

Son activité par unité de poids est bien inférieure à celle des amylases animales. Ceci provient de ce que son affinité pour le substratum est faible. Par contre, son énergie d'activation de 7050 cal/mole entre 0 et 45° ne représente que les 43% de celle des amylases animales.

Enfin, l'ion calcium est indispensable à l'activité de l' α -amylase de malt. L'enzyme désactivé lorsqu'on complexe l'ion Ca^{++} par différents réactifs peut être réactivé par addition de cet ion. L'ion Ca^{++} semble donc jouer le même rôle dans l' α -amylase de malt que l'ion Cl^- dans les α -amylases animales.

Laboratoires de chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

36. Synthèses d'époxydes hydroaromatiques VIII¹⁾. Anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone

par M. Stoll et M. Hinder.

(21 XII 50)

Dans un précédent travail²⁾, l'un de nous, en collaboration avec *L. Ruzicka & C. F. Seidel*, a montré qu'on pouvait préparer l'anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone (VIII) en cyclisant la cyanhydrine de la dihydro-ionone- α au moyen d'un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique, et en éliminant ensuite le groupe nitrile par saponification et décarboxylation électrolytique.

La réduction des époxydes-1,2 au moyen du LiAlH_4 ³⁾ offrait une nouvelle façon de préparer cette substance. Et puisque la réaction avait lieu en milieu alcalin, elle devait peut-être même permettre d'aboutir à son isomère stérique. Toutefois, la réussite de cette synthèse dépendait de la possibilité de préparer l'époxyde-3,4 du cétal de la dihydro-ionone- α (III). Or, cette préparation est parfaitement possible si on transforme la dihydro-ionone (I) d'abord en éthylène-cétal II et ensuite seulement en époxyde III⁴⁾. L'éthylène-cétal II est suffisamment stable pour supporter le traitement à l'acide perchlorique sans scission appréciable en cétone et glycol.

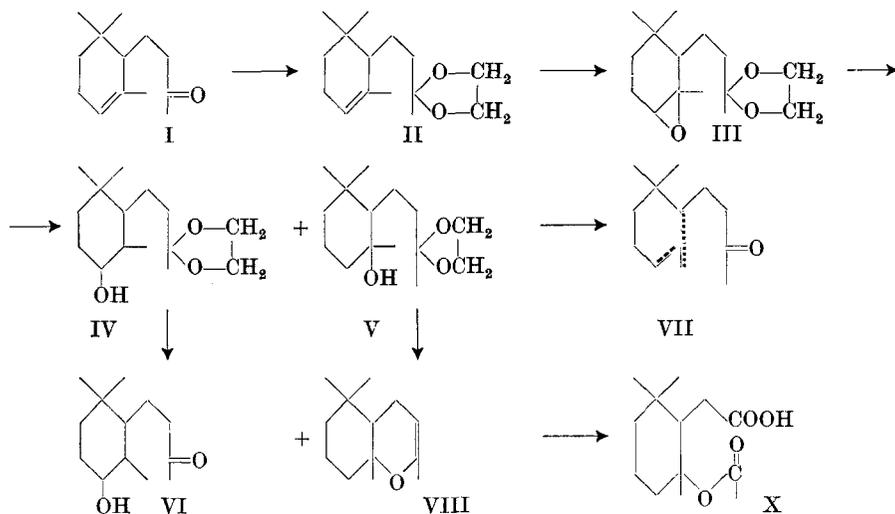
¹⁾ Communication VI, *Helv.* **33**, 1515 (1950). La communication «Odeur et constitution IV», *Helv.* **33**, 1308 (1950), constitue en même temps la communication VII de cette série.

²⁾ Communication III, *Helv.* **33**, 1245 (1950).

³⁾ *Pl. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni*, *Helv.* **31**, 1885 (1948).

⁴⁾ Il n'est pas possible de faire d'abord l'époxyde et ensuite la cétalisation.

La réduction de l'époxyde III par LiAlH_4 semble donner de préférence l'hydroxy-cétal V, avec le groupe hydroxyle en position tertiaire¹⁾. En effet, si l'isomère IV avec le groupe hydroxyle secondaire se formait en quantité prépondérante, on devrait trouver la quantité correspondante de cétole VI parmi les produits de réaction hydrolysés à point d'ébullition élevé. Or, nous n'avons obtenu qu'un mélange composé de tétrahydro-ionone et de peu d'hydroxy-cétone VI.



Quant à l'anhydride VIII, on l'a obtenu très facilement par hydrolyse acide de l'hydroxy-cétal V. Son odeur, ses constantes physiques et sa réaction au copeau de pin sont presque identiques à celles du produit de la première synthèse. Par contre, la semicarbazone du cétole correspondant fond à une température passablement plus basse. Il s'agit donc bien ici de la semicarbazone du cétole stéréoisomère²⁾. L'acide oxalique aqueux transforme cette dernière en anhydride VIII, en hydroxy-3-tétrahydro-ionone non anhydratisée et probablement en dihydro-ionone VII. Il semble donc que, sous certaines conditions, l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone (ou son héli-acétal) possède une certaine stabilité. L'anhydride se laisse très facilement hydrolyser et peut être titré par oximation selon la méthode courante. La dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'anhydride hydratisé se forme avec un rendement presque quantitatif et fond à 132–133°. L'anhydride n'est pas très

¹⁾ La réduction catalytique de l'époxyde dans de l'acide acétique donne, selon nous, les deux isomères de position en quantité égale, *Helv.* **33**, 1502 (1950), tandis que, selon *V. Prelog & H. Frick*, elle ne donne que l'isomère avec l'hydroxyle secondaire, *Helv.* **31**, 2135 (1948).

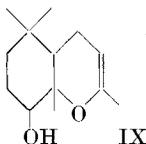
²⁾ Une stéréoisomérisie de position (hydroxy-2-tétrahydro-ionone) est peu probable, vu que l'époxy-cétal redonne en partie de la dihydro- α -ionone. Mais cette identification n'ayant été faite qu'au moyen de la semicarbazone, un léger doute subsiste.

stable. Dans l'espace de deux mois, il se résinifie partiellement avec formation de cristaux et d'acide.

1 ^{re} synthèse ¹⁾ (avec l'acide cristallisé)	$d_4^{20} = 0,9455$ $= 0,9500$	$n_D^{20} = 1,4815$ $= 1,4856$	semicarbazone 193–194°
2 ^e synthèse	$d_4^{20} = 0,9486$	$n_D^{20} = 1,4801$	semicarbazone 149–150°

L'anhydride VIII réagit avec le réactif T de *Girard*. Comme l'oxyde de l'ambre ne se combine pas dans les mêmes conditions, on peut définitivement abandonner l'hypothèse d'après laquelle il aurait la constitution d'un anhydride VIII d'un cétol.

En traitant la tétrahydro-époxy-3,4-ionone avec de l'acide sulfurique alcoolique, *Prelog & Frick*²⁾ ont obtenu une substance qui ne réagissait plus avec les réactifs du groupe carbonyle. Ils admirent en conséquence, comme constitution possible de cette substance, celle d'un anhydride de la tétrahydro-dihydroxy-3,4-ionone IX. Vu que, sans le groupe hydroxyle supplémentaire, l'époxyde réagit très facilement avec les réactifs en question, on peut toutefois se demander si la substance de *Prelog & Frick* possède vraiment la constitution supposée.



Par ozonolyse, l'anhydride VIII se transforme en acétoxyacide X difficilement saponifiable.

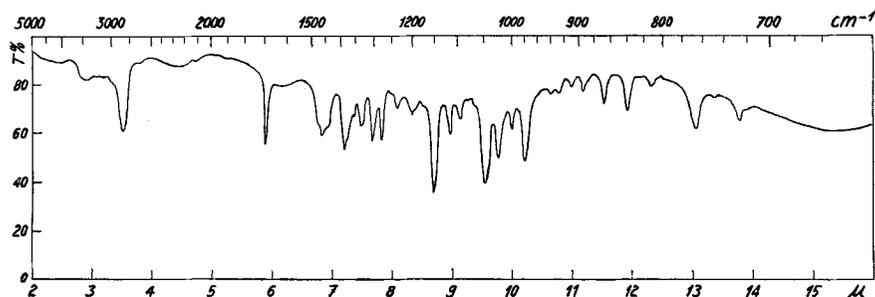


Fig. 1.

Le spectre IR.³⁾ (fig. 1) de l'anhydride VIII montre une faible absorption à 5,9 μ , attribuable au groupe CO, éventuellement avec un pont d'hydrogène. Le groupe C=C n'est pas visible et le groupe OH— est absent.

¹⁾ *Helv.* **33**, 1245 (1950).

²⁾ *Helv.* **31**, 2135 (1948).

³⁾ Nous remercions Monsieur *Hs. H. Günthard* d'avoir bien voulu prendre et interpréter ce spectre pour nous.

Partie expérimentale.

(Les F. sont pris avec des thermomètres raccourcis normaux, mais ne sont pas corrigés.)

1. *Dihydro-ionone- α* (I). Le produit a été obtenu par réduction catalytique partielle de l'ionone- α et purifié au moyen de sa semicarbazone, F. 162—164^o 1). Cette dernière a été hydrolysée par distillation à la vapeur d'eau en présence d'acide oxalique. La dihydro-ionone rectifiée possédait les constantes suivantes¹): Eb₁₂ 125,5—126,5^o, d₄²⁰ = 0,9219, n_D^{20,8} = 1,4778.

2. *Ethylène-cétal de la dihydro-ionone- α* (II). Ce produit, préparé selon la méthode habituelle, avait les constantes suivantes:

Eb _{0,12}	87—90 ^o ,	d ₄ ¹⁸ = 0,9703,	n _D ^{18,3} = 1,4794
RM _D	Calculé pour C ₁₅ H ₂₆ O ₂	\bar{r}_1 69,88	Trouvé 69,72
C ₁₅ H ₂₆ O ₂ (II)	Calculé C 75,58	H 11,00%	«H» actif 0%
	Trouvé „ 75,82	„ 11,14%	„ 0,03%

Par oximation alcaline, on a trouvé au max. 1,5% de cétone non cétalisée.

3. *Ethylène-cétal de l'époxy-3,4-tétrahydro-ionone- α* (III). On a introduit 50 g d'éthylène-cétal II dans 1000 cm³ d'une solution d'acide monophtalique dans l'éther, refroidie à 0^o. 10 cm³ de cette solution correspondaient à 46,4 cm³ Na₂S₂O₃ 0,1-n. (~ 10% excès). Après 3 jours, la solution titrait encore 1,72 cm³ Na₂S₂O₃ 0,1-n. et l'oxydation était pratiquement terminée. Après 5 jours, on neutralisa la solution avec de la potasse à 10% et après le traitement habituel, on distilla le produit dans un bon vide. Eb_{0,01} 87^o—115^o; 47,8 g. Rendement 90%. Très légère coloration au C(NO₂)₄. Une fraction de cœur fut analysée:

Eb _{0,01}	87—92 ^o ,	d ₄ ^{19,6} = 1,026,	n _D ^{20,5} = 1,4737
RM _D	Calculé pour C ₁₅ H ₂₆ O ₃	69,79	Trouvé 69,69
C ₁₅ H ₂₆ O ₃ (III)	Calculé C 70,82	H 10,23%	«H» actif 0%
	Trouvé „ 70,96	„ 10,40%	„ 0,17% ²)

Par oximation alcaline, on titra 0,3% de cétone libre.

4. *Ethylène-cétal de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone* (V). A une solution filtrée de 4 g de LiAlH₄ dans 375 cm³ d'éther, on ajouta assez rapidement 25,33 g d'époxyde III³) et on chauffa ensuite au reflux pendant 2 heures. La solution ne se troubla pas beaucoup. Après refroidissement, on décomposa la solution étherée prudemment avec de l'alcool et de l'eau, mais sans aciduler. Après lavage à neutralité, on obtint 26 g de produit de réduction.

1. Eb_{0,02} 82—86^o, 0,27 g; 2. 86—100^o, 24,69 g. Une fraction de cœur fut analysée:

Eb _{0,005}	91—93 ^o ,	d ₄ ^{18,5} = 1,024	n _D ¹³ = 1,4805
RM _D	Calculé 71,88	Trouvé 71,16	
C ₁₅ H ₂₈ O ₃ (V)	Calculé C 70,27	H 11,01	«H» actif 0,39%
	Trouvé „ 70,07	„ 10,83	„ 0,39%

5. *Anhydride de l'hydroxy-3-tétrahydro-ionone* (VIII). On a dissous 32,5 g d'éthylène-cétal V brut dans 70 cm³ d'éthanol et ajouté 20 cm³ de H₂SO₄ 10%. Cette solution a reposé à température ordinaire⁴) (20^o). Une heure et demie plus tard, la solution était trouble.

1) Y.-R. Naves indique F. 167^o, corr. Eb₁₀ 120^o, d₄²⁰ = 0,9233, n_D²⁰ = 1,4778, Helv. 26, 2162 (1943). Notre produit contenait donc probablement encore un peu de semicarbazone de la tétrahydro-ionone.

2) Ce produit réagit également lentement avec le sodium fondu, alors que le cétal non oxydé résiste.

3) Dans un essai préliminaire, nous avons constaté la stabilité complète du dihydro-ionone cétal II envers le LiAlH₄ dans les conditions indiquées.

4) Après une minute, on pouvait déjà percevoir l'odeur camphrée de l'époxyde VIII. La réaction suit un autre cours si on remplace l'alcool par l'acide acétique et si on travaille à 95^o pendant 15 minutes.

L'adjonction de 10 cm³ d'alcool fit disparaître ce trouble. Après 4 heures, la solution était encore limpide. On la versa alors dans 250 cm³ d'eau et on sépara comme d'habitude les parties neutres: 25,49 g¹). Ces dernières furent fractionnées.

Eb₁₄: 100—102°, 0,25 g; 102—108°, 10,42 g; 108—125°, 8,01 g; 0,01 mm: 69—79°, 9,28 g; 91—110°, 2,19 g; R. 0,82 g. Les deux premières fractions contenaient l'anhydride VIII. Rendement 43% du rendement théorique. La fraction d'analyse donna 63%. Toutes les fractions donnèrent une forte coloration brune avec le tétranitrométhane.

6. *Purification de l'anhydride*: Diverses portions d'anhydride brut ont été réunies et soumises à plusieurs distillations fractionnées. Les fractions distillant entre 100—110° (14 mm) (9 g) furent distillées une fois sur du sodium et deux fois sur un mélange de sodium et de potassium. Le produit ainsi purifié avait les constantes suivantes:

Eb ₇	88,5—89,5°	d ₄ ^{19,5}	= 0,9491,	n _D ^{19,5}	= 1,4803
RM _D	Calculé pour C ₁₃ H ₂₂ O	\bar{r}_1	59,01	Trouvé 58,11	
C ₁₃ H ₂₂ O (VIII)	Calculé C 80,35	H 11,41 %	\bar{r}_1	,	
	Trouvé ,, 80,26	,, 11,50 %	\bar{r}_1	[0,97 (par réd. catalyt.)	

La réaction au copeau de pin donnait une belle coloration cinabre. L'odeur était camphrée.

7. *Hydrolyse de l'anhydride VIII*. a) *Par l'acétate de semicarbazide*: on a mélangé 2,13 g d'anhydride à 16 cm³ d'une solution alcoolique d'acétate de semicarbazide à 10%. A température ordinaire, l'huile ne se dissolvait pas dans l'alcool. En chauffant légèrement, la dissolution intervint rapidement. Le produit resta alors dissous, même à froid. Ce n'est qu'après avoir laissé évaporer environ 2/3 de l'alcool que la semicarbazone commença à cristalliser en de petites verrues. 1,05 g; F. brut 146—148°. Très facilement soluble dans le méthanol. Cristallisé deux fois dans l'ester acétique, le produit fondait à 149—150°.

C ₁₄ H ₂₇ O ₂ N ₃	Calculé C 62,42	H 10,10	N 15,60 %
	Trouvé ,, 62,44	,, 10,07	,, 15,45 %

640 mg de semicarbazone ont été traités à la vapeur d'eau, sans qu'on ait pu constater d'odeur. Mais dès l'adjonction de 10 g d'acide oxalique, l'odeur camphrée de l'oxyde apparut. Après extraction à l'éther, le distillat pesait 407 mg. Dans une colonne de *Craig*, il fut séparé en 175 mg de fraction de têtes (b.h. 125—135°) et 114 mg de fraction de queues (b.h. 153—180°). La première sentait le camphre. Après distillation sur potassium, 71 mg donnèrent 113 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazone F. 97—120°. Après crist., F. 131—132°. Les queues sentaient l'ionone. Elles étaient beaucoup plus visqueuses et se distinguaient nettement de l'anhydride; 100 mg de cette fraction donnèrent néanmoins 180 mg de dinitrophénylhydrazone F. 111—114° (97%) ou 125 mg F. 129,5—131,5°. En mélange avec la première dinitrophénylhydrazone, le F. n'était pas abaissé.

b) *Par le réactif T de Girard*: 3,0 g d'anhydride ont été chauffés à reflux pendant 45 minutes avec 4,2 g de réactif T dissous dans 40 cm³ d'une solution alcoolique absolue d'acide acétique glacial à 10%. Le produit de réaction a été versé à froid dans 368 cm³ d'une solution refroidie de NaOH. Pour neutraliser complètement l'acide acétique, il aurait fallu 408 cm³ de la même solution. Les parties non cétoniques ont été extraites à l'éther: 1,00 g. Les parties cétoniques ont été obtenues par extraction des eaux, acidulées avec 20 g H₂SO₄ concentré: 2,03 g. Les deux fractions sentaient le camphre et étaient identiques. Point d'ébullition sous 7 mm, 89—94°.

c) *Par la dinitro-2,4-phénylhydrazine*: 269 mg d'anhydride ont été dissous dans 2 cm³ d'éthanol. A cette solution, on ajouta 27 cm³ d'une autre solution contenant 1 g de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans un mélange de 10 cm³ d'acide sulfurique concentré, 40 cm³ d'éthanol et 50 cm³ d'eau. Le mélange fut agité énergiquement pendant quelques heures.

¹) Dans les eaux acides, nous avons évalué le glycol, selon la méthode *Malaprade*²), à 102 ± 4% de la théorie.

²) *Malaprade*, Bl. [4] 43, 685 (1928); [5] 1, 833 (1934).

Pendant la nuit, le produit se précipita: 458 mg (95%). Après recristallisation dans l'éthanol, la dinitro-2,4-phénylhydrazone de la hydroxy-3-tétrahydro-ionone fondait à 132–133,5°.

$C_{15}H_{28}O_5N_4$	Calculé C 58,15	H 7,19	N 14,28%
	Trouvé ,, 58,18	,, 7,05	,, 14,15%

d) Par le chlorhydrate d'hydroxyylamine: 284 mg d'anhydride VIII dissous dans l'alcool sont oximés par la méthode habituelle: utilisé 2,85 cm³ KOH 0,5-n. Cela correspond à 98% d'anhydride. Même si on maintient la solution neutre, l'oximation se poursuit.

8. *Identification des fractions supérieures.* Les fractions distillant en dessus de 108°/14 mm ont été fractionnées plusieurs fois sous 0,05 mm: 1. < 60°, 1,87 g; 2. 61–68°, 2,98 g; 3. 68°, 1,86 g; 4) – 70°, 0,72 g.

On a traité les diverses fractions au borate d'éthyle. 2,9 g ont été chauffés lentement à 100–150° en présence de 5 g de borate d'éthyle. On maintint la température à 150° pendant 1 heure jusqu'à ce que tout le borate eût distillé. Puis, on distilla dans le vide le produit non alcoolique. Eb₁₀ 118–126°, 1,88 g. Le résidu a été dissous dans de l'éther, agité au carbonate à 20% et lavé à l'eau, etc. On a obtenu 1,0 g de partie alcoolique (34,5%). Eb_{0,005} 55–62°, 0,67 g. Les autres fractions ont été traitées de la même façon. Toutes les parties non alcooliques ont été traitées une seconde fois au borate d'éthyle. Il restait finalement 2,6 g de parties non alcooliques qui furent également traitées par le carbonate et distillées: Eb₁₄ 128–131°, $d_4^{18} = 0,9185$, $n_D^{17} = 1,4691$; semicarbazone F. 183,5–184° (tétrahydro-ionone cis¹⁾).

$C_{14}H_{27}ON_3$	Calculé C 66,36	H 10,74	N 16,59%
(253,38)	Trouvé ,, 66,22	,, 10,63	,, 16,53%

Dinitro-2,4-phénylhydrazone, F. 120–120,5¹⁾.

$C_{15}H_{28}O_4N_4$	Calculé C 60,62	H 7,50	N 14,88%
	Trouvé ,, 60,44	,, 7,68	,, 15,15%

Les parties alcooliques ont été traitées par le réactif D de *Viscontini & Meier*²⁾. 2,18 g ont été chauffées au reflux pendant 1 heure avec 2,5 g de réactif D dans 25 cm³ de méthanol contenant 2,5 cm³ d'acide acétique. Après refroidissement, le mélange a été versé dans 150 g de glace et eau contenant 15 cm³ d'une solution de carbonate à 10%. (4 cm³ de la solution acide correspondent à 5,2 cm³ de solution de carbonate). Après extraction à l'éther, etc., on a obtenu 0,918 g de partie non cétonique et 1,629 g de partie cétonique. Cette dernière fut distillée sous 0,01 mm à 68–80° (995 mg); refractionné dans une colonne de *Craig*: 1. 180 mg, 2. 103 mg, 3. 116 mg, 4. 88 mg, 5. 163 mg. Les fractions 3 et 5 furent analysées.

$C_{13}H_{24}O_2$ (VI)	Calculé C 73,53	H 11,39	«H» actif 0,47%
Fraction 3	Trouvé ,, 74,09	,, 10,39	,, 0,45%
Fraction 5	Trouvé ,, 72,12	,, 10,17	,, 0,45%

9. *Acétoxy-acide X.* On a dissous 2,7 g d'anhydride VIII dans 65 cm³ de CCl₄. La solution refroidie à – 30° a été traitée avec de l'ozone jusqu'à disparition de toute réaction avec le tétranitrométhane. Le solvant fut distillé à – 5° et le résidu décomposé à l'eau et séparé en parties neutres (2,44 g) et acides (0,74 g). Les premières contenaient du chlore. Les secondes furent recristallisées et sublimées. F. 100–101°.

$C_{13}H_{22}O_4$ (X)	Calculé C 64,43	H 9,15%	Trouvé C 64,21	H 9,09%
-----------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Par titrage, on a trouvé le p.m. 233, calculé 242.

La saponification dans les conditions habituelles était incomplète.

RÉSUMÉ.

On a préparé l'anhydride d'une hydroxy-3-tétrahydro-ionone isomère de celle décrite précédemment et on a examiné sa stabilité envers divers réactifs du groupe carbonyle.

Genève, Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie*,
succrs de Chuit, Naef & Cie.

¹⁾ *Naves & Ardizio*, *Helv.* **32**, 213 (1949), indiquent 183–184° et 120–120,5°.

²⁾ *Helv.* **33**, 1773 (1950).