

Après 19 jours, le produit de réaction a été séparé comme de coutume et distillé. Eb. 116,5 à 119°/10 torr, 13,38 g. Cette fraction contenait 85,8% de dihydro- α -ionone déterminée par oximation. Par boratation, on a pu isoler 1,23 g d'alcool distillant sous 10 torr entre 113–114°, $d_4^{20} = 0,9663$, $n_D^{20,5} = 1,4975$.

$C_{13}H_{22}O$ Calculé C 80,35 H 11,41% Trouvé C 79,47 H 11,48%

Spectre IR.: voir fig. 4, n° 11.

SUMMARY.

In the presence of HCl or BF_3 dihydro- α -ionone undergoes cyclisation. In solutions in primary alcohols ROH, this cyclisation leads to bicyclic ethers V with a semicyclic double-bond. In secondary butyl alcohol the bicyclic alcohol XII is produced. Bicyclic hydro-carbones are formed as byproducts. In benzene solution BF_3 forms an unsaturated bicyclic epoxyde XVII. The infrared spectra of some of these substances are discussed.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie.*

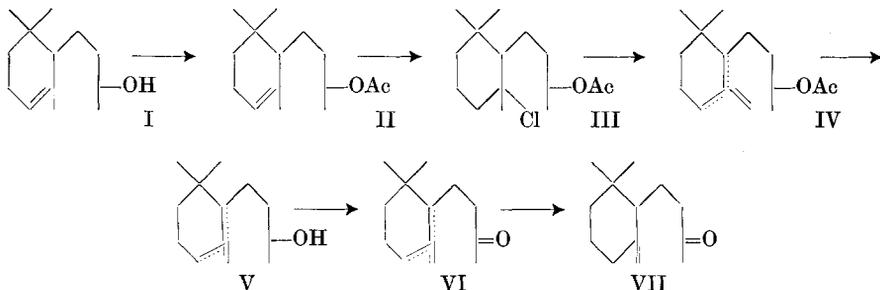
191. Odeur et Constitution XIV¹).

Nouvelle méthode de préparation de la dihydro- γ -ionone

par M. Stoll.

(5 VIII 55)

Dans le travail précédent¹), nous avons montré pourquoi la transformation de la dihydro- α -ionone en dihydro- γ -ionone [dhi- γ] selon *Ruzicka, Büchi & Jeger*²) ne donnait pas de bons rendements. L'obstacle principal était de toute évidence la présence du groupe carbonyle. Pour l'éviter, nous avons pensé faire l'addition du gaz chlorhydrique, non pas sur la cétone, mais sur le dihydro- α -ionol I ou son acétate II, en milieu acétique.



¹) Communication XIII, *Helv.* **38**, 1573 (1955).

²) *Helv.* **31**, 293 (1948).

Cette façon de faire augmenterait naturellement le nombre des étapes. En effet, après déhydrochloruration du chlorure III en IV, celui-ci doit encore être saponifié en alcool V et ce dernier oxydé en cétone VI. Mais l'expérience a montré que ce détour était largement compensé par le rendement supérieur en dihydro- γ -ionone qu'il permettait de réaliser.

Jusqu'au stade du chlorure III, les rendements de chaque opération dépassent 90%. La déhydrochloruration du chlorure III est le point important. Nous avons pu observer qu'après traitement du chlorure dans du xylène bouillant, non avec du stéarate d'argent, mais avec du laurate de potassium contenant un léger excès d'acide laurique, plus de 60% du produit IV possède la double liaison en position γ . Le rendement de cette opération est de 94%. Nous avons aussi essayé d'autres sels, comme par exemple l'acétate de potassium, le méthylate de sodium et le tert. butylate de potassium. Tous ces réactifs ont donné des rendements inférieurs à ceux obtenus avec le laurate de potassium. Quand ce dernier était légèrement alcalin, le rendement baissait également. A la température du xylène bouillant, le produit de réaction est donc sensible aussi bien aux acides qu'aux alcalis. Pour cette raison, la saponification alcaline doit être faite à froid. Le rendement dans cette opération est également de 96%. L'oxydation de l'alcool V en cétone VI se fait par l'acide chromique. Elle peut être suivie d'une boratisation pour l'élimination du reste d'alcool non oxydé. L'oxydation est délicate, du fait que la dihydro- γ -ionone n'est pas du tout stable en présence d'acide¹⁾. Le rendement en soufre et n'est plus que de 67% du rendement théorique²⁾ pour un produit titrant 95% de cétone. Cette instabilité de la dihydro- γ -ionone envers les acides aqueux dilués permet de la doser très facilement, puisque les autres cétones, telles que les dihydro- α - et β -ionones, ne sont pas transformées dans les mêmes conditions. Si l'on dose par oximation le pourcentage de cétone dans le mélange VI, avant et après le traitement à l'acide, la différence des taux donne la teneur en isomère γ qui a disparu au cours du traitement. Celle-ci varie entre 55 et 65% et est donc bien supérieure à celle qu'on trouve après le traitement direct de la dihydro- α -ionone. En tenant compte de toutes les opérations, le rendement final est de 33% du rendement théorique, calculé sur l'ionone. Le fait que le dernier produit de réaction contient environ 60% de dhi- γ facilite naturellement la purification; celle-ci a lieu au moyen de la semicarbazone, sans qu'on passe par une chromatographie. Cette semicarbazone est très peu soluble dans l'alcool, de sorte qu'on arrive facilement à en cristalliser environ la moitié; F. 191–192°.

1) Voir un prochain travail à ce sujet.

2) Après boratisation.

Dans les produits non cétoniques, on trouve des alcools répondant à la formule du dihydro- α -ionol. Ce dernier n'est toutefois pas le seul constituant de cette fraction, comme nous le montrerons dans une prochaine communication.

A cause de l'instabilité de la dihydro- γ -ionone en présence d'acides, l'hydrolyse de la semicarbazone de F. 191–192° n'est pas facile. Selon le procédé de *Ruzicka, Seidel & Pfeiffer*¹⁾, on distille par petites portions dans un courant de vapeur d'eau. Même dans ces conditions, il arrive qu'une petite partie du produit soit transformée, ainsi qu'en témoignent ses constantes physiques ($d_4^{23} = 0,925-0,927$, $n_D^{23} = 1,479-1,480^2$), et qu'on soit obligé de repurifier le produit hydrolysé par un traitement au réactif de *Girard*. Un bien meilleur résultat est obtenu si l'on dissout au préalable la semicarbazone dans le chloroforme et que l'on chauffe cette solution à reflux avec une solution aqueuse d'acide phtalique. La dihydro- γ -ionone obtenue par ce procédé possède presque les mêmes constantes physiques que celle préparée selon une tout autre synthèse par *Stauffacher & Schinz*³⁾, soit Eb. 70–72°/0,02 torr; $d_4^{20} = 0,918$; $n_D^{20} = 1,476$; MR_D calc. pour C₁₃H₂₂O $\bar{1}$ 59,58, trouvé 59,61.

Il ressort de ces chiffres que les produits synthétiques diffèrent passablement des produits naturels obtenus par *Ruzicka* et coll.⁴⁾ ($d_4^{22} = 0,9347$, $n_D^{22} = 1,4789$) et *Lederer* et coll.⁵⁾ ($d = 0,9495$, $n_D^{20} = 1,4560$) en partant de l'ambre gris. On est tenté d'admettre que ces derniers contenaient déjà du produit isomérisé⁶⁾, qui possède effectivement une densité et une réfraction beaucoup plus élevées (0,964 et 1,498). Toutefois, *Lederer* et coll., aussi bien que *Ruzicka* et coll., ont déjà trouvé une densité trop élevée après le traitement au réactif de *Girard* qui, lui, ne produit pas d'isomérisation notable dans les conditions habituelles⁷⁾. De plus, *Ruzicka* a trouvé, après la purification par la semicarbazone, une densité plus basse qu'après la girardisation, alors que l'isomérisation aurait dû l'augmenter. Selon *Stauffacher & Schinz* (l. c.), la phénylsemicarbazone de la cétone récupérée de la semicarbazone fondait environ 10° plus bas que celle de la dhi- γ pure. Et si l'on compare les produits de *Ruzicka* et *Lederer* mentionnés ci-dessus avec un produit obtenu par hydrolyse, selon la méthode de *Ruzicka*, d'une semicarbazone F. 192°, on constate que la réfraction est beaucoup trop basse par rapport à la densité, ce qui exclut une identité entre les deux impuretés. Cet ensemble de faits semble indiquer que la dhi- γ provenant de l'ambre gris contenait encore d'autres

¹⁾ Helv. **31**, 827 (1948).

²⁾ A ce sujet, voir un prochain travail.

³⁾ Helv. **37**, 1227 (1954); Eb. 64–65°/0,05, $d_4^{20} = 0,9145$, $n_D^{20} = 1,4769$.

⁴⁾ Helv. **31**, 827 (1948).

⁵⁾ Helv. **29**, 1354 (1946).

⁶⁾ Voir *M. Stoll & M. Hinder*, Helv. **38**, 1593 (1955).

⁷⁾ C'est-à-dire lorsque la durée de l'hydrolyse acide est très courte.

cétones comme impuretés. Ainsi s'expliqueraient l'odeur d'ambre typique de ces cétones, par opposition à l'odeur non ambrée de la dhi- γ pure, et les F. trop bas de leurs semicarbazones et de leurs phénylsemicarbazones.

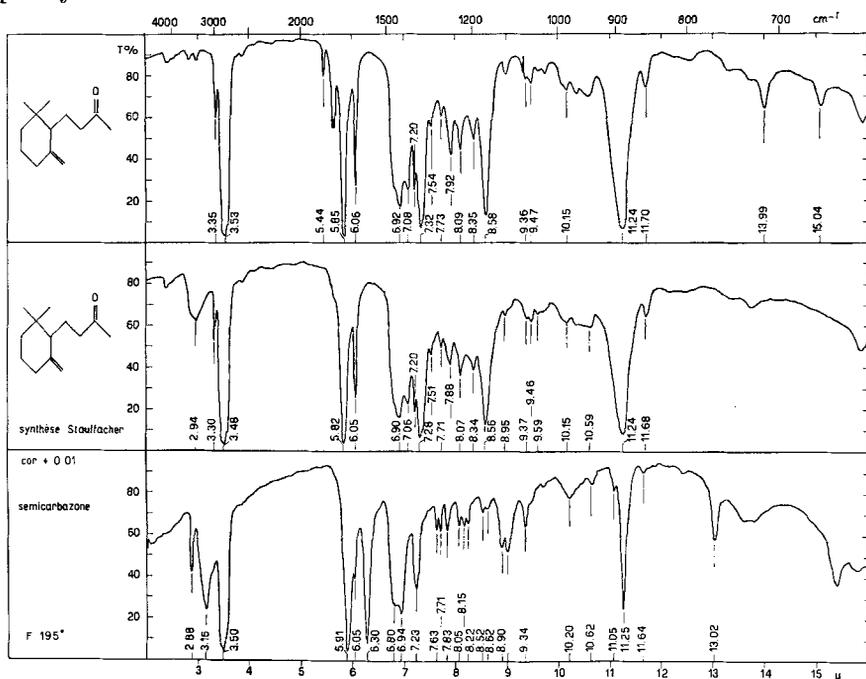


Fig. 1.

Le spectre d'absorption IR. n^o 1 de la dihydro- γ -ionone est très semblable à celui de la dihydro- γ -ionone préparée par *Stauffacher & Schinz*¹⁾, n^o 2. Mais outre les bandes $\nu(\text{CC})$ 2980, 1647 cm⁻¹ et $\delta(\text{CH})$ 889 cm⁻¹ caractéristiques de la double liaison semicyclique, nous avons encore trouvé trois autres bandes, soit une à 1838 cm⁻¹ (très faible) et un doublet à 1789/1773 cm⁻¹, qui n'apparaissent pas dans le spectre de *Stauffacher & Schinz*. Ce dernier possède par contre une faible bande $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3400 cm⁻¹, alors que dans le nôtre, aucune bande correspondant à un groupe hydroxyle ne peut être décelée. Le doublet étant une vibration harmonique de la bande à 889 cm⁻¹, notre produit nous semble plus pur que celui de *Stauffacher & Schinz*, non purifié par un dérivé cristallisé.

Le spectre IR. n^o 3 de la semicarbazone montre bien les bandes correspondant à la double liaison semicyclique à $\nu(\text{CC})$ 1650 cm⁻¹ et $\delta(\text{CH})$ 889 cm⁻¹.

¹⁾ Le spectre IR. de la dhi- γ publié par ces auteurs a été pris avec une couche d'une épaisseur de 0,01 mm, tandis que les spectres IR. publiés ci-dessus l'ont été avec une épaisseur de 0,02 mm sur un appareil *Perkin-Elmer* N^o 21.

Partie expérimentale¹⁾.

(avec la collaboration technique de A. Commarmont)

Dihydro- α -ionol (I, P.M. 196,17). 306 g de dihydro- α -ionone provenant d'une réduction catalytique de l'ionone α sont réduits avec 19,6 g LiAlH₄ dans 3 l d'éther absolu, selon la technique habituelle. On obtient 308 g de I qu'on distille. Eb. 130–132°/13 torr, 304 g (98,4%), $d_4^{20} = 0,9181$, $n_D^{20} = 1,4828$. Résidu 4 g.

Dihydro- α -ionyl-acétate (II, P.M. 238,3). 100 g de I sont chauffés 3 h à reflux dans 150 g Ac₂O avec 30 g AcOK anhydre. Après le traitement habituel, on obtient 120 g (99%) de II. $d_4^{21} = 0,9358$, $n_D^{21,5} = 1,4650$.

C₁₅H₂₆O₂ I.E. Calculé 235 Trouvé 234,5

Chlorhydrate du dihydro- α -ionyl-acétate (III, P.M. 274,8). 75 g du produit II sont dissous dans 280 g AcOH glacial, refroidis à 12° et saturés avec ClH gazeux. On maintient cette saturation pendant 48 h. On jette ensuite sur glace et extrait 3 fois à l'éther. L'éther est lavé à l'eau et au carbonate jusqu'à neutralité. On sèche sur Na₂SO₄ et distille l'éther, le dernier tiers sous vide pour ne pas dépasser + 35°. On obtient 84,3 g (97%) de III.

C₁₅H₂₇O₂Cl Calculé Cl 12,9% I.E. 408 Trouvé Cl 12,57% I.E. 388,7

Mélange de dihydro- α ,(β) γ -ionyl-acétates (IV, P.M. 238,3). 40 g de III sont dissous dans 100 ml de xylène absolu et chauffés 2 h à reflux en présence de 80 g de laurate de potassium (bain à 150°). On chauffe ensuite au réfrigérant descendant de manière à distiller en 1 h 40' 60 ml de xylène (bain à 170–175°). On verse le résidu encore chaud dans un bécher, laisse refroidir et essore ensuite les cristaux avec un vide faible. La masse solide est extraite encore plusieurs fois à l'éther. Les filtrats réunis sont lavés à l'eau, au carbonate et à l'eau, séchés et distillés. Rendement: produit brut 46 g, rectifié (92–95°/0,05 torr) 32,8 g (94%); $d_4^{20,5} = 0,9353$, $n_D^{19,8} = 1,4667$.

C₁₅H₂₆O₂ Calculé I.E. 235 Trouvé I.E. 225

Mélange de dihydro- α ,(β) γ -ionol (V, P.M. 196,17). 35 g du produit IV sont saponifiés 15 h à 20° avec 300 ml d'éthanol contenant 11 g de KOH. On neutralise ensuite l'excès de KOH exactement avec ClH n. Après le traitement habituel, le produit est distillé. Eb. 83–86°/0,15 torr; 27,7 g (96%); $d_4^{27,4} = 0,9143$, $n_D^{26,9} = 1,4810$.

C₁₃H₂₄O (V) Calculé C 79,53 H 12,32 H actif 0,51%
Trouvé „ 79,58 „ 12,28 „ 0,55%

Phtalisation. 10 g du mélange sont dissous dans 25 ml de pyridine absolue et chauffés 1 h 30' à 85° avec 10 g d'anhydride phtalique. Après la séparation habituelle en parties neutres et acides, ces dernières sont saponifiées 4 h par 150 ml de KOH alcoolique à 10% au bain-marie. On obtient 9,8 g d'alcool purifié.

Mélange de dihydro- α ,(β) γ -ionone VI brute (P.M. 194,16). 150 g du produit V sont dissous dans un mélange de 36 g de KHSO₄, 225 ml H₂O, 1000 ml de benzène et 1500 g AcOH. Dans cette solution, on introduit en 1 h 20' en agitant énergiquement 135 g de CrO₃ dissous dans 75 ml d'eau et 1500 g AcOH. Le ballon-laboratoire est refroidi dans un bain de +1°, ce qui maintient à l'intérieur une température de +6–7°. Après l'introduction, on continue l'agitation pendant 25 min. La température intérieure baisse alors à environ 4°. On verse le tout dans de l'eau glacée et l'on extrait deux fois au benzène. Après lavage à neutralité, on distille le dissolvant et ensuite le produit. Eb. 77–84° (95°)/0,12 torr, 122 g (81%). Teneur en cétone 83% (par oximation). Rendement en cétone 67%.

Séparation des produits non cétoniques. a) par boratisation: 8 g du produit précédent sont chauffés avec 4 g de borate d'éthyle à environ 120° (bain d'huile). Dès que l'alcool a fini de distiller, on augmente la température du bain à 150°. Quand le borate d'éthyle en excès a fini de distiller, on continue la distillation en faisant progressivement le vide qui est

¹⁾ Les F. ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été faites dans notre laboratoire microanalytique.

porté d'abord à 10 torr et finalement à 0,1 torr. Le distillat est bien agité avec du Na_2CO_3 10%, puis extrait à l'éther. Ce dernier est lavé à neutralité, etc. Finalement, on obtient 6,65 g qui contiennent 94,8% de cétone (par oximation).

b) via la semicarbazone: dans un autre essai, au lieu de boratiser le produit d'oxydation, nous l'avons directement transformé en semicarbazone F. brut 176–180°. Le produit non entré en réaction a ensuite été chromatographié sur Al_2O_3 (act. II). Les éluats à l'éther et à l'éther-éther acétique 1:1 ont été distillés séparément et analysés, et se sont révélés identiques. Eb. 75–76°/0,2 torr.

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ (V)	Calculé C 79,53	H 12,32	H actif 0,51%
	Trouvé ,, 79,62	,, 12,28	,, 0,53%

Teneur en isomère γ environ 40%, mesurée selon la méthode *Schinz*.

Dosage de la dihydro- γ -ionone dans la partie cétonique. 6 g du mélange non entré en réaction avec le borate d'éthyle (94,8% de cétone) sont agités à la température ambiante 48 h avec 60 g d'acide sulfurique à 20%. On extrait à l'éther, etc. Le produit récupéré est soumis à une oximation: 38% >CO. Teneur en isomère γ = 94,8% – 38% = 56,8%. — Un essai de contrôle avec de la dihydro- α -ionone donne avant et après le traitement acide le même chiffre d'oximation: 99,3% >CO. La dihydro- β -ionone se comporte de la même façon.

Semicarbazone. 114 g du produit VI sont dissous dans 1100 ml d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10%. La semicarbazone précipite immédiatement. Après 15 h, on ajoute de l'eau et on filtre. Le précipité est bien lavé à l'eau et à l'éther de pétrole. Pendant les lavages de ce dernier, il se forme encore une petite quantité de semicarbazone. On en obtient en tout 110 g F. 178–180°. On les dissout dans un mélange de 1500 ml de méthanol et 500 ml de chloroforme et on distille environ 650 ml du dissolvant. On laisse refroidir et on filtre. On obtient 74 g de semicarbazone F. 188–189°, 18,9 g F. 166–170° et 4,5 g F. 156–162°. Les 74 g, recristallisés dans 3000 ml de méthanol, fournissent 55 g F. 191–192°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ON}_3$	Calculé C 66,89	H 10,03	N 16,72%
	Trouvé ,, 66,97	,, 9,90	,, 16,55%

Une semicarbazone F. 186–187°, mélangée avec une autre F. 187–188° et provenant d'une dihydro- γ -ionone obtenue par oxydation de l'ambréine, fondait à 187–188°. En mélange (1:1) avec la semicarbazone de la dihydro- α -ionone F. 161–162°, elle fondait à 171–175°. Le F. n'est donc pas très sensible à des impuretés de ce genre.

Hydrolyse de la semicarbazone. 2 g de semicarbazone F. 191° sont dissous à chaud dans 50 ml de CHCl_3 et recouverts d'une solution de 3 g d'anhydride phtalique dans 20 ml d'eau chaude. Le tout est chauffé doucement à reflux pendant 2 h. Il se forme un précipité qui est filtré à froid. Le filtrat est bien lavé à NaOH 10% aqueuse et CHCl_3 séché sur CaCl_2 . Après distillation du dissolvant, on rectifie les 1,4 g de produit: Eb. 112°/8 torr, $d_4^{21} = 0,9166$, $n_D^{21} = 1,4754$, oximation: 99,9% de cétone. Odeur¹⁾ plus douce que celle de la dihydro- α -ionone, et sans aucune note ambrée.

SUMMARY.

The preparation of dihydro- γ -ionone from dihydro- α -ionone is shown to give better yields via the 3-chloro-tetrahydroionyl-acetate than via the 3-chloro-tetrahydro-ionone. A new method of hydrolysis of semicarbazones of unstable ketones is described.

Genève, laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*.

¹⁾ L'odeur du dihydro- γ -ionol est très faible et également sans note ambrée.