

L'éthoxyacide n'étant plus lactonisable, il s'accumule dans la solution et, après avoir échangé le potassium avec le bromoacide, il réagit avec ce dernier pour former des estolides qui augmentent sans cesse les parties à poids moléculaire élevé.

On peut en partie éviter cet inconvénient et augmenter les rendements en travaillant dans un système continu qui élimine l'acide libre produit par l'alcoolyse, au fur et à mesure de sa formation. Cette méthode, susceptible de différentes variations, s'applique à toutes les cyclisations et rend quelquefois de bons services. Elle sera discutée en détail dans un prochain travail.

L'alcoolyse empêche donc de tirer profit du principe de la dilution au-delà d'une certaine limite.

Parmi les dissolvants miscibles à l'eau, les dissolvants cétoniques permettent sans doute de réaliser les plus hauts rendements. La raison en est que ces dissolvants, tels que l'acétone et la méthyl-éthyl-cétone, sont particulièrement favorables à l'estérification du sel potassique d'un acide faible comme le phénol avec un alcoyle halogéné. Leur emploi pour ce genre d'estérification a été introduit et préconisé par *Claisen*¹⁾. Dans le domaine des lactones à grand nombre de chaînons, ils ont été cités explicitement pour la première fois par *W. H. Carothers* et *J. W. Hill*²⁾. Plus récemment, *H. Hunsdiecker* et ses collaborateurs³⁾ ont appliqué la méthode de *Claisen* au même problème. (Voir plus loin.)

A quoi faut-il attribuer l'effet favorable de ces dissolvants? Nous supposons que c'est en partie au fait que l'acétone et son homologue empêchent tout effet d'hydrolyse ou d'alcoolyse⁴⁾ que les petites quantités d'eau ou d'alcool contenues dans ces dissolvants pourraient provoquer. En tout cas, l'effet antihydrolytique de la méthyl-éthyl-cétone est tel qu'on peut sans grand risque de saponification introduire le bromoacide dans la solution diluée bouillante contenant la quantité théorique de potassium sous forme de potasse aqueuse 0.5 n. On obtient la lactone presque avec le même rendement que si l'acide avait été neutralisé avant son introduction dans la solution en ébullition.

Cette constatation a été exploitée dans différentes directions et en particulier pour la cyclisation de β -ceto-esters- ω -halogénés. Nous en parlerons plus en détail dans un travail ultérieur.

Dans la demande de brevet de *H. Hunsdiecker*, *H. Erlbach* et *E. Vogt* citée plus haut, les auteurs revendiquent une nouvelle méthode pour faire les lactones macrocycliques à partir des acides ω -halogénés. Cette méthode, en tout point identique à celle de *Claisen* en ce qui

1) *Houben-Weyl*, Die Methoden der organischen Chemie, 3^{ème} éd., vol. 3, page 144.

2) Brevet américain N^o 2 163 268; brevet britannique N^o 448 708 publié en 1936.

3) Demande de brevet allemand H 151 971 cl. 12g, déposé le 12 VI 37.

4) Peut-être par suite de la formation d'un composé d'addition du genre oxonium.

concerne l'estérification, est également basée sur le principe de la dilution. Mais, selon les auteurs, cette lactonisation se distinguerait de celle que nous avons étudiée par son caractère hétérogène, du fait que la réaction a lieu en présence du carbonate de potassium. *H. Ohle*¹⁾ va même plus loin et déclare, sur la base de spéculations théoriques, que «*l'adsorption du sel potassique du bromoacide à la surface du carbonate augmente considérablement sa tendance à la lactonisation*» et il attribue à la présence du carbonate une importance fondamentale.

Pour vérifier ces allégations, nous avons fait deux lactonisations où toutes les conditions ont été tenues rigoureusement égales, sauf en ce qui concerne la neutralisation du bromoacide, laquelle a été faite, d'une part, par le carbonate de potassium dans le milieu réactionnel même et, d'autre part, par de la potasse caustique aqueuse 0.5 n. avant la réaction. Pour éviter toute différence dans la vitesse d'introduction, de la concentration, de la température etc., nous avons introduit les produits de départ d'un seul coup dans une grande quantité de dissolvant.

Comme on pouvait s'y attendre, le rendement a été le même avec ou sans carbonate et les produits de réaction ont donné des analyses identiques. Seule l'odeur laissait franchement à désirer dans l'essai contenant du carbonate, car ce dernier produit toujours une forte condensation du dissolvant sur lui-même et, par suite, des cétoles et cétones non saturés relativement difficiles à éliminer intégralement. A part cela, nous n'avons pas pu déceler la moindre trace d'une influence quelconque du carbonate sur la marche de la lactonisation.

Cette constatation nous permet d'affirmer que la nouvelle méthode de lactonisation d'un ω -bromoacide en présence de carbonate repose également et uniquement sur une lactonisation de son sel potassique en grande dilution, par conséquent sur une réaction en milieu homogène. Ce n'est que la formation du sel qui a lieu en milieu hétérogène. La nouveauté de la méthode se rapporte donc uniquement à la façon de préparer le sel, si cette réaction peut encore être qualifiée de nouvelle.

Partie expérimentale.

Lactonisation du sel d'argent de l'acide ω -bromopentadécanoïque.

(Travail effectué par *A. Rowé*).

L'acide utilisé pour faire le sel avait un p. de f. de 66,5—68° et un I.A. de 174,8. Le sel d'argent a été obtenu par double décomposition du sel potassique avec le nitrate d'argent en solution aqueuse à froid. Une bonne agitation a été nécessaire pour le rendre homogène. Soigneusement lavé et séché à froid dans le vide, il se présentait sous forme d'une poudre blanche.

P. de f. A 50° environ, le sel d'argent devenait légèrement rosâtre; à 125°, il redevenait plus clair et à 131—132°, il fondait en majeure partie mais demeurait trouble.

¹⁾ Expertise faite pour le Landgericht à Berlin le 20 I-40.

Le sel d'argent de cet acide est nettement peu stable. On a introduit 1 gr. de ce sel dans 200 cm³ de toluène absolu bouillant et chauffé à reflux pendant une minute. On a ensuite filtré la solution à travers une «nutsche» maintenue à 100°. La filtration a été rapide et le filtrat clair, mais aussitôt refroidi, il s'est formé un gel assez épais; 450 mgr. sont restés sur le filtre.

On a évaporé le filtrat dans un bon vide en maintenant le ballon tiède par un bain-marie à 40°. Le résidu pesait 472 mgr. En le traitant à l'éther, il fut partagé en 28 mgr. à 6% de produit soluble sentant fortement le musc, mais presque insoluble dans l'éther de pétrole, et 444 mgr. de produit insoluble. Par un traitement à froid avec de l'acide nitrique 0.1 n et de l'éther, ce dernier produit s'est partagé en 250 mgr. de produit insoluble, 160 mgr. de produit soluble dans l'éther et 34 mgr. d'argent sous forme de nitrate d'argent (46 mgr. AgCl). Les 160 mgr. avaient un p. de f. peu net à 50—55° (34 mgr. d'argent correspondent à 103 mgr. de bromoacide monomère ou à 176 mgr. de dimère). Les 250 mgr. de produit insoluble formèrent, avec de l'acide nitrique chaud, 115 mgr. de bromure d'argent et 135 mgr. de produit polymère avec un p. de f. de 85 à 96°.

Les 450 mgr. du produit resté insoluble dans le toluène fondaient à 127—130° et se sont facilement scindés par de l'acide nitrique 0.1 n en acide et en nitrate d'argent.

Des 472 mgr. de sel d'argent solubles dans le toluène à chaud, plus de la moitié ne s'est plus laissé scinder par l'acide nitrique à froid et les 194 mgr. de sel scindé étaient déjà en majeure partie du produit polymère et cela bien que la concentration n'eût été que de 0,23%.

On ne peut concevoir dans une telle dilution et avec une si grande vitesse de réaction une pareille formation de polymères. On est obligé d'admettre que la réaction a lieu dans la couche ramollie de la surface du sel, donc en système concentré et hétérogène.

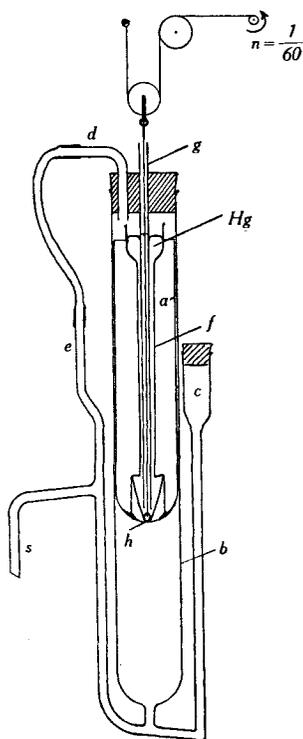


Fig. 1.

*Lactonisation des sels alcalins de l'acide
ω-bromopentadécanoïque. Appareillage.*

Pour toutes ces réactions, nous avons utilisé le même appareillage. Il consistait en un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant à reflux, à trois boules, relié au ballon par un rodage normal, et d'un petit tube latéral pour charger et décharger le ballon. Le chauffage s'est fait à l'aide d'un bain d'huile électrique. Le réfrigérant était traversé par un agitateur guidé uniquement dans sa partie supérieure, là où il sortait du réfrigérant. Ce dernier portait au-dessus des boules un tube latéral destiné à recevoir la sortie (s) de l'appareil d'introduction.

Celui-ci consiste en un tube *a* qui glisse dans un tube *b*. En descendant lentement dans le tube *b*, le tube *a* — complètement fermé au fond — déplace le liquide qui s'écoule par le trop-plein *s*. L'appareil est rempli par le tube *c*. Pour actionner le tube *a*, nous avons utilisé le même moteur électrique que pour faire tourner l'agitateur. En démultipliant le nombre de tours du moteur de 1500 à $\frac{1}{60}$ par minute, on est arrivé à faire descendre le tube de 0,3 cm. à l'heure. Le volume déplacé par le tube était de 130 cm³ et pouvait être introduit soit en 20 h., soit en 50 h., suivant la grandeur de la poulie du démultipliateur.

Si l'on veut travailler avec cet appareil à l'abri de l'air, on relie le tube *d* au tube *e* par un tuyau de caoutchouc. Le tube *f* — rempli par du mercure pour faire du poids — sert en même temps de joint

pour fermer le tube *g* à travers lequel passe le fil de suspension du tube *a*, fixé au fond *h* de ce dernier.

Neutralisation.

L'acide ω -bromopentadécanoïque utilisé fond à 66–67° et a un indice d'acidité de 174,1. Cet acide est dissous dans le dissolvant organique et neutralisé à froid avec une quantité d'alcali caustique aqueux, calculée pour neutraliser environ 97–99% de l'acide. Suivant le cas, on ajoute encore de l'eau pour faciliter la dissolution. Dans tous les essais avec le potassium, le sel était clairement dissous. Mais le sel de lithium est si peu soluble dans l'alcool aqueux qu'on a dû l'introduire sous forme d'une suspension dans un grand volume d'alcool, afin d'en introduire au moins une certaine quantité. Cela nous a obligé à concentrer la solution réactionnelle en cours de route de deux à un litre.

La neutralisation dans l'alcool ordinaire (96%) à été faite avec de la potasse alcoolique. Deux neutralisations ont été faites en deux fois.

Introduction.

Celle-ci s'est faite très facilement à travers le réfrigérant décrit plus haut. C'est sur les parois froides de ce dernier que la solution du sel a été mélangée et diluée avec le reflux, avant d'être introduite dans la solution en ébullition. La partie du sel non introduit fut déterminée chaque fois par acidulation et extraction de l'acide en liberté.

Lactonisation.

On a chargé dans le ballon un litre du dissolvant. Dans l'essai avec le Li, on a encore ajouté 5 gr. de LiI, dissous dans de l'alcool, pour accélérer la réaction.

Dans les essais avec l'alcool, la solution est restée claire jusqu'à la fin; dans celui avec la méthyl-éthyl-cétone, elle a déposé un peu de KBr.

Traitement du produit de réaction.

Après la fin de l'introduction, on a encore laissé marcher l'essai pendant quelques heures. Puis on a distillé le dissolvant à sec et extrait le résidu avec passablement d'éther.

La solution étherée fut alors lavée avec du carbonate de sodium et de l'eau pour extraire les acides libres. On a ajouté un peu d'alcool, pour éviter les émulsions pendant cette opération. On est ainsi arrivé assez facilement à séparer les parties acides des parties neutres. Dans l'essai avec la méthyl-éthyl-cétone, les parties acides étaient insignifiantes. Par contre, les essais avec de l'alcool ont toujours donné beaucoup d'acide libre à côté des acides restés neutralisés par l'alcali. Cela prouve que ce dernier a encore été utilisé par d'autres réactions que l'estérification. La quantité d'acide libre indique le degré de l'alcoololyse ou de l'hydrolyse intervenu pendant la réaction. L'analyse de ces deux parties acides nous a donné les valeurs suivantes:

| | Acide neutralisé | Acide non neutralisé |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| I. A. | 182 | 177 |
| I. S. | 55 | 76 |
| OC ₂ H ₅ | 7,93% | 6,87% |
| Br | 2,7% | 8,0% |

Il en résulte que le bromoacide, passablement polymérisé déjà, se trouvait surtout dans les parties acides mises en liberté.

Les parties neutres contiennent toujours une petite quantité de dilactone qui cristallise et que l'on peut facilement séparer par filtration. La quantité est toutefois si petite que nous l'avons en général laissée avec les résidus de la distillation. Pour isoler l' ω -penta-décanolide, nous avons soumis les parties neutres à une seule distillation dans un vide

de 0,1 mm. Après une petite quantité de têtes, le cœur a passé entre 119—122°. En surchauffant légèrement à la flamme pour distiller les derniers restes, on a élevé la température à 130—135°. La pureté du produit a été déterminée par l'indice de saponification qui, théoriquement, devrait être 233. Dans les essais avec de l'alcool, nous avons vérifié par un dosage d'éthoxyle que le produit ne contenait pas trace d'ester éthylique d'un acide dérivé de l'acide de départ.

Dans l'essai avec le lithium, la solution a d'abord été lavée au thiosulfate pour enlever de petites quantités d'iode.

Tableau I.

| Dissolvant | Alcool | Alcool | Alcool amylique | Méthyl-éthyl-cétone | Dioxane techn. |
|---------------------------------------|--------|--------|-----------------|---------------------|----------------|
| Alcali | Li | K | K | K | K |
| gr. acide employé | 15 | 12 | 2×6 | 2×6 | 12 |
| cm ³ KOH ou LiOH . . . | 13,3 | 72 | 2×9,35 | 2×9,35 | 19 |
| Normalité | 3,5 | 0,5 n | 2 n | 2 n | 2 n |
| Titre de l'alcali | 1,000 | 0,934 | 1,002 | 1,002 | 1,002 |
| cm ³ dissolv. pour sel . . | 2000 | 60 | 2×150 | 2×150 | 150 |
| cm ³ eau | 60 | 25 | 0 | 0 | 0 |
| gr./h. introduction . . . | 0,04 | 0,2 | 0,12 | 0,22 | 0,19 |
| gr. acide non introd. . . | 4,8 | 2,25 | 1,2 | 1,3 | 2,9 |
| gr. acide transformé . . . | 10,2 | 9,75 | 10,8 | 10,7 | 9,1 |
| gr. part. acide non neutr. | 2,8 | 2,00 | 1,2 | 0,3 | 2,2 |
| gr. partie neutre | 3,2 | 3,00 | 4,7 | 7,5 | 3,5 |
| Fraction I. | 0,1 | 0,15 | 0,1 | 0,15 | 0,6 |
| Fraction II | 2,4 | 2,3 | 3,5 | 6,8 | 2,2 |
| Résidu | 0,7 | 0,45 | 1,1 | 0,4 | 0,6 |
| Fr. I indice acide | — | 0 | 1,4 | 0 | 3,1 |
| Fr. I indice éther | — | 230 | 222 | 157 | 198 |
| Fr. II indice acide | 2 | 0,5 | 0,2 | 0 | 0,2 |
| Fr. II indice éther | 238 | 234 | 233 | 233 | 232 |
| Rendement en % de la th. | 31,8 | 31 | 36 | 85 | 40 |

Lactonisation avec de la potasse caustique aqueuse en excès dans la méthyl-éthyl-cétone.

On a introduit dans un litre de dissolvant 6 cm³ de KOH 2n (titre 0,9521) aqueuse et chauffé à reflux en agitant comme d'habitude. Dans cette solution on a introduit 4 gr. de bromo-acide — dissous dans 60 cm³ de cétone — en 24 h. La solution est devenue jaune. On l'a laissée refroidir 20 minutes et ajouté une seconde fois 6 cm³ de la même potasse aqueuse et ramené la solution à ébullition. On a introduit encore une fois 4 gr. de bromoacide dissous dans 60 cm³ de cétone, mais cette fois en 18 h. Le dissolvant fut distillé dans une colonne *Widmer* entre 75 et 79°. Il restait dans le ballon environ 15 cm³ de produit mélangé au bromure de potassium.

Après le traitement habituel, on a obtenu 7,1 gr. de parties neutres et 0,65 gr. de parties acides. Ces dernières avaient un indice d'acidité de 137 et un indice d'éther de 117. La distillation des parties neutres a donné:

| | | | |
|-----------|--------------------------|---------|--------------------------------------|
| 1. 9 mm | 72—75—80—95 ⁰ | 2,5 gr. | |
| 2. 0,1 mm | 95—120 ⁰ | 0,5 gr. | IE. 120 |
| 3. 0,1 mm | 122—135 ⁰ | 3,8 gr. | IE. 230, P. de f. 32—36 ⁰ |
| 4. | Résidus | 0,2 gr. | |

0,7 gr. d'acide n'ont pas été introduits. Le rendement en pentadécanolide a donc été:

$$\frac{3,8 \times 100 \times 321}{(8 - 0,7) \times 240} = 70\% \text{ de la théorie.}$$

La fraction 1) provenait d'une condensation du dissolvant sur lui-même. C'est également à cause de cette condensation que l'odeur de la fraction 3) était bien mauvaise, quoique le produit n'ait guère contenu plus de 1% d'impuretés.

Essai pour déterminer le rôle du carbonate dans la lactonisation selon Hunsdiecker.

Dans 2 ballons de 15 litres munis de réfrigérants et d'agitateurs et chauffés sur un bain de vapeur à deux trous, on a introduit deux fois 10 litres de méthyl-éthyl-cétone anhydre. Dans un des ballons, on a introduit en outre 100 gr. de carbonate de potassium anhydre.

On a préparé ensuite deux solutions avec chacune 20 gr. de bromoacide dans 500 cm³ de méthyl-éthyl-cétone. Une de ces solutions fut neutralisée avec 31,25 cm³ de KOH 2n aqueuse (titre 1,002). A 10°, cette solution cristallise, mais à 17° elle est tout à fait limpide. Elle a été introduite d'un seul coup dans le ballon sans carbonate, tandis que l'autre solution a été introduite dans le ballon contenant le carbonate. L'agitation étant déjà en marche, on a commencé à chauffer. Après 20 minutes, les solutions étaient en ébullition. La solution sans carbonate a formé au début une solution opalescente bleuâtre.

Après 9 heures de chauffage, on a distillé complètement le dissolvant. On a repris les résidus dans de l'eau et de l'éther et séparé en parties acides, neutres, etc.

| | Essai avec carbonate | Essai sans carbonate |
|---|------------------------|------------------------|
| Partie acide non neutralisée . . . | 0,7 gr. | 0,7 gr. |
| Partie acide retenue par le carbonate | 0,5 gr. | — |
| Dilactone P. de f. 91—92° | 0,7 gr. | 0,9 gr. |
| Partie neutre | 17,7 gr. | 14,5 gr. |
| Eb. 9 mm 1) 79—82° | 4 gr. | — |
| Eb. 0,12 mm 2) 60—119° | 0,5 gr. | 0,7 gr. |
| Eb. 0,12 mm 3) 119—122—137° . | 12,4 gr. ¹⁾ | 12,4 gr. ²⁾ |
| Résidus | 0,7 gr. | 0,5 gr. |
| Indice d'éther Fr. 3) | 234,7 | 236 |
| P. de f. Fr. 3) | 36—37° | 35—36,5° |
| Rendement | 82,8% | 82,8% |

Genève, Laboratoires de la Maison *Chuit, Naef & Cie.*
Firmenich & Cie. Sucers.

¹⁾ Légèrement jaune, mauvaise odeur.

²⁾ Incolore, bonne odeur.