

99. Etudes sur les matières végétales volatiles XLVI<sup>1)</sup>.Sur le dédoublement de la *d, l*- $\alpha$ -ionone

par Y.-R. Naves.

(12 III 47)

En 1943, *Sobotka, Bloch, Cahnman, Feldbau* et *Rosen*<sup>2)</sup> ont dédoublé la *d, l*- $\alpha$ -ionone en utilisant un réactif proposé deux ans auparavant par *Woodward*<sup>3)</sup>, la prétendue *l*-menthylhydrazide, qui est l'amino-carbamate de menthyle ou hydrazido-carbonate de menthyle.

La présente communication est motivée par la publication de l'étude de la composition de l'essence concrète de *Boronia megastigma* Nees.<sup>4)</sup> cette essence renfermant de la *d*- $\alpha$ -ionone. Elle rend compte de faits inédits rencontrés au cours d'une étude des ionones actives abordée en 1942—1943, dans l'ignorance de la littérature américaine postérieure à novembre 1941.

Le *d*-ionylidène-amino-carbamate de *l*-menthyle est moins soluble dans l'alcool éthylique à 95 %, à la température du laboratoire, que son diastéréoisomère. Voici les termes du dédoublement:

$\alpha$ -ionylidène-amino-carbamate de <i>l</i> -menthyle	brut	droit	gauche
$[\alpha]_D^{22}$ (alcool) suivant <i>Sobotka</i> et coll. . . . .	-20°	+230°	-320°
p. de f. . . . .		176°	185°
$[\alpha]_D^{20}$ (alcool; $c = 0,8$ ; $l = 2$ dm), ce travail	-36,25°	+247,5°	-339,5°
$[\alpha]_D^{20}$ (benzène; $c = 4$ ; $l = 2$ dm) . . . . .	-54,4°	+232°	-360°
p. de f., ce travail . . . . .		178,5°	190,5°

Les différences entre les pouvoirs rotatoires des diastéréoisomères sont de 92° (alcool) et 128° (benzène); le mélange brut présente une différence de 18,15° entre les pouvoirs rotatoires des deux solutions, ce qui correspond bien à la valeur déduite des écarts des diastéréoisomères (18°). Le mélange brut est déjà enrichi en dérivé de la *d*-ionone en raison de sa moindre solubilité dans les eaux-mères.

La régénération des ionones par l'hydrolyse en présence d'acide phtalique, d'acide oxalique ou d'acide sulfurique entraîne, dès que l'on met en œuvre plus de quelques grammes, une isomérisation partielle en  $\beta$ -ionone, non une racémisation, et ce phénomène est particulièrement accentué pour la *d*-ionone. Cette isomérisation est té-

<sup>1)</sup> XLVème communication: Helv. **30**, 419 (1947).

<sup>2)</sup> Am. Soc. **65**, 2061 (1943).

<sup>3)</sup> Am. Soc. **63**, 120 (1941).

<sup>4)</sup> Helv. **30**, 419 (1947).

moignée notamment par l'absorption dans l'ultra-violet<sup>1</sup>). Aussi convient-il de purifier les produits régénérés, par exemple par leur transformation en semicarbazones et par l'hydrolyse de celles-ci dans les conditions les plus douces<sup>2</sup>). La pureté des produits obtenus a été contrôlée par la mesure de l'absorption dans l'ultra-violet et par la reconversion en semicarbazones ou en dérivés de l'amino-carbamate de menthyle.

	<i>d, l</i> -ionone p. de f.	ionones [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	antipodes p. de f.
Ionones . . . . .	—	+ 401 <sup>0</sup> /— 408 <sup>0</sup>	—
Dinitro-2,4-phénylhydrazones . . . . .	151 <sup>0 3)</sup>	—	132,5—133 <sup>0</sup>
Semicarbazones . . . . .	142—143 <sup>0 4)</sup>	+ 433 <sup>0</sup>	157—157,5 <sup>0</sup>
Phényl-4-semicarbazones . . . . .	186,5—187 <sup>0 5)</sup>	+ 344,5 <sup>0</sup>	181—181,5 <sup>0</sup>
p-Bromophénylhydrazones . . . . .	142—143 <sup>0 6)</sup>	+ 390 <sup>0</sup>	172—172,5 <sup>0</sup>

(Les pouvoirs rotatoires des dérivés ont été évalués sur des solutions benzéniques à  $c = 4$ ;  $l = 0,2$  dm pour les ionones et 2 dm pour les solutions.)

*Sobotka* et coll. ont obtenu des préparations d'ionones montrant +347<sup>0</sup> et —406<sup>0</sup> et des préparations de dinitrophénylhydrazones fondant respectivement à 129<sup>0</sup> et 133<sup>0</sup>.

Les pouvoirs rotatoires de solutions de *l*- $\alpha$ -ionone ont été déterminés pour  $c = 5$ ;  $l = 2$  dm: —405,2<sup>0</sup> (benzène): —399,5<sup>0</sup> (cyclohexane); —422<sup>0</sup> (alcool éthylique 95 %); —403,6<sup>0</sup> (*d, l*- $\alpha$ -ionone). L'erreur de mesure correspond à [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 0,4<sup>0</sup> au maximum. Les molécules sont donc associées et le racémate existerait réellement.

La *l*- $\alpha$ -ionone a été hydrogénée en dihydro-ionone et en tétrahydro-ionone dont plusieurs dérivés ont été préparés:

	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	p. de f.	p. de f. <i>d, l</i> -dérivé
<i>Dihydro-ionone.</i>			
Semicarbazone . . . . .	— 100,8 <sup>0</sup> (CHCl <sub>3</sub> ; $c = 4$ )	152,5—153 <sup>0</sup>	167—167,5 <sup>0 7)</sup>
Dinitro-2,4-phénylhydrazone . . . . .	— 113 <sup>0</sup> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ; $c = 4$ )	84,5—85 <sup>0</sup>	—
<i>Tétrahydro-ionone.</i>			
Semicarbazone . . . . .	— 14,75 <sup>0</sup> (CHCl <sub>3</sub> ; $c = 4$ )	183,5—184 <sup>0</sup>	183—184 <sup>0 6)</sup>
Dinitro-2,4-phénylhydrazone . . . . .	— 9,5 <sup>0</sup> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ; $c = 4$ )	114—114,5 <sup>0</sup>	120—120,5 <sup>0 8)</sup>

(Les pouvoirs rotatoires des semicarbazones ont été lus sous 2 dm., ceux des dinitrophénylhydrazones sous 0,5 dm.)

<sup>1)</sup> Voir partie expér.

<sup>2)</sup> *Kon*, Soc. **1930**, 1618; cf. *Heilbron, Johnson, Jones, Spinks*, Soc. **1942**, 732.

<sup>3)</sup> *Naves, Perrottet*, *Helv.* **24**, 19 (1941).

<sup>4)</sup> *Naves, Bachmann*, *Helv.* **26**, 2159 (1943); cf. *Köster*, *B.* **77**, 560 (1944).

<sup>5)</sup> *Naves, Bachmann*, loc. cit.

<sup>7)</sup> *Naves, Bachmann*, loc. cit., 2162.

<sup>6)</sup> *Tiemann*, *B.* **31**, 852, 877 (1898).

<sup>8)</sup> *Naves, Bachmann*, loc. cit., 2163.

J'ai examiné et soumis à l'examen de parfumeurs professionnels hautement qualifiés les préparations d'ionones décrites ci-dessus. Les ionones antipodes développent la même nuance d'odeur que l'ionone racémique, mais leur odeur est moins vive que celle de cette dernière. Le mélange à poids égaux des préparations antipodes possède les caractères odorants de la préparation d'ionone racémique prise pour référence.

La comparaison a été approfondie par la détermination du minimum perceptible («puissance odorante» suivant *Passy*<sup>1)</sup>), effectuée par un procédé dérivé de celui de *Bach*<sup>2)</sup>. Il est possible de déceler au moins 0,008 à 0,002 millièmes de mgr. (suivant l'essai) d'ionone active par litre d'air et 0,0005 à 0,00025 d'ionone racémique, tandis que, pour cette dernière, *Zwaardemaker* a trouvé 0,0001<sup>3)</sup> et *Henning* 0,00005<sup>4)</sup>. Ces mesures donnent pour valeur moyenne de l'olfactie (nombre de molécules par cm<sup>3</sup>),  $15 \times 10^{12}$  pour l'ionone active et  $12 \times 10^{11}$  pour l'ionone racémique.

Divers auteurs ont comparé les odeurs de préparations d'antipodes et du racémate correspondant, mais il est rare que ces préparations aient été réalisées de telles manières que l'un des trois échantillons examinés ne renferme assurément pas d'impureté singulière odorante. La sensibilité olfactive est dans beaucoup de cas incomparablement plus grande que celle de la plus pénétrante méthode d'épreuve physique ou chimique de la pureté. Un examen critique sévère des exemples de la comparaison de corps actifs et racémiques permet de retenir ceux des trans-diméthyl-1,3-cyclohexanone-(5) et des alcools correspondants<sup>5)</sup> dans lesquels les odeurs des trois termes (*d*-, *l*-, *d,l*-) sont différentes, du citronellol-rhodinol<sup>6)</sup> dans lequel l'odeur est unique.

Une différence entre les odeurs des antipodes ne pourrait être expliquée que par la participation de constituants optiquement actifs de la muqueuse olfactive, susceptibles de se lier sous la forme de groupements diastéréoisomères<sup>7)</sup>.

Toute explication excluant l'intervention d'osmocepteurs optiquement actifs est inconciliable avec une différence de l'odeur des antipodes car «jusqu'à nouvel ordre, le principe de l'identité des

1) C. r. **114**, 306 (1892).

2) Gesundheits-Ing. **60**, 222 (1937); cf. *Moncrieff*, The chemical sense, p. 80, Londres, 1944.

3) *Zwaardemaker*, L'odorat, p. 98, Paris, 1925.

4) *Henning*, Der Geruch, p. 355, Leipzig, 1916.

5) *v. Braun*, *Haensel*, B. **59**, 1999 (1926) v. *Braun*, *Anton*, B. **60**, 2438 (1927).

6) *Naves*, Perfumery Record **37**, 122 (1946).

7) Adsorption sélective: *Karagunis*, *Coumolos*, Nature **142**, 162 (1938); *Henderson*, *Rule*, Soc. **1939**, 1568; *Richter*, *Dosser*, Bioch. Z. **268**, 399 (1934); partage au contact de solvants actifs: *Bailey*, *Hass*, Am. Soc. **63**, 1969 (1941).

propriétés physiques ou chimiques des antipodes, hormis celles qui relèvent de la dissymétrie, doit être accepté<sup>1)</sup>.

La vivacité exceptionnelle de l'odeur de l'ionone racémique est un fait remarquable. Les mesures de l'association, basées sur la polarisation moléculaire, effectuées dans un solvant arbitrairement choisi (le cyclohexane), n'ont pas permis d'atteindre le domaine de dilution où se distingueraient l'ionone active et l'ionone racémique, compte tenu de la sensibilité de nos appareils. Dans divers cas où les activités physiologiques des antipodes sont différentes, celle du racémate en est la moyenne (Voir par exemple adrénaline<sup>2)</sup>; éphédrine<sup>3)</sup>; camphre<sup>4)</sup>; nicotine<sup>5)</sup>). Dans l'état actuel de nos connaissances, une tentative d'explication de la vivacité de l'odeur de l'ionone racémique ne paraît pas possible.

### Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle *D. Hohl*, M. *André Bopp* m'a assisté dans les mesures d'absorption spectrale, M. *Gilbert Raymond* dans la plupart des autres mesures physiques.

Les p. de f. sont corrigés.

*Amino-carbamate de menthyle.* Le réactif a été préparé par *W. A. Grampoloff* selon la technique de *Woodward, Kohmann, Harris* (loc. cit.). Il fond à 101,5—102°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80,6^{\circ}$  (alcool;  $c = 2,5$ ).

*Ionylidène-amino-carbamate de l-menthyle.* 400 gr. d' $\alpha$ -ionone; 450 gr. de réactif; 2000 cm<sup>3</sup> d'alcool; 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 20 gr. d'acétate de sodium ont été portés 3 heures à l'ébullition. Après refroidissement, essorage, concentration des eaux-mères et nouvel essorage, il a été obtenu 798 gr. de produit fondant entre 170° et 175,5°. L'examen des cristaux montre qu'il s'agit du mélange des diastéréoisomères<sup>6)</sup>.

*Séparation des diastéréoisomères.* Les cristallisations ont été effectuées dans l'alcool éthylique à 95%. Les produits d'activité optimum ont été recristallisés dans l'éther de pétrole p. d'éb. = 60—80° sans altération du pouvoir rotatoire. Il a été obtenu en premier jet 85 gr. de dérivé dextrogyre et 93 gr. de dérivé lévogyre. Le premier se présente sous la forme d'un feutre de fines aiguilles molles, le second sous la forme de fins cristaux durs.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2$ (388,567)	Calculé C 74,16	H 10,38	N 7,21%
	Trouvé ,, 74,30	,, 10,27	,, 7,22% (d. dextro.)
	,, ,, 74,55	,, 10,33	,, 7,52% (d. lévo.)

*Hydrolyse.* A titre d'exemple: 22,7 gr. de dérivé droit, 36 gr. d'anhydride phtalique et 200 cm<sup>3</sup> d'eau ont été portés à l'ébullition et soumis à l'action d'un courant de vapeur d'eau à volume constant, avec bonne agitation auxiliaire. Il a été obtenu après 6 heures 10 gr. (89,3% th.) de produit brut qui a été rectifié, donnant 8,4 gr. d'ionones:

p. d'éb. = 88—89°/2,2 mm.;  $d_4^{20} = 0,9299$ ;  $n_{\text{C}}^{20} = 1,49497$ ;  $n_{\text{D}}^{20} = 1,49904$ ;  $n_{\text{F}}^{20} = 1,50891$ ;  $(n_{\text{F}} - n_{\text{C}}) \times 10^4 = 139,4$ ;  $\text{RM}_{\text{D}} = 60,68$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +378,7^{\circ}$ .

<sup>1)</sup> *Delépine*, Traité de chimie organique de *Grignard, Dupont, Locquin*, 1, 978, Paris, 1935.

<sup>2)</sup> *Tiffeneau*, J. Pharm. Chim. [7] 23, 367 (1921).

<sup>3)</sup> Voir *Lebeau, Courtois*, Traité de pharmacie chimique 2, 477, Paris, 1938.

<sup>4)</sup> *Hazard, Lardé*, J. Pharm. Chim. [8] 24, 149 (1936).

<sup>5)</sup> *Richardson, Craig, Hansberry*, J. Econ. Entom. 29, 850 (1936).

<sup>6)</sup> Cf. cas des tétrahydro-quinaldino-méthylène-camphres (*Pope, Read*, Soc. 103, 1528 (1913)) et des menthoxy-acétates de menthyle (*Read, Grubb*, J. Soc. chem. Ind. 51, T, 329 (1932)).

L'absorption de la solution alcoolique dans l'ultra-violet indique la présence de  $\beta$ -ionone:  $\epsilon_{2960} = 1250^1$ ).

Une opération (durée 8 heures) pratiquée sur 45 gr. a donné un produit ayant  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 142,2$ , une autre sur 3 gr. (durée 1 h. 30) un produit ayant 136,5.

*Semicarbazone de d-ionone.* Elle a été préparée de la manière usuelle au moyen d'acétate de semicarbazide (chlorhydrate de semicarbazide et acétate de sodium)<sup>2</sup>). Les produits bruts ont été recristallisés dans l'alcool méthylique aqueux (60%) puis dans l'alcool éthylique 95% jusqu'à constance du pouvoir rotatoire.

$C_{14}H_{23}ON_3$ (249,348)	Calculé C 67,43	H 9,30	N 16,85%
	Trouvé ,, 67,44	,, 9,38	,, 16,91%

La solution dans l'alcool éthylique montre  $\epsilon_{\max} = 31900$  (2655 Å)<sup>3</sup>.

*Phényl-4-semicarbazone.* Sa formation est presque instantanée, en milieu hydro-acétique, à 40°. Le produit a été recristallisé dans l'alcool méthylique.

$C_{20}H_{27}ON_3$ (325,440)	Calculé C 73,79	H 8,37	N 12,92%
	Trouvé ,, 73,81	,, 8,20	,, 13,00%

*Dinitro-2,4-phénylhydrazone.* Le produit, recristallisé dans l'alcool méthylique, se présente sous la forme de cristaux orangé vif.

$C_{19}H_{24}O_4N_4$ (372,406)	Calculé C 61,28	H 6,50	N 15,04%
	Trouvé ,, 61,40	,, 6,42	,, 14,90%

*p-Bromo-phénylhydrazone.* 0,25 gr. de *d*-ionone, 0,25 gr. de *p*-bromo-phénylhydrazine et 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique portés durant 3 minutes à 40° ont donné lieu à une abondante précipitation du dérivé. Le produit a été recristallisé dans un mélange de benzène et de méthanol. Il se présente sous la forme de cristaux rose chair pâle.

$C_{19}H_{25}N_2Br$ (361,322)	Calculé C 63,15	H 6,97	N 7,75	Br 22,12%
	Trouvé ,, 63,42	,, 6,70	,, 7,43	,, 22,68%

*$\alpha$ -Ionones actives.* A titre d'exemple: 16,5 gr. de semicarbazone et 200 cm<sup>3</sup> de pentane ont été secoués avec 265 cm<sup>3</sup> de solution demi-normale d'acide sulfurique ajoutés en l'espace de 8 heures. La solution pentanique lavée à neutralité a été concentrée et le résidu a été soumis à l'entraînement dans la vapeur d'eau surchauffée dans un appareil adéquat. Il a été obtenu 12 gr. d'ionone qui ont été rectifiés par distillation.

*d*- $\alpha$ -ionone: p. d'éb. = 86—87°/1,9 mm.;  $d_4^{20} = 0,9288$ ;  $n_C^{20} = 1,49315$ ;  $n_D^{20} = 1,49705$ ;  
 $n_F^{20} = 1,50651$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 133,6$ ;  $RM_D = 60,55$ ;

*l*- $\alpha$ -ionone: p. d'éb. = 87—88°/2 mm.;  $d_4^{20} = 0,9289$ ;  $n_C^{20} = 1,49334$ ;  $n_D^{20} = 1,49725$ ;  
 $n_F^{20} = 1,50672$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 133,8$ ;  $RM_D = 60,54$ .

L'absorption est identique à celle de la *d,l*- $\alpha$ -ionone:  $\epsilon = 480$  (2960 Å). Le mélange équimoléculaire des deux préparations a pour caractères:

$d_4^{20} = 0,9309$ ;  $n_C^{20} = 1,49405$ ;  $n_D^{20} = 1,49798$ ;  $n_F^{20} = 1,50747$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 134,2$ .

<sup>1</sup>)  $\epsilon_{2960} = 630$  selon *Naves, Bachmann*, *Helv.* **27**, 98 (1944); 480 d'après le présent travail pour l' $\alpha$ -ionone. La  $\beta$ -ionone décrite en 1944 renfermait une petite proportion d' $\alpha$ -ionone; en raison des conditions d'hydrolyse de la semicarbazone; la préparation la plus dispersive obtenue depuis lors, par hydrolyse à froid, au contact d'acide sulfurique, avait pour caractères:  $d_4^{20} = 0,9461$ ;  $n_C^{20} = 1,51452$ ;  $n_D^{20} = 1,52022$ ;  $n_F^{20} = 1,53404$ ;  $(n_F - n_C) \times 10^4 = 195,2$ ;  $RM_D = 61,75$ ;  $\epsilon_{\max} = 10\ 250$  (2954 Å) (cf. *Heilbron, Johnson, Jones, Spinks*, *Soc.* **1942**, 732; *Young, Andrews, Cristol, Lindenbaum*, *Am. Soc.* **66**, 855 (1944)).

<sup>2</sup>) *Schmidt*, *Z. angew. Ch.* **13**, 192 (1900); cf. *Crabalona*, *Bl.* **1946**, 70.

<sup>3</sup>) *Burawoy*, *Soc.* **1941**, 23, indique  $\epsilon_{\max} = 31\ 600$  (2635 Å).

La semicarbazone préparée à partir de la *d*-ionone a  $[\alpha]_D^{20} = +427,6^0$  (benzène); l'ionylidène-amino-carbamate de menthyle préparé à partir de la *l*-ionone =  $-352,8^0$ .

*Dihydro-l- $\alpha$ -ionone*. L'ionone a été hydrogénée à 20° en solution alcoolique, à la pression atmosphérique, au contact de nickel de *Raney*. 7,5 gr., en présence de 3 gr. de catalyseur, ont absorbé en 240 min. 980 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (20°; 732 mm.), dont 50% en 50 min.; 75% en 110 min. et 90% en 180 min.

La semicarbazone a été recristallisée dans l'alcool méthylique.

C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>3</sub> (251,364)	Calculé C 66,90	H 10,03	N 16,35%
	Trouvé ,, 67,06	,, 9,96	,, 16,69%

La dinitro-phénylhydrazone, recristallisée dans le même solvant, est une poudre orangé clair.

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (374,430)	Calculé C 60,94	H 7,00	N 14,95%
	Trouvé ,, 61,09	,, 6,96	,, 14,91%

*Tétrahydro-l- $\alpha$ -ionone*. 5 gr. de *l- $\alpha$ -ionone* dissous dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ont été agités à 60° en présence de 3 gr. de Pt(O<sub>2</sub>) *Adams*. Il a été absorbé 1685 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (20°; 730 mm.) dont 50% en 50 min.; 75% en 140 min. et 90% en 230 min.

La semicarbazone a été recristallisée dans l'alcool méthylique.

C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>3</sub> (253,380)	Calculé C 66,34	H 10,75	N 16,59%
	Trouvé ,, 66,60	,, 10,60	,, 16,58%

La dinitro-phénylhydrazone, recristallisée dans le même solvant, est une poudre jaune clair.

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (376,446)	Calculé C 60,60	H 7,50	N 14,89%
	Trouvé ,, 60,55	,, 7,42	,, 14,94%

#### RÉSUMÉ.

La *d,l- $\alpha$ -ionone* a été dédoublée au moyen de l'amino-carbamate de *l*-menthyle (dit *l*-menthylhydrazide), suivant la technique utilisée en 1943 par *Sobotka* et ses collaborateurs. Les caractères des ionones actives, de leurs dérivés et de ceux de la dihydro-*l- $\alpha$ -ionone* et de la tétrahydro-*l- $\alpha$ -ionone* ont été déterminés.

Les ionones stéréoisomères et la *d,l- $\alpha$ -ionone* possèdent la même note odorante, toutefois l'odeur du racémate est plus vive.

Je remercie M. le Prof. *Briner*, Directeur des laboratoires de chimie théorique, technique et d'électrochimie de l'Université de Genève d'avoir bien voulu mettre à notre disposition les installations de spectrographie de ces laboratoires et M. le Dr. *Otto Schwarzkopf*, de New York, pour l'envoi d'échantillons d'ionones pures étalonnés spectrographiquement.

Laboratoires de recherches de *L. Givaudan & Cie, S.A.*,  
Vernier-Genève.