

Salzsäure gelöst, $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt und danach natronalkalisch bei einer Badtemperatur von 140° mit Wasserdampf destilliert. Das erhaltene Destillat wird mit konz. Salzsäure angesäuert, die Lösung i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand nach Mischung mit gepulvertem Natriumhydroxyd destilliert; auf diese Weise erhält man 15.4 g Destillat, das z. Tl. kristallisiert.

Die erhaltene Base wird in 80 ccm Wasser gelöst und mit 153 g Benzoylchlorid und 150 ccm 50-proz. Natronlauge nach Schotten-Baumann benzoiliert. Der farblos abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: 28 g vom Schmp. $191-193^{\circ}$, entspr. 22.6 g Piperazin + $6\text{H}_2\text{O}$; Ausb. 26.5% d. Theorie.

Die erhaltene Dibenzoyl-Verbindung ist nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identisch mit Dibenzoylpiperazin vom Schmp. $192-193^{\circ}$.

Hrn. Dr. L. Schütz bin ich für die Durchführung der meisten der beschriebenen Hydrierungen zu herzlichem Dank verpflichtet.

18. Hans Henecka: Zur Kenntnis der β -Dicarbonyl-Verbindungen. VIII. Mitteil.*): Synthese von Piperiton und Carvenon, ausgehend von Michael-Addukten von β -Dicarbonyl-Verbindungen.

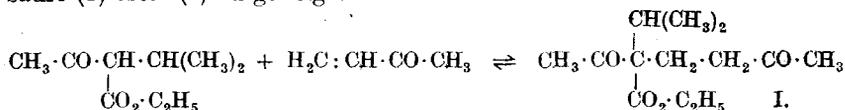
[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 11. April 1947.)

Δ^1 -*p*-Menthenon-(3) (Piperiton) wird durch Cyclisierung des Adduktes von α -Isopropyl-acetessigester an Methyl-vinyl-keton und Δ^3 -*p*-Menthenon-(2) (Carvenon) durch Cyclisierung des Adduktes von Isobutyrylessigester an Isopropenyl-methyl-keton dargestellt.

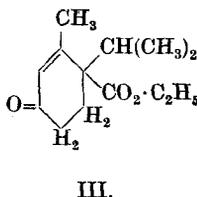
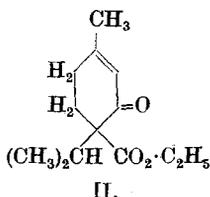
I.) Synthese von Piperiton¹).

Wie bereits früher dargelegt²), gelingt es durch Addition von α -Isopropyl-acetessigester an Methyl-vinyl-keton zum 3-Isopropyl-heptandion-(2.6)-carbonsäure-(3)-ester (I) zu gelangen:



Es war nun naheliegend, die Cyclisation dieser Verbindung zu einem Derivat des Cyclohexenons zu versuchen, da hierbei unter Umständen Zwischenprodukte zu einer Synthese des Δ^1 -*p*-Menthenons-(3) (Piperitons) zu erwarten waren.

Die cyclisierende Kondensation von I kann in zweierlei Richtung verlaufen:



Eine Reaktion der 1-Methyl-Gruppe mit der Keto-Gruppe in 6-Stellung sollte zum 1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(4)-ester (II), eine

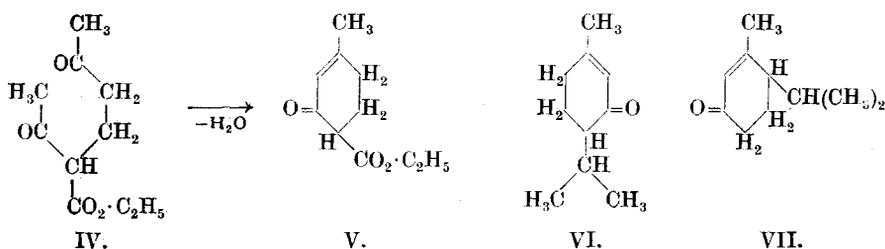
* VII. Mitteil. s. vorstehende Abhandlung.

¹) Dtsche. Pat.-Anmeldungen J. 74629, 74641, 74642 vom 23. 3. 1943.

²) H. Henecka, B. 81, 200, 206 [1948].

Reaktion der 7-Methyl-Gruppe mit der Keto-Gruppe in 2-Stellung zu dem isomeren 1-Methyl-6-isopropyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(6)-ester (III) führen. Daneben war noch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß durch gleichzeitige Reaktion in beiden Richtungen Gemische von II und III entstehen.

Nun haben E. E. Blaise und M. Maire³⁾ gezeigt, daß Verbindungen vom Typ des Heptandion-(2,6)-carbonsäure-(3)-esters (IV), eines α -monosubstituierten Acetessigesters, bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff und nachträglicher Einwirkung von Diäthylanilin ausschließlich in der Weise reagieren, daß die zum β -Keto-carbonsäureester gehörige γ -Methyl-Gruppe mit der außenstehenden Keto-Gruppe reagiert unter Bildung von 1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(4)-ester (V):



V ist eindeutig charakterisiert durch die blaue Eisenchlorid-Reaktion α -monosubstituierter β -Keto-carbonsäureester; daß hier kein Gemisch mit der isomeren Verbindung vorliegt, konnte dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß V einheitlich reagiert, beispielsweise bei der Einwirkung von Methyl-vinyl-keton.

Bei der Cyclisation von I nach Blaise wurde nun leicht und nahezu quantitativ ein Methyl-isopropyl-cyclohexenon-carbonsäureester (II oder III) erhalten. Die Konstitutionsermittlung wurde durchgeführt durch Verseifen und Decarboxylieren zu dem zugehörigen Methyl-isopropyl-cyclohexenon. Aus II mußte auf diese Weise das bekannte Δ^1 -*p*-Menthenon-(3) (Piperiton; VI), aus III das isomere Δ^1 -*o*-Menthenon-(3) (VII) entstehen.

Die Ester-Gruppe des aus I erhaltenen Methyl-isopropyl-cyclohexenon-carbonsäureesters ist nun mit den üblichen Mitteln nicht zu verseifen, was sowohl auf die Stellung an einem quartären C-Atom als auch auf die am gleichen C-Atom stehende Isopropyl-Gruppe zurückzuführen ist. Sie bleibt selbst bei längerem Kochen mit verd. alkohol-wäßr. Schwefelsäure unverändert; erst durch etwa 1-stdg. Behandlung mit 95-proz. Schwefelsäure bei 120–130° erreicht man glatte Verseifung und gleichzeitige Decarboxylierung zu einem Methyl-isopropyl-cyclohexenon, dessen einheitliches Semicarbazon bei 224 bis 225°, dessen β -Oxim bei 116–117° und dessen α -Oxim bei 85–86° schmilzt. Durch Vergleich mit den entsprechenden Derivaten des natürlichen *d,l*-Piperitons wurde festgestellt, daß das erhaltene Keton mit *d,l*-Piperiton identisch ist.

Damit war also erwiesen, daß die Cyclisierung auch im Falle eines 1,5-Diketons, das gleichzeitig ein α,α -disubstituierter β -Keto-carbonsäureester ist, in dem Sinne vor sich geht, daß die zum β -Keto-carbonsäureester gehörige γ -Methyl- bzw. γ -Methylen-Gruppe mit der außenstehenden Keto-Gruppe unter Abspaltung von Wasser reagiert.

³⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 3, 418 [1908].

Diese Tatsache ist wohl im wesentlichen bedingt durch den rein sterischen Abschirmeffekt der Isopropyl-Gruppe, der die Reaktionsfähigkeit der β -ständigen Keto-Gruppe stark beeinträchtigt. Dazu kommt, daß der elektromere Effekt dieser Keto-Gruppe durch den α -ständigen verzweigten Substituenten stark herabgemindert wird, so daß die außenstehende Keto-Gruppe mit wahrscheinlich nahezu normalem E-Effekt daher reaktionsfähiger ist als die β -ständige Keto-Gruppe. Daß andererseits jedoch die zum β -Keto-carbonsäureester gehörige γ -Methyl-Gruppe bei der nach dem Chemismus der Aldol-Kondensation verlaufenden Cyclisierung leichter als Methylenkomponente reagiert als die am anderen Ende der Kette stehende Methyl-Gruppe, ist als Auswirkung des A-Effekts ohne weiteres verständlich.

Wie bei analogen Reaktionen gelingt die Cyclisierung auch hier durch Anwendung basischer Mittel. Wendet man beispielsweise methylalkoholische Kalilauge mindestens in der zweifach-molaren Menge an, so entsteht aus I in einem Arbeitsgang unter Abscheidung von Kaliumcarbonat direkt das Piperiton in 85-proz. Ausbeute. In Analogie zu ähnlichen Reaktionen, z.B. der Darstellung des Hagemannschen Esters⁴⁾, des Isophorons⁵⁾ und des 1.5.5-Trimethyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(6)-esters⁶⁾ ist diese Reaktion so zu deuten, daß aus zunächst entstehendem II das Piperiton unter hydrolytischer Abspaltung von Kalium-äthoxycarbonat entsteht, das weiterhin zu Kaliumcarbonat verseift wird.

Eine dieser Synthese im Prinzip analoge Synthese des Piperitons hat J. Walker⁷⁾ bereits 1935 beschrieben: durch Alkylierung von Isopropyl-acetessigester mit 1-Chlor-butanon-(3) bei Gegenwart einer molaren Menge Natriumäthylat wurde in exothermer Reaktion unmittelbar II erhalten, das dann ebenfalls mit methanolischer Kalilauge in Piperiton übergeführt wurde. Diese Reaktion ist nun keine Alkylierung des Isopropyl-acetessigesters im üblichen Sinne, wie bereits der exotherme Verlauf der Reaktion dartut; vielmehr entsteht sehr wahrscheinlich aus 1-Chlor-butanon-(3) durch Natriumäthylat unter Chlorwasserstoff-Abspaltung zunächst Methyl-vinyl-keton, an den sich dann nach Michael der β -Keto-carbonsäureester addiert. Durch den anwesenden Proton-Acceptor wird dann anschließend die Cyclisierung zu II katalysiert.

Die Durchführung der Piperiton-Synthese durch Einwirkung von methylalkoholischer Kalilauge auf das Addukt von α -Isopropyl-acetessigester an Methyl-vinyl-keton in der beschriebenen Weise führt deswegen zu einem besonders reinen Piperiton, weil das Isomere III, wenn es dennoch in geringer Menge entstehen sollte, bei der Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge entweder nicht verändert oder nur zur nunmehr stabilen Carbonsäure (entspr. III) verseift würde, die beim Aufarbeiten in der wäBr.-alkal. Lösung bleibt.

II.) Synthese von Carvenon und Tetrahydrocarvon.

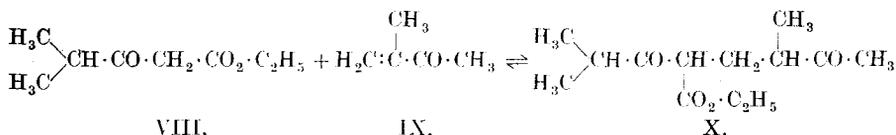
Mit der Synthese des Piperitons ist zum ersten Male die Claisen-Michaelische Anlagerung von β -Keto-carbonsäureestern an α,β -ungesättigte Ketone zur Synthese von Terpen-Derivaten ausgenutzt worden. Es gelang nunmehr weiterhin, auf ähnlichem Wege zu einer Synthese des Carvenons (1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexen-(3)-ons-(2) bzw. Δ^3 -*p*-Menthenons-(2)) und damit auch des Tetrahydrocarvons zu gelangen.

⁴⁾ W. Dieckmann, B. 45, 2690 [1912].

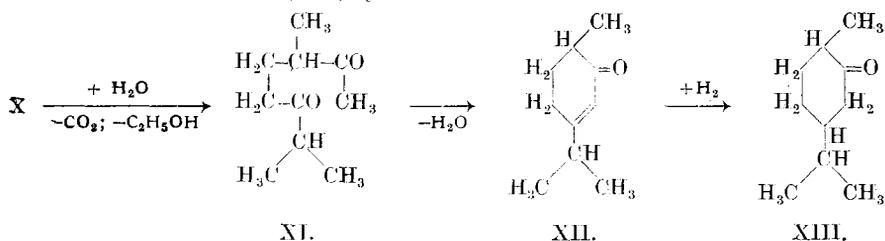
⁵⁾ E. Knövenagel, A. 297, 185 [1897]; s. a. B. 38, 983 [1905]; B. 39, 3445, Anm. [1906].

⁶⁾ G. Merling, B. 38, 979 [1905]. ⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 1585.

Diese Synthese geht aus vom Isobutyrylessigester (VIII), der durch Acylierung von Acetessigester mit Isobutyrylchlorid und partielle Spaltung des so erhaltenen Isobutyryl-acetessigesters leicht darzustellen ist⁸). Durch Anlagerung von Isobutyrylessigester an Methyl-isopropenyl-keton (IX) gelangt man, wie bereits früher berichtet⁹), zum 2.6-Dimethyl-octandion-(3.7)-carbon-säure-(4)-ester (X):



Behandelt man X in Eisessig-Lösung bei 100° mit einer geringen Menge verdünnter Schwefelsäure, so erfolgt zunächst Keto-Spaltung zum 2.6-Dimethyl-octandion-(3.7) (XI), das sich unter den angewandten Bedingungen alsbald zum Carvenon (XII) cyclisiert:



Diese Carvenon-Synthese unterscheidet sich von der zuerst geschilderten Synthese des Piperitons dadurch, daß der Ringschluß nur in einem Sinne möglich ist.

Durch Hydrierung des Carvenons in methanolischer Lösung bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle gelangt man leicht zum Tetrahydrocarvon (XIII).

Für die freundliche Überlassung einer Probe natürlichen Piperitons bin ich der Firma Schimmel & Co. zu herzlichem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

1-Methyl-4-[γ -keto-butyl]-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester: 48,5 g 1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester¹⁰) werden nach Zusatz von 1 ccm Natriummethylat-Lösung (23 g Natrium/400 ccm Methanol) allmählich unter Rühren mit 22 g Methyl-vinyl-keton versetzt. Die stark exotherme Reaktion wird durch vorübergehende Kühlung soweit gemäßigt, daß die Reaktionstemperatur stets 35–40° beträgt. Gegen Ende der Zugabe tritt Rotfärbung ein, die beim Stehenlassen über Nacht wieder verblaßt, was wahrscheinlich auf den geringen Zusatz von Hydrochinon als Stabilisator zum Methyl-vinyl-keton zurückzuführen ist. Nach etwa 15-stdg. Stehenlassen wird mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung zunächst mit verd. Essigsäure, danach mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wird i. Vak. destilliert, wodurch das erwartete Reaktionsprodukt als ein bei 162°/1 Torr siedendes, nahezu farbloses Öl erhalten wird; Ausb. 56,3 g (83,7% d.Th.). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252,3) Ber. C 66,64 H 7,93 OC_2H_5 17,85 Gef. C 66,92 H 8,24 OC_2H_5 17,75.

Δ^1 -*p*-Menthenon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (II): 400 g 3-Isopropylheptandion-(2.6)-carbonsäure-(3)-äthylester (I)⁹) werden in 1000 ccm Benzol gelöst und unter Kühlung durch Eiswasser mit Chlorwasserstoff gesättigt; die Lösung färbt sich zunächst hellgelb und trübt sich späterhin durch Wasserabscheidung. Nach Stehen-

⁸) W. Dieckmann, B. 41, 1270, Ann. 1 [1908]; L. Bouveault, Compt. rend. Acad. Sciences 131, 47 [1900].

⁹) H. Henecka, B. 81, 201, 207 [1948].

¹⁰) H. Henecka, B. 81, 189 [1948].

lassen über Nacht bei Zimmertemperatur wird in Eiswasser gegossen, die Benzol-Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, das Benzol i. Vak. bei 40° abgedampft und der Rückstand mit 420 g Diäthylanilin 3 Stdn. auf 140° Innentemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Eiswasser gegossen, mit 625 cem 20-proz. Schwefelsäure kongosauer gestellt, das Öl mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung zunächst mehrere Male mit 5-proz. Schwefelsäure, danach mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und nach üblicher Trocknung destilliert. Hellgelbes Öl von dumpfem Pfefferminz-Geruch und dem Sdp._{2,5} 115°; Ausb. 346 g (93.5% d.Th.).
 $C_{13}H_{20}O_3$ (224.3) Ber. C 69.64 H 8.92 Gef. C 69.96 H 8.93.

Δ^1 -*p*-Menthenon-(3), Piperiton (VI). a) Aus II mit 95- $\frac{1}{2}$ roz. Schwefelsäure: In 1130 g 95-proz. Schwefelsäure werden bei 120–130° Innentemperatur 297.3 g II unter Rühren eingetroppt. Bereits während des Zutropfens setzt lebhafter Kohlendioxyd-Entwicklung ein, die etwa 45 Min. nach Beendigung des Zutropfens nur noch sehr schwach ist. Neben Kohlendioxyd entweicht auch in geringer Menge Schwefeldioxyd. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen und das entstandene Piperiton mit Wasserdampf abdestilliert. Man sättigt das Destillat mit Kochsalz, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf, entsäuert mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und destilliert. Leicht bewegliches, hellgelbes Öl von kräftigem Pfefferminz-Geruch und dem Sdp._{9,5} 101°; n_D^{20} 1.4890, nach Reinigung über das Semicarbazon n_D^{20} 1.4870 (Lit.: n_D^{20} 1.4813¹¹⁾).

$C_{10}H_{16}O$ (152.2) Ber. C 78.89 H 10.59 Gef. C 78.70, 78.90 H 10.45, 10.23.

Semicarbazon: Schmp. 224–225°, Misch-Schmp. mit α -Semicarbazon aus natürl. *d,l*-Piperiton 226°. Ausb. 86% d.Th.; schwer löslich in Alkohol.

Oxim: Man erhält in üblicher Weise ein Roh-Oxim vom Schmp. 100–105° und aus diesem nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther das β -Oxim vom Schmp. 116 bis 117°; aus den Mutterlaugen gewinnt man das α -Oxim vom Schmp. 85–86°. Beide Oxime sind nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identisch mit den Oximen aus natürlichem *d,l*-Piperiton.

b) Aus I mit methylalkohol. Kalilauge: 373 g I werden in 1300 g einer 20-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol eingetroppt, wobei durch die Cyclisierungswärme die Temperatur bis etwa 40° ansteigt. Danach wird 7 Stdn. gekocht, wobei sehr rasch die Abscheidung von Kaliumcarbonat beginnt. Nach dem Erkalten wird in 3 l Wasser eingerührt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen der Äther-Lösung mit Kochsalz-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und der Äther-Rückstand destilliert. Sdp.₁₆ 112°; Ausb. 199 g (84.8% d.Th.).

Δ^3 -*p*-Menthenon-(2), Carvenon (XII): 400 g 2.6-Dimethyl-octandion-(3.7)-carbonsäure-(4)-äthylester⁸⁾ (X) werden in 500 cem Eisessig nach Zusatz von 55 cem 20-proz. Schwefelsäure unter Rühren 16 Stdn. auf 90–100° bis zur Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser gegossen, mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen; nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird zweimal destilliert. Ausb. 205.6 g (82% d.Th.) einer blaßgelblichen Flüssigkeit von charakteristischem Geruch und dem Sdp._{9,5} 97–99°; n_D^{20} 1.4880 (Lit.: n_D^{20} 1.4820¹²⁾).

$C_{10}H_{16}O$ (152.2) Ber. C 78.89 H 10.59 Gef. C 78.62, 78.72 H 10.22, 10.38.

Semicarbazon: Blättchen aus Methanol vom Schmp. 200–202° (Lit.: Schmp. 202¹³⁾). Nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identisch mit dem Semicarbazon des aus Campher nach J. Bredt¹⁴⁾ erhaltenen „Campher“-Carvenons.

p-Menthanon-(2), Tetrahydrocarvon (XIII): 100 g synthet. Carvenon (X) werden mit 200 cem Methanol verdünnt und nach Zugabe von 3 g Tierkohle (Carbo activ. sicc. Merck) und 10 cem etwa 10-proz. Palladium(II)-chlorid-Lösung mit Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt; nach kurzer Induktionsperiode werden sehr flott unter leichter Erwärmung 15 l Wasserstoff aufgenommen. Danach wird vom Kontakt abgesaugt, mit etwa 10-proz. Kochsalz-Lösung verdünnt, mit Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsäuert und der Äther-Rückstand destilliert. Leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Geruch nach Kümmel und Menthol und dem Sdp._{15,3} 95–99°. Ausb. 81.2 g; n_D^{20} 1.4610 (Lit.: n_D^{20} 1.4554¹³⁾).

Semicarbazon: Schmp. 170° (Lit.: Schmp. 173–174¹³⁾).

Oxim: Schmp. 103–105° (Lit.: 105¹⁵⁾).

¹¹⁾ K. v. Auwers, B. 60, 2138 [1927].

¹²⁾ O. Wallach, A. 286, 133 [1896].

¹³⁾ O. Wallach, B. 28, 1960 [1895].

¹⁴⁾ A. 314, 376, 387 [1901].

¹⁵⁾ O. Wallach, A. 277, 134 [1893].