

Das Semicarbazon lieferte nach der Spaltung mit wässriger Oxalsäure das bei 87° (11 mm) siedende Keton.

$$d_4^{20} = 0,9084, \quad n_D^{20} = 1,4580, \quad M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{18}O = 46,19, \quad \text{gef.} = 46,29$$

p-Nitro-phenylhydrazon. 0,2 g des Ketons wurden in wenig Äther gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 0,4 g p-Nitro-phenylhydrazin-chlorhydrat 2 Stunden geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdunsten des Äthers konnte aus dem erhaltenen Rückstand der noch unveränderte Anteil des Ketons ausgezogen werden. Der unlösliche Rest erstarrte und wurde durch Aufstreichen auf eine Tonplatte von öligen Anteilen befreit. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhielt man bei 153—154° konstant schmelzende glänzende, orange-farbige Nadelchen. Aus dem bei der ersten Behandlung nicht in Reaktion getretenen Teil des Ketons konnte bei einer nochmaligen Umsetzung das gleiche p-Nitro-phenylhydrazon erhalten werden.

Pikrat der Aminoguanidin-Verbindung. 0,5 g Aminoguanidin-carbonat wurden in 3 cm³ 4-proz. Salzsäure gelöst und die filtrierte Lösung mit 0,2 g Keton und so viel Methanol versetzt, dass klare Lösung eintrat. Nach 5 Minuten langem Erwärmen am Wasserbade wurde mit Äther und verdünnter Natronlauge geschüttelt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers erhielt man einen festen Rückstand, der in den üblichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich war und daher nicht umkrystallisiert werden konnte. Es wurde daher das Pikrat bereitet. Dazu verwendete man eine Lösung von 1 g Pikrinsäure in 90 cm³ einer Mischung, die aus 80 Teilen Wasser und 20 Teilen gewöhnlichem Alkohol bereitet war. Die Aminoguanidin-Verbindung wurde in wenig Alkohol gelöst und bei 40° mit 40 cm³ der beschriebenen Pikrinsäurelösung versetzt. Das rasch ausfallende Pikrat schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol bei 212—213° und bestand aus feinen gelben Nadelchen.

Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr. *M. Furter* ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

115. Produits à odeur de violette VIII¹⁾.

Synthèse du 1,1,6-Triméthyl-3-(butène-3¹-ylone-3³)-cycloheptène

par **M. Stoll** et **W. Scherrer**.

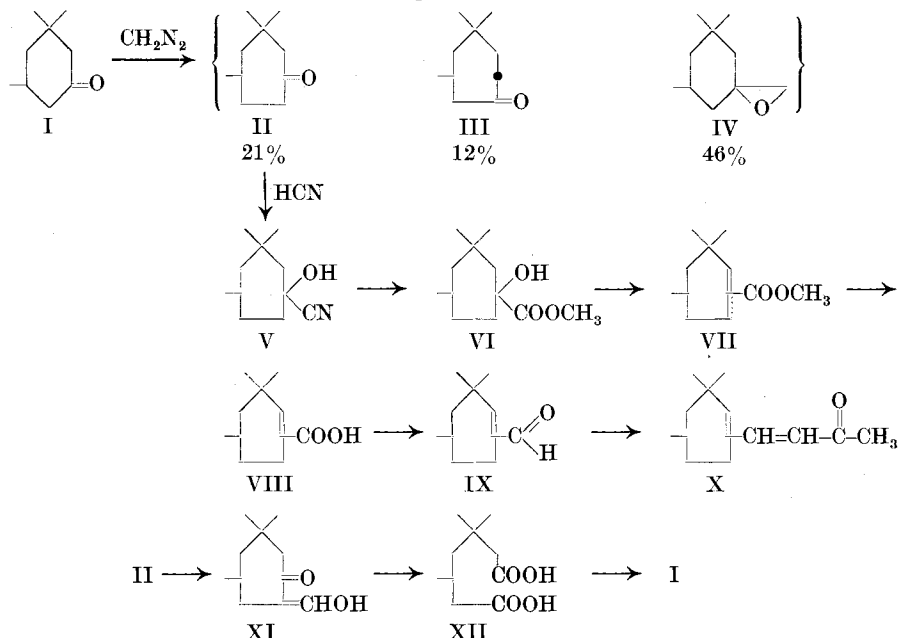
(15. V. 40)

Les résultats que *L. Ruzicka*, *H. Schinz* et *C. Seidel* ont obtenus au cours de leurs recherches sur la constitution de l'irone²⁾ permettent d'envisager, dans la formule de cette dernière, la présence du cycle 1,1,7-triméthyl-hepténique. Ce fait nous a amenés à considérer la question de savoir si l'odeur spéciale de l'irone était due à la présence d'un cycle heptanique, comme l'odeur du musc est due à la présence

¹⁾ Communication VII, voir *Helv.* **23**, 935 (1940).

²⁾ *Helv.* **16**, 1143 (1933), **23**, 935 (1940).

d'un cycle pentadécannique. Ce problème, qui ne représente qu'une petite partie du plan général¹⁾ élaboré pour déterminer la constitution de l'irone, a été résolu de la façon suivante:



La dihydro-isophorone I a été transformée selon la méthode de *Mosettig*²⁾ par le diazométhane en un mélange de l'1,1,6-triméthyl-subéron-3 II et de son isomère III. Cette action du diazométhane sur la dihydro-isophorone a été récemment décrite par *H. Barbier*³⁾. Cet auteur pense que l'élargissement du cycle hexanique à l'aide du diazométhane ne fournit que l'un ou l'autre des deux isomères II ou III, puisqu'il n'a pu préparer qu'une seule semicarbazone, fondant à 174°. Mais en réalité, comme on pouvait s'y attendre, cette réaction produit les deux isomères à la fois. Le point de fusion observé par *Barbier* correspond, non pas au point de fusion de la semicarbazone de l'un des deux isomères, mais au point de fusion du mélange des deux semicarbazones. La séparation des deux isomères s'opère très facilement à l'aide du bisulfite de sodium. Seul le produit III est capable de réagir avec ce réactif. Dans l'isomère II, les groupes méthyliques empêchent la formation d'une combinaison bisulfitique. Le fait que l'adjonction du groupe méthylène se fait de préférence du côté opposé aux groupes méthyliques est dû fort probablement aux mêmes influences stériques.

¹⁾ Ce plan a été élaboré par *L. Ruzicka* et la solution de ce problème particulier nous a été confiée par lui.

²⁾ *Am. Soc.* **52**, 3456 (1930).

³⁾ *Helv.* **23**, 519 (1940).

En transformant la cétone II en dihydro-isophorone par l'intermédiaire de son dérivé oxyméthylénique XI, on a pu mettre en évidence la présence du cycle heptanique. Et puisque *Ruzicka, Schinz* et *Seidel* l. c. ont prouvé que la constitution de la cétone III correspond effectivement à la formule III, la constitution admise pour la cétone II se trouve également confirmée.

Le produit principal de la réaction est l'oxide IV. Il se trouve dans la fraction de tête que *Barbier* a prise pour de la dihydro-isophorone non transformée. Sa constitution a été admise par analogie avec celles des oxides trouvés par *Arndt*¹⁾ et *Mosettig*, l. c.

La triméthyl-subérone II a ensuite été transformée en sa cyanhydrine V. Par saponification et éthérification successives, celle-ci a fourni l'oxyéther VI. Par déshydratation à l'aide du chlorure de thionyle, on a obtenu l'éther non saturé VII. La position de la double liaison n'a pas été vérifiée. L'acide non saturé VIII a été transformé en chlorure d'acide et réduit en aldéhyde non saturé IX. Après purification par sa semicarbazone, ce dernier a été condensé avec de l'acétone pour donner finalement la cétone X.

L'odeur de ce corps ne ressemble en aucune façon à celle de l'irone. Elle rappelle un peu l'odeur de la méthyl-ionone, tout en étant plus fleurie.

Ce résultat montre donc que la présence d'un cycle heptanique ne suffit nullement à elle seule à produire l'odeur typique de l'irone.

Partie expérimentale.

1,1,6-Triméthyl-cycloheptanone-3. II.

L'action du diazométhane sur la dihydro-isophorone a déjà été décrite par *H. Barbier* (l. c.). Mais comme cette description ne contient aucun renseignement ni au sujet des rendements et des conditions de travail, ni au sujet de la séparation des produits de réaction, il nous a semblé utile de donner ici quelques détails sur cette intéressante méthode d'élargissement des cycles.

Dans une solution de 180 gr. de diazométhane dans 6 litres d'éther sulfurique (préparé à partir de 620 gr. de nitroso-méthylurée, 5 litres d'éther et 1800 cm³ de potasse à 50 %) on introduit 560 gr. de dihydro-isophorone. On n'observe aucune réaction. On ajoute alors une solution de 28 gr. de chlorure de lithium dans 1120 cm³ d'alcool méthylique. Immédiatement on observe un dégagement d'azote. Puis on laisse reposer la solution à 0° pendant 5 jours. Les derniers restes de diazométhane, environ 10 gr., sont détruits par un peu d'acide sulfurique. La solution éthérée est ensuite lavée au carbonate et à l'eau. Après le traitement habituel, on sépare le produit de réaction par distillation en deux fractions:

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 1. 10 mm. 60—70° 377 gr. | 2. 75—90° 160 gr. |
|--------------------------|-------------------|

¹⁾ *Arndt* et collaborateurs, B. **60**, 446 (1927); **61**, 1118, 1952 (1928); **62**, 44 (1929).

En traitant la fraction 1) une seconde fois avec une solution de diazométhane on peut obtenir encore 90 gr. de la fraction 2). En tout, on obtient donc 287 gr. de la fraction 1) et 250 gr. de la fraction 2). Cette dernière est transformée en semicarbazone. Par cristallisation dans l'alcool méthylique on obtient 270 gr. d'une semicarbazone qui fond à 174—175°. Par de multiples cristallisations on peut aussi obtenir des produits qui fondent au-dessus de 180°. Il ne s'agit donc pas ici d'un seul des deux isomères possibles, mais bien du mélange des deux. Pour séparer la 1,1,6-triméthyl-cycloheptanone-3 de son isomère, la 1,1,6-triméthyl-cycloheptanone-4, on hydrolyse le mélange des deux semicarbazones à l'aide de l'acide oxalique. 220 gr. de cétones libres sont ensuite traitées pendant une nuit avec 880 gr. d'une solution bisulfite concentrée. Seule la 1,1,6-triméthyl-cycloheptanone-4 donne une combinaison bisulfite. On la filtre et l'on vérifie par un second traitement au bisulfite que la totalité de l'isomère a bien été enlevée. Les combinaisons bisulfitiques sont lavées à l'éther de pétrole léger. En distillant ce dernier, on trouve finalement 117,4 gr. de produit qui ne s'était pas combiné au bisulfite. Cela fait donc un rendement de 21 %.

P. d'éb._{12,5 mm.} 87—88°; $d_4^{18,5} = 0,9096$; $n_D^{18,5} = 1,4590$

Semicarbazone: P. de f. 192—193°. P. de f. du mélange de cette semicarbazone avec celle de la triméthyl-cycloheptanone-4 179—188°.

1,1,6-Triméthyl-cycloheptanone-4. III.

Celle-ci est obtenue très facilement à partir de la combinaison bisulfite mentionnée ci-dessus. Le rendement est de 66 gr., soit 11,8 %.

P. d'éb._{12 mm.} 86—88°; $d_4^{16,5} = 0,9110$; $n_D^{16,5} = 1,4594$

Semicarbazone: P. de f. 196—197°. Le p. de f. du mélange de cette semicarbazone avec celle de la 1,1,6-triméthyl-cycloheptanone-4, préparée par *Ruzicka, Schinz* et *Seidel*¹⁾ et fondant à 193—195° ne subit aucune dépression. (Le p. de f. est fonction de la vitesse avec laquelle on élève la température. P. ex. si l'on élève la température à raison de 1° par 15 sec., notre semicarbazone fond à 189—191° celle préparée à Zurich fond à 187—189° et le mélange des deux fond à 188—190°.)

Picrate de la combinaison avec l'amino-guanidine: p. de f. 214—215°. P. de f. du produit de comparaison préparé à Zurich 212—213°. P. du f. de mélange des deux produits 211—212°.

p-Nitrophénylhydrazone: P. de f. 154—155°.

1) Voir travail précédent.

Oxide. IV.

287 gr. de la fraction 1) sont traités au bisulfite de sodium. Après filtration et lavage à l'éther de pétrole, on récupère 259 gr. de produit non combiné. P. d'éb. sous un vide de 11 mm.: 64—68°.

$C_{10}H_{18}O$ Calculé C 77,9 H 11,7 %

Trouvé „ 77,64 „ 11,81%

$d_4^{18,5} = 0,8945$; $n_D^{18} = 1,4484$

Ce produit, qu'on suppose être l'oxide, se forme avec un rendement de 46%. 5% seulement de dihydro-isophorone restent non transformés. Après la purification au bisulfite, les constantes physiques de cette dernière étaient les suivantes:

P. d'éb. $_{13 \text{ mm.}}$ 67—69°; $d_4^{22,5} = 0,8665$; $n_D^{22,5} = 1,4441$

Influence de la quantité d'alcool sur la vitesse de la réaction.

Le degré d'addition du diazométhane peut facilement être déterminé par le dosage de la dihydro-isophorone et de la triméthyl-cycloheptanone-4 à l'aide de leur combinaison bisulfitique. Puisque la réaction ne produit guère plus de 15% de cette dernière, l'addition aura atteint 100% quand 85% du produit de réaction ne se combinent plus avec le bisulfite.

16 gr. dihydro-isophorone, 5,5 gr. diazométhane dans 250 cm³ éther, 1 gr. chlorure de lithium

Alcool employé	Durée de la réaction	comb.	non comb.	% addition
$\frac{1}{5}$ mol. 0,9 gr.	334 heures	15,6 gr.	0,4 gr.	2,7
1 „ 4,8 „	335 „	13,3 „	2,7 „	18,1
5 „ 24 „	240 „	3,1 „	14,0 „	94,1

Détermination de la constitution de la 1,1,6-triméthyl-cycloheptanone-3.

Dérivé oxyméthylénique XI: 0,13 gr. de sodium sont dissous dans 2 gr. d'alcool absolu. On chasse l'alcool et on ajoute une solution de 0,8 gr. de triméthyl-subérone et 0,7 gr. de formiate d'isoamyle dans 35 cm³ d'éther absolu. Le lendemain on ajoute 30 cm³ d'eau, on acidule avec un peu d'acide acétique et on lave de nouveau à l'eau. On obtient 0,6 gr. de produit oxyméthylénique distillant dans un vide de 10 mm. entre 108—110°.

Acide triméthyl-pimélique XII: Le produit ci-dessus est dissous dans 2,4 cm³ de soude caustique à 10% et oxydé à 0° par une solution de 1,6 gr. de permanganate de potassium dans 60 gr. d'eau. Après le traitement habituel, on obtient 0,5 gr. d'acide brut, pour la neutralisation duquel on emploie 8,754 cm³ de potasse alcoolique 0,5-normale.

Cyclisation de l'acide triméthyl-pimélique XII: Le sel de potassium est transformé en sel de thorium. Ce dernier est décomposé dans le vide entre 320 et 350°. Les 0,3 gr. de distillat sont immédiatement transformés en semicarbazone. On obtient 0,25 gr. de cette dernière. Après quelques cristallisations dans l'alcool elle fond à 202—203°. Mélangée à la semicarbazone de la dihydro-isophorone, son point de fusion ne subit pas de dépression.

Cyanhydrine de la 1,1,6-triméthyl-subérone-3. V.

80 gr. de triméthyl-subérone sont mélangés à 35 gr. d'acide cyanhydrique anhydre, préparé selon *Ultée*¹⁾. Pour provoquer l'addition, on ajoute une solution de 1 gr. de cyanure de potassium (purissimum) dans 1 gr. d'eau. Puis on laisse reposer le mélange pendant une nuit à 5°. Le produit se colore légèrement en jaune. L'excès d'acide cyanhydrique est ensuite distillé sous pression réduite et recueilli à —80°. On reprend le produit dans de l'éther et on le lave à l'eau contenant 0,6 gr. d'acide sulfurique concentré. On le lave ensuite à l'eau jusqu'à ce que celle-ci ne se colore plus. On sèche sur du sulfate anhydre et on distille l'éther sous pression réduite. On obtient 91 gr. de produit ayant une densité de 0,93 et contenant 5,7 % d'azote et par conséquent 73 % de cyanhydrine. Sa purification peut être réalisée par distillation si on a soin de ne jamais distiller plus de 5 gr. à la fois.

P. d'éb._{0,2 mm.} 103°; $d_4^{18} = 0,9692$; $n_D^{18} = 1,4706$
 $C_{11}H_{19}ON$ Calculé N 7,7% RM_D 52,09
 Trouvé „ 7,4% „ 52,17

Ether méthylique de l'acide 3-oxy-1,1,6-triméthyl-cycloheptane-carbonique-3. VI.

28 gr. de cyanhydrine sont agités pendant 12 heures avec 250 gr. d'acide chlorhydrique concentré. Puis on ajoute 1 litre du même acide et on chauffe pendant 2 heures à ébullition. L'huile surnageant est séparée en 17,2 gr. de parties acides et 10,7 gr. de parties neutres. Ces dernières contiennent l'amide, cristallisable dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole et fondant à 131°. On la saponifie en la chauffant pendant 10 heures avec un mélange de 10 cm³ de potasse caustique aqueuse à 50 % et 30 cm³ d'alcool. Après une nouvelle séparation, on retrouve encore 8,3 gr. d'acide et 2 gr. de parties neutres non saponifiables. Le rendement est de 80 % du rendement théorique. Après étherification avec de l'alcool méthylique, on purifie l'éther par distillation. Son analyse indique qu'il contient déjà un peu de l'éther non saturé VII.

P. d'éb._{14 mm.} 123—128°; $d_4^{22,2} = 1,008$; $n_4^{22,5} = 1,4640$
 $C_{12}H_{22}O_3$ Calculé C 67,26 H 10,35 CH_3O 14,4%
 Trouvé „ 67,78 „ 10,42 „ 13,1%

¹⁾ B. 39, 1856 (1906).

Ether méthylique de l'acide 1,1,6-triméthyl-cycloheptène-carbonique-3.
VII.

42,8 gr. d'oxyéther VI sont traités à froid par 60 cm³ de chlorure de thionyle. Après avoir chassé l'excès de chlorure dans le vide, il reste 40,7 gr. de produit. Pour enlever le reste du chlorure, on le distille dans un vide de 0,8 mm. sur une couche de chlorure de baryum chauffée à 250°. On obtient finalement 34 gr. de produit qui distille sous un vide de 18 mm. entre 118—122°.

$C_{12}H_{20}O_2$	Calculé C 73,5	H 10,2	OCH_3 15,7%	I.E. 285,7
	Trouvé „ 73,58	„ 10,44	„ 7,6%	„ 286,4

$d_4^{20} = 0,9640$; $n_D^{20} = 1,4743$; RM_D $C_{12}H_{20}O_2$ \bar{I} calculé 56,60; trouvé 57,15

Aucune méthode ne nous a permis d'obtenir des valeurs exactes pour la quantité de méthoxyle.

La mesure de la vitesse de saponification montre que celle-ci est complète après 8 heures de chauffage. Pour expliquer ces faits, on suppose que l'acide iodhydrique employé pour la détermination de la quantité de méthoxyle provoque une isomérisation et que le produit isomérisé n'est plus saponifiable par l'acide iodhydrique.

Acide 1,1,6-triméthyl-cycloheptène-carbonique-3. VIII.

Par saponification de l'éther ci-dessus on obtient un acide qui fond à environ 60°. Par cristallisation dans l'éther de pétrole léger on sépare le produit en deux parties égales dont l'une cristallise et l'autre reste liquide. Par des cristallisations répétées, on arrive à purifier complètement $\frac{1}{4}$ du produit. Il forme de jolis petits prismes qui fondent à 116—117°.

Chlorure d'acide. On le prépare avec du chlorure de thionyle extra pur. Celui obtenu à partir de l'acide solide distille dans un vide de 18 mm. à 130—131°. Celui obtenu à partir de l'acide liquide distille dans un vide de 15 mm. entre 123 et 129°.

1,1,6-Triméthyl-cycloheptène-3-formaldéhyde. IX.

Les deux chlorures d'acide mentionnés ci-dessus sont réduits catalytiquement selon la méthode de *Fröschl*¹⁾. Quoique la quantité d'acide chlorhydrique développée atteigne 97 % de la quantité théorique, le rendement en aldéhyde est très médiocre. La réduction ne s'arrête pas à l'aldéhyde, mais elle continue jusqu'à l'alcool. Ce dernier réagit à son tour avec le chlorure d'acide pour former l'éther-sel, qui distille dans un vide de 16 mm. entre 225—230°. Par saponification, on obtient l'alcool. Celui-ci est saturé.

P. d'éb. _{16 mm.}	122—126°;	$d_4^{20} = 0,8980$;	$n_D^{20} = 1,4695$
$C_{11}H_{22}O$	Calculé C 77,6	H 12,9%	
	Trouvé „ 77,85	„ 12,79%	

¹⁾ M. 59, 256 (1932).

Il semble donc que la méthode de *Rosenmund* et l'emploi d'un régulateur soufré seraient malgré tout indiqués.

Pour isoler l'aldéhyde, on traite les fractions distillant sous 15 mm. entre 100 et 120° avec de la semicarbazide. Après purification dans l'alcool la semicarbazone fond à 172—174°.

$C_{12}H_{21}ON_3$	Calculé C	64,52	H	9,48%
	Trouvé „	64,63	„	9,68%

Il s'agit donc bien de l'aldéhyde non-saturé.

1, 1, 6-Triméthyl-3-(butène-3¹-ylone-3³)-cycloheptène. X.

La semicarbazone ci-dessus est mélangée à la même quantité d'acide oxalique et distillée à la vapeur d'eau. L'aldéhyde récupéré est tout de suite condensé avec de l'acétone à l'aide d'un peu de méthylate de sodium. Le produit de condensation distille dans un vide de 17 mm. entre 157—160°. Pour le purifier, on le transforme en semicarbazone. Après trois cristallisations dans l'alcool, celle-ci fond à 208—209°.

$C_{15}H_{25}ON_3$	Calculé C	68,4	H	9,5	N	16,0%
	Trouvé „	68,35	„	9,80	„	15,64%

L'odeur de la cétone obtenue à partir de cette semicarbazone à l'aide de l'acide oxalique n'a rien de commun avec l'odeur de l'irone. Elle est très fleurie et balsamique, peut-être avec une très légère note de violette.

Genève, Laboratoires de la maison *Firmenich & Cie.*
(Successeur de *Chuit, Naef & Cie.*)

116. Zur Kenntnis der *d*-Aminosäure-dehydrase

von **P. Karrer** und **H. Frank.**

(3. VII. 40.)

Das Lactoflavin-adenin-nucleotid ist von *O. Warburg* und *W. Christian*¹⁾ in annähernd reinem Zustande erhalten und als Coferment verschiedener dehydrierender gelber Enzyme erkannt worden, nachdem dieselbe Substanz in geringerem Reinheitszustand bereits vorher aus Leber in unserem Institut isoliert worden war²⁾.

Wir haben uns erneut mit diesem Lactoflavin-adenin-nucleotid beschäftigt, wobei zur Reinigung das von *Warburg* und *Christian* empfohlene Verfahren mit einer Reihe von Abänderungen Anwendung fand.

¹⁾ Bioch. Z. **298**, 150 (1938).

²⁾ Helv. **20**, 79 (1937) — Verhandlungsberichte des 6. Solvay-Kongresses, S. 49 (1937). Vgl. auch Helv. **21**, 826 (1938).