

71. Contribution à l'étude des combinaisons carbocycliques XXX¹⁾.

La condensation interne de l'héxadécane-1,16-dial et de l'octadécane-1,18-dial

par M. Stoll et A. Rouvé.

(3. IV. 37.)

Dans un travail précédent²⁾ nous avons résumé de la façon suivante les conditions générales permettant la transformation de longues chaînes aliphatiques en combinaisons cycliques à nombreux chaînons:

Pour que la cyclisation soit possible, il faut:

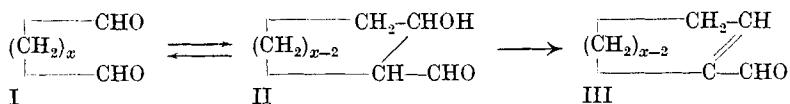
1^o que les deux extrémités de la chaîne portent des groupes fonctionnels pouvant *facilement* réagir, en établissant une liaison entre les groupes actifs;

2^o que la longueur de la chaîne soit telle que la cyclisation ne rencontre pas de résistance stérique due à l'épaisseur de la chaîne. Celle-ci devra donc contenir au moins 13 groupes de méthylène;

3^o que la réaction se fasse dans une dilution telle que les molécules aient le temps de joindre leurs deux extrémités avant de rencontrer une molécule voisine.

Il est de toute évidence que les dialdéhydes aliphatiques remplissent la première de ces conditions dans une très large mesure. Les seconde et troisième conditions pouvant également être réalisées, la possibilité d'une cyclisation rationnelle des dialdéhydes aliphatiques était établie théoriquement. Il nous a semblé intéressant de vérifier jusqu'à quel point ces prévisions théoriques se confirmeraient dans la pratique.

La condensation d'un corps à deux fonctions aldéhydiques I en milieu alcalin ou acide mène tout d'abord à la formation d'un aldol II:



On sait que ces corps sont souvent peu stables et qu'ils se décomposent sous l'effet de la chaleur, soit en restituant les deux fonctions aldéhydiques I de départ, soit en donnant par déshydratation une aldéhyde non saturée III. Si nous procédons en solution très

¹⁾ Communication XXIX voir *Helv.* **20**, 128 (1937).

²⁾ *Helv.* **17**, 1283 (1934).

diluée, une réaction inverse peut se produire si nous n'arrivons pas à pousser la réaction jusqu'à son dernier stade, c'est-à-dire à l'aldéhyde non-saturée III.

Cette cyclisation est rendue particulièrement difficile par la présence de différentes réactions secondaires. Ces réactions secondaires sont dues au fait que la condensation de deux aldéhydes n'élimine que l'un des deux groupes fonctionnels et laisse subsister l'autre, contrairement à ce qui se passe dans le cas d'une lactonisation. Il n'existe donc aucun critère permettant de déterminer le moment où tout le produit initial est transformé. Rien ne permet de prévoir non plus le moment où la quantité de produit cyclique monomère formé atteint son maximum. En effet, il résulte du fait que les différents produits de réaction peuvent continuer à réagir, que la quantité de chacun d'eux augmente jusqu'à un moment donné, pour diminuer ensuite; mais rien ne permet de fixer ce moment. Ceci exclut l'utilisation de la méthode que *Ziegler*¹⁾ a employée pour la préparation des cétimides cycliques et qui consiste à introduire très lentement la solution du produit initial dans la solution du réactif.

Dans des travaux précédents²⁾ nous avons établi pour la série des ω -oxyacides, qu'à la concentration de 0,007 grammes-molécules par litre et en milieu benzénique à 81°, une chaîne de 17 chaînons avait la même probabilité de se trouver en position cyclique que de rencontrer, avec l'une de ses extrémités, l'extrémité d'une chaîne voisine. En choisissant une concentration inférieure, nous pouvions donc être sûrs d'avoir au début de la réaction une formation appréciable de produit cyclique. En outre, en ayant soin qu'après la réaction il restât toujours une certaine quantité de produit initial non transformé, nous devons trouver du produit cyclique monomère, à moins que les réactions secondaires se soient absolument opposées à sa formation.

Pour réduire l'importance de ces réactions secondaires nuisibles, qui sont bimoléculaires, nous avons choisi des dilutions initiales extrêmes, c'est-à-dire de 0,001 à 0,002 grammes-molécules par litre. Dans de telles dilutions, la lactonisation de l'acide-15-oxypentadécyclique donne 80 à 90 % de produit cyclique monomère.

Comme agent de condensation, nous avons d'abord essayé l'amidure de sodium en solution d'éther sulfurique, puis, d'après *Kuhn et Hoffer*³⁾, l'acétate de pipéridine en solution alcoolique et finalement l'acide benzène-sulfonique en solution benzénique.

Les dialdéhydes utilisées dans nos essais ont été préparées à partir de leurs diacétals; ces derniers s'obtiennent facilement d'après la méthode de *Wohl et Schweitzer*⁴⁾, par électrolyse des sels potassiques

¹⁾ A. 504, 94 (1933).

²⁾ Helv. 18, 1087 (1935).

³⁾ B. 63, 2161 (1930), *Kuhn, Badstübner, Grundmann*, B. 69, 98 (1936).

⁴⁾ B. 39, 890 (1906).

des acétals des ω -aldéhydes-acides. Nous avons préparé de cette façon l'octadécane-1,18-dial et l'hexadécane-1,16-dial. Par condensation interne ces aldéhydes devaient donner les cycles C 17 et C 15. La fermeture de ces cycles ne rencontre pas d'obstacle stérique notable, pour le premier tout au moins. (Voir note ²) au bas de la page 529).

La condensation de l'hexadécane-1,16-dial en solution d'éther absolu, en présence d'amidure de sodium et d'une petite quantité d'alcool absolu nous a fourni environ 50 % de polymères ayant l'aspect du caoutchouc et à peu près 20 à 40 % d'un produit huileux, soluble dans l'éther de pétrole léger et sentant distinctement le musc avec une note un peu grasseuse. D'après l'analyse, l'ensemble des produits de réaction avait la même composition que le produit de départ. Il ne pouvait donc s'agir que de produits non transformés ou d'aldols monomères ou surtout polymères.

Ces produits, solubles dans l'éther de pétrole, n'ont pas pu être distillés. Une grande quantité de mousse se formait par suite d'une décomposition partielle et entraînait le produit sans distillation.

Par oxydation avec de l'oxyde d'argent on a obtenu un peu d'acide thapsique. Mais la présence d'un oxyacide cyclique ou d'un acide cyclique non-saturé n'a pas pu être démontrée.

A part l'odeur, nous n'avions donc aucune preuve sérieuse que le produit cyclique se fût réellement formé et, comme il nous semblait difficile d'améliorer les conditions de travail, nous avons abandonné cette méthode pour essayer celle publiée récemment par *R. Kuhn* et *Hoffer*¹⁾, qui promettait une meilleure réalisation de cette condensation interne d'une dialdéhyde. Cette méthode offrait l'avantage de ne pas s'arrêter aux aldols intermédiaires, mais de fournir immédiatement les aldéhydes non-saturées.

Malheureusement, ici encore, la grande masse des produits de réaction fut formée de résines difficilement solubles dans l'éther ou l'alcool. Les parties solubles se laissaient distiller en partie et le distillat avait bien une odeur de musc, mais les sémicarbazones avaient des points de fusion allant de 125 à 170°. C'étaient donc probablement encore des mélanges de très peu d'aldéhydes cycliques non saturées avec beaucoup de dialdéhydes initiales.

Il va sans dire que toutes ces expériences ont été faites dans une atmosphère exempte d'oxygène.

Tous nos essais en *milieu alcalin ou neutre* ont donc pratiquement échoué.

La cyclisation en *milieu acide* avait déjà été appliquée par *Wohl* et *Schweitzer*²⁾ ainsi que par *Baeyer* et *Liebig*³⁾. Ils avaient

¹⁾ B. 63, 2161 (1930), *Kuhn, Badstübner, Grundmann*, B. 69, 98 (1936).

²⁾ B. 39, 890 (1906). ³⁾ B. 31, 2107 (1898).

pu la réaliser en chauffant la dialdéhyde adipique avec de l'acide sulfurique dilué. *Wohl* et *Schweitzer* avaient même réussi cette synthèse en chauffant simplement la dialdéhyde en solution aqueuse. Il est vrai qu'il s'agissait dans ce cas de la formation d'un corps cyclopenténique, ne pouvant être comparée sans autre à celle d'un corps cyclo-pentadécénique. Néanmoins ces travaux nous montrèrent que la condensation en milieu acide pouvait avoir quelques chances de succès.

C'est ainsi que nous fûmes amenés à essayer la condensation des dialdéhydes supérieures à l'aide de l'acide benzène-sulfonique non déshydraté en solution benzénique.

Cette méthode possède un grand avantage sur les précédentes, en ce sens qu'elle permet d'utiliser directement les diacétals au lieu des dialdéhydes. En saponifiant les acétals en milieu très dilué, on peut éviter que les dialdéhydes ne se polymérisent en partie avant d'entrer en réaction. En dosant quelques échantillons d'après la méthode de *Zeisel*, nous avons pu constater que la saponification des groupes méthoxyles se faisait pendant la première demi-heure de la réaction. L'aldéhyde est ainsi libérée et peut immédiatement entrer en réaction, en restant toujours en solution extrêmement diluée.

Cette méthode nous a enfin permis d'atteindre le but que nous nous étions proposé.

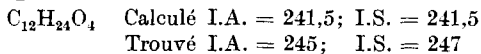
En partant de 10 gr. de diacétal Ia pur, dans 10 litres de benzène, on a obtenu 2 (pour $x = 16$) à 0,6 (pour $x = 14$) gr. de l'aldéhyde cyclique non-saturée III, soit un rendement de 30 à 10 % du rendement théorique.

Pour identifier ces aldéhydes cycliques α, β non-saturés III, nous les avons d'abord transformées en carbinols saturés IV par réduction catalytique. Par déshydratation nous pensions les transformer ensuite en hydrocarbures non-saturés VIIIa avec une double liaison semicyclique, mais l'ozonisation du produit déshydraté démontra que la double liaison s'était déplacée à l'intérieur du cycle VIII et, au lieu des cyclanones V prévues, décelables par leur odeur et donnant facilement des semicarbazones bien cristallisées, elle donna des cétoaldéhydes X sans odeur et formant des disemicarbazones qui se laissaient difficilement purifier.

Nous avons donc été amenés à procéder à l'identification des nouvelles aldéhydes III d'une autre manière. En partant des cyclanones V de constitution bien déterminée, nous avons préparé d'après la méthode de *Darzens* la cyclo-pentadécyl-formaldéhyde et la cyclo-heptadécyl-formaldéhyde VII. Nous avons transformé ces aldéhydes VIII, ainsi que les aldéhydes non-saturés III obtenues par cyclisation directe, en carbinols correspondants IV par réduction catalytique.

348 gr. de cette combinaison bisulfite sont agités dans une atmosphère d'azote dans 3 à 4 litres d'éther sulfurique. On introduit peu à peu dans la suspension 2,54 litres de solution de carbonate de sodium à 10 %. La décomposition est achevée au bout de 7 à 9 heures d'agitation. La couche d'éther est décantée, lavée, séchée et évaporée ensuite. On obtient 149 gr. d'éther méthylique de la semi-aldéhyde sébacique, ce qui fait environ 65 % du rendement théorique.

Ces 149 gr. sont acétalisés et saponifiés immédiatement après de la façon suivante: on les dissout dans 1 litre d'alcool méthylique absolu et on chauffe pendant 17 heures à reflux après avoir ajouté 75 cm³ d'alcool méthylique contenant 7 à 8 gr. d'acide chlorhydrique. Ensuite on neutralise l'acide libre et on saponifie avec 650 cm³ de potasse méthylalcoolique contenant par litre environ 85 gr. de potasse caustique. Après avoir chauffé pendant 2 heures à reflux, on distille une partie de l'alcool méthylique, et la solution restante, refroidie, est neutralisée exactement avec de l'acide chlorhydrique. On alcalinise de nouveau très légèrement et on distille le reste de l'alcool méthylique. Le résidu est repris dans l'eau et une rapide extraction à l'éther permet d'isoler une petite quantité (0,8 gr.) de parties neutres non saponifiées. La solution aqueuse est acidulée jusqu'à réaction acide au papier rouge-congo, puis extraite à l'éther. On obtient ainsi 165 gr. de produit acide, sous forme d'une huile jaune. Cet acétal de la semi-aldéhyde sébacique avait les indices suivants:



Condensation électrolytique d'après Kolbe.

5 gr. de sodium sont dissous dans 300 cm³ d'alcool méthylique absolu et introduits dans l'appareil-électrolyseur¹⁾. On ajoute 50 gr. d'acétal-acide C₁₂H₂₄O₄ avec encore 200 cm³ d'alcool méthylique et on électrolyse sous une tension de 40 à 50 volts et avec une intensité de 3 à 4 ampères pendant plusieurs heures. Pendant l'électrolyse on introduit assez rapidement le reste de l'acétal-acide dont nous avons en tout 409 gr. La température se maintient à 50—55° sans chauffage extérieur. On poursuit l'électrolyse jusqu'à ce que la solution ne contienne plus que 3 à 5 % d'acide libre, titrable à la phénol-phtaléine.

Puis on distille l'alcool méthylique et on reprend le résidu dans de l'eau et de l'éther sulfurique. On sépare et on extrait les acides restants dans la solution par quelques lavages au moyen de soude caustique à 2 %. L'éther contient environ 267 gr. de produit neutre, alors que les couches aqueuses et les lavages alcalins fournissent environ 58 gr. de produits acides.

¹⁾ Anode en platine: 4 × 6 cm². 2 cathodes en fer à la distance de 0,5 cm de chaque côté de l'anode et sans diaphragme.

Les parties neutres sont distillées deux fois dans un vide aussi poussé que possible, ce qui permet d'isoler une fraction principale de 175 gr., passant entre 178 et 185° sous une pression de 0,02 à 0,03 mm., et qui fond à 32,5—34°.

$C_{22}H_{46}O_4$ Ia $x = 16$	Calculé C 70,6	H 12,3%
	Trouvé „ 70,94	„ 12,78%

Le diacétal d'octadécane-1,18-dial, ainsi préparé, n'était ni acide, ni saponifiable, c'est-à-dire que les indices du produit restaient en dessous de 1,0 pour I.A., et 1,5 pour I.S.

20 gr. du produit distillé ont été cristallisés trois fois dans 20 à 30 cm³ d'éther de pétrole léger, sans qu'on ait pu faire monter sensiblement son point de fusion. Nous avons obtenu 3,7 gr. de produit cristallisé avec p. de f. = 34—35°, et 7,9 gr. avec p. de f. = 33—34°, les différentes eaux-mères ayant été éliminées sans purification spéciale.

Octadécane-1,18-dial (I, $x = 16$).

Pour isoler la dialdéhyde de son acétal il est nécessaire de chauffer ce dernier à ébullition avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 10%. A froid, la saponification est trop lente. A chaud par contre, l'alcool est rapidement éliminé et la dialdéhyde, qui a déjà pris un tout petit peu l'odeur de musc, peut être extraite à l'éther sulfurique. Par cristallisation dans l'éther de pétrole, on l'obtient sous forme d'une poudre blanche, fondant à 50—52°.

L'analyse élémentaire de cette aldéhyde a toujours révélé un certain excès d'oxygène, dû probablement à la présence de petites quantités d'acide formées au cours de la préparation. Par des lavages au carbonate de sodium on est parvenu à enlever à peu près les $\frac{3}{4}$ de l'acidité, mais jamais la totalité, et cela bien que l'on ait travaillé sous une atmosphère de gaz carbonique.

$C_{18}H_{36}O_2$ I, $x = 16$	Calculé C 76,5	H 12,15%
	Trouvé „ 75,7	„ 12,2%

La purification par la semicarbazone n'a pas été possible non plus. Elle a conduit à des mélanges de mono- et de disemicarbazone difficilement solubles et à peine cristallisables.

Enfin, la distillation ne nous a pas réussi, même dans un bon vide. A cause d'une polymérisation spontanée nous avons presque toujours obtenu des résines.

La purification de ces dialdéhydes était donc passablement délicate, ce qui a rendu nos premiers essais particulièrement pénibles.

La meilleure méthode pour préparer des dialdéhydes relativement pures est donc la saponification d'un acétal bien purifié et la cristallisation dans l'éther de pétrole.

2. *Cyclo-heptadécène-formaldéhyde* (III, $x = 16$).

9,9 gr. de diacétal d'octadécane-1,18-dial $C_{22}H_{46}O_4$ sont dissous dans 10 litres de benzène. On ajoute dans la solution bouillante 1 gr. d'acide benzène sulfonique (BS) *crystallisé*, pur (*Schering-Kahlbaum*), qui se dissout peu à peu dans le reflux du benzène avec élimination visible d'eau. Une seconde portion de 1 gr. d'acide BS est introduite dans le reflux 40 minutes après la première, et, pendant 7 à 9 heures, on laisse intentionnellement refluer cette petite quantité d'eau dans la solution. Le chauffage est interrompu après 21 heures. L'eau n'a été éliminée dans le séparateur que pendant les dernières 14 à 12 heures de chauffage. 0,9 cm³ d'eau se sont déposés au fond du séparateur. Le liquide bouillant avait une température de 80,5—81,1°.

Dans les premiers essais la réaction a été suivie, à titre d'orientation, par prélèvement de quelques échantillons. 25 minutes après la première introduction d'acide BS, le diacétal avait été entièrement saponifié. Car le micro-*Zeisel* indiquait l'absence totale de groupes méthoxyles.

Après refroidissement la solution fortement teintée en brun est lavée à l'eau jusqu'à neutralité absolue, et cela sans utiliser de carbonate. Les lavages à l'eau contiennent environ 1,82 gr. d'acide BS, dosé par titration. On évapore le benzène dans un bain-marie, sous pression réduite et dans une atmosphère d'azote. On obtient 7,75 gr. de produit de réaction brut. Celui-ci est dissous dans l'éther sulfurique, qui laisse 0,15 gr. d'insoluble après glaçage à -15° . Ce produit insoluble fond à environ $122-125^{\circ}$ et est assez difficilement soluble dans l'alcool chaud. La solution principale dans l'éther sulfurique est lavée rapidement à l'eau, puis au carbonate 10 %, et encore à l'eau jusqu'à neutralité. On vérifie dans les premiers lavages à l'eau que le produit de réaction ne contenait plus la moindre trace d'acide BS. Les lavages au carbonate ne contenaient également que des quantités négligeables d'acide organique. Par évaporation de l'éther sulfurique on obtient 7,05 gr. de produit de réaction rigoureusement neutre. Ce produit est dissous dans l'éther de pétrole léger, la solution est glacée à -17° et filtrée à froid. Puis on répète ce traitement à -20° en filtrant sur une « Nutsche » glacée par de la neige carbonique. On obtient ainsi 6,1 gr. de produit soluble dans l'éther de pétrole, 0,45 gr. de produit plus difficilement soluble, provenant des lavages, et enfin 0,55 gr. de produit pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole. Le produit soluble est encore traité à l'alcool méthylique absolu, qui en dissout une partie et laisse une huile visqueuse et foncée au fond de la solution plus claire. On répète le traitement à l'alcool à chaud jusqu'à extraction complète. On sépare de cette façon: 2,85 gr. de produit soluble dans l'alcool méthylique absolu, 1,5 gr. de produit plus ou moins soluble à chaud, et 1,6 gr. d'huile visqueuse, rouge foncée, restée insoluble.

Grâce à ces extractions à l'alcool méthylique on réussit à distiller le produit de réaction principal, sans qu'il se produise trop de mousses gênantes. Les produits solubles sont distillés séparément et on réunit les fractions correspondantes qui passent à environ 120 à 140° dans un vide de 0,03 mm. Après deux rectifications on isole une fraction principale passant entre 130 et 133°, sous 0,05 mm. (Cœur I.), pesant 1,25 gr. La fraction suivante distillait entre 133 et 135° sous 0,06 mm. (Cœur II.) et pesait 0,65 gr.

$C_{18}H_{32}O$ (III)	Calculé C 81,8	H 12,1%
Cœur I.	Trouvé „ 81,92; 81,68	„ 12,14; 12,02%
Cœur II.	Trouvé „ 81,18; 81,18	„ 12,39; 12,21%

Le cœur I. avait les constantes suivantes: $d_4^{18,6} = 0,9297$ et $n_D^{18,5} = 1,4990$;

le Cœur II.: $d_4^{19,2} = 0,9311$.

$C_{18}H_{32}O$ $\bar{1}$	Calculé $M_D = 82,66$	
Cœur I.	Trouvé $M_D = 83,38$	$E\Sigma_D = 0,264$

Les têtes, peu différentes du cœur et provenant d'un premier essai de cyclisation, ont été utilisées pour préparer la semicarbazone de cette nouvelle aldéhyde cyclique, non saturée. Après deux cristallisations dans un peu d'alcool la semicarbazone de cyclo-heptadécène-formaldéhyde fondait à 143 à 143,5° (corr.).

$C_{19}H_{35}ON_3$	Calculé C 71,08	H 10,84	N 13,0%
	Trouvé „ 71,0	„ 10,9	„ 13,1%

Ces essais peuvent être reproduits à volonté, à condition de maintenir aussi rigoureusement que possible les conditions mentionnées. Si l'on augmente la quantité de diacétal de 2 gr. (toujours pour 10 litres de solvant), on n'obtiendra pas davantage de produit distillable. Les quantités indiquées représentent donc, en quelque sorte, la dilution la plus favorable pour réaliser cette réaction de cyclisation.

Le rendement devient tout à fait médiocre (environ $\frac{2}{3}$ de produit insoluble pour $\frac{1}{3}$ de produit soluble dans l'alcool méthylique, qui, en outre, n'est pratiquement pas distillable), si l'on augmente la quantité de diacétal jusqu'à 14,2 gr. et que l'on utilise en même temps 2,4 gr. d'acide BS en solution benzénique déjà déshydratée préalablement. La présence d'une certaine quantité d'eau est donc indispensable pour provoquer la saponification du diacétal, suivie de ladite réaction de cyclisation.

3. Cyclo-heptadécyle-carbinol (IV).

par réduction de cyclo-heptadécène-(Δ 1,2)-formaldéhyde-(1).

3,1 gr. de $C_{18}H_{32}O$ (III) sont hydrogénés en solution alcoolique en présence de 3,5 gr. de catalyseur contenant 20% de nickel réduit. La solution absorbe 491 cm³ d'hydrogène à 20° et sous 730 mm. de pression atmosphérique, augmentée d'une pression hydrostatique

de 114 mm. Hg. Théoriquement il aurait fallu 509 cm³. Après 52 heures d'agitation le produit avait donc additionné 96,5 % de la quantité théorique, alors que 88 % avaient déjà été absorbés après 20 heures. Ensuite on isole le produit neutre, dont on obtient 3,0 gr. Celui-ci distille très bien dans le vide absolu entre 127 et 137° sous 0,03 mm. La fraction principale pesait 2,25 gr., cristallise à basse température et fond à température ordinaire.

On identifie ce cyclo-heptadécyle-carbinol au moyen de son éther 3,5-dinitro-benzoïque, qui est obtenu facilement sous forme de fines aiguilles teintées en jaune pâle. Après deux cristallisations dans très peu de toluène additionné d'éther de pétrole, ce dinitro-benzoate fond à 90,5 à 91°

$C_{25}H_{38}O_6N_2$	Calculé C 64,8	H 8,28	N 6,05%
	Trouvé ,, 64,72	,, 8,03	,, 5,96%

Sans passer par son 3,5-dinitrobenzoate, on purifie une partie du carbinol pour en faire l'analyse. On chauffe 1,8 gr. de la fraction principale avec son poids d'anhydride phtalique et avec environ 1 cm³ de benzène à 100° pendant 2 jours. On sépare les parties neutres, non combinées à l'acide phtalique, de l'éther phtalique qui est soluble dans la soude caustique. Par saponification on régénère le carbinol dont on obtient 1,7 gr. à l'état purifié. Ce produit distille à 160—163° sous 0,12 mm. et a les constantes suivantes:

	$d_4^{21,6} = 0,9116$;	$n_D^{21} = 1,4853$
$C_{18}H_{26}O$ (IV) $x = 16$	Calculé C 80,6	H 13,4%
	Trouvé ,, 80,42	,, 13,6%
	Calculé $M_D = 84,64$;	Trouvé $M_D = 84,26$

4. Méthylène-cycloheptadécane (VIIIa).

Nous avons essayé de démontrer la constitution du cyclo-heptadécyle-carbinol en le déshydratant et en oxydant ensuite l'hydrocarbure non saturé, dans l'espoir d'obtenir de la dihydro-civettone. Le carbinol s'éthérifie facilement avec l'acide stéarique en solution benzénique contenant un peu d'acide benzenesulfonique. Mais cet éther stéarique distille sans se décomposer dans le vide absolu et en présence de bronze de cuivre et de poudre d'aluminium. On regagne l'éther stéarique de cyclo-heptadécyle-carbinol distillant entre 260 et 270° sous 0,2 mm. Sous 10 mm. de vide et à une température de 300 à 320° le produit refusait également de se déshydrater. Après distillation au vide absolu l'éther stéarique regagné fondait à environ 25° et avait les indices suivants:

I. A. = 2; I. E. = 108
$C_{38}H_{70}O_2$ Calculé I. E. = 104

D'autre part, on éthérifie le carbinol avec l'acide bromhydrique et ensuite on fait la débromuration du bromure en le faisant passer

dans un vide de 1 mm. à l'état de vapeur sur du chlorure de barium anhydre.

On obtient, en effet, un hydrocarbure non saturé. Après ozonation à -50° dans l'éther acétique, suivie d'une réduction catalytique en présence d'une trace de noir de palladium on isole 0,3 gr. d'une huile neutre qui réagit immédiatement avec l'acétate de semicarbazide. La semicarbazone, cristallisée dans beaucoup d'alcool et décomposée par une trace d'acide, ne permettait pas de déceler de dihydro-civettone facilement reconnaissable à son odeur caractéristique, même en très petites quantités. Après deux nouvelles cristallisations dans l'alcool la semicarbazone fondait à $163-165^{\circ}$, donnant un liquide trouble qui ne devient limpide qu'à 167° . D'après l'analyse il semblerait qu'il s'agisse là d'un dérivé d'une céto-aldéhyde aliphatique $C_{18}H_{34}O_2$ (X), car on obtient des résultats d'analyse correspondant à une di-semicarbazone.

$C_{20}H_{40}O_2N_6$	Calculé C 60,6	H 10,1	N 21,2%
	Trouvé ,, 60,94; 61,24	,, 9,55; 9,55	,, 21,63; 21,63%

En déshydratant le carbinol tel quel, en le faisant passer à l'état de vapeur sous un vide de 0,1 mm. et à raison de 1 gr. par heure sur un catalyseur d'oxyde d'aluminium chauffé à 310 à 320° , on obtient également un hydrocarbure non saturé.

Après chauffage sur sodium, le produit de déshydratation distille à $112-115^{\circ}$ sous 0,05 mm. Ce produit a les constantes suivantes:

$$d_{4^{\circ}}^{25} = 0,8656 \text{ et } n_{4^{\circ}}^{25,5} = 1,4797$$

qui correspondent bien à un hydrocarbure cyclique (VIII).

$$C_{18}H_{34} \overline{I} \text{ Calculé } M_D = 82,65 \text{ Trouvé } M_D = 82,04$$

On ozone 0,2 gr. de cet hydrocarbure dans 2 cm^3 d'éther acétique à basse température. Après filtration pour éliminer certains produits insolubles formés pendant l'ozonation, on réduit la solution par l'hydrogène en présence de catalyseur de palladium précipité sur du sulfate de baryum. Le produit a bien une odeur de musc, mais celle-ci est relativement faible, surtout après avoir fait la semicarbazone, et décomposé celle-ci par un peu d'acide. Cette semicarbazone fondait à 136 à 140° , à l'état brut¹⁾.

Cyclo-heptadécyle-formaldéhyde (VII).

On dissout 12,1 gr. de dihydro-civettone et 6,1 gr. d'éther chlore-acétique dans 25 gr. d'éther absolu. Puis on ajoute, par petites portions et à environ 0° , 2,1 gr. d'amidure de sodium fraîchement pulvérisé. On agite de temps à autre et on abandonne le produit pendant 3 jours à température ordinaire. Ensuite le produit est versé sur de la glace et on l'extrait à l'éther. La dissolution dans l'éther

¹⁾ Point de fusion de la semicarbazone de la dihydro-civettone = 191° .

est lavée à l'eau jusqu'à disparition de toute réaction de chlore. Après avoir séché et distillé l'éther au bain-marie on obtient 13,1 gr. d'éther glycidique brut. Celui-ci est distillé et rectifié ensuite au moyen d'une colonne *Widmer*. On obtient les fractions suivantes dans un vide d'environ 0,03 mm.

1. 112—120° 5,6 gr. de dihydro-civettone non condensée
2. 115—142° 1,15 gr. de fraction intermédiaire
3. 143—150° 5,0 gr. d'éther glycidique
4. 150—170° 0,25 gr. de queues, qui sont probablement l'amide de l'acide cyclo-heptadécyle-glycidique $C_{19}H_{35}O_2N$.

Ce dernier corps se trouve déjà comme impureté solide dans la fraction 3, où on le retrouve après saponification comme produit neutre, blanc, très peu soluble dans l'éther. Recristallisé dans l'éther cet amide semble fondre vers 158 à 159°.

Les 5,0 gr. de fraction 3, exactement pesés, sont saponifiés par un excès connu de potasse caustique alcoolique.

$C_{21}H_{38}O_3$ (VI) Calculé I.E. = I.S. = 165,6

 . Trouvé I.S. = 157 et I.A. très faible

Les lessives alcalines, débarrassées au moyen d'éther de petites quantités de produit neutre, non saponifiable (amide, etc.), sont acidulées avec précaution par de l'acide chlorhydrique 0,5 normal et immédiatement extraites à l'éther. On isole de cette façon 4,25 gr. d'acide glycidique brut. Cet acide semble être solide immédiatement après évaporation de l'éther au bain-marie et à basse température. Mais après avoir été fondu par légère élévation de la température il a été impossible de le faire cristalliser à nouveau.

L'acide glycidique est décomposé par distillation dans le vide. On obtient beaucoup de produit à point d'ébullition plus élevé. Toutes les fractions sont donc redistillées une seconde et troisième fois, afin de parachever la décomposition de l'acide glycidique, accompagnée de départ de dioxyde de carbone. On obtient 1,15 gr. de cœur, distillant de façon satisfaisante entre 123 et 125° sous 0,05 mm. de pression, et presque autant de queues distillant en partie à une température plus élevée.

Le cœur a bien la composition de la cyclo-heptadécyle-formaldéhyde:

$C_{18}H_{34}O$ (VII $x = 16$) Calculé C 81,1 H 12,8%
 Trouvé „ 80,76 „ 13,05%

Il forme une huile incolore qui possède les constantes suivantes:

$d_4^{18,7} = 0,9109$ et $n_D^{14,5} = 1,4812$

Calculé $M_D = 83,132$ Trouvé $M_D = 82,832$

Une petite quantité de cette aldéhyde est utilisée pour préparer la semicarbazone. Celle-ci est cristallisée dans très peu d'alcool qu'on laisse évaporer lentement à l'air. Après cette purification la semicarbazone fondait à 132 à 135°.

8. *Cyclo-pentadécène-(Δ 1,2-formaldéhyde-(1), (III, $x = 14$),
par cyclisation du diacétal de l'hexadécane-dial.*

9,6 gr. de diacétal d'hexadécane-1,16-dial sont dissous à ébullition dans 10 litres de benzène, puis on ajoute 2 fois 1 gr. d'acide benzenesulfonique cristallisé et on chauffe à reflux pendant 21 heures, exactement comme il a été dit pour l'homologue supérieur. Après refroidissement on lave la solution benzénique à l'eau. On retrouve, par titration, dans les différents lavages, environ 1,85 gr. d'acide $C_6H_5SO_3H + 1 H_2O$, et on obtient, après distillation du benzène, 7,3 gr. de produit de réaction. Ce produit brut est séparé comme suit :

0,2 gr. d'un corps insoluble dans l'éther sulfurique, fondant à env. 119—122°

7,0 gr. de produit *neutre*, soluble dans l'éther.

Dans les eaux de lavage de la solution on ne retrouve que des traces de produit acide. Les 7 gr. de produit soluble dans l'éther sulfurique sont séparés ensuite au moyen de pentane. Après glaçage, on élimine : 1,45 gr. de produit insoluble dans le pentane, tandis que 5,5 gr. passent en solution, y compris les lavages au pentane. (En glaçant jusqu'à -17° la solution cristallise entièrement, mais une partie du produit se redissout progressivement, particulièrement au cours des lavages; la séparation basée sur la solubilité n'est donc que toute relative, de même que celle effectuée ensuite au moyen de l'alcool méthylique!). Les 5,5 gr. solubles dans le pentane sont traités ensuite avec de l'alcool méthylique absolu. On obtient à la première extraction 4,7 gr. d'une huile soluble, sur laquelle on répète ce même traitement. Les 2^e et 3^e extractions des 5,5 gr. fournissent encore 0,5 gr. de produit soluble, alors que 0,55 gr. restent pratiquement insolubles dans l'alcool méthylique.

Comme déjà dit, on redissout les 4,7 gr. obtenus dans la première extraction, et cette solution dans l'alcool méthylique cristallise de nouveau partiellement à froid. 4,1 gr. sont entièrement solubles, et 0,65 gr. sont un peu moins solubles. Seul le premier de ces deux produits est distillé et rectifié ensuite. Il est assez difficile d'obtenir une fraction principale absolument homogène et, après 3 distillations, il ne reste que 0,55 gr. de cœur distillant de $115^\circ-117^\circ-(125)^\circ$ sous 0,025 mm. Ce cœur a la densité $d_{15}^{24,3} = 0,9336$. Il y a au moins 2 gr. de résidus de distillation, sans compter des fractions de queues, solides à température ordinaire et également inutilisables. Les têtes, par contre, donnent encore environ 0,3 gr. de cœur, mais pour lequel on trouve une densité déjà nettement différente: $d_{15}^{22,4} = 0,9526$.

Cette dernière fraction est utilisée pour préparer la semicarbazone de l'aldéhyde non saturée. On obtient 0,1 à 0,2 gr. de semicarbazone, fondant, après deux cristallisations dans très peu d'alcool, à $147-149^\circ-(152)^\circ$, en donnant un liquide très foncé.

$C_{17}H_{31}ON_3$	Calculé	C 69,6	H 10,6	N 14,3%
	Trouvé	,, 69,02	,, 11,02	,, 15,0%

9. *Cyclo-pentadécyle-carbinol* (IV, $x = 14$)

(par hydrogénation de l'aldéhyde non saturée).

0,55 gr. de cyclo-pentadécène-formaldéhyde ($C_{16}H_{28}O$ cœur, 3 fois distillé) sont soumis à la réduction catalytique en présence de 0,95 gr. de nickel réduit et dans 20 à 30 cm^3 d'alcool. La solution absorbe 120 cm^3 d'hydrogène, mesurés dans les conditions de l'essai, alors que théoriquement, pour réduire les deux doubles liaisons, il faudrait 102 cm^3 d'hydrogène. On distille ce produit d'hydrogénation, après avoir distillé l'alcool et lavé à neutralité sa solution dans l'éther. On obtient 0,4 gr. de fraction principale, distillant sous un vide de 0,08 mm à 133—136°, et ayant la densité $d_{15}^{20} = 0,9234$.

De ce nouveau carbinol on prépare le 3,5-dinitrobenzoate, qui est cristallisé deux fois dans très peu de toluène additionné d'éther de pétrole. Après purification ce dérivé fondait à 100—101°.

$C_{25}H_{34}O_6N_2$	Calculé	C 63,55	H 7,89	N 6,45%
	Trouvé	„ 63,74	„ 8,20	„ 6,55%

10. *Cyclo-pentadécyle-formaldéhyde* (VII, $x = 14$),

d'après *Darzens-Claisen*.

17,1 gr. d'exaltone redistillé, et passant entre 110 et 115° sous 0,06 mm., ainsi que 9,4 gr. d'éther chlore-acétique, sont dissous dans 60 cm^3 d'éther sulfurique absolu. On ajoute peu à peu, dans la solution glacée avec un mélange réfrigérant, et en agitant à la turbine 2,9 gr. d'amidure de sodium finement pulvérisé. Il ne se dégage presque pas d'ammoniac, tant que la température reste inférieure à 0°. On laisse le mélange se rechauffer à 9°, puis à 19°, et on dose, après 24 heures, 5,6% de la quantité théorique d'ammoniaque. Après 68 heures on ajoute encore 0,1 gr. d'amidure, et on continue à agiter pendant deux jours. Au total, il s'est dégagé, depuis le début de la réaction: 7% de l'ammoniac correspondant à 2,9 gr. d'amidure. Puis on chauffe la solution à reflux pendant 3 heures, et on continue à agiter à température ordinaire pendant 2 jours encore. On parvient à faire dégager de la sorte encore 5,8% d'ammoniac. Après une durée totale de 7 jours on ne parvient donc pas à faire dégager plus de 12,8% de la quantité théorique d'ammoniac, qui semble rester, en partie, en solution dans l'éther. Après 7 jours on verse le mélange sur de la glace et on ajoute de l'éther et de l'eau jusqu'à dissolution complète. On sépare les liquides et on lave, ainsi qu'il a été fait pour l'homologue supérieur. On obtient 19,7 gr. de produit de réaction brut, neutre, qui forme une huile rouge-brune, en partie cristallisée. Ce produit est dissous dans l'éther et la solution obtenue est ensuite glacée. On élimine ainsi 0,15 gr. de produit insoluble dans l'éther, fondant à 174—175,5°. 19,4 gr. de produit sont solubles dans l'éther, mais cristallisent encore à froid après avoir distillé tout

l'éther. Ces 19,4 gr. de produit soluble dans l'éther sont distillés, puis rectifiés au moyen d'une petite colonne *Widmer*. Sous un vide de 0,03 mm. on sépare ainsi les fractions suivantes:

1. 92—112—120° 9,8 gr. fraction entièrement cristallisée
(Exaltone non condensé)
 2. 90—120—130° 1,55 gr. fraction intermédiaire, en partie crist.
 3. 125—140—145° 5,25 gr. liquide incolore (éther glycidique)
 4. 140—180° 0,9 gr. queues des 2 distillations, liquides jaune avec beaucoup de solide
- Non distillables 0,4 gr. résidus des 2 distillations.

Le cyclo-pentadécyle-glycidate d'éthyle se trouve surtout dans les fractions 3 et 4. On l'obtient avec un rendement de 22 à 24% de la théorie, alors qu'il y a environ 64,4% de l'exaltone utilisé qui ont échappé à la condensation.

Les 5,25 gr. de la fraction 3, ainsi que les 0,45 gr. représentant la portion de queues obtenue à la 2ème distillation sont soumis à des saponifications quantitatives.

$C_{19}H_{34}O_3$ VI Calculé I.E. = I.S. = 180,5 ($x = 14$)

Fract. 3 Trouvé I.A. = 0,28; I.S. = 177

Fract. 4 Trouvé I.A. = 1,4; I.S. = 173

Après saponification la fraction 3 fournit 4,6 gr. de produit acide, ainsi que 0,2 gr. de parties neutres. Ces dernières sont relativement solubles dans l'éther, dans lequel on les cristallise. Après élimination de beaucoup d'eaux-mères ce produit neutre fond à 173—175°. Il semble se composer de l'amide de l'acide glycidique et être identique aux 0,15 gr. de produit insoluble dans l'éther, éliminé par cristallisation du produit brut.

Les 4,6 gr. d'acide glycidique sont décomposés par chauffage avec distillation. Après 3 distillations on isole 1,75 gr. d'aldéhyde distillant de 108 à 112° sous 0,05 mm., et qui sont caractérisés par les constantes suivantes:

$$d_4^{21,7} = 0,9238; \quad n_D^{21,7} = 1,4787$$

$C_{18}H_{30}O$ VII Calculé C 80,7 H 12,6% $M_D = 73,9$

($x = 14$) Trouvé „ 80,49; 80,63 „ 12,72; 12,42% $M_D = 73,11$ $EM_D = -0,79$

11. *Cyclo-pentadécyle-carbinol* (IV, $x = 14$).

1,65 gr. de cyclo-pentadécyle-formaldéhyde sont hydrogénés dans 20 à 30 cm³ d'alcool et en présence d'environ 2 gr. de nickel réduit. La solution absorbe environ 145 à 165 cm³ d'hydrogène au bout de 24 et 48 heures respectivement. Pour une molécule-gramme d'hydrogène il aurait fallu à 16° et sous 727 + 114 mm. Hg: 148,5 cm³ d'hydrogène. On obtient 1,6 gr. de produit d'hydrogénation qui est repris dans l'éther et lavé par le carbonate et par l'acide chlorhydrique. On distille le produit et on obtient 1,0 gr. passant de 128 à 132°

sous 0,03 mm. Ce carbinol fond progressivement entre 26 et 30°, mais il reste des parties solides jusqu'à 36°. Il a la densité $d_{40}^{23} = 0,9301$.

Le 3,5-dinitrobenzoate de ce carbinol fond à 103°. Mélangé avec le 3,5-dinitrobenzoate du carbinol obtenu par cyclisation du diacétal de l'hexadécane-1,16-dial (IV), qui fondait à 100—101°, il ne donne lieu à aucun abaissement du point de fusion.

Genève, Laboratoire de la maison *Firmenich & Cie*,
(Successeurs de *Chuit, Naef & Cie*).

72. Sexualhormone XXII¹⁾.

Herstellung von Δ^5 -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten und 3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und Werner Bosshard.

(3. IV. 37)

Vor kurzem²⁾ haben wir die Herstellung von Δ^5 -3-epi-Oxy-androstenon-(17) (epi-Dehydro-androsteron) beschrieben, durch partielle katalytische Reduktion von Δ^5 -Androstendion-(3,17) mit *Raney*-Nickel. Wir haben inzwischen das epi-Dehydro-androsteron mit dem gleichen Katalysator zum entsprechenden ungesättigten Diol, dem Δ^5 -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten (epi-Androsten-diol) hydriert. Das gleiche Diol erhielten wir auch bei der partiellen Reduktion von Δ^5 -Testosteron-propionat mit *Raney*-Nickel, Trennung des Stereoisomerengemisches mit Digitonin und Verseifung der Estergruppe. Das Δ^5 -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten schmilzt bei 208 bis 209° und das Diacetat bei 155—155,5°. Die spezifische Drehung in Äthanol beträgt etwa -56° , somit erwartungsgemäss etwas mehr nach links als der entsprechende Wert für Androsten-diol³⁾.

In folgender Tabelle (S. 542) wurden die spezifischen Drehungen von Δ^4 - und Δ^5 -ungesättigten und ferner von analogen gesättigten Verbindungen zusammengestellt. Bei den Δ^5 -Verbindungen drehen diejenigen mit „normaler“ (trans)-Stellung des 3-Hydroxyls um 6 bis 10° mehr nach rechts als die Epimeren, während bei den gesättigten Verbindungen die epi-Derivate stärker rechts drehen. Letzteres ist auch der Fall beim Allo-cholesterin.

In diesem Zusammenhang sei auf die von *Butenandt* und *Grosse*⁴⁾ bei der Umsetzung des trans-Dehydro-androsteron-p-toluolsulfonsäure-esters mit Methanol erhaltenen zwei Methyläther hingewiesen, einen normalen Äther vom Smp. 140—142°, $[\alpha]_D = 0$, und einen flüssigen Äther, $[\alpha]_D = +111^\circ$, den die Autoren als epi-Dehydro-androsteron-methyläther bezeichnen. Wir vermuten, dass die starke positive Drehung der letzteren Verbindung die angenommene Konstitution wahrscheinlich ausschliesst, denn der

¹⁾ XXI. Mitt. Helv. 20, 328 (1937).

²⁾ Helv. 19, 1407 (1936).

³⁾ Vgl. Exp. Teil.

⁴⁾ B. 69, 2770 (1936).