

## Les produits à odeur musquée et l'évolution de la chimie mégacyclique<sup>1</sup>

Par MAX STOLL

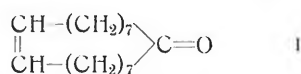
(De la maison Firmenich et Cie, Succ. de Chuit, Naei et Cie, Genève)

Le parfum à la fois doux et excitant du musc a été de tout temps l'un des plus recherchés. En Orient, on employait en outre le musc en pharmacie comme aphrodisiaque et parfois même pour provoquer des avortements. De nos jours, on l'utilise en parfumerie non seulement pour son odeur propre, mais encore comme diffuseur et fixateur d'autres parfums.

Le musc est un produit de sécrétion glandulaire. Le musc du commerce est le contenu séché de la glande à parfum du chevroton porte-musc (*moschus moschiferus*) de l'Asie centrale. Cette glande se trouve à proximité des glandes sexuelles et ne se développe que chez le mâle adulte. La fonction du musc semble être la signalisation des bêtes mâles aux bêtes femelles. Le chevroton porte-musc est une bête solitaire et farouche dont la chasse est très difficile. La poche d'une bête livre entre 14 et 50 g. de musc séché, d'où le prix très élevé de celui-ci.

Un second produit à odeur musquée est également connu de longue date. C'est la civette, sécrétion glandulaire d'un chat élevé en Abyssinie, la *viverra civetta*. Elle peut être obtenue par curetage, sans abatage de l'animal, d'où son prix plus modeste. Aussi est-ce par la civette qu'ont débuté les recherches sur les produits musqués.

Le produit le plus important de la civette au point de vue olfactif est la civettone, dont la constitution a été déterminée en 1924 par RUZICKA<sup>2</sup>. C'est une cycloheptadécène-9,10-one-1 cis<sup>3</sup> (I). Ce fut le pre-



mier mégacycle connu. La civette en contient environ 3 à 4%. A côté de la civettone, la civette contient encore jusqu'à 10% de civettol<sup>4</sup>, l'alcool correspondant à la civettone, qui est inodore.

Le principe odorant du musc est la muscone; il en contient environ 1,4%, ce qui porterait le prix de la muscone naturelle à fr. s. 200 000.— le kilo.

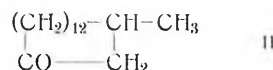
<sup>1</sup> Conférence tenue à l'occasion du congrès de l'association française pour l'avancement des sciences à Genève le 13 juillet 1948.

<sup>2</sup> Helv. Chim. Acta **9**, 230 (1926).

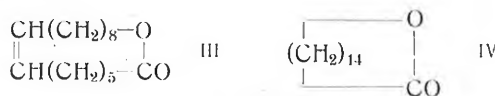
<sup>3</sup> STOLL et HULSTRAMP, Helv. Chim. Acta **31**, 543 (1948).

<sup>4</sup> L. RUZICKA, H. SCHINZ et C. F. SEIDEL, Helv. Chim. Acta **10**, 704 (1927).

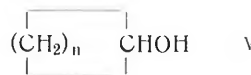
Sa constitution fut également établie par RUZICKA, en 1926<sup>5</sup>. C'est une  $\beta$ -méthylcyclopentadécaneone (II).



Mais les produits mégacycliques à odeur musquée ne se trouvent pas que dans le règne animal. En 1927, KERSCHBAUM<sup>6</sup> découvrit dans l'huile des semences d'ambrette — *hibiscus abelmoschus* — une lactone qu'il identifia comme étant une hexadécène-7,8-olide (III), à laquelle il donna le nom d'ambrettolide. Cette lactone possède également une odeur de musc très fine. La même année, le même auteur trouva dans l'huile des semences d'angélique une seconde lactone mégacyclique, la lactone d'angélique, qui n'était rien d'autre que de la pentadécaneolide (IV).



En 1942, STEVENS<sup>7</sup> découvrit la source la plus abondante de produits mégacycliques dans les glandes à parfum du rat musqué d'Amérique, *ondatra zibethicus rivalicicus*. Ce rat, qui est très répandu, est chassé pour sa fourrure; la glande d'un animal contient environ 1 g. de produit. D'après STEVENS, il s'agit de toute une série de cyclopolyméthylène-alcools ( $n = 12, 14, 16, 18$ ) (V), accompagnés de tra-



ces de polyméthylène-cétones; le cycle heptadécannique est prépondérant. Les alcools mégacycliques étant sans odeur, le produit retiré des glandes du rat musqué est peu odorant.

Tout récemment, en 1944, PRELOG et RUZICKA<sup>8</sup> découvrirent un produit non mégacyclique de provenance animale qui possède également une odeur musquée: l'androsténol contenu dans les testicules

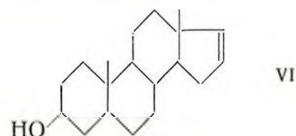
<sup>5</sup> Helv. Chim. Acta **9**, 1008 (1926).

<sup>6</sup> Ber. dtshl. chem. Ges. **60**, 902 (1927).

<sup>7</sup> STEVENS et ERICKSON, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 144 (1942), **67**, 907 (1945).

<sup>8</sup> Helv. Chim. Acta **27**, 61, 66 (1944).

du porc (VI). Il ne s'agit naturellement pas d'une odeur musquée pure, mais seulement approchante, ayant une note de femelle en rut.



Cette odeur musquée de l'androstérol, proche parent de l'androstérone, l'hormone sexuelle mâle, n'est pas sans intérêt, surtout depuis que GUILLOT<sup>9</sup> et LE MAGNEN<sup>10</sup> ont prouvé que les produits musqués mégacycliques (lactone d'angélique) sont perçus beaucoup plus fortement par les femmes que par les hommes. D'après ces auteurs, l'intensité de la perception varierait même avec le cycle génital de la femme. D'intéressantes recherches biologiques semblent pouvoir s'amorcer ici.

Je passe sous silence les autres sources de produits musqués<sup>11</sup>, elles sont peu importantes.

La découverte des différents produits mégacycliques a naturellement fortement stimulé les essais en vue de leur préparation, soit par transformation de produits naturels bon marché, soit par synthèse. Comme produits naturels, il n'y a guère que le civetol et les alcools du rat musqué qui entrent en ligne de compte. Par oxydation chromique<sup>12</sup>, ces alcools se transforment facilement en cétones correspondantes.

Malheureusement, dans le mélange de cétones qu'on tire ainsi du rat musqué, la dihydrocivettone est largement prédominante. Or, la dihydrocivettone sent environ dix fois moins fort que la civettone cis, de sorte que l'exploitation du rat musqué<sup>13</sup> n'est pas très intéressante comparée aux dernières possibilités de préparation synthétique des produits mégacycliques.

Au moment où RUZICKA établit la constitution de la civettone, il n'existait aucune méthode de préparation de substances mégacycliques ni aucune étude systématique du problème de la cyclisation. A l'heure actuelle, nos connaissances sont suffisantes pour permettre de formuler une vue d'ensemble du problème. C'est ce que nous allons tenter de faire sommairement.

Les méthodes de cyclisation sont de deux types : d'une part, les cyclisations directes en solution fortement diluée; d'autre part, les cyclisations par dépolymérisation dans un milieu non dilué.

<sup>9</sup> C. R. Acad. Sci. **226**, 1472 (1948).

<sup>10</sup> C. R. Acad. Sci. **226**, 694 (1948).

<sup>11</sup> P. ex. les bézoaires, concrétions intestinales de chèvres, contenant de la muscone. R. SALQUES, Industrie de la Parfumerie **2**, 378 (1947).

<sup>12</sup> RUZICKA, SCHINZ et SEIDEL, Helv. Chim. Acta **10**, 705 (1927).

<sup>13</sup> U.S.A. Pat. 2 364 041.

Considérons d'abord le premier type. Pour cycliser une chaîne aliphatique, il est indispensable que les deux bouts de la chaîne portent des groupes fonctionnels *a* et *b* susceptibles d'opérer la condensation intramoléculaire.

Cyclisation en solution diluée *a* et *b* groupes fonctionnels

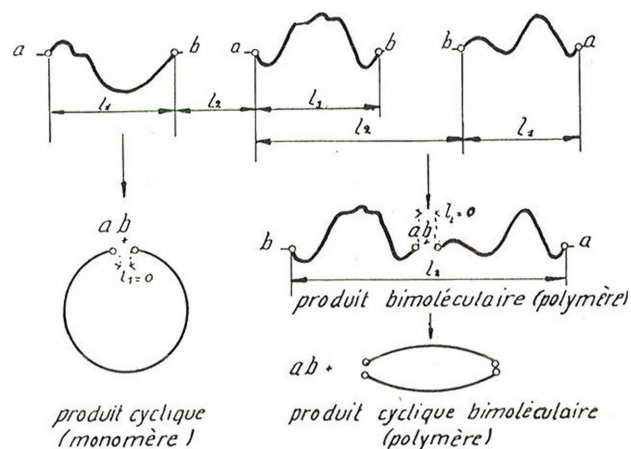


Fig. 1

Mais la proximité de groupes fonctionnels *a* et *b* appartenant à des molécules différentes entraîne nécessairement aussi une condensation intermoléculaire. Toute cyclisation est donc invariablement accompagnée d'une condensation polymoléculaire, tout comme chaque condensation polymoléculaire est, théoriquement du moins, accompagnée d'une cyclisation. Les produits de condensation bimoléculaire peuvent à leur tour se cycliser en produit cyclique bimoléculaire. Pour simplifier, nous nommerons produits de polymérisation les produits bimoléculaires, cyclisés ou non.

Pour bien comprendre le phénomène de la cyclisation, il faut se représenter les molécules douées d'un double mouvement : d'une part, elles se déplacent continuellement les unes par rapport aux autres; d'autre part, elles possèdent une mobilité interne du fait que les atomes de carbone peuvent exécuter des mouvements de rotation autour de la valence qui les relie à un atome voisin. Il en résulte que les deux distances intramoléculaire  $l_1$  et intermoléculaire  $l_2$  varient à chaque instant. Pour qu'il y ait cyclisation et non polymérisation, il faut que la distance intramoléculaire  $l_1$  devienne nulle avant la distance intermoléculaire  $l_2$  et c'est le rapport entre les variations de ces deux distances qui détermine le rendement en produit cyclique et en produit polymère.

Les distances intermoléculaires  $l_2$  et leurs variations sont fonction de la concentration du produit à

cycliser et peuvent par conséquent se régler. Les distances intramoléculaires  $l_1$ , par contre, sont déterminées uniquement<sup>14</sup> par la structure spatiale de la molécule. Cette structure dépend naturellement en premier lieu du nombre d'atomes de la chaîne à cycliser; en second lieu, elle dépend de l'arrangement tétraédrique des valences de l'atome de carbone.

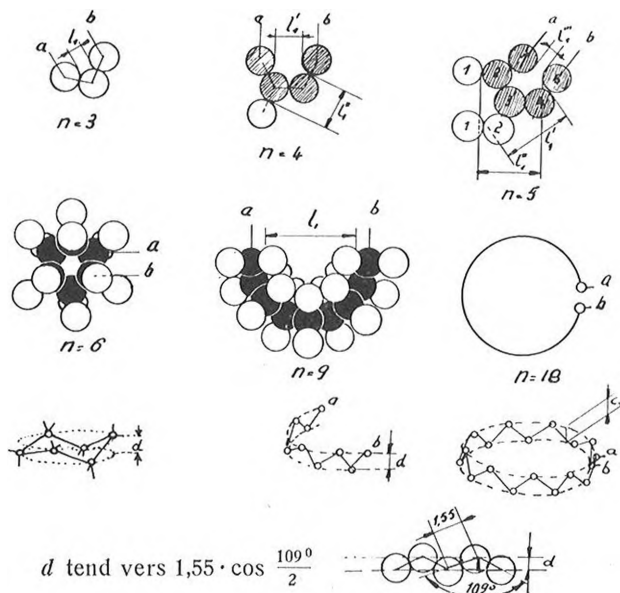


Fig. 2

Ainsi, dans les cycles à 3 et 4 atomes de carbone, l'angle tétraédrique doit être modifié pour réduire la distance  $l_1$  à zéro; d'où une cyclisation plus difficile. Pour le cycle à 5 atomes de carbone,  $l_1$  varie entre deux limites  $l_1'$  et  $l_1''$ . Mais grâce à l'arrangement tétraédrique des valences  $l_1'''$  est presque nul de sorte que les mouvements de rotation intramoléculaire amènent la molécule dans la position cyclique sans la moindre difficulté. Aussi le cycle pentanique est-il de tous les cycles celui qui se forme le plus facilement. Pour les cycles de 8 à 14 chaînons par contre, l'arrangement tétraédrique intervient de manière défavorable. Pour en expliquer la raison, deux hypothèses s'affrontent. Selon l'une<sup>15</sup>, la difficulté est due à un effet statistique du nombre d'atomes de carbone liés entre eux par des valences formant un angle de  $109^\circ$ . Mais à ma connaissance, les auteurs de cette hypothèse n'ont pas encore établi de statistique pertinente. Selon l'autre<sup>16</sup>, qui me paraît pour le moment plus satisfai-

sante, ce sont les forces réglant les distances intermoléculaires qui provoquent une sorte de résistance stérique intramoléculaire au moment de la cyclisation. Voici comment: Toute chaîne aliphatique occupe un volume qui peut être représenté par des groupes  $\text{CH}_2$  dont on agrandit légèrement le volume des atomes d'hydrogène pour tenir compte de la vibration de la molécule. Le volume des groupes  $\text{CH}_2$  représente l'espace moyen occupé par une chaîne à l'état liquide. Les chaînes de 6 atomes de carbone et moins peuvent se placer en position cyclique sans être gênées par l'espace qu'occupent les atomes d'H; les atomes de carbone se groupent au centre et les atomes d'H se placent autour d'eux. Lorsque la chaîne devient plus longue, les atomes de carbone sont obligés de se placer alternativement dans deux plans parallèles pour que la molécule prenne la forme cyclique. (La distance entre ces 2 plans tend vers  $1,55 \text{ \AA} \cdot \cos \frac{109}{2}$ .) Il en résulte que peu à peu la moitié des atomes d'H doit se placer à l'intérieur du cycle, empêchant les deux bouts de la chaîne de se rapprocher. Dès que la chaîne devient suffisamment longue, l'espace intracyclique devient assez grand pour recevoir les atomes d'H sans difficulté, et la cyclisation se fait plus facilement. Il n'y a donc que les cycles moyens pour lesquels une énergie supplémentaire soit nécessaire; en l'absence de celle-ci, la vitesse de cyclisation est réduite.

Il n'est pas exclu que les deux hypothèses que nous venons d'exposer soient les deux faces d'une seule et même réalité. Quoiqu'il en soit, on a essayé de préciser les faits par l'étude de la cinétique de la cyclisation.

La cyclisation étant une réaction monomoléculaire, sa vitesse a pour valeur

$$-\frac{dc}{dt} = k_1 c \quad (1)$$

Pour un genre de réaction donné<sup>17</sup>, la constante de vitesse  $k_1$  étant proportionnelle au nombre de prises de position cyclique suivies de cyclisation, elle est une mesure des effets stériques dont je viens de parler. A cause de la réaction bimoléculaire inévitable et d'autres réactions perturbatrices, il n'a toutefois pas encore été possible de la mesurer d'une façon précise. Les déterminations dont nous disposons jusqu'à présent sont toutes des approximations plus ou moins exactes. Pour obvier à ce défaut on a adopté une autre mesure de la facilité de cyclisation; on l'a comparée à la vitesse de la réaction bimoléculaire. Cette dernière a pour expression

$$-\frac{dc}{dt} = k_2 c^2 \quad (2)$$

<sup>17</sup>  $k_1$  étant dépendant du genre de réaction (dissolvant, etc.).

<sup>14</sup> La question du dissolvant mise à part.

<sup>15</sup> SALOMON, Trans. Faraday Soc. **32**, 153 (1936).

<sup>16</sup> STOLL et STOLL-COMTE, Helv. Chim. Acta **13**, 1192 (1930); CAROTHERS et HILL, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 5047 (1933); ZIEGLER et HOLL, Liebigs Ann. Chem. **528**, 143 (1937).

Désignons par  $C$  la concentration qui donne aux deux réactions exactement la même vitesse, en d'autres termes, la concentration qui permet la formation d'autant de produit monomère que de produit bimoléculaire, cyclique ou non (polymère). On aura

$$k_1 C = k_2 C^2 \quad (3)$$

d'où l'on tire

$$C = \frac{k_1}{k_2} \quad (4)$$

$C$  est la constante de cyclisation<sup>18</sup>. Elle est spécifique de chaque molécule cyclisable et varie avec la température et le genre de la réaction (dissolvant<sup>19</sup>, etc.). Elle permet de calculer le rendement en produit cyclique  $M$ , selon la formule

$$M = \frac{C}{C + c} \quad (5)$$

où  $c$  est une concentration stationnaire quelconque.

La formule (5) est l'expression mathématique du principe de dilution, la loi la plus importante de la cyclisation. Si  $c = C$ ,  $M = 0,5$  (50 %) : il se formera autant de produit cyclique que de produit polymère. Si  $c \rightarrow 0$ ,  $M \rightarrow 1$  (100 %). Si  $c < C$ ,  $M > 0,5$ .

On peut donc toujours trouver une concentration  $c$  permettant d'obtenir un bon rendement en produit cyclique, à condition toutefois que la réaction ne soit pas gênée par les réactions secondaires qui ont tendance à prendre de l'importance lorsque  $c$  atteint des valeurs très faibles.

Si dans une cyclisation, on introduit le produit en une fois, la concentration diminue d'une valeur initiale  $c_0$  à 0 ; le rendement  $M$  monte de  $M_0$  à 1. Autrement dit, il est meilleur à la fin de la réaction qu'au début.

Si on introduit le produit d'une manière continue et avec une vitesse constante  $\frac{dc}{dt} = I$ , il s'établit une concentration stationnaire  $c_x$  qui détermine le rendement  $M$ . Cette concentration sera atteinte lorsque la vitesse d'introduction  $I$  sera égale à la vitesse de consommation du produit initial par les réactions mono- et bimoléculaires. Cette vitesse de consommation étant donnée par l'équation

$$-\frac{dc}{dt} = k_1 c + k_2 c^2,$$

on aura

$$I = k_1 c_x + k_2 c_x^2 \quad (6)$$

d'où l'on tire, en remplaçant  $\frac{k_1}{k_2}$  par  $C$

$$c_x = \frac{C}{2} + \sqrt{\frac{C^2}{4} + \frac{I}{k_2}} \quad (7)$$

En remplaçant dans l'équation (5)  $c$  par  $c_x$  (7), on obtient

$$M = \frac{C}{\frac{C}{2} + \sqrt{\frac{C^2}{4} + \frac{I}{k_2}}} \quad (8)$$

d'où l'on tire la vitesse de réaction

$$k_1 C = k_2 C^2 = \frac{I M^2}{1-M} \quad (9)$$

C'est la vitesse égale qu'ont la réaction de cyclisation et la réaction bimoléculaire lorsque la concentration a pour valeur  $C$ .  $k_1 C$  est une valeur caractéristique de chaque cyclisation et dépend du genre de la réaction (réactifs, dissolvant), de la température, etc. Elle permet de comparer différentes méthodes de cyclisation à l'aide de la vitesse d'introduction et du rendement.

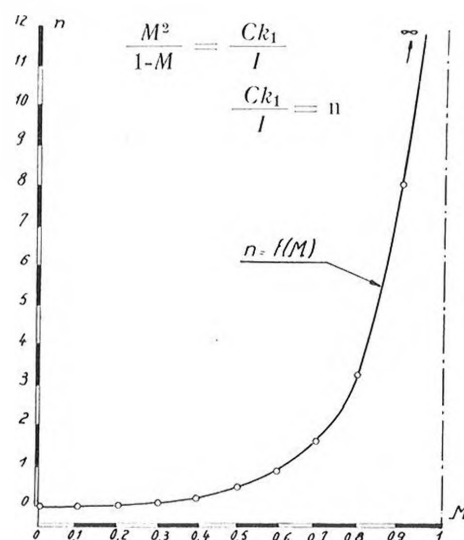


Fig. 3

Si on porte en ordonnée le rapport  $\frac{k_1 C}{I} = n$  et en abscisse le rendement  $M$  on obtient une courbe qui représente le rendement  $M$  en fonction de la vitesse d'introduction  $I$ ,  $k_1 C$  étant constant pour une cyclisation donnée.

$$\text{Si } \frac{k_1 C}{I} = 0,5, \quad M = 0,5 \quad (50 \%)$$

$$\text{Si } \frac{k_1 C}{I} \rightarrow \infty, \quad M \rightarrow 1$$

$$\text{Si } \frac{k_1 C}{I} \rightarrow 0, \quad M \rightarrow 0$$

Pour que  $I$  puisse atteindre des valeurs raisonnables, il faut que  $k_1 C$  soit suffisamment grand.

La constante de cyclisation  $C$  peut être calculée en intégrant l'équation (5). On trouve

$$I_g \left(1 + \frac{C}{c_0}\right) = \frac{Y \cdot \frac{C}{c_0}}{1 + Y} \quad (10)$$

<sup>18</sup> STOLL et collaborateurs, Helv. Chim. Acta 17, 1292 (1934), 18, 1087 (1935), 19, 1079 (1936); SALOMON, l. c. p. 168.

<sup>19</sup> SALOMON, Helv. Chim. Acta 16, 1368 (1933).

dans laquelle  $Y$  représente le rapport entre la quantité de produit cyclique monomère et la quantité de produit polymère, cyclique ou non. La concentration initiale est  $c_0$  et la concentration finale 0. Cette formule est exacte à condition que le produit de réaction bimoléculaire ne réagisse pas avec le produit initial. Dans la pratique, cette condition n'est jamais absolument remplie, mais l'erreur qui en résulte est négligeable, car le produit bimoléculaire réagit surtout avec lui-même et très peu avec le produit initial.

Les premières déterminations de la constante  $k_1$ <sup>20</sup> ont été faites avec les  $\omega$ -bromamines. La constante  $C$  a été déterminée par la lactonisation catalysée des  $\omega$ -hydroxyacides<sup>21</sup>.

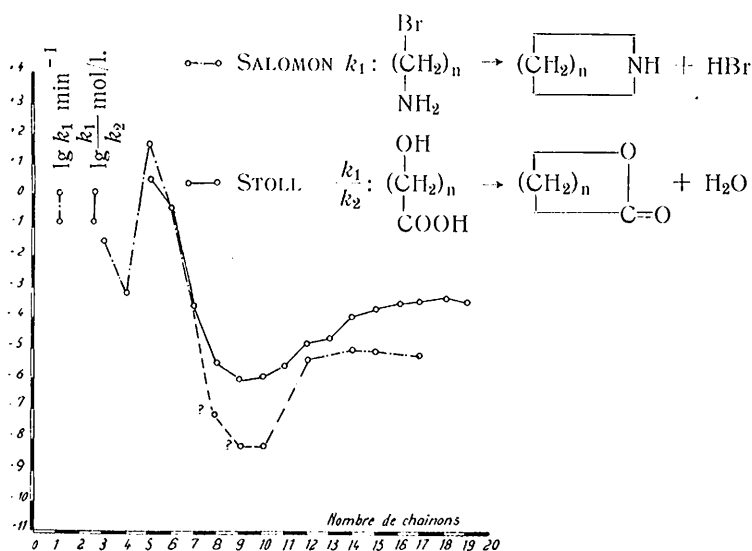


Fig. 4

Les valeurs obtenues donnent le graphique ci-dessus. En portant en ordonnée les  $\lg k_1$  (temp. = 73°) et en abscisse le nombre de chaînons du produit cyclisé, on obtient une série de points qui, reliés, donnent une ligne brisée. Cette ligne est la courbe de la facilité de cyclisation des diverses chaînes en fonction de leur longueur. Elle montre, par exemple, que la formation des cycles à 3 ou 4 chaînons est 1000 à 100 000 fois plus difficile que celle du cycle pentanique, à cause de la déformation de l'angle de valence qu'elle nécessite. Lorsque la longueur de la chaîne atteint les 15 à 17 chaînons des produits musqués, la cyclisation est 10 millions de fois plus difficile que celle du cycle pentanique, et les cycles moyens, ceux de 8 à 12 chaînons, se forment encore 1000 fois plus difficilement que les

<sup>20</sup> SALOMON, l. c.

<sup>21</sup> Pour éviter la réaction réversible éventuelle et les possibilités de polymérisation du produit cyclique, on peut se servir de la méthode de lactonisation décrite par STOLL, Helv. Chim. Acta 30, 1393 (1947).

grands cycles, c.-à.-d.  $10^{10}$  fois plus difficilement que le cycle pentanique.

Si l'on porte en ordonnée  $C$  au lieu de  $k_1$ , on obtient une courbe qui suit le même mouvement que celle de  $k_1$ , mais avec des fluctuations moins prononcées, du fait que  $k_2$  est une valeur décroissante.

Passons maintenant au second type de cyclisation dont nous avons parlé au début, la cyclisation par dépolymérisation en milieu non dilué.

Il semble à première vue incompréhensible que l'on puisse effectuer une cyclisation en milieu concentré, après ce que nous avons dit du rôle primordial de la dilution. Disons tout de suite que, d'une part, la cyclisation par dépolymérisation n'est possible qu'avec des produits polymères dont la molécule est composée de chaînes aliphatiques reliées entre elles par des groupes fonctionnels à liaison facilement échangeable (par exemple des groupes esters); d'autre part, qu'elle a lieu à des températures de réaction au-dessus de 250°. A moins de se combiner à une seconde réaction, la cyclisation du second type mène exclusivement<sup>22</sup> à des produits hétérocycliques.

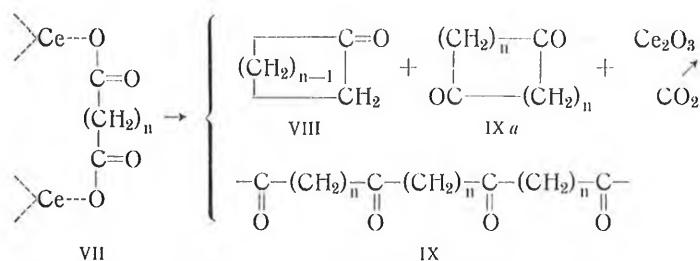
A des températures supérieures à 250°, les mouvements thermiques de la molécule sont suffisamment puissants pour recroqueviller la molécule polymère de telle façon qu'il y ait par-ci, par-là, formation de boucles faites d'une seule chaîne. Ces boucles ne sont pas encore fermées mais comme un catalyseur provoque en même temps l'échange continu des liaisons entre les groupes fonctionnels, il arrive qu'elles se ferment de temps à autre, formant ainsi du produit cyclique. Il s'établit donc un équilibre entre très peu de produit cyclique et beaucoup de produit polymère. Du fait que la réaction a lieu dans le vide, les molécules cyclisées arrivent à s'échapper au fur et à mesure de leur formation, ce qui rompt l'équilibre en faveur de la formation de produit cyclique. Ce processus permet une transformation plus ou moins complète du produit polymère en produit cyclique. La vitesse de la réaction reste cependant faible<sup>23</sup>, puisque le nombre des boucles qui se trouvent à chaque instant dans le milieu réactionnel est très petit. Il va sans dire que

<sup>22</sup> Les constatations de CAROTHERS et HILL, J. Amer. Chem. Soc. 55, 5045 (1933), et de BLOMQUIST et SPENCER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 30 (1948), peuvent être expliquées autrement que le font ces auteurs.

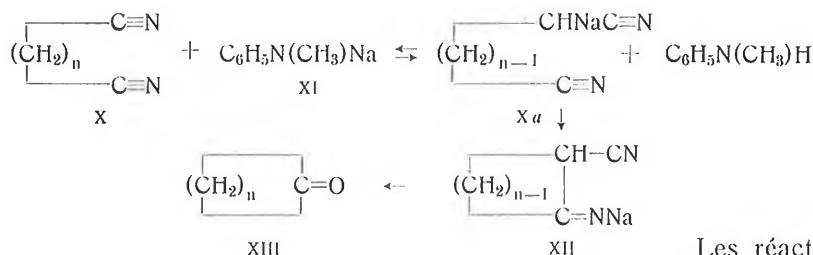
<sup>23</sup> En remplaçant les estolides par des esters d'alcools polyvalents C. COLLAUD a réussi à faciliter la formation des boucles et par là la vitesse de cyclisation à 200°. Helv. Chim. Acta 25, 967 (1942).

l'accessibilité des différentes grandeurs de cycles est la même que pour la cyclisation directe.

Abordons maintenant l'évolution des méthodes de cyclisation dans la pratique. La première méthode de cyclisation de produits mégacycliques fut celle employée par RUZICKA<sup>24</sup>. Elle consiste à décomposer des sels formés d'acides dibasiques et de métaux tri- et tétravalents (VII) (cérium, terres rares) par la chaleur, en un mélange de polyméthylène-cétones cycliques (VIII) et de polycétones aliphatiques (IX). Le fait que cette cyclisation a lieu au-dessus de 300° et en milieu concentré montre qu'elle appartient, dans sa première phase, au second type<sup>25</sup>. La phase de dépolymérisation est suivie d'une réaction de condensation conduisant à la formation du produit isocyclique. L'échange des liaisons entre les groupes fonctionnels n'est possible que jusqu'au moment où les groupes carboxyles se transforment en groupes cétoniques. A ce moment, l'équilibre entre les formes cyclique et polymère est fixé définitivement et le rendement en produit cyclique déterminé par le nombre de chaînes en position cyclique. Ce nombre étant forcément très petit, le rendement est également très petit; il ne dépasse guère 5 à 6% pour les cycles ayant 15 à 17 chaînons et les cycles moyens ne sont pratiquement pas accessibles par cette méthode.



En 1933, ZIEGLER<sup>26</sup> réussit à élaborer une autre méthode de cyclisation, appartenant celle-ci au premier type. Elle était basée sur la condensation intramoléculaire des polyméthylène-dinitriles (X) à l'aide d'un réactif spécial, la méthylaniline sodée (XI). En introduisant les dinitriles en solution extrêmement diluée dans la solution du réactif, l'au-



<sup>24</sup> Helv. Chim. Acta 9, 249 (1926).

<sup>25</sup> STOLL et ROUVÉ, Helv. Chim. Acta 27, 801 (1944).

<sup>26</sup> Liebigs Ann. Chem. 504, 94 (1933), 528, 114 (1937).

teur réussit à préparer toute une série de cétones cycliques (XII). Ces cétones se transforment facilement en cétones cycliques (XIII) par hydrolyse acide.

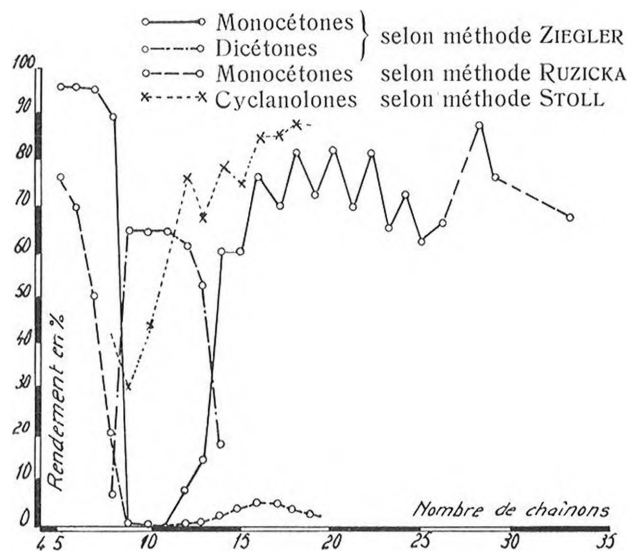


Fig. 5

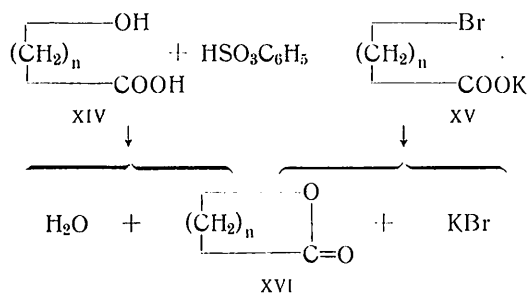
La réaction de ZIEGLER permet pour la première fois de vérifier exactement la loi de la dilution déjà énoncée par RUGGLI en 1912, et de préparer des produits isocycliques avec un excellent rendement. Pour les cycles de 15 à 17 chaînons, celui-ci dépassa 70%.

Par contre, pas plus que la méthode de RUZICKA, celle de ZIEGLER ne permet de préparer les cycles moyens avec des rendements passables. A la place de ces cycles, il se formait régulièrement — et avec de bons rendements — le cycle deux fois plus grand. On sait aujourd'hui qu'il s'agit là d'une impossibilité pratique, non théorique. Le calcul montre que la réaction de ZIEGLER permettrait d'obtenir les cycles moyens avec de bons rendements si l'on introduisait le produit avec une lenteur telle que la réaction dure cinq ans.

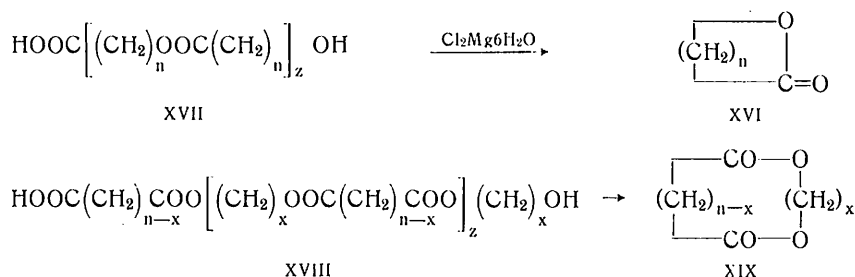
La courbe de ZIEGLER (Fig. 5) montre deux minima, l'un très prononcé, l'autre moins. On suppose que le second est dû à un effet statistique du nombre de chaînons conjugué avec l'effet du dissolvant, tandis que le premier résulte à la fois d'un effet statistique et de la résistance stérique due au volume des atomes d'hydrogène.

Les réactions les plus simples sont en général celles qui s'adaptent le mieux aux conditions de la cyclisation, quel que soit le type de celle-ci. C'est ainsi que l'estérification interne d'un hydroxyacide

$\alpha, \omega$  (XIV)<sup>27</sup> ou d'un sel potassique d'un  $\omega$ -bromoacide<sup>28</sup> (XV) a permis de préparer des lactones mégacycliques (XVI) avec d'excellents rendements. J'ai déjà mentionné que c'est cette réaction qui a servi à déterminer la constante de cyclisation C.

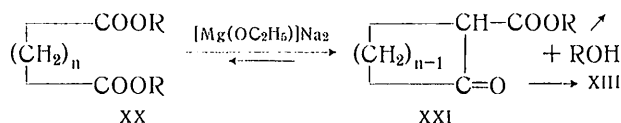


Dans les cyclisations du second type étudiées par CAROTHERS, ce sont également les transestérifications qui donnent les meilleurs résultats. Ainsi, l'estolide de l' $\omega$ -hydroxypentadécanoïque (XVII) ( $n=14$ ) donne avec du  $\text{Cl}_2\text{Mg}6\text{H}_2\text{O}$  comme catalyseur et au-dessus de  $270^\circ$ , 70% de pentadécanolide (XVI)<sup>29</sup>.



De même, les polyesters (XVIII)<sup>30</sup> donnent facilement des diesters (XIX). Malheureusement, ces méthodes de cyclisation simples conduisent à des produits hétérocycliques, tandis que les réactions de condensation qui pourraient donner des produits isocycliques sont le plus souvent ou trop lentes, ou trop compliquées pour être utilisées en très grande dilution. En effet, dès que la dilution devient extrême, les réactions secondaires gagnent en importance par rapport à la réaction principale. Par extrême, les réactions secondaires gagnent en importance et donnent des polyéthylène-dicarboniques (XX) selon DIECK-

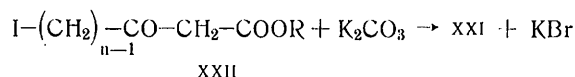
MANN (XXI) est parfaitement possible<sup>31</sup>, contrairement à ce que pensait ZIEGLER<sup>32</sup>, à condition d'enlever continuellement l'alcool formé; mais cette réaction est si lente que même avec des réactifs so-



lubles, tels que l'éthylate de magnésium sodé, la cyclisation dure plusieurs jours. La grande dilution, la longue durée, font que malgré toutes les précautions, une bonne partie de l'ester est partiellement saponifiée avant d'avoir réagi, de sorte que le rendement en cétone mégacyclique ne dépasse guère 20% (XIII) (pour  $n=14$ ).

La cyclisation proposée par HUNSDIECKER est également une réaction extrêmement lente, même si l'on utilise les produits iodés à la place des produits bromés. Elle est basée sur la condensation d'un iodure avec un  $\beta$ -cétol (XXII) en solution d'éthyle-méthyle cétone fortement diluée et en présence d'un très grand excès de carbonate de po-

tassium anhydre. Pour des raisons encore inconnues, le dissolvant en question semble empêcher toute saponification secondaire si bien que cette méthode donne malgré tout de très bons rendements.



Dans d'autres cas, c'est le produit de la cyclisation qui n'est pas stable, c.-à.-d. qui continue à réagir avec le produit initial. Telle est la condensation interne en milieu acide d'acétals de polyméthylène-dialdéhydes  $\alpha, \omega$  (XXIII)<sup>34</sup> qui n'aboutit qu'à 30% de produit cyclique XXIV ( $n=15$  et  $17$ ). Le reste du produit initial donne des polymères par l'intermédiaire du produit de condensation (XXIV).

<sup>27</sup> STOLL et ROUVÉ, *Helv. Chim. Acta* **17**, 1283 (1934).

<sup>28</sup> STOLL, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1393 (1947). Brevet suisse 175 340, *Firmenich et Cie*.

<sup>29</sup> SPANAGEL et CAROTHERS, *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 654 (1936).

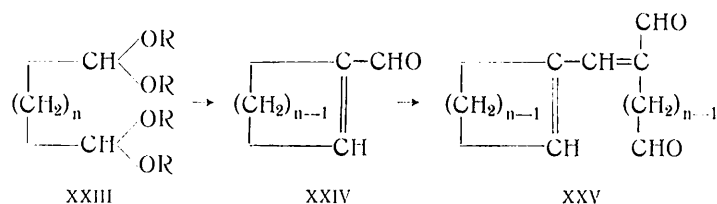
<sup>30</sup> HILL et CAROTHERS, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 5031 (1933); SPANAGEL et CAROTHERS, *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 654 (1936); U.S.A. Pat. 2 110 499, *E. I. Du Pont de Nemours*.

<sup>31</sup> STOLL. Résultats non encore publiés.

<sup>32</sup> Liebigs Ann. Chem. **504**, 96 (1933).

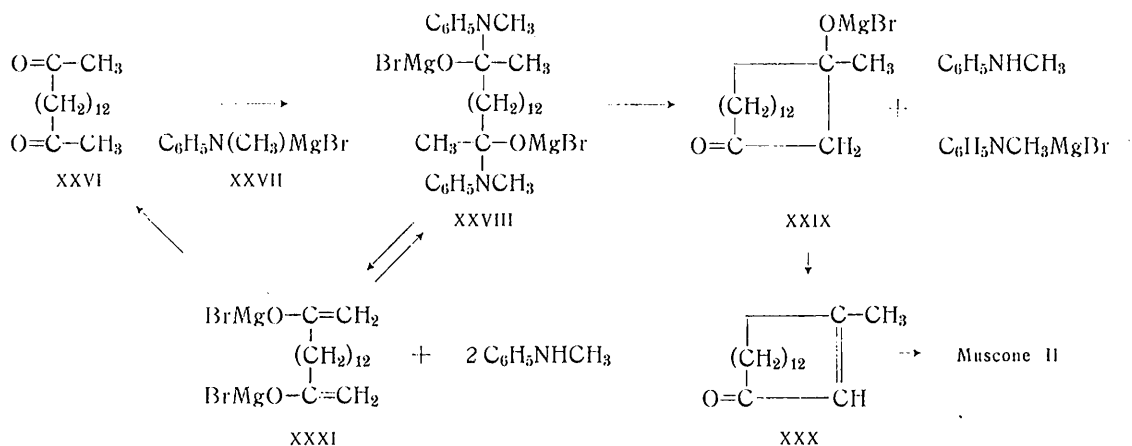
<sup>33</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1190 (1942).

<sup>34</sup> STOLL et ROUVÉ, *Helv. Chim. Acta* **20**, 525 (1937).



Il arrive aussi que l'insolubilité d'un produit secondaire gêne la cyclisation. En traitant par exemple l' $\alpha, \omega$ -diacétyl-dodécaméthylène (XXVI) en solution très diluée avec le bromomagnésien de la mé-

thylaniline (XXVII)<sup>35</sup>, on obtient un produit d'addition (XXVIII) qui donne, par élimination de la méthylaniline, le produit de condensation (XXIX). Par déshydratation, ce dernier donne la muscénone (XXX) facilement transformable en muscone II. Le produit d'addition (XXVIII) est en équilibre avec le bromomagnésien du diénolate (XXXI) du produit initial; ce diénolate étant insoluble, l'équilibre est rompu et une grande partie du produit initial est soustraite à la réaction normale.

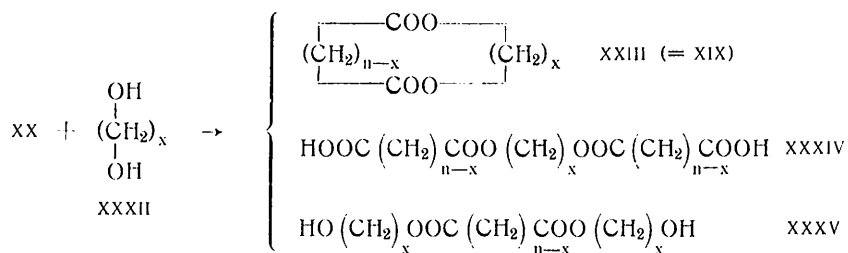


thylaniline (XXVII)<sup>35</sup>, on obtient un produit d'addition (XXVIII) qui donne, par élimination de la méthylaniline, le produit de condensation (XXIX). Par déshydratation, ce dernier donne la muscénone (XXX) facilement transformable en muscone II. Le produit d'addition (XXVIII) est en équilibre avec le bromomagnésien du diénolate (XXXI) du produit initial; ce diénolate étant insoluble, l'équilibre est rompu et une grande partie du produit initial est soustraite à la réaction normale.

Si le produit initial prend naissance au cours d'une réaction bimoléculaire précédant la cyclisation, la grande dilution ne peut pas déployer tout son effet parce qu'une grande partie des produits de la réaction bimoléculaire continue à réagir bimoléculairement au lieu de se cycliser.

Ainsi la cyclisation d'un acide dibasique (XX) en mélange avec un glycol (XXXII) donne des rende-

ments en produit cyclique (XXXIII) ne dépassant guère 50% même en très grande dilution<sup>36</sup>. Ceci parce que les produits de réaction intermédiaires (XXXIV et XXXV) ne sont pas cyclisables.



<sup>35</sup> STOLL et ROUVÉ, *Helv. Chim. Acta* **30**, 2019 (1947).

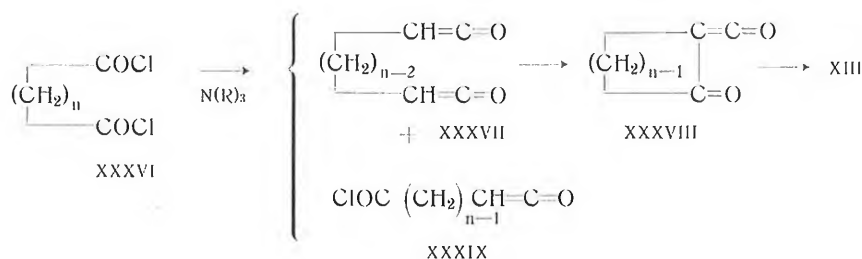
<sup>36</sup> STOLL et ROUVÉ, *Helv. Chim. Acta* **19**, 253 (1936).

<sup>37</sup> J. Amer. Chem. Soc. **70**, 30 (1948).

<sup>38</sup> Les auteurs utilisent 3 à 4 fois la quantité théorique, ce qui est peu pour une réaction en grande dilution.



A l'heure actuelle, une seule réaction de condensation permet la préparation rapide des produits iso-mégacycliques avec d'excellents rendements. C'est la méthode de condensation acyloïnique de BOUVEAULT. Dans la série aliphatique, elle a été mise au point par HANSLEY<sup>39</sup> qui a également tenté les premiers essais en vue de son application aux diesters des polyméthylène-dioïques (XL)<sup>40</sup>.



Cette condensation consiste dans l'action de 4 atomes de sodium finement pulvérisés et fondus sur une molécule de diester. Elle aboutit à un énolate sodé (XLI) et deux molécules d'alcoolate de sodium. Par hydrolyse, l'énolate se transforme en une cyclanolone (XLII). HANSLEY avait surtout étudié cette réaction en vue de la préparation de nouveaux produits polymères. Or, cette réaction est précisément l'une des rares qui, si l'on opère en continu, donne plus facilement du produit cyclique que du produit polymère, grâce à sa très grande vitesse. Cette vitesse est telle, que la réaction de DIECKMANN (CLAISEN) mentionnée tout à l'heure, n'entre pas en ligne de compte<sup>41</sup> (voir tableau 1).

Tableau 1

Genre de réaction	Temp.	$I \cdot 10^9$ g. mol l. sec.	M	$k_1 C \cdot 10^7$
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH 0,29 <sup>0/100</sup> Catalys.	81°	7,1	0,94	1,0
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH 0,55 <sup>0/100</sup> Catalys.	110°	64	0,90	5,2
Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOK	80°	180	0,85	8,6
N=C(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> C=N C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N(Na)CH <sub>3</sub>	36°	250	0,77	6,4
(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> COCHKCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80°	7,5	0,86	0,4
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> DIECKMANN	81°	85	0,22	0,05
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> + 4 Na	136°	5300	0,84	2400

$I$  = vitesse d'introduction en g. mol/l. sec.

$M$  = rendement (1 = 100%).

<sup>39</sup> J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2303 (1935).

<sup>40</sup> U.S.A. Pat. 2 228 268.

<sup>41</sup> STOLL et HULSTKAMP, Helv. Chim. Acta **30**, 1816 (1947); PRELOG et collaborateurs, Helv. Chim. Acta 1741 (1947).

Comme la réaction de BOUVEAULT est une réaction hétérogène, sa vitesse dépend aussi naturellement de l'étendue de la surface du sodium, c.-à.-d. de sa dispersion. Pour juger de la supériorité de cette méthode de cyclisation, on peut comparer sa vitesse à celle des autres au moyen de la formule développée plus haut

$$k_1 C = \frac{I M^2}{1-M} \quad (9)$$

Cette comparaison montre (tableau 1) que la cyclisation acyloïnique est environ 300 fois plus rapide que la plus rapide des autres cyclisations. C'est la raison pour laquelle on obtient par cette méthode, pour les produits musqués, des rendements dépassant 80 %, même en maintenant une vitesse d'introduction de 100 g. de produit par litre et par heure. Les cycles moyens se préparent avec des rendements allant jusqu'à 40 %<sup>42</sup> (fig. 5).

Les différentes méthodes que nous venons d'exposer ont permis de synthétiser toute une série de produits mégacycliques contenant les groupes osmophores les plus variés. Parmi ces produits, seuls ceux qui contiennent 15 à 17 atomes dans le cycle possèdent une odeur musquée prononcée. Et parmi ceux-ci, les produits naturels<sup>43</sup>, y compris la cyclopentadécane, se distinguent nettement par leur supériorité au point de vue odeur, diffusion et probablement perceptibilité différenciée suivant le sexe. Aussi l'industrie genevoise a-t-elle concentré tous ses efforts sur la synthèse de ces produits.

Il est facile de réduire les cyclanolones (XLII) par le Zn et l'HCl en cyclanones (XIII), ou de les déshydrater sur l'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en cyclénones (XLIII)<sup>44</sup>.

La cyclopentadécénone (n=14) étant ainsi devenue d'un accès facile, la préparation de la muscone s'est révélée aisée<sup>45</sup>. En condensant la pre-

<sup>42</sup> STOLL et ROUVÉ, Helv. Chim. Acta **30**, 1822 (1947).

<sup>43</sup> Seul l'ambrettolide a été synthétisé avec un acide non synthétique. STOLL et GARDNER, Helv. Chim. Acta **17**, 1609 (1934).

<sup>44</sup> STOLL, Helv. Chim. Acta **30**, 1837 (1947).

<sup>45</sup> STOLL et COMMARMONT, Helv. Chim. Acta **31**, 554 (1948). La muscone a été préparé précédemment par ZIEGLER et WEBER, Liebigs Ann. Chem. **512**, 164 (1934); RUZICKA et STOLL, Helv. Chim. Acta **17**, 1308 (1934); HUNSDIECKER, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1197 (1942); STOLL et ROUVÉ, Helv. Chim. Acta **30**, 2019 (1947); BLOMQUIST, HOLLY et SPENCER, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 34 (1948).

mière avec le magnésien du bromure de méthyle selon la méthode de KARASCH, on obtient un mélange de muscone (II) et de méthylcyclopentadécanol (XLIIIa).

Une seconde possibilité de synthèse n'a pas abouti. La cyclisation d'un ester méthylyé en position  $\alpha$  (XLIV) mène exclusivement à une cyclanolone ayant le groupe carbonyle en position  $\alpha$  du groupe méthyle (XLV)<sup>46</sup>. Par réduction, on obtient également exclusivement la méthylcyclopentadécanone  $\alpha$  (XLVI).

Si le groupe méthyle se trouve en position  $\beta$ , la synthèse réussit partiellement<sup>47</sup> : on obtient un mélange de 2 cyclopentadécanolones (XLVII et XLVIII) qui donne par réduction un mélange de  $\gamma$ -méthylcyclopentadécanone XLIX et de muscone, dont l'odeur est identique à celle de la muscone naturelle.

Le produit naturel dont la synthèse a offert le plus de difficultés est sans doute la civettone cis<sup>48</sup>, bien que ce soit le produit dont la constitution ait été connue la première.

Le cétyldiester (L), après avoir été cétalisé par le glycol en cétal-diester (LI), est cyclisé en cétal-cyclanolone (LII). Par réduction catalytique, cette dernière est réduite en glycol (LIII) qui se transforme facilement en bromacétate (LIV). Par réduction au zinc, celui-ci donne un mélange de civettone cis et trans (LV) dont les deux composantes peuvent être séparées à l'aide du glycol cétal (LVII). La civettone trans se transforme aisément en civettone cis, identique au produit naturel, par l'intermédiaire de la déhydrocivettone (LVI).

Ainsi ont pu être atteints tous les objectifs visés il y a 25 ans par notre industrie des parfums dans le domaine des produits musqués.

<sup>46</sup> STOLL, Helv. Chim. Acta **31**, 1082 (1948).

<sup>47</sup> STOLL et COMMARMONT, Helv. Chim. Acta **31**, 1435 (1948).

<sup>48</sup> STOLL, HULSTKAMP et ROUVÉ, Helv. Chim. Acta **31**, 543 (1948). La civettone trans avait déjà été préparée par HUNSDIECKER, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 142 (1943), et BLOMQUIST, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 34 (1948), en partant de l'acide aléuritique de la gomme-laque.

