

RINGERWEITERUNGEN
AM l-CARVOMENTHON UND
AM d-MENTHON

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG
DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON
HELMUT C. NEUMANN, B.S.

AUS NEW YORK, U. S. A.

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

PRINTED BY
TIMES AND NEWS PUBLISHING CO.
GETTYSBURG, PA., U. S. A.

1950

Leer - Vide - Empty

Meiner lieben Frau, Marian,
für ihre Hilfe und Anregung
und meinen lieben Eltern

Leer - Vide - Empty

HERRN PROF. DR. L. RUZICKA

dessen bekannte Persönlichkeit mich veranlasste, an diese Hochschule zu kommen und unter dessen grosszügiger Leitung die vorliegende Arbeit entstand, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

HERRN PROF. DR. PL. A. PLATTNER

bin ich für das fördernde Interesse, das er dieser Arbeit entgegen brachte, sowie für seine wertvollen Ratschläge zu bleibendem Dank verpflichtet.

Besonderen Dank schulde ich

HERRN DR. A. FÜRST

für die unermüdliche Förderung dieser Arbeit, sowie für das Wohlwollen, das er mir jederzeit entgegenbrachte,

und allen hilfsbereiten Kollegen der Hochschule.

Leer - Vide - Empty

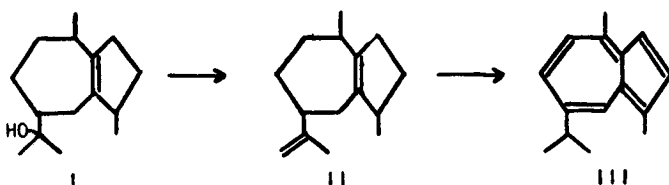
INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
<i>Theoretischer Teil</i>	1
Einleitung	1
d-Carvon und d-Menthon, Ausgangsmaterialien zur Synthese von Guajazulen	4
Ringerweiterung mit Diazomethan	6
1. Versuche an Carvomenthon und Menthon	8
2. Trennung und Charakterisierung der Reaktionsprodukte	8
Ringerweiterung mit salpetriger Säure	10
1. Herstellung der α -Oxy-aminomethyl-Verbindung des Carvo- menthons	13
2. Einwirkung von salpetriger Säure auf das 2-Oxy-2-amino- methyl-menthan	16
3. Herstellung der α -Oxy-aminomethyl-Verbindung des Men- thons	17
4. Reduktion von Cyanhydrin-acetaten mit Lithiumalumi- niumhydrid	18
5. Einwirkung von salpetriger Säure auf das 3-Oxy-3-amino- methyl-menthan	19
Versuche zur Konstitutionsaufklärung der 7-Ring Ketone	20
1. Kondensation der 7-Ring Ketone mit Benzaldehyd	20
2. Oxydativer Abbau der 7-Ring Ketone	22
<i>Experimenteller Teil</i>	25
Titration der Ketone	25
Ringerweiterung mit Diazomethan und Trennung der Produkte ...	28
Ringerweiterung mit salpetriger Säure	35
1. Versuche zur Kondensation von Carvomenthon mit Nitro- methan	35
2. Hydrierung von Carvomenthon-cyanhydrin und Trennung der basischen und neutralen Anteile	35
3. Einwirkung von salpetriger Säure auf 2-Oxy-2-amino- methyl-menthan	41
4. Hydrierung von Menthon-cyanhydrin und Trennung der basischen und neutralen Anteile	46
5. Reduktion von Cyanhydrin-acetaten mit Lithiumaluminium- hydrid	48
6. Einwirkung von salpetriger Säure auf 3-Oxy-3-aminomethyl- menthan	50
Versuche zur Konstitutionsaufklärung der 7-Ring Ketone	51
1. Kondensation der 7-Ring Ketone mit Benzaldehyd	51
2. Oxydativer Abbau der 7-Ring Ketone	53
<i>Zusammenfassung</i>	56

EINLEITUNG

Guajazulen (III) konnte bis jetzt noch nicht auf eindeutige Weise synthetisiert werden. In dieser Arbeit wurde daher versucht, eine geeignete Ausgangsverbindung herzustellen.

Guajazulen (III) wird am leichtesten aus Guajen (II) durch Dehydrierung mit Schwefel gewonnen.¹ Guajen entsteht bei der Wasserabspaltung aus dem Sesquiterpenalkohol Guajol (I).



Die Konstitution des Guajols (I) und des Guajazulens (III) ist in den Arbeiten von *Pl. A. Plattner* und Mitarbeitern¹ aufgeklärt worden. Das Guajol-Gerüst ist nach diesen Arbeiten ein hydriertes Azulen mit zwei Methyl-Gruppen und einer Oxy-isopropyl-Gruppe. Die gegenseitige Lage der drei Substituenten wurde folgendermassen bewiesen:

1.) Synthese von 1,4-Dimethyl-azulen, das sich nach (b) als identisch mit dem aus Guajol (I) hergestellten Azulen (V) erwies.

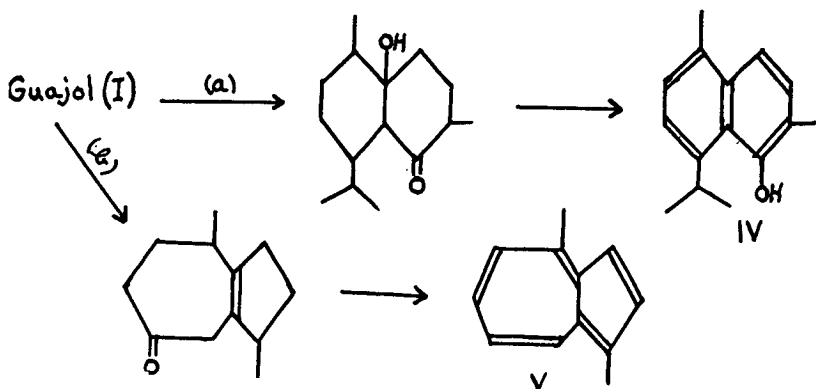
2.) Durch Umwandlungen des Guajols (I) nach (a), insbesondere durch Ueberführung in das Oxy-cadalin (IV), konnte die Lage der Isopropyl-Gruppe bewiesen werden.

Weitere Abbau-Versuche von *Pl. A. Plattner* und *G. Magyar*² klärten noch Einzelheiten der Konstitution des Guajols auf. Man nimmt an, dass das Guajol-Gerüst bei der Dehydrierung mit Schwefel erhalten bleibt und Guajazulen (III) demnach das 1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen ist.

Dagegen entsteht bei der Dehydrierung von Guajen (II) mit Selen ein isomeres Azulen, vermutlich weil bei einer höheren Temperatur gearbeitet werden muss. Dieses sog. Se-Guajazulen ist vom Guajazulen (III) deutlich verschieden.

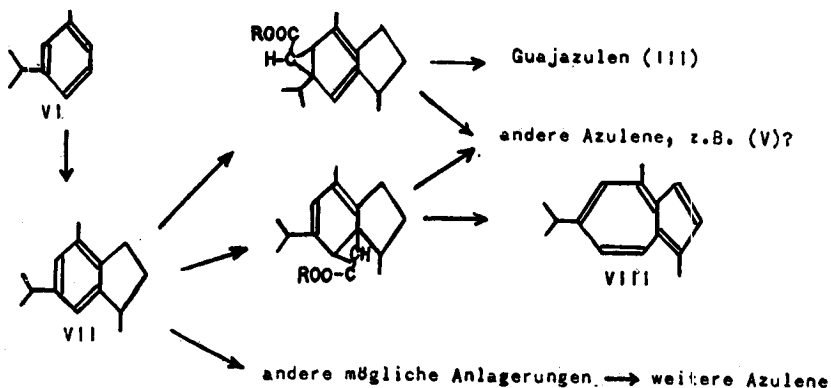
¹ *Helv.* 23, 897 (1940).

² *Helv.* 25, 581 (1942).



Guajazulen konnte auch durch Dehydrierung anderer Sesquiterpene erhalten und in Form von Derivaten nachgewiesen werden: aus Aromandren (Eucalyptusöl) von *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*³ und auch von *Y. R. Naves* und *E. Perrottet*⁴; aus Gurjunen (Gurjunbalsamöl)³, aus der Sesquiterpen-Fraktion von Reunion Geraniumöl³, aus der Sesquiterpen-Fraktion von Patchouliöl³ und aus einer Sesquiterpen-Fraktion von Vetiveröl³. *A. Haagen-Smit* und *C. Fong*⁵ erhielten Guajazulen (III), das sie in Form von Derivaten isolierten, durch Wasserabspaltung und Dehydrierung des Sesquiterpenalkohols Partheniol.

Bis jetzt sind zwei Versuche zur Synthese des Guajazulens unternommen worden. Beide Arbeiten benutzten einen ähnlichen Weg, der von *m*-Cymol (VI) ausging, woraus das substituierte Indan (VII) auf eindeutigen Wege aufgebaut wurde.



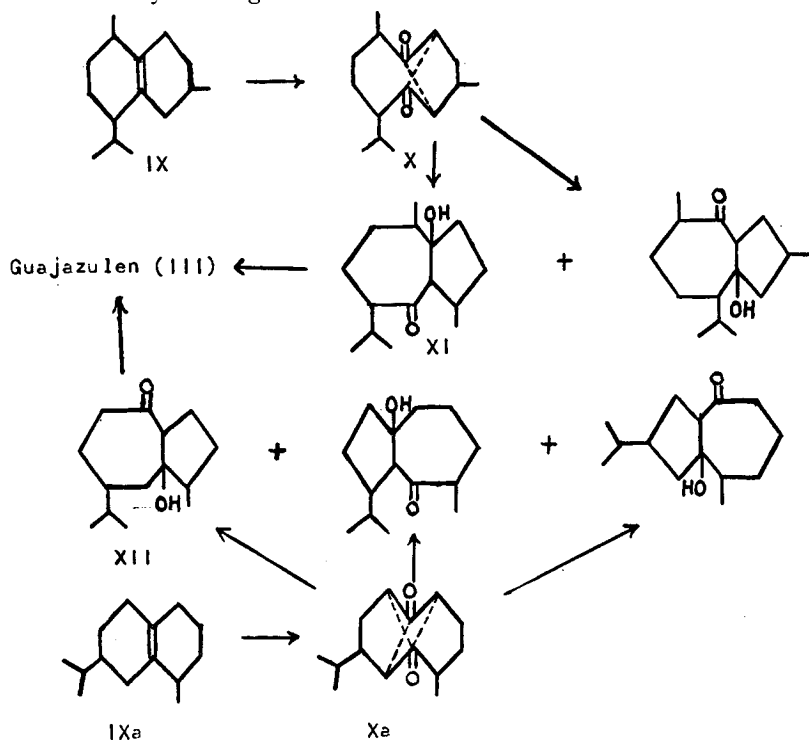
³ Helv. 19, 858 (1936).

⁴ Helv. 23, 912 (1940).

⁵ Am. Soc. 70, 2075 (1948).

Die Anlagerung von Diazoessigester an das substituierte Indan (VII) kann bereits zu verschiedenen Isomeren führen. Weitere Komplikationen bei dieser Art von Azulen-Synthese können bei der Dehydrierung mit Palladium-Kohle eintreten. Während *H. Hippchen*⁶ das auf diesem Wege erhaltene Azulen-Gemisch nicht getrennt hatte, gelang es *L. Marti*⁷ unter Zuhilfenahme neuerer Methoden, *Craig'sche-Verteilung* und Chromatographieren an grossen Mengen Aluminiumoxyd, aus dem Gemisch Guajazulen (III) zu isolieren. Das Hauptprodukt scheint jedoch ein Azulen C₁₅H₁₈ zu sein, dem möglicherweise die Konstitution eines, 1,4-Dimethyl-6-isopropyl-azulens (VIII) zukommt. Das Vorhandensein weiterer Azulene (V?) in dem Gemisch ist wahrscheinlich.

Es ist ohne weiteres einzusehen, dass diese Synthesen nicht geeignet sind, die Konstitution des Guajazulens zu beweisen, wenigstens solange man nicht mehr über die Anlagerung von Diazoessigester an Indane und über die Dehydrierung weiss.



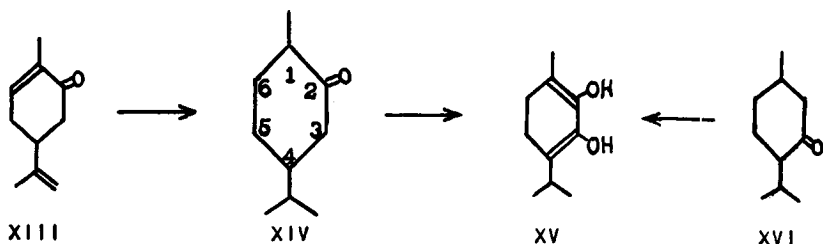
⁶Z. Naturforsch. 1, 325 (1946).

⁷Diss. ETH (1949).

Es sind noch weitere Möglichkeiten zur Darstellung des Guajazulens denkbar, doch die meisten davon sind ebenfalls nicht eindeutig. Beispielsweise scheint es möglich, substituierte $\Delta^{9,10}$ -Oktaline der Konstitution (IX) und (IXa) auf dem bekannten Wege¹ über die entsprechenden Cyclodecandione (X) und (Xa)⁸ in Vorstufen des Guajazulens (XI) und (XII) überzuführen. Von hier aus wäre dann die Synthese des Guajazulens einfach. Die Cyclodecandione-9,10 können jedoch auch anders kondensieren, worauf nicht mehr Guajazulen entstehen kann.

CARVON UND MENTHON ALS AUSGANGSSUBSTANZEN ZUR SYNTHESE VON GUAJAZULEN

Für diese Arbeit wurden d-Carvon (XIII), bzw. Carvomenthon (XIV) und d-Menthon (XVI) als Ausgangsmaterialien gewählt. Carvon und Menthon sind zwei häufig in natürlichen ätherischen Ölen vorkommende Ketone, die schon durch Totalsynthese hergestellt worden sind⁹, und deren Konstitution aufgeklärt ist¹⁰. In diesen Verbindungen haben die Methyl- und die Isopropyl-Gruppe die gleiche Lage (1,4) zueinander wie im Guajazulen (III).



l-Carvomenthon (XIV) durch Hydrierung des d-Carvons (XIII)

d-Carvon wird aus Kümmelöl gewonnen¹¹, wo es 50 bis 60% des Oeles ausmacht. Kümmelöl wird aus Kümmelsamen (*Carum carvi* L.) durch Destillation mit Wasserdampf erhalten. Fraktionieren des Oeles am Vakuum liefert d-Carvon in der Fraktion 102-104° (13 mm) in über 90-proz. Reinheit. (Eigenschaften, Tabelle 1)

⁸ W. Hüchel, B. 65, 563 (1933); A. 505, 274 (1933).

⁹ O. Wallach, A. 245, 256 (1888); 246, 226 (1888); 279, 366 (1894); 286, 119 (1895).

¹⁰ E. Beckmann, A. 250, 325 (1888); B. 20, 1508 (1887); 29, 418 (1896).

¹¹ E. Güdemeister u. F. Hoffmann, "Die ätherischen Öle," I, 558, 582 (1928). E. Günther, "The Essential Oils" (1948).

d-Carvon (XIII) wurde katalytisch mit Wasserstoff und Raney-Nickel hydriert. Es ist bekannt, dass die sterische Lage am C₄ im d-Carvon und in den zwei möglichen isomeren 1-Carvomenthonen (XIV) identisch ist.¹²

Menthon

d-Menthon und 1-Menthon (XVI) sind im Pfefferminzöl zu 20% enthalten¹¹. (Auch in Hedeomaöl und anderen ätherischen Oelen.) Pfefferminzöl wird aus Pfefferminzkraut (*Mentha arvensis* D.C.) durch Destillation mit Wasserdampf gewonnen. Kühlt man das Oel ab, so krystallisiert der Hauptbestandteil, 1-Menthol, aus. Als Nebenprodukt wird aus der Mutterlauge ein Gemisch von d- und 1-Menthon (XVI) durch Destillation gewonnen, wobei die Fraktion 85-88° (14 mm) über 90% Menthon enthält. (Tabelle I.)

In der vorliegenden Arbeit wurde ein teilweise isomerisiertes d-Menthon (XVI) verwendet. Nach *J. L. Simonsen* und *L. N. Owen*¹³ scheint sich 1-Menthon ($\alpha_D = -29^\circ$) unter Einfluss von Säuren leicht zu d-Isomenthon ($\alpha_D = +28^\circ$) umzulagern. Bei Menthon stehen die Methyl- und Isopropyl-Gruppen in trans-, bei Isomenthon in cis-Stellung zueinander.

Zusammenhänge zwischen d-Menthon und l-Carvomenthon

Das durch Hydrierung entstehende 1-Carvomenthon (XIV) (bzw. Gemisch von 1-Carvomenthon und 1-Isocarvomenthon) unterscheidet sich strukturell von d-Menthon (XVI) nur durch die Lage der Keto-Gruppe. Ueber die sterischen Zusammenhänge beider Ketone besteht noch keine endgültige Sicherheit. *J. Read* und *R. Johnston*¹⁴ glauben einige Zusammenhänge gefunden zu haben. Diese Autoren haben bei der Hydrierung von d-Carvon (XIII) zwei linksdrehende Carvomenthone (XIV) erhalten ($\alpha_D = -6^\circ$ resp. -90°)¹⁵. Diese sollen Diastereomere sein. Tabelle II zeigt die nach *J. Read* und *R. Johnston* sterisch einander entsprechenden Menthone und Carvomenthone. 1-Carvomenthon und d-Menthon liefern das gleiche optisch inaktive Diosphenol (XV)¹⁴.

¹² *W. Hückel*, A. 526, 109 (1936).

¹³ "The Terpenes" I, 233, 314 (1947).

¹⁴ Soc. 1934, 226, 238.

¹⁵ α_D (ohne Klammern) bedeutet in dieser Arbeit, dass die Drehung der reinen Substanz (ohne Lösungsmittel) in einem ein dm Rohr, ohne Berücksichtigung der Dichte, bestimmt wurde.

TABELLE I

Keton	Sdp. Lit. ¹¹ (10 mm)	Sdp. gef. (14 mm)	α_D Lit.	α_D gef.	n_D^{20} Lit.	n_D^{20} gef.
d-Carvon	99°	103-105°	+59°	+60°	1,4595	1,4998
d-Menthon	82°	85-88°	+30°	+17°	1,4505	1,4524
l-Menthon	82°	"	-29°	—	1,4505	—
l-Carvomenthon	91-92°	94-95°	-19° bis -27° (-6°)	-26°	1,4553	1,4551

Schmelzpunkte der Semicarbazone (Lit.):¹³

aus d—Carvon	176-177°
aus d—Menthon	185-186°
aus l—Carvomenthon	185-186°

TABELLE II

analoge Ketone¹⁴ mit opt. Drehungen¹⁵:

(trans) d—Menthon	+30°	und	l—Carvomenthon	-6°
(cis) l—Isomenthon	-92°	und	l—Isocarvomenthon	-90° (?)
(trans) l—Menthon	-24°	und	d—Carvomenthon	(?)

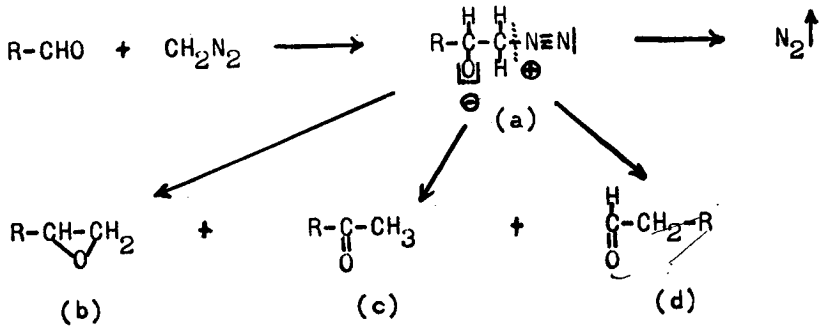
RINGERWEITERUNG MIT DIAZOMETHAN

Die erste Aufgabe bestand darin, durch Ringerweiterung ein substituiertes Suberon (XVIII), (XIX) oder (LXIII) (vgl. S. 20) zu erhalten, in dem sich Methyl- und Isopropyl-Gruppe in 1,4-Stellung zueinander befinden. Vorerst wurde die schon längere Zeit bekannte Ringerweiterungsmethode, die Einwirkung von Diazomethan auf cyclische Ketone, an Carvomenthon (XIV) und Menthon (XVI) versucht. *B. Eistert* erklärt in einer zusammenfassenden Abhandlung¹⁶ über die Anlagerung des Diazomethans an Carbonyl-Gruppen den Reaktionsmechanismus folgenderweise:

Anlagerung an Aldehyde—Die Reaktion von Diazomethan mit Aldehyden beruht nicht auf einer "Methylierung" der C-H Gruppe, sondern sie besteht in einer Einlagerung des Diazomethans in die Carbonyl-Gruppe der Aldehyde. Dabei entsteht zunächst ein Additionsprodukt, das man als Diazonium-betaïn (a) bezeichnen kann.

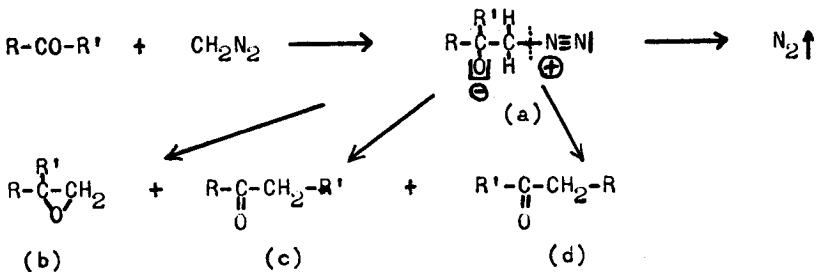
Der nach der Abspaltung von Stickstoff verbleibende Molekelrest kann sich in dreierlei Weise stabilisieren: entweder durch "Kurzschluss"

¹³ "Neuere Methoden der präp. org. Chemie" I, 359 (1943).



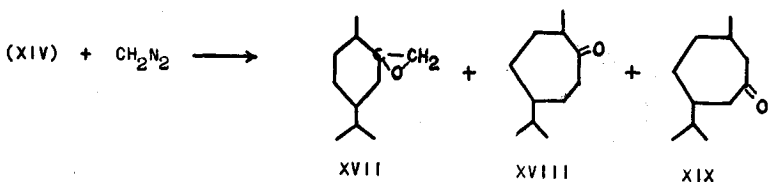
unter Bildung des entsprechenden Aethylenoxyds (b) oder durch Wanderung des Aldehyd-Wasserstoffatoms als H-Anion, d. h. mit seinem Elektronenpaar, wobei das Methylketon (c) entsteht, schliesslich durch "anionotrope" Wanderung der Gruppe R, wodurch ein Homologes des Ausgangsaldehyds (d) gebildet wird. Die drei Reaktionen laufen stets nebeneinander her und es ist von der Natur der Gruppe R abhängig, welche Reaktion überwiegt. Der Homo-aldehyd reagiert natürlich sofort nach dem gleichen Schema weiter, so dass auch noch höhere Aethylenoxyde, Ketone und Aldehyde entstehen können.

Anlagerung an Ketone—Für die Umsetzung der Ketone mit Diazomethan gilt das gleiche Schema, wie für die Aldehyde. Da die Reaktion mit den Aldehyden eine Reaktion der Carbonyl-Gruppe ist, kann man an Stelle des Wasserstoff-Atoms im Aldehyd eine Gruppe R' einsetzen

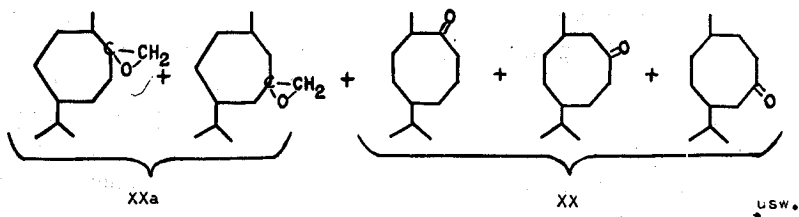


Die homologen Ketone (c und d) können natürlich mit Diazomethan weiter reagieren und so höhere Ketone und Aethylenoxyde liefern. Welches der beiden möglichen Homo-Ketone bei verschiedenen R und R' in überwiegender Menge entsteht, hängt von der relativen Elektronenaffinität dieser Gruppen ab.

Für Carvomenthon (XIV) würde man nach diesen Angaben die folgenden primären Reaktionsprodukte (XVII), (XVIII) und (XIX) erwarten:



(XVIII) und (XIX) können weiter reagieren zu den Ketonen (XX) bzw. Oxyden (XXa), und noch höhere Homologe.



VERSUCHE AN CARVOMENTHON (XIV) UND MENTHON (XVI)

Zunächst wurden Versuche unternommen, diese Ringerweiterung mit Carvomenthon (XIV) bzw. Menthon (XVI) als Ausgangsmaterialien durchzuführen. Carvomenthon bzw. Menthon wurden in absolutem Methanol gelöst und in eine ätherische Diazomethan-Lösung eingetropfelt. Nach längerem Stehen, wobei die gelbe Farbe verschwand, konnten immer nur die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen werden.

Daraufhin wurde die Reaktion mit naszierendem Diazomethan versucht. Diesmal reagierte Carvomenthon, wogegen Menthon auch in diesem Falle wieder unverändert blieb.

Aus der Reaktion mit Carvomenthon konnten nun nach wiederholten fraktionierten Destillationen und Umkrystallisationen der Semicarbazone —neben wenig Ausgangsmaterial— die folgenden Produkte erhalten werden (Tabelle III):

2-Methylen-menthan-oxyd (XVII)

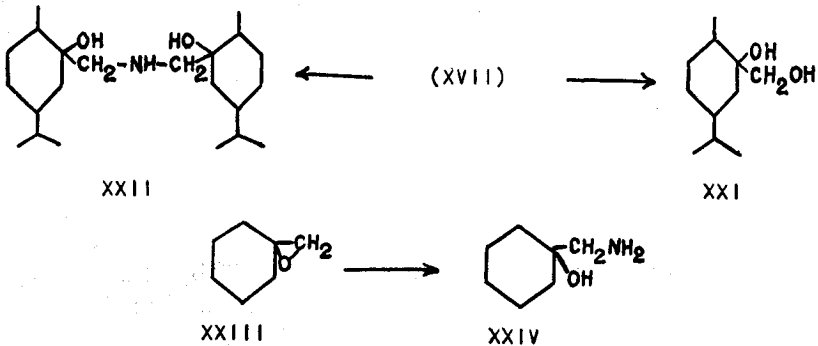
Nach einem Vorlauf von Carvomenthon erhielt ich das 2-Methylenmenthan-oxyd (XVII) in einer Ausbeute von ca. 25%. Nach dreimaligem Fraktionieren hatte die Verbindung die in der Tabelle III angegebenen Eigenschaften.

TABELLE III

Substanz	Formel	Ausbeute (approx. %)	Sdp. (13 mm.)	α_D	n_D^{20}
Carvomenthon	XIV	5	93°	-27°	1,4551
2-Methylen-menthan-oxyd	XVII	25	94°	-20°	1,4590
7-Ring-Keton (e)	XVIII	35	107°	-9,5°	1,4615
	XIX				
8-Ring-Keton (e)	XX	20	118-122°	-4,6°	1,4704
Rückstand	—	10	—	—	—

Umsetzungen am Oxyd (XVII)

Das Oxyd (XVII) konnte durch Behandlung mit 1-proz. Schwefelsäure in das entsprechende Glykol (XXI) übergeführt werden. Diese Verbindung schmilzt bei 66,5-67,5°; $[\alpha]_D = -2,47^\circ$.



*M. Tiffenau*¹⁷ ist es gelungen, die Oxyaminverbindung (XXIV) durch Einwirkung von 22-proz. wässriger Ammoniak-Lösung im Bombenrohr aus dem Oxyd (XXIII) zu erhalten; daneben erhielt der Autor noch sekundäre und tertiäre Oxyamine. Es wurde darum versucht, das Oxyd (XVII) in das Oxyamin (XLVIII) überzuführen, da letzteres mit salpitriger Säure (vgl. S. 16) auch das 7-Ring Keton liefert.

Die von mir unter verschiedenen Bedingungen (vgl. S. 30) durchgeführten Versuche mit 2-Methylen-menthan-oxyd und Ammoniak ergaben immer nur das sekundäre Oxyamin (XXII); diese Verbindung wurde im Laufe dieser Arbeit auch bei einer anderen Reaktion erhalten (vgl. S. 15).

¹⁷ C. r. 205, 54 (1937).

7-Ring Keton (XVIII) od. (XIX)

Die aus den Mittelfractionen erhaltene Hauptmenge des Reaktionsproduktes enthielt nach der Titration (vgl. Zusammenfassung im experimentellen Teil über Titrationsen) nur ca. 62% Keton ($C_{11}H_{20}O$). Ein Teil davon wurde in ein Gemisch von Semicarbazonen übergeführt (es wurde ein schmieriges Produkt erhalten). Dieses wurde mit Oxalsäure gespalten, mit Wasserdampf destilliert und am Vakuum fraktioniert. Die Hauptmenge hatte nun einen Keton-Gehalt von 87%. Diese Fraktion wurde erneut über das Semicarbazon gereinigt, wonach ein 7-Ring Keton von Sdp. 107° (15 mm) und 95% Keton-Gehalt resultierte. Eine niedriger siedende Fraktion, Sdp. $104-106^{\circ}$ (15 mm) hatte 96% Keton-Gehalt und lieferte das gleiche Semicarbazon.

Aus der Hauptmenge von Sdp. 107° (15 mm) wurden folgende Derivate des 7-Ring Ketons (XVIII od. XIX) hergestellt: Semicarbazon, Smp. $130-131,5^{\circ}$; 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. $86-87^{\circ}$; und Phenylsemicarbazon, Smp. $159-160^{\circ}$. Der Schmelzpunkt des Semicarbazons aus der Fraktion mit einem Ketongehalt von 62% konnte bis auf $127-128^{\circ}$ gebracht werden.

8-Ring Keton (XX)

Aus den höher siedenden Fractionen des Reaktionsproduktes, Sdp. $118-122^{\circ}$ (12 mm), mit einem Keton-Gehalt von 72,8% (als $C_{12}H_{22}O$ titriert), konnte ein Semicarbazon isoliert werden, dessen Analyse einem 8-Ring Keton (XX) entsprach. Der höchste Schmelzpunkt dieses Derivates betrug $151-152^{\circ}$.

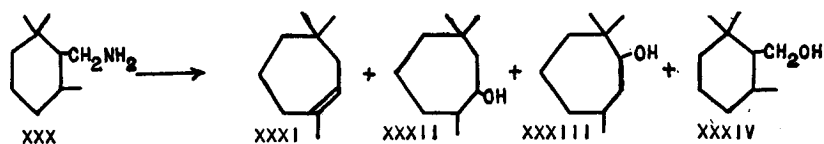
RINGERWEITERUNG MIT SALPETRIGER SÄURE

Es ist schon lange bekannt, dass Aminomethyl- bzw. α -Oxyaminomethyl-cycloalkane vom Typus (XXXV) u. (XLII) mit salpetriger Säure zur Hauptsache unter Ringerweiterung reagieren, also nicht auf die übliche Art unter Bildung des entsprechenden primären Alkohols (XXXIX) bzw. (XLVI) (dieser wird nur in sehr kleiner Ausbeute gebildet). Aus den Aminen (XXXV) entstehen als Hauptprodukte dieser Reaktion zwei isomere Homo-Alkohole, aus den Oxyaminen (XLII) zwei isomere Homo-Ketone. Die Amine ergeben auch ungesättigte Verbindungen.

*N. Demjanow*¹⁸ beobachtete zuerst, dass durch Einwirkung von salpetriger Säure aus Aminomethyl-cyclobutan das Cyclopentanol und aus Aminomethyl-cyclohexan der Suberylalkohol sowie kleinere Mengen der entsprechenden Cyclo-olefine und der erwarteten primären Alkohole entstanden.

*O. Wallach*¹⁹ wiederholte diese Versuche und bestätigte den Reaktionsverlauf noch an anderen Beispielen. Im allgemeinen zeigte es sich, dass man ganz neutrale wässrige Lösungen von Aminomethyl-cycloalkan-nitriten ohne wesentliche Zersetzung kurze Zeit erwärmen kann. Durch Ansäuern mit Essigsäure kann die Umsetzung leicht eingeleitet werden. *O. Wallach* stellte auf diese Art Cyclohexanol aus Aminomethyl-cyclopentan, Cycloheptanol aus Aminomethyl-cyclohexan und Cyclooctanol aus Aminomethyl-cycloheptan her.

*H. Barbier*²⁰ konnte aus 1,1,3-Trimethyl-2-aminomethyl-cyclohexan (XXX) die Verbindungen (XXXI bis XXXIV) isolieren. Umsetzungen an 1,1,3-Trimethyl-5-aminomethylcyclohexan verliefen analog.



Den Mechanismus dieser Reaktion kann man ähnlich erklären wie denjenigen der Ringerweiterung mit Diazomethan. *C. W. Shoppee* und *D. A. Prins*²¹ sowie andere Autoren^{19, 22} haben verschiedene Mechanismen der Semipinakolin-Desaminierung in Betracht gezogen. Der von *C. W. Shoppee* und *D. A. Prins* vorgeschlagene Reaktionsmechanismus lässt sich wie folgt formulieren:

Das Carbonium-Ion (XXXVI) kann auf verschiedene Weisen in eine stabile Verbindung übergehen. Hauptsächlich durch innere Umlagerung nach dem Semipinakolin-Typus, wobei der Ring bei (a) oder (b) aufgeht und die positive Ladung durch Aufnahme einer (OH)-Gruppe des Lösungsmittels (H₂O) neutralisiert wird. Bei der Umlagerung durch Ringerweiterung kann durch Verschiebung eines Elektronenpaares und Abspaltung eines Protons das entsprechende Olefin (XLI) bis

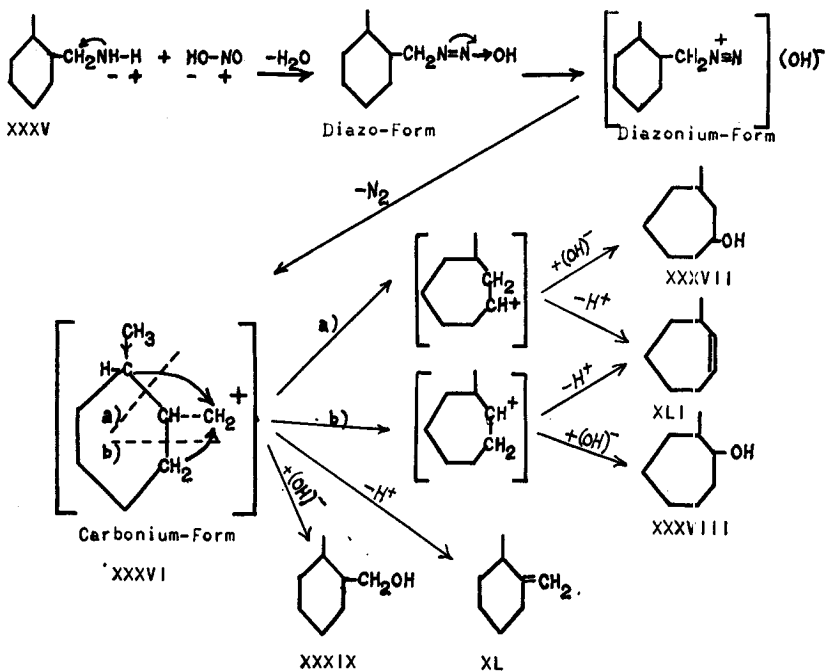
¹⁸ C. 1903 I, 828; 1904 I, 1214.

¹⁹ A. 353, 318 (1907).

²⁰ Helv. 23, 519, 524 (1940).

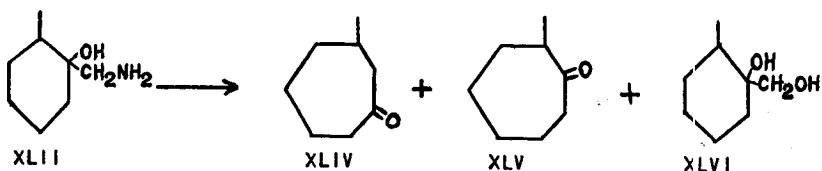
²¹ Helv. 26, 185 (1943).

²² C. r. 205, 54 (1937).



20% des Reaktionsproduktes entstehen. Das Carbonium-Ion (XXXVI) kann sich aber auch durch Anlagerung einer (OH)-Gruppe (XXXIX) oder durch Bildung einer semicyclischen Doppelbindung (XL) ohne Umlagerung stabilisieren. Das bei einem normalen Reaktionsverlauf zu erwartende Produkt, der primäre Alkohol (XXXIX), entsteht in ca. 20 bis 30-proz. Ausbeute und die Ausbeute an Olefin mit semicyclischer Doppelbindung (XL) ist gewöhnlich minimal.

M. Tiffenau, P. Weill und B. Tchoubar²² zeigten dass diese Reaktion (die sog. Demjanow-Tiffenau-Reaktion) mit α -Oxyamino-cycloalkanen durch Desaminierung direkt Ketone des nächst höheren Ringsystems liefert. Die Reaktion kann auch nach C. W. Shoppee und D. A. Prins²¹ wie vorher formuliert werden. In diesem Falle treten keine Olefine auf, nur drei Produkte sind möglich wie bei 2-Methyl-1-aminomethyl-cyclohexanol (XLII) gezeigt sei.



B. Tchoubar²³ zeigte, wie eine α -ständige Methyl-Gruppe in 2-Methyl-1-aminomethyl-cyclohexanol (XLII) durch "electron release effect" den Reaktionsverlauf beeinflusst. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure entstand hauptsächlich 3-Methyl-suberon (XLIV), dem nur kleine Mengen 2-Methyl-suberon (XLV) beigemischt waren. Das Glykol (XLVI) wurde ebenfalls erhalten, aber genaue Angaben über Ausbeuten fehlen. Auch andere Beispiele sind in der Literatur beschrieben²⁴.

Von den verschiedenen Möglichkeiten, die 7-Ring Ketone (XVIII u. XIX) herzustellen, schien mir die Ringerweiterung bei geeigneten Oxyaminen am aussichtsreichsten, da bei dieser Reaktion nur wenig Nebenprodukte entstehen. Die nächste Aufgabe war also, diese α -Oxyaminomethyl-Verbindungen (XLVIII) bzw. (LVI) (vgl. S. 17) aus Carvomenthon (XIV) bzw. Menthon (XVI) darzustellen. Zudem war es interessant zu prüfen, ob bei den verschiedenen Methoden der Ringerweiterung identische oder voneinander verschiedene 7-Ring Ketone (XVIII), (XIX) od. (LXIII, vgl. S. 20) erhalten würden.

HERSTELLUNG DER α -OXY-AMINOMETHYL-VERBINDUNG DES CARVOMENTHONS

a) Kondensationsversuch des Carvomenthons mit Nitromethan

Es wurden vorerst verschiedene Versuche zur Kondensation von Carvomenthon (XIV) mit Nitromethan unternommen. Bei den versuchten Umsetzungen mit verschiedenen Kondensationsmitteln (Natrium-methylat, Methylamin)²⁵ in absolutem Methanol wurde immer nur unverändertes Carvomenthon zurückerhalten.

b) Hydrierung des Carvomenthon-cyanhydrins und Trennung der Produkte

Die Anlagerung von Blausäure an Carvomenthon (XIV) gelang in der Kälte in ca. 90-proz. Ausbeute. Da Cyanhydrine bei Erhöhung der Temperatur und Waschen mit Wasser leicht wieder gespalten werden²⁶, wurde das Rohprodukt direkt hydriert (vgl. exp. Teil).

²³ C. r. 212, 1033 (1941).

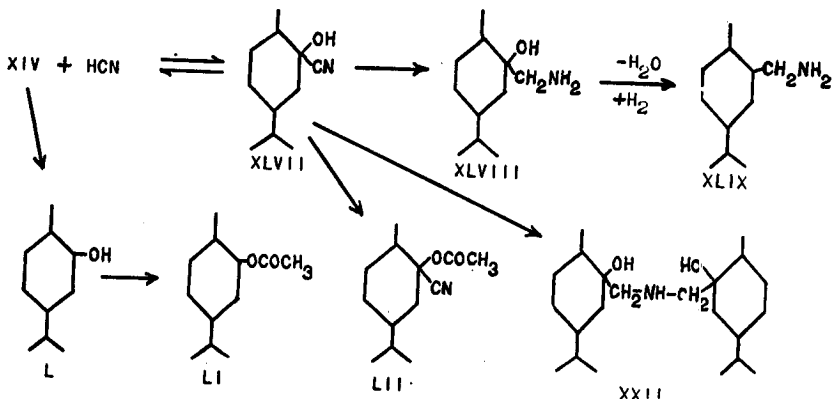
²⁴ L. Ruzicka u. W. Brugger, Helv. 9, 399 (1926).

²⁴ M. W. Goldberg u. W. Wydler, Helv. 26, 1142 (1943).

²⁴ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Wild, Helv. 26, 1631 (1943).

²⁵ C. L. Gabriel, Ind. & Eng. Chem. 32, 887 (1940).

²⁵ H. Fraser u. G. Kon, Soc. 1934, 604.



Das rohe Carvomenthon-cyanhydrin (XLVII) wurde in Eisessig in Gegenwart von Salzsäure mit Platin als Katalysator hydriert. Das Vorhandensein von Salzsäure bei der Hydrierung von Cyanhydrinen soll die Bildung von sekundären Oxyaminen unterdrücken²⁷. In einem Vorversuch mit Cyanhydrin aus 12 g Carvomenthon hergestellt, wurden fast 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Ausbeute an Oxyamin (XLVIII) betrug 62,5% d.Th. Arbeitete ich mit wesentlich grösseren Mengen, so verlief die Hydrierung relativ langsamer und hörte bereits nach Aufnahme von weniger als ein Mol Wasserstoff auf. Die Ausbeute sank auf 20-30% und es entstanden verschiedene Nebenprodukte. Die in verd. Salzsäure löslichen basischen Anteile (vgl. exp. Teil) lieferten bei der Destillation das sauerstofffreie Amin (XLIX) in 8-proz. Ausbeute. Die Hauptfraktion bestand aus dem Oxyamin (XLVIII). Diese Verbindung krystallisierte kurz nach der Destillation in der Vorlage. Da sie jedoch Kohlensäure aus der Luft absorbierte, konnte sie nicht als freie Base analysiert werden. Das Pikrat, Smp. 200° (Zers.), gab die erwarteten Analysenresultate.

Ich habe die Beobachtung gemacht, dass beim Neutralisieren der salzsauren Lösung des Oxyamins (XLVIII) und desamins (XLIX) mit Natriumhydrogencarbonat eine feste Substanz ausfiel. Es dürfte eine Verbindung des Oxyamins mit Kohlensäure vorliegen²⁸. Die Sub-

²⁶ A. Lapworth, Soc. 1927, 2052.

²⁷ M. W. Goldberg u. H. Kirchensteiner, Helv. 26, 288 (1943).

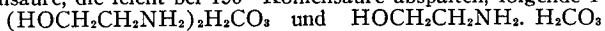
²⁸ Einfache Alkohol-amine (wie z. B. β -Aminoäthanol = Aethanolamin) sind bekanntlich relativ starke Basen, stärker als Ammoniak. Solche Verbindungen werden industriell als Absorbentien für Kohlensäure und andere saure Gase verwendet. A. L. Shmeerson und A. G. Leibush in J. Appl. Chem. USSR 19, 869

stanz zerfällt langsam beim Erhöhen der Temperatur (Smp. ca. 120° unter Gasentwicklung); sie ist unlöslich in Wasser und Aether, löslich in Alkohol. Man kann diese Tatsache zur Abtrennung des Oxyamins anwenden (vergl. exp. Teil). Bei der Aufarbeitung grösserer Mengen erhielt ich ferner noch (1 bis 10%) sekundäres Oxyamin (XXII) als schwerlösliches Hydrochlorid. Die freie Base (XXII) liess sich ohne Zersetzung destillieren. Das gleiche sek. Oxyamin-hydrochlorid (XXII), Smp. 241-242°, erhielt ich bereits früher durch die Einwirkung von Ammoniak auf das Oxyd (XVII) (S. 9). Auch die durch Einwirkung von salpetriger Säure erhaltenen Nitrosoverbindungen (Smp. 135,5-136,5°) waren identisch und gaben in der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

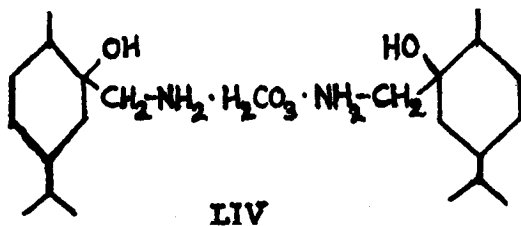
Während im Vorversuch nur 5% neutrale Anteile zurückgewonnen wurden, die ich nicht weiter untersuchte, konnten aus den grösseren Ansätzen beträchtliche Mengen neutraler Anteile isoliert werden (vergl. exp. Teil). Die genaue Zusammensetzung der neutralen Anteile wurde nicht festgestellt. Immerhin gaben darüber die fraktionierte Destillation, die Titration des Ketongehaltes der Fraktionen in der Kälte (Carvomenthon) und nach Erwärmung (Carvomenthon-cyanhydrin) sowie die Verseifung einzelner Fraktionen gewisse Anhaltspunkte (vergl. exp. Teil). Nach den gefundenen Resultaten könnten folgende Produkte vorliegen:

Carvomenthon (XIV) als zurückgewonnene Ausgangssubstanz; Carvomenthol (L); Carvomenthyl-acetat (LI) entstanden durch Abspaltung

(1946) gaben für die Zusammensetzung der Verbindung aus β -Aminoöthanol und Kohlensäure, die leicht bei 150° Kohlensäure abspalten, folgende Formeln an:



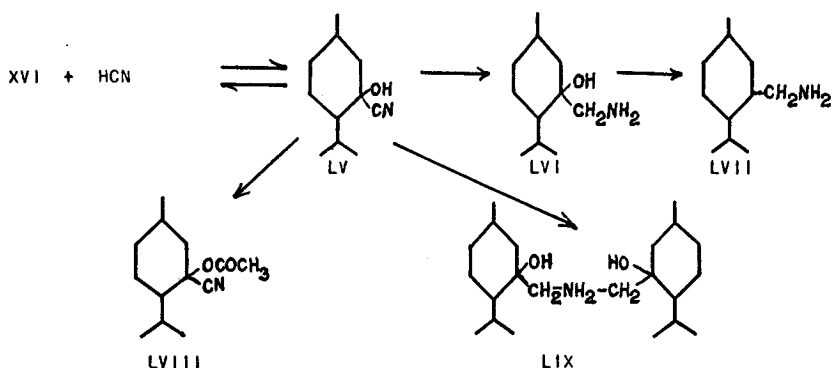
In meinem Falle könnte es sich um ähnlich zusammengesetzte Verbindungen handeln, z. B.



Die Oxyamine (LVI) und (XLII) aus Menthon, bzw. Cyclohexanon gaben mit Kohlensäure ebenfalls Verbindungen mit ähnlichen Eigenschaften: unbeständig beim Erwärmen, nicht löslich in Wasser oder Aether, löslich in Alkohol.

HERSTELLUNG DER α -OXY-AMINOMETHYL-VERBINDUNG DES MENTHONS

A. Lapworth²⁶ hat die Anlagerung von Blausäure an Menthon (XVI) untersucht und gefunden dass sich das Menthon-cyanhydrin leicht bildet, jedoch auch sehr rasch wieder Blausäure abspaltet. Menthon in trockenem Methanol gelöst ergab in der Kälte mit 1,75 Mol trockener Blausäure nach 24 Stunden 90% Cyanhydrin. Auch Stabilisieren des Cyanhydrins mit Mineralsäuren verhinderte nicht das rasche Abspalten von Blausäure, sobald der vorhandene Ueberschuss dieser Säure entfernt wurde. Die Dissoziationskonstante von Menthon-cyanhydrin verhält sich zu derjenigen von Cyclohexanon-cyanhydrin wie 72:1.



Bei der Hydrierung des rohen Menthon-cyanhydrins (LV) wurde nur ungefähr 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Bei der Destillation der basischen Anteile wurden folgende Fraktionen erhalten: 1.) Das Amin (LVII) in einer Ausbeute von 8,5%, dessen Pikrat bei 185-186° und Hydrochlorid bei 234° schmolz. 2.) Das gewünschte Oxyamin (LVI) in einer Ausbeute von 36%. Es wurde durch ein Hydrochlorid, Smp. 218° und ein Pikrat, Smp. 194° (Zers.), charakterisiert.

Aus den neutralen Anteilen (25% des angesetzten Menthons) wurden Menthon, kleine Mengen Menthyl-acetat und wenig Menthon-cyanhydrin (Ferrosulfat Probe) zurückgewonnen. Die Menge des teilweise verharzten und teilweise krystallinen²⁹ Rückstandes betrug 15% des Ausgangsproduktes.

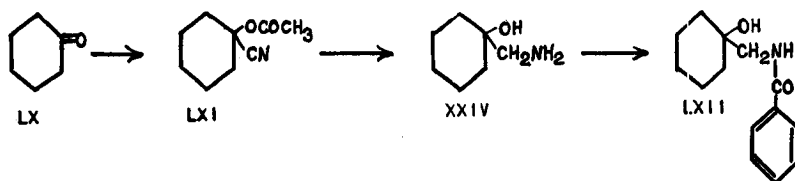
²⁹ Es gelang nicht das reine sekundäre Oxyamin (LIX) zu isolieren.

REDUKTION VON CYANHYDRIN-ACETATEN MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

Die katalytische Hydrierung von Cyanhydrinen geht oft langsam und mit schwankenden Ausbeuten vor sich. Dies ist wahrscheinlich auf die Abspaltung von Blausäure während der Hydrierung zurückzuführen. Die beständigen Cyanhydrinacetate von Typus (LII) und (LVIII) bleiben bei der Hydrierung mit Wasserstoff und Platin-Katalysator in Eisessig unverändert oder geben andere Reaktionsprodukte²⁷. Die Eigenschaften des Lithiumaluminiumhydrids liessen vermuten, dass dieses neue Reduktionsmittel³⁰ auch die Cyanhydrin-acetate reduzieren würde. Als Reaktionsprodukte wären Oxyamine (XLVIII) und (LVI) zu erwarten.

a.) Reduktion von Cyclohexanon-cyanhydrin-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid

Als Modellsubstanz diente das Cyclohexanon-cyanhydrinacetat (XLI)³¹. Zur Durchführung der Reduktion wurde das in absolutem Aether gelöste Cyanhydrin-acetat (LXI) zu eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (in trockenem Aether) getropft.



Bei der Aufarbeitung des Ansatzes (vgl. exp. Teil) wurde zur Extraktion der wässrige Lösung ein *Kutscher-Stuedel*-Extraktionsapparat verwendet, da das 1-Aminomethyl-cyclohexanol (XXIV) verhältnismässig gut wasserlöslich ist. Aus den neutralen Anteilen erhielt ich eine kleine Menge Cyclohexanol. Aus den basischen Anteilen wurde das Oxyamin (XXIV) in einer Ausbeute von 72% d. Th. erhalten. Der Schmelzpunkt der N-Benzoyl-Verbindung (LXII), 140,5-141,5°, stimmte mit dem von *M. W. Goldberg*²⁷ gefundenen überein.

³⁰ R. Nystrom u. W. G. Brown, Am. Soc. 69, 1197 (1947); A. E. Finholt, A. C. Bond, H. I. Schlesinger, Am. Soc. 69, 1199 (1947); A. Uffer u. E. Schlittler, Helv. 31, 1397 (1948).

³¹ C. Pape, Chem. Zeitg. 1896, 90.

b.) *Reduktion von Menthon-cyanhydrin-acetat (LVIII) mit Lithiumaluminiumhydrid*

Das rohe Menthon-cyanhydrin (LV) (vgl. Seite 17) wurde mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Obwohl die Temperatur nie über 25° stieg und erst zum Schluss kurz erwärmt wurde, betrug die Ausbeute an Menthon-cyanhydrin-acetat (LVIII) nur 3,7% d.Th. (Sdp. bei 16 mm, 135-155°). Dieses Cyanhydrinacetat wurde wie Cyclohexanon-cyanhydrin-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Aether reduziert. Als basischer Anteil wurde in einer Ausbeute von 62% d.Th. das 3-Oxy-3-aminomethyl-menthan (LVI) erhalten, dessen Pikrat mit dem früher hergestellten (Seite 17) identisch war. Die N-Benzoyl-Verbindung des Oxyamins (LVI) schmolz bei 126-127°.

EINWIRKUNG VON SALPETRIGER SÄURE AUF DAS 3-OXY-
3-AMINOMETHYLMENTHAN (LVI)

Die Umsetzung mit salpetriger Säure wurde in der Menthon-Reihe durchgeführt, um zu sehen, ob mit dem früheren (aus Carvomenthon, Seite 25) identisches oder von diesem verschiedenes 7-Ring Keton entsteht. Sollte ein identisches 7-Ring Keton erhalten werden, so könnte es nur (XIX) sein und die Konstitution wäre bewiesen. Dann müssten auch gleiche sterische Verhältnisse in den Ausgangsubstanzen (Carvomenthon (XIV) bzw. Carvon (XIII) und Menthon (XVI) vorliegen, unter der Voraussetzung, dass während den Umsetzungen keine *Walden'sche-Umkehrung* stattgefunden hätte.

Sind die 7-Ring Ketone verschieden, dann können sie entweder strukturell identisch aber sterisch verschieden, strukturell verschieden, oder schliesslich strukturell und sterisch verschieden sein.

Das Oxyamin (LVI) wurde mit salpetriger Säure umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde am Vakuum destilliert. In einem Vorlauf war nur wenig Keton enthalten. Mit steigendem Siedepunkt stieg auch der Gehalt an ketonischen Anteilen; die Ausbeute auf dem Keton-Gehalt berechnet entsprach ca. 40% d.Th.

In der letzten Fraktion betrug der Keton-Gehalt ca. 90% (als $C_{11}H_{20}O$ titriert). Aus dieser Fraktion wurde ein Semicarbazon von Smp. 158-159°, ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Smp. 97-99° und ein Phenylsemicarbazon von Smp. 177-178° hergestellt. Die Schmelzpunkte sind also verschieden von denen des Reaktionsproduktes aus Carvomenthon. Nach den Analysen sind diese Verbindungen aber eben-

falls Derivate eines Ketons $C_{11}H_{20}O$. In dem aus Menthon hergestellten 7-Ring Keton (XIX) oder (LXIII) muss demnach ein Isomeres des bereits beschriebenen 7-Ring Ketons (XVIII) oder (XIX) vorliegen. Der besseren Uebersicht wegen sind in der Tabelle IV die Eigenschaften und Derivate beider 7-Ring Ketone zusammengestellt.

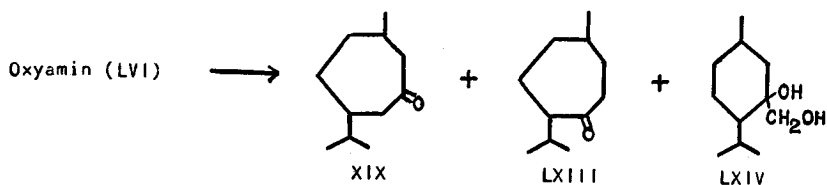


TABELLE IV

7-Ring Keton aus:	Sdp. (14 mm)	α_D	D_{20}^{20}	Smp. Semicarbazon.	Smp. Phenyl-semicarbazon.	Smp. 2, 4-Dinitrophenylhydrazon.	n_D^{20}
Carvomenthon	107-110°	-4° bis -9°	0,913	130-131°	159-160°	86-87°	1,4615
Menthon	106-109°	ca. +21°	0,914	158-159°	177-178°	97-99°	1,4620

Mischschmelzpunkte der Derivaten beider Ketone:

Semicarbazone : 138-145°

2,4-Dinitrophenylhydrazone: 84- 86°

Phenylsemicarbazone : 145-150°

VERSUCHE ZUR KONSTITUTIONSAUFKLÄRUNG DER 7-RING KETONE

Viel schwieriger als die Ringerweiterung selbst erwies sich nun die Feststellung der Lage der Ketogruppe in den 7-Ring Ketonen (XVIII), (XIX) oder (LXIII).

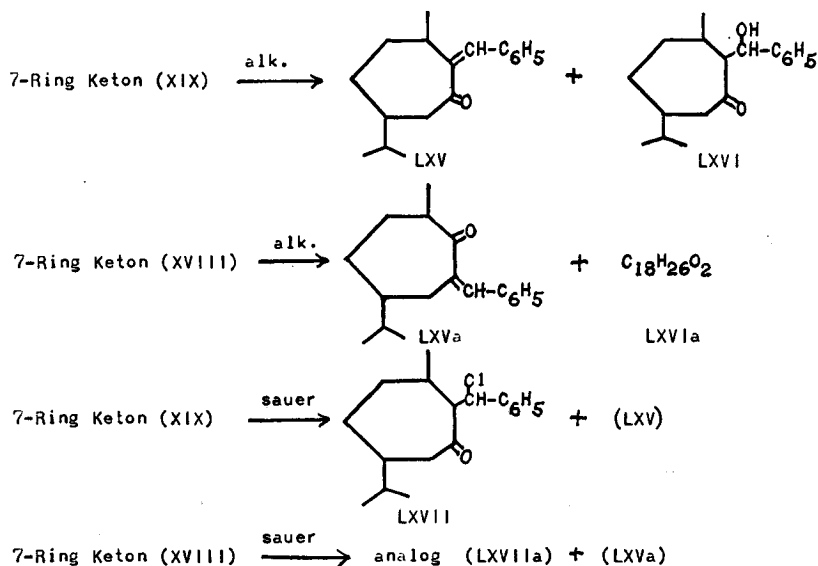
Kondensation der 7-Ring Ketone mit Benzaldehyd

Es ist allgemein bekannt, dass sich Ketone mit freien α -Methylen-Gruppen mit Benzaldehyd in alkalischem oder saurem Medium kondensieren lassen. Wenn zwei Methylen-Gruppen in α -Stellung zu der Keto-

Gruppe vorhanden und nicht sterisch gehindert sind, kondensieren sie mit je einem Mol Benzaldehyd³².

Das 7-Ring Keton (XVIII) oder (XIX) (aus Carvomenthon hergestellt und durch Destillation gereinigt) wurde mit Benzaldehyd in alkalischem und saurem Medium kondensiert. Aus beiden Reaktionsprodukten konnte eine Verbindung mit demselben Siedepunkt (125-130° bei 0,04 bis 0,1 mm) in 25-proz. Ausbeute erhalten werden. Nach der Analyse des durch alkalische Kondensation erhaltenen Produktes könnte in demselben ein Gemisch einer Monobenzyliden-Verbindung (LXV) mit einem Oxyketon (LXVI) vorliegen; die Analyse zeigt ferner deutlich, dass keine Dibenzyliden-Verbindung entstanden ist.

Aus dem Reaktionsprodukt der sauren Kondensation von (XVIII) oder (XIX) mit Benzaldehyd, wobei ich von einem über das Semi-carbazon gereinigten Keton ausging (in Aether mit Chlorwasserstoff-Gas), konnte neben der oben erwähnten flüssigen Verbindung ein festes Chlorketon (LXVII) (Smp. 155-156°) isoliert werden. Nach der Behandlung des Chlorketons und der öligen Anteile mit Natriumacetat in Eisessig wurden dann bei der Analyse die für eine Monobenzyliden-Verbindung berechnete Werte erhalten.



³² Organic Synth. I, 71 (1932) und II, 167 (1943).

Die alkalische Kondensation des 7-Ring Ketons (XIX) od. (LXIII) aus Menthon (durch Destillation gereinigt) verlief noch weniger befriedigend. Es wurde in 10-proz. Ausbeute ein Kondensationsprodukt erhalten, dessen Analysenwerte zwischen denen einer Monobenzyliden-Verbindung und denjenigen eines Oxyketons lagen (analog der Verbindungen oben).

Weil es nicht sicher ist, in welchem Ausmass die α -Methylen-Gruppe oder -Gruppen sterisch gehindert sind, kann die Entstehung einer Monobenzyliden-Verbindung kein Beweis für die Lage der Keto-Gruppe sein.

Oxydativer Abbau der 7-Ring Ketone

Zur weiteren Abklärung der Konstitution des über das Semicarbazon gereinigten 7-Ring Ketons (XVIII) oder (XIX) wurden oxydative Abbauersuche durchgeführt.

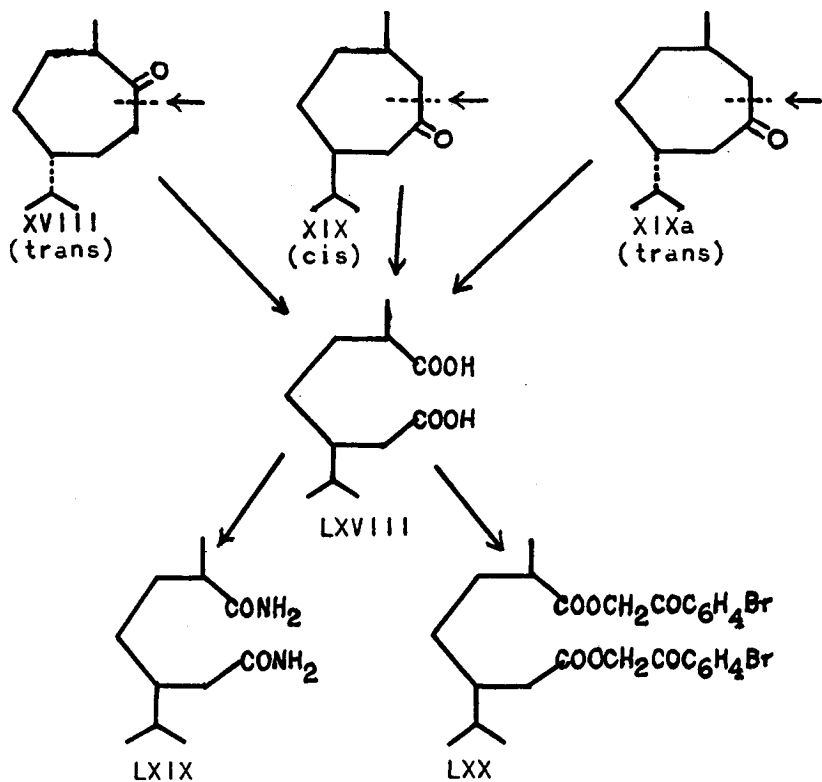
Das Keton wurde mit Bromlauge oxydiert³³. Die Dicarbonsäure (LXVIII), $[\alpha]_D = +3,30^\circ$, die aus dieser Reaktion in 55-proz. Ausbeute erhalten wurde, war ölig. Daneben isolierte ich einen bromhaltigen neutralen Anteil. Zur Charakterisierung der Säure wurde diese in einen p-Bromphenacyl-ester (LXX) ($C_{27}H_{30}O_6Br_2$, Smp. 91-92°, $[\alpha]_D = +3,18^\circ$) und ein Diamid (LXIX) (Smp. 184,5-185,5°) übergeführt. Das Diamid dürfte identisch sein mit einer von *A. E. Bradfield, E. R. Jones* und *J. L. Simonsen*³⁴ aus 1-Carvomenthon ($[\alpha]_D = -20,3^\circ$) hergestellten Verbindung. Diese Autoren kondensierten Carvomenthon mit Oxalester, wobei unter Aufspaltung des Ringes ein substituierter α -Keto-korksäure-ester entstand. Sie oxydierten diesen mit Wasserstoffsuperoxyd und erhielten eine ölige Dicarbonsäure ($[\alpha]_D = +12^\circ$), deren Diamid bei 181-182° schmolz.

Die Oxydation des gleichen 7-Ring Ketons mit Salpetersäure ergab dieselbe Ausbeute an Dicarbonsäure (55%). Da diese Säure weniger rein war, wurde sie vorerst mit Diazomethan in den Dimethylester übergeführt und durch Destillation gereinigt. Nach der Verseifung des Esters wurde der p-Bromphenacyl-ester hergestellt; dieser erwies sich als identisch mit dem Derivat aus der Oxydation mit Bromlauge.

Um einen weiteren Anhaltspunkt über die Konstitution der 7-Ring Ketone zu erhalten, wurde auch das aus Menthon erhaltene 7-Ring Keton (XIX) oder (LXIII) mit Bromlauge oxydiert. Die Ausbeute an

³³ *Pl. A. Plattner, A. Fürst, J. Hellerbach, Helv. 30, 2162 (1947).*

³⁴ *Soc. 1935, 315.*



ölicher Dicarbonsäure betrug ebenfalls ca. 55% d.Th. Auch diese Säure wurde in den p-Bromphenacyl-ester übergeführt. Die Analyse dieses Derivates entsprach ebenfalls einer Dicarbonsäure $C_{11}H_{20}O_4$. Das Derivat (Smp. 90-91°) schmolz gleich hoch, wie der Di-p-bromphenacyl-ester der Dicarbonsäure aus Carvomenthon. Die beiden Derivate gaben keine Schmelzpunktserniedrigung. Das infrarot Spektrum beider Di-p-bromphenacyl-ester war identisch. Die optische Drehung dieses Derivates (aus Menthon) dagegen betrug $[\alpha]_D = -4,54^\circ$, während das bereits erwähnte, gleich schmelzende Derivat (aus Carvomenthon) eine Drehung von $[\alpha]_D = +3,18^\circ$ zeigte. Es scheinen optische Isomere derselben Dicarbonsäure (LXVIII), 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure vorzuliegen.

Die Oxydation des 7-Ring Ketons aus Carvomenthon führt also zu einer 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure. Diese Säure kann sowohl aus einem 7-Ring Keton der Formel (XVIII) als auch (XIX) entstehen. Andererseits ist schon erwähnt worden, dass bei der Ringerweiterung des

1-Aminomethyl-2-methyl-cyclohexanols (ausgehend aus 2-Methyl-cyclohexanon³⁵) in der Hauptsache 3-Methyl-suberon (XLIV) entsteht. Die Ringerweiterung findet also bevorzugt in dem Sinne statt, dass die neue Methylen-Gruppe zwischen den Substituenten und die Keto-Gruppe in den Ring tritt. Uebertrage ich nun diese Ueberlegung auf meinen Fall, so ist bei der Ringerweiterung am 2-Oxy-2-aminomethyl-menthan (XLVIII) vor allem 3-Methyl-6-isopropyl-suberon (XIX) zu erwarten. Das Ausbleiben der Bildung einer Dibenzyliden-Verbindung bei (XIX) kann sterische Gründe haben.

Nach der gleichen Ueberlegung sollte aus dem 3-Oxy-3-aminomethyl-menthan (LVI) (aus Menthon) hauptsächlich ebenfalls 3-Methyl-6-isopropyl-suberon (XIX) entstehen. Die Oxydation dieses Ketons könnte zu 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure und 2-Isopropyl-5-methyl-pimelinsäure führen. Es hat sich aber gezeigt, dass in der Hauptsache 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure (LXVIII) entstand³⁵.

Da das 7-Ring Keton aus Carvomenthon von dem aus Menthon erhaltenen (XIX) verschieden ist, könnte man ihm die Konstitution (XVIII) zuschreiben. Die beiden Verbindungen wären ferner Antipoden in Bezug auf die beiden assym. C-Atomen und würden bei der Oxydation an der durch den Pfeil (XVIII trans und XIX cis) bezeichneten Stelle die beiden Antipoden der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure geben.

Es gibt jedoch gute Gründe (z.B. Entstehungsweise und Oxydationsverlauf) auch für das aus Carvomenthon erhaltene 7-Ring Keton die Formel (XIX) anzunehmen. Es müsste ihm dann wohl die Konfiguration (XIXa) mit verschiedener Lage der Isopropyl-Gruppe zukommen (sterische Zuordnung ist vollkommen willkürlich zur Erklärung des Gedankenganges gewählt).

Die beiden 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäuren könnten dann allerdings primär nicht reine Antipoden sein, sondern würden sich nur in Bezug auf die Konfiguration der Isopropyl-Gruppe unterscheiden. Möglicherweise sind beide in Bezug auf die zum Carboxyl in α -Stellung stehende Methyl-Gruppe racemisiert, oder man erhielt beim Umkrystallisieren und bei der Herstellung der Derivate aus diesen beiden "partiellen Racematen" schliesslich doch die reinen Antipoden, die mesoid oder racemoid sein können.

³⁵ 3-Keto-cholestan und 2-Keto-cholestan gaben bei der Oxydation mit Chromsäure die gleiche Dicarbonsäure, die *Windaus-Uibrig-Säure* (L. Rusicka, Pl. A. Plattner, M. Furrer, Helv. 27, 524 (1944)).

EXPERIMENTELLER TEIL

Bestimmung des Keton-Gehaltes

Da in dieser Arbeit immer wieder der Keton-Gehalt von Gemischen festgestellt werden musste, wird vorerst die Methode dieser Bestimmungen beschrieben³⁶.

Für alle Keton-Bestimmungen brauchte ich eine 3,5-proz. alkoholische Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung. Pro 100 ccm dieser Lösung wurden 5 ccm einer 0,1-proz. Bromphenolblau-Lösung (in 50-proz. Alkohol) als Indikator zugegeben. Vor der Zugabe des Ketons wurde diese Lösung mit Natronlauge auf eine gelblich-grüne Farbnuance titriert (pH 3,0-3,6). 8 ccm dieser Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung ohne Keton diente als Kontrolle (Vergleichsfarbe) zur Titration.

Die Einwage des Ketons für die Titration betrug ca. 100 mg (Genauigkeit $\pm 0,2$ mg), diese wurde mit 8 ccm der Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung versetzt. Die grünliche Farbe wurde sofort gelb, da bei der Reaktion zwischen Keton und Hydroxylamin-hydrochlorid Salzsäure freigesetzt wird. Diese freie Säure wurde dann sofort mit 0,1-n Natronlauge bis zur Farbe der Vergleichslösung zurücktitriert. Im pH-Bereich (3,0-3,6) des Indikators wird *nur freie* Salzsäure titriert.

Methyl-ketone und ungehinderte, leicht reagierende Cycloketone können sofort zurücktitriert werden. Sie reagieren vollständig mit Hydroxylamin-hydrochlorid innerhalb von 5 Minuten. In dieser Arbeit gehörten Cyclohexanon und Carvomenthon zu diesen Ketonen.

Manche Ketone die etwas gehindert sind (z.B. eines der 7-Ring Ketone dieser Arbeit) reagieren mit mässiger Geschwindigkeit. Sie reagieren vollständig mit Hydroxylamin-hydrochlorid erst nach Ablauf von 1-2 Stunden.

α,β -ungesättigte Ketone wie Carvon reagieren noch langsamer und geben oft falsche Werte bei der Titration, wenn sie mit Hydroxylamin-Lösung zu lange stehen. Das Hydroxylamin lagert sich auch an die Doppelbindung an und der gefundene Keton-Gehalt ist in diesen Fällen zu hoch.

³⁶ M. Krajcinovic, Chem. Zeitg. 55, 895 (1931). A. St. Pfau u. Pl. A. Plattner, Helv. 22, 646 (1939). U. S. Pharmacopoeia 13, 117 (1947).

Etwa mit gleicher Geschwindigkeit wie Carvon reagieren sterisch stark gehinderte Ketone. Bei Menthon (und dem daraus erhaltenen 7-Ring Keton) beispielweise benötigt die Umsetzung 12 Stunden. Menthon zeigt diese Trägheit auch bei anderen Reaktionen.

Manche Ketone (z.B. Campher und Benzophenon) haben sogar Erwärmen am Rückfluss oder eine Woche Stehen nötig bis sie vollständig mit Hydroxylamin-hydrochlorid reagieren. Dabei muss in gewissen Abständen titriert werden, um die gebildete Salzsäure aus dem Gleichgewicht zu entfernen und so die Bildung des Oxims zu vervollständigen.

In der Tabelle (V) sind einige systematische Untersuchungen der Oximierungsgeschwindigkeiten zusammengestellt.

TABELLE V

Gefundener Keton-Gehalt (in %) bei der Titration nach:

Keton	5 Min.	10 Min.	30 Min.	90 Min.	3 St.	12 St.	24 St.
Cyclohexanon	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8
1-Carvomenthon	96,9	96,9	96,9	96,9	96,9	96,9	96,9
7-Ring Keton (aus Carvo.)	59,1	81,5	91,6	94,9	94,9	94,9	94,9
d-Carvon	10,8	24,4	39,3	63,5	82,0	105,5	108,1
d-Menthon	21,6	43,1	64,3	76,2	83,6	91,5	91,5
7-Ring Keton (aus Menthon)	59,8	78,2	81,2	82,7	82,7	89,0	91,8

Hydrierung von d-Carvon (XIII)

110 g rohes d-Carvon (XIII)³⁷ wurden mit *Raney-Nickel* als Katalysator (aus 12 g Ni-Al-Legierung³⁸) in 500 ccm Feinsprit in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die anfänglich rasche Aufnahme von Wasserstoff (20 bis 40 ccm pro Minute) sank nach Verbrauch von 10 L auf ca. 10 ccm pro Minute. Nach 10 Tagen waren 30,5 L Wasserstoff verbraucht (berechnet 34 L) und die Hydrierung wurde abgebrochen.

Der Inhalt des Kolbens wurde filtriert, dann die Lösung in einem *Vigreux*-Kolben zur Entfernung des Alkohols destilliert. Die Reste des Lösungsmittels wurden am Vakuum entfernt. Der Keton-Gehalt des Rohproduktes betrug 85% (als C₁₀H₁₈O titriert).

³⁷ Handelsprodukt von *Firmenich* u. Cie, Genève: ca. 99% Keton-Gehalt als C₁₀H₁₈O titriert, $\alpha_D = +57,95^\circ$.

³⁸ Organic Synth. 21, 15 (1941).

Das rohe Carvomenthon (XIV) wurde dann langsam unter Schütteln zu einer *Beckmann'schen-Lösung*³⁹ von 30 g Natriumbichromat in 150 ccm Wasser und 25 g konz. Schwefelsäure gegeben. Die Temperatur wurde unterhalb 50° gehalten (gelegentliches Kühlen von aussen). Nach 10 Minuten wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, die Oelschicht abgetrennt und neutral gewaschen. Aus der dunklen, wässrigen Schicht wurde noch etwas Carvomenthon mit Aether extrahiert und neutral gewaschen. Das gesammte rohe Carvomenthon (XIV) wurde nun in einem *Vigreux*-Kolben am Vakuum fraktioniert (Destillation D-1⁴⁰).

Destillation D-1

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton-Gehalt	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	13 mm	90-93,5°	2,10 g	94,0%	-27,09°	1,4551
2	"	93,5°	74,76 g	97,0%		
3	12 mm	92-93°	18,64 g	92,5%		
4	"	93-95°	6,54 g	86,4%		
Rückstand	ca.	4,00 g			

Der Rückstand bestand teilweise aus Ausgangssubstanz (d-Carvon), durch das Semicarbazon (Smp. 176-177°) charakterisiert. Die Ausbeute betrug 82% d. Th. an Carvomenthon.

Die Hydrierung wurde fünfmal mit je 110 g Carvon wiederholt, zuerst mit frischem Katalysator. Für die letzten Hydrierungen wurde nach Waschen mit Alkohol derselbe Katalysator wiederverwendet. Diese Hydrierungen gingen interessanterweise bedeutend schneller.

d-Menthon (XVI)

Als Ausgangsmaterial diente ein Handelsprodukt, d-Menthon von *Allondon*, La Plaine, Genève. d-Menthon wurde zur Reinigung in einem 100 ccm *Vigreux*-Kolben durch eine 18 cm lange Kolonne bei 14 mm Druck fraktioniert. Aus 75 g Ausgangsöl betrug die Hauptfraktion 59 g (Sdp. 85-88°). (Handelsprodukt: Keton-Gehalt = 87%, $\alpha_D = +17,49^\circ$; Hauptfraktion: Keton-Gehalt = 94%, $\alpha_D = +17,35^\circ$).

³⁹ E. Beckmann, A. 250, 325 (1889); Org. Synth. I, 333 (1932).

⁴⁰ Zur besseren Uebersicht sind die Destillationen nach Reihenfolge numeriert, z.B. 2 g 3 D-3 bedeutet 2 g der dritten Fraktion aus Destillation 3.

RINGERWEITERUNG MIT DIAZOMETHAN

10 g Carvomenthon (XIV) wurden zu 300 ccm einer ätherischen Lösung von Diazomethan (ca. 5 g CH_2N_2 , 1,5-facher Ueberschuss) getropft. Es zeigte sich keine sichtbare Reaktion. Nachdem das Carvomenthon zugetropft war, wurden 100 ccm absolutes Methanol zugegeben. Nun trat langsam Gasentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch, mit einem Chlorcalciumrohr verschlossen, wurde bei Zimmertemperatur 5 Tage stehen gelassen, bis es farblos war. Nach Verdampfen des Lösungsmittels konnte Carvomenthon wieder unverändert zurückgewonnen werden (wie sich aus Siedepunkt, Drehung und Schmelzpunkt des Semicarbazons ergab).

In einem analogen Versuch mit 10 g Menthon (XVI) konnte ebenfalls nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Carvomenthon und nascierendes Diazomethan¹¹

50 g Carvomenthon	500 ccm Methanol
50 g Kalilauge (fest)	250 ccm Aether
175 g Nitrosomethylharnstoff	

Kalilauge, Methanol, Aether und Carvomenthon wurden in einen mit mechanischem Rührwerk versehenen Dreihalskolben gebracht und bis -10° abgekühlt. Im Verlauf von 4-5 Stunden wurde der Nitrosomethylharnstoff in kleinen Portionen dazu gegeben. Die Reaktionsprodukte blieben noch über Nacht stehen. Die gelbe Färbung am nächsten Tage zeigte, dass Diazomethan im Ueberschuss gebildet worden war. Das Gemisch wurde nun vom entstandenen Kaliumcyanat abfiltriert, mit Kochsalz-Lösung ausgesalzen und mit 300 ccm Aether ausgeschüttelt. Nachdem die wässrige Schicht abgetrennt war, wurde die ätherische Schicht noch dreimal mit Wasser ausgewaschen. Der Aether wurde abgedampft und der Rückstand in einem 200 ccm *Vigreux*-Kolben am Vakuum destilliert.

Destillation D-2

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton- Gehalt	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	13 mm	97-101°	22,78 g	17,9%	-14,92°	1,4589
2	“	106-111°	18,41 g	61,4%	- 6,71°	1,4652
3	“	111-120°	6,31 g	95,0%	- 0,88°	1,4710

¹¹ Aus der analogen Reaktion mit 10 g Menthon und *nascierendem* Diazomethan konnte nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Mehrere solche Ansätze wurden destilliert und die Fraktionen nach Brechungsindex und Drehung in zwei Gruppen getrennt. Diese wurden erneut in einem 250 ccm Kolben mit 37 cm langer *Widmer*-Kolonne und Dephlegmator destilliert (vgl. D-3 und D-4).

Destillation D-3

149 g gesammelte Fraktionen mit Brechungen bis 1,4653 und α_D zwischen -7° bis -17° wurden langsam fraktioniert.

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton-Gehalt	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	13 mm	55-67°	2,71 g		$-3,08^\circ$	1,4252
2	"	92-94°	27,33 g		$-19,60^\circ$	1,4588
3	"	94-98°	25,79 g		$-18,80^\circ$	1,4598
4	"	98-99,5°	10,47 g		$-15,90^\circ$	1,4620
5	"	99,5-103°	7,70 g	26,8%	$-12,60^\circ$	1,4638
6	"	103-111°	37,00 g	54,6%	$-7,35^\circ$	1,4649
7	"	111-115°	11,26 g	70,5%	$-6,81^\circ$	1,4650
8	14 mm	115-119°	4,12 g	66,5%	$-10,03^\circ$	1,4675
9	"	119-122°	7,85 g	67,5%	$-5,47^\circ$	1,4704
10	15 mm	122-	2,06 g	89,5%	$-1,70^\circ$	1,4709

Destillation D-4

58,7 g gesammelte Fraktionen (vgl. oben, Bemerkung unter D-2) mit Brechungen von 1,4667 bis 1,4710 und Drehungen von $-0,88^\circ$ bis $-5,09^\circ$ wurden langsam fraktioniert.

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton-Gehalt	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	14 mm	100-109°	6,68 g	44,6%	$-10,25^\circ$	1,4631
2	"	109-120°	24,51 g	67,9%	$-6,95^\circ$	1,4656
3	"	120-122°	13,74 g	72,8%	$-5,13^\circ$	1,4691
4	13 mm	122-	8,33 g	95,5%	$-0,50^\circ$	1,4704

2-Methylen-menthan-oxyd (XVII)

Fraktionen 2 und 3 aus D-3 wurden in einem 100 ccm Kolben mit 25 cm langer *Widmer*-Kolonne destilliert.

Destillation D-5

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton ⁴²	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	13 mm	91-93,5°	1,12 g		-20,08°	1,4589
2	"	93,5-94,5°	6,60 g		-20,44°	1,4590
3	12 mm	92,5-94°	35,25 g	9,0%	-19,94°	1,4594
4	"	94-97°	1,84 g	30,0%	-18,55°	1,4607
5	"	97-102°	2,07 g	37,8%	-14,33°	1,4640

Fraktionen 1 und 2 bestehen aus ziemlich reinem Oxyd (XVII) mit nur kleinen Mengen des isomeren Ketons (vgl. nächste Reaktion) als Verunreinigung. Die Analyse zeigte folgende Resultate:

	3,930 mg Substanz gaben 11,289 mg CO ₂ und 4,159 mg H ₂ O.
C ₁₁ H ₂₀ O	Ber. C 78,51 H 11,98%
	Gef. C 78,39 H 11,84%

Aufspaltung des Oxyds (XVII) mit Säure

2 g 2-Methylen-menthan-oxyd (XVII) in 25 ccm Aether wurden mit 150 ccm 1-proz. Schwefelsäure in einer 500 ccm Flüssigkeitsflasche 20 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, dann getrennt und die wässrige Schicht noch einmal mit 25 ccm Aether extrahiert. Nach dem Entfernen des Aethers wurden 2,07 g einer halb-festen Masse erhalten. Durch Titration wurde festgestellt, dass das Produkt 8,9% Carbonylverbindungen enthielt. Das so gebildete 2-Oxy-2-oxymethyl-menthan (XXI) wurde aus Petroläther 3-mal umkrystallisiert, Smp. 66,5-67,5°, $[\alpha]_D^{20^\circ} = -2,47^\circ$ (c = 9,6 in Alkohol).

	3,682 mg Substanz gaben 9,570 mg CO ₂ und 3,891 mg H ₂ O.
C ₁₁ H ₂₂ O ₂	Ber. C 70,92 H 11,90%
	Gef. C 70,93 H 11,83%

Umsetzung des Oxyds (XVII) mit Ammoniak

5 g Oxyd (XVII) wurden mit 10 ccm 22-proz. Ammoniak und 20 ccm Alkohol 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wurde dann mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei ein krystalliner Niederschlag ausfiel, der abfiltriert wurde. Die Ausbeute betrug 3,32 g sekundäres Oxyaminhydrochlorid (XXII) = 58% d.Th. Das Hydrochlorid schmolz bei 241,5-242°⁴³.

⁴² Oxyde stören bei der Titration der Ketone nach der schon erwähnten Hydroxylamin-hydrochlorid-Methode.

⁴³ Die Umsetzung des sek. Oxyamins zu Nitrosoamin vgl. S. 31.

3,740 mg Substanz gaben 9,255 mg CO₂ und 3,772 mg H₂O.

4,126 mg Substanz gaben 0,116 ccm N₂ (20°, 722 mm).

6,866 mg Substanz gaben 2,510 mg AgCl.

C ₂₂ H ₄₄ O ₂ NC1	Ber.	C	67,74	H	11,37	N	3,59	Cl	9,09%
	Gef.	C	67,53	H	11,29	N	3,11	Cl	9,04%

Das Filtrat enthielt noch 2,18 g Oel mit ca. 20% ketonischen Anteilen.

Ansäuern des Reaktionsproduktes (nach dem Kochen des Oxyds (XVII) mit Ammoniak) mit Eisessig gab eine Verbindung vom Smp. 140-141,5°. Beim Trocknen am Hochvakuum sublimierte die Substanz teilweise.

3,774 mg Substanz gaben 9,593 mg CO₂ und 3,849 mg H₂O.

C ₂₄ H ₄₇ O ₄ N	Ber.	C	69,69	H	11,45%
	Gef.	C	69,37	H	11,41%

Die Analyse stimmt also auf ein sek. Oxyamin-acetat (XXII).

5 g Oxyd (XVII) wurden in einem weiteren Versuch mit 22-proz. Ammoniak 2 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann am Rückfluss mit 1 g fester Natronlauge und 3 g Ammoncarbonat 2 Stunden gekocht. Nur sek. Oxyamin (XXII) und Polymere wurden erhalten.

Auch mit 14-proz. alkoholischem Ammoniak behandeltes Oxyd (ein Versuch: längeres Stehenlassen bei Zimmertemperatur, in einem anderen Versuch: Erwärmen) wurde immer nur sek. Oxyamin (XXII) erhalten.

Herstellung der Nitrosoverbindung

Zu 1 g sek. Oxyamin-hydrochlorid (XXII) gelöst in 10 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser wurden langsam in der Kälte 0,5 g Natriumnitrit (in 2 ccm Wasser gelöst) zugegeben. Eine krystalline Substanz fiel sogleich aus. Nach einigen Stunden Stehen wurde der Ansatz erwärmt und nach Abkühlen filtriert und mit Petroläther gewaschen. Schliesslich wurde aus Aether-Petroläther umkrystallisiert und am Hochvakuum getrocknet, Smp. 135,5-136,5°.

3,871 mg Substanz gaben 9,761 mg CO₂ und 3,830 mg H₂O.

3,099 mg Substanz gaben 0,205 ccm N₂ (21°, 724 mm).

C ₂₂ H ₄₂ O ₂ N ₂	Ber.	C	69,06	H	11,07	N	7,32%
	Gef.	C	68,81	H	11,07	N	7,32%

Es liegt das sek. Nitrosoamin vor.

Isolierung des 7-Ring Ketons (XIX)

59 g der Fraktionen 4, 5, 6 D-3 und 1 D-4 destillierte ich nochmals in einem 100 ccm Kolben mit 25 cm langer *Widmer*-Kolonnen.

Destillation D-6

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	12 mm	90-93,5°	0,40 g			
2	"	93,5-101°	12,23 g			
3	13 mm	101-105°	22,97 g	32,0%	— 9,50°	1,4649
4	"	105-106,5°	19,50 g	62,3%	— 5,31°	1,4650
5	"	106,5°	1,74 g	80,2%	— 3,63°	1,4642
6	14 mm	106-108°	1,68 g	82,3%	— 5,53°	1,4639

2 g der Fraktion 4 (62,3% Keton) wurden in das Semicarbazon übergeführt. Das klebrige Rohderivat wurde aus Alkohol häufig umkristallisiert. Schliesslich erhielt ich ein konstant bei 127-128° schmelzendes Semicarbazon (ca. 80 mg), dessen Analyse auf das Derivat eines 7-Ring Ketons ($C_{11}H_{20}O$) (XVIII) oder (XIX) stimmte.

	3,760 mg Substanz gaben 8,786 mg CO_2 und 3,410 mg H_2O .
	2,478 mg Substanz gaben 0,419 ccm N_2 (23°, 726 mm).
$C_{12}H_{23}ON_3$	Ber. C 63,96 H 10,29 N 18,65%
	Gef. C 63,77 H 10,15 N 18,65%

Fractionen 5 und 6 lieferten nach ähnlicher Behandlung das gleiche Semicarbazon.

Reinigung grösserer Mengen des 7-Ring Ketons

15 g der Fraktion 4 D-6 wurden in der gleichen Menge Alkohol gelöst und mit 50 ccm Semicarbazid-Lösung⁴⁴ versetzt. Nach kurzerem Aufwärmen wurde vier Tage stehen gelassen, dann bis zur Trübung mit einigen Tropfen Wasser gemischt. Allmählich wurden die ausfallenden öligen Tropfen teilweise kristallin. Nun wurde nach und nach etwas Wasser hineingetropt, bis die öligen Tropfen nicht mehr erstarrten. Nach Abfiltrieren erhielt ich 20,1 g feuchtes Semicarbazon, das einmal aus Essigester umkristallisiert 10 g eines Produktes vom Smp. 122,5-124° lieferte. Zur Analyse trocknete ich die Substanz am Hochvakuum.

	3,554 mg Substanz gaben 8,381 mg CO_2 und 3,135 mg H_2O .
$C_{12}H_{23}ON_3$	Ber. C 63,96 H 10,29%
	Gef. C 64,35 H 9,87%

Das Semicarbazon erwies sich als schon ziemlich rein.

⁴⁴ Semicarbazid-Lösung: 20 g Semicarbazid-hydrochlorid und 40 g kristallisiertes Natriumacetat wurden in einer Schale zerrieben, dann 100 ccm Methanol hinzugefügt und filtriert.

Das Semicarbazon wurde mit 10 g Oxalsäure zersetzt und gleichzeitig mit Wasserdampf destilliert, in Aether aufgenommen und das Oel in einem 10 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert.

Destillation D-7

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D
1	14 mm	100-106,5°	0,50 g	76,8%	
2	"	106,5-108°	1,82 g	81,2%	— 5,92°
3	"	108-109°	3,05 g	87,4%	— 7,00°
4	"	109-	0,49 g	84,5%	

Das aus 2,5 g der Fraktion 3 D-7 gewonnene Semicarbazon, einmal aus Essigester umkrystallisiert (2,12 g), schmolz bei 130-131,5° und erwies sich als identisch mit dem Semicarbazon aus der Fraktion 4 D-6.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

170 mg der Fraktion 3 D-7 und 8 ccm Reagens⁴⁵ wurden vermischt, wobei sich die Lösung sofort trübte. Nach Stehen im Eisraum über Nacht hatten sich rötlich-orange Krystalle gebildet. Mehrere Male aus Methanol umkrystallisiert schmolz das Präparat konstant bei 86-87°.

3,588 mg Substanz gaben 7,689 mg CO₂ und 2,177 mg H₂O.

C ₁₁ H ₂₄ O ₄ N ₄	Ber.	C	58,60	H	6,94%
	Gef.	C	58,48	H	6,77%

Phenylsemicarbazon

280 mg der Fraktion 3 D-7 wurden mit 250 mg Phenylsemicarbazid und 15 ccm Alkohol 30 Minuten bis zur klaren Lösung erwärmt und dann bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bald erstarrte die ganze Masse und 270 mg Krystalle wurden abfiltriert. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurde ein Schmelzpunkt von 158,5-159,5° beobachtet.

Reines 7-Ring Keton (XIX)

Die aus der Fraktion 3 D-7 erhaltenen 2,12 g Semicarbazon (vergl. oben) wurden mit 3 g Oxalsäure zersetzt und gleichzeitig mit Wasserdampf destilliert. Das so erhaltene Keton wurde bei 14 mm destilliert.

⁴⁵ 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens: 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 25 ccm methanolischer Salzsäure gelöst (4 ccm konz. Salzsäure in 100 ccm Methanol).

Destillation D-8

1.	100-107°	0,53 g	93,5%	Keton	
2.	107°	0,77 g	95,7%	"	$\alpha_D = -9,51^\circ$

Die Fraktionen 1, 2, 4 D-7 wurden zusammen nochmals in das Semicarbazon übergeführt. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Essigester schmolz das Präparat bei 129,5-130,5° (1,27 g). Es handelt sich hier auch um das gleiche Semicarbazon. Nach der Zersetzung wurde das Keton destilliert.

Destillation D-9

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D
1	14 mm	102-104°	0,11 g		
2	"	104-106°	0,58 g	96,0%	-11,08°

Isolierung eines 8-Ring Ketons (XX)

53 g der hochsiedenden Fraktionen 7, 8, 9 D-3 und 2, 3 D-4 wurden nochmals wie unter D-6 fraktioniert.

Destillation D-10

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D	$n_D^{20^\circ}$
1	13 mm	98-107°	1,42 g		-9,09°	
2	"	107-109°	10,15 g	65,5%	-6,24°	1,4646
3	12 mm	109-113,5°	18,32 g	76,5%	-7,95°	1,4658 ⁴⁹
4	"	114-116°	1,49 g	70,7%	-10,92°	1,4669
5	"	116-118°	6,44 g	58,5%	-10,92°	1,4683
6	"	118,5°	4,14 g	69,2%	-8,45°	1,4696
7	"	119-120,5°	5,76 g	72,8%	-4,60°	1,4704
8	"	120-122°	2,89 g	77,0%	-1,29°	1,4711

Fraktionen 6 bis 8 D-10 wurden vereinigt und aus einer Probe davon ein Semicarbazon hergestellt. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Methanol zeigte es einen Smp. 151-152°, $[\alpha]_D = -86,5^\circ$ ($c = 2,4$ in Chloroform). Zur Analyse wurde am Hochvakuum getrocknet.

3,692 mg Substanz gaben 8,818 mg CO₂ und 3,430 mg H₂O.

2,862 mg Substanz gaben 0,446 ccm N₂ (18°, 723 mm).

C ₁₂ H ₂₂ ON ₃	Ber.	C	65,23	H	10,53	N	17,56%
	Gef.	C	65,18	H	10,30	N	17,39%

Es liegt das Semicarbazon eines Ketons C₁₂H₂₂O (XX) vor.

⁴⁹ 3 g der Fraktion 3 D-10 (76,5% Keton) wurden nach Beckmann mit 0,6 g Natriumbichromat, 3,3 ccm Wasser und 0,5 g konz. Schwefelsäure oxydiert. Nach Aufarbeitung wurden 2,40 g mit 83,5% Keton-Gehalt zurückgewonnen. Davon konnte ich 1,89 g Semicarbazon (Ausbeute 70%) mit Smp. 119-124° erhalten.

RINGERWEITERUNG MIT SALPETRIGER SÄURE

VERSUCHE ZUR KONDENSATION VON CARVOMENTHON MIT NITROMETHAN

- 1.) 10 g Carvomenthon (XIV) wurden mit 3 ccm Natrium-methylat-Lösung (1 g Natrium in 15 ccm Methanol) und 4,5 g Nitromethan über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung (Waschen mit Wasser und Extrahieren mit Aether) wurden 9,16 g Carvomenthon zurückgewonnen.
- 2.) In einem anderen Versuch wurden dieselben Mengen Carvomenthon und Nitromethan mit 6 ccm Natrium-methylat-Lösung eine Stunde am Rückfluss gekocht, dann über Nacht stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 8 g Carvomenthon zurückgewonnen, der Rest war verharzter Rückstand.
- 3.) In einigen anderen Versuchen wurden die Bedingungen (Alkalikonzentration, Zeit; ferner auch Aethylamin als Kondensationsmittel) variiert. Nach der Aufarbeitung erhielt ich immer nur Ausgangsmaterial zurück, neben wenig Harzen. Einmal wurde auch die Kondensation von Menthon mit Nitromethan erfolglos versucht.

HYDRIERUNG VON CARVOMENTHON-CYANHYDRIN (XLVII)

12 g Natriumcyanid, 15 ccm Wasser, 40 ccm Aether und 12 g Carvomenthon (XIV) wurden in einen Dreihalskolben gebracht, welcher mit Tropftrichter, Kühler und Rührer versehen in ein Eis-Kochsalz-Bad getaucht war. Der Kühler hatte oben eine Gas-Ableitung (für Blausäure) und der Rührer einen Natronlauge-Verschluss. Nach Abkühlen wurden 12 g Eisessig langsam zugetropft und darauf noch zwei Stunden gerührt. Der Kolben wurde dann dicht verschlossen und zwei Tage in den Eisraum gestellt.

Es bildeten sich zwei Schichten, welche getrennt wurden. Die Aetherschicht wurde dreimal schnell mit Eiswasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren in der Kälte am Vakuum eingedampft.

Das Rohprodukt (Carvomenthon-cyanhydrin, XLVII) wurde in 40 ccm Eisessig mit 400 mg vorhydriertem Platinoxid und 4 ccm konz. Salzsäure hydriert. Die Aufnahme von Wasserstoff ging langsam vor sich. Nach 10 Tagen, wonach fast 2 Mol Wasserstoff (3550 ccm) verbraucht waren, wurde abgebrochen.

Nach Filtrieren wurde der grösste Teil des Eisessigs am Vakuum entfernt, der Rückstand in Aether gelöst und mit 2-n Salzsäure extrahiert. Dadurch gingen die basischen Anteile als Hydrochlorid in Lösung und wurden von den neutralen Anteilen getrennt. In diesem Vorversuch wurde kein sek. Oxyamin (XXII) als unlösliches Hydrochlorid in der Zwischenschicht erhalten, was später bei der Aufarbeitung grösserer Hydrierungen der Fall war (vergl. S. 39).

Die basischen Anteile wurden mit 2-n Natronlauge wieder freigesetzt und in einem 20 ccm *Vigreux*-Kolben (Natronkalk-Rohr an der Kapillare) destilliert.

Destillation D-II

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Ausbeute	
1	19 mm	114-120°	0,87 g	8,0%	= Amin (XLIX)
2	"	120-140°	0,90 g		
3	"	140-143°	7,47 g	62,5%	= Oxyamin (XLVIII)
Rückstand		—	1,50 g	15,0%	

Das Oxyamin (XLVIII) (Frakt. 3) krystallisierte in der Vorlage. Diese Hauptfraktion absorbierte rasch CO₂ aus der Luft.

Oxalat des Oxyamins (XLVIII)

Ein Teil der Fraktion 3 D-11 wurde in Aether gelöst und mit der molaren Menge ätherischer Oxalsäure-Lösung (wasserfrei) behandelt. Ich erhielt einen Niederschlag des Oxalats, Smp. 168-170°, welches aus Alkohol umkrystallisiert und am Hochvakuum getrocknet die folgenden Analysenwerte gab:

		3,998 mg Substanz gaben	8,146 mg CO ₂	und	3,344 mg H ₂ O.
		5,000 mg Substanz gaben	0,225 ccm N ₂ (18°, 730 mm).		
C ₁₃ H ₂₅ O ₅ N	Ber.	C 56,70	H 9,15	N 5,09%	
	Gef.	C 55,60	H 9,36	N 5,07%	

Pikrat des Oxyamins (XLVIII)

Aus je einem Mol Pikrinsäure und Oxyamin (XLVIII) in Methanol gelöst erhielt ich nach Fällung mit etwas Wasser eine schöne, gelbe, krystalline Verbindung mit dem Zersetzungspunkt 200°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und am Hochvakuum getrocknet.

		3,976 mg Substanz gaben	7,150 mg CO ₂	und	2,296 mg H ₂ O.
C ₁₇ H ₂₆ O ₅ N ₄	Ber.	C 49,27	H 6,32%		
	Gef.	C 49,08	H 6,46%		

Es handelt sich hier also um ein Pikrat des Oxyamins (XLVIII) ($C_{11}H_{23}ON$).

Carbonat des Oxyamins (LIV)

Wurde die salzsaure Lösung der basischen Anteile mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und nach Aufhören der Kohlensäure-Entwicklung noch konz. Natriumcarbonat-Lösung zugegeben, so trat eine dicke, flaumige, voluminöse Fällung des Oxyamin-carbonats (LIV) ein. Diese Fällung wurde abgenutscht und mit Wasser, dann mit Aether gewaschen.

Es wurde versucht eine Probe des Carbonats durch Umkrystallisieren analysenrein zu erhalten. Das Carbonat war leicht löslich in Alkohol; bei erhöhten Temperaturen spaltete es jedoch leicht wieder Kohlensäure ab. Eine Probe wurde aus Chloroform bis zum Smp. 125-129° umkrystallisiert und gab die folgenden Analysenwerte:

		3,732 mg Substanz gaben 8,991 mg CO ₂ und 3,620 mg H ₂ O.
		3,668 mg Substanz gaben 0,234 ccm N ₂ (22°, 729 mm).
$C_{23}H_{45}O_5N_2$	Ber.	C 63,85 H 11,18 N 6,48%
	Gef.	C 65,74 H 10,85 N 7,07%

Das am Hochvakuum bei 70° sublimierte Carbonat zeigte folgende Analyse:

		3,606 mg Substanz gaben 8,231 mg CO ₂ und 3,475 mg H ₂ O.
		2,370 mg Substanz gaben 0,136 ccm N ₂ (23°, 727 mm).
$C_{23}H_{45}O_5N_2$	Ber.	C 63,85 H 11,18 N 6,48%
	Gef.	C 62,29 H 10,78 N 6,33%

Im letzten Falle stimmt die Analyse ungefähr mit der Zusammensetzung des Oxyamin-carbonats (LIV) überein.

Aufarbeitung der zurückgewonnenen neutralen Anteile (Vorversuch)

Weniger als 1 g neutrale Anteile blieben zurück, welche nach dem Destillieren 0,58 g mit Sdp. bis 103° (14 mm) lieferten. In diesem Falle wurden die neutralen Anteile nicht näher untersucht; bei der Wiederholung des Versuches mit grösseren Mengen wurden dann auch die neutralen Anteile weiter aufgearbeitet (vergl. S. 39).

Aufarbeitung von grösseren Mengen Carvomenthon

Weitere Ansätze von 110 g Carvomenthon wurden, wie schon beschrieben, in das Oxyamin-carbonat (LIV) übergeführt. Zur Herstellung des

Carvomenthon-cyanhydrins (XLVII) wurden 120 g Natriumcyanid in 200 ccm Wasser, 200 ccm Aether und 140 g Eisessig verwendet. 2,5 g Platinoxid wurden in reinem Eisessig vorhydriert, dann das rohe Cyanhydrin in 400 ccm Eisessig und 30 ccm reiner konz. Salzsäure mit diesem Katalysator hydriert. Die Hydrierung ging viel langsamer vor sich als im Vorversuch. Anfangs wurden bis 8 ccm Wasserstoff pro Minute absorbiert und nach einigen Tagen sank die Aufnahme bis auf 0,5 ccm pro Minute. Trotz Zugabe von weiteren 500 mg vorhydriertem Katalysator wurde keine wesentliche Erhöhung der Aufnahme beobachtet. Nach Verbrauch von 14,5 L Wasserstoff (= 35% der für zwei Mol berechneten 42 L) wurde nach 12 Tagen abgebrochen. Für die nächste Hydrierung wurden zum verwendeten Katalysator weitere 500 mg frisches Platinoxid zugegeben. Es ist zu bemerken, dass die weiteren Hydrierungen mit schwankenden Resultaten vor sich gingen.

TABELLE VI

Tabelle der Hydrierungen

Hydrierungsnummer	Carvomenthon	Wasserstoff Aufnahme	Ausbeute Oxyamin-carbonat	neutrale Anteile
H-1	110 g	14,5 L	48 g = 30%	49 g = 44%
H-2	110 g	19,1 L	45 g = 28%	42 g = 38%
H-3	98 g	15,6 L	34 g = 23%	70 g = 64%
H-4	110 g	17,5 L	52 g = 32%	38 g = 34%
H-5	110 g	13,0 L	40 g = 25%	56 g = 51%
H-6	110 g	14,0 L	32 g = 20%	56 g = 51%
H-7	92 g	10,5 L	25 g = 19%	67 g = 73% ⁴⁷
H-8	110 g	13,0 L	45 g = 28%	68 g = 61%
H-9	110 g	10,0 L	6,7 g = 4,2%	88 g = 80%
H-10	62 g	7,5 L	5,5 g = 6,5%	59 g = 90%
H-11	63 g	6,0 L	20 g = 20%	72 g = 114%
H-12	56 g	8,0 L	3,5 g = 3,9%	56 g = 100%
Gesamtausbeute			355 g	---

Als Beispiel sei die Aufarbeitung eines solchen Ansatzes (H-1) angeführt. Das Hydrierungsprodukt wurde wie vorher mit verd. Salzsäure extrahiert, wodurch das Oxyamin (XLVIII) als Hydrochlorid in Lösung ging. Die sauren Lösungen der basischen Anteile aller Ansätze wurden als Carbonat (LIV) aufgearbeitet. Siehe Ausbeuten in Tabelle (VI). Der Versuch H-1 lieferte 48 g Carbonat.

⁴⁷ Die letzten Hydrierungen, ab H-7 wurden mit zurückgewonnenen neutralen Anteilen durchgeführt (entweder Carvomenthon oder Carvomenthon-cyanhydrin).

Zwischen der ätherischen und salzsauren Lösung bildete sich in diesem Falle ein krystalliner Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert, Smp. 241-242°. Es liegt das Hydrochlorid des sek. Oxyamins (XXII) vor. Dieselbe Verbindung war schon vorher beim Behandeln des Oxyds (XVII) mit Ammoniak erhalten worden (vergl. S. 30). Zur Analyse wurde das Hydrochlorid am Hochvakuum bei 150° sublimiert.

		3,552 mg Substanz gaben 8,800 mg CO ₂ und 3,584 mg H ₂ O.							
		6,690 mg Substanz gaben 0,208 ccm N ₂ (24°, 729 mm).							
		5,881 mg Substanz gaben 2,136 mg AgCl.							
C ₂₂ H ₄₄ O ₂ NC1	Ber.	C	67,74	H	11,37	N	3,59	Cl	9,09%
	Gef.	C	67,61	H	11,29	N	3,43	Cl	8,99%

Das Hydrochlorid liess sich mit Alkali zum freien sek. Oxyamin (XXII) spalten, das destilliert wurde.

Destillation D-12

1.	0,1 mm	160-173°	1,48 g
2.	"	173°	7,77 g

Fast kein Rückstand blieb zurück, das freie sekundäre Oxyamin (XXII) destillierte ohne Zersetzung als farblose, zähe Flüssigkeit. Mit verd. Salzsäure erhielt ich dasselbe Hydrochlorid wie vorher, Smp. 241-242°.

Das Hydrochlorid lieferte auch die gleiche Nitrosoverbindung wie das entsprechende Derivat des früher erhaltenen sek. Oxyamins (XXII) (vergl. S. 31).

Die Ausbeute an sek. Oxyamin (XXII) in den verschiedenen Ansätzen schwankte zwischen 1 bis 10%.

Aufarbeitung der neutralen Anteile (grössere Ansätze)

Da die Zusammensetzung sowie die Menge der zurückgewonnenen neutralen Anteile der verschiedenen Hydrierungen (Tabelle VI) schwankte, werden einige davon ausführlich angegeben (Hydrierungen 1, 3 und 9).

Neutrale Anteile der Hydrierung 1

Aus 69 g neutralen Anteilen wurden durch Destillation 49 g einer Carvomenthon-Fraktion (Sdp. 90-95° (13 mm), Keton-Gehalt ca. 81%)

erhalten. Diese Fraktion betrug 44% des Ausgangsmaterials, die übrigen 20% waren höher molekular. Es wurde daraus noch etwas krystallines sek. Oxyamin-hydrochlorid (XXII) erhalten.

Neutrale Anteile der Hydrierung 3

Die neutralen Anteile der Hydrierung 3 wurden fraktioniert.

Destillation D-13

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton
1	15 mm	103-104°	4,00 g	18,9%
2	"	104-106°	29,55 g	23,0%
3	"	106-109°	26,04 g	49,0%
4	"	109-111°	10,35 g	85,0%
Rückstand		ca. 5,00 g	

Fraktionen 1, 2 und 3 wurden zusammengenommen und mit 100 ccm 10-proz. Natronlauge und 50 ccm Alkohol während 5 Stunden am Rückfluss gekocht, um das eventuell vorhandene Carvomenthyl-acetat (LI) zu verseifen. Dann neutralisierte ich mit verd. Schwefelsäure, trennte die wässrige Schicht ab und entfernte den Alkohol am Vakuum. Das verseifte Produkte wurde nun mit 30 g Natriumbichromat nach *Beckmann* oxydiert. Die Temperatur stieg auf 50° und nach 5 Minuten wurde abgekühlt. Nachdem der Inhalt des Kolbens in Aether aufgenommen wurde, wusch ich die Lösung neutral. Der Keton-Gehalt des Produktes (42 g) betrug 85,7% (Carvomenthon). Oxydation einer kleinen Probe der neutralen Anteile ohne vorherige Verseifung zeigte keine wesentliche Erhöhung des Keton-Gehaltes (von ca. 30% auf 46%). Das so zurückgewonnene Carvomenthon wurde mit der aus Hydrierung 1 zurückgewonnenen Carvomenthon-Fraktion (vergl. oben) zusammen in das Cyanhydrin übergeführt und hydriert (Hydrierung 7, Tabelle VI).

Fraktion 4 D-13 hatte einen deutlichen Geruch von Blausäure. Da Cyanhydrine bekanntlich nach kurzem Erwärmen ebenfalls mit Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung titriert werden können, handelt es sich hier wahrscheinlich um Carvomenthoncyanhydrin (XLVII). Diese Fraktion wurde mit ähnlichen Fraktionen anderer neutraler Anteile direkt hydriert (z.B. Hydrierung 10, Tabelle VI).

Neutrale Anteile der Hydrierung 9—Destillation D-14

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton
1	17 mm	95-101°	2,00 g	72,1%
2	“	101-106°	8,86 g	47,8%
3	“	106-110°	20,00 g	46,0%
4	“	111-116°	56,77 g	85,0%

Fraktion 4 wurde direkt weiter hydriert (Hydrierung 12).

EINWIRKUNG VON SALPETRIGER SÄURE AUF 2-OXY-
2-AMINOMETHYLMENTHAN (XLVIII)

1.) 6 g Oxyamin (XLVIII) (Fraktion 3 D-11) wurden in 30 ccm 33-proz. Essigsäure gelöst und mit Eis-Kochsalz gekühlt. Anschliessend wurden 3,5 g Natriumnitrit, gelöst in 10 ccm Wasser, langsam unter Rühren hineingetropt. Die Lösung schäumte anfangs ein wenig unter Stickstoff-Entwicklung. Nachdem die ganze Nitrit-Lösung zugetropft war, stand das Reaktionsgemisch bis zum nächsten Tag bei Zimmertemperatur. Dann wurde noch kurz am Dampfbad erwärmt, die Oelschicht abgetrennt und die wässrige Lösung mit Aether extrahiert. Das Produkt wurde mit 2-n Salzsäure, dann mit 2-n Natronlauge, zuletzt mit Wasser neutral gewaschen und in einem 10 ccm *Claisen*-Kolben destilliert.

Destillation D-15

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D	$\alpha_D^{20^\circ}$
1	13 mm	104-109°	1,17 g	92,5%	-4,72°	1,4638
2	“	109-112°	1,76 g	106,5%?	-5,08°	1,4642
3	“	112-140°	0,76 g	52,2%		1,4743
4	“	140-145°	0,40 g			1,4699
Rückstand	ca.	1,20 g			

Die Ausbeute des Ketons lag unter 50% d.Th. (auf Oxyamin berechnet). Das Reaktionsprodukt enthielt noch Ketone mit kleinerem Molekulargewicht.

2.) Zu einer Lösung von 10 g Oxyamin-carbonat (LIV) in 35 ccm 40-proz. Essigsäure (Entwicklung von CO₂) wurden in der Kälte 4,5 g

Natriumnitrit, gelöst in 20 ccm Wasser, unter Rühren hineingetrofft. Nach dem Erwärmen wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Ich erhielt 6,52 g Öl mit einem Gehalt von 54,3% an Keton, was eine Rohausbeute von 52% bedeutet. Das Rohprodukt wurde in einem 20 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert.

Destillation D-16

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D
1	15 mm	103-108°	1,26 g	84,0%	-7,75°
2	"	108-114°	1,42 g	85,0%	-4,93°
3	"	114-115°	1,05 g	82,5%	
4	"	115-118°	0,50 g	71,2%	
Rückstand			ca. 1,90 g		

Semicarbazon der Fraktionen aus D-15 und D-16

Pro 200 mg Oel der verschiedenen Fraktionen aus Destillationen D-15 und D-16 wurden je 5 ccm Semicarbazid-Lösung⁴⁴ zugesetzt. Nach leichtem Erwärmen wurde einen Tag stehen gelassen, einige Tropfen Wasser zugegeben und genau wie vorher beschrieben (vergl. S. 32) aufgearbeitet. Die schmierigen Semicarbazone wurden auf der Nutsche mit etwas Alkohol gewaschen, dann mehrmals aus Alkohol und Essigester umkrystallisiert. Aus den Fraktionen 2 D-15 sowie 2, 3 und 4 D-16 wurde das gleiche Derivat erhalten, Smp. ca. 126-127°. Diese Semicarbazone zeigten andererseits auch keine Mischschmelzpunkterniedrigung mit dem 7-Ring Keton-Semicarbazon aus den früheren Versuchen⁴⁸. Fraktionen 1 und 3 D-15 lieferten mit Semicarbazid nur Oele. Das Semicarbazon der Fraktion 2 D-15 gab folgende Analysenwerte:

	3,625 mg Substanz gaben	8,499 mg CO ₂	und	3,326 mg H ₂ O.
	2,160 mg Substanz gaben	0,360 ccm N ₂	(15°, 722 mm).	
C ₁₂ H ₂₃ ON ₃	Ber.	C 63,96	H 10,29	N 18,65%
	Gef.	C 63,98	H 10,27	N 18,77%

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Aus 170 mg der Fraktion 2 D-15 wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt, Smp. 86-87°. Es erwies sich als identisch mit demselben Derivat aus der Fraktion 3 D-7.

⁴⁸ Einwirkung von Diazomethan auf Carvomenthon, Seite 32.

Phenylsemicarbazon

Auch das aus 200 mg der Fraktion 3 D-16 hergestellte Phenylsemicarbazon (Smp. 159-160°) war identisch mit demselben Derivat aus der Fraktion 3 D-7 (S. 33).

3,582 mg Substanz gaben 9,420 mg CO₂ und 2,860 mg H₂O.
 $C_{13}H_{21}ON_3$ Ber. C 71,72 H 9,03%
 Gef. C 71,77 H 8,92%

Es liegt also das gleiche 7-Ring Keton (XIX) vor, das vorher durch Einwirkung von Diazomethan auf Carvomenthon erhalten worden war.

Aus Fraktion 1 D-16 konnte das Semicarbazon von Carvomenthon in ca. 50-proz. Ausbeute (der Fraktion) isoliert werden, Smp. 185-186°. (Oxydation des Glykols (XXI)?)

3,714 mg Substanz gaben 8,470 mg CO₂ und 3,364 mg H₂O.
 3,044 mg Substanz gaben 0,538 ccm N₂ (18°, 722 mm).
 $C_{11}H_{21}ON_3$ Ber. C 62,52 H 10,02 N 19,89%
 Gef. C 62,23 H 10,14 N 19,69%

Herstellung grösserer Mengen des 7-Ring Ketons (XIX)

355 g Oxyamin-carbonat (Tabelle VI, S. 38) wurden in Portionen von 50 bis 75 g ähnlich wie in Vorversuch 2 (S. 41) beschrieben mit salpetriger Säure umgesetzt. Beispiel: Aus 75 g Oxyamin-carbonat (LIV) erhielt ich 34,6 g rohes Keton (52% Keton-Gehalt). Das Produkt wurde darauf destilliert.

Destillation D-17

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton
1	16 mm	bis 103°	0,50 g	
2	"	103-107°	4,03 g	81,0%
3	"	107-110°	2,96 g	75,6%
4	"	110-115°	6,25 g	82,1%
5	"	115-120°	3,72 g	79,5%
			17,46 g	
Rückstand ⁴⁹	ca.	16 g	

⁴⁹ Der Rückstand wurde mit 15 g Natriumbichromat nach *Beckmann* oxydiert

Die besten Fraktionen aus allen Umsetzungen (in diesem Falle die Fraktionen 2 bis 5 D-17) wurden gesammelt und 78 g rohes Keton erhalten. Dieses Produkt wurde mit 10 Natriumbichromat nach *Beckmann* oxydiert, um es von eventuell vorhandenen Olefinen und alkoholischen Anteilen zu befreien. Die so erhaltene Substanz wurde in einem 100 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert.

Destillation D-19

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton
1	16 mm	97-101°	2,57 g	72 %
2	"	101-105°	10,48 g	94 %
3	"	105-108°	18,27 g	95,5%
4	"	108-110°	6,77 g	93,7%
5	"	110-114°	15,67 g	91,8%
6	"	114-118°	11,63 g	84,9%
7	"	118-128°	5,04 g	

Wenig Rückstand blieb im Kolben zurück.

Aus den niedrigen Fraktionen (1 bis 3) konnte nach der Umsetzung mit Semicarbazid-Lösung das Semicarbazon von Carvomenthon erhalten werden. Die aus Fraktionen 4 bis 6 hergestellten Semicarbazone schmolzen bei 118-122° (Derivate eines rohen 7-Ring Ketons).

Destillation D-20

Fraktionen 1 bis 3 D-19 zusammen wurden mit konz. Natriumhydrogensulfit-Lösung ausgeschüttelt, von der festen Verbindung getrennt und wieder destilliert.

1.	16 mm	95-108°	7,20 g	ca. 88% Keton
2.	"	108-112°	10,52 g	ca. 89% "

Die Bisulfit-Verbindung liess sich mit Wasser zersetzen, wonach und das Produkt destilliert (Destillation D-18).

Destillation D-18

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton
1	16 mm	bis 115°	2,50 g	97,0%
2	"	115-128°	6,48 g	81,0%
3	"	128-147°	5,55 g	42,0%
			14,53 g	

Die erste Fraktion mit konz. Natriumhydrogensulfit-Lösung geschüttelt lieferte zum Teil eine feste Verbindung, die mit Petroläther gewaschen und mit Wasser gaspalten ca. 1 g Carvomenthon gab.

11,44 g Oel (Keton-Gehalt 96% als Carvomenthon berechnet) zurückgewonnen wurden.

Zur weiteren Reinigung wurden die Fraktionen 4 bis 6 D-19 und D-20 mit einer alkoholischen Phenylsemicarbazid-Lösung versetzt⁵⁰.

Z.B.: Fraktion 5 D-19 (ca. 15 g) wurde mit 13 g Phenylsemicarbazid-4 und 150 ccm Alkohol versetzt. Daraus krystallisierten bald 24 g Phenylsemicarbazon, welche mit 10 g Oxalsäure und Wasserdampf zersetzt wurden. Die vollständige Zersetzung dauerte jedoch bedeutend länger als die des Semicarbazons. Das zurückgewonnene Keton wurde in einem 20 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert. Als Hauptfraktion wurden 9,77 g (110-114° bei 16 mm) erhalten mit einem Keton-Gehalt von 85,5%.

Diese ca. 10 g Keton wurden wieder in das Semicarbazon übergeführt, dieses (ca. 11 g) aus Essigester einmal umkrystallisiert (Smp. 123°) und mit Oxalsäure und Wasserdampf zersetzt. Das zurückgewonnene Keton wurde in einem 20 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert.

Destillation D-21

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α_D	n_D^{20}
1	17 mm	106-109°	0,50 g			
2	"	109-111°	5,77 g	94,5%	-7,16°	1,4615
3	"	111-112°	0,77 g	94,0%		

Das aus 100 mg der Fraktion 2 hergestellte Semicarbazon schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 129-130°. Es handelt sich hier um relativ reines 7-Ring Keton. Die Dichte war $D_{20}^{20} = 0,913$.

Die vorher erwähnten Fraktionen aus D-19 und D-20 wurden auf gleiche Art gereinigt und folgende Fraktionen relativ reines 7-Ring Keton (XIX) erhalten:

TABELLE VII

Menge	Siedetemp.	Druck	Keton	α_D
5,82 g	110-112°	16 mm	94,7%	-8,20°
4,50 g	112-115°	"	94,8%	-8,78°
7,10 g	109-114°	"	94,2%	-3,90°
6,51 g	112-113°	"	94,0%	-5,93°

⁵⁰ Das rohe Phenylsemicarbazon ist weniger schmierig als das Semicarbazon; es ist leichter zu filtrieren und zu waschen.

Im ganzen wurden 30,46 g 7-Ring Keton (XIX) erhalten, was einer Ausbeute von ca. 15% d.Th. (ber. auf das Oxyamin (XLVIII)) entspricht. Es wurden ferner noch folgende Produkte erhalten:

- 255 g Carvomenthon (XIV) (Ausgangsmaterial)
- 200 g Polymere im Rückstand der Destillationen
- 50 g sek. Oxyamin (XXII)
- 50 g Vor- und Nachläufe sowie Mutterlaugen bei der Reinigung des 7-Ring Ketons

HYDRIERUNG VON MENTHON-CYANHYDRIN (LV)

Zu einem Gemisch von 60 g Natriumcyanid, 70 ccm Wasser, 100 ccm Aether und 60 g d-Menthon (XVI) (in einem Dreihalskolben, vergl. Seite 35) wurden unter Rühren und Kühlen 35 g konz. Salzsäure in 40 g Eisessig langsam zugetropft. Die Aufarbeitung wurde genau gleich wie bei Carvomenthon-cyanhydrin (XLVII) ausgeführt. Das rohe Cyanhydrin wurde mit 2,0 g vorhydriertem Platinoxid in 200 ccm Eisessig und 20 ccm konz. Salzsäure hydriert. Der Ansatz verbrauchte 10,5 L Wasserstoff, fast die Hälfte der berechneten 2 Mol.

Die basischen Anteile wurden mit verd. Salzsäure von den Neutralkörpern (ca. 25 g) abgetrennt. Nachdem die Basen mit Natronlauge aus der salzsauren Lösung freigesetzt und am Vakuum destilliert worden waren, wurde das entstandene Amin (LVII) vom Oxyamin (LVI)⁵¹ getrennt.

Destillation D-22

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Ausbeute
1	20 mm	bis 118°	1,35 g	
2	19 mm	118-130°	3,91 g	8,5% = Amin (LVII)
3	"	130-133°	22,80 g	36 % = Oxyamin (LVI)

Pikrat des Amins (LVII)

Molare Mengen der Fraktion 2 und Pikrinsäure wurden in Methanol gelöst und dann mit einigen Tropfen Wasser gefällt. Das Pikrat schmolz (nach Umkrystallisieren aus Methanol) bei 185-186° (Zers.).

⁵¹ Das gleiche Oxyamin konnte auch später durch Reduktion des Cyanhydrinacetats mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden; vergl. S. 49.

			3,782 mg	Substanz gaben	7,123 mg	CO ₂ und	2,102 mg	H ₂ O.
			2,578 mg	Substanz gaben	0,326 ccm	N ₂ (18°, 715 mm).		
C ₁₁ H ₂₆ O ₇ N ₄	Ber.	C	51,25	H	6,58	N	14,06%	
	Gef.	C	51,40	H	6,22	N	13,96%	

Es liegt das Pikrat von 3-Aminomethyl-menthan C₁₁H₂₃N vor. Das Hydrochlorid des Amins (VLII) schmolz bei 234°.

Hydrochlorid des Oxyamins (LVI)

Einige Tropfen der Fraktion 3 D-22 wurden in wasserfreiem Aether gelöst und trockenes Chlorwasserstoff-Gas hineingeleitet. Aus der Lösung fielen sofort Krystalle aus. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert und am Hochvakuum getrocknet, Smp. 218°.

			3,632 mg	Substanz gaben	7,814 mg	CO ₂ und	3,394 mg	H ₂ O.
C ₁₁ H ₂₄ ONCl	Ber.	C	59,57	H	10,91%			
	Gef.	C	58,72	H	10,46%			

Pikrat des Oxyamins (LVI)

Das Pikrat wurde auf gleiche Weise (Seite 36) aus Fraktion 3 D-22 hergestellt, Smp. 194° (Zers.).

			3,699 mg	Substanz gaben	6,680 mg	CO ₂ und	2,085 mg	H ₂ O.
			2,453 mg	Substanz gaben	0,294 ccm	N ₂ (18°, 729 mm).		
C ₁₁ H ₂₆ O ₈ N ₄	Ber.	C	49,27	H	6,32	N	13,52%	
	Gef.	C	49,29	H	6,31	N	13,48%	

Es liegt das Pikrat des 3-Oxy-3-aminomethyl-menthans (LVI) (C₁₁H₂₃ON) vor.

Aequimolare Mengen von Oxyamin (LVI) und Benzoesäure in Alkohol lieferten eine Verbindung vom Smp. 158-159°.

Carbonat des Oxyamins (LVI)

In einem andern Versuch mit 34 g Menthon unter denselben Bedingungen wurde aus dem Hydrierungsprodukt des rohen Cyanhydrins (LV) das Oxyamin (LVI) als Carbonat abgetrennt (wie unter Carvo-menthon, Seite 37 beschrieben). 34 g Menthon lieferten 12 g Oxyamin-carbonat (24% d.Th.). Der Rest (38 g) waren neutrale Anteile. Das in Alkohol lösliche Carbonat ist ebenfalls unlöslich in Wasser und Aether.

Aufarbeitung der neutralen Anteile

Die neutralen Anteile wurden ebenfalls destilliert.

Destillation D-23

1.	23 mm	75-92°	7,70 g	78,8% Keton
2.	"	92°	7,17 g	84,6% "
Rückstand	ca.	7,90 g	

Der Rückstand war teilweise kristallin. Aus Essigester mehrmals umkristallisiert schmolz das Präparat bei 251-252°.

3,748 mg Substanz gaben 9,415 mg CO₂ und 3,754 mg H₂O.

4,178 mg Substanz gaben 0,137 ccm N₂ (18°, 732 mm).

4,364 mg Substanz gaben 1,648 mg AgCl.

C ₂₂ H ₄₄ O ₂ NCI	Ber.	C 67,74	H 11,37	N 3,59	C1	9,09%
	Gef.	C 68,55	H 11,21	N 3,71	C1	9,34%

Die Analysenwerte passen ungefähr auf die für das sek. Oxyaminhydrochlorid (LIX) berechneten Werte.

Fractionen 1 und 2 D-23 mit Wasser gewaschen, die wässrige Lösung mit Ferrosulfat auf Blausäure geprüft, ergaben eine stark positive Reaktion. Dies zeigt die Anwesenheit von Cyanhydrin an. Sonst bestehen diese Fractionen hauptsächlich aus zurückgewonnenem Menthon.

REDUKTION VON CYCLOHEXANON-CYANHYDRIN-ACETAT MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

23 g der Bisulfit-Verbindung des Cyclohexanons (LX) (aus 14,5 g Cyclohexanon (82-proz.) und 100 ccm konz. Natriumhydrogensulfit-Lösung) wurden in einem Scheidetrichter in 100 ccm Wasser gelöst und mit 7 g in 30 ccm Wasser gelöstem Natriumcyanid versetzt. Das Cyanhydrin bildete sofort eine obere Schicht, welche mit Aether extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und mit 30 g Essigsäureanhydrid und 0,3 g 85-proz. Phosphorsäure zwei Tage bei 25° stehen gelassen wurde. Nach einer Stunde Erwärmen am Rückfluss wurde aufgearbeitet und destilliert.

Destillation D-24

1.	16 mm	60,122°	0,5 g	Vorlauf
2.	"	122-125°	11,17 g	Cyclohexanon-cyanhydrin-acetat, 60% d.Th.

Die Hauptfraction erstarrte durch Kühlen in Eis und Reiben mit einem Glasstab und blieb fest bei Zimmertemperatur.

5 g Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4), in 200 ccm trockenem Aether gelöst, wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 5 g Cyclohexanocyanhydrin-acetat (LXI) in 50 ccm absolutem Aether langsam versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde der Ueberschuss an Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit 100 ccm Wasser zersetzt und dann 150 ccm 10-proz. Natronlauge zugegeben. (In einem Kleinversuch hat es sich gezeigt, dass der beim Versetzen mit Wasser entstehende Niederschlag weder mit verdünnter Schwefelsäure noch mit Natronlauge in Lösung ging. Der Niederschlag musste getrennt aufgearbeitet werden; vergl. unten).

Nun wurde 3 mal mit je 100 ccm Aether extrahiert, der Aether-Extrakt zweimal mit je 25 ccm verd. Salzsäure gewaschen. Aus der Aether-Schicht wurden 2 g neutrale Anteile zurückgewonnen. Die wässrige salzsaure Lösung wurde mit verd. Natronlauge versetzt, mit Aether extrahiert, der Aether verdampft und der Rückstand destilliert. Es gingen 1,4 g Oxyamin (XXIV) bei $103-106^\circ$ (16 mm) über.

Der obige kolloide Niederschlag wurde 24 Stunden in einem *Kutscher-Stuedel*-Apparat mit Aether extrahiert und dann die basischen Anteile wie vorher ausgezogen, wobei ich noch 1,6 g 1-Aminomethyl-cyclohexanol (XXIV) und im Neutralteil einige Tropfen Cyclohexanol erhielt. So wurde im ganzen 3 g 1-Aminomethyl-cyclohexanol (XXIV) erhalten (72% d.Th.).

Die freie Base ist ziemlich löslich in Wasser und schwer mit Aether zu extrahieren, sonst wäre die Ausbeute wahrscheinlich noch etwas besser. Aus dem Oxyamin (XXIV) wurde zur Identifizierung das N-Benzoyl-1-aminomethyl-cyclohexanol (LXII)²⁷ (Smp. $140,5-141,5^\circ$ aus Benzol-Aether) hergestellt.

	3,700 mg Substanz gaben 9,776 mg CO_2 und 2,701 mg H_2O .
	4,158 mg Substanz gaben 0,221 ccm N_2 (17° , 729 mm).
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 72,07 H 8,21 N 6,00%
	Gef. C 72,11 H 8,17 N 6,00%

Reduktion von Menthon-cyanhydrin-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid

Menthon-cyanhydrin (LV) aus 34 g Menthon (XVI) wurde mit 60 ccm Essigsäureanhydrid und 0,3 g konz. Phosphorsäure versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen worden war, erwärmte ich noch eine Stunde. Nun wurde neutral gewaschen und destilliert. Als Hauptfraktion ging Menthon bei 90° (16 mm) über. Bei $135-155^\circ$ (16 mm) destillierte 1,7 g Menthon-cyanhydrin-acetat (LVIII), entsprechend 3,7% d.Th. Zur Analyse wurden 700 mg nochmals bei $140-150^\circ$ (15 mm) destilliert.

3,178 mg Substanz gaben 8,151 mg CO₂ und 2,702 mg H₂O.

C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N	Ber.	C	69,99	H	9,51%
	Gef.	C	69,92	H	9,48%

Ich löste 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 80 ccm trockenem Aether und tropfte langsam 2,2 g Menthon-cyanhydrin-acetat (LVIII), in 25 ccm Aether gelöst, zu. Nach 12 Stunden wurden zum Reaktionsgemisch 20 ccm Wasser, dann 60 ccm 10-proz. Natronlauge zugegeben und mit Aether extrahiert. Die basischen Anteile wurden in 2-n Salzsäure aufgenommen, mit Natronlauge wieder freigesetzt, mit Aether extrahiert und bei 130-137° (17 mm) destilliert. Die Ausbeute betrug 1,08 g (62% d.Th.). Das Produkt gab das gleiche Pikrat mit Smp. 194-195° (Zers.) wie vorher. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Oxyamin (LVI) mit Benzoylchlorid in Pyridin zu N-Benzoyl-3-oxy-3-aminomethyl-menthan umgesetzt (Smp. 125-126°).

3,720 mg Substanz gaben 10,140 mg CO₂ und 3,032 mg H₂O.

C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N	Ber.	C	74,70	H	9,42%
	Gef.	C	74,39	H	9,12%

EINWIRKUNG VON SALPETRIGER SÄURE AUF 3-OXY-3-AMINOMETHYLMENTHAN (LVI)

Ich löste 10 g 3-Oxy-3-aminomethyl-menthan (LVI) in 10 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser und versetzte die Lösung langsam in der Kälte mit 5,5 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser. Die Reaktion wurde wie vorher (Seite 41) durchgeführt und aufgearbeitet, das Produkt in einem 20 ccm *Vigreux*-Kolben destilliert.

Destillation D-25

Frakt.	Druck	Siedetemp.	Menge	Keton	α _D	n _D ^{20°}
1	14 mm	45-92°	0,41 g	29,5%		
2	"	92-95°	2,12 g	34,6%		1,4570
3	"	95-101°	1,09 g	58,8%	+ 9,08°	
4	"	101-106°	1,43 g	77,3%	+11,28°	1,4604
5	"	106-108°	2,00 g	89,8%	+21,20°	1,4620

Die Ausbeute auf Keton-Gehalt berechnet betrug ca. 40% d.Th.

Semicarbazon des 7-Ring Ketons (XIX)

Das Semicarbazon der Fraktion 5 D-25, mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, schmolz bei 158-159°.

3,938 mg Substanz gaben 9,318 mg CO₂ und 3,678 mg H₂O.
 $C_{12}H_{23}ON_3$ Ber. C 63,96 H 10,29%
 Gef. C 64,57 H 10,57%

2,4-Dinitrophenylhydrazon des 7-Ring Ketons aus Menthon

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus der Fraktion 5 D-25 schmolz bei 97-99°.

3,730 mg Substanz gaben 8,032 mg CO₂ und 2,304 mg H₂O.
 1,860 mg Substanz gaben 0,275 ccm N₂ (20°, 715 mm).
 $C_{17}H_{24}O_4N_4$ Ber. C 58,60 H 6,94 N 16,08%
 Gef. C 58,76 H 6,91 N 16,21%

Phenylsemicarbazon des 7-Ring Ketons (XIX)

Das Phenylsemicarbazon wurde aus Fraktion 5 D-25 hergestellt und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert (Smp. 177-178°).

3,750 mg Substanz gaben 9,678 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O.
 2,663 mg Substanz gaben 0,323 ccm N₂ (17°, 730 mm).
 $C_{18}H_{27}ON_3$ Ber. C 71,72 H 9,03 N 13,94%
 Gef. C 70,43 H 8,98 N 13,72%

Es liegen Derivate des 7-Ring Ketons (XIX) vor.

VERSUCHE ZUR KONSTITUTIONSAUFKLÄRUNG
 DER 7-RING KETONE

KONDENSATION DER 7-RING KETONE MIT BENZALDEHYD

Die Kondensation von Benzaldehyd mit den 7-Ring Ketonen aus Carvomenthon und Menthon wurde bei verschiedenen Bedingungen untersucht.

Alkalische Kondensation: Zu einer Lösung von 0,55 g Natriumhydroxyd in 4,90 ccm Wasser und 3,0 ccm Alkohol wurde ein Gemisch von 1,3 g Benzaldehyd (frisch destilliert) und 1,0 g 7-Ring Keton (Fraktion 2 D-15) gegeben. Nach 10 Tagen Stehen bei Zimmertemperatur wurde neutral gewaschen und mit Wasserdampf destilliert. Im Rückstand blieben 600 mg, die in einem *Hickman*-Kolben am Hochvakuum destilliert wurden.

Destillation D-26

1.	0,1 mm	58-130°	0,28 g
2.	“	126-132°	0,42 g (Ausbeute ca. 25% d.Th.)

Fraktion 2 gab die folgenden Analysenwerte :

		4,404 mg Substanz gaben 13,238 mg CO ₂ und 3,808 mg H ₂ O.			
C ₁₈ H ₂₄ O	Ber.	C	84,32	H	9,44% (Monobenzyliden-Verbdg.)
	Gef.	C	82,03	H	9,68%
C ₁₈ H ₂₆ O ₂	Ber.	C	78,79	H	9,55% (Oxyketon LXVI)
	C ₂₀ H ₂₈ O	Ber.	C	87,19	H

Es liegt hauptsächlich eine Monobenzyliden-Verbindung (LXV) vor, die wahrscheinlich auch etwas Oxyketon (LXVI) enthält.

Eine analoge Kondensation wurde auch mit 1 g Ringerweiterungsketon aus 3-Oxy-3-aminomethyl-menthan (LVI) (Fraktion 5 D-25) durchgeführt. Die Aufarbeitung (wie oben) lieferte 200 mg Oel im Rückstand der Destillation mit Wasserdampf. 0,15 g destillierten darauf bei 107-111° (0,1 mm), eine Ausbeute von ca. 10% d.Th.

		3,652 mg Substanz gaben 10,712 mg CO ₂ und 3,172 mg H ₂ O.			
C ₁₈ H ₂₄ O	Ber.	C	84,32	H	9,44%
	Gef.	C	80,05	H	9,72%

Die Analysenwerte liegen zwischen den für eine Monobenzyliden-Verbindung (LXV) und für ein Oxyketon (LXVI) berechneten Zahlen.

Saure Kondensation: Ich löste 1 g 7-Ring Keton (gereinigtes Keton, Tabelle VII, Seite 64) und 1,3 g Benzaldehyd in 10 ccm trockenem Aether und sättigte die Lösung mit Chlorwasserstoff-Gas. Die Lösung stand bis zum nächsten Tag bei Zimmertemperatur, dann wurde wieder Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet. Am dritten Tage wurde die Lösung mit Wasser neutral gewaschen, das überschüssige Benzaldehyd mit konz. Natriumhydrogensulfit-Lösung ausgezogen und in einem 5 ccm *Hickman*-Kolben am Hochvakuum destilliert.

Destillation D-27

1.	0,03 mm	50-115°	0,09 g
2.	0,06 mm	115-126°	0,79 g

Eine *Beilstein*-Probe zeigte die Anwesenheit von Chlor an. Nach längerem Stehen erstarrte die Hauptfraktion. Die halb feste Masse wurde mit ca. 1 ccm Aether verdünnt und filtriert. Die weissen Krystalle wurden aus Aceton-Alkohol mehrere Male umkrystallisiert (Smp. 155-156°).

	2,025 mg Substanz gaben	5,465 mg CO ₂	und	1,560 mg H ₂ O.
	5,187 mg Substanz gaben	2,598 mg AgCl.		
C ₁₈ H ₂₅ OC1	Ber.	C 73,82	H 8,61	Cl 12,11%
	Gef.	C 73,65	H 8,62	Cl 12,39%

Es liegt das Chlorketon (LXVII) vor.

Die Kondensation wurde mit 3 g gereinigtem 7-Ring Keton (Tabelle VII) und 3,7 g Benzaldehyd in 25 ccm Aether genau wie oben wiederholt. Nach der Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat und 15 ccm Eisessig gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde dann in einem 5 ccm *Hickman*-Kolben am Hochvakuum destilliert.

Destillation D-28

1.	0,03 mm	54-125°	0,51 g
2.	0,04 mm	125-126°	0,72 g

Die Ausbeute betrug ca. 27% der Th. Die Analyse der zweiten Fraktion zeigte folgende Resultate:

	3,786 mg Substanz gaben	11,636 mg CO ₂	und	3,168 mg H ₂ O.
C ₁₈ H ₂₄ O	Ber.	C 84,32	H 9,44%	
	Gef.	C 83,87	H 9,36%	

Es waren noch Spuren von Chlor vorhanden. Die Analyse stimmte jetzt also besser für eine Monobenzyliden-Verbindung (LXV) als vorher (vergl. D-26).

OXYDATIVER ABBAU DER 7-RING KETONE

Oxydation mit Bromlauge

8 g Brom wurden in 160 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 1 g Keton aus der Fraktion 3 D-10 (76,5% Keton) zwei Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde die Lösung mit Aether extrahiert, mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert, mit konz. Natriumhydrogensulfit-Lösung entbromt, das Schwefeldioxyd am Wasserbad entfernt und mit Aether ausgezogen.

Erhalten: neutrale Anteile - 0,80 g

saure Anteile - 0,71 g

Die Ausbeute an Säure betrug 55% d.Th.

Diamid der Säure (LXIX)

0,5 g dieser öligen Dicarbonsäure (LXVIII) wurde in 10 ccm absolutem Benzol gelöst und ein Teil des Benzols abdestilliert, um die

kleinen Mengen Wasser, die in der Säure vorhanden waren, zu entfernen. Nun wurden langsam unter Feuchtigkeitsabschluss 0,9 g Thionylchlorid hineingetropt und dann kurze Zeit auf 40° erwärmt. Dann wurde am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde langsam in 3 ccm 22-proz. Ammoniak eingetropt, gut geschüttelt und über Nacht stehen gelassen.

Nach Neutralisieren des Ammoniaks mit verd. Salzsäure wurden 50 mg weisse Krystalle und 100 mg Oel erhalten. Die Krystalle waren in Wasser schwer löslich, in Alkohol leicht löslich und in Aether unlöslich. Aus Alkohol wurde bis zum Smp. 184,5-185,5³⁴ umkrystallisiert.

		3,801 mg Substanz gaben 8,580 mg CO ₂ und 3,532 mg H ₂ O.
		3,184 mg Substanz gaben 0,370 ccm N ₂ (21°, 736 mm).
C ₁₁ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber.	C 61,65 H 10,35 N 13,07%
	Gef.	C 61,60 H 10,40 N 13,06%

Es liegt das Diamid der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure vor.

p-Brom-phenacyl-ester der Säure (LXX)

Die Oxydation mit Bromlauge wurde an 1 g reinem 7-Ring Keton (Tabelle VII) durchgeführt. Ich erhielt 0,38 g neutrale Anteile und 0,74 g saure Anteile (58% d.Th.).

Der saure Anteil war ölig und konnte durch Abkühlen oder Lösen in Petroläther nicht krystallin erhalten werden, $[\alpha]_D^{20} = +3,30^\circ \pm 1^\circ$ (c = 15 in Alkohol).

0,49 g der sauren Anteile wurden mit alkoholischer Natronlauge genau neutralisiert und 3 Stunden mit einer Lösung von 1,5 p-Bromphenacylbromid in Alkohol gekocht. Beim Abkühlen fielen 600 mg weisse Krystalle aus (43% d.Th.)⁵². Die Krystallmasse wurde 3 mal aus Aceton-Alkohol bis zum konstanten Smp. 91-92° umkrystallisiert $[\alpha]_D = +3,18^\circ \pm 1^\circ$ (c = 5,3 in Chloroform).

		3,826 mg Substanz gaben 7,445 mg CO ₂ und 1,694 mg H ₂ O.
		4,130 mg Substanz gaben 2,548 mg AgBr.
C ₂₇ H ₃₀ O ₆ Br ₂	Ber.	C 53,13 H 4,94 Br 26,19%
	Gef.	C 53,10 H 4,95 Br 26,25%

Es liegt das Di-p-brom-phenacyl-ester der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure vor.

Oxydation mit Salpetersäure

1 g desselben gereinigten 7-Ring Ketons (Tabelle VII) wurde mit 2 g konz. Salpetersäure ca. 20 Minuten erwärmt (bis die stürmische NO₂-

⁵² T. A. Kelly, Am. Soc. 54, 4444 (1932).

Entwicklung aufhörte), dann über Nacht stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung erhielt ich neben 0,47 g Neutralteile, 0,71 g saure Anteile (55% d.Th.).

Die 0,71 g Säuren wurden mit 20 ccm 4-proz. ätherischer Diazomethan-Lösung stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wurde der Dimethylester einmal destilliert (120-140° bei 16 mm) und anschliessend durch Kochen mit alkoholischer Natronlauge verseift. Erhalten wurden 0,41 g ölige Säuren, die ich in das Di-p-brom-phenacyl-ester überführte. Der Smp. betrug 90-91° und mit dem oben beschriebenen Derivat war keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zu beobachten.

3,750 mg Substanz gaben 7,315 mg CO₂ und 1,668 mg H₂O.
5,424 mg Substanz gaben 3,374 mg AgBr.

C ₂₇ H ₃₀ O ₆ Br ₂	Ber.	C	53,13	H	4,94	Br	26,19%
	Gef.	C	53,23	H	4,98	Br	26,47%

Aus den Oxydationen mit Bromlauge und Salpetersäure liegen Derivate derselben 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure vor.

Oxydation des 7-Ring Ketons (XIX) aus Menthon

600 mg 7-Ring Keton (XIX) (Fraktion 5 D-25, S. 50) wurden analog mit Bromlauge oxydiert. Ich erhielt 0,30 g neutrale Anteile und 0,41 g saure Anteile (55% d.Th.) nach der Aufarbeitung. Es wurde das Di-p-brom-phenacyl-ester davon hergestellt, Smp. 90-91°, und dieses gab keine Erniedrigung mit den Derivaten der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure (oben). Die Drehung des Di-p-brom-phenacyl-esters betrug dagegen $[\alpha]_D = -4,54^\circ \pm 1^\circ$ (c = 4,6 in Chloroform).

3,682 mg Substanz gaben 7,151 mg CO₂ und 1,673 mg H₂O.
6,675 mg Substanz gaben 4,044 mg AgBr.

C ₂₇ H ₃₀ O ₆ Br ₂	Ber.	C	53,13	H	4,94	Br	26,19%
	Gef.	C	53,00	H	5,08	Br	25,78%

Infrarot Spektrum

Infrarot Spektren des Di-p-brom-phenacyl-esters der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure aus den 7-Ring Keton (XIX) (aus Carvomenthon, S. 54) und des analogen Derivates (LXX) des 7-Ring Ketons (XIX) (aus Menthon, oben) wurden gemacht. (LXX) aus Carvomenthon hatte einen Smp. 91-92° und $[\alpha]_D = +3,18^\circ$, (LXX) aus Menthon einen Smp. 90-91° (keine Mischschmelzpunktserniedrigung) und $[\alpha]_D = -4,54^\circ$. Die infrarot Spektren waren identisch.

Sämtliche Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch-chemischen Laboratoriums der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt.

Ich möchte hier dem Leiter des Mikrolaboratoriums, Herrn *W. Manser*, sowie seinen Mitarbeitern meinen besten Dank aussprechen.

ZUSAMMENFASSUNG

1-Carvomenthon (XIV) und d-Menthon (XVI) wurden durch Ringerweiterung in 7-Ring Ketone übergeführt. Letztere können als Ausgangssubstanzen zur Synthese von Guajazulen (III) dienen.

Bei der Ringerweiterung mit Diazomethan wurden aus Carvomenthon das 2-Methylen-menthan-oxyd (XVII), ein 7-Ring Keton (wahrscheinlich XIX) und ein 8-Ring Keton erhalten. Die Umsetzung von Menthon mit Diazomethan unter den gleichen Bedingungen gab nur das Ausgangsmaterial Zurück.

Aus Carvomenthon wurde das Cyanhydrin hergestellt, welches bei der Hydrierung hauptsächlich 2-Oxy-2-aminomethylmenthan (XLVIII) lieferte. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure wurde aus diesem 2-Oxy-2-aminomethyl-menthan das gleiche 7-Ring Keton (XIX) wie mit Diazomethan erhalten. Aus Menthon wurde auch das Cyanhydrin hergestellt und zu 3-Oxy-3-aminomethyl-menthan hydriert. Bei der Umsetzung mit salpetriger Säure lieferte dieses Oxyamin (LVI) ein isomeres 7-Ring Keton (XIX). Bei der Reduktion von Cyanhydrinacetaten mit Lithiumaluminiumhydrid entstanden die entsprechenden Oxyamine in guter Ausbeute.

Bei der Oxydation der 7-Ring Ketone (XIX) aus Carvomenthon und Menthon entstanden optische Isomere der 2-Methyl-5-isopropyl-pimelinsäure.

LEBENS LAUF

Ich, Helmut C. Neumann, wurde am 24. Dezember 1916 in Berlin (Deutschland) als Sohn des Wilhelm F. Neumann, Metalldrücker, und der Anna Neumann-Mau geboren. Während zwei Jahren besuchte ich die Volksschule in Berlin-Adlershof. Mein Vater wanderte im Jahre 1924 infolge der Inflation nach Amerika aus und seine Familie folgte ihm ein Jahr später. In New York beendigte ich meine Volksschulausbildung.

Im Januar 1935 erhielt ich das Abgangszeugnis der Port Richmond High School, Staten Island, New York und anschliessend begann ich das Chemiestudium am Polytechnic Institute of Brooklyn. Das Studium wurde durch zwei Stipendien (New York State Regents Scholarship und Nichols Scholarship in Chemistry) ermöglicht.

Ein Studentenaustausch mit der Technischen Hochschule in Berlin bot mir die Gelegenheit, meine Diplomarbeit im Laboratorium von Prof. H. Scheibler durchzuführen. Nach meiner Rückkehr nach Amerika im Jahre 1938 bestand ich die Prüfungen und erhielt den Grad "Bachelor of Science in Chemistry."

Im November des gleichen Jahres trat ich eine Stelle als analytischer Chemiker bei der Firma Fritzsche Bros., Inc. in New York an. Gleichzeitig besuchte ich am Abend die "graduate school of the Polytechnic Institute of Brooklyn" als "candidate for the Master of Science degree."

Ich trat im Jahre 1941 in das Forschungslaboratorium der gleichen Firma in Clifton, New Jersey, ein, wo ich Bestandteile neuer ätherischer Öle untersuchte und Synthesen von verschiedenen durch den Krieg nicht mehr erhältlichen Riech- und Geschmackstoffen durchführte.

November 1942 wurde ich in die Amerikanische Armee einberufen, wo ich zuerst in Amerika, dann in Frankreich und Deutschland als "medical laboratory technician" Sanitätsdienst leistete. Ich bekleidete den Grad eines "staff sergeant" und führte zusammen mit meinen Untergebenen in einem Feldlazarett Blut- und Harnuntersuchungen sowie bakteriologische Nachweisreaktionen aus.

Im November 1945 wurde ich aus dem Dienst entlassen und trat meine frühere Stellung in Clifton, New Jersey, wieder an. Kurz nachher verheiratete ich mich mit Marian Hake von Hawthorne, New Jersey.

Indem ich von der "G.I. Bill of Rights" (für ehemalige Soldaten) Gebrauch machte, begann ich im Oktober 1946 im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka an der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich die Durchführung dieser Dissertation.