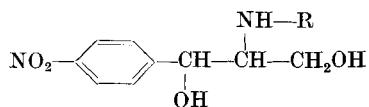


amfenicolo inibiva completamente l'espansione delle colonie, nessuna di queste sostanze ha mostrato una qualsiasi attività antibatterica. I prodotti IV—VIII, XI—XIII, XV—XXII sono stati saggiati su *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Soltanto i prodotti XV, XVI e XXI mostrano un certo potere batteriostatico, inferiore tuttavia a quello del cloroamfenicolo. I rapporti di tale attività sono visibili nel seguente specchietto:



Sost. n°	R =	Concentrazione di inibizione	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
CAF	—COCHCl ₂ (Cloroamfenicolo)	1:10000	1:10000
XV	—COCl ₃	1:1000	1:500
XVI		1:1000	inattivo
XXI		1:2500	1:2500

Riassunto.

Sono stati sintetizzati due nuovi derivati dell'estere etilico della β -fenilserina e del p-nitrofenil-serinolo. Vengono resi noti i risultati delle acetilazioni dell'estere della fenilserina a condizioni diverse ed i dati riguardanti l'azione batteriostatica in vitro dei prodotti sintetizzati.

Politecnico federale di Zurigo, Istituto di Farmacia;
Laboratorio di ricerche scientifiche della S.A. Dr. A. Wander, Berna.

216. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

14^e communication¹⁾.

Préparation de l'hexadécane-dione-2, 15, de la dodécane-dione-2, 11 et de l'eikosane-dione-2, 19

par M. Stoll.

(7 VII 51)

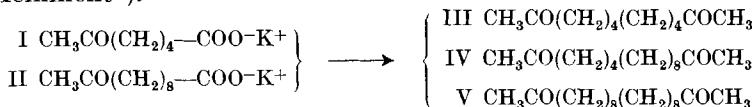
Pour la préparation de la muscone²⁾ nous avions besoin de l'hexadécanedione-2, 15. Ce produit avait déjà été préparé par *Allen & Richmond*³⁾. (Ces derniers n'ont donné aucune indication quant à la

¹⁾ 13^e communication, *Helv.* **34**, 678 (1951).

²⁾ *Stoll & Rouvé*, *Helv.* **30**, 2019 (1947).

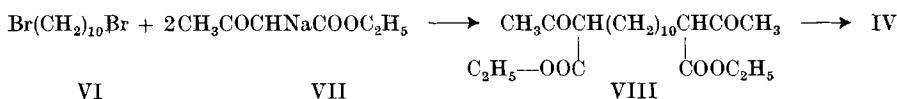
³⁾ *J. org. Chem.* **2**, 222 (1937).

préparation.) Comme nous disposions d'acide δ -acétylvalérianique (I) et d'acide ϑ -acétylpéargonique (II), la synthèse la plus rapide nous sembla l'électrolyse mixte des sels potassiques des deux acides en solution méthanolique absolue selon une méthode déjà mise au point précédemment¹⁾.



Nous avons effectivement obtenu les 3 dicétones prévues, dont la IV se forme en quantité prépondérante comme l'exige la théorie. Mais une bonne partie des acides, et particulièrement l'acide I, donne lieu à des réactions secondaires²⁾. C'est pour cette raison que nous avons mis en œuvre pour 1 molécule-gramme (200) d'acide II, deux molécules-grammes (2×140) d'acide I. Malgré cela, le rendement est resté insuffisant, ne dépassant pas les 40 % du rendement théorique. Par contre, la préparation est simple et rapide.

Nous avons exploré encore une deuxième méthode partant du α , ω -dibromodécane (VI). Par condensation avec 2 molécules d'acétylacétate d'éthyle (VII), nous avons préparé l'ester VIII qui donnait par saponification lente la dicétone IV pure avec un rendement de 30 % du rendement théorique. Cette réaction tend à rester incomplète et le brome du dibromure VI réagit alors en partie avec le méthylate ou éthylate de sodium ou avec l'acétate de sodium qui se forme en cours de route, ce qui conduit à une hydroxycétone $\text{HO}(\text{CH}_2)_{11}\text{COCH}_3$ (IX), F. 56° (semicarbazone F. 116°), à un diéthoxy-éther $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}\text{OC}_2\text{H}_5$ (X) et à d'autres produits semblables.



Partie expérimentale.

(Les F. ne sont pas corrigés.)

Electrolyse mixte de l'acide δ -acétylvalérianique (I) et de l'acide ϑ -acétylpéargonique (II). L'acide δ -acétylvalérianique (AV) a été préparé selon Ruzicka, Seidel, Schinz & Pfeiffer³⁾, et l'acide ϑ -acétylpéargonique (AP) selon Myddleton & Barrett⁴⁾. L'appareillage est constitué par un ballon rond de 1 l, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'un agitateur et d'un tube introducteur avec robinet. Il plonge dans un bain d'eau courante maintenu à 16°. L'anode est une plaque de platine $4 \times 5 \text{ cm}^2$ placée entre deux cathodes en fer de même surface, maintenues à une distance de 3—4 mm de chaque côté par une barre en fibre, fendue et montée de biais. L'anode est reliée à une

¹⁾ Stoll & Scherrer, Helv. 15, 1462 (1932).

²⁾ Il serait préférable de protéger le groupe cétonique préalablement par cétalisation au glycol.

³⁾ Helv. 31, 427 (1948).

⁴⁾ Am. Soc. 49, 2259 (1927).

borne par une feuille de platine, et les cathodes le sont à une autre borne par deux gros fils de cuivre. Ces derniers passent d'abord à travers un bouchon de caoutchouc fixé dans un tube de verre de 15 mm de diamètre qui porte à son extrémité supérieure un bouchon de liège avec une borne (-). Ce tube de verre est ensuite fixé dans le bouchon de liège fermant le ballon. A l'intérieur du tube se trouve un tube de verre plus mince et plus long, portant à son extrémité inférieure un bouchon de fibre, fendu au milieu pour laisser passer la feuille de platine. Celle-ci est reliée dans le tube par une borne en laiton à un fil de cuivre, qui passe par un bouchon de liège et qui porte la borne (+).

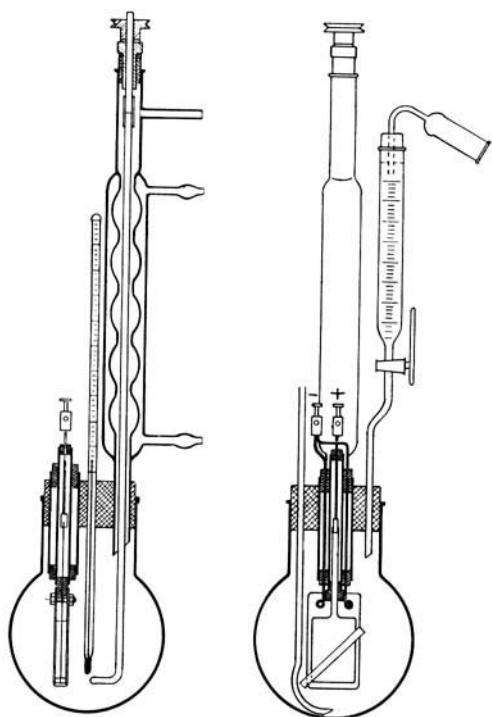


Fig. 1.

Un tube de verre allant jusqu'au fond du ballon permet la prise d'échantillons pour le titrage de l'acidité de la solution. On prépare d'abord un mélange de 1,64 moles (= 236 g) d'acide AV et 0,82 moles (= 164 g) d'acide AP. Puis, on dissout 3,4 g de sodium dans 600 cm³ de méthanol absolu et on ajoute 30 g du mélange d'acides AP et AV. 1 cm³ de la solution méthanolique nécessite 0,15 cm³ KOH alcoolique 0,5-n. pour sa neutralisation à la phénol-phthaléine. On fait alors passer le courant avec une intensité de 5 ampères, ce qui nécessite une tension de 50 volts. Au fur et à mesure que l'électrolyse consomme de l'acide, on introduit du mélange frais, de manière que le titre de la solution reste le même. On emploie environ 10 cm³ par 30 min. La température monte spontanément à 40–50° et s'y maintient jusqu'à la fin, bien que l'intensité du courant baisse lentement à 4 A. Durée totale ~ 19 h. Consommation du courant 85 Ah. Pendant l'électrolyse, il se forme une forte cristallisation de dicétone. On passe alors la solution à travers un filtre et on continue l'électrolyse avec le filtrat.

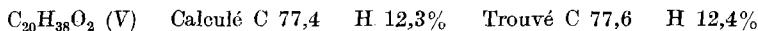
Après l'électrolyse, on distille l'alcool, puis on sépare le produit de réaction (avec les cristaux filtrés) en 30 g de parties acides et 217 g de parties neutres (théoriquement, on aurait dû en obtenir 270 g). Ces dernières sont distillées dans une colonne Héligrad à reflux total. On sépare sous 9 torr: 1. 123° 23,8 g; 2. 123–152° 3 g; 3. 152–165° 60 g; 4. 153–199° 6,8 g; 5. 197–210° 77,4 g; les résidus sont distillés dans un ballon Claisen sous 0,12 torr; 6. 185–192° 12,3 g; 7. 192–200° 14,2 g; 12 g résidus. Les fractions 3, 5, 6 et 7 sont cristallisées dans 5 fois leur poids d'éthanol. La fraction 3 donne 19,1 g de dioxo-2,11-dodécane (III). F. 68–69°, rendement 11,6% de la théorie. (Les rendements sont calculés sans tenir compte de l'acide récupéré qui est presque exclusivement de l'acide acétylpéargonique.)

$C_{12}H_{22}O_2$ (III) Calculé C 72,7 H 11,1% Trouvé C 72,4 H 11,17%

La fraction 5 donne 65 g de dioxo-2,15-hexadécane (IV). F. 83–84°, rendement 31% de la théorie (40,5% si on tient compte de l'acide récupéré ou transformé en $C_{20}H_{38}O_2$).

$C_{16}H_{30}O_2$ (IV) Calculé C 75,6 H 11,8% Trouvé C 75,8 H 11,9%

Les fractions 6 et 7 donnent 15 g de dioxo-2,19-eikosane (V). F. 92—93°, rendement 11,7%.



Condensation du dibromo-1,10-décane avec l'acétylacétate d'éthyle sodé. On place dans un ballon de 500 cm³ à 3 tubulures, muni d'un agitateur rapide en fil d'acier, d'un thermomètre, d'un entonnoir à introduction et d'un tube à décharge portant un ballon pour recevoir le distillat, 140 cm³ d'acétylacétate d'éthyle, 20 g de CH₃ONa en poudre et 5 g de IK. On chauffe le tout à 100° et on introduit en 2 h. 30 g (0,1 mole) de dibromo-1,10-décane fraîchement distillés et dissous dans 20 g d'acétylacétate d'éthyle. Le méthanol commence à distiller. Après 14 h., la température est montée à 124° et il s'est formé 20 cm³ de distillat. Le méthylate de sodium est insoluble dans l'acétylacétate d'éthyle et flotte au début de la réaction en suspension légère dans la solution. Vers la fin de l'opération, il se forme du BrNa qui se dépose rapidement au fond du ballon. La solution se colore en jaune. On filtre cette poudre et la lave bien à l'éther (26,6 g). 1,9096 g de cette poudre neutralisent 0,4 cm³ ClH 0,5-n.; 1,7517 g, neutralisés à l'acide nitrique, consomment 119,15 cm³ AgNO₃ 0,1-n. selon Mohr (chromate de potassium). La poudre contient donc, outre les 5 g de IK, 0,15 g de NaOCH₃ et 15,47 g de NaBr (théoriquement, on aurait dû en obtenir 20,6 g). Le 75% du brome avait déjà réagi.

Pour parfaire la réaction, on remet le mélange réactionnel dans le ballon en ajoutant 20 g de NaOCH₃ et 53 cm³ d'acétylacétate d'éthyle. Après 8 h. de chauffage, la poudre ne s'est pas encore déposée. La réaction est terminée et il reste un excès de NaOCH₃. Après filtration, dissolution dans l'éther, lavage à neutralité, séchage et distillation de l'éther, il reste 130 g de produit exempt d'halogène. On distille l'éther acétylacétique dans le vide. Il reste 54 g, IA 7,1, IE 230. On saponifie avec 450 cm³ KOH alcoolique 0,5-n. à 20° pendant 5 jours. Puis, on évapore l'alcool dans le vide et sépare en parties acides et neutres. Ces dernières sont dissoutes à chaud dans du benzène. Il reste 1,7 g de résidus. La solution benzénique est diluée à l'éther de pétrole, ce qui précipite 9,2 g de dicétone IV. Les liqueurs-mères sont débarrassées du dissolvant et distillées: 14,4 g. On recueille 7,1 g d'une fraction distillant entre 150 et 200° sous 0,27 torr. Cette fraction contient encore 1,5 g de cristaux. Après lavage à l'éther de pétrole, il reste 0,8 g, F. 81—82,5° (IV). Les 9,2 g de dicétone IV brute sont distillés sous 0,16 torr à 138—143°; 7,0 g, F. 81,5—82,5°. Rendement total: 7,8 g soit 30,7% de la théorie. En mélange avec la dicétone IV, F. 83—84°, obtenue par électrolyse, le F. n'est pas abaissé.

Les liqueurs-mères restées liquides (5,5 g) donnent en partie une semicarbazone, F. 99 → 200°. Elles contiennent probablement encore de la dicétone IV mélangée à d'autres produits de condensation.

Semicarbazone de la dicétone IV: F. 214—216° (très peu soluble dans l'alcool).

Dans un autre essai où la condensation n'a pas été poussée jusqu'au bout, on a trouvé dans ces liqueurs-mères une hydroxycétone C₁₃H₂₆O₂ (IX) (F. 56°; semicarbazone C₁₄H₂₉O₂N₃, F. 115—116°).

C₁₄H₂₉O₂N₃ Calculé C 62,0 H 10,7% Trouvé C 62,37 H 10,5%
et un diéthoxy-éther C₁₄H₃₀O₂ (X) (Eb. 0,15 torr: 84—88°).

C₁₄H₃₀O₂ Calculé C 73,0 H 13,0 C₂H₅O 39,15%
Trouvé „, 73,08 „, 13,05 „, 39,52%

Ce dernier produit s'est probablement formé pendant le traitement à la soude éthylalcoolique.

RÉSUMÉ.

On a décrit deux procédés de préparation de l'hexadécane-dione-2,15.

Genève, Laboratoires de la Maison
Firmenich & Cie (Successeurs de Chuit, Naeff & Cie).