-céto-9-heptadécanolone-1,17 cétalisée (III). Les rendements en produit cristallisé pur, fondant à 48—49⁰, étaient toutefois moins bons que pour les diesters à chaîne normale et ne dépassaient pas 77% du rendement théorique. A notre avis, la baisse du rendement tient à l'impureté du produit de départ, l'éthylène-cétal II, qui contenait entre 5 et 10% d'un mélange de

¹⁾ Helv. II, 504 (1928).

cétodiesters éthylique I et glycolique¹⁾ et peut-être de glycol. Il se peut aussi que le groupe cétonique cétalisé gêne la réaction.



La constitution de la cyclo-céto-9-heptadécanolone (III) a été vérifiée par oxydation en cétal-diacide X à l'aide de l'oxyde d'argent. La cétal-acyloïne cyclique III se décétalise par des traces d'acide en céto-acyloïne cyclique fondant de 53 à 57° et donne facilement une dioxime (F. 147—150°) et un dinitro-3,5-benzoate cristallisé (F. 106—107°).

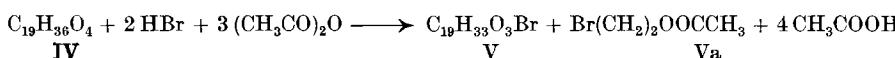
A côté de l'acyloïne cristallisée, il se forme d'autres produits cycliques isomères qui se laissent également oxyder en cétal-diacide X et réduire en un cétal-glycol.

Par réduction catalytique, nous avons réduit la cétal-acyloïne cyclique III en un glycol cyclique cétalisé IV qui se sépare en ses deux isomères α et β , fondant respectivement à 93—94° et 58—59°.

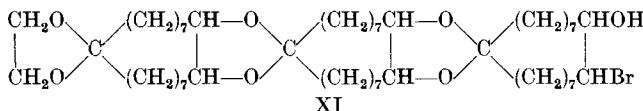
Par décétalisation acide, nous avons facilement préparé les deux dihydroxy-9,10-cycloheptadécanones-1 diastéréomères. L'isomère α était amorphe et fondait à 83—84°²⁾. Il donnait une semicarbazone de F. 177°. L'isomère β était bien cristallisé et fondait à 86°³⁾.

Les deux isomères se forment à peu près en quantité égale si la réduction est faite par le nickel; si elle est faite en présence d'oxyde de platine, on obtient davantage d'isomère α .

La transformation des deux diols α et β en bromo-acétate V a lieu selon l'équation suivante:



Elle se fait de préférence au moyen d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique, à laquelle on ajoute vers la fin de la réaction de l'anhydride acétique ou du bromure d'acétyle pour éliminer l'eau formée par l'estérification. Cette réaction est souvent accompagnée d'une formation plus ou moins abondante de poly-cétals XI, qui s'hydrolysent facilement



¹⁾ Toutefois, il est probable que celui-ci ne gêne pas beaucoup la réaction.

²⁾ D'après *Pl. A. Plattner*, l'isomère α représenterait la forme méso, et l'isomère β la forme racémique. Communication privée.

³⁾ Cette substance est polymorphe. En prenant le F. rapidement, on trouve 78—79°.

par l'adjonction de petites quantités d'eau. C'est le diol IV, β qui semble donner le plus aisément des poly-cétals et ce fait est assez curieux, car il est fort probable que l'isomère β représente la forme trans. Cela semblerait indiquer que les groupes hydroxyles sont plus proches dans la forme trans que dans la forme cis.

Nous avons également essayé de faire le dérivé dibromé XII directement, mais sans y réussir. L'estérification du second groupe hydroxyle par l'acide bromhydrique semble être gênée par la structure cyclique¹⁾ du diol IV.

La débromuration du bromo-acétate V par le zinc, en solution alcoolique, conduit toujours à un mélange d'environ 1/3 de civettone α et 2/3 de civettone β , indépendamment du fait que le bromo-acétate V a été préparé à partir du diol IV, α ou β . Par contre, la débromuration de la dibromo-dihydro-civettone (XII) obtenue par addition de brome à la civettone β , redonne presque intégralement le même isomère β . L'acétylation du diol IV β ne provoque pas non plus de changement dans l'isométrie. L'inversion de *Walden* doit donc avoir lieu lors de la bromuration du diol. Elle est beaucoup plus forte pour l'isomère α que pour l'isomère β , ce qui semble indiquer qu'elle est également influencée par les exigences spatiales du cycle heptadécanique.

La séparation des bromo-acétates V, α et β étant difficile, nous avons préféré séparer leurs produits de réduction, les civettones α et β . Toutefois, la séparation n'a réussi ni par cristallisation directe des cétones, ni par cristallisation de leurs semicarbazones. Seule, la cristallisation des éthylène-cétals nous a conduits au but.

L'éthylène-cétal nous a également permis de purifier la civettone naturelle. Nous avons mis en évidence qu'elle contient, à côté de la cyclo-heptadécène-9-one-1 déterminée par *Ruzicka*, de petites quantités d'autres isomères que la civettone β , dont nous n'avons pas trouvé trace.

La comparaison de l'éthylène-cétal et de la semicarbazone de la civettone naturelle avec les mêmes dérivés des civettones synthétiques α et β , permet d'identifier la civettone naturelle avec la civettone α . (Voir Tableau I.)

Les constantes physiques des cétones sont tellement proches les unes des autres qu'elles ne permettent pas, à elles seules, une identification sûre. Le F. du mélange des deux isomères ou de leurs dérivés ne suffit pas non plus, car il n'est pas plus bas, mais seulement moins net, que celui des produits purs.

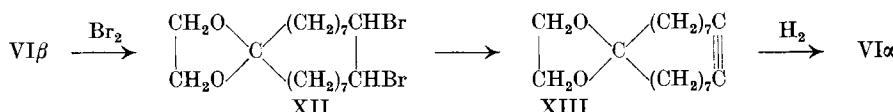
¹⁾ Dans la série aliphatique, on obtient toujours le dérivé dibromé; *Ruzicka, Plattner, Widmer, Helv.* **25**, 604 (1942).

Tableau I.

Civettonne	naturelle (cis)	α (cis)	β (trans)
F.	31—32°	31—32°	29—30°
d_4^{33}	0,917	0,915	0,913
$n_D^{33,4}$	1,4830	1,4827	1,4812
Ethylène-cétal F. . . .	21—22°	19—21°	49—50°
Semicarbazone F. . . .	186—187°	186—187°	195—196°

Pour vérifier la constitution des deux civettones, nous les avons réduites en dihydrocivettonne (VII). En outre, nous avons oxydé l'éthylène-cétal de la civettone β en cétal du céto-9-heptadécane-dioïque.

Pour déterminer la stéréo-isométrie des civettones α et β , nous avons transformé la civettone β en son dibromure XII, puis en déhydrocivettonne (XIII).



Par réduction catalytique de cette dernière, nous avons obtenu le dérivé de la civettone α . Puisque la réduction catalytique d'une triple liaison mène presque toujours à l'isomère cis¹), nous pouvons attribuer à l'isomère α , *identique au produit naturel, la forme cis et à l'isomère β la forme trans.*

*E. Heilbronner et Pl. A. Plattner*²) ont étudié le spectre *Raman* de la civettone naturelle. Ils ont constaté l'existence de 14 fréquences, dont 12 furent aisément mesurables. La fréquence du groupe carbonyle se trouvait normalement à 1697 cm⁻¹, celle de la double liaison à 1650 cm⁻¹. On peut en conclure que la double liaison se trouve effectivement en position cis, à moins que le macrocycle n'exerce une influence spéciale.

Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

Ethylène-cétal de la cyclocéto-9-heptadécanolone-1,17 (III). (Cétal-acyloïne cyclique III.)

On a dissous 0,66 mol., soit 275 gr. d'éthylène-cétal du céto-9-heptadécanolate d'éthyle (II) (cétal-diester, p. mol. 414) dans 700 cm³ de xylène absolu. Cette solution a été introduite d'une façon régulière, dans l'espace de 1 1/2 heure, dans une suspension de 70 gr.

¹⁾ Cf. le travail de *Ruzicka, Schinz et Susz*, Helv. **27**, 1561 (1944), ainsi que *Bourguet, Bl. [4] 45*, 1067 (1929); *ibid. 49*, 897 (1931), *ibid. 51*, 253 (1932), puis *Campbell, O. Connor, Am. Soc. 61*, 2897 (1939), *Am. Soc. 65*, 2020 (1943).

²⁾ Ces auteurs sont en train d'étudier aussi les spectres d'absorption des deux civettones dans l'infra-rouge.

de sodium propre et très finement pulvérisé (106% de la quantité théoriquement requise par la réaction) dans 6500 cm³ de xylène absolu¹⁾ maintenu à une faible ébullition (136°). Dans tout l'appareillage, l'air avait été remplacé par de l'azote rigoureusement exempt d'oxygène. On a laissé refroidir le mélange dans l'atmosphère d'azote avant de le décomposer par 500 cm³ d'alcool. Puis, on a lavé la solution à l'eau jusqu'à neutralité. Les eaux alcalines ont été extraites à l'éther, etc. On a finalement obtenu 16,7 gr. de parties acides et 194 gr. de produit neutre. Celui-ci se transforma peu à peu (en 3 jours) en une masse cristallisée collante. En recristallisant cette dernière dans 250 cm³ d'éther entre -10° et -30°, on a isolé 173,5 gr. d'un produit cristallisé fondant à 46-48°. F. après recristallisation dans l'éther: 48,5-49°. Rendement: 77% du rendement théorique.

$C_{19}H_{34}O_4$ (III) Calculé C 69,9 H 10,4%
(P. mol. 326) Trouvé ,, 69,6 ,, 10,4%

Les liqueurs-mères ont été évaporées et les 20,5 gr. de résidus distillés dans un vide de 0,01 mm. Eb. (135)-180-195°: 14,5 gr. Résidus: 4,65 gr. Par deux distillations sous le même vide, le produit a été séparé en 4 fractions: 1^o 167-169°, 3,93 gr.; 2^o 172-174°, 5,58 gr.; 3^o 169-174°, 3,54 gr.; 4^o 175-190°, 0,69 gr.

La fraction 2^o a été analysée:

$C_{19}H_{34}O_4$ (III) Calculé C 69,9 H 10,4 Glycol²⁾ 19,03%
(Acycloïne liquide³⁾ Trouvé ,, 70,4 ,, 10,42 ,, 19,46%
I. A. = 0,2 I. E. = 26,8⁴⁾

Oxydation de la cétal-acycloïne cyclique cristallisée (III).

13,7 gr. de nitrate d'argent ont été dissous dans 60 cm³ d'eau. On a ajouté à cette solution 0,02 mol., soit 6,52 gr. de cétal-acycloïne dissoute dans 30 cm³ d'alcool fin puis, par portions de 30 cm³, 240 cm³ de KOH alcoolique 0,5-n. Toutes les opérations ont été faites dans une atmosphère d'azote pur. Après avoir agité pendant 20 heures, on a filtré le produit, lavé à l'alcool et évaporé le filtrat sur un bain-marie. On a séparé des traces de parties neutres. Les 7,16 gr. de parties acides ont été traitées à l'éther pour séparer 4,7 gr. d'acide fondant à 92-94° et 2,44 gr. fondant à 89-90°. Le F. n'a pas subi d'abaissement lorsqu'on a mélangé la première fraction à l'acide cétal-heptadécane-dioïque X. Le rendement a été presque quantitatif.

Oxydation de la cétal-acycloïne liquide.

On a traité 3,69 gr. de la fraction 1^o des liqueurs-mères distillées comme indiqué ci-dessus. On a obtenu 3,40 gr. de parties acides et 0,63 gr. de parties neutres, soit un rendement en acide de 83% du rendement théorique. Par cristallisation dans l'éther, on a obtenu 0,87 gr. d'acide F. 91-92°, 0,74 gr. F. 87-88° et 1,71 gr. de résidu F. 76-80°.

L'I. A. de la fraction 1^o était de 312, et celui du résidu de 270. L'I. A. calculé pour le cétaldiacide X était de 313. La fraction 1^o a été saponifiée par de l'alcool contenant un peu d'HCl, ce qui a fourni le cétodiacide correspondant, de F. 115-116⁵⁾.

Cyclocéto-9-heptadécanolone-1,17. (Céto-acycloïne.)

En traitant la cétal-acycloïne (III) dans de l'alcool acidulé à l'HCl, nous l'avons facilement transformée en céto-acycloïne décétalisée. Cette dernière fond à 53-57° et cristallise difficilement. Pour la caractériser, nous l'avons transformée en semicarbazone, en oxime et en dinitro-3,5-benzoate.

¹⁾ Avant d'introduire le sodium, on a distillé comme d'habitude environ 300 cm³ de xylène.

²⁾ Déterminé selon *Malaprade*, Bl. [4] 43, 685 (1928) et Bl. [5] 1, 833 (1934).

³⁾ C'est un mélange de différents produits.

⁴⁾ L'indice d'ester est dû probablement à un effet d'oxydation par l'oxygène de l'air.

⁵⁾ *Helv.* 11, 504 (1928).

La *semicarbazone* est une di-semicarbazone peu soluble dans l'alcool et fondant à 207° avec décomposition. Elle se prête mal à une identification.

L'*oxime*, par contre, cristallise bien dans l'éther acétique. F. 147—150°. Sa purification a cependant été laborieuse et incomplète.

$C_{17}H_{32}O_3N_2$ Calculé C 65,4 H 10,2 N 9,0 %
Trouvé „ 64,77 „ 10,53 „ 8,15%

Le *dinitro-3,5-benzoate* se prépare facilement. On l'obtient d'abord sous forme d'huile, qui ne cristallise qu'après un traitement prolongé à l'acétone et au benzène. F. 106—107° (corr.).

$C_{24}H_{32}O_8N_2$ Calculé C 60,48 H 6,76%
Trouvé „ 60,37 „ 6,96%

Ethylène-cétal du cyclocéto-9-heptadécanediol-1,17 (IV).

Nous avons réduit 8,15 gr. de cétal-acycloïne III cristallisée, mais non distillée, dans 200 cm³ d'éthanol, en présence de 2 gr. de nickel déposé sur 8 gr. de terre d'infusoires. A la température ordinaire, la vitesse de la réduction était faible (7 jours). A 60—70°, le produit subit une isomérisation. On ne peut donc pas augmenter la vitesse de réduction en élevant la température. Par contre, l'augmentation de la pression permet une forte accélération, sans nuire au produit.

Après le traitement habituel, nous avons obtenu 8,4 gr. de produit fondant à 77—80°. Par cristallisation dans l'éther à des températures variant de 0 à —80°, nous avons séparé ce produit en trois fractions: 1^o 4,5 gr., F. 89—91°; 2^o 2,2 gr., F. 50—70°; 3^o 1,4 gr., F. 53—88°.

Par des cristallisations successives dans l'éther et l'éther de pétrole, nous avons finalement séparé tout le produit de réduction en quantités presque égales de deux produits cristallisés en belles aiguilles, représentant les formes méso- et racémique du cétal-diol IV. Jusqu'à la détermination de l'isomérisation, nous nommerons α l'isomère qui fond à 93—94°, et β l'isomère qui fond à 58—59° (trans, racémique?).

$C_{19}H_{36}O_4$ (IV, β) Calculé C 69,5 H 11,0 %
Trouvé „ 69,4 „ 11,06%

Solubilités: (β) éther, 0°: 8%; éther de pétrole 50—70°, 0°: 2°/oo, éb.: 6%; (α) éther, 0°: 2%; éther de pétrole, 0°: 0,5°/oo, éb.: 1%.

Produits décétalisés.

Dihydroxy-1,17-cycloheptadécanone-9, β .

On a dissous 1,2 gr. de l'isomère β dans de l'éthanol additionné d'un peu de ClH dilué, et chauffé cette solution à ébullition pendant quelques minutes.

Après dilution à l'eau, le cétodiol cristallisa peu à peu. Cristallisé dans l'éther, il fond à 86° et forme de fines aiguilles.

$C_{17}H_{32}O_3$ Calculé C 71,78 H 11,35%
Trouvé „ 71,58 „ 11,28%

Solubilité dans l'éther de pétrole à la température d'ébullition, 50—70°, 2%; à température ordinaire: 1°/oo.

Dihydroxy-1,17-cycloheptadécanone-9, α .

Nous avons traité 2,8 gr. de l'isomère α de la même manière que l'isomère β . Mais, contrairement à ce dernier, le produit de réaction ne cristallise pas; il se précipite en une masse amorphe ayant l'aspect d'une gélatine desséchée qui fond à 83—84°.

$C_{17}H_{32}O_3$ Calculé C 71,78 H 11,35%
Trouvé „ 71,60 „ 11,32%

Mélangés, les deux isomères ne montrent pas d'abaissement bien marqué du F. On observe seulement un F. moins net avec ramollissement à 80°.

Semicarbazone: 1 gr. de cétal-diol α , IV a été hydrolysé avec un peu d'alcool légèrement acidulé et transformé directement en semicarbazone. Pour la cristalliser, nous l'avons précipitée de sa solution alcoolique par de l'éther. La recristallisation a été faite de la même manière: F. 177°. Il faut répéter l'opération plusieurs fois pour faire réagir tout le produit, car il ne s'en combine chaque fois que 20% environ avec l'acétate de la semicarbazide.

$C_{18}H_{35}O_3N_3$ Calculé C 63,28 H 10,34%
Trouvé „, 63,10 „, 10,50%

Acétate de la cycloheptadécanone-9-bromhydrine-1,17, α (V).

On a dissous 50 gr. de l'éthylène-cétal du cycloheptadécanone-9-diol-1,17, α (IV) dans 100 cm³ d'acide acétique glacial contenant 10% d'acide bromhydrique. Après avoir ajouté 60 gr. de bromure d'acétyle, on a chauffé le mélange à 70° et on l'a maintenu à cette température pendant 2 heures. Le produit de réaction a été refroidi dans la glace, mélangé avec une solution froide de 100 gr. d'acétate de soude dans 300 gr. d'eau et extrait avec 4 fois 250 cm³ d'éther de pétrole. Les eaux ne contenaient plus que des traces de bromo-acétate V ou de bromacétine Va.

On a saponifié 10 cm³ de la solution d'éther de pétrole par de la potasse caustique alcoolique. Pour titrer le bromure de potassium selon *Volhard*, on a employé 30,0 cm³ de $AgNO_3$ 0,1-n. Dans 1000 cm³ de la solution il se trouvait donc 300 millimols de brome, soit 1,97 atomes par molécule de produit de départ.

Mélange des civettones α et β .

La solution d'éther de pétrole analysée ci-dessus contenait un peu d'acide acétique. Elle a été utilisée telle quelle pour la réduction: on a distillé l'éther de pétrole au bain-marie, ajouté 50 cm³ d'alcool et 20 gr. de zinc en petits copeaux et chauffé le tout au reflux pendant 8 heures. Le produit de réaction fut légèrement acidifié par de l'acide acétique, puis dissous dans de l'éther et extrait à l'eau. Par titrage selon *Volhard*, on détermina dans les caux 244 millimols de bromure. On répéta alors la réduction avec 10 gr. de zinc, 40 cm³ d'alcool, 5 cm³ d'eau et 5 gr. d'acide acétique, plus une trace de sulfate de cuivre. Après 8 heures de chauffage au reflux, on traita le produit de réaction comme indiqué précédemment. On trouva encore 5 millimols de bromure dans les caux, soit, en tout, 249 millimols ou 83% de la quantité de brome contenue dans la solution d'éther de pétrole de départ. Pour saponifier les 38,8 gr. de résidu de la solution étherée, il a fallu 29 cm³ de potasse alcoolique 0,5-n., ce qui pourrait correspondre à 4,9% de bromo-acétate non réduit. Les 38,0 gr. de produit restant après la saponification furent distillés sous une pression de 2,5 mm; 32,1 gr. distillèrent entre 165—170°; ils avaient un F. de 29—32°. Les résidus donnèrent, après cristallisation dans de l'éther de pétrole, 1,8 gr., soit 4,9% d'un produit qui fondait à 70—80° et semblait être du cétodiol- α décarboxylisé (IV). Les liqueurs-mères n'étaient pas distillables (0,01 mm, 280°).

Pour éliminer les derniers restes de glycol, on chromatographia le produit distillé dissous dans 250 cm³ d'éther de pétrole (50—70°) sur 20 gr. d'oxyde d'aluminium. On recueillit finalement 31,7 gr. du mélange des civettones α et β , soit 83% de la quantité théorique. Ce mélange ressemble en tout point à la civettone naturelle, sauf pour l'odeur, dont la ténacité semble très légèrement accrue et la tonalité un tant soit peu différente.

Séparation des civettones α et β .

En filtrant sur un *Buchner* le mélange des deux civettones légèrement ramolli, on parvint seulement à séparer 5,7 gr. d'un produit cristallisé qui fondait à 32—33°. Malgré ce F., ce produit contenait encore au moins 50% de civettone β . (Celle-ci fut isolée par un traitement analogue à celui appliqué au mélange filtré.)

On transforma le mélange filtré (25,7 gr.) des deux civettones en leurs éthylène-cétals¹⁾ en le chauffant au reflux avec 7,5 gr. d'éthylène-glycol en présence de 50 cm³

¹⁾ D'après *Salmi*, B. 71, 1803 (1938).

de benzène contenant 30 mgr. d'acide benzène-sulfonique. L'eau qui se formait pendant la réaction était continuellement éliminée par un séparateur d'eau. Au bout de 3 heures, on ajouta 7,5 gr. de glycol et encore 30 mgr. d'acide benzène-sulfonique; au bout de 6 heures on ajouta une troisième fois 30 mgr. du même acide.

Après la cétalisation, on reprit le produit dans de l'éther; on le lava à la soude et on le distilla comme d'habitude. Rendement: 30 gr. soit 99%; Eb. 0,1 mm 170—180°¹⁾. Par cristallisation répétée dans l'éther de pétrole et dans l'alcool, on obtint finalement 15,4 gr. de civettone-éthylène-cétal β de F. 49—50°.

Les premières liqueurs-mères ont été traitées par de l'acide chlorhydrique dans de l'alcool aqueux à chaud. La cétone récupérée a été transformée en semicarbazone. Après plusieurs cristallisations, on obtint 15,6 gr. de semicarbazone à F. fixe à 187—189°. On en hydrolysa 13,6 gr. par 3 h. de chauffage au reflux avec une solution de 40 gr. d'acide oxalique dans 100 cm³ d'eau. On obtint 10,3 gr. de civettone, Eb. 0,1 mm 155—160°¹⁾, F. 31—32°. Ce produit fut de nouveau transformé en cétal et recristallisé dans l'alcool à —20°. On en sépara encore 25% de civettone-cétal β impur (F. 40—44°). Les liqueurs-mères de cette cristallisation cristallisèrent encore. Après filtration et recristallisation, les cristaux de civettone-éthylène-cétal, α fondaient fixe à 19—21°.

Le reste du mélange fut séparé de la même façon. Sur 31,7 gr. de civettone brute provenant du diol α , on avait obtenu en tout 11,2 gr. de civettone α et 18,7 gr. de civettone β .

Transformation de l'éthylène-cétal du cycloheptadécanone-diol β en un mélange de civettone α et β .

On a dissous 18,7 gr. de cétal diol β IV dans 35 cm³ d'acide acétique glacial et ajouté 21 gr. de bromure d'acétyle. Après avoir laissé reposer le mélange à la température ordinaire pendant 4 jours, on le traita comme indiqué ci-dessus. On obtint 14,1 gr. de civettone brute et, après distillation, 12,0 gr., soit 84% de la théorie. Elle fondait entre 28 et 29°. Par cétalisation, on obtint 13,6 gr. (96%) d'un cétal qui fondait à 42—43°. Ces F. indiquent une proportion de 25—30% de civettone α et 70—75% de civettone β .

Comparaison avec la civettone naturelle.

On a chauffé au reflux pendant 1 1/2 heure 25 gr. de semicarbazone de la civettone naturelle, F. 186—187°, avec une solution de 50 gr. d'acide oxalique dissous dans 100 gr. d'eau. Après extraction et distillation, on a obtenu 20,4 gr. de civettone F. 31—32°.

Par cétalisation selon la méthode décrite plus haut, on a transformé la civettone en son cétal, 22,6 gr. de ce dernier furent dissous dans un volume d'alcool suffisant pour que la cristallisation à —20° ne dépassât guère 1 gr. Le cristallat se liquéfiait à la température ordinaire, de sorte que la présence de l'isomère β se trouvait exclue. On sépara le produit de l'alcool en diluant ce dernier à l'eau et en extrayant la solution à l'éther de pétrole, dans lequel le cétal est extrêmement soluble. Le produit brut fondait de 12—16°. Par deux cristallisations dans l'alcool, on parvint à isoler 10,9 gr. d'un cétal fondant à 17—19°. Mais ce cétal n'était pas encore pur. Il fallut plusieurs cristallisations pour faire monter le F. à 21—22°. Les constantes indiquées dans la partie théorique se rapportent au produit de F. 17—19°, décétalisé comme indiqué plus haut. De même, les constantes des civettones α et β se rapportent à des produits obtenus par décétalisation des deux acétals correspondants.

*Réduction catalytique du mélange des deux civetttones isomères.
(Dihydrocivettone (VII).)*

2 gr. de cétal diol IV traités de la manière indiquée ci-dessus donnèrent 2,45 gr. de bromo-acétate V. En soumettant, 2,2 gr. de celui-ci au traitement au zinc, on obtint 1,37 gr. de mélange de civettone α et β brute. Après purification par chromatographie dans 100 cm³ de benzène sur 20 gr. d'Al₂O₃, on obtint 1,28 gr. de produit cristallisé. Celui-

¹⁾ La distillation avait été rapide. Une distillation normale donne un Eb. de 20—25° plus bas.

ci fut réduit catalytiquement en solution de 20 cm³ d'acide acétique et en présence de 0,09 gr. de Pt(O₂). Après absorption de 0,94 mol. d'hydrogène par molécule de produit, on obtint 1,24 gr. de dihydrocivetton (VII) brute de F. 53—59°. 0,62 gr. de celle-ci donnèrent 0,61 gr. de semicarbazone, soit 90% de la théorie (F. 189—190°). A titre de comparaison, on transforma 0,62 gr. de dihydrocivetton pure (F. 62—63°), obtenue selon un autre procédé¹⁾, en 0,68 gr. de semicarbazone du même F. Le F. du mélange resta inchangé.

Oxydation du civettone éthylène-cétal, β.

On a dissous 3 gr. de civettone-cétal, β, F. 47—49°, dans 250 cm³ d'acétone contenant 4,3 gr. de MnO₄K et chauffé cette solution au reflux pendant une heure. La solution décolorée fut filtrée et la solution jaune distillée. Le résidu fut légèrement oxydé avec du H₂O₂ en présence de 2 cm³ de KOH 0,5-n. Par recristallisation des parties neutres dans l'alcool, on obtint 1 gr. de civettone-cétal non oxydé, F. 49—50°.

Le précipité de MnO₂ fut ensuite lavé à l'eau chaude, le filtrat concentré et l'acide cétaldicarboxylique X précipité à froid par de l'acide sulfurique dilué. On obtint 1,44 gr. d'acide brut, fondant déjà à 84—86,5°. (Rendement: 70%). Pur, cet acide fondait entre 92 et 93°.

Transformation du cétal-9-heptadécanedioate de méthyle (II) en un mélange de civettone α et β.

On a transformé 280 gr. de céto-9-heptadécanedioate de méthyle (I) en 275 gr. d'éthylène-cétal II distillé. L'éthylène-cétal a été cyclisé en 206 gr. d'acyloïne III distillant sous 0,1 mm entre 195—205°. Par cristallisation dans l'éther, on obtint 180,7 gr. de produit fondant à 48—49°. La réduction catalytique en présence de Ni sous 10 atm. donna 182 gr. de cétal-glycol IV. On chauffa ce produit pendant 2 heures à 65° dans une solution de 140 gr. de BrH dans 540 gr. d'acide acétique. On refroidit le mélange et on ajouta 180 gr. d'anhydride acétique. On chauffa encore 3 heures, puis on traita le produit de réaction comme d'habitude. On obtint finalement 115 gr. de civettone distillée et fondant entre 28—30°. Rendement: 41% du produit de départ.

Dibromo-1,17-cycloheptadécanone-9.

a) *Mélange des deux stéréo-isomères.*

On a dissous 25 gr. de civettone α et β redistillée, (Eb. 0,1 mm 140—160°) dans 150 cm³ d'éther. A la solution refroidie à —20°, on a ajouté lentement une solution de 5 cm³ de brome dans 20 cm³ d'éther de pétrole purifié par un traitement à froid à l'acide nitrique et à l'acide sulfurique mélangés. L'addition terminée, on a laissé la solution jaune reposer pendant 10 minutes à —20°. Elle fut extraite à l'eau glacée qui lui enleva 5 millimols d'acide bromhydrique, puis décolorée par le thiosulfate.

La solution séchée sur du sulfate de sodium anhydre fut refroidie à —80°. Elle déposa alors 35 gr. de dibromo-dihydro-civettone fondant entre 48—54°. Par évaporation des liqueurs-mères, on obtint encore 2 gr. du même produit, fondant entre 40—50°.

Rendement en mélange de dibromocivettone α et β = 90% du rendement théorique.

b) *A partir de l'isomère β.*

La bromuration s'est faite comme pour le mélange des deux isomères. Après cristallisation dans l'éther, on obtint, à partir de 29,4 gr. (0,1 mol.) de civettone-cétal β, F. 49—50°, 33,5 gr. de dibromo-dihydro-civettone, fondant à 59—60°. Mais à côté de ce produit pur, on obtint encore 3 gr. d'une bromo-dihydro-civettone ayant un F. 48—54°. (Isomère stérique ou mélange avec un produit tribromé, car les eaux de lavage contenaient 7 millimols de HBr.).

Analyse de la dibromo-dihydro-civettone, F. 59—60°:

C₁₇H₃₀OBr₂ Calculé C 49,75 H 7,37 Br 38,95%
Trouvé „, 49,62 „, 7,40 „, 38,89%

¹⁾ Ruzicka, Stoll et Schinz, Helv. **9**, 263 (1926).

L'éthylène-cétal de la dibromo-dihydro-civettonne, préparé selon la méthode habituelle et recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther, fondait à 46—47°.

$C_{19}H_{34}O_2Br_2$ (XII) Calculé C 50,20 H 7,54 Br 35,19%
Trouvé „ 49,98 „ 7,48 „ 35,12%

Ethylène-cétal de la cycloheptadécyne-17-one-9 (XIII) et déhydrocivettonne.

On a cétalisé 35,8 gr. du mélange de dibromo-dihydro-civettonne α et β suivant la méthode indiquée plus haut. Le cétal brut fut versé dans une solution de 25 gr. de KOH dans 100 cm³ d'alcool amylique. On élimina par distillation les produits volatils en dessous de 140° et on chauffa ensuite le mélange à reflux pendant 20 heures. Le produit de réaction fut traité à l'eau et à l'éther. Par suite de son contenu en alcool amylique, l'éther reste alcalin malgré les lavages à l'eau, ce qui permet d'éviter l'hydrolyse du cétal. Par distillation, on obtint 25 gr., soit 98% de la quantité théorique, de l'éthylène-cétal de la cycloheptadécyne-17-one-9, fondant à 30°. On le recristallisa dans l'éthanol à —80° et on obtint 18,7 gr. (= 73%) d'un produit fondant à 34°.

Par cristallisations successives, on obtint un produit pur fondant à 36—37°.

$C_{18}H_{32}O_2$ (XIII) Calculé C 78,02 H 11,04%
Trouvé „ 77,94 „ 11,01%

Semicarbazone de la déhydrocivettonne, F. 189—191°.

$C_{18}H_{31}ON_3$ Calculé C 70,78 H 10,17 N 13,76%
Trouvé „ 70,92 „ 10,23 „ 13,32%

Civettonne α par réduction de la triple liaison de la déhydrocivettonne.

On a réduit 9,5 gr. de déhydrocivettonne-cétal, F. 34°, dans 100 cm³ d'éthanol, en présence d'1 gr. de Ni précipité et réduit sur de la terre d'infusoires. La vitesse d'absorption de l'hydrogène augmenta d'abord par suite d'un échauffement spontané. Puis elle resta constante jusqu'à l'absorption d'une molécule d'hydrogène, pour redescendre par la suite à une vitesse environ dix fois plus petite. A la pression totale de 856 mm. et à 15°, la valeur calculée pour une molécule d'hydrogène était de 681 cm³. La valeur trouvée a été de 687 cm³. Après filtration et lavage, le cétal resté liquide à 20° fut hydrolysé pendant quelques heures à température ordinaire par l'adjonction de quelques cm³ d'acide chlorhydrique à 10%. Par extraction et distillation, on recueillit finalement 7,8 gr. de civettone α , F. 29—32°. Semicarbazone: F. 185—187°. Rendement 96% de la théorie.

A partir du mélange des deux civetttones α et β , on obtint la civettone α , correspondant à la civettone naturelle, avec un rendement de 64% du rendement théorique.

Le civettone-cétal α obtenu par ce procédé ne cristallisait pas en solution alcoolique à 0° et ne contenait donc point, ou seulement des traces, de l'isomère β .

RÉSUMÉ.

1^o L'éthylène-cétal du céto-9-heptadécane-dioate d'éthyle a été cyclisé en l'éthylène-cétal de la céto-9-cyclo-heptadécanol-1-one-17. Cette dernière a été réduite catalytiquement en l'éthylène-cétal des deux céto-9-cyclo-heptadécane-diol-1,17 diastéréomères. Ceux-ci furent transformés en les deux bromo-acétates correspondants qui donnèrent, par réduction au zinc, un mélange de civettone trans et de civettone cis.

2^o Les deux civetttones ont été séparées au moyen de leur éthylène-cétal.

3^o La civettone cis a été trouvée identique à la civettone naturelle.

4^o La civettone trans a été transformée en civettone cis.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(Succs. de *Chuit, Naef & Cie*).