

114. Veilchenriechstoffe VII¹⁾.

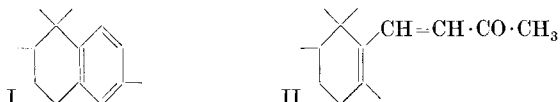
Synthetische Aufgaben in der Ironreihe.

Synthese des 1,1,6-Trimethyl-cycloheptan-4-ons

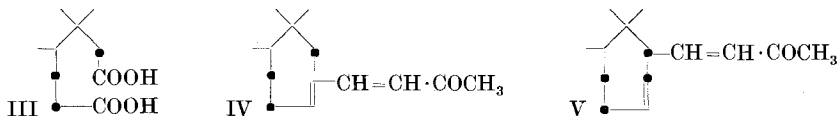
von L. Ruzicka, H. Schinz und C. F. Seidel.

(3. VII. 40.)

Vor mehreren Jahren²⁾ teilten wir mit, dass dem Iron die Bruttoformel $C_{14}H_{22}O$ und nicht $C_{13}H_{20}O$ zukomme, wie früher seit der Veröffentlichung der klassischen Arbeiten von *Tiemann* und *Krüger*³⁾ über Iron und die Jonone angenommen worden war. Wir konnten zeigen, dass das mit Jodwasserstoff aus Iron entstehende Iron Formel I besitzt, wonach man zur Annahme der Formel II für



Iron hätte geneigt sein können. Ein wesentlicher Anteil des natürlichen Irons, das sicher ein Gemisch vorstellt, muss sich aber vom 1,1,2-Trimethyl-cycloheptanring ableiten, da wir beim Abbau des Irons die 3,3,4-Trimethyl-heptan-1,7-disäure (III) erhalten konnten⁴⁾.



Für das dieser Abbausäure zugrunde liegende Keton kämen besonders die Formeln IV und V in Betracht.

Wir haben die Klärung des Ironproblems in zwei Richtungen verfolgt. Es wurden Iron, Dihydro-iron und Tetrahydro-iron einer Reihe von Abbaumethoden unterworfen, und ausserdem versuchten wir die synthetische Herstellung von Verbindungen der Formeln II, IV und V, sowie ähnlich gebauter Ketone⁵⁾.

Eine Gruppe von synthetischen Versuchen ging aus von Dihydroisophoron (VI), welches zwar die eine Methylgruppe nicht in der gewünschten Stellung trägt, aber infolge seiner leichten Zugänglichkeit

¹⁾ VI. Mitt. Helv. **18**, 381 (1935).

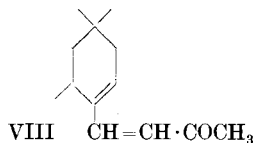
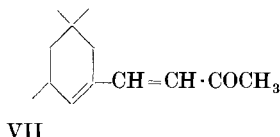
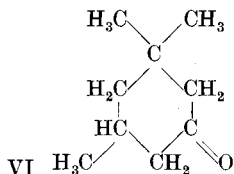
²⁾ *Ruzicka, Seidel* und *Schinz*, Helv. **16**, 1143 (1933).

³⁾ B. **26**, 2675 (1893).

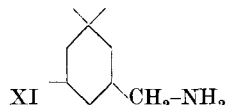
⁴⁾ Dieses Resultat ist in Helv. **16**, 1147 (1933) nur kurz erwähnt worden. Über die Einzelheiten dieses Abbaus wird demnächst berichtet werden.

⁵⁾ Über diese Versuche werden wir in nächster Zeit in einer Reihe von Abhandlungen berichten. Vgl. auch die gleichzeitige Publikation von *Stoll* und *Scherrer*, Helv. **23**, 941 (1940).

keit ein geeignetes Ausgangsmaterial war zur Ausarbeitung gewisser Methoden, die dann auch bei synthetischen Ketonen mit richtiger Lage der Methylgruppen anzuwenden wären.



Das Dihydro-isophoron könnte in verschiedener Weise in Veilchenketone umgewandelt werden. Schon *Merling* und *Welde*¹⁾ stellten daraus die Ketone VII und VIII her, denen nur ein schwacher und praktisch nicht interessanter Veilchengeruch zukommt. Von grösserer Bedeutung wäre es, Dihydro-isophoron durch Ringerweiterung in ein Cycloheptan-derivat umzuwandeln; je nach der Richtung der Ringerweiterung wären darnach die Ketone IX oder X zu erwarten.



Vor kurzem beschrieb *H. Barbier*²⁾ die Einwirkung von salpetriger Säure auf das aus Dihydro-isophoron bereitete Amin XI, wobei neben anderen Produkten ein den Ketonen IX oder X entsprechender sekundärer Alkohol isoliert werden konnte, der beim Oxydieren mit Chromsäure das Keton selbst lieferte. Nach *Barbier* ist das so bereitete Keton durch ein Semicarbazon vom Smp. 174° charakterisiert. Das gleiche Semicarbazon erhielt *Barbier* auch aus dem Keton, das er mittels Diazomethan nach *Mosettig*³⁾ aus Dihydro-isophoron bereiten konnte. Wir hatten diese Ringerweiterung schon vor längerer Zeit durchgeführt, erhielten dabei aber ein Gemisch von Ketonen der Zusammensetzung IX (bzw. X), das ein unscharf schmelzendes Semicarbazongemisch lieferte. Es wurden bei der fraktionierten Krystallisation Anteile erhalten, die unterhalb 180°, aber auch solche, die bei etwa 185° schmolzen, so dass anzunehmen war, dass durch Einwirkung von Diazomethan auf Dihydro-isophoron ein Gemisch von Ketonen entstand, in welchem ausser den beiden Trimethyl-cycloheptanonen IX und X auch die in den beiden α -Stellungen neben der Ketogruppe methylierten Tetramethyl-cyclohexanone anwesend sein könnten. Es ist *Stoll* und *Scherrer*⁴⁾ gelungen,

¹⁾ A. 366, 123 (1909) und eine Reihe von Patentanmeldungen. (Frdl. 6. und 7. Band).

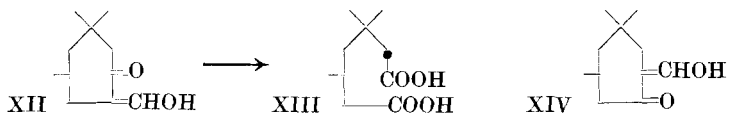
²⁾ Helv. 23, 519 (1940).

³⁾ Am. Soc. 52, 3456 (1930); vgl. auch *Meerwein*, D.R.P. 579 309.

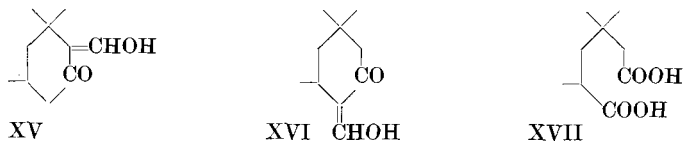
⁴⁾ Vgl. deren gleichzeitige Publikation Helv. 23, 941 (1940).

das aus Dihydro-isophoron mit Diazomethan erhaltene Ketongemisch mittels Natriumbisulfit in zwei Anteile zu zerlegen. Für das mit Bisulfit reagierende Keton (Semicarbazon 189—191°) ist von den beiden Trimethyl-cycloheptanon Formel X die wahrscheinlichere, und für das gegen Bisulfit reaktionsträge Keton (Semicarbazon Smp. 185—187°) käme Formel IX bzw. die Formeln der erwähnten Tetramethyl-cyclo-hexanone in Betracht. Die Mischung beider Semicarbazone beginnt nach *Stoll* und *Scherrer* unterhalb 180° zu schmelzen, wie das von *Barbier* beschriebene Semicarbazon des ursprünglichen Gemisches.

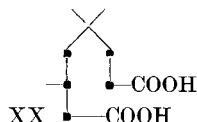
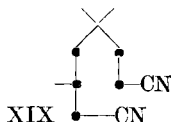
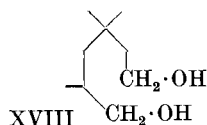
Stoll und *Scherrer* konnten das nicht mit Bisulfit reagierende Keton (IX) über die Oxymethylenverbindung (XII), Oxydation derselben zur Dicarbonsäure (XIII) und Cyclisierung der letzteren ins Dihydro-isophoron zurückverwandeln, und so zeigen, dass im Keton IX wirklich ein Cycloheptanonderivat vorliegt.



Dieses Resultat wäre aber auch mit der Formel X für das Keton und dementsprechend XIV für die Oxymethylenverbindung im Einklang gewesen. Wir konnten jedoch auf dem unten beschriebenen Wege, ausgehend von Dihydro-isophoron, das Keton der Formel X bereiten und es mit dem von *Stoll* und *Scherrer* über die Bisulfitverbindung gereinigten Produkt identifizieren (Smp. und Mischprobe der Semicarbazone, der Pikrate, der Verbindungen mit Aminoguanidin und der p-Nitrophenyl-hydrzone)¹⁾. Damit ist also für beide durch Umsetzung mit Diazomethan aus Dihydro-isophoron entstehende Ketone das Vorliegen eines 7-gliedrigen Ringes bewiesen; für dieselben kommen also nur die Formeln IX und X in Betracht. Die spezielle Verteilung dieser beiden Formeln auf die zwei Ketone geht von der Annahme aus, dass Formel X das sterisch weniger gehinderte und somit reaktionsfähigere Carbonyl enthalten dürfte. Damit im Einklang steht auch die erste Reaktion unserer Umwandlung des Dihydro-isophorons (VI) ins Keton X, nämlich die Kondensation von VI mit Ameisensäure-ester zur Oxymethylenverbindung. *Merling* und *Welde*²⁾ nehmen zwar dabei die Bildung der Oxymethylenverbindung XV an, ohne dafür einen Beweis zu erbringen. Es dürfte aber wohl



¹⁾ Vgl. die Angaben über die Mischproben in der Abhandlung von *Stoll* und *Scherrer*, l. c. ²⁾ D.R.P. 119 862 (Frdl. 6, 1255).



die Kondensation mit dem sterisch weniger gehinderten der beiden α -ständigen Methylene bevorzugt sein unter Bildung der Oxymethylenverbindung XVI¹⁾. Zur Stütze dafür sei hervorgehoben, dass die rohe Dicarbonsäure, die bei der Oxydation der Oxymethylenverbindung mit Kaliumpermanganat entsteht, schon in der Kälte mit methanolischer Schwefelsäure in guter Ausbeute den Di-ester bildet. Im Gegensatz dazu sollte unter diesen Bedingungen die isomere Dicarbonsäure, die sich aus der Oxymethylenverbindung XV ableitet, infolge Vorhandenseins eines tertiären Carboxyls nur die Estersäure bilden²⁾.

Der Dimethylester wurde weiter nach *Bouveault* und *Blanc* reduziert, das Glykol (XVIII) über das Dibromid ins Dinitril (XIX) übergeführt und letzteres zur Dicarbonsäure (XX) verseift. Trockene Destillation von deren Thoriumsalz lieferte des Keton X.

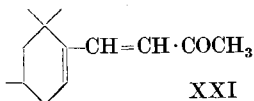
Der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie. Sucers.* Genf, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Herstellung des Oxymethylen-dihydro-isophorons³⁾ (XVI).

Ein Gemisch von 100 g Dihydro-isophoron und 85 g Isoamylformiat wurde auf einmal zu 53 g pulverisiertem Natriumäthylat zugefügt, das in einem mit Rückflusskühler versehenen 1 ½ L-Rundkolben mit 400 cm³ Äther überschichtet war. Das Natriumäthylat löste sich unter Erwärmung auf, so dass zeitweise von aussen gekühlt werden musste. Das Reaktionsgemisch erstarrte nach kurzer Zeit zu einem festen Brei und wurde am nächsten Tag durch Zusatz von ½ Liter Wasser in Lösung gebracht. Nach dem Trennen der wässrigen von der ätherischen Schicht konnte durch Versetzen der alkalischen Lösung mit Essigsäure die Oxymethylen-Verbindung abgeschieden werden. Erhalten wurden 77 g, Sdp. 99—101^o (13 mm).

¹⁾ Danach kommt auch dem von *Merling* und *Welde*, A. 366, 123 (1909), D.R.P. 119 862, 119 879, 121 975 (Frdl. 6, 1255, 1259, 1264), durch weitere Umwandlung des Oxymethylen-dihydro-isophorons bereiteten Keton nicht die Formel XXI, sondern VIII zu.



²⁾ Diese befindet sich vielleicht in geringer Menge in dem in der Kälte nicht völlig veresterten Anteil der aus der Oxymethylenverbindung erhaltenen rohen Dicarbonsäure.

³⁾ Vgl. auch *Merling* und *Welde*, D.R.P. 119 862 (Frdl. 6, 1256).

Oxydation des Oxymethylen-dihydro-isophorons mit Kaliumpermanganat.

42 g Oxymethylen-Verbindung wurden in 200 cm³ 8-proz. Natronlauge gelöst und unter Rühren mit der Turbine und Eiskühlung allmählich mit einer Lösung von 110 g Kaliumpermanganat in 2½ Liter Wasser versetzt. Nachdem das Kaliumpermanganat vollständig verbraucht worden war, filtrierte man den Braunstein ab und erhielt die Hauptmenge der entstandenen Oxydationsprodukte durch Ansäuern mit Salzsäure und Sättigen mit Ammoniumsulfat. Das ausgefallene Öl wurde mit Äther aufgenommen und die letzten Reste durch Extraktion gewonnen. Es wurden so 46 g einer öligen Säure erhalten, die ohne weitere Reinigungsversuche direkt verestert wurde. Zu diesem Zwecke wurde dieses Produkt mit 10 g konz. Schwefelsäure und 250 cm³ Methanol 20 Stunden stehen gelassen, auf saure und neutrale Bestandteile aufgearbeitet, die Säuren (11 g) nochmals in der gleichen Weise verestert und dann die vereinigten neutralen Ester destilliert. Die Hauptmenge (36 g) siedete bei 113—118° (12 mm) und wurde direkt weiterverarbeitet.

2, 4, 4-Trimethyl-1,6-dioxy-hexan (XVIII).

Der erhaltene Dimethylester vom Sdp. 113—118° (12 mm) wurde in zwei Portionen zu 18 g in 600 cm³ absolutem Alkohol gelöst und dazu unter Rühren mit der Turbine 60 g Natrium in kleinen Stücken allmählich eingetragen. Gegen Ende der Reaktion wurde bis zur vollständigen Auflösung des Natriums gekocht (Ölbad 110—120°). Der Alkohol wurde mit Wasserdampf abgeblasen; aus dem Rückstand erhielt man von beiden Ansätzen durch Ausziehen mit Äther das neutrale Reaktionsprodukt (20 g). Durch Ansäuern der alkalischen Lösung und Extrahieren mit Äther im Extraktionsapparat wurden 9,5 g saure Anteile zurückgewonnen, die nach der Veresterung einer nochmaligen Reduktion mit Natrium und Alkohol unterzogen werden können. Nach zweimaliger fraktionierter Destillation der neutralen Anteile wurden 13 g einer bei 146—153° (12 mm) siedenden Hauptfraktion erhalten. Von derselben wurde ein mittlerer, bei 150° (12 mm) siedender Anteil analysiert.

$$d_4^{20} = 0,9474, \quad n_D^{20} = 1,4628, \quad M_D \text{ ber. für } C_9H_{20}O_2 = 46,81, \text{ gef.} = 46,54$$

3,802 mg Subst. gaben 9,355 mg CO₂ und 4,30 mg H₂O

C ₉ H ₂₀ O ₂	Ber. C 67,45	H 12,58%
	Gef. „ 67,15	„ 12,66%

Dibromid. 14,2 g des erhaltenen Glykols wurden in einem Destillierkolben im Ölbad auf 120—130° erhitzt und trockenes Bromwasserstoffgas eingeleitet. Von dem Moment ab, wo überschüssiger Bromwasserstoff zu entweichen beginnt, wurde das Durchleiten noch ½ Stunde lang fortgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit

Äther und Bicarbonatlösung geschüttelt. Nach zweimaliger fraktionierter Destillation des Reaktionsgemisches erhielt man 16,5 g der bei 132—138° (12 mm) siedenden Hauptfraktion, von der ein mittlerer Anteil vom Sdp. 135° (12 mm) analysiert wurde.

$$\left. \begin{array}{l} d_4^{20} = 1,4103, \quad n_D^{20} = 1,5018, \quad M_D \text{ ber. für } C_9H_{18}Br_2 = 59,29, \text{ gef.} = 59,80 \\ \quad \quad \quad 5,658 \text{ mg Subst. gaben } 7,181 \text{ mg AgBr.} \\ C_9H_{18}Br_2 \quad \text{Ber. Br } 55,87\% \quad \text{Gef. Br } 54,01\% \end{array} \right\}$$

3, 5, 5-Trimethyl-octan-1,8-disäure (XX).

17 g des erhaltenen Dibromids wurden mit einer Lösung von 12 g Kaliumcyanid in 12 cm³ Wasser und 80 cm³ 95-proz. Alkohol 3 Tage am Wasserbade gekocht. Nach dem ersten Tag fügte man noch 12 cm³ Wasser zu zur besseren Auflösung des Kaliumcyanids. Zum Schlusse wurde der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach zweimaliger fraktionierter Destillation erhielt man 8 g eines bei 140—147° (0,3 mm) siedenden Öls, von welchem der bei 144—145° siedende mittlere Anteil analysiert wurde.

$$\left. \begin{array}{l} d_4^{19} = 0,9291, \quad n_D^{19} = 1,4570, \quad M_D \text{ ber. für } C_{11}H_{18}N_2 = 52,53, \text{ gef.} = 52,20. \\ \quad \quad \quad 2,126 \text{ mg Subst. gaben } 0,299 \text{ cm}^3 N_2 (21^\circ, 729 \text{ mm}) \\ C_{11}H_{18}N_2 \quad \text{Ber. N } 15,72\% \quad \text{Gef. N } 15,67\% \end{array} \right\}$$

Das gesamte so erhaltene Dinitril wurde mit einer Lösung von 15 g Kaliumhydroxyd in 7 cm³ Wasser und 35 cm³ Alkohol einige Tage am Rückfluss gekocht. Man erhielt bei der Aufarbeitung 8,5 g stickstofffreie Rohsäure, die nicht weiter gereinigt wurde.

1, 1, 6-Trimethyl-cycloheptan-4-on (X).

Die erhaltene rohe Dicarbonsäure wurde mit 20-proz. Natronlauge neutralisiert und durch Eingiessen der Natriumsalzlösung in überschüssige heisse Thoriumnitratlösung ins Thoriumsalz verwandelt. Das Salz fällt zuerst gallertig aus, wird aber bei längerem Schütteln und Verdünnen mit Wasser krystallinisch. Nach dem Abfiltrieren, Waschen und Trocknen wurde die theoretische Menge (13 g) des Thoriumsalzes erhalten. Dieses Thoriumsalz wurde durch trockene Destillation im Vakuum zersetzt; die Hauptmenge der flüchtigen Produkte ging bei einer Innentemperatur von 300 bis 350° über. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen und mit Sodalösung gewaschen. Die erhaltenen 5,5 g neutrale Öle lieferten beim Destillieren 4,8 g des bei 90—95° (12 mm) siedenden rohen Ketons. Man erhielt daraus 3,7 g festes Semicarbazon, das im rohen Zustande bei 178—180° schmolz und nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den konstant bleibenden Schmelzpunkt von 187—189° zeigte.

$$\left. \begin{array}{l} 3,718 \text{ mg Subst. gaben } 8,52 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,35 \text{ mg H}_2\text{O} \\ C_{11}H_{21}ON_3 \quad \text{Ber. C } 62,52 \quad \text{H } 10,02\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \text{, } 62,54 \quad \text{, } 10,08\% \end{array} \right\}$$

Das Semicarbazon lieferte nach der Spaltung mit wässriger Oxalsäure das bei 87° (11 mm) siedende Keton.

$$d_4^{20} = 0,9084, \quad n_D^{20} = 1,4580, \quad M_D \text{ ber. für } C_{10}H_{18}O = 46,19, \quad \text{gef.} = 46,29$$

p-Nitro-phenylhydrazon. 0,2 g des Ketons wurden in wenig Äther gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 0,4 g p-Nitro-phenylhydrazin-chlorhydrat 2 Stunden geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdunsten des Äthers konnte aus dem erhaltenen Rückstand der noch unveränderte Anteil des Ketons ausgezogen werden. Der unlösliche Rest erstarrte und wurde durch Aufstreichen auf eine Tonplatte von öligen Anteilen befreit. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhielt man bei 153—154° konstant schmelzende glänzende, orange-farbige Nadelchen. Aus dem bei der ersten Behandlung nicht in Reaktion getretenen Teil des Ketons konnte bei einer nochmaligen Umsetzung das gleiche p-Nitro-phenylhydrazon erhalten werden.

Pikrat der Aminoguanidin-Verbindung. 0,5 g Aminoguanidin-carbonat wurden in 3 cm³ 4-proz. Salzsäure gelöst und die filtrierte Lösung mit 0,2 g Keton und so viel Methanol versetzt, dass klare Lösung eintrat. Nach 5 Minuten langem Erwärmen am Wasserbade wurde mit Äther und verdünnter Natronlauge geschüttelt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers erhielt man einen festen Rückstand, der in den üblichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich war und daher nicht umkrystallisiert werden konnte. Es wurde daher das Pikrat bereitet. Dazu verwendete man eine Lösung von 1 g Pikrinsäure in 90 cm³ einer Mischung, die aus 80 Teilen Wasser und 20 Teilen gewöhnlichem Alkohol bereitet war. Die Aminoguanidin-Verbindung wurde in wenig Alkohol gelöst und bei 40° mit 40 cm³ der beschriebenen Pikrinsäurelösung versetzt. Das rasch ausfallende Pikrat schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol bei 212—213° und bestand aus feinen gelben Nadelchen.

Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr. *M. Furter* ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

115. Produits à odeur de violette VIII¹⁾.

Synthèse du 1,1,6-Triméthyl-3-(butène-3¹-ylone-3³)-cycloheptène

par **M. Stoll** et **W. Scherrer**.

(15. V. 40)

Les résultats que *L. Ruzicka*, *H. Schinz* et *C. Seidel* ont obtenus au cours de leurs recherches sur la constitution de l'irone²⁾ permettent d'envisager, dans la formule de cette dernière, la présence du cycle 1,1,7-triméthyl-hepténique. Ce fait nous a amenés à considérer la question de savoir si l'odeur spéciale de l'irone était due à la présence d'un cycle heptanique, comme l'odeur du musc est due à la présence

¹⁾ Communication VII, voir *Helv.* **23**, 935 (1940).

²⁾ *Helv.* **16**, 1143 (1933), **23**, 935 (1940).