

193. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

12^e Communication¹⁾.

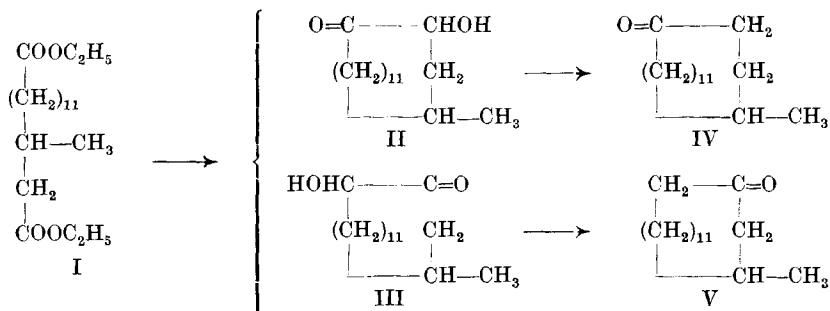
Réduction de la β -méthyl-cyclopentadécanoïne en muscone et γ -méthyl-cyclopentadécanone

par M. Stoll et A. Commarmont.

(30 VI 48)

Dans la communication précédente¹⁾, 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-cyclopentadécanolone-2,1, dont la réduction, quelle que fût la méthode employée, aboutissait invariablement à l' α -méthyl-cyclopentadécanone.

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 β , mène à un mélange de deux cyclanolones 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 γ -méthyl-cyclopentadécanone IV.

Nous n'avons réussi à séparer complètement les deux produits, ni par cristallisation, ni par chromatographie des semicarbazones²⁾ ($F: 134-137^\circ$; $F: 141-142,5^\circ$). 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

¹⁾ 11^e Communication: Helv. 31, 1082 (1948).

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

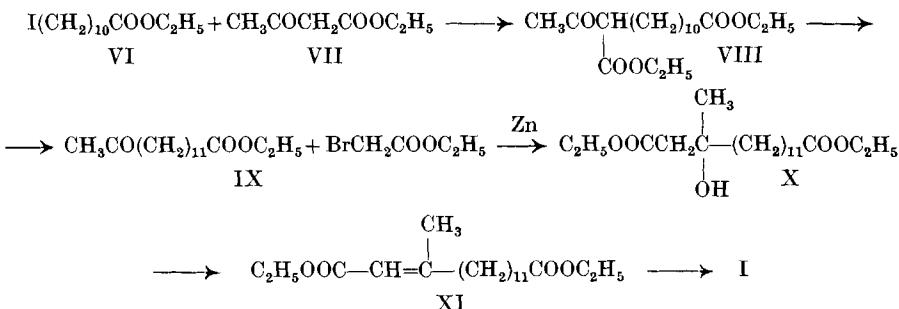
en quantité approximativement égale, puisque le mélange eutectique, F. 129—131°, contient environ 30% de muscone-semicarbazone F. 141—142°, et 70% de γ -méthyl-exaltone-semicarbazone¹⁾ F: 167—165°.

Les constantes physiques du mélange purifié par la semicarbazone sont très proches de celles de la muscone.

Mélange IV et V	$d_4^{17,5} = 0,9204$	$n_D^{18} = 1,4800$
Muscone ²⁾	$d_4^{17} = 0,9221$	$n_D^{17} = 1,4802$

L'odeur du mélange est identique à celle de la muscone.

Le méthyl-3-pentadécanedioate d'éthyle I a été préparé selon les indications de *Ruzicka et Stoll*²⁾, modifiées en ce qui concerne la préparation du cétoester IX; celui-ci a été obtenu par condensation du iodo- ω -undécanoate d'éthyle VI avec l'acétylacétate d'éthyle VII, suivie de décarboxylation du céto- β -diester VIII.



Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

α -Acetyl-brassylate d'éthyle (VIII)

On a mélangé 685 gr. d' ω -iodo-undécanoate d'éthyle (VI) avec 362 gr. d'acétylacétate d'éthyle. Après avoir porté la température du mélange à 58°, on a introduit goutte à goutte une solution de 45,6 gr. de sodium dans 1350 cm³ d'éthanol absolu en agitant mécaniquement le mélange. L'introduction dura 6 h. On maintint la température à 82° pendant un jour. Après le traitement habituel du produit de réaction VIII, celui-ci fut fractionné deux fois. Eb. 0,09 mm. (170)—173—183°, 548 gr. Rendement: 75% du rendement théorique.

Acetyl-12-dodécanoate d'éthyle (IX)

On a saponifié 506 gr. de β -cétoester VIII avec 6,7 l. de KOH 0,5-n. éthanolique en laissant reposer le mélange pendant une semaine à 18—20°. On a obtenu 295 gr. de céto-acide fondant à 72—74°. Rendement 82% de la théorie. L'acide pur fondait à 75—76°. L'ester éthylique (300 gr.) distillait sous 0,11 mm. à 158—159°.

Méthyl-3-pentadécanedioate d'éthyle (I)

Ces 300 gr. de cétoester IX furent traités de la manière habituelle avec 200 gr. d'ester bromacétique dans 800 cm³ de benzène absolu et 80 gr. de copeaux de zinc. Ces

¹⁾ *L. Ruzicka*, Helv. **9**, 721 (1926).

²⁾ *Helv. 10*, 693 (1927).

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. 25 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 H₂; 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°¹⁾. L'ester éthylique de cet acide distillait sous 0,12 mm. entre 167—173° (200 gr.).

C ₂₀ H ₃₈ O ₄ (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 ₄ ^{18,5} = 0,9315	n _D ^{18,5} = 1,4465			

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

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

197,6 gr. de méthyl-3-pentadécanedioate d'éthyle (I) ont été introduits en 1 h. 30' selon la méthode habituelle²⁾ 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 ₁₈ H ₃₀ O ₂ (II et III)	Calculé C 75,54	H 11,90%
Trouvé „	75,72	„ 11,86%
d ₄ ^{19,8} = 0,9759	d ₄ ²¹ = 0,9742	n _D ²¹ = 1,4870

RM_D Calculé pour le cétol C₁₈H₃₀O₂, 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)³⁾.

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 cm³ 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 cm³ de mélange en 5'). Le lendemain, on décanta la solution claire, et on distilla 230 cm³ de dioxane; le résidu fut dissous dans de l'eau et de l'éther et

¹⁾ 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).

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

³⁾ 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'habitude¹⁾. 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 β -méthylpentadécaneedioate 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 γ -méthyl-cyclopentadécanone.

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

¹⁾ 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.