

0,6 ml d'acide acétique glacial et de 0,325 g d'acétate de sodium (tétrahydrate). La glucosazone séparée est lavée successivement à l'eau chaude et à l'alcool; F. et F. de mélange 192–196°; ne contient pas de deutérium.

RÉSUMÉ

En présence d'eau deutériée, la δ -lactono-épimérase provoque l'incorporation de 1 at. d'isotope stable en position 2 des substrats. La formation intermédiaire d'un diénol est ainsi probable.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique
et organique spéciale de l'Université

33. Sur la scission hydrolytique des dérivés aldéhydiques du dimédon

par M. Winter et E. Demole

(7 XII 60)

L'emploi du dimédon ou diméthyl-5,5-dihydrorésorcinol (I) pour la précipitation sélective des aldéhydes est classique¹⁾. VORLÄNDER, en 1897, fut le premier à préparer ce réactif et à décrire son action sur le formaldéhyde et d'autres aldéhydes²⁾ ³⁾. Par la suite, le dimédon fut utilisé pour la recherche et l'identification des aldéhydes inférieurs, notamment dans des milieux biologiques.

Les dérivés formés, les alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinsols) (II), proviennent de la condensation d'une molécule d'aldéhyde avec deux molécules de dimédon, réaction effectuée le plus souvent en milieu aqueux ou alcoolique légèrement acide. Les cétones ne réagissent généralement pas dans ces conditions, ce qui permet, par exemple, de précipiter le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde en présence de l'acétone et l'acide glyoxylique en présence de l'acide pyruvique⁴⁾ ⁵⁾. Les cétones peuvent cependant réagir dans des conditions plus énergiques, notamment en milieu acétique à 100°³⁾.

Les rendements de précipitation en milieu aqueux dépendent principalement du type structural des aldéhydes et du pH du milieu réactionnel. Le formaldéhyde donne une réaction particulièrement sensible, permettant un dosage gravimétrique précis³⁾ ⁶⁾. Les aldéhydes aliphatiques supérieurs (> C₅) précipitent relativement lentement alors que le glucose, le lactose, l'arabinose, l'aldéhyde lactique et le chloral ne donnent normalement pas de précipité⁵⁾. Dans le cas des aldéhydes hydroxylés, l'absence de précipitation n'implique pas nécessairement l'absence de réaction, puisqu'un

¹⁾ HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Vol. 2, Analytische Methoden, p. 450, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

²⁾ D. VORLÄNDER & J. ERIG, Liebigs Ann. Chem. 294, 314 (1897).

³⁾ D. VORLÄNDER & F. KALKOW, Liebigs Ann. Chem. 309, 356 (1899), p. 370 et suiv.

⁴⁾ D. VORLÄNDER, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2656 (1925).

⁵⁾ D. VORLÄNDER, Angew. Chem. 42, 46 (1929); Z. analyt. Chem. 77, 241 (1929).

⁶⁾ J. H. YOE & L. C. REID, Ind. Engng. Chemistry, Analyt. Edit. 13, 238 (1941); M. V. IONESCU & C. BODEA, Bull. Soc. chim. France [4] 47, 1408 (1930); D. SPENCER & T. HENSHALL, Analyt. chim. Acta 11, 428 (1954).

effet de solubilité peut interférer. Les dérivés des aldéhydes D-glycérique⁷⁾, nicotique⁸⁾ et du 2,4;3,5-diéthylidène-L-xylose⁹⁾ ont été décrits, ce qui démontre amplement que le dimédon peut réagir normalement avec des aldéhydes complexes.

La solution aqueuse de dimédon utilisée pour la précipitation des aldéhydes doit posséder une acidité bien déterminée. Celle-ci doit suffire à limiter l'ionisation – et donc la solubilité – des dérivés formés, sans toutefois trop diminuer celle du dimédon qui agit sous forme d'anion Ia¹⁰⁾. Des études expérimentales ont démontré que le pH optimum est de 4 à 6 pour la précipitation quantitative des aldéhydes formique et acétique⁶⁾ 11). Cette valeur représente le point de solubilité minimum des dérivés correspondants, mais non le point de rapidité maximum de leur formation, situé lui-même au voisinage de pH 8,5¹⁰⁾.

Dans les cas particuliers où leur précipitation n'est pas recherchée, on peut absorber les aldéhydes formique et acétique dans une solution alcaline de dimédon⁵⁾. Remarquons que cette méthode ne peut assurer une absorption quantitative qu'en présence d'un grand excès de réactif, du moins dans le cas de l'acétaldéhyde dont le dérivé est soumis à un équilibre hydrolytique en milieu alcalin.

Il convient d'ouvrir ici une parenthèse sur le mécanisme réactionnel probable qu'implique la condensation du dimédon avec les aldéhydes. La réaction obéit à une cinétique de premier ordre par rapport à chacun des réactifs, de second ordre dans son ensemble, et le dimédon agit sous forme de l'anion Ia¹⁰⁾. Le cétol Ib constitue le premier terme de la condensation, puisqu'il a pu être isolé dans le cas du chloral¹²⁾. On voit donc que l'addition de la première molécule de dimédon sur le groupe aldéhyde s'effectue par une réaction d'hydroxy-alcoylation simple. La condensation continue vraisemblablement par la déshydratation du cétol Ib, suivie de l'addition de la seconde molécule de réactif sur la double liaison de Ic. Les alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols) (II) résulteraient ainsi d'une hydroxy-alcoylation, d'une crotonisation et d'une addition de MICHAEL successives.

Ces dérivés II cristallisent bien, présentent les réactions caractéristiques des énols, et leur poids moléculaire élevé est un avantage pour la recherche des traces d'aldéhydes. On peut les transformer facilement, par l'action de divers agents déshydratants, en anhydrides internes III dérivés de l'octahydroxanthène³⁾ 13). Ceux-ci possèdent également des F. caractéristiques et permettent un contrôle supplémentaire de l'identité des aldéhydes engagés. On peut les obtenir directement en chauffant à 100° en milieu acétique les aldéhydes avec le dimédon³⁾ 13). Ils n'offrent plus aucun caractère d'énol et l'action de l'ammoniaque concentrée les transforme en dérivés fluorescents de la tétraméthyl-décahydroacridinedione IV³⁾.

Les alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols) (II) présentent malheureusement aussi certains inconvénients majeurs sur le plan analytique. Par exemple,

⁷⁾ G. SCHÖPF & H. WILD, Chem. Ber. 87, 1571 (1954).

⁸⁾ J. P. WIBAUT, H. P. WALLINGFORD, H. J. RANG & D. K. KETTENES, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 74, 1049 (1955).

⁹⁾ R. K. NESS & H. G. FLETCHER, JR., J. Amer. chem. Soc. 74, 5341 (1952).

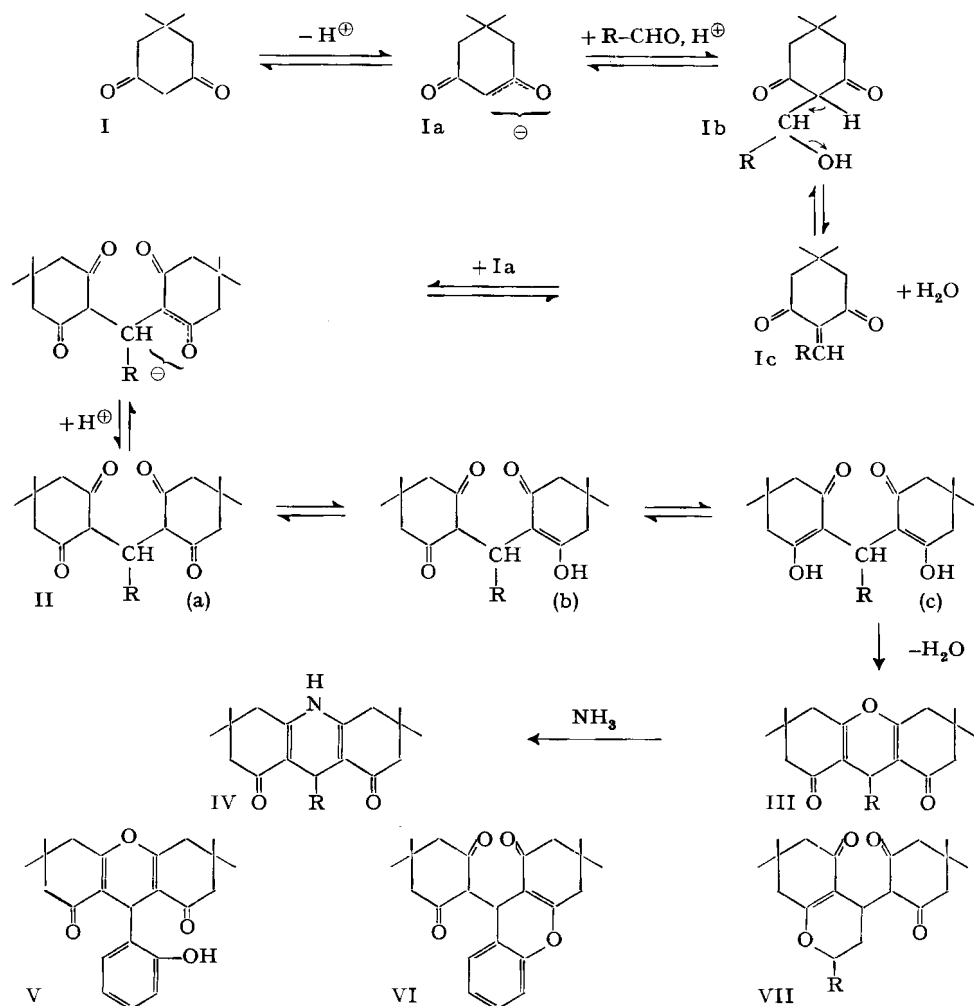
¹⁰⁾ D. SPENCER & T. HENSHALL, J. Amer. chem. Soc. 77, 1943 (1955).

¹¹⁾ G. W. GAFFNEY, W. A. WILLIAMS & H. MCKENNIS, JR., Analyt. Chemistry 26, 588 (1954).

¹²⁾ R. D. DESAI & M. A. WALI, J. Indian chem. Soc. 13, 735 (1936); Chem. Abstr. 37, 4317-5 (1937); C. GUSTAFSSON, Suomen Kemistilehti 78 B, 30 (1945); Chem. Abstr. 47, 109 (1947).

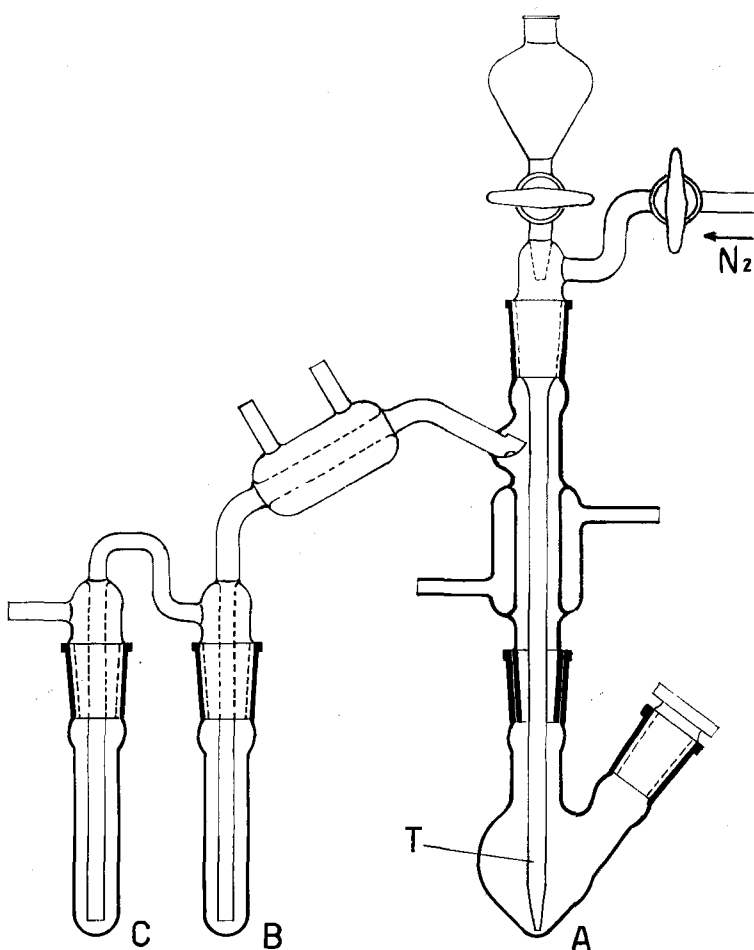
¹³⁾ D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. 309, 348 (1899).

la séparation chromatographique de leurs mélanges s'avère difficile à réaliser et ceci limite singulièrement leur utilité dans le cadre de l'analyse moderne. Les résultats peu encourageants obtenus lors d'essais de chromatographie d'adsorption sur oxyde d'aluminium neutre ou sur acide silicique «MALLINCKRODT» nous ont incités à abandonner cette technique. Ces insuccès s'expliquent certainement en partie par l'énilisation aisée des alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinsols) (II), génératrice d'équilibres plus ou moins complexes entre les formes tautomères $IIa \rightleftharpoons IIb \rightleftharpoons IIc$.



Il reste possible que l'emploi de la chromatographie de partage ou de l'électrophorèse puisse conduire à de meilleurs résultats, mais nous n'avons tenté aucun essai dans ces domaines. Il nous a paru préférable, dans le cadre particulier de nos travaux, de chercher plutôt à hydrolyser les alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinsols) (II) pour reconvertir ensuite les aldéhydes libérés en d'autres dérivés plus aisément chromatographiables.

Or, la littérature chimique ne fournit guère d'indications précises sur la façon d'effectuer cette hydrolyse. D'après VORLÄNDER⁵⁾, celle-ci serait possible en milieu fortement acide, mais la seule réaction que nous ayons pu observer dans ces conditions est la déshydratation en octahydroxanthènes III. Il semble plus exact, comme l'a également indiqué VORLÄNDER⁴⁾, qu'une lente hydrolyse puisse apparaître au contact de l'eau bouillante. Jusqu'à présent, l'hydrolyse des alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols) (II) pouvait donc sembler difficile à réaliser et de fait n'était jamais pratiquée.



*Appareil pour l'hydrolyse de petites quantités
d'alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols)*

Dans la présente communication, nous démontrons que l'hydrolyse des dérivés des aldéhydes saturés (à l'exception toutefois du premier terme) et des aldéhydes aromatiques simples est réalisable dans des conditions très douces. Cette réaction s'effectue en milieu alcalin, et ceci est en accord avec le fait que la dernière étape de la condensation du dimédon avec les aldéhydes implique une réaction de MICHAEL I c \rightarrow II.

On sait en effet que ce genre de réaction n'est généralement réversible qu'en milieu alcalin¹⁴⁾.

Expérimentalement, on effectue l'hydrolyse des petites quantités d'alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols) (II) à une température de 20° à 50° dans l'appareil représenté par la figure. Le ballon A contient les dérivés et une solution-tampon de pH 8 à 9. L'azote amené en T déplace l'équilibre hydrolytique en entraînant les aldéhydes dans les flacons-laveurs B et C où ils sont précipités sous forme de dinitro-2,4-phénylhydrazones particulièrement aptes à l'analyse chromatographique ou encore sous forme d'azobenzène-semicarbazones¹⁵⁾. Les hydrolyses des quantités plus grandes de dérivés peuvent être plus rapidement effectuées par entraînement à la vapeur d'eau sous vide partiel.

Tableau I. *Hydrolyse des alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydroresorcinols) (II)*

II, R =	F. (non corrigés)	Hydrolyses semi-préparatives		Rendements en aldéhydes
		temp.	durée	
1. H	186–187°	40 à 100°	4 h	0% dérivé inchangé
2. CH ₃	138–139°	15 à 40° (T)	2 h	100% (oximation)
3. (n)-C ₄ H ₉	105–106°	20 à 30°	13 h	99% (DNPH) ^{a)}
4. (n)-C ₆ H ₁₁	106–107°	20 à 45°	3 h	94% (DNPH) ^{a)}
5. (n)-C ₈ H ₁₃	100–101°	20 à 40°	16 h	92% (DNPH) ^{a)}
6. C ₆ H ₅	191–193°	20 à 55°	7 h	88% (DNPH) ^{a)} 100% (oximation)
7. o-C ₆ H ₄ (OH)	206–208°	60 à 100°	2 h	0% dérivé inchangé
8a CH ₃ CH=CH ^{b)}	182–185°	20 à 60° (T)	2 h	< 5% (DNPH) ^{c)}
8b		60 à 85°	28 h	23% (DNPH) ^{c)}
9. CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH ^{b)}	172–174°	20 à 75°	8,5 h	traces
10. mélange de 4 et 9 en parties égales		20 à 40°	2,5 h	100% (DNPH) ^{d)}

a) Dosage effectué par la pesée de la dinitro-2,4-phénylhydrazone.
b) Dérivé à structure «anormale».
c) On obtient un mélange des dinitro-2,4-phénylhydrazones de l'aldéhyde crotonique et de l'acétaldéhyde.
d) On obtient seulement la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'hexanal.
(T) Hydrolyse en milieu tamponné pH 8 à 9.

Dans le cadre des analyses compliquées où l'on ne dispose que de peu de dérivés, il est possible d'effectuer avec succès des microhydrolyses portant sur 1 mg de substance seulement. Les rendements en aldéhydes libérés sont généralement excellents (Tableau I).

La présente méthode d'hydrolyse connaît d'importantes limitations. Sous sa forme actuelle, elle convient avant tout aux dérivés des aldéhydes entraînés en phase gazeuse, et une modification devrait être étudiée pour la rendre applicable aux autres cas.

¹⁴⁾ S. A. JULIA, A. ESCHENMOSER, H. HEUSSER & N. TARKÖY, *Helv.* **36**, 1885 (1953).

¹⁵⁾ M. WINTER, E. DEMOLE & E. SUNDT, *Helv.* **40**, 467 (1957).

D'autre part, certains aldéhydes volatils ne peuvent être régénérés. Il s'agit du formaldéhyde, des aldéhydes aliphatiques α, β -insaturés et des aldéhydes aromatiques o-hydroxylés. Ces deux dernières catégories de composés carbonylés réagissent anormalement avec le dimédon¹⁶⁾ 17) et les dérivés obtenus ne peuvent être ni déshydratés en octahydroxanthènes III, ni hydrolysés dans les conditions habituelles; ls restent cependant utilisables pour l'identification des aldéhydes.

Tableau II. Réactions colorées de différenciation des alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinoles) (II)

Dérivés «normaux» II, R =	FeCl ₃	C(NO ₂) ₄
CH ₃	+	+
(n)-C ₈ H ₁₃	+	+
C ₈ H ₅	+	+
Dérivé «anormal» de l'hexène-2-al . .	-	-

On a admis que le dérivé de l'aldéhyde salicylique pouvait posséder une structure d'octahydroxanthène V¹⁸⁾ ou de pyranne VI¹⁹⁾. Les dérivés des aldéhydes α, β -insaturés aliphatiques répondraient de même à une structure pyrannique VII¹⁶⁾, mais ceci n'a pas été prouvé et semble même peu compatible avec certaines de leurs propriétés. Nous poursuivons actuellement des recherches pour tenter d'établir la structure exacte de ces dérivés «anormaux».

Il est possible de différencier les dérivés II des dérivés à structure anormale au moyen de tests colorés au tétranitrométhane et au chlorure ferrique (Tableau II).

Le fait que certains types d'aldéhydes ne puissent être régénérés par l'hydrolyse peut servir l'analyste en certaines circonstances. Par exemple, l'action du dimédon sur un mélange d'aldéhydes α, β -insaturés et saturés, suivie de l'hydrolyse du mélange des dérivés obtenus, permettra de recueillir les aldéhydes saturés comme parties volatiles. Les aldéhydes α, β -insaturés resteront à l'état de dérivés dans le résidu de l'opération et l'on pourra les précipiter par acidification aux fins d'identification. Les deux classes d'aldéhydes auront été ainsi séparés.

La méthode d'hydrolyse que nous venons d'exposer contribuera peut-être à élargir le domaine d'utilisation du dimédon. Elle permet en effet d'éviter en certains cas les problèmes pratiques posés par l'analyse directe des mélanges d'alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinoles) (II). Etant adaptable à l'échelle microanalytique, elle peut se révéler d'un emploi profitable dans le domaine de l'analyse des extraits naturels (huiles essentielles, jus de fruits, etc.) en permettant d'utiliser la sélectivité d'action du dimédon.

Les auteurs remercient la Direction de la maison FIRMENICH & CIE de l'autorisation de publier ce travail.

¹⁶⁾ E. C. HORNING & M. G. HORNING, J. org. Chemistry 11, 95 (1946).

¹⁷⁾ I. KASUYA, J. Amer. chem. Soc. 59, 2742 (1937).

¹⁸⁾ R. D. DESAI, J. Indian chem. Soc. 10, 663 (1933); Chem. Zbl. 1934, II, 238.

¹⁹⁾ G. C. CHAKRAVARTI, H. CHATTOPADHYAYA & P. C. GHOSH, J. Indian Inst. Sci. A14, 141 (1932); Chem. Zbl. 1932, I, 2328.

Partie expérimentale

(avec la collaboration technique de P. ENGGIST)

Les alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinol) (II) mentionnées au Tableau I ont été préparés d'une façon classique en milieu alcoolique ou hydro-alcoolique suivant les cas. Ces substances ont donné des analyses C, H correctes.

1. *Hydrolyse semi-préparative des alcoylidène-bis-(diméthyl-5,5-dihydrorésorcinol) (II)*. On utilise l'appareil représenté par la figure, le ballon possédant une capacité de 30 ml et les flacons laveurs contenant 10 ml d'une solution 0,05 M de dinitro-2,4-phénylhydrazine²⁰).

On place en A 36 mg (0,1 mM) de dérivé n-hexylique (II, R = C₅H₁₁) avec 1 ml d'alcool et chasse toute trace d'oxygène de l'appareil au moyen d'un courant d'azote maintenu durant plusieurs minutes. On réduit ensuite le courant gazeux à 1–2 bulles par seconde et introduit 10 ml d'hydrogénocarbonate de sodium à 7,5% (pH = 8,3). Le contenu du premier flacon laveur se trouble après 2 à 5 min à 20°. On active la réaction en chauffant progressivement à 45° durant 3 h. Au bout de ce temps, le précipité de dinitro-2,4-phénylhydrazone, séché, représente 26,5 mg (F. 97–99°), soit un rendement de 94% en hexanal libéré.

La solution résiduelle d'hydrolyse (pH 9,5) contient le dimédon (I) régénéré. Après acidification par HCl dilué, celui-ci peut être extrait au moyen d'acétate d'éthyle avec un rendement de 95%.

Les autres hydrolyses mentionnées au Tableau I ont été effectuées de façon semblable, sauf pour les essais 2 et 8a (T). Dans ces deux cas, nous avons utilisé une solution-tampon (H₃BO₃–NaOH; pH = 8,0 à 9,5) au lieu de l'hydrogénocarbonate de sodium. On a souvent avantage à procéder ainsi, car un milieu trop alcalin (pH > 10) peut résulter de la décomposition de l'hydrogénocarbonate de sodium à chaud et provoquer des réactions secondaires d'aldolisation. On constate par exemple, en milieu trop alcalin, la production d'aldéhyde crotonique lors de l'hydrolyse du dérivé (II, R = CH₃); inversement, l'hydrolyse lente et difficile du dérivé (II, R = CH₃CH=CH) produit partiellement de l'acétaldéhyde.

2. *Hydrolyse préparative*. On utilise un appareil classique d'entraînement à la vapeur d'eau avec ballon de 250 ml muni d'un dispositif à chicanes évitant l'entraînement mécanique des particules.

On place dans l'appareil 1,81 g (5 mM) de dérivé n-hexylique (II, R = C₅H₁₁) avec 40 ml d'hydrogénocarbonate de sodium à 7,5% puis effectue l'entraînement sous vide partiel (Eb. H₂O = 60°). Le distillat obtenu (445 ml) contient 86% de la quantité théorique d'hexanal (dosage par oximation).

Un essai identique, effectué à la pression atmosphérique, fournit 470 ml de distillat contenant les 92,4% de la quantité théorique d'hexanal.

De même que dans le cas des hydrolyses à l'échelle semi-préparative, il peut être avantageux d'utiliser une solution-tampon stable à chaud en lieu et place de l'hydrogénocarbonate de sodium.

3. *Essais d'hydrolyse «à la touche»*. Ces essais permettent de s'orienter rapidement au cours d'investigations analytiques.

On place quelques cristaux de dérivé II inconnu dans un verre de montre et ajoute plusieurs gouttes d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Au bout de quelques minutes, on observe l'odeur caractéristique de l'aldéhyde présent. Cette réaction peut être considérablement accélérée par un léger chauffage ou en ajoutant une à deux gouttes d'un solvant hydroxylé non volatil (diéthylène-glycol).

4. *Essais d'hydrolyse négatifs en milieu acide*. On n'observe aucune libération d'aldéhyde en chauffant à 100° 40 mg de dérivé n-heptylique (II, R = C₆H₁₃) avec 10 ml d'alcool et 10 ml d'acide sulfurique à 1 ou 5%. Le dérivé est récupéré inchangé. En présence d'un acide plus concentré (40%), on obtient une déshydratation partielle ou totale en dérivé (III, R = C₆H₁₃), et non une hydrolyse, contrairement à certaines indications de la littérature¹).

²⁰) On prépare ce réactif en dissolvant 100 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans 2 ml d'acide sulfurique concentré et diluant à 10 ml avec de l'eau.

SUMMARY

The aldehydes corresponding to the alkylidene-bis-(5,5-dimethyldihydroresorcinols) are regenerated by hydrolytic scission in a weakly alkaline medium (pH 8–9,5).

The dimedone derivative of formaldehyde and the abnormal dimedone derivatives of α , β -unsaturated aldehydes, and of *o*-hydroxy aromatic aldehydes do not react under these conditions.

Laboratoires de Recherches de FIRMENICH & CIE, Genève

Direction: Dr. M. STOLL

34. Nachtrag zu der Arbeit Nr. 194 von H. SCHINZ und C. F. SEIDEL in Helv. 40, 1839 (1957)

(7. XII. 60)

Das nachstehend veröffentlichte Resultat war ursprünglich in der im Titel genannten Arbeit enthalten, wurde jedoch von uns aus industriellen Rücksichten bis heute zurückbehalten.

Auf Seite 1856, Zeile 10 von unten, wird eine 0,65 g betragende Fraktion 2''' vom Sdp. 100–130°/0,05 Torr erwähnt. Diese hatte man durch erneute Destillation in 3 Unterfraktionen getrennt. Der Nachlauf (0,15 g) vom Sdp. 130–140°/0,05 Torr kristallisierte grossenteils beim Stehen in der Kälte. Nach Verdünnen mit etwas Cyclohexan, Abfiltrieren und Streichen auf Ton schmolz das Produkt bei ca. 80°. Bei einmaligem Umkristallisieren aus Benzol-Cyclohexan stieg der Smp. auf 80–81° und blieb hernach konstant.

$C_{10}H_{12}O_2$	Ber. C 73,2	H 7,3	OH 0,61	OCH_3 0%
	Gef. „ 73,3	„ 7,4	„ 0,59	„ 0%

Die Substanz erwies sich als *p*-Hydroxyphenyl-butanon-(3). Die Mischprobe mit einem nach NOMURA & NOZAWA¹⁾, bzw. MANNICH & MERZ²⁾ synthetisch erhaltenen Kontrollpräparat (Smp. 80–82°) schmolz bei 80–81°. Geruch und Geschmack dieses Ketophenols sind typisch für Himbeeren. Die Verbindung hat deshalb den Namen «Himbeerketon» erhalten.

FIRMENICH & CIE, Genf

¹⁾ H. NOMURA & F. NOZAWA, Chem. Zbl. 1921, I, 1017.

²⁾ C. MANNICH & K. W. MERZ, Arch. Pharmaz. 265, 21 (1927).

35. Etude théorique des équilibres chimiques

par Sándor Fliszár

(1 XII 60)

Introduction. La présente étude concerne la réaction en phase gazeuse $AB \rightleftharpoons A + B$ dans le cas particulier où le taux de décomposition des molécules AB est considéré comme indépendant du nombre de rencontres entre ces molécules et d'autres; on envisage donc le cas où toute décomposition de molécules AB se ferait de façon spontanée. Nous conviendrons d'appeler «pur» ce type de réaction $AB \rightleftharpoons A + B$, en vue