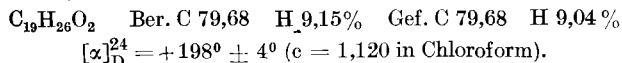


Δ^4 -Androsten-3,17-dion (VII) aus VI.

a) Mit Chromsäure.

Eine Lösung von 193 mg Δ^4 ; 17-3-Keto-21-benzal-pregnadien (VI) in 4,5 cm³ Äthylenchlorid und 25 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzte man bei 25° unter Rühren langsam mit einer Lösung von 280 mg Chromtrioxyd in 12,5 cm³ 90-proz. Essigsäure. Nach 16 Stunden wurde das überschüssige Chromtrioxyd vorsichtig mit Hydrogensulfit zerstört. Die in gewohnter Weise isolierten neutralen Oxydationsprodukte wurden an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Hexan-Benzol-Gemisch (1:1) eluierte Substanz kristallisierte beim Befeuchten mit Petroläther fast vollständig. Aus Äther-Petroläther erhielten wir Prismen vom Smp. 169—171°. Das Produkt erwies sich in der Mischprobe als identisch mit Δ^4 -Androsten-3,17-dion.



b) Mit Ozon.

193 mg Keto-trien VI lösten wir in 150 cm³ wasserfreiem Essigester, kühlten auf -25° ab und leiteten während 6½ Minuten einen trockenen 3,95-proz. Ozon-Sauerstoffstrom ein. Nach dem Abblasen des überschüssigen Ozons mit Stickstoff gab man 20 cm³ Eisessig und etwas Zinkstaub zu und rührte bei Raumtemperatur 1 Stunde lang. Die vom Zinkstaub abfiltrierte Lösung wurde sinngemäss wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Wir erhielten ebenfalls reines Δ^4 -Androsten-3,17-dion (VII).

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Überführung von Δ^5 -Pregnenolon über dessen Benzylidenverbindung in Androstendion beschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

238. Etudes sur les matières végétales volatiles XCI¹⁾. Sur les conversions du méthyl-3-linalol en méthyl-3-citrals et des nérolidols en farnésals

par Yves-René Naves.

(25 VI 49)

A. V. Grampoloff, *P. Bachmann* et moi-même avons effectué en 1944 la synthèse d' α -irones racémiques à partir du méthyl-3-linalol par deux voies: l'une consistait en la conversion de cet alcool en méthyl-3-géranol (ou en méthyl-3-nérol) dont le traitement selon *Oppenauer*, en présence d'un excès d'acétone, livra des pseudo-irones; l'autre en la conversion directe du méthyl-3-linalol en méthyl-3-

¹⁾ XCème communication: *Helv.* **32**, 1351 (1949).

citrals par l'action du mélange chromique¹). Nous tirâmes parti de l'expérience acquise entre 1942 et 1944, époque à laquelle il devint nécessaire de produire industriellement les citrals à partir du linalol, en utilisant la réaction découverte presque simultanément en 1892 par *Semmler* et *Tiemann* d'une part²), par *Bertram* et *Walbaum* de l'autre³) et qu'étudièrent, entre temps et notamment, *Meyer* et *Karlow*⁴).

Stoll et *Commarmont* viennent de décrire un mode opératoire applicable aux préparations des citrals et des méthyl-3-citrals⁵). Ce mode opératoire inclut la caractéristique du procédé breveté par *Meyer* et *Karlow*, soit la dilution de la phase organique par du benzène, en présence du mélange chromique.

Le rendement en méthyl-3-citrals purifiés par l'intermédiaire de leurs combinaisons hydrogénosulfitiques réalisé par *Stoll* et *Commarmont* est de 41,4%. Il est du même ordre de grandeur que celui tiré de notre expérience de 1944: 35,1%, corrigé des méthyl-3-citrals (5,3%) ayant échappé à l'action du réactif hydrogénosulfitique telle que nous l'avons réalisée. Nos collègues déclarent toutefois que le fait que nous n'ayons pas communiqué les indications expérimentales usuelles enlève tout intérêt pratique à nos données.

Ces indications expérimentales figurent sous la forme de plusieurs modes opératoires dans des demandes de brevets enregistrées près de quatorze mois avant le dépôt du pli cacheté dont *Stoll* et *Commarmont* dévoilent le contenu. Ces modes opératoires ne doivent rien au procédé breveté par *Meyer* et *Karlow*. L'intérêt technique des synthèses d'irones, les contestations auxquelles elles ont donné lieu, justifient notre prudente manière d'agir.

Stoll et *Commarmont* font en outre état de la conversion du nérolidol en farnésals suivant un processus similaire à celle du linalol en citrals. Cette conversion a été utilisée bien souvent pour identifier le nérolidol dans des fractions sesquiterpéniques débarrassées des farnésols par phtalisation répétée⁶). Elle est revendiquée dans des brevets déjà anciens et dont nos collègues ne font pas mention, en vue de la production industrielle du farnésal⁷). J'en ai fait état à plusieurs reprises, au cours des récentes années⁸), et le rendement en farnésal que j'ai mentionné en 1946 (environ 38%) est très proche de celui (36%) revendiqué par *Stoll* et *Commarmont*.

Je suis aujourd'hui en mesure de relater plusieurs observations concernant le farnésal obtenu à partir du nérolidol extrait d'essences de papilionacées dans lesquelles j'ai découvert sa présence⁹), essences qui constituent actuellement les sources les moins onéreuses, parmi celles dont on puisse obtenir cet alcool, et dont le monopole de l'exploitation en vue de la production du farnésol ou de dérivés de cet alcool est revendiqué dans les brevets pris en mon nom ou au profit de MM. *Givaudan & Cie, S.A.*

On a décrit des préparations de semicarbazones de farnésals qui fondaient entre 127 et 135°. C'est ainsi que j'ai obtenu une prépara-

¹) Voyez Helv. **30**, 1605 (1947) et Helv. **30**, 2221 (1947). Le premier procédé a été décrit en 1946, indépendamment de nous, par *Ruzicka* et ses collaborateurs: Helv. **30**, 1810 (1947).

²) B. **25**, 1188 (1892). Voyez aussi *Semmler*: Die ätherischen Öle nach ihren chemischen Bestandteilen **1**, 535, Leipzig, 1906.

³) J. pr. [2] **45**, 599 (1892).

⁴) Brevet russe 35833 (1933); C. **1935**, II, 935. ⁵) Helv. **32**, 1354 (1949).

⁶) Voyez par ex. *Jones* et *Harvey*, Proc. Roy. Soc. Queensland **47**, 92 (1936).

⁷) *Naef & Cie*, brevet suisse 105710 (1923); brevet français 578883 (1924); brevets américains 1663817 et 1663818 (1924); brevet allemand 469555 (1923) cité dans Frdl. **16**, 558 (1931).

⁸) Helv. **29**, 1090 (1946); **30**, 277 (1947); étude spectrale: Helv. **31**, 1244 (1948).

⁹) Helv. **30**, 275, 278 (1947); **31**, 408 (1948).

tion F. 127,5—128⁰ à partir de l'aldéhyde résultant de l'oxydation du farnésol extrait de l'essence de feuille de l'oranger à fruit amer (essence de petit-grain bigarade), une préparation F. 133⁰ en partant de farnésol synthétique¹⁾, une autre préparation F. 133—135⁰ aux dépens du farnésal dont j'ai découvert la présence dans l'essence de lemon-grass²⁾. D'autres auteurs ont mentionné des observations tout aussi divergentes³⁾.

L'oxydation du nérolidol isomérisé provenant d'essence de cabreuva (*Myroxylon fastigiatus* et *M. frondosus* Allem.) me conduisit dans un premier essai à une préparation de semicarbazone F. 134 à 135⁰³⁾ tandis que le traitement de nérolidol de structure β me livra une préparation F. 132—133⁰⁴⁾. *Stoll* et *Commarmont* notent 132—133⁰ au départ de nérolidol d'essence de cabreuva⁵⁾. Mes récentes expériences livrent, par contre, le farnésal étant purifié intermédiairement au moyen de sa combinaison hydrogénosulfitique, une préparation de semicarbazone F. 138—139⁰. Il lui correspond une dinitro-2,4-phénylhydrazone F. 105—106⁰ et l'acide farnésique dont le sel de benzylthiuronium F. 132—133⁰.

La scission lidénique du farnésal régénéré de la préparation de semicarbazone F. 127,5—128⁰ et celle du farnésal régénéré de la semicarbazone F. 138—139⁰, sous l'action d'une solution aqueuse diluée de carbonate de potassium, livrent la géranyl-acétone identifiée par la semicarbazone F. 96—96,5⁰ et par la dinitro-2,4-phénylhydrazone F. 72—73⁰⁶⁾. Cette géranyl-acétone possède la forme β car elle a été obtenue aussi à partir du géraniol β en milieu alcalin et l'étude de son spectre *Raman* confirme cette structure⁷⁾. Ainsi connaissons-nous l'un des farnésals stéréoisomères et des préparations renfermant celui qui n'en diffère que par le domaine de la liaison éthénique en 10, conjuguée au carbonyle.

Partie expérimentale.

Les microanalyses ont été effectuées par Mlle. *D. Hohl* et la plupart des autres déterminations analytiques par *G. Reymond*.

Les points de fusion sont corrigés. Δn représente $(n_D - n_C) \times 10^4$.

Farnésal. 500 g de nérolidol provenant d'essence de cabreuva et titrant 97,2% par formylation à froid suivant *Glichitch* ont été traités à 45—60⁰ par le mélange de 415 g de dichromate de sodium, 360 g d'acide sulfurique et 5000 g d'eau. Les 421 g de produits neutres résultant de l'oxydation, titrant 67% par oximétrie, ont été fractionnés par distillation, donnant 242 g de farnésal brut:

$$E_2 = 135-155^0; d_4^{20} = 0,900-0,922; n_D^{20} = 1,4900-1,4970.$$

¹⁾ *Helv.* **29**, 1085 (1946).

²⁾ *Parfums de France* **8**, 64 (1931).

³⁾ Voyez par exemple *Schimmel*, *Ber. Schimmel*, Apr. 1914, 71.

⁴⁾ *Helv.* **30**, 279 (1947).

⁵⁾ *Helv.* **32**, 1357 (1949).

⁶⁾ *Carroll*, *Soc.* **1940**, 705, n'obtient qu'une préparation de dinitro-phénylhydrazone liquide à partir de la géranyl-acétone dont la semicarbazone F. 96—97⁰.

⁷⁾ Voyez *Naves*, *Perfumery Record* **40**, 78 (1949).

220 g ont été traités par 315 g d'hydrogénosulfite de sodium et 1,0 g de carbonate de sodium dissous dans 580 cm³ d'eau. Il a été obtenu, après relargage par l'addition de sulfate de sodium, 282 g de combinaison solide lavée au benzène et séchée. Cette combinaison a été décomposée entre 0 et 5°, en présence d'éther, par de l'hydroxyde de sodium en solution à 10% (680 cm³). Le farnésal régénéré (168 g) a été rectifié par distillation:

$E_{1,7} = 135-137^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,8940$; $n_D^{20} = 1,49372$; $n_D^{20} = 1,49801$; $n_F^{20} = 1,50440$;
 $\Delta n = 146,8$; $\Delta n/d = 164,2$; $[R]_D = 72,20$; $E[R]_D = +2,12^1$.

L'absorption des solutions alcooliques de cette préparation dans l'ultra-violet moyen a été décrite²).

$C_{15}H_{24}O$ (220,342) Calculé C 81,75 H 10,99% Trouvé C 81,82 H 10,90%

Semicarbazone. 2 g de farnésal traités par l'acétate de semicarbazide en solution hydro-alcoolique ont donné 2,42 g de semicarbazone F. 137—138° et, après recristallisations dans l'alcool, à 138—139°.

$C_{16}H_{27}ON_3$ Calculé C 69,27 H 9,81 N 15,15%
 (277,400) Trouvé „ 69,45 „ 9,88 „ 14,97%

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. 1 g de semicarbazone, 0,75 g de dinitrophénylhydrazine dans 5 cm³ d'alcool additionné de 0,35 cm³ d'acide chlorhydrique ont donné 1,25 g de dinitro-phénylhydrazone, F. 105—106° après recristallisations dans l'alcool, poudre orangé vif.

$C_{21}H_{28}O_4N_4$ Calculé C 62,96 H 7,05 N 14,00%
 (400,486) Trouvé „ 62,85 „ 7,38 „ 13,78%

Acide farnésique. 56 g de farnésal ont été émulsionnés avec la solution de 58 g de nitrate d'argent dans 325 cm³ d'eau et 250 cm³ d'alcool. 525 cm³ de lessive normale d'hydroxyde de sodium ont été ajoutés en l'espace de 3 heures. Il a été obtenu 50 g d'acide farnésique qui a été rectifié par distillation:

$E_{2,4} = 169-171^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,9420$; $n_D^{20} = 1,49275$; $n_D^{20} = 1,49672$; $n_F^{20} = 1,50635$;
 $\Delta n = 136,0$; $\Delta n/d = 144,4$; $[R]_D = 73,34$; $E[R]_D = +1,74$.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236,342) Calculé C 76,22 H 10,23% Trouvé C 76,43 H 10,04%

Farnésate de benzyl-thiuronium. 0,5 g ont été convertis en sel de benzyl-thiuronium de la manière habituelle. Le produit, recristallisé dans l'alcool à 75%, se présente sous la forme de feuillets nacrés F. 132—133°.

$C_{23}H_{34}O_2N_2S$ Calculé C 69,30 H 8,58 S 8,04%
 (398,586) Trouvé „ 69,72 „ 8,67 „ 7,89%

Géranyl-acétone. 20 g de farnésal ont été dégradés par reflux d'une solution de carbonate de potassium à 10%³). La géranylacétone a été rectifiée par distillation:

$E_3 = 99^{\circ}$; $d_4^{20} = 0,8756$; $n_D^{20} = 1,46389$; $n_D^{20} = 1,46710$; $n_F^{20} = 1,47489$; $\Delta n = 110,0$;
 $\Delta n/d = 125,6$; $[R]_D = 61,59$ (calculée = 61,31)⁴).

La semicarbazone, préparée au moyen d'acétate de semicarbazide, a été recristallisée dans l'alcool. Elle fond à 96—96,5°.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone. 0,5 g de semicarbazone ont été convertis en dinitro-phénylhydrazone. Le produit recristallisé dans le méthanol se présente sous la forme d'aiguilles jaune d'or, F. 72—73°.

$C_{19}H_{26}O_4N_4$ Calculé C 60,94 H 7,00 N 14,96%
 (374,430) Trouvé „ 61,03 „ 7,14 „ 14,91%

¹) Farnésal d'essence de lemon-grass (*Naves*, Parfums de France **8**, 60 (1931)); $d_4^{17} = 0,896$; $n_D^{17} = 1,4988$; $[R]_D = 72,13$. La préparation décrite Helv. **29**, 1090 (1946) résultait d'une simple distillation.

²) *Naves* et *Ardizio*, Helv. **30**, 1244 (1948).

³) Comparez *Verley*, Bl. [4] **35**, 607 (1924).

⁴) Comparez *Carroll*, Soc. **1940**, 705; *Kimel* et *Cope*, Am. Soc. **65**, 19 (1943).

Ozonolyses de la semicarbazone de la géranylacétone et de la semicarbazone de farnésal F. 138—139°. Il a été fait usage de la méthode de *Doeuvre* modifiée¹⁾. Le rendement en aldéhyde formique ne dépassait pas 4%.

Spectre Raman de la géranyl-acétone. Les intensités figurent entre parenthèses, celle de l'effet 1672 cm^{-1} est prise pour base, valeur 20. 466 (1); 502 (1); 580 (2); 606 (4); 636 (3); 728 (5); 781 (1); 812—826 (bd., 5); 872 (2); 918 (4); 957 (3); 998—1004 (5); 1044 (4); 1078—1082 (bd., 2); 1109 (2); 1130 (6); 1164 (1); 1196 (2); 1216—1224 (bd., 6); 1288 (5); 1326—1335 (bd., 6); 1383 (12); 1408 (3); 1432—1460 (bd., 15); 1672 (20); 1720 (12); 2872 (10); 2920 (14); 2960 (8).

RÉSUMÉ.

La conversion du méthyl-3-linalol en méthyl-3-citral au moyen du réactif chromique peut être effectuée de plusieurs manières, également satisfaisantes à l'échelle du laboratoire, celle des nérolidols en farnésals également. On obtient principalement, à partir du nérolidol extrait de l'essence de cabreuva, et après purification par l'intermédiaire de la combinaison hydrogénosulfite, un des farnésals isomères, défini par plusieurs dérivés cristallisés et par dégradation en la géranylacétone dont la semicarbazone F. 96—96,5° et la dinitro-2,4-phénylhydrazone F. 72—73°.

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

239. Etudes sur les matières végétales volatiles XCII²⁾.

Sur la farnésylidène-acétone

par Yves-René Naves.

(25 VI 49)

Le farnésal étant devenu accessible à des conditions économiques depuis que l'on peut extraire du nérolidol de diverses essences de papilionacées dans lesquelles j'ai découvert sa présence³⁾⁴⁾, il était possible d'escompter la production technique d'homologues des ionones à partir de cet homologue du citral.

La préparation de la farnésylidène-acétone, homologue de la pseudo-ionone, et sa cyclisation viennent d'être décrites par *Zobrist* et *Schinz*⁵⁾ alors que je rédigeais une communication relative aux mêmes objets. Aussi me bornerai-je à rapporter ci-dessous quelques faits complémentaires de ceux exposés par nos collègues.

¹⁾ Helv. **32**, 1151 (1949).

²⁾ XClc communication: Helv. **32**, 1798 (1949).

³⁾ Helv. **30**, 275; 278 (1947); **31**, 408 (1948).

⁴⁾ Préparation de farnésal par l'action du réactif chromique sur le nérolidol: Helv. **32**, 1798 (1949).

⁵⁾ Helv. **32**, 1192 (1949).