

**175. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée.**(1ère communication)<sup>1)</sup>**Sur la condensation interne  
de l' $\omega$ -halogène- $\beta$ -oxo-heptadécanoate d'éthyle**par **M. Stoll.**(12 IV 44)<sup>2)</sup>

Dans une récente publication, *H. Hunsdiecker*<sup>3)</sup> décrit la cyclisation d' $\omega$ -iodopolyméthylène- $\beta$ -céto-esters en cyclopolyméthylène- $\beta$ -céto-esters. La méthode est celle que ce même auteur a employée pour la préparation des  $\omega$ -polyméthylène-lactones, à savoir le traitement du produit halogéné en solution de méthyl-éthyl-cétone fortement diluée, en présence de carbonate de potassium.

Le résultat positif obtenu par cet auteur nous a paru surprenant. Car si sa réussite dans la série des lactones s'expliquait facilement par la formation d'un sel potassique intermédiaire de l'acide  $\omega$ -halogéné<sup>4)</sup>, il était difficile d'admettre la même chose pour un  $\beta$ -céto-ester supérieur, vu que ces  $\beta$ -céto-esters ne décomposent pas le carbonate de potassium anhydre.

Il est vrai que pour réussir cette réaction, l'auteur a été obligé d'employer un énorme excès de carbonate (50 à 500 mol.<sup>5)</sup> pour une mol. de céto-ester), ce qui provoque une forte condensation du dissolvant et complique le traitement ultérieur du produit de réaction.

Le fait que la réussite de cette réaction dépende d'un tel excès de carbonate nous a fait supposer que ce n'était pas le carbonate l'agent actif, mais plutôt des traces de potasse caustique. Ces dernières transformeraient le  $\beta$ -céto-ester en son sel potassique au fur et à mesure de son introduction. Il devait donc être possible de réussir la réaction en introduisant le sel potassique préalablement formé, ce qui permettrait d'éviter la grande condensation du dissolvant.

La réalisation de ce projet pouvait sembler téméraire. En effet, les  $\beta$ -céto-esters sont des acides très faibles et, par conséquent, facilement hydrolysables. Ils sont, en outre, très sensibles aux alcalis. Il y avait donc de fortes chances pour que les traces d'eau qui se trouvent toujours dans la méthyl-éthyl-cétone provoquent une scission du  $\beta$ -céto-ester et c'est fort probablement pour une raison de ce genre que *Hunsdiecker* a préféré l'emploi du carbonate en grand excès.

<sup>1)</sup> Précédente communication *Helv.* **30**, 1393, (1947).

<sup>2)</sup> Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *Firmenich & Cie*, le 21 juin 1947.

<sup>4)</sup> Voir Brevet Suisse N° 214 401.

<sup>3)</sup> *B.* **75**, 1190 (1942).

<sup>5)</sup> *B.* **76**, 142 (1943).

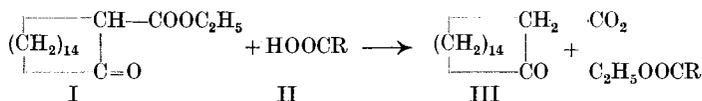
D'autre part, lors de nos travaux sur la lactonisation de sels alcalins d'acides  $\omega$ -halogénés, nous avons constaté que la méthyl-éthyl-cétone empêchait la saponification des esters par la potasse aqueuse ou alcoolique, lorsque ces substances se trouvent en solution fortement diluée. Cette remarque nous a incité à essayer la condensation interne d' $\omega$ -halogéno- $\beta$ -céto-esters en présence d'un alcoolate de potassium.

La stabilité des  $\beta$ -céto-esters dans ce dissolvant était évidemment bien plus petite vis-à-vis de la potasse aqueuse que celle des esters ordinaires, et même la potasse alcoolique provoquait encore une légère saponification.

Malgré cet inconvénient, nous avons pu cycliser l' $\omega$ -iodo- $\beta$ -céto-heptadécanoate d'éthyle en présence de méthylate de potassium, avec un rendement de 40% du rendement théorique.

Malheureusement, la réaction est si lente qu'on ne peut utiliser le dérivé bromé. Et le carbonate d'éthyle que *Wallingford*<sup>1)</sup> préconise spécialement pour ce genre de réaction, à la place de la méthyl-éthyl-cétone, donne un résultat encore moins bon. Même avec l'iodure, on obtient facilement du produit non entré en réaction, à moins de l'introduire très, très lentement. Le rendement est donc beaucoup plus sensible à la dilution qu'à la présence du méthylate de potassium. Ce dernier, employé en excès, augmentait même le rendement.

Pour la transformation du  $\beta$ -céto-ester cyclique en cétone cyclique nous avons trouvé plus avantageux de transposer l'ester cétonique par un acide organique selon *Fourneau*<sup>2)</sup>.



Du fait que le  $\beta$ -céto-ester perd immédiatement du  $\text{CO}_2$ , la réaction cesse d'être réversible et le  $\beta$ -céto-ester I se transforme intégralement en cétone cyclique III.

Cette méthode de scission des  $\beta$ -céto-esters est générale et présente surtout de l'intérêt dans les cas où l'on veut scinder un  $\beta$ -céto-ester contenant encore d'autres groupes saponifiables, sans saponifier ces derniers.

### Partie expérimentale

#### $\omega$ -Bromo- $\beta$ -céto-heptadécanoate d'éthyle.

Cette substance a été préparée selon les indications de *Hunsdiecker*<sup>3)</sup>, avec un rendement de 45% du rendement théorique. En déduisant l' $\omega$ -bromo-pentadécanoate d'éthyle récupéré lors de la scission, le rendement a été de 62% du rendement théorique. P. de f. 55–56°.

<sup>1)</sup> *V. H. Wallingford, M. A. Thorpe et A. H. Nomeyer, Am. Soc.* **64**, 580 (1942).

<sup>2)</sup> *Bl. [4]* **43**, 859 (1928).

<sup>3)</sup> *B.* **75**, 1190 (1942).

Le même produit peut également être obtenu à partir de l' $\omega$ -bromo-tétradécyl-méthyl-cétone et du carbonate d'éthyle. On utilise un grand excès de carbonate et on arrête la réaction dès qu'elle cesse de produire de la chaleur, ce qui peut varier entre 10 minutes et 1 heure. Le rendement atteint généralement 50% du rendement théorique.

*$\omega$ -Iodo- $\beta$ -cétol-heptadécanoate d'éthyle.*

Ce produit s'obtient facilement, selon la méthode classique indiquée par *Hunsdiecker*, à partir du dérivé bromé ci-dessus. P. de f. 63–63,5°. I.A. 6,0.

*Cyclo-hexadécanon-2-carboxylate d'éthyle (I).*

*Cyclisation du  $\beta$ -cétol-ester bromé.*

Préparation du sel potassique:

a) Avec de la potasse aqueuse. On a dissous 1,016 gr. d' $\omega$ -bromo- $\beta$ -cétol-ester dans 50 cm<sup>3</sup> de méthyl-éthyl-cétone. Après avoir ajouté 1,30 cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 2 n, on a dilué avec le même dissolvant jusqu'à 75 cm<sup>3</sup>. Pour la neutralisation au méthyl-orange, 25 cm<sup>3</sup> de cette solution ont employé 1,715 cm<sup>3</sup> de HCl 0,5 n. Après 24 heures, la même quantité en employait encore 1,20 cm<sup>3</sup>. La solution, après avoir été extraite à l'éther, utilisait 6 cm<sup>3</sup> de AgNO<sub>3</sub> 0,1 n (Indicateur: chromate de potassium), donc exactement la quantité nécessaire au dosage du chlore introduit par l'HCl. Après 48 heures, 25 cm<sup>3</sup> utilisaient encore 0,35 cm<sup>3</sup> de HCl 0,5 n. Il y avait donc nettement formation d'acide par saponification, mais pas de saponification de l'halogène.

b) Avec de la potasse éthylalcoolique. On a dissous 1 gr. de bromo-cétol-ester dans 50 cm<sup>3</sup> de méthyl-éthyl-cétone. A cette solution, on a ajouté à froid 4,37 cm<sup>3</sup> de potasse alcoolique 0,5 n ( $t = 1,04$ ). Après avoir dilué à 75 cm<sup>3</sup> on a titré 20 cm<sup>3</sup> de cette solution avec 1,10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,5 n ( $t = 1,005$ ). Après 24 heures, il s'était formé un léger dépôt et la solution nécessitait encore 0,95 cm<sup>3</sup> de HCl 0,5 n. Après 94 heures de repos à température ordinaire, il fallait encore 0,80 cm<sup>3</sup> de HCl 0,5 n pour neutraliser l'alcali présent dans la solution. Après 24 heures, il y avait tout au plus une perte de 15%. En utilisant à la place de la potasse caustique alcoolique du méthylate de potassium anhydre, on aurait pu espérer une stabilité encore plus grande.

*Cyclisation:* On a transformé 2,3462 gr. de bromoester, dissous dans 180 cm<sup>3</sup> d'éthyl-méthyl-cétone, avec 5,3 cm<sup>3</sup> de méthylate de potassium normal ( $t = 1,11$ ), en son sel potassique. La solution, qui se trouble un peu, a été placée dans un introducteur permettant d'introduire cette quantité en 135 heures dans 1,5 litre de méthyl-éthyl-cétone en ébullition et agitée mécaniquement. On a ensuite distillé le dissolvant à sec. Les résidus ont été lavés, etc. Ils contenaient 7,4% de brome, soit 36% de la quantité utilisée dans le produit de réaction.

Cette même réaction a été répétée dans du carbonate d'éthyle comme dissolvant. On a introduit dans l'espace de 93 heures, dans 1,5 litre de ce dissolvant maintenu à 95°, 3,9 gr. de bromoester dissous dans 180 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle neutralisé avec 6,75 cm<sup>3</sup> d'éthylate de potassium normal ( $t = 1,480$ ). Le produit de réaction contenait 16,7% de brome, soit 81% du brome mis en réaction.

*Cyclisation du  $\beta$ -cétol-ester iodé.*

On a dissous 2,02 gr. du  $\beta$ -cétol-ester iodé dans 100 cm<sup>3</sup> de méthyl-éthyl-cétone et ajouté une solution de 50 cm<sup>3</sup> de méthyl-éthyl-cétone contenant 4,1 cm<sup>3</sup> de méthylate de potassium normal ( $t = 1,11$ ). Cette solution, légèrement colorée en jaune, était au début tout à fait limpide. On l'introduisit d'une façon régulière, dans l'espace de 24 heures, dans le reflux d'un litre de méthyl-éthyl-cétone en ébullition et agitée mécaniquement. Pendant ce temps, la solution se troubla légèrement et déposa très peu d'une poudre fine.

L'introduction fut répétée encore 2 fois avec des solutions fraîchement préparées. L'introducteur fut rincé avec 150 cm<sup>3</sup> du même dissolvant introduit également en 24 heures.

La poudre formée dans le décanteur fut séchée, filtrée et pesée: 0,007 gr. Elle contenait du potassium et utilisait 0,49 cm<sup>3</sup> d'HCl 0.5 n pour sa neutralisation. Elle ne contenait que d'infimes traces d'iodure de potassium; 0,0078 gr. étaient insolubles dans l'eau.

La durée totale de l'essai a été de 96 heures. On a seulement introduit 5,9 gr. de produit.

Après distillation de 1,55 litre de dissolvant, on a dissous les résidus dans de l'éther et de l'eau. On a finalement obtenu 0,1558 gr. de parties acides et 5,2368 gr. de parties neutres contenant 6,95% d'iode, soit 28% de l'iode mis en réaction. Après traitement à l'éther de pétrole léger, le produit fut distillé dans le vide de 0,15 mm. Après une fraction de tête de 0,6 gr., on a recueilli une fraction de cœur de 1,95 gr., distillant entre 168—230°. Une seconde distillation permit d'isoler 1,6 gr. d'une fraction distillant entre 164—171°. Analysée, cette fraction nous a fourni les valeurs suivantes:

C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> I	calculé C 73,48	H 11,05	I 0%
C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> I Ia	„ „ 52,00	„ 7,97	„ 29,2%
14% de Ia et 86% de I	„ „ 70,5	„ 10,6	„ 4,1%
	trouvé „ 70,74	„ 10,64	„ 4,1%

Le rendement en produit cyclique était donc de 33% du rendement théorique; 5% du produit de départ n'avait pas été transformé du tout.

Nous avons répété cette expérience en employant le double de la quantité d'éthylate de potassium nécessaire à la réaction, soit 17,25 cm<sup>3</sup> n (t = 0,866) pour 3,375 gr. de β-céto-ester iodé. On a laissé la réaction se poursuivre pendant 24 heures après chaque introduction. La durée totale de l'essai a donc été presque le double de celle du premier, soit 165 heures. Pour travailler en plus grande dilution, nous avons utilisé 1,5 litre de dissolvant au lieu d'un litre. La concentration dans l'introduction a également été plus faible, soit 1,1 gr. par 150 cm<sup>3</sup>.

A la fin de la réaction, la solution s'est montrée neutre vis-à-vis d'un papier de phénolphthaléine humide. Nous avons toutefois ajouté 5 cm<sup>3</sup> d'HCl n avant de distiller le dissolvant.

Par le traitement habituel, nous avons isolé 5,8 gr. de parties neutres qui ne contenaient plus que 0,6% d'iode.

Après diverses distillations, nous avons pu isoler 3 gr. d'une fraction constituée presque entièrement par des produits de condensation provenant du dissolvant et 1 gr. d'une fraction qui distillait sous une pression de 0,03 mm entre 140—150°. 0,65 gr. d'une fraction de cœur (147—150°) de cette dernière fraction furent analysés.

C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	calculé C 73,48	H 11,05%
	trouvé „ 73,63; 73,70	„ 11,43; 11,39%
d <sub>4</sub> <sup>17,6</sup> = 0,967	n <sub>D</sub> <sup>17,3</sup> = 1,4736	RM calculée 89,40
		trouvée 90,06

### Cyclo-hexadécaneone (III).

#### a) Par saponification alcaline du cyclo-β-céto-ester (I) selon Hunsdiecker.

On a dissous 1 gr. de cyclo-β-céto-ester (I) dans une solution de 20 cm<sup>3</sup> de potasse alcoolique 0,5 n, additionnée de 2 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 4 jours, la solution fut acidulée et le produit de réaction séparé en 0,4 gr. de parties acides et 0,6 gr. de parties neutres. Ces dernières furent traitées avec de l'acétate de semicarbazide alcoolique. On isola facilement 0,4 gr. d'une semicarbazone de la cyclohexadécaneone, fondant à 181—182°.

C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> ON <sub>3</sub> (III)	calculé C 69,10	H 11,26	N 14,22%
	trouvé „ 68,81; 69,43	„ 11,00; 11,06	„ 14,77%

Cette analyse a été faite au Laboratoire de microanalyse de l'Ecole polytechnique fédérale à Zurich, par M. W. Manser.

#### b) Par décarboxylation acide du cyclo-β-céto-ester.

On a chauffé à 250—300° 1,259 gr. du mélange cyclo-β-céto-ester (I) et ω-iodo-β-céto-ester avec 4 gr. de monoester azélaïque dans un courant de gaz d'azote qui entraînait

le  $\text{CO}_2$  formé dans un absorbeur pesé. On a obtenu 0,1809 gr. de  $\text{CO}_2$  (calculé 0,179 gr.) et 2 gr. de produit de réaction neutre (calc. 1,985 gr.).

Ce dernier fut traité à l'hydrogénosulfite pour enlever une petite quantité de cétone aliphatique iodée. Il nous resta alors 1,92 gr. de produit neutre avec un IA. 8,3 et un IE. 288. Après saponification, on a pu isoler 0,85 gr. de cyclo-hexadécane presque pure, fondant à 55°. Elle donne facilement 1,05 gr. de semicarbazone, fondant à 180–182°.

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

## 176. Über Steroide.

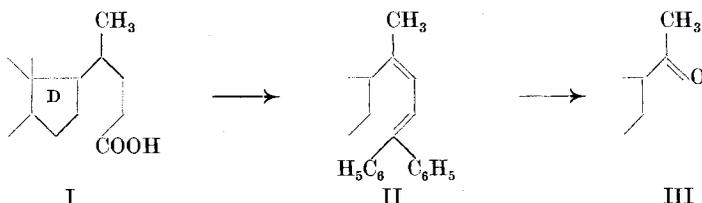
(69. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe XI<sup>1</sup>). Diphenyl-acrolein als Oxydationsprodukt der $\Delta^{20,23}$ -24, 24-Diphenyl-choladiene

von K. Miescher und J. Schmidlin.

(20. VI. 47.)

In vorangegangenen Mitteilungen<sup>2</sup>) wurde über einen vereinfachten Abbau von Cholansäuren (I) berichtet, wobei die als Zwischenprodukte gebildeten Diene vom Typus II mit Chromsäure zu Methylketonen III oxydiert wurden.



Es war zu erwarten, dass bei der Oxydation neben dem Methylketon Oxalsäure bzw. Kohlendioxyd und Benzophenon entstehen. Letzteres konnte in der Tat wiederholt nachgewiesen werden. Daneben traten aber noch andere neutrale Nebenprodukte auf, die bei der Isolierung der gewünschten Methylketone, namentlich auch bei derjenigen des Progesterons, störend wirkten. Dies veranlasste uns, den Oxydationsvorgang eingehender zu analysieren. Nachfolgend berichten wir insbesondere über unsere Ergebnisse beim Abbau des Seitenkettendiens IV zu Progesteron (V).

<sup>1</sup>) 68. Mitteilung und X. siehe *A. Wettstein* und *Ch. Meystre*, *Helv.* **30**, 1262 (1947).

<sup>2</sup>) *Ch. Meystre*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1022 (1947) und frühere Arbeiten.