



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 C 59/33

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

617 171

21 Numéro de la demande: 6749/76

73 Titulaire(s):  
Daicel Limited, Sakai-shi/Osaka (JP)

22 Date de dépôt: 28.05.1976

30 Priorité(s): 30.05.1975 JP 50-65014

72 Inventeur(s):  
Katuhiko Takahashi, Iruma-gun/Saitama (JP)  
Kyozo Arimoto, Iruma-gun/Saitama (JP)  
Yoshiyuki Arai, Iruma-gun/Saitama (JP)  
Tsuyoshi Morinaga, Iruma-gun/Saitama (JP)  
Yuji Nakazawa, Iruma-gun/Saitama (JP)

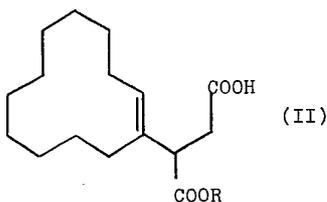
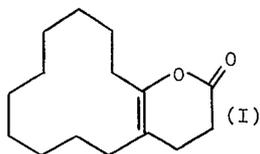
24 Brevet délivré le: 14.05.1980

45 Fascicule du brevet  
publié le: 14.05.1980

74 Mandataire:  
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils, Genève

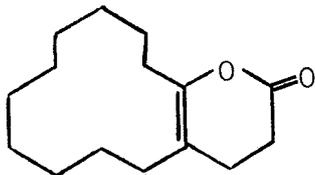
54 Procédé pour la préparation de l'acide 4-oxopentadécanedioïque.

57 l'acide 4-oxopentadécanedioïque est obtenu par oxydation au moyen de l'ozone de la 13-oxabicyclo-[10.4.0]-hexadéc-1(12)-ène-14-one-(I) ou de l'acide  $\beta$ -cyclododéc-1-ényl- $\beta$ -alkoxycarbonyl-propionique (II), puis par décomposition des ozonides respectifs obtenus.

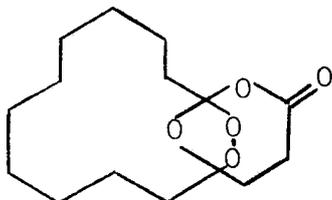


## REVENDEICATIONS

1. Procédé pour la préparation de l'acide 4-oxopentadécane-  
nedioïque, caractérisé par le fait qu'on oxyde la 13-oxabicyclo-  
[10.4.0]-hexadéc-1-(12)-ène-14-one de formule (I)



avec de l'ozone afin d'obtenir un ozonide de formule



puis par le fait qu'on décompose cet ozonide en présence d'eau et  
qu'on sépare du mélange réactionnel le composé désiré.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  
la décomposition est réalisée par scission réductrice et hydrolyse.

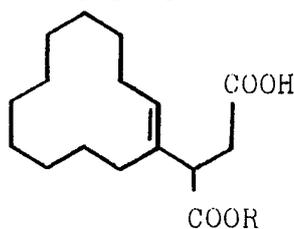
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que  
la décomposition est effectuée par réduction au moyen de tri-  
phénylphosphine et que le produit obtenu est hydrolysé par un  
alcali.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  
la décomposition est réalisée par scission oxydante et hydrolyse.

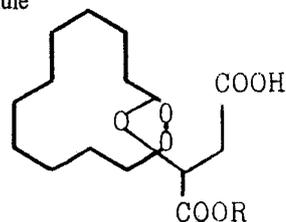
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  
la décomposition est réalisée par réaction avec une solution  
aqueuse basique contenant un composé organique hydrosoluble.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé par le fait que  
la décomposition est effectuée au moyen d'une solution aqueuse  
d'un hydroxyde alcalin et de méthanol.

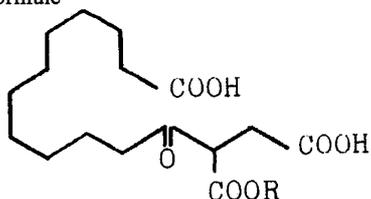
7. Procédé pour la préparation de l'acide 4-oxopentadécane-  
dioïque, caractérisé par le fait qu'on oxyde un acide  $\beta$ -cyclododéc-  
1-ényl- $\beta$ -alkoxycarbonylpropionique de formule (II)



où R est un groupe alkyle, avec de l'ozone, afin d'obtenir un  
ozonide de formule



puis par le fait qu'on décompose cet ozonide pour obtenir un  
composé de formule



puis qu'on soumet ce composé à une hydrolyse et à une  
décarboxylation, et qu'on sépare du mélange réactionnel l'acide  
désiré.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que  
5 l'oxydation avec l'ozone est effectuée dans du chloroforme conte-  
nant de l'acide acétique.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que  
la décomposition de l'ozonide est effectuée par réduction au  
moyen d'une solution aqueuse de sulfite de sodium ou de bisulfite  
10 de sodium.

10. Procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé  
par le fait qu'on soumet le mélange réactionnel à une réoxydation  
avant ladite décarboxylation.

11. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que  
15 le composé de départ de formule (II) est l'acide  $\beta$ -cyclododéc-  
1-ényl- $\beta$ -tert-butoxycarbonylpropionique.

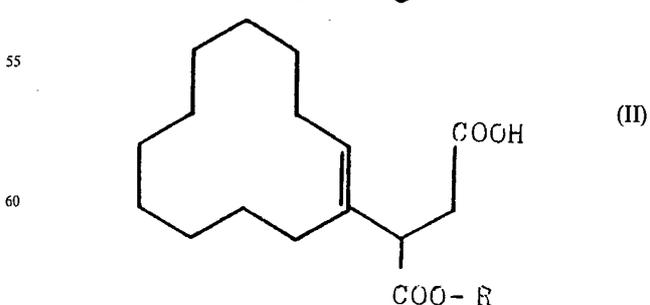
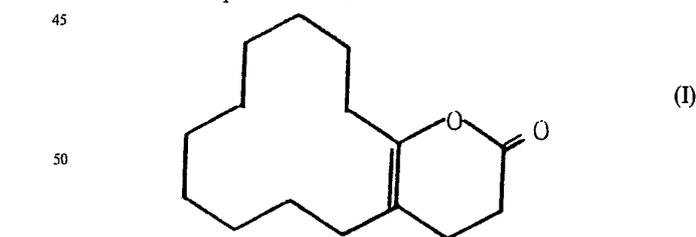
12. Application du procédé selon la revendication 7 à un acide  
 $\beta$ -cyclododéc-1-ényl- $\beta$ -alkoxycarbonylpropionique de formule (II)  
obtenu par réaction de la cyclodécane avec un succinate de  
20 dialkyle.

13. Application selon la revendication 12, caractérisée par le  
fait que la réaction est effectuée en présence d'un agent de  
condensation choisi parmi le groupe comprenant des alcoolates de  
métaux alcalins, un amide de sodium et un hydrure de sodium, et  
25 en présence d'un solvant choisi parmi le groupe comprenant  
l'alcool tert-butyle, le tétrahydrofurane et le benzène, à la  
température de reflux du solvant utilisé.

14. Application selon la revendication 13, caractérisée par le  
fait que le succinate de dialkyle est ajouté goutte à goutte à une  
solution comportant un agent de condensation, puis la réaction  
est poursuivie pendant 4 h.

15. Application selon la revendication 12, caractérisée par le  
fait que le succinate de dialkyle est choisi parmi le groupe  
comprenant le succinate de di-tert-butyle, le succinate de  
35 di-sec-butyle et le succinate de diisopropyle.

40 La présente invention se rapporte à des procédés pour la  
préparation de l'acide 4-oxopentadécanedioïque à partir d'un  
dérivé de l'acide  $\beta$ -cyclododéc-1-énylpropionique ayant l'une des  
formules chimiques suivantes:



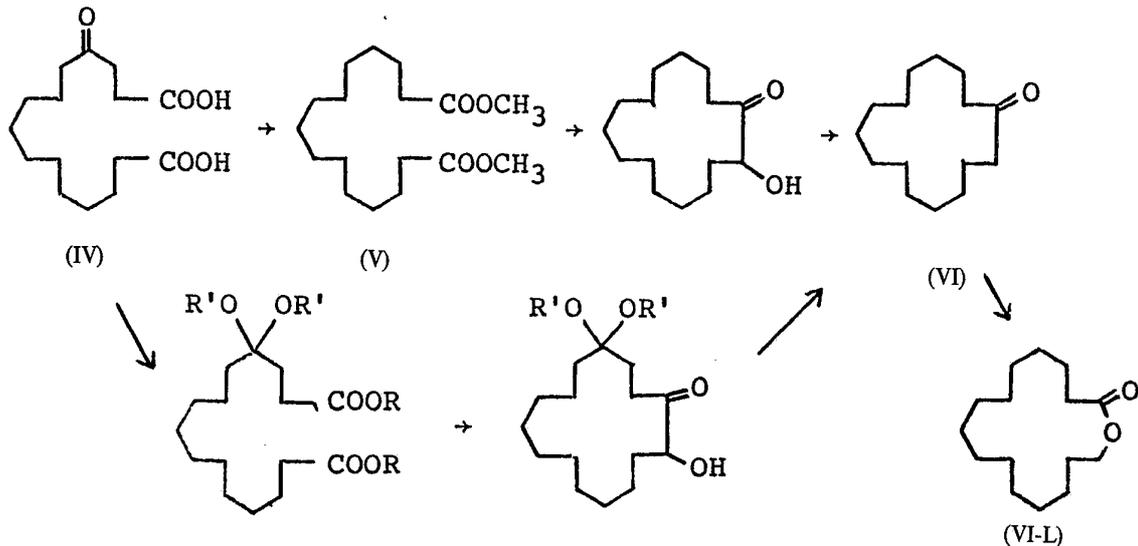
(X) où R est un groupe alkyle, de préférence un groupe tert-butyle.

L'acide 4-oxopentadécanedioïque est utile notamment comme  
intermédiaire pour la préparation de composés parfumés  
musqués, tels que la cyclopentadécane VI et le

cyclododécaneolide VI-L. Ces composés parfumés musqués présentent une structure macrocyclique similaire à celle des composés parfumés musqués naturels.

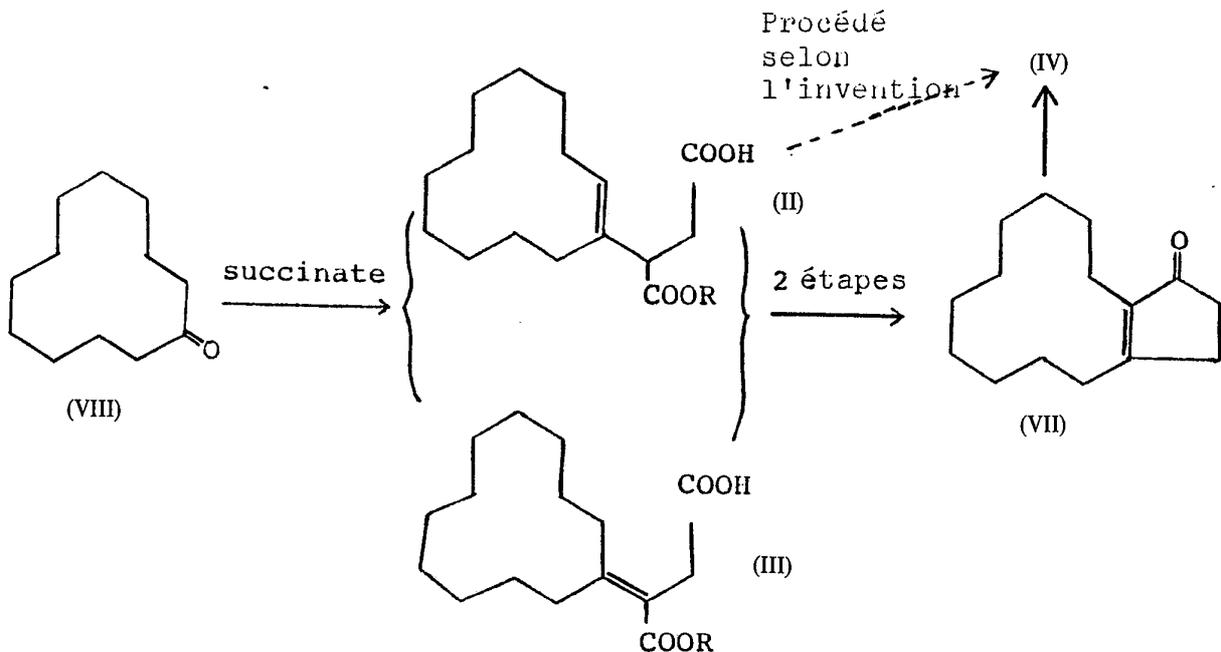
De nombreux procédés sont connus pour l'obtention d'un composé parfumé musqué macrocyclique. Toutefois, ils présentent de nombreux désavantages; quelques-uns d'entre eux ne donnent qu'un très bas rendement; quelques-uns impliquent l'utilisation de composés métalliques lourds (poisons) tels que le manganèse et le plomb; quelques-uns impliquent l'utilisation de réactifs de Grignard qui posent des problèmes en ce qui concerne la sécurité; certains emploient des produits de départ qui ne sont pas disponibles facilement. Parmi ces procédés traditionnels, il

existe un procédé intéressant dans lequel la cyclopentadécaneolone VI est préparée par condensation acyloïne et réduction du pentadécanedioate de diméthyle V (Yonetani *et al.*: «The Koryo», N° 48, pp. 22-25, 1958). Le pentadécanedioate de diméthyle V peut être obtenu par réduction de l'acide 4-oxopentadécanedioïque IV, dont la préparation fait l'objet de cette invention et qui sera mentionné par la suite comme acide cétodicarboxylique, avec de l'hydrate d'hydrazine en présence d'hydroxyde de potassium, puis par estérification du produit obtenu. Le composé VI peut également être obtenu par condensation acyloïne et réduction du composé IV après la protection de son groupe carbonyle par formation d'un cétal.



Comme procédé pour la préparation de l'acide 4-oxopentadécanedioïque par oxydation et clivage de la liaison éthylénique insaturée d'un composé cyclique, la publication du brevet japonais N° 21690/70 divulgue l'oxydation d'une bicyclocétone VII. La bicyclocétone est préparée à partir de cyclododécane VIII par l'entremise de trois étapes, avec un rendement

total d'environ 63% (publication du brevet japonais N° 4341/69). Etant donné que l'acide 4-oxopentadécanedioïque est obtenu par oxydation, au moyen de l'ozone, de la bicyclocétone avec un rendement de 63 à 77%, le rendement de l'acide 4-oxopentadécanedioïque à partir de cyclododécane sera compris entre 40 et 49%.



En ce qui concerne la première étape dans laquelle la cyclododécane VIII est transformée en bicyclocétone VII, on connaît un procédé pour la préparation d'un semi-ester d'acide dicarboxylique insaturé par condensation de Stobbe entre la cyclododécane et un diester de l'acide succinique tel que le succinate de

diéthyle. Comme divulgué dans la publication du brevet japonais N° 4341/69, le semi-ester insaturé est obtenu avec deux structures chimiques, du type alkylidène III et du type alkenyle II. La proportion de ces deux isomères est rapportée dans Biemann *et al.*: «J. Am. Chem. Soc.», 79, 5558 (1957), dans lequel le

produit du type alkylidène a été identifié par son spectre UV. Au cas où le succinate de diéthyle est employé, le produit III sera le produit principal. Le brevet américain N° 3778483 révèle un procédé pour la préparation du produit de type alkényle à partir du cyclododécaneone et du succinate de diméthyle ou de diéthyle, rapporté comme méthode B. Toutefois, selon ce brevet, il est simplement dit que la bicyclocétone est préparée par traitement avec de l'acide polyphosphorique, mais il n'est pas divulgué en détail quel type alkényle est obtenu sélectivement.

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé pour la préparation de l'acide 4-oxopentadécanedioïque. Le premier but de cette invention est de sélectionner un composé cyclique ayant une liaison éthylénique insaturée afin de préparer l'acide 4-oxopentadécanedioïque avec une efficacité élevée par oxydation, de façon qu'un intermédiaire utile pour la cyclopentadécaneone, qui est un composé parfumé musqué, soit obtenu efficacement à partir de la cyclododécaneone, et qui soit facilement disponible. Le second but de cette invention est de fournir un procédé pour préparer sélectivement l'acide  $\beta$ -cyclododéc-1-ényl- $\beta$ -alkoxy-carbonylpropionique, qui est un des composés cycliques insaturés à utiliser dans le procédé mentionné ci-dessus. Pour obtenir l'acide 4-oxopentadécanedioïque par oxydation au moyen de l'ozone du produit de condensation de Stobbe, il est nécessaire que le semi-ester insaturé présente la structure de type alkényle. Dans un procédé traditionnel, dans lequel l'ester diéthylique est employé, un mélange des deux semi-esters est transformé en bicyclocétone de type alkényle par traitement au moyen de l'acide polyphosphorique, de façon à obtenir une synthèse sélective. Le but suivant de cette invention est d'éliminer l'emploi d'une grande quantité d'acide polyphosphorique et d'obtenir le semi-ester de type alkényle d'une façon aisée, celui-ci étant destiné à être soumis à une oxydation subséquente. Le procédé selon l'invention est un procédé très simple.

Le premier but de cette invention peut être atteint par l'oxydation d'un dérivé de l'acide cyclododéc-1-énylpropionique avec de l'ozone, puis par décomposition du produit obtenu, suivi par l'isolement du produit désiré.

Le second but peut être atteint par une réaction entre la cyclododécaneone et le succinate de dialkyle.

Le troisième but peut être atteint par une combinaison du procédé mentionné ci-dessus pour aboutir au premier but et du procédé pour aboutir au second but, ou par une autre invention des présents inventeurs, intitulée « 13-oxabicyclo-[10.4.0]-hexadéc-1-(12)-ène-14-one and its preparation » (demande de brevet américaine N° 629391).

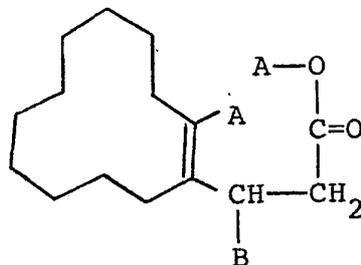
Comme mentionné précédemment, l'acide 4-oxopentadécanedioïque est préparé à partir de la cyclododécaneone avec un rende-

ment élevé et d'une façon aisée, ce produit étant un intermédiaire pour la cyclopentadécaneone, qui est un composé parfumé musqué.

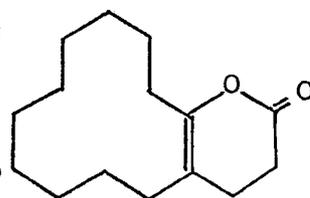
La fig. 1 du dessin annexé représente un spectre RMN du composé obtenu dans l'exemple 5 ci-après, et

la fig. 2 de ce dessin annexé présente un chromatogramme (en phase gazeuse) de celui-ci.

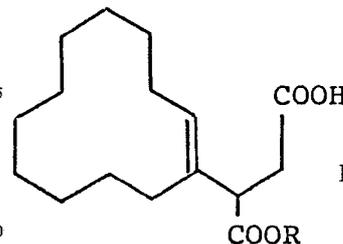
Un dérivé de l'acide cyclododéc-1-énylpropionique à utiliser dans le procédé selon l'invention présente la formule générale suivante:



dans laquelle une combinaison A et B représente un mélange de liaison atomique et d'hydrogène ou d'hydrogène et de groupe alkoxy-carbonyl, et comprend les deux composés suivants

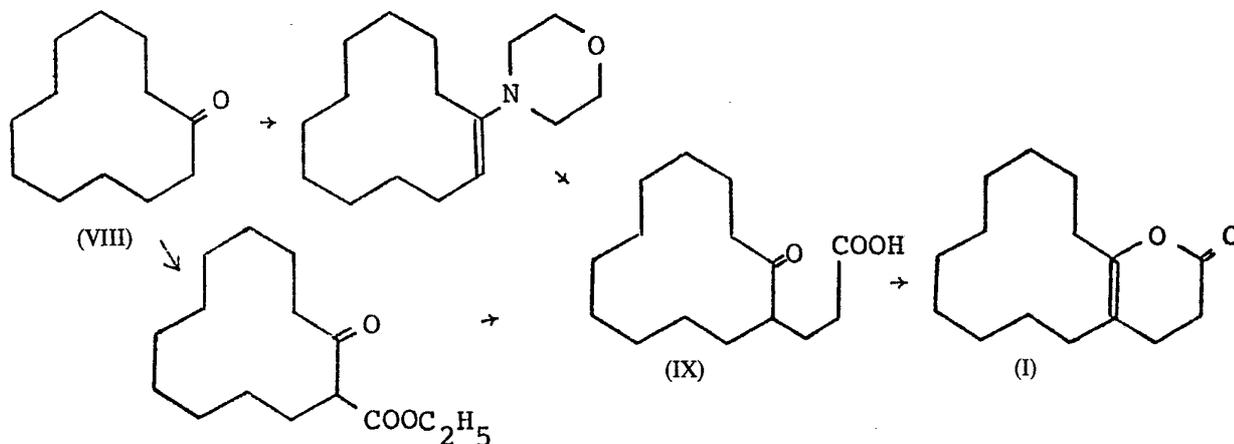


I 13-oxabicyclo-[10.4.0]-hexadéc-1-(12)-ène-14-one



II acide  $\beta$ -cyclododéc-1-ényl- $\beta$ -alkoxy-carbonyl propionique

Le composé I est obtenu par une méthode divulguée par la demande de brevet américaine N° 629391 des présents inventeurs, à savoir une cyclisation de l'acide  $\beta$ -(2-oxocyclododécyl)-propionique IX ou d'un dérivé de celui-ci. Le composé IX est obtenu par des méthodes utilisant la cyclododécaneone comme produit de départ.



Le composé II est obtenu par condensation de Stobbe entre la cyclododécaneone et un diester de l'acide succinique. Cette méthode sera illustrée plus loin.

Selon cette invention, de l'ozone ou de l'air contenant de l'ozone est introduit dans une solution du composé I ou II afin de donner naissance à un produit d'oxydation, lequel est alors

décomposé, puis le produit résultant est séparé sous la forme d'un acide 4-oxopentadécanedioïque IV ou d'un ester de celui-ci. L'oxydation de la bicyclo-[10.3.0]-pentadéc-1-(12-ène-13-one (2,3-décaméthylène-2-cyclopenténone) VII comme décrit dans la publication du brevet japonais N° 21690/70, comprend l'oxydation de la liaison éthylénique insaturée du composé cyclique de façon à scinder la liaison, et est par conséquent considéré comme étant relatif à cette invention. Toutefois, un produit de départ à utiliser dans ce procédé est la bicyclocétone, dont l'obtention nécessite l'emploi d'une grande quantité d'acide polyphosphorique, comme décrit dans la publication du brevet japonais N° 4341/69.

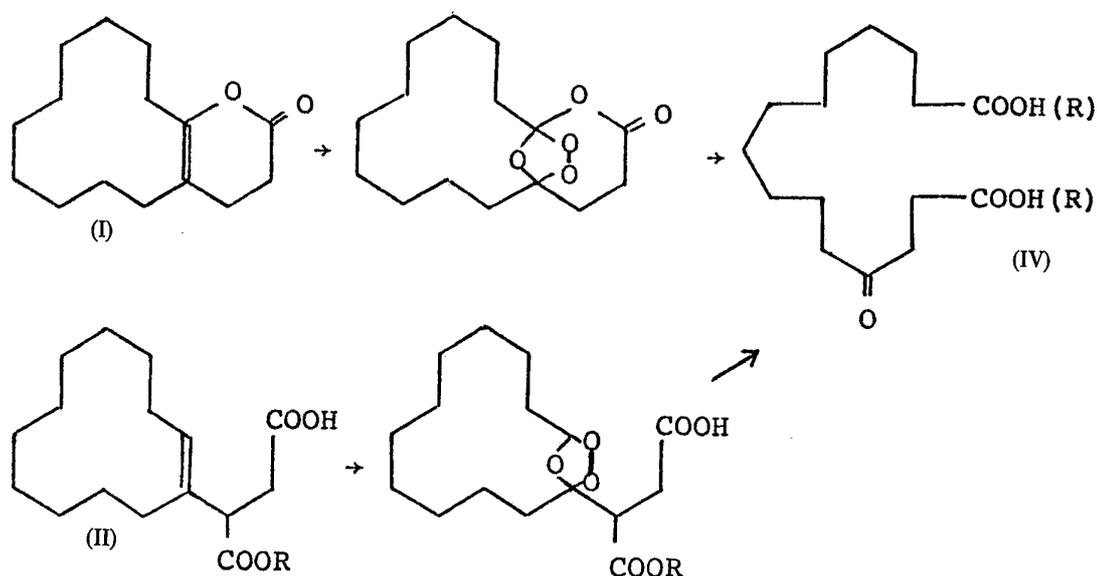
La présente invention diffère donc de ce procédé en ce qu'elle nécessite comme produit de départ un dérivé de l'acide propionique qui est industriellement facilement disponible.

Dans l'oxydation par l'ozone, on peut utiliser comme solvant des hydrocarbures, des hydrocarbures halogénés, des alcools, des acides gras et autres hydrocarbures halogénés tels que dichlorométhane, chloroforme, et tétrachlorure de carbone, qui sont préférés à cause de la solubilité des produits de départ et de leur

inactivité par rapport aux réactifs. En outre, on peut également utiliser comme solvant un mélange d'un hydrocarbure halogéné et d'un acide gras tel que l'acide acétique, qui fournit l'oxydation par l'ozone du composé II avec un meilleur résultat, en comparaison avec l'emploi d'un hydrocarbure halogéné seul.

La température réactionnelle de l'oxydation par l'ozone peut être comprise entre  $-80^{\circ}\text{C}$  et la température ambiante, de préférence de  $-30$  à  $0^{\circ}\text{C}$ . L'ozone est introduit dans le système réactionnel sous la forme d'un mélange avec de l'oxygène ou de l'air; la quantité utilisée correspond à un équivalent molaire par rapport à la liaison éthylénique insaturée du composé I ou II, ou à un faible excès molaire. Le point final de la réaction sera déterminé par la coloration de bleu dissolvant l'ozone. La réaction peut être habituellement effectuée sous pression atmosphérique, mais d'autres pressions peuvent être utilisées.

Le produit oxydé avec l'ozone ne nécessite pas d'opération de séparation, et il est décomposé subséquemment dans le mélange réactionnel pour obtenir un acide cétodicarboxylique. Bien que le produit oxydé avec l'ozone ne comprenne pas nécessairement une substance unique, le procédé selon l'invention peut être représenté par le schéma réactionnel suivant:



La décomposition du produit oxydé par l'ozone sera maintenant décrite ci-dessous en détail.

Le terme décomposition utilisé dans cette invention comprend la scission (ouverture) réductive ou oxydative du produit oxydé par l'ozone, et l'hydrolyse subséquente au moyen d'une solution aqueuse alcaline, la décomposition du produit oxydé par l'ozone avec une solution aqueuse basique et la décomposition du produit oxydé par l'ozone avec un alcool contenant un catalyseur acide, comme illustré ci-dessous.

#### 1) Scission réductive et hydrolyse subséquente

Les agents de réduction traditionnels peuvent être utilisés comme agents de scission. Toutefois, au vu de la réaction particulière, on préfère utiliser un agent réducteur organique dissous dans un solvant qui est utilisé au moment de l'oxydation avec l'ozone. Des exemples peuvent être des sulfures tels que le sulfure de diméthyle et des phosphines telles, que la triphénylphosphine. D'autre part, des agents réducteurs inorganiques tels que des solutions aqueuses de sulfite de sodium, qui sont souvent utilisées comme agents réducteurs d'ozonides, ne sont pas très efficaces, même utilisés seuls ou même mélangés avec du méthanol, à cause de leur compatibilité limitée. La réduction catalytique, utilisant de l'hydrogène moléculaire et un catalyseur métallique, conduit également, au niveau industriel, à des problèmes, étant donné que son utilisation est accompagnée par des dangers d'explosions. La

scission (ou ouverture) se produit rapidement sur un domaine de températures compris entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et la température ambiante. Après la réduction, le composé est condensé et chauffé en étant mélangé avec une solution aqueuse alcaline pour obtenir l'acide cétodicarboxylique IV sous la forme d'un sel alcalin. Les acides libres peuvent être obtenus à partir du sel ci-dessus par une méthode traditionnelle.

#### 2) Scission (ouverture) oxydative et hydrolyse subséquente

Comme pour la méthode de scission réductive, la solubilité de l'agent de scission par rapport au système réactionnel influence de façon importante les résultats de la réaction. Ainsi, des agents efficaces de scission sont des peracides organiques tels que l'acide peracétique, l'acide perbenzoïque, l'acide perphtalique, et l'acide m-chloroperbenzoïque. Le peroxyde d'hydrogène utilisé seul ne présente pas une grande efficacité, mais peut servir pour améliorer les résultats de la réaction lorsqu'il est utilisé en combinaison avec un acide organique tel que l'acide formique ou l'acide acétique. La scission se produit même si le système n'est pas laissé au repos à la température ambiante, mais se produit plus rapidement si le système est chauffé à la température de reflux du solvant. Après la scission oxydative, le composé est condensé et chauffé en étant mélangé avec une solution aqueuse alcaline pour obtenir l'acide cétodicarboxylique IV sous la forme d'un sel alcalin. Les acides

libres peuvent être obtenus à partir du sel alcalin par une technique traditionnelle.

### 3) Décomposition au moyen d'une solution aqueuse basique

Il existe d'autres agents de décomposition qui peuvent décomposer le produit oxydé par l'ozone en un acide cétodicarboxylique IV. Par exemple, lorsque l'oxydation avec l'ozone est achevée, l'addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium produit une réaction violente; avec cette méthode, cependant, il est difficile de contrôler la réaction, et le rendement de l'acide cétodicarboxylique désiré est faible. De façon étonnante, toutefois, il est possible de préparer un acide cétodicarboxylique avec un très bon rendement par addition d'une solution aqueuse basique comprenant une base, un composé organique hydrosoluble et de l'eau, au liquide réactionnel d'oxydation par l'ozone à  $-30$  jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  en retournant de la température réactionnelle graduellement jusqu'à la température ambiante et en chauffant au reflux le système pendant 1 h. Des exemples de bases peuvent être des alcalis caustiques, tels que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, de même que des amines organiques telles que le carbonate alcalin, l'ammoniaque et l'hydroxyde d'ammonium quaternaire. Des exemples de composés organiques hydrosolubles utilisables sont le méthanol, l'éthanol et l'acétone, par exemple.

### 4) Décomposition au moyen d'alcool contenant un catalyseur acide

Il est en outre possible de transformer le produit oxydé par l'ozone directement en diester de l'acide cétodicarboxylique par décomposition utilisant un catalyseur acide et un alcool. Ainsi, des esters de l'acide cétodicarboxylique sont préparés par addition d'un alcool contenant une quantité catalytique d'acides forts tels que l'acide p-toluènesulfonique et l'acide sulfurique au liquide produit de la réaction d'oxydation par l'ozone, puis par chauffage au reflux pendant plusieurs heures. Des exemples d'alcools utilisés peuvent être des alcools aliphatiques inférieurs tels que méthanol, éthanol, alcool isopropylique, butanol.

Les rendements en acides cétodicarboxyliques (N<sup>os</sup> 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7) ou en esters de ceux-ci (N<sup>os</sup> 8, 9) obtenus par les méthodes de décomposition décrites ci-dessus sont réunis dans le tableau I.

Tableau I

N <sup>o</sup>	Agent de décomposition	Rendement
1	1. acide peracétique, et 2. hydroxyde de potassium/eau/méthanol	78%
2	30% peroxyde d'hydrogène	52%
3	solution aqueuse de sulfite de sodium	40%
4	1. triphénylphosphine, et 2. hydroxyde de potassium/eau/méthanol	90%
5	1. sulfure de diméthyle, et 2. hydroxyde de potassium/eau/méthanol	80%
6	hydroxyde de sodium/eau	20%
7	hydroxyde de potassium/méthanol/eau	93%
8	acide sulfurique/méthanol	75%
9	acide p-toluènesulfonique/méthanol	73%

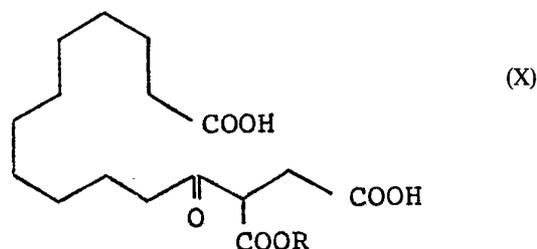
La décomposition de l'ozonide du composé II pour former l'acide 4-oxopentadécanedioïque IV sera décrite ci-dessous.

Ce procédé de décomposition comprend les étapes suivantes: ouverture de l'ozonide, réoxydation et décarboxylation, et de préférence scission réductrice du produit oxydé par l'ozone avec un agent de réduction inorganique, réoxydation subséquente, décomposition de l'excès d'oxydant et décarboxylation. Toutes les méthodes auxquelles on se réfère dans l'ouverture du produit oxydé par l'ozone du composé I peuvent être appliquées au produit dérivé du composé II, mais l'ouverture réductrice est pré-

férée pour le rendement élevé en produit désiré, et pour le rendement faible en produits secondaires. Par exemple, lorsqu'un peracide ou un mélange de peroxyde d'hydrogène et d'un acide carboxylique inférieur est utilisé pour la scission oxydative, le produit de décomposition final obtenu après réoxydation et décarboxylation comprend de nombreux composés ayant des groupes aldéhydes. Lorsqu'une solution aqueuse acide ou basique est employée pour l'hydrolyse, le produit de décomposition final obtenu après réoxydation et décarboxylation comprend une grande quantité d'acide dodécanedioïque. Ces méthodes donnent l'acide 4-oxopentadécanedioïque IV avec un faible rendement. En outre, lorsque de l'acétaldéhyde est employé pour la scission réductrice, le produit final obtenu après réoxydation et décarboxylation comprend des produits secondaires ayant des groupes aldéhydes. L'emploi d'acétate de manganèse donne de nombreux sous-produits de l'acide dodécanedioïque. D'autre part, lorsque du sulfite de sodium ou du bisulfite de sodium est utilisé comme agent réducteur, le produit de décomposition final comprend seulement une petite quantité d'acide dodécanedioïque et des composés ayant des groupes aldéhydes comme sous-produit.

Ci-dessous est décrite la scission réductrice du produit oxydé par l'ozone au moyen de bisulfite de sodium. Une quantité préférée de bisulfite de sodium est d'environ 1,2 fois le poids équivalent du composé II. Le bisulfite de sodium est ajouté goutte à goutte au produit oxydé par l'ozone maintenu à  $-20^{\circ}\text{C}$  sous la forme d'une solution aqueuse d'environ 10 à 30% en poids. Cette réaction est très exothermique et la température du système réactionnel s'élève immédiatement jusqu'à la température ambiante. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 2 h. Puis il est maintenu dans des conditions acides avec de l'acide chlorhydrique, et concentré.

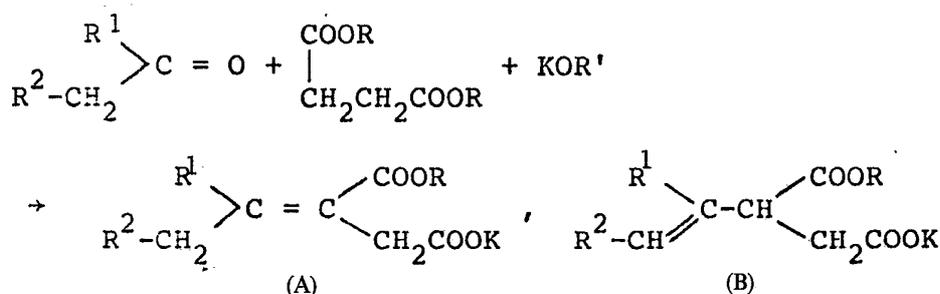
Le mélange concentré comporte des composés ayant des groupements aldéhydes et est alors réoxydé avec un peracide ou un peroxyde comprenant du peroxyde d'hydrogène et un acide carboxylique inférieur, de façon à donner le composé X. Par exemple, la réoxydation est effectuée par addition d'une solution de peroxyde d'hydrogène 30 à 35% en poids dans 2 à 4 fois l'équivalent en poids du composé II et de l'acide formique ou de l'acide acétique en une quantité de 5 à 10 fois l'équivalent en poids de celui-ci, puis en poursuivant la réaction à  $40^{\circ}\text{C}$ , ou à une température inférieure, de préférence  $20^{\circ}\text{C}$ , pendant 4 à 6 h. Si la réoxydation n'est pas effectuée, des substances ayant un point d'ébullition plus élevé sont produites en une grande quantité, et le rendement en acide cétodicarboxylique IV est diminué. Après la réaction, une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium est ajoutée au produit réactionnel afin de décomposer l'excès de peroxyde d'hydrogène ou de peracide pour des raisons de sécurité. Ensuite, le composé X est extrait avec un solvant organique tel que l'éther ou le benzène. Le solvant est alors éliminé pour obtenir un produit intermédiaire brut contenant le composé X présentant la formule suivante:



Ce composé X est soumis à une hydrolyse et à une décarboxylation par traitement au moyen d'un alcali, puis chauffé dans des conditions acides. De plus, le composé X ayant un groupe butyl-tertiaire pour R peut être décarboxylé dans des conditions acides seulement, comme par chauffage et par reflux de celui-ci dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de façon à produire le précipité du produit de décomposition. L'acide 4-oxopentadé-

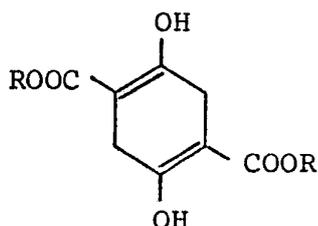
canedioïque IV est obtenu par séparation par filtration ou par centrifugation après refroidissement du précipité. Le diester de l'acide 4-oxopentadécanedioïque peut être obtenu avec une pureté élevée par estérification au moyen d'un alcool inférieur et distillation sous vide.

L'acide 4-oxopentadécanedioïque IV peut être obtenu avec un rendement de 66,2% fondé sur la quantité molaire de cyclododécanone, comme décrit par les exemples de référence 1 et 2 et par l'exemple 1 ci-après. Alternativement, le composé IV peut être obtenu avec un rendement de 60,8% fondé sur la quantité molaire de cyclododécanone, en référence aux exemples 5 et 7. En outre, selon l'exemple de référence 3, le rendement total de cyclopenta-



Dans la réaction, deux produits peuvent être obtenus, dont le composé de type alkényle qui correspond au composé II, utilisé dans le procédé selon l'invention. Il convient par conséquent de noter la sélectivité de cette réaction. Une réaction employant la cyclododécanone comme cétone est divulguée dans la publication du brevet japonais N° 4341/69, qui décrit en outre les deux types de semi-ester comme produits pouvant être obtenus, mais qui ne dit rien au sujet de leur proportion. Le brevet américain N° 3778483 divulgué, aux lignes 45 à 50 de la 3<sup>e</sup> colonne, une formule chimique correspondant au type B, mais ne donne aucun détail concernant la sélectivité du composé de type B. On ne peut par conséquent pas comprendre si ce composé peut être obtenu conjointement avec le composé de type A. Selon Biemann *et al.*, «*J. Am. Chem. Soc.*», 79, 5558 (1957), la cyclododécanone et le succinate de diéthyle sont condensés pour donner le composé de type alkylidène III, qui est du type A, et qui a été identifié par son spectre UV.

Ces documents de l'état de la technique ont été étudiés, et de nouvelles recherches ont été effectuées, qui ont conduit à trouver que la réaction entre le succinate de dialkyle et la cyclododécanone donne un composé de type alkényle II de façon sélective. Dans la réaction selon l'invention, les solvants à utiliser comprennent des solvants traditionnels tels que l'alcool tert-butyle, le tétrahydrofurane et le benzène. Comme agent de condensation, on peut utiliser du tert-BuOK, du NaNH<sub>2</sub>, du NaH et du NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Lorsqu'un agent de condensation autre qu'un alcoolate alcalin et un solvant aprotique sont utilisés, il est nécessaire d'ajouter une petite quantité d'alcool comme initiateur. Le succinate de dialkyle à utiliser dans le procédé selon l'invention comprend les succinates de di-tert-butyle, de di-sec-butyle, et de diisopropyle. Cette réaction supprime de façon avantageuse la production secondaire du composé XII ayant la formule suivante:



qui peut résulter d'une self-condensation, par l'emploi du succinate de dialkyle. Le succinate de dialkyle est généralement utilisé en une quantité molaire approximativement équivalente à la

décanoïe à partir de cyclododécanone est de 39,7 et 36,4% respectivement. Cela montre que le procédé selon l'invention conduit à un rendement amélioré, en plus des avantages déjà mentionnés comme par exemple l'élimination de l'emploi de l'acide polyphosphorique pour la transformation en cétone.

Un procédé sélectif pour la préparation du composé II utilisé dans le procédé selon l'invention sera décrit ci-dessous.

Il existe une réaction de Stobbe bien connue, dans laquelle un diester d'acide succinique et une cétone sont condensés en présence d'un agent de condensation basique pour produire un semi-ester d'un acide dicarboxylique insaturé, selon le schéma réactionnel suivant:

25 quantité de cyclododécanone. Toutefois, une quantité en excès de celui-ci aboutit à une augmentation du rendement. Un agent basique peut également être utilisé en une quantité molaire équivalente par rapport au cyclododécanone, mais une quantité en excès de celui-ci aboutit également à une augmentation du rendement. Le procédé selon cette invention comprend soit l'addition d'un mélange de cyclododécanone, de succinate de dialkyle et éventuellement d'un solvant, goutte à goutte, à un solvant comprenant un agent de condensation, soit l'addition préalable de cyclododécanone, puis l'addition de succinate de dialkyle.

30 L'addition et la réaction sont effectuées à la température de reflux du solvant utilisé. Selon cette invention, la réaction de condensation a lieu très rapidement, par exemple de 30 mn à 4 h après que l'étape de l'addition a été effectuée sur une période de 10 mn à 1 h. La durée de réaction dans la réaction continue est considérée comme étant une durée moyenne de résidence. Un trop long temps de réaction résulterait en la production de produits secondaires indésirés. Après la condensation, le produit de la réaction est neutralisé avec un acide tel que l'acide chlorhydrique et, si nécessaire, concentré, puis le produit de condensation II est extrait au moyen d'un solvant organique. Le benzène peut être utilisé comme solvant réactionnel et comme solvant d'extraction. Au cas où un solvant hydrosoluble tel que l'alcool tert-butyle ou le tétrahydrofurane est utilisé pour la réaction, le solvant est éliminé par distillation et le produit de la réaction est extrait au moyen d'un autre solvant d'extraction tel que le toluène, le chloroforme ou l'éther. Les cristaux bruts du produit peuvent être obtenus par concentration du liquide extrait. Les cristaux bruts sont soumis à diverses analyses, ou bien le liquide extrait dans le chloroforme est transféré tel quel jusqu'à la phase d'oxydation par l'ozone. Il a été établi, à partir des résultats d'analyses par RMN et par chromatographie gazeuse, que le composé du type alkényle II peut être obtenu avec une sélectivité très élevée. Une divulgation plus détaillée sera présentée en référence à l'exemple 5.

60 Le procédé selon l'invention sera maintenant illustré au moyen des exemples suivants.

*Exemple 1:* (transformation de I à IV)

10 g de 13-oxabicyclo-[10.4.0]-hexadéc-1-(12)-ène-14-one I ont été dissous dans 150 ml de chloroforme, et de l'oxygène contenant environ 5% d'ozone a été introduit par soufflage dans le mélange en refroidissant celui-ci jusqu'à -20°C. Lorsque le système réactionnel présente la couleur bleue de l'ozone dissous, le système

réactionnel est purgé avec de l'azote, puis on ajoute goutte à goutte 40 ml d'une solution consistant en 70% de méthanol et 30% d'eau, dans laquelle a été dissous de l'hydroxyde de potassium en une quantité d'environ 30% en poids, et en maintenant la température du système à  $-20^{\circ}\text{C}$ . La température de la réaction est alors ramenée jusqu'à la température ambiante pendant que l'agitation est poursuivie, puis le système est chauffé au reflux pendant 2 h et condensé. Le résidu condensé a été dissous par addition d'eau et rendu acide par de l'acide chlorhydrique concentré, produisant ainsi la précipitation de cristaux. Ces cristaux ont été séparés par filtration et lavés avec du chloroforme pour obtenir 11,28 g (rendement de 93%) d'acide 4-oxopentadécanedioïque IV sous une forme presque pure.

Point de fusion:  $117-118^{\circ}\text{C}$  IR  $1700\text{ cm}^{-1}$

(Absorption fondée sur la liaison  $\text{C}=\text{O}$ )

Le composé a été également confirmé au moyen du pic mère du spectre de masse  $m/e$  314 de l'ester diméthylque.

#### Exemple 2: (conversion de I à IV)

10 g du composé I ont été oxydés avec de l'ozone dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1, et on a ajouté 25% en poids d'un acide peracétique et 20 ml d'une solution d'acétate d'éthyle. Le mélange a été laissé au repos à la température ambiante pendant une nuit et condensé, puis on a ajouté une quantité en excès d'hydroxyde de potassium, et la solution d'eau et de méthanol; le mélange a été chauffé au reflux. Le mélange réactionnel a été alors condensé et on a ajouté au résidu condensé de l'eau, puis le mélange a été rendu acide avec de l'acide chlorhydrique concentré, de façon à précipiter des cristaux. Ces cristaux ont été séparés par filtration et lavés avec du chloroforme pour obtenir 9,45 g d'acide cétodicarboxylique IV.

#### Exemple 3: (transformation de I à IV)

10 g du composé I ont été oxydés avec de l'ozone dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1, puis on a ajouté 20 ml de chloroforme dans lequel ont été dissous 16,6 g de triphénylphosphine et la température a été amenée en retour jusqu'à la température ambiante avec agitation. Le liquide réactionnel a été ensuite condensé, et au résidu a été ajoutée la solution eau/méthanol d'hydroxyde de potassium, puis on a traité de la même manière que dans l'exemple 2, de façon à obtenir 10,91 g d'acide cétodicarboxylique IV.

#### Exemple 4: (transformation de I en ester diméthylque de IV)

10 g du composé I ont été oxydés avec l'ozone dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1, puis on a ajouté goutte à goutte 50 ml de méthanol contenant 1 g d'acide sulfurique. La température a alors été ramenée jusqu'à la température ambiante avec agitation, et le système a été laissé au repos pendant 4 h, puis chauffé au reflux pendant 4 h. Le liquide réactionnel a été condensé, et le condensat a été dissous dans de l'éther, lavé avec une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium, puis avec de l'eau. Après séchage, le mélange a été condensé et distillé sous vide afin d'obtenir un ester diméthylque de l'acide cétodicarboxylique IV.

Rendement: 9,98 g (75%); point d'ébullition =  $155-160^{\circ}\text{C}/0,3\text{ mm Hg}$

#### Exemple 5: (transformation de VIII en II)

20,06 g (0,418 mole) d'une dispersion d'hydrure de sodium 50% ont été introduits dans un ballon à trois cols de 1 l équipé d'un thermomètre, d'un entonnoir à robinet, d'un réfrigérant et d'un agitateur, et lavés avec du benzène. Ensuite, 500 ml de tétrahydrofurane pur et 20 ml de *t*-BuOH ont été ajoutés au mélange, et celui-ci a été chauffé au reflux pendant 30 mn. Durant le reflux, on a ajouté goutte à goutte 150 ml de tétrahydrofurane pur dans lequel étaient dissous 61,87 g (0,340 mole) de cyclododécane et 86,0 g (0,374 mole) de succinate de di-*tert*-butyle sur une

période de 1,5 h. Le reflux a été poursuivi jusqu'à la fin de la réaction, après quoi un mélange de 100 ml d'eau et de 78 ml d'acide chlorhydrique concentré a été ajouté au produit réactionnel, et le mélange ainsi obtenu a été concentré. Puis le solvant a été éliminé et le mélange obtenu a été extrait deux fois avec 250 ml d'éther. L'extrait liquide a été lavé ensuite avec de l'eau et séché, puis concentré pour obtenir 115,1 g d'acide  $\beta$ -cyclododécényl- $\beta$ -*tert*-butoxycarbonylpropionique II avec une pureté de 86,8% et un rendement de 86,9%. Le produit brut comprenait environ 2% de cyclododécane et environ 5% de produits secondaires à point d'ébullition élevé, le reste des impuretés étant constitué par les solvants. Deux sortes de semi-ester méthylque ont été analysées comme suit. Le spectre RMN du méthylester du composé II est représenté sur la fig. 1B, et celui du composé III sur la fig. 1A, la mesure étant effectuée dans du  $\text{CCl}_4$ . Ces dérivés méthyliques des composés II et III peuvent être distingués l'un de l'autre également au moyen de la chromatographie en phase gazeuse, comme montré sur la fig. 2. Il ressort des résultats de ces analyses que l'acide  $\beta$ -cyclododécényl- $\beta$ -*tert*-butoxycarbonylpropionique III était contenu dans le produit de la réaction en une très faible quantité.

Une autre expérience a été effectuée comme suit: 84,4 g (0,418 mole) de succinate de diisopropyle ont remplacé le succinate di-*tert*-butyle, la même quantité d'isopropanol remplaçant le *tert*-butanol et 34,6 g (0,19 mole) de cyclododécane ont été employés, les autres conditions réactionnelles étant les mêmes que mentionné précédemment. Le produit obtenu a été analysé avec le résultat que l'acide  $\beta$ -cyclododécényl- $\beta$ -isopropoxycarbonylpropionique III n'était pas présent et que l'acide  $\beta$ -cyclododécényl- $\beta$ -isopropoxycarbonylpropionique II a été obtenu sélectivement.

#### Exemple 6: (transformation de VIII en II)

Le succinate de di-*tert*-butyl XI et la cyclododécane VIII ont été condensés de la même manière que dans l'exemple 5, en employant divers agents de condensation, solvants et initiateurs. Les conditions réactionnelles et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau II.

(Tableau en tête de la page suivante)

Pour comparaison, du succinate de diéthyle et de la cyclododécane ont été condensés dans le *t*-BuOH en présence de *t*-BuOK à une température normale pendant 17 h, de telle sorte que deux semi-esters, correspondant aux composés II et III, soient obtenus avec un rapport de 4:6. De façon séparée, les mêmes produits de départ ont été mis en réaction à  $60^{\circ}\text{C}$  pendant 30 mn après addition goutte à goutte d'un réactif sur 30 mn, et une grande quantité d'ester diéthylque de l'acide 2,5-dihydroxycyclohexa-1,4-diène-1,4-dicarboxylique XII a été trouvée comme sous-produit, en plus du composé II.

#### Exemple 7: (transformation de II en IV)

93,03 g (0,25 mole) d'acide  $\beta$ -cyclododécényl- $\beta$ -*tert*-butoxycarbonylpropionique obtenu dans l'exemple 5, 90 g d'acide acétique et 400 g de chloroforme ont été introduits dans un ballon à trois cols et maintenus à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, de l'oxygène gazeux contenant de l'ozone a été soufflé dans le mélange et le point final de la réaction a été déterminé lorsque le mélange réactionnel a tourné au bleu clair. Après la fin de la réaction, l'environnement réactionnel du système a été substitué par de l'azote gazeux, et une solution aqueuse de bisulfite de sodium a été ajoutée en une quantité de 1,2 fois l'équivalent en poids du semi-ester de départ II au mélange réactionnel maintenu à  $-20^{\circ}\text{C}$  et agité. La réaction était exothermique et le mélange réactionnel a atteint la température ambiante, puis a été maintenu à cette température pendant encore 2 h. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique a alors été ajoutée pour rendre le mélange acide et le produit de la réaction a été concentré. Au condensat ont été ajoutés

Tableau II

Agent de condensation	Solvant	Initiateur	Rapport molaire		Durée de l'addition goutte à goutte (mn)	Température	Durée de réaction (h)	Produit Rendement de II (%)	sous-produit
			XI/VIII	Agent de condensation/VIII					
NaH	t-BuOH	—	1,0	2,2	8	reflux	4	81,0	
NaH	benzène	t-BuOH	1,0	1,1	30	reflux	4	69,2	II et
NaH	THF	t-BuOH	1,0	1,1	30	reflux	4	80,3	XII ont
NaNH <sub>2</sub>	THF	t-BuOH	1,2	1,2	30	reflux	4	90,1	été produits
NaNH <sub>2</sub>	THF	t-BuOH	1,2	1,2	30	50°C	4	78,0	en petites
NaOCH <sub>2</sub>	t-BuOH	—	1,0	1,3	30	reflux	4	62,9	quantités
t-BuOK	t-BuOH	—	1,0	2,4	30	reflux	2	86,5	

68 g d'acide formique et 134 g de peroxyde d'hydrogène liquide et le mélange a été laissé au repos à 20°C pendant 6 h. Puis une solution aqueuse de bisulfite de sodium a été ajoutée au mélange pour décomposer l'excès de peroxyde d'hydrogène. Le produit a été extrait avec de l'éther et la phase étherée a été concentrée. En outre, le produit concentré a été mélangé avec 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et le mélange a été chauffé au reflux pendant 5 h. Après refroidissement, 76,2 g de cristaux purs ont été obtenus par filtration et séchage. Le produit brut a ensuite été estérifié par diazométhane en ester diméthylque, lequel a été analysé par la méthode des standards internes au moyen de la chromatographie en phase gazeuse, le résultat ayant abouti à 65,9% d'acide 4-oxopentadécanedioïque, 2,4% de cyclododé-

canone et 2,3% d'acide dodécanedioïque. Le rendement en acide 4-oxopentadécanedioïque était de 70% par rapport au composé II. Le composé brut IV a été purifié par estérification au moyen de méthanol et par distillation sous vide. Le point d'ébullition de l'ester diméthylque de IV était de 158 à 180°C/0,55 mm Hg.

*Exemple 8 : (transformation de II en IV)*

Le composé II a été oxydé par l'ozone de la même manière que dans l'exemple 7, excepté en ce qui concerne les conditions de solvant, de réoxydation et de décarboxylation, puis le produit a été décomposé pour donner le composé IV. Les conditions réactionnelles et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.

Tableau III

Conditions communes									
Oxydation par l'ozone II (R: t-Bu) Chloroforme -20°C 4 h	Acide gras	Réoxydation	Rendement				Rendement d'acide dodécanedioïque comme sous-produit		
			H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Acide formique	Température (°C)	(h) IV (%)			
Réduction NaHSO <sub>3</sub> dans 1,2 fois la quantité équivalente, divisée en deux parties	Acide acétique	5 moles pour le composé II	2	5	20	4	64,9	1,4	
	Acide acétique	5 moles pour le composé II	4	10	40	3	70,1	4,3	
Décarboxylation 10 ml de HCl, 10 ml d'eau chauffés au reflux pendant 3 h	Acide formique	5 moles pour le composé II	2	10	20	6	54,0	4,5	
Oxydation par l'ozone II (R: t-Bu) Chloroforme -20°C jusqu'à coloration (environ 1,8 h)	Acide acétique	Réoxydation	Décarboxylation				7,7		
		effectuée	HCl	2,4 H <sub>2</sub> O	20 ml	63,1			
Réduction 1,2 fois le poids équivalent sans division	Acide acétique	non effectuée	NaOH	2,4 H <sub>2</sub> O	10 ml	23,5	5,0		
		effectuée	NaOH	1,2 H <sub>2</sub> O	20 ml	51,6	2,4		
Réoxydation H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> et acide formique dans 2 équivalents poids du composé II et 5, respectivement 20°C, 2 h	Acide acétique	10	effectuée	NaOH	1,2 H <sub>2</sub> O	20 ml	51,6	2,4	

*Exemple de référence 1: (transformation de VIII en IX)*

De la cyclododécanone et du carbonate de diéthyle ont été mis en réaction en présence d'une base, pour donner de la 2-éthoxy-carbonylcyclododécanone avec un rendement de 93%. 10 g de cette 2-éthoxycarbonylcyclododécanone ont été dissous dans 40 ml de toluène, et la solution obtenue a été ajoutée goutte à goutte dans une solution de 2,4 g d'hydrure de sodium (pureté 60%) suspendus dans du toluène et maintenus à 80°C. Après la fin de l'addition goutte à goutte, la solution ainsi obtenue a été agitée pendant 30 mn, puis la température réactionnelle a été abaissée jusqu'à la température ambiante. Ensuite, dans la solution ont été ajoutés goutte à goutte 5,7 g de  $\beta$ -propionolactone et ensuite 25 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ont été ajoutés, le mélange étant alors chauffé au reflux pendant 4 h. Après la fin de la réaction, la phase aqueuse de la solution a été retirée et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique pour donner 8,5 g d'acide  $\beta$ -(2-oxocyclododécyl)propionique sous la forme de cristaux blancs. Le produit avait un point de fusion de 101 à 102°C.

*Exemple de référence 2: (transformation de IX à I)*

8,0 g d'acide  $\beta$ -(2-oxocyclododécyl)propionique ont été dissous dans un mélange de 400 ml d'acétate d'éthyle, de 80 ml d'anhydride acétique et de 0,01 ml d'acide perchlorique 75%, et le mélange a été agité à une température de 15 à 20°C pendant 3,5 h. Après la fin de la réaction, la solution réactionnelle

obtenue a été lavée avec 50 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 5%, puis lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et ensuite séchée par addition d'un sel de Glauber (sulfate de sodium) et finalement filtrée. Puis, l'acétate d'éthyle, l'acide acétique et l'anhydride acétique ont été éliminés du filtrat par distillation sous pression réduite, et le résidu obtenu a été distillé pour donner 6,7 g du composé de formule I, avec un rendement théorique de 90%. La structure du composé a été identifiée en utilisant les résultats des spectres IR, RMN, et de masse, ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire.

*Exemple de référence 3: (transformation de IV en VI)*

5 g de l'acide 4-oxopentadécanedioïque obtenu dans les exemples précédents et 2,2 g d'hydroxyde de potassium ont été dissous dans 40 ml d'éthylène glycol, puis 12 ml d'hydrate d'hydrazine ont été ajoutés et le mélange chauffé au reflux pendant 8 h. Ensuite, 7,2 g d'hydroxyde de potassium ont été ajoutés au mélange et celui-ci a été chauffé pendant 6 h. La solution réactionnelle a été versée dans de l'eau et acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré pour donner un précipité, qui a été estérifié avec du méthanol et distillé à 130-131°C sous 0,1 mm Hg, de façon à obtenir ainsi 4,2 g du composé pentadécanedioate de diméthyle avec un rendement de 80%.

Ce dernier composé a pu être transformé en cyclopentadécane avec un rendement de 75% par la méthode générale de condensation acyloïne et de réduction.

Fig.1A

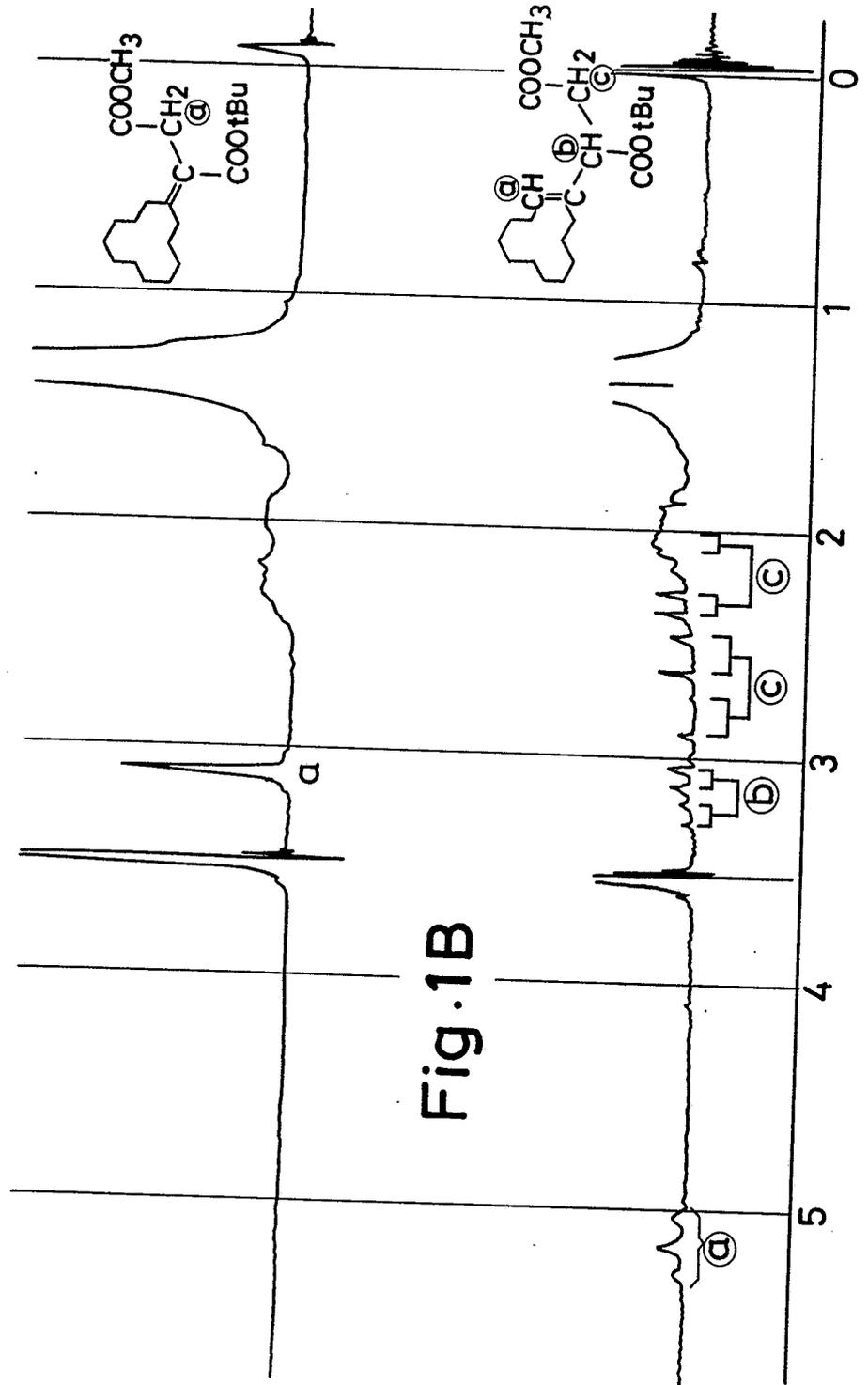


Fig . 2

