

## 193. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

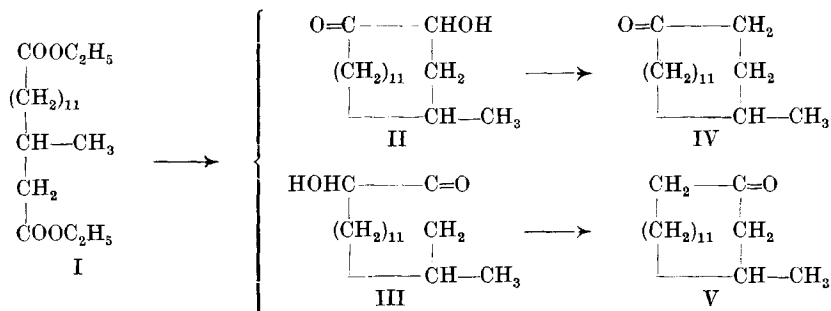
12<sup>e</sup> Communication<sup>1)</sup>.Réduction de la  $\beta$ -méthyl-cyclopentadécanoïne en muscone  
et  $\gamma$ -méthyl-cyclopentadécانونe

par M. Stoll et A. Commarmont.

(30 VI 48)

Dans la communication précédente<sup>1)</sup>, l'un de nous a montré que la cyclisation du méthyl-2-pentadécanedioate d'éthyle par le sodium dans du xylène menait à une acyloïne unique, la méthyl-15-cyclopentadécannonone-2,1, dont la réduction, quelle que fût la méthode employée, aboutissait invariablement à l' $\alpha$ -méthyl-cyclopentadécانونe.

Dans le présent travail, nous montrons par contre que la cyclisation analogue du méthyl-3-pentadécanedioate d'éthyle I dans lequel le groupe méthyle se trouve en position  $\beta$ , mène à un mélange de deux cyclanollones II et III.



Par réduction au zinc et à l'acide chlorhydrique, nous avons transformé ce mélange en un nouveau mélange de muscone V et de  $\gamma$ -méthyl-cyclopentadécانونe IV.

Nous n'avons réussi à séparer complètement les deux produits, ni par cristallisation, ni par chromatographie des semicarbazones<sup>2)</sup> (F: 134–137°; F: 141–142,5°). Le fait que tous les mélanges de semicarbazones obtenus par cristallisation fractionnée fondent plus bas en mélange avec la semicarbazone de la muscone, permet néanmoins d'évaluer que les deux produits II et III, ou IV et V, se forment

<sup>1)</sup> 11<sup>e</sup> Communication: *Helv.* **31**, 1082 (1948).

<sup>2)</sup> Nous n'avons pas poussé cette tentative à fond. Il n'est donc pas exclu que la séparation puisse quand même réussir.



derniers furent activés avec du gaz chlorhydrique dans du xylène bouillant. Après avoir décanté le xylène, on introduisit les copeaux dans le ballon à réaction, avec un peu d'iode. Le ballon doit être suffisamment grand, la réaction ayant tendance à ne s'amorcer que lorsqu'une certaine quantité du mélange cétoester-bromoester a été introduit et que le tout a été chauffé à ébullition du benzène. La réaction s'amorce alors violemment et il faut refroidir le mélange rapidement. Ce refroidissement provoque en général un arrêt complet de la réaction; nous avons été obligés d'introduire par deux fois 40 gr. de zinc activé pour la remettre en marche.

Après le traitement habituel, nous avons finalement obtenu 356 gr. d'hydroxyester XI contenant sûrement déjà du produit déshydraté XII. Eb.<sub>25</sub> mm. 184° et 200°. Rendement environ 90% de la théorie.

Pour déshydrater l'hydroxyester XI en ester non saturé XII, nous l'avons mélangé avec 215 gr. de chlorure de lauryle et distillé sous 13 mm. Le distillat, composé d'acide laurique, de l'excès de son chlorure et de l'ester non saturé XII, fut purifié par 3 distillations fractionnées dans un ballon *Schulemann*. On obtint 265 gr. passant sous 0,1 mm. entre 165—169°. Ce produit fut réduit directement en présence de 5 gr. de Ni *Raney* dans 1 l. d'éthanol. Absorption de H<sub>2</sub>: 95% de la quantité théorique.

Le produit réduit a été saponifié et recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole léger. F (71)—75—78°<sup>1)</sup>. L'ester éthylique de cet acide distillait sous 0,12 mm. entre 167—173° (200 gr.).

C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> (I)	Calculé C 70,11	H 11,19%	I.E. 327	I.A. 0
	Trouvé „ 70,03	„ 11,30%	I.A. 328	I.A. 0,6
	d <sub>4</sub> <sup>18,5</sup> = 0,9315	n <sub>D</sub> <sup>18,5</sup> = 1,4465		

Rendement calculé par rapport au cétoester IX: 52% de la théorie.

*Méthyl-4-cyclopentadécanol-2-one-1* (II) et *Méthyl-14-cyclopentadécanol-2-one-1* (III)

197,6 gr. de méthyl-3-pentadécanedioate d'éthyle (I) ont été introduits en 1 h. 30' selon la méthode habituelle<sup>2)</sup> dans une suspension de 59 gr. de sodium dans 6,2 l. de xylène absolu bouillant dans une atmosphère d'azote absolu. Nous avons obtenu 140 gr., soit 95% de la théorie, de parties neutres et 9 gr., soit 5%, de parties acides. 134,7 gr. ont été distillés dans un vide de 0,03 mm. et nous ont donné 99,47 gr. (73,8%) d'une fraction de cœur distillant à 143—145°.

C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> (II et III)	Calculé C 75,54	H 11,90%
	Trouvé „ 75,72	„ 11,86%
d <sub>4</sub> <sup>19,8</sup> = 0,9759	d <sub>4</sub> <sup>21</sup> = 0,9742	n <sub>D</sub> <sup>21</sup> = 1,4870

RM<sub>D</sub> Calculé pour le céto C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, 75,42 Trouvé 75,01 EM. - 0,41  
Semicarbazone: F. 161—167° et 152—179°.

*Mélange de méthyl-3-cyclopentadécanone* (V) et *méthyl-4-cyclopentadécanone* (IV)<sup>3)</sup>.

a) Par réduction des cyclanolones correspondantes, au moyen de ClH et de Zn: 10 gr. du mélange des produits II et III ont été dissous dans 400 cm<sup>3</sup> de dioxane absolu. Après avoir ajouté 50 gr. de laine de zinc, on chauffa la solution à 90° et on introduisit, pendant 9 h., un courant de gaz chlorhydrique mélangé à de l'hydrogène en quantité double (environ 600 cm<sup>3</sup> de mélange en 5'). Le lendemain, on décanta la solution claire, et on distilla 230 cm<sup>3</sup> de dioxane; le résidu fut dissous dans de l'eau et de l'éther et

<sup>1)</sup> Cette substance semble être polymorphe et avoir deux F.: 68—69° et 76—77°. P. Chuit et collaborateurs, *Helv.* **10**, 184 (1927) et L. Ruzicka, *Helv.* **9**, 1013 (1926).

<sup>2)</sup> M. Stoll et A. Rouvé, *Helv.* **30**, 1837 (1947). Ce procédé fait l'objet de demandes de brevets dans divers pays.

<sup>3)</sup> Les méthodes de réduction mentionnées ci-dessous font l'objet de demandes de brevets.

on versa ce mélange sur les produits cristallisés restés dans le ballon. Zinc consommé: 27,6 gr. Après le traitement habituel, on obtint 9,6 gr. de produit neutre, dont 8,1 gr. distillaient sous 0,03 mm. entre 93—99°. Par oximation on détermina dans cette fraction 99,4% de cétone  $C_{16}H_{30}O$ ,  $d_4^{17,8} = 0,9124$ ,  $n_D^{17} = 1,4805$ . 7 gr. furent transformés en semicarbazone. Après plusieurs cristallisations, on put séparer 2 gr. qui fondaient assez nettement à 141—142,5°. En poursuivant les cristallisations, le F. restait sensiblement le même.

$C_{17}H_{33}ON_3$	Calculé C 69,08	H 11,28	N 14,22%
	Trouvé „ 68,82	„ 11,21	„ 14,15%

Le mélange avec la semicarbazone de la muscone naturelle (F. 141—141,5°) fondait à 134—137°. Les cétones récupérées du mélange des semicarbazones distillaient sous 0,07 mm. entre 113—115°.  $d_4^{17,5} = 0,9204$ ;  $n_D^{18} = 1,4800$ .

$RM_D$	Calculé 73,90	Trouvé 73,48	EM. - 0,42
--------	---------------	--------------	------------

Chromatographie: 1 gr. du mélange des semicarbazones a été développé sur 30 gr.  $Al_2O_3$  d'activité II avec un mélange d'éther-benzène 1:1. On a obtenu 0,56 gr. d'une semicarbazone qui fondait après une cristallisation entre 134 et 139°, donc plus bas et moins net que le produit initial. Toutes les autres fractions fondaient encore plus bas.

Les liqueurs mères de la première cristallisation donnèrent 0,88 gr. de semicarbazone F. 134—137°. Le mélange avec la semicarbazone de la muscone fondait à 129—131°. La cétone récupérée de cette semicarbazone distillait sous 0,07 mm. à 110—112°.  $d_4^{17,5} = 0,9208$ ;  $n_D^{18} = 1,4800$ . L'odeur était identique à celle de la muscone.

b) Par déshydratation-réduction: 10 gr. du mélange des cyclanolones II et III ont été déshydratés sur  $Al_2O_3$  comme d'habitude<sup>1</sup>. Le produit déshydraté fut fractionné: Eb. 0,1 mm. 120—121°, 0,25 gr.; 121—127°, 5,7 gr.; 127—140°, 1,58 gr. R. 0,8 gr. Le cœur a été redistillé et réduit catalytiquement dans de l'éthanol en présence de 0,5 gr. de Ni Raney. (Absorption d'hydrogène 80,9%.) Eb. 9,15 mm. 124—128°; 3,05 gr. Un traitement au  $Cl_2Ca$  a éliminé encore 0,05 gr. de cyclanolone non déshydratée. Le reste a été transformé en semicarbazone. Malgré de nombreuses cristallisations, le F. ne devenait pas net et se situait à 145—153°.

$C_{17}H_{33}ON_3$	Calculé C 69,10	H 11,26	N 14,22%
	Trouvé „ 69,07	„ 11,10	„ 13,98%

## RÉSUMÉ.

La cyclisation acyloïnique du  $\beta$ -méthylpentadécanedioate d'éthyle conduit à un mélange de méthyl-1-cyclopentadécanol-3-one-4 et méthyl-1-cyclopentadécanol-4-one-3, qui a été réduit en un mélange de muscone et de  $\gamma$ -méthyl-cyclopentadécanone.

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

<sup>1</sup>) M. Stoll, Helv. **30**, 1841, b (1947). Il y a erreur dans l'indication de la température: 540—560° C. Il faut lire: 340—360° C.