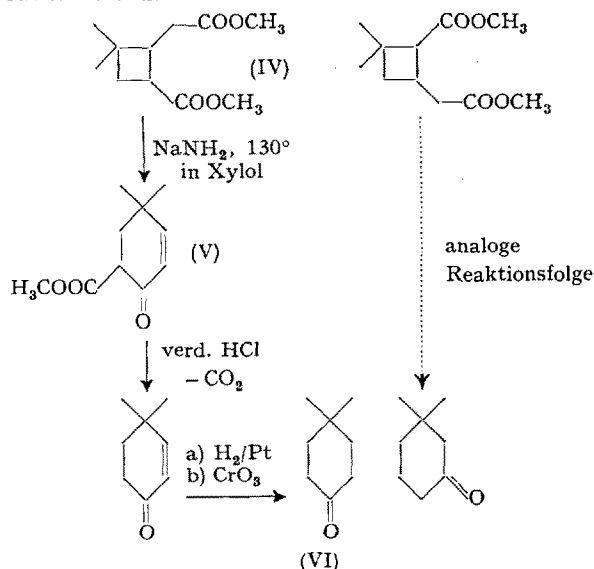


gestellt, daß die synthetische (+)-trans-(2-Carboxy-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-essigsäure (II) mit der natürlichen (+)-trans-Caryophyllensäure nicht identisch ist.

Auf dem im folgenden Reaktionsschema wiedergegebenen Wege konnte nun für die Konstitution (I) der Caryophyllensäure ein weiterer analytischer Beweis erbracht werden.



Das erhaltene Keton C₈H₁₄O wurde in Form seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons (Schmelzpunkt 146–147°) durch Mischprobe und Infrarot-Spektrum als VI identifiziert. (Mischschmelzpunkt mit dem bei 147–148° schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazon von authentischem 4,4-Dimethyl-cyclohexanon¹: 146–147°. Die Mischprobe mit dem bei 136–137° schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazon von 3,3-Dimethyl-cyclohexanon² schmolz bei 110–115°.) Dieses Ergebnis schließt für die Caryophyllensäure die Konstitution II aus.

Der Übergang (IV)→(V) beruht auf einer umgekehrten Michael-Reaktion, bei der das als primäres Spaltprodukt anzunehmende mesomere Anion VII sekundär einen Ringschluß nach DIECKMANN eingeht. Eine analog zu interpretierende Reaktionsfolge liegt wohl dem von O. WALLACH³ gefundenen Übergang von α-Tanacetondicarbonsäure-dimethylester (VIII) in einen ungesättigten Ketoester zugrunde, welcher bei der Hydrolyse unter Decarboxylierung Tanacetophoron (X) liefert. Diesem

Ketoester, für den O. WALLACH die Strukturformel XI annahm, ist auf Grund des hier angenommenen Reaktionsmechanismus die Konstitution IX zuzuschreiben.

Die Umkehrbarkeit der Michael-Kondensation ist sowohl theoretisch begründet als auch experimentell erwiesen¹. Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Naturstoffen bzw. deren Abbauprodukten wurde eine solche Spaltung wohl erstmals von R. B. WOODWARD, F. J. BRUTSCHY und H. BAER² zur Erklärung des Überganges von Santorsäure in Santoronensäure angenommen. Die Möglichkeit einer nach dem Schema der umgekehrten Michael-Reaktion unter dem Einfluß starker Basen erfolgenden Spaltung ist bei 1,5-Dicarbonylverbindung geeigneter Konstitution ganz allgemein in Betracht zu ziehen. Darüber soll noch an anderer Stelle berichtet werden.

A. ESCHENMOSER und A. FÜRST

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, den 31. März 1951.

Summary

Under the influence of sodium amide, caryophyllenic acid dimethylester undergoes an initial splitting which may be regarded as a reversed Michael-reaction. The intermediate then undergoes a cyclization to give an unsaturated β-keto-ester. The latter has been transformed by well-defined reactions into 4,4-dimethyl-cyclohexanone. This result is a further proof that, of the two possible structural formulas (I) and (II) for caryophyllenic acid, formula (I) is the correct one.

¹ CH. K. INGOLD und W. J. POWELL, J. Chem. Soc. London 1921, 1976.

² R. B. WOODWARD, F. J. BRUTSCHY und H. BAER, Amer. Chem. Soc. 70, 4216 (1948).

Substances nouvelles apparentées à l'adrénochrome

L'intérêt croissant que les physiologistes accordent aux amines sympathomimétiques et à leurs produits d'oxydation attire de plus en plus l'attention sur ces substances. On sait que l'oxydation diastasique de l'adrénaline permet à GREEN et RICHTER¹ d'obtenir l'adrénochrome et que la semicarbazone de ce dernier possède la propriété de raccourcir considérablement le temps de saignement pendant plusieurs heures². Peu à peu, d'autres propriétés ont été découvertes à cette semicarbazone, notamment son activité vitaminique P et son action dynamogène.

¹ D. GREEN et D. RICHTER, Bioch. J. 31, 596 (1937).

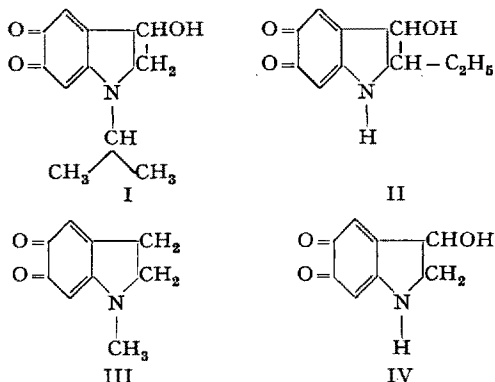
² J. ROSKAM et G. DEROUAUX, Arch. int. Pharm. Ther. 69, 12 (1943).

¹ R. F. MILLER und R. ADAMS, Amer. Chem. Soc. 58, 787 (1936).

² G. BÜCHI, O. JEGGER und L. RUZICKA, Helv. chim. acta 31, 241 (1948).

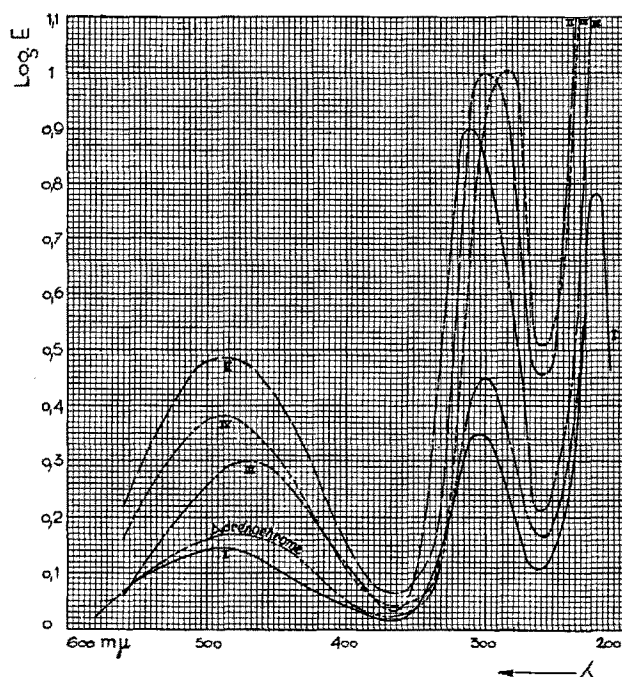
³ O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. 338, 49 (1912).

L'objet de cette note n'est pas de rappeler en détail les recherches qui ont été effectuées jusqu'à ce jour sur les produits du métabolisme de l'adrénaline et sur le rôle qu'on leur attribue; notre attention s'est portée sur la synthèse de substances apparentées à l'adrénochrome afin d'étudier le parallélisme qui peut exister entre l'activité de ces substances et celle des amines sympathomimétiques dont elles dérivent par oxydation.



Nous décrivons les propriétés des semicarbazones de l'isopropyl-1-noradrénochrome I et de l'éthyl-2-noradrénochrome II.

Jusqu'à présent, nous n'avons pu obtenir à l'état pur cristallisé les *o*-quinones (I et II), mais avons déterminé leurs spectres dans le visible et l'ultra-violet, et par là même confirmé leur similitude de structure avec l'adrénochrome. Au cours de la même étude physico-chimique, nous avons étudié les spectres des solutions aqueuses du désoxyadrénochrome (III) et du noradrénochrome (IV).



Préparation des *o*-quinones

On traite une solution aqueuse à 0,1 % de chlorhydrate d'amine par un excès d'oxyde d'argent (4 moles). Après 4 minutes d'agitation, l'excès d'Ag₂O et l'argent sont séparés par filtration. Les solutions examinées au spectromètre de Beckman sont amenées à la concentration de 0,005 %.

Semicarbazones

Les solutions aqueuses de quinones sont ajoutées à un excès (1,5 moles) de chlorhydrate de semicarbazide en solution aqueuse concentrée tamponnée par de l'acétate sodique. Les semicarbazones, peu solubles, sont purifiées par cristallisation dans l'eau bouillante:

Table I

| Teneurs en azote | Trouvé | Calculé |
|---------------------|--------|---------|
| Semicarbazone de I | 21,1 % | 21,2% |
| Semicarbazone de II | 22,35% | 22,4% |

Action de l'hydrate sodique sur l'isopropyl-1-noradrénochrome

Si l'on traite une solution fraîche de quinone I par une solution aqueuse à 10 % de soude caustique, le mélange vire immédiatement du rouge au brun; l'acidification provoque la précipitation de cristaux jaune brun qui présentent la même fluorescence vert pomme que le trihydroxy-N-méthylindole. Le précipité, même à l'état sec, se décompose assez rapidement par oxydation en une substance partiellement soluble dans l'eau (solution orangé rouge); cette oxydation est réversible, le thio-sulfate sodique fait réapparaître de nouveau la fluorescence verte.

Table II
Analyses spectrales

| | Maxima | |
|---|----------------------|---------------------|
| I solution aqueuse | 480 mμ 300 220 | log <i>k</i> = 0,35 |
| I semicarbazone solution aqueuse 0,0005% | 356 mμ | |
| II solution aqueuse | 490 mμ 296 227 | |
| II semicarbazone solution aqueuse 0,0005% | 350 mμ | log <i>k</i> = 0,44 |
| III solution aqueuse | 470 mμ 310 205 | |
| IV solution aqueuse | 490 mμ 310 205 | |
| Adrénochrome | 480 mμ 300 220 | log <i>k</i> = 0,5 |
| Semicarbazone de l'adrénochrome. Solution aqueuse à 0,0005% | 353 mμ | |

Conclusions

La grande similitude des spectres d'absorption des substances étudiées permet de conclure à une structure dihydro-indolique analogue à celle de l'adrénochrome.

C. BEAUDET

Laboratoire des Recherches de la Société Belge de l'Azote et des Produits Chimiques du Marly, Renory-Ougrée, Belgique, le 23 septembre 1950.

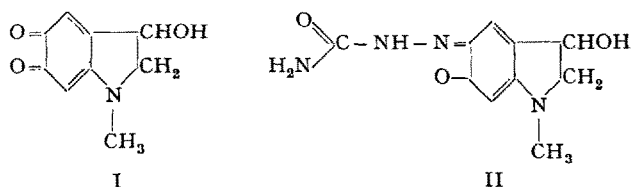
Summary

Some new derivatives of adrenochrome have been obtained, namely noradrenochrome, ethylnoradrenochrome, *N*-isopropylnoradrenochrome and epininochrome.

La monosemicarbazone de l'adrénochrome

L'un de nous¹ a montré récemment que l'activité hémostatique de la semicarbazone de l'adrénochrome ou adrénoxyl était sensiblement égale pour les variétés lévogyre, dextrogyre et racémique. Cette propriété physiologique n'est donc pas influencée par le signe du pouvoir rotatoire de l'adrénaline utilisée pour la synthèse de la semicarbazone envisagée.

Nous avons poursuivi l'étude physique de l'adrénochrome et de sa monosemicarbazone que nous représentons ci-après sous la forme d'ion dipolaire proposée pour le premier par J. HARLEY-MASON²:



1° *Solubilité*. L'adrénoxyl est insoluble dans les hydrocarbures, dans les éthers-oxydes (éther ordinaire, dioxane) et dans le chloroforme. Par ailleurs, il se dissout facilement dans la pyridine (0,3 % à 15°C), dans les alcools méthylique et éthylique, et dans la glycérine. La variation de la solubilité dans l'eau avec la température s'établit comme suit pour la variété 1+ :

A 5°C: 0,310 mg/cm³,
à 10°C: 0,350 mg/cm³,
à 15°C: 0,365 mg/cm³,
à 20°C: 0,400 mg/cm³.

Ajoutons encore que l'adrénoxyl présente une tendance très accusée à rester en solution sursaturée et que l'équilibre n'est atteint généralement qu'après 12 à 15 heures.

Nous avons donné par ailleurs³ les valeurs pour les trois variétés optiques d'adrénochrome.

L'impossibilité d'obtenir un dérivé disubstitué de l'adrénoxyl et son insolubilité dans les solvants non hydroxylés nous incitent à lui attribuer la structure II ci-dessus.

2° *Etude spectrale*. Les mesures ont été effectuées avec le spectrophotomètre de Beckman, modèle D. U. Les courbes correspondent à des solutions aqueuses aux concentrations suivantes:

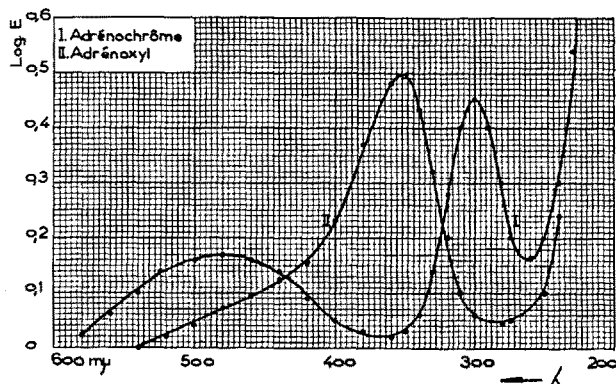
Adrénochrome 0,001 %,
Adrénoxyl 0,0005 %.

Position des maxima d'absorption:

Adrénochrome 3,000 Å et 4,820 Å,
Adrénoxyl 3,530 Å.

La position de ces bandes n'est pas modifiée si l'on remplace l'eau comme solvant par de l'alcool méthylique.

3° *Etude polarimétrique*. Les mesures du pouvoir rotatoire ont été effectuées à l'aide d'un appareil équipé spécialement pour être très sensible et très lumineux, car les solutions concentrées d'Adrénoxyl sont très absorbantes et ne donnent que des angles de polarisation rotatoire faibles.



Notre installation était dotée d'une source lumineuse à grand éclat: lampe à vapeur de mercure Philips SP 500 à refroidissement à eau, et d'un monochromateur permettant de séparer les différentes raies du mercure; en outre, l'analyseur permettait de faire des mesures à une minute près lorsque l'absorption du faisceau lumineux n'était pas trop intense. Les résultats obtenus à l'aide d'une cellule de 115 mm pour la raie jaune du mercure ont été les suivants:

a) Adrénoxyl obtenu à partir d'adrénaline 1:

| Solvant | Concentration en g/100 cm ³ | α | $[\alpha]_{5,790}^{15^\circ}$ |
|----------------|--|----------|-------------------------------|
| Méthanol . . . | 0,15 | + 14' | + 135° |
| Pyridine . . . | 0,15 | + 37' | + 352° |

b) Adrénoxyl obtenu à partir d'adrénaline d:

| Solvant | Concentration | α | $[\alpha]_{5,790}^{15^\circ}$ |
|----------------|---------------|----------|-------------------------------|
| Méthanol . . . | 0,15 | - 14' | - 135° |
| Pyridine . . . | 0,15 | - 46' | - 396° |
| Pyridine . . . | 0,215 | - 57' | - 394° |

Nous constatons donc que l'oxydation de l'adrénaline par l'oxyde d'argent ne donne pas lieu à une synthèse asymétrique, que l'adrénochrome préparé à partir d'adrénaline optiquement active, soit lévogyre, soit dextrogyre, possède effectivement un atome de carbone asymétrique, et que l'oxydation provoque une inversion du sens de rotation de la lumière polarisée:

Adrénaline 1- → Adrénoxyl 1+,
Adrénaline d+ → Adrénoxyl d-.

Nous étudierons ultérieurement l'influence de la nature du solvant sur le pouvoir rotatoire spécifique.

4° *Etude radiocristallographique*. Les variétés lévogyre et dextrogyre se présentent sous deux formes cristallines

¹ C. BEAUDET, P. TRABERT et F. HENAU, Arch. Int. Physiol. 57, 343 (1950).

² J. HARLEY-MASON, Exper. 4, 307 (1948).

³ C. BEAUDET, Exper. 6, 186 (1950).