

147. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.
11e Communication¹⁾.

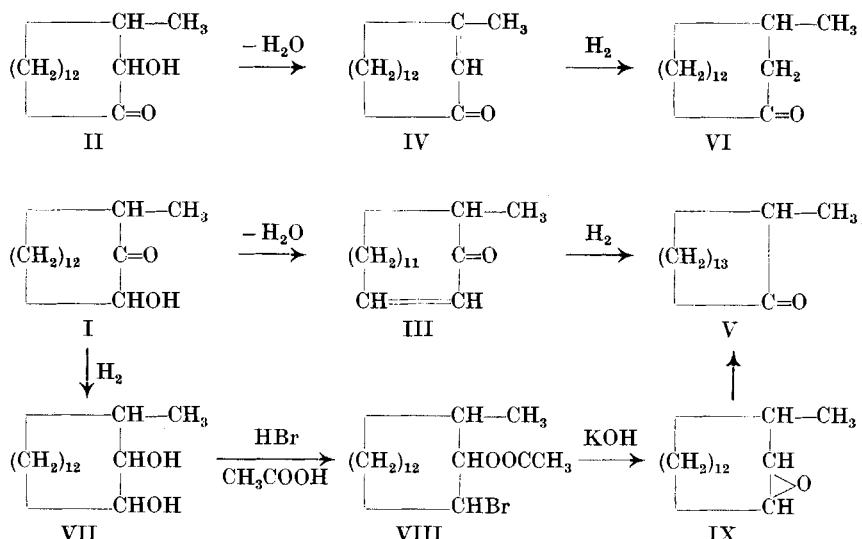
**Réduction de la méthyl-15-cyclopentadécanolone-2,1 en
 α -méthyl-cyclopentadécanone**

par M. Stoll.

(22 IV 48)

La méthode de cyclisation par les acyloïnes²⁾ permet également de cycliser des esters α -méthylés avec des rendements très satisfaisants, bien qu'un peu inférieurs à ceux obtenus avec les esters à chaîne non ramifiée. Ainsi l' α -méthyl-pentadécane-dioate d'éthyle³⁾ se transforme en méthyl-15-cyclopentadécanolone-2,1 avec un rendement de 70 % du rendement théorique.

Dans cette cyclisation, il faut envisager la formation soit du produit I, soit du produit II, soit des deux à la fois.



Déshydraté, puis réduit catalytiquement, le produit I se transformerait en α -méthyl-cyclopentadécanone (V), et le produit II en muscone (VI). Or, nous n'avons pu identifier que le produit V, dont la semicarbazone fond 8° plus haut que celle de la muscone, soit à

¹⁾ 10e communication Helv. **31**, 1077 (1948).

²⁾ M. Stoll, J. Hulstkamp et A. Rouvé, Helv. **30**, 1816, 1822 (1947).

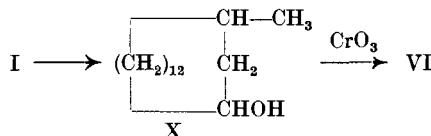
³⁾ Cet ester a déjà été préparé par Ph. Chuit et coll., Helv. **10**, 184 (1927). Nous avons élaboré une nouvelle synthèse que nous décrirons dans une prochaine communication.

149—150°. Cette netteté du F. ayant été atteinte après 3 cristallisations seulement, il est peu probable que le produit ait également contenu de la muscone. La cyclanolone possède donc la forme I. Ce résultat a été confirmé par la réduction à la poussière de zinc qui donna aussi le produit V, avec de mauvais rendements, il est vrai.

Nous avons également obtenu le même produit par isomérisation de l'époxyde IX. Celui-ci a été préparé avec le glycol VII en passant par son bromacétate VIII¹⁾.

Il est donc certain que le groupe carbonyle se place toujours entre les groupes méthyle et hydroxyle. Peut-être cela tient-il à ce que l'oxygène du groupe carbonyle se place de préférence à l'intérieur du cycle²⁾, tandis que le groupe hydroxyle et le groupe méthyle évitent de s'y mettre à cause du manque de place.

Pour obtenir la muscone (VI), nous avions d'abord pensé réduire le produit I, selon *Wolff-Kishner*, en muscol (X) que nous aurions oxydé ensuite en muscone (VI).



Mais cette réduction a suivi un tout autre chemin. En travaillant d'après la méthode de *Wolff-Kishner*, modifiée selon *Huang-Minlon*³⁾, nous avons obtenu surtout de l'hydrocarbure, du méthyl-cyclopentadécane. Les deux fonctions oxygénées avaient été réduites. Bien que la réduction ait été faite à l'abri de l'oxygène de l'air, nous avons supposé que le produit I avait quand même été oxydé en dicétone au moment de l'adjonction de la soude en pastilles⁴⁾, avant le début de la réaction, donc avant que l'air ait été remplacé par de l'azote pur.

Pour obvier à cette difficulté, nous avons suivi la prescription de *Whitmore*⁵⁾, selon laquelle on prépare l'hydrazone avant d'ajouter l'alcali. Toute possibilité d'oxydation se trouve ainsi exclue. Mais ici non plus, nous n'avons pas réussi à identifier le muscol (X). Par contre, nous avons de nouveau obtenu l' α -méthylcyclopentadécane (V).

Comme dans la réduction selon *Clemmensen*⁶⁾ avec du zinc et du ClH, le groupe hydroxyle est réduit avant le groupe carbonyle.

¹⁾ Nous ne nous sommes pas occupé des stéréoisoméries.

²⁾ Voir *V. Prelog, M. M. Worth et L. Ruzicka*, Helv. **29**, 1425 (1946).

³⁾ Am. Soc. **68**, 2487 (1946).

⁴⁾ La présence d'alcali favorise l'oxydation.

⁵⁾ *C. H. Herr, Frank C. Whitmore et Rob. W. Schiessler*, Am. Soc. **67**, 2061 (1945).

⁶⁾ *M. Stoll*, Helv. **30**, 1837 (1947); *V. Prelog, L. Frenkiel, Margrit Kobelt et P. Barmann*, Helv. **30**, 1741 (1947).

Il est difficile de se faire une idée du mécanisme de la réaction. L'absence d'un produit de réaction hydroxylé semble exclure une simple transposition de I en II au moment de la formation de l'hydrazone. Par contre, puisqu'un des produits de la réaction est une cétone, il doit y avoir eu hydrolyse de l'hydrazone à un moment donné de la réaction. La cyclanolone I régénérée de la sorte aurait ensuite été réduite en cétone V par l'hydrazine libérée en même temps. La cétone V subit la réduction de *Wolff-Kishner* normalement et se transforma en hydrocarbure saturé.

Partie expérimentale.

Les F. ne sont pas corrigés.

Méthyl-15-cyclopentadécanol-2-one-1.

La pureté de l' α -méthyl-pentadécane-dioate d'éthyle nécessaire à cette synthèse a été définie par les analyses suivantes:

$C_{28}H_{38}O_4$	Calculé C 70,11	H 11,19%	I.A. 0	I.E. 327
	Trouvé „	70,23	„ 11,18%	„ 0,4 „ 325
$d_4^{15,5} = 0,9296$	$n_D^{18} = 1,4442$	RM _D	Calculé 97,86	Trouvé 98,07

L'acide correspondant fond à 92—93°¹⁾. La cyclisation a été faite comme indiqué précédemment²⁾. Durée de l'introduction 2 h. 05. 5,3 litres de xylène absolu. 171 gr. d'ester ont donné 125,75 gr. de parties neutres et 2,3 gr. de parties acides. 92,6 gr. (72% du rendement théorique) des premières distillent sous 0,12 mm. entre 138—140°, et 6,6 gr. entre 140—196°. La fraction principale cristallise à —80°, mais fond au-dessous de 15°. C'est une huile épaisse, légèrement jaune, d'une odeur nettement musquée.

$C_{16}H_{30}O_2$ (I)	Calculé C 75,53	H 11,85%	
	Trouvé „	75,58	„ 11,95%
$d_4^{17,5} = 0,9743$	$n_D^{17,7} = 1,4874$	RM _D	Calculé 75,42 Trouvé 75,02

Semicarbazone: F. 178—179°.

$C_{17}H_{33}O_2N_3$	Calculé C 65,55	H 10,68	N 13,5%
	Trouvé „	65,63	„ 10,74 „ 13,54%

α -Méthyl-cyclopentadécanone (V).

a) *Déshydratation de la méthyl-15-cyclopentadécane-ol-2-one-1 (I) et réduction catalytique du produit de déshydratation III.*

6,0 gr. de méthyl-15-cyclopentadécane-ol-2-one-1 (I) ont été distillés dans un vide de 0,1 mm. sur de l'oxyde d'aluminium chauffé à 310—325°. Le distillat (III) avait une densité de 0,94 environ et fut tout de suite réduit catalytiquement sur du Pt dans de l'éthanol. (Absorption 100% d'une mol. H₂). Après filtration et évaporation du dissolvant, 2,7 gr. du produit distillèrent sous 0,1 mm. entre 115—125°. (Rendement environ 50%).

$C_{16}H_{30}O$ (V)	Calculé C 80,60	H 12,68%	
	Trouvé „	80,44	„ 12,64%
$d_4^{18,3} = 0,9237$	$n_D^{18} = 1,4818$		

La semicarbazone de ce produit fondait après 3 cristallisations entre 149—150° C.

$C_{17}H_{33}ON_3$	Calculé C 69,08	H 11,27	N 14,23%
	Trouvé „	68,91	„ 11,23 „ 14,37%

¹⁾ P. Chuit, F. Boelsing, J. Haussler et G. Malet indiquent 93,5—94,5°, Helv. **10**, 184 (1927).

²⁾ M. Stoll et A. Rouvé, Helv. **30**, 1822 (1947).

En mélange avec la semicarbazone de l' α -méthyl-cyclopentadécanone du F. 149 à 150°, le F. ne subit pas d'abaissement¹⁾.

b) Réduction par la poussière de zinc.

5 gr. de méthyl-cyclopentadécanolone ont été distillés 2 fois sur une couche horizontale de poussière de zinc chauffée à 336—350° dans un vide de 0,16 mm. Les 2,7 gr. de distillat ont ensuite été traités au Cl₂Ca. Les 2,5 gr. de produit non combiné au Cl₂Ca ont été traités à l'acétate de semicarbazide. On a obtenu une faible quantité d'une semicarbazone qui fondait à 147—148° après plusieurs cristallisations dans du méthanol. Mélangé avec la semicarbazone de l' α -méthyl-cyclopentadécanone, le produit fondait à 148—149°.

C₁₇H₃₃ON₃ Calculé C 69,10 H 11,26%
Trouvé „ 69,09 „ 11,17%

Méthyl-1-cyclopentadécane-diol-2,3 (VII).

41,4 gr. de méthyl-cyclopentadécanolone (I) ont été réduits catalytiquement à 20° dans 400 cm³ d'éthanol en présence de 0,7 gr. de Pt(O₂). Absorption d'hydrogène 108%. On obtint 41,2 gr. de produit réduit solide, dont 32 gr. étaient solubles dans un mélange de benzène-éther de pétrole, et 9 gr. insolubles. Ces derniers furent recristallisés plusieurs fois dans l'éther de pétrole et fondirent finalement à 133—135°. Le F. n'a pas changé après sublimation sous 0,15 mm. de pression à 120°.

C₁₆H₃₂O₂ (VII) Calculé C 74,96 H 12,57%
Trouvé „ 74,91 „ 12,70%

25 gr. des produits solubles furent distillés: la fraction Eb_{0,015}mm. (125)—133—135° (140°) (18 gr.) présentait une légère cristallisation.

Trouvé C 74,66 H 12,12%
Trouvé „ 74,61 „ 12,20%

Transformation du méthyl-1-cyclopentadécane-diol-2,3 (VII) en α -méthyl-cyclopentadécanone (V).

Nous avons transformé 15 gr. de méthyl-1-cyclopentadécane-diol-2,3 successivement en bromacétate, époxyde et cétone, selon les méthodes indiquées précédemment²⁾.

Méthyl-1-cyclopentadécane-époxyde-2,3: Eb_{0,09}mm. 114—115°.

$\sigma_4^{20} = 0,9320$ $\sigma_D^{20} = 1,4795$ RM_D Calculé 73,33 Trouvé 72,59

Semicarbazone de la méthyl- α -cyclopentadécanone (V) F. 148—149°.

C₁₇H₃₃ON₃ Calculé C 69,08 H 11,28 N 14,22%
Trouvé „ 69,21 „ 11,00 „ 13,58%

*Réduction de la méthyl-15-cyclopentadécanol-2-one I (I)
selon Wolff-Kishner.*

a) modifiée par Huang-Minlon³⁾: 10 gr. de cétone ont été dissous dans 80 cm³ de diéthylène-glycol. A ce mélange furent ajoutés 5 cm³ d'hydrate d'hydrazine 85% (Kodak) et 5 gr. de NaOH en pastilles. La solution jaune devint incolore. La réaction fut exécutée dans un courant d'azote sec désoxygéné sur du Cu. La température du liquide fut maintenue entre 145—148° pendant 1 h ½, puis entre 185—200° pendant quelques heures. Dès que la température dépassa 160°, l'excès d'hydrazine et l'eau distillèrent et le dégagement d'azote commença.

¹⁾ La valeur diagnostique du F. d'un mélange de deux méthyl-cyclopentadécanone-semicarbazones diminue au fur et à mesure que le groupe méthyle est plus éloigné du groupe cétone.

²⁾ M. Stoll et A. Commarmont, Helv. 31, 1077 (1948).

³⁾ Am. Soc. 68, 2487 (1946).

Après le traitement habituel, on obtint 8,2 gr. d'une huile brune neutre dont 6 gr. distillèrent sous 0,1 mm. entre 90—95°; $d_4^{18,6} = 0,8541$. Distillé sur du sodium, cet hydrocarbure passait sous 10 mm. entre 141—144°. En solution dans CS₂, il absorbait très lentement du Br.

C ₁₈ H ₃₂	Calculé C 85,65 H 14,35%
	Trouvé , , 85,72 , , 14,13%

b) modifiée par Whitmore¹⁾: La méthyl-cyclopentadécanolone a d'abord été purifiée par sa combinaison chlorocalcique. 9,2 gr. de cétone ont donné 3,0 gr. de produit non combiné²⁾ et 6,2 gr. de produit combiné. Eb_{0,2} mm. 146—147°; incolore, $d_4^{20,5} = 0,9735$ n_D²¹ = 1,4865.

On a mélangé 5,8 gr. de cyclanolone (I) avec 2,4 gr. d'hydrate d'hydrazine (85%)³⁾, 0,2 gr. d'acide acétique et 10 cm³ de diéthylène-glycol. L'appareillage a ensuite été rempli d'azote absolu. Dans l'espace d'une demi-heure, le mélange fut chauffé à 130°, ce qui développa 22 cm³ de gaz. En élevant la température à 152°, 2 cm³ d'eau et d'hydrazine furent éliminés par distillation. Le mélange devint homogène. A 182—207°, il se colora en brun, puis une huile rouge commença à surnager. On laissa refroidir à 20° (toujours sous azote absolu), on ajouta 2,2 gr. de NaOH en pastilles et 12 cm³ de diéthylène-glycol, et on chauffa à nouveau. Un fort dégagement de gaz eut lieu de 155—175° (environ 350 cm³). A la fin de la décomposition, la solution était recouverte d'une couche d'huile. Une fois refroidie, le mélange fut dissous dans de l'éther. Après lavage à l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau et au carbonate, l'éther fut évaporé et le résidu distillé. Eb_{0,1} mm.: 1) 113—115—107°, 1,6 gr.; 2) 170—237—245°, 1,9 gr. Fraction 1) $d_4^{15,5} = 0,922$. La fraction 2) contenait de l'azote et fut chauffée une seconde fois dans de l'éthylène-glycol jusqu'à ce qu'elle fût entièrement dissoute, ce qui produisit encore 100 cm³ de gaz. On put isoler ainsi encore 1,5 gr. de produit qui fut laissé de côté.

La fraction 1) ne donne pas de dinitro-2,5-benzoate. Par contre, elle réagit avec l'acétate de semicarbazide. Avec le mélange chromique (0,5 gr. CrO₃, 0,5 gr. SO₄H₂, 9,5 cm³ H₂O, 0,6 cm³ C₆H₆) aucune réaction n'est visible (agité 48 h.). Nous avons alors transformé le tout en semicarbazone: 1,3 gr. F. 145—146°. Après deux cristallisations dans le méthanol, F. 148—150°. En mélange avec la semicarbazone de l' α -méthyl-cyclopentadécanone, F. 149—150°.

C ₁₇ H ₃₃ ON ₃	Calculé C 69,10 H 11,26%
	Trouvé , , 69,21 , , 11,26%

RÉSUMÉ.

On a préparé la méthyl-15-cyclopentadécanol-2-one-1, qu'on a transformée en α -méthyl-cyclopentadécanone a) par déshydratation-réduction, b) par réduction sur Zn, c) par l'intermédiaire de ses diol, bromacétate et époxyde, d) par réduction selon Wolff-Kishner.

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

¹⁾ Am. Soc. **67**, 2061 (1945).

²⁾ En l'oxydant par 10 cm³ H₂O₂ et 30 cm³ 0,5-n. KOH à chaud, on obtint 2 gr. d' α -méthyl-pentadécan-dioïque, F. 92—93°.

³⁾ L'absorption de l'oxygène de l'air n'est pas activée sensiblement par la présence de l'hydrate d'hydrazine.