

74. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.

13e communication¹⁾)

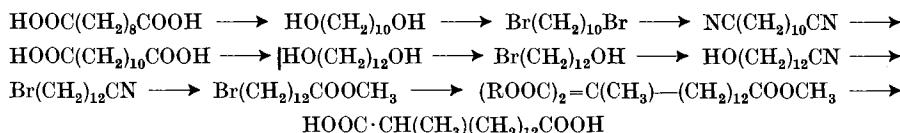
Sur une nouvelle méthode de préparation de l'acide méthyl-2-pentadécane-dioïque

par Max Stoll.

(31 I 51)

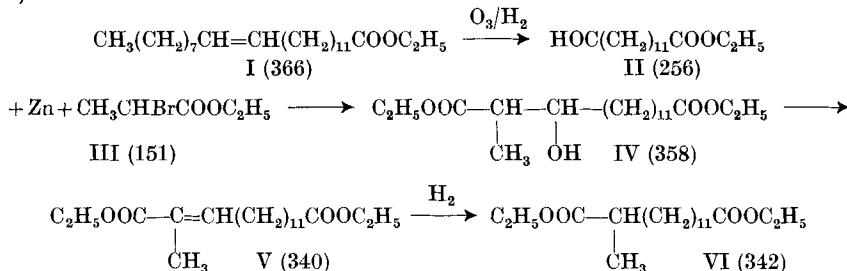
L'acide méthyl-2-pentadécane-dioïque-1,15 constitue la matière première de la synthèse de l'iso-muscone²).

Il a déjà été préparé par *Chuit* et ses collaborateurs²⁾, d'après le schéma suivant :



Cette méthode étant un peu compliquée, nous avons cherché à la simplifier.

En utilisant la méthode de dégradation de l'alcool érucique, mise au point en collaboration avec *A. Rouvé*⁴⁾, nous avons été en mesure d'obtenir assez facilement l'oxo-13-tridécanoate-1 d'éthyle (II).



L'ester érucique, qui a été dégradé ici par ozonolyse-réduction en oxo-tridécanoate d'éthyle, avec un rendement de 63—70% du rendement théorique, peut naturellement l'être aussi par deux oxydations successives, la première au permanganate⁵) (conduisant à l'acide-

¹⁾ 12^e communication, *Helv.* **31**, 1435 (1948).

²⁾ *M. Stoll*, *Helv.* **31**, 1082 (1948).

³⁾ Helv. **10**, 183 (1927). ⁴⁾ Helv. **27**, 950 (1944).

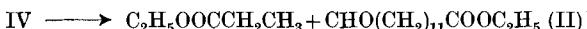
⁵⁾ Charles Dorée & All. C. Pepper, Soc. 1942, 477; Georges King, Soc. 1939, 1826; Chi-Yi-Hsing, Am. Soc. 61, 3589 (1939); John T. Scanlan & Daniel Swern, Am. Soc. 62, 2305 (1940); U.S. Patent 2389187, Nov. 20, 1945.

dihydroxy-13,14-béhenique) et la seconde à l'acide per-iodique ou au tétra-acétate de plomb.

L'aldéhydo-ester II étant dès lors un produit facilement accessible, nous l'avons condensé avec le dérivé zincique de l'ester α -bromopropionique (III) et nous avons obtenu ainsi le méthyl-2-hydroxy-3-pentadécane-dioate-1,15-d'éthyle avec un rendement de 80—90% de la théorie. Au moyen de chlorure de stéaryl ou de lauryl, nous l'avons déshydraté en l'ester de l'acide non saturé V avec un rendement de 85—90% de la théorie. Par réduction catalytique, celui-ci nous a fourni presque quantitativement l'ester de l'acide VI cherché.

Nous avons effectué la réaction de *Reformatsky* en solution éthérée diluée, en chargeant d'abord l'aldéhyde et le zinc, puis en introduisant ensuite le bromo-ester. De la sorte, nous avons pu éviter l'action condensatrice du composé bromo-zincique. En effet, si l'on ajoute, comme de coutume, le mélange d'aldéhyde et de bromo-ester en solution benzénique au zinc activé recouvert d'ester acétique, on n'obtient que le 61% du rendement théorique. Et si l'on introduit l'aldéhyde en solution éthérée dans la solution benzénique du composé bromo-zincique, le rendement baisse à 29%.

L'hydroxy-ester IV ne semble pas être distillable en grande quantité sans une décomposition qui augmente rapidement si le vide est moins bon. Elle s'explique par deux réactions: la première, une déshydratation de l'hydroxy-ester IV, conduit à l'ester non saturé V. L'eau formée saponifie une partie des esters et l'on trouve ainsi, dans les parties les plus volatiles, de l'alcool dilué. La seconde réaction consiste en une scission de la molécule de l'hydroxy-ester IV avec formation d'ester propionique et d'oxo-tridécanoate d'éthyle II. Elle devient prépondérante si l'on chauffe l'ester IV à 265—285°.



Dans un vide de 0,1 mm, la décomposition n'atteint guère plus de 2—3% du produit. D'ailleurs, on pourrait probablement, pour supprimer cette distillation, déshydrater directement le produit brut.

La déshydratation peut se faire de différentes façons. Nous avons essayé l'action de l'acide β -naphtalène-sulfonique, du tribromure de phosphore, de l'anhydride acétique et de l'anhydride phtalique. Excepté le dernier, qui semble être régénéré de sa combinaison avec l'ester IV par simple chauffage à 250—300°, ces réactifs provoquent tous la déshydratation jusqu'à un certain degré. Mais elle n'est jamais complète. Le recours à l'oxyde d'aluminium, plus énergique, est exclu par suite de la haute température nécessaire, qui risquerait de provoquer la scission de la molécule avant sa déshydratation.

En utilisant l'ester laurique à partir du mélange d'acides C_{12} du coprah à la place de l'ester stéarique, nous avons réussi à obtenir l'ester déshydraté en une seule opération, suivie d'une distillation fractionnée.

Nous avons cependant fini par trouver une excellente méthode: la décomposition du stéarate ou du laurate de l'hydroxy-ester IV.

L'ester V résultant du traitement avec un chlorure de lauryle préparé au moyen du chlorure de thionyle provoque un certain empoisonnement du catalyseur lors de l'hydrogénéation suivante. Il est donc nécessaire de redistiller l'ester non saturé très soigneusement ou de remplacer le chlorure de thionyle par le pentachlorure de phosphore.

Quelques indices nous font croire que la réaction de *Reformatsky* peut donner les deux formes stéréomères que la théorie prévoit. Entre les hydroxy-esters IV cristallisé et liquide, il nous a semblé qu'il n'existe pas seulement une différence dans le degré de pureté. C'est ainsi que la déshydratation paraissait plus facile avec l'ester liquide qu'avec l'ester cristallisé. Toutefois, nous n'avons pas poussé plus loin l'étude de ce problème, et la preuve définitive de ce que nous avançons reste encore à apporter.

Partie expérimentale.

(les F. ne sont pas corrigés)

Oxo-13-tridécanoate d'éthyle II. Ce produit a été préparé selon la technique de *Stoll & Rouvé* (l. c.) à partir d'acide brassidique isolé de l'huile de colza.

L'ozonolyse a été faite par charges de 300 g d'ester brassidique dans 3000 cm³ d'éther acétique catalytique, et la réduction suivante en présence de 2 g de Pd/CaCO₃ contenant 4,6% de Pd. La solution a été ensuite décantée du Pd/CaCO₃ et agitée avec 500 g de carbonate de sodium anhydre. Le catalyseur peut servir pour plusieurs opérations. Après filtration, le dissolvant a été distillé et le résidu chaud versé d'un seul coup dans un ballon contenant 650 g d'une solution hydrogénosulfitique chauffée à 95° et fortement agitée, le tout dans une atmosphère d'azote commercial. Après quelques minutes, l'agitateur s'est bloqué parce que la combinaison hydrogénosulfitique s'est solidifiée. L'opération a été répétée dix fois et tout le produit réuni pour être extrait dans un grand extracteur rotatif, contenant 10 l de benzène.

L'extracteur a été modifié de manière que le benzène qui reflue du réfrigérant ne passe pas dans une cloche soudée à l'agitateur, mais dans une cloche fixée autour du réfrigérant; celle-ci est munie d'un tube qui descend jusqu'au fond du flacon et sert de guide à l'agitateur qui doit tourner très lentement ($n = 30-60$ tours/min). On glisse, sur le petit bout du tube de l'extracteur sortant en-dessous du bouchon de liège dans le flacon, un manchon filtrant formé par cinq ou six épaisseurs de papier-filtre enroulé. Le manchon est ensuite fixé de manière étanche, par une ficelle, en haut, au dit tube de l'extracteur, en bas, à l'extrémité du tube descendant de la cloche. Ainsi le benzène qui reflue est conduit, à travers la cloche, au fond du flacon et l'agitateur le disperse lentement dans la combinaison hydrogénosulfitique. Filtré ensuite par le rouleau de papier-filtre, il conduit toutes les parties solubles dans le ballon à distiller.

Pour décomposer la combinaison hydrogénosulfitique, on a versé $1/3$ de la suspension benzénique dans un ballon de 15 l, puis on ajouta 6 l d'eau chaude et on agita fortement avec un agitateur en fil d'acier traversant le réfrigérant. On introduisit ensuite 800 cm³ de formol à 36%. A 64° il se produisit une forte mousse que l'on calma en ajoutant 500 cm³ d'alcool ordinaire. Ce n'est que lorsque la température eut atteint 68—69° que la décomposition eut lieu et que les deux couches devinrent claires. Toute cette opération fut exécutée dans un courant de gaz carbonique. Par des lavages de la couche benzénique au carbonate et à l'eau, on sépara les parties neutres de peu de parties acides.

La décomposition doit être rapide. Plus elle dure, plus il y a de produits de condensation secondaires. Une réaction en continu serait peut-être la plus favorable.

172 g de produits aldéhydiques ainsi préparés ont été fractionnés dans un ballon *Claisen* et nous ont livré les fractions suivantes: 1^o 15 mm 92—116^o 33,7 g; 2^o 0,8 mm — 152^o 5,4 g; 3^o 0,8 mm 155—161^o (165^o) 96,5 g; résidus: 34,7 g.

La fraction 1 était de l'aldéhyde pélargonique presque pur et la fraction 3 le 13-oxo-tridécanoate d'éthyle suffisamment pur pour les réactions suivantes.

Hydroxy-3-méthyl-2-pentadécane-dioate d'éthyle IV. On a placé dans un ballon de 10 l rempli d'azote absolu 579 g d'aldéhydo-ester II dissous dans 5 l d'éther absolu. A cette solution, on a ajouté 400 g de zinc activé avec de l'acide chlorhydrique à 10%, puis séché au vide et chauffé avec 1 g d'iode jusqu'à disparition de ce dernier. La solution fut ensuite amenée à ébullition et agitée avec un agitateur en fil d'acier. A ce moment on arrêta le chauffage du bain de vapeur et on introduisit assez rapidement (env. 10 gouttes/sec) 470 g d'α-bromopropionate d'éthyle fraîchement distillé (Eb. 152—156/720 mm). La température se maintint entre 33 et 35^o. Quand tout fut introduit, environ une demi-heure plus tard, on recommença à chauffer le bain de vapeur très doucement. Une vive réaction se produisit et le reflux dut être modéré par refroidissement du ballon à l'eau courante. La solution devint noire et trouble. Après 20 min., la réaction se calma complètement; elle était probablement terminée. Nous avons néanmoins encore chauffé à reflux pendant 7 heures. La décomposition de la combinaison zincique a été réalisée par addition de 2 kg de glace et 4 l d'acide chlorhydrique à 10%. La solution devenue claire fut ensuite lavée à l'eau, puis au carbonate et à l'eau pour extraire environ 5 g de parties acides. Après séchage et distillation du dissolvant, on en retira 757 g d'une huile jaune clair. Rendement: 93,5% du rendement théorique. Ce produit pourrait directement servir à la préparation de l'acide non saturé V. Toutefois, nous l'avons distillé dans une colonne *Vigreux* bien isolée, sous 0,1 mm Hg. Nous avons recueilli les fractions suivantes:

1^o dans le flacon *Dewar*: 5,9 g (1,28%) d'alcool et d'isopropylate d'éthyle; 2^o 11,3 g (2,45%) de têtes, 55—186^o; 3^o 413 g (89,65%), 183—187^o (192^o); 4^o 28 g de résidus (6,60%); 0,02% de pertes.

La fraction 3 donnait l'analyse élémentaire suivante:

$C_{20}H_{38}O_5$ (IV) Calculé C 66,97 H 10,69% Trouvé C 67,20 H 10,84%

Distillé en plus petite quantité dans un ballon *Claisen*, le produit donnait l'analyse suivante:

Trouvé C 66,80 H 10,54% $d_D^{24,6} = 0,9707$ $n_D^{25} = 1,4512$

Traité à l'hydrogénosulfite, la fraction 3 a donné 3 g de combinaison hydrogénosulfite et 1,8 g de parties acides, mais l'analyse élémentaire a donné des valeurs inchangées. La fraction contenait probablement encore à côté de l'oxo-ester II, de l'ester non saturé V.

L'hydroxy-3-méthyl-2-pentadécane-dioate d'éthyle est solide à 20^o. Recristallisé dans l'éther de pétrole léger, environ 1/3 de la substance fond à 32—34^o.

Ester crist. F. 32—34^o Trouvé IA 1,4 Calc. 0 IE 296 calc. 312

Ester des eaux-mères, F. 0^o Trouvé IA 0 Calc. 0 IE 306 calc. 312

Il semble que les impuretés s'accumulent dans les parties cristallisées, ce qui nous a fait supposer que nous étions en présence des deux formes stéréomères méso- et racémique théoriquement possibles.

L'ester liquide et l'ester solide donnent, après saponification, le même sel de benzyl-thiuronium fondant à 147—147,5^o. L'acide récupéré de ce dérivé fondait brut à 55—57^o.

L'ester méthylique distille à 185—190^o/0,12 mm; $d_4^{15} = 0,9954$.

Décomposition de l'hydroxy-ester IV par distillation. On a chauffé 125 g d'ester IV dans un bain électrique à rayonnement, à 220^o (temp. dans le ballon) et 285^o (temp. en dehors du ballon). On a observé une température de distillation de 95^o; après 1/2 heure,

on a arrêté la distillation. Le distillat formait 2 couches, dont l'inférieure pesait 1,7 g et la supérieure 26 g. La densité de l'inférieure était de $d^{20} = 0,974$; elle était constituée par de l'eau contenant environ 20% d'alcool. La couche supérieure a été fractionnée en 6,6 g d'alcool distillant aux environs de 77° et en 19,3 g d'ester propionique (IA. 0,7 IE. 536 calculé IA. 0 IE. 548) distillant entre 95—100° (96—97°). La fraction alcool et les fractions intermédiaires contenaient environ $\frac{3}{4}$ d'ester propionique (IE. 390—450). Après traitement au chlorure de calcium, on put en extraire 1,6 g distillant à 95—96,5° et ayant les IA. 0,5 et IE. 521. On a donc obtenu environ 23,8 g d'ester propionique, 2—3 g d'alcool et 1—2 g d'eau ce qui devait correspondre à environ 59 g d'aldéhydo-ester II et à 20—40 g d'ester non saturé V, une partie de ce dernier ayant dû être saponifiée. En traitant les résidus à l'hydrogénosulfite, nous en avons effectivement extrait 53 g d'aldéhydo-ester. Un traitement au carbonate avait enlevé 9 g de parties acides.

Déshydratation. a) *Par le stéarate:* 10 g d'hydroxy-ester IV restés liquides ont été chauffés avec 10 g de chlorure de stéaryl dans un ballon *Claisen* avec banane, sous un vide de 10 mm. Quand le bain eut atteint 150°, la décomposition commença. En 4 heures, la température fut portée à 295° et le vide abaissé à 0,3 mm. Le distillat pesait 16,2 g. Il fut traité en même temps que les résidus avec 9 g de carbonate de potassium anhydre dans 100 cm³ de benzène bouillant pendant 2 heures. Après filtration, etc., on obtint 13,2 g de parties neutres qui furent distillées sous 0,08 mm de pression.

4,7 g distillèrent entre 163—188°, laissant 7,6 g de résidus. Ceux-ci furent décomposés par distillation sous 10 mm de pression dans un bain de plomb; 5,7 g distillèrent entre 222—231°. On les traita à nouveau par du carbonate et du benzène et on obtint finalement 4,3 g, dont 3,95 g distillèrent sous 0,001 mm de pression entre (148—) 154—165°. Au total on a obtenu $4,7 + 3,95 = 8,65$ g d'ester déshydraté, soit le 91% du rendement théorique. En saponifiant par la potasse alcoolique, on obtint une partie de l'acide sous forme de son sel potassique, peu soluble dans l'alcool. Après acidulation, etc., on a obtenu 7,1 g d'acide brut fondant à 74—80°. Après recristallisation dans le benzène, puis dans le méthanol, il fondait à 86—86,5°.

$C_{16}H_{28}O_4$ (V)	Calculé C 67,56	H 9,92%	IA 394,4
	Trouvé , , 67,35	, , 9,99%	, , 399,6
Ester éthylique Eb. 0,4 mm 180—182° $d_4^{23} = 0,9439$			

b) *Par le laurate:* On a mélangé 173 g d'hydroxy-ester IV cristallisé avec 130 g de chlorure de lauryl (20% excès), préparé en partant de 300 g d'acide laurique du coprah et 300 g de chlorure de thionyle. Ce mélange a été chauffé progressivement dans un ballon *Vigreux*, de 170 à 305—400° (bain électrique), vide de 16 mm. Le produit distillait entre 171 et 245°. Le distillat fut remis dans le ballon et le tout distillé une seconde fois sous 18 mm de pression. 82 g de produit passèrent entre 171° et 183°, et 188,6 g entre 230° et 248°. Les deux fractions furent refractionnées successivement dans un vide de 0,15 mm. 110,3 g distillèrent entre 115—121° (163°), et 147,9 g entre 166—175°. Cette seconde fraction fut redistillée deux fois avant d'être soumise à la réduction catalytique. Rendement: 145,7 g = 89% du rendement théorique.

Dans un autre essai, nous avons traité 231 g d'hydroxy-ester IV liquide avec 160 g de chlorure de lauryl de la même manière. Mais au lieu de séparer l'acide laurique par distillation, nous l'avons enlevé comme l'acide stéarique par le carbonate anhydre dans du benzène, à la température ordinaire, mais en agitant fortement avec un agitateur. Puis nous l'avons encore lavé au carbonate à 10%. Après 3 distillations fractionnées dans un ballon *Schulemann*, nous avons obtenu 179 g d'ester distillant à 170—173°/0,03 mm. Rendement: 81% du rendement théorique. Les résidus sont décomposables et peuvent encore fournir un peu de bon produit.

Méthyl-2-pentadécane-dioate-1,15 d'éthyle (VI). 179 g d'ester non saturé V ont été dissous dans 1800 cm³ d'alcool catalytique et réduits avec 13,085 l d'hydrogène (calculé aux cond. d'exp. 11,710 l) en présence de 0,5 g de noir de platine et 0,5 g d'oxyde de

platine. La réduction a été très lente et nous avons été obligés d'activer le catalyseur 4 fois en l'agitant en présence d'air. Après la réduction, nous avons filtré le catalyseur et distillé le dissolvant. Le résidu distillait entre 158—164° sous 0,08 mm de pression.

$C_{20}H_{38}O_4$ (VI) Calculé C 70,11 H 11,19% IE 327,2
Trouvé „ 70,03 „ 11,27% „ 316

Pour arriver à l'indice d'ester 316, il a fallu saponifier à chaud pendant 6 heures.

$d_4^{15} = 0,9300$ $d_4^{17,4} = 0,9277$ $n_D^{17,5} = 1,4460$
 RM_D calculé pour $C_{20}H_{38}O_4$ 97,86 trouvé 98,29

Cet ester contenait encore 3% de produit non saponifiable. L'acide obtenu avec cet ester fondait, après une cristallisation dans le benzène, à 91—92,5° (*Chuit* l. c. indique 93,5—94°).

RÉSUMÉ.

On a décrit une méthode pour transformer l'ester érucique ou brassidiique en méthyl-2-pentadécane-dioate d'éthyle.

Laboratoire de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Successseurs de Chuit, Naef & Cie*).

75. Contribution à l'étude du système quinaire



IV. Les systèmes ternaires limites

$Ca^{++}—H^+—PO_4^{---}—H_2O$ et $NH_4^+—H^+—PO_4^{---}—H_2O$ à 25°

par R. Flatt, G. Brunisholz et S. Chapuis-Gottreux.

(31 I 51)

Dans le diagramme prismatique du système quinaire $Ca^{++}—NH_4^+—H^+—NO_3^-—PO_4^{---}—H_2O$ ¹), la face triangulaire supérieure représente le système quaternaire $Ca^{++}—NH_4^+—H^+—NO_3^-—H_2O$. Deux mémoires publiés précédemment concernent ce système (isotherme de 25°)²).

La face opposée du prisme — le triangle de base — appartient au système quaternaire $Ca^{++}—NH_4^+—H^+—PO_4^{---}—H_2O$.

Le diagramme de solubilité de ce système sera construit avec les coordonnées suivantes (fig. 1).

En présence de l'anion PO_4^{---} , les solutions ne peuvent contenir le cation Ca^{++} en quantité notable que si elles renferment en même temps le cation H^+ en forte proportion. Le phosphate primaire de calcium $CaH_4(PO_4)_2, H_2O$ («phosphate monocalcique», symbole Ca^I) est

¹) *Helv.* **33**, 2045 (1950).

²) *R. Flatt & P. Fritz, Helv.* **33**, 2045 (1950); **34**, 231 (1951).