Untersuchungen über Derivate des Phenylcyclohexanons

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der

Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Rico Bellvilá, dipl. Ing.-Chemiker

aus **Flawil** (St. Gallen)

Referent: Herr Prof. Dr. R. Eder
Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

ZÜRICH 1941
Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64.

Leer - Vide - Empty

MEINEN LIEBEN ELTERN

Leer - Vide - Empty

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt. Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. ROBERT EDER

spreche ich für sein unermüdliches Interesse und die wertvolle Hilfe, die er mir stets in wohlwollender Weise gewährte, meinen herzlichen Dank aus.

Leer - Vide - Empty

INHALTSÜBERSICHT

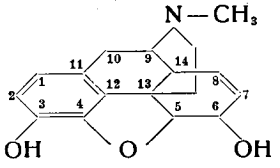
	Seite
Allgemeiner Teil	9
I. Einleitung	9
II. Besprechung neuerer Versuche zur Synthese morphinähnlicher Körper	11
A. Morphinähnlich konstituierte Verbindungen im engeren Sinne	12
B. Morphinähnlich konstituierte Verbindungen im weiteren Sinne	23
III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter Körper	36
A. Allgemeines	36
B. Synthese von m-Methoxyphenyl-cyclohexanon	38
C. Darstellung von Aminoderivaten nach der Methode von Mannich	43
D. Die Stellung der basischen Seitenkette in den Aminoderivaten	49
Experimenteller Teil	55

Leer - Vide - Empty

ALLGEMEINER TEIL

I. Einleitung

Morphin, das wichtigste unter der großen Zahl der Opiumalkaloide, ist zwar schon seit 1806 bekannt, aber erst in neuerer Zeit ist es gelungen, Klarheit über seinen Aufbau zu gewinnen. Die im Jahre 1923 von *Robinson*[1]) aufgestellte Konstitutionsformel gibt alle bekannten Tatsachen am besten wieder und hat sich auch allgemeine Anerkennung erworben.



Jedoch fehlt bis heute noch der endgültige Beweis dieser Formel durch die Synthese.

Durch chemische Umwandlungen am natürlichen Morphin, sowie an den verwandten Alkaloiden Codein und Thebain sind eine große Anzahl von Derivaten hergestellt worden. Die Ergebnisse ihrer pharmakologischen Untersuchungen haben es ermöglicht, Schlüsse auf die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu ziehen[2]) [3]). Neben dem rein theoretischen Interesse war man hierbei von Bestrebungen

---

[1]) *Gulland* und *Robinson,* Soc. **123**, 980 (1923); dortselbst umfassende Literaturzusammenstellung aller Arbeiten, die zur Konstitutionsaufklärung des Morphins geführt haben. Vergl. ferner: *Schöpf,* Die Konstitution der Morphiumalkaloide, A. **452**, 211 (1927).

[2]) *Tiffeneau:* „Morphine et ses dérivés. Rapports entre la constitution chimique et les effets physiologiques". Bull. sci. pharmacol. **42**, 532 (1935).

[3]) *Fourneau:* „Pouvoir analgésique et constitution chimique". Chim. et industr. **39**, 1043 (1938).

geleitet, neue Substanzen zu gewinnen, welche die therapeutisch erwünschten, insbesondere die analgetischen Eigenschaften, aber nicht die gefährlichen Nebenwirkungen des Morphins, wie Sucht und Angewöhnung aufweisen [4]). So hat beispielsweise *C. K. Himmelsbach* [5]) neuere derartige Derivate auf ihre Fähigkeit hin untersucht, die nach Morphinentzug bei Süchtigen auftretenden Symptome zu unterdrücken. Dabei zeigten sich bei den verschiedenen untersuchten Derivaten [6]) bedeutende Unterschiede, die es wahrscheinlich machen, daß es gelingen sollte, durch chemische Abänderungen des Morphinmoleküls einen Stoff mit starker analgetischer, aber geringer suchtbildender Wirkung herzustellen.

Trotz des beträchtlichen experimentellen Tatsachenmaterials, das wir heute über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung besitzen, herrscht noch keine eindeutige Klarheit darüber, welche Atomgruppierungen im Morphinmolekül für seine verschiedenen physiologischen Wirkungen verantwortlich zu machen sind.

Nichtsdestoweniger hat eine große Zahl von Forschern auch einen zweiten Weg eingeschlagen, um zu Substanzen mit Morphinwirkungen zu gelangen, nämlich die Synthese von Teilstücken des Morphinmoleküls. Im besonderen seien hier die vereinigten Anstrengungen verschiedener amerikanischer Institute erwähnt [7]). Auf Grund derartiger Überlegungen sind bekanntlich bei anderen Naturprodukten, die als Arzneimittel Verwendung finden, schon öfters erfreuliche Resultate erzielt worden. Das klassische Beispiel hierfür bildet die Erforschung des Cocains und die darauffolgende Synthese der verschiedenen, heute fast ausschließlich verwendeten Lokalanaesthetica. Beim Morphin sind bis heute der-

---

[4]) *Terry* and *Pellens:* „The Opium Problem", Committee on Drug Addictions, New York (1928). — *Small, Eddy, Mosettig* and *Himmelsbach:* „Studies on Drug Addiction", Suppl. No. 138 to the U. S. Public Health Reports, Government Printing Office, Washington (1938).

[5]) *Himmelsbach,* J. Pharmacol. exp. Ther. **67**, 239 (1939).

[6]) Untersucht wurden: Paramorphan, Desomorphin, Desocodein, Metopon.

[7]) *Mosettig, Eddy* and coworkers: „Attempts to synthesize substances with central narcotic and, in particular, analgesic action", U. S. Public Health Reports, Suppl. No. 138, Part II (1938).

artige Erfolge noch nicht erzielt worden, da hier viel kompliziertere Verhältnisse vorzuliegen scheinen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns, diesem Grundgedanken folgend, das Ziel gesetzt, Derivate des Phenylcyclohexanons zu synthetisieren, in der Hoffnung, Substanzen von eventuell morphinähnlichen Wirkungen zu erhalten.

II. Besprechung neuerer Versuche zur Synthese morphinähnlicher Körper

Im Folgenden sind hauptsächlich die in den Jahren 1937 bis und mit 1939 bekannt gewordenen morphinähnlichen Verbindungen im weiteren Sinne aufgeführt, sowie die seit 1935 beschriebenen morphinähnlichen Verbindungen im engeren Sinne [8]). Unter letzteren sind die von den natürlichen Alkaloiden (Morphin, Codein, Thebain) abgeleiteten Verbindungen zu verstehen; bei den ersteren handelt es sich um eine Reihe von Derivaten des Phenanthrens, Dibenzofurans und Isochinolins, als deren Derivat ja auch das Morphin selbst aufgefaßt werden kann, ferner um andere Verbindungen, die ein Teilstück des Morphinmoleküls darstellen, und die bei der pharmakologischen Prüfung morphinähnliche Wirkungen gezeigt haben. Oft wird in den betreffenden Publikationen jedoch nichts über die physiologischen Wirkungen der neuen Verbindungen mitgeteilt und in vielen Fällen nicht einmal erwähnt, daß die Substanzen in der Absicht dargestellt worden sind, Körper mit eventuell morphinähnlichen Wirkungen zu gewinnen. Die folgende Zusammenstellung kann darum unmöglich Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Ferner sind hier eine Reihe von Isochinolinderivaten, die ausgesprochen spasmolytische Eigenschaften gezeigt haben und somit dem Papaverin näher stehen, nicht erwähnt.

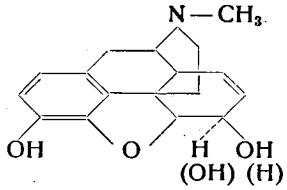
---

[8]) Die synthetischen morphinähnlichen Körper der Literaturjahre 1934—1936 sind von *F. Hefti* in seiner Promotionsarbeit „Untersuchungen über Phenylcyclohexandionderivate", E. T. H. Zürich (1937), behandelt worden, während die ältere Literatur von *H. Kilchher* in „Untersuchungen über Cyclohexenonderivate", Diss. E. T. H. Zürich (1935), referiert worden ist.

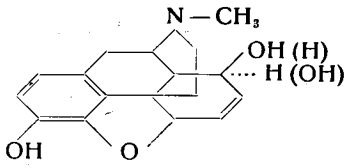
A. Morphinähnlich konstituierte Verbindungen im engeren Sinne

1. Isomere von Morphin, Codein etc.

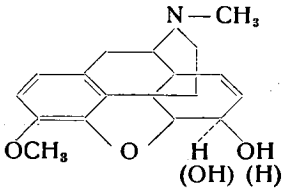
Seit längerer Zeit bekannt sind die Isomerenreihen: Morphin, α-Isomorphin, β-Isomorphin und γ-Isomorphin und die dazu gehörige Reihe Codein, Isocodein, Allopseudocodein und Pseudocodein, ferner die entsprechenden Dihydroprodukte [9]), welche durch Absättigen der Doppelbindung erhalten werden.



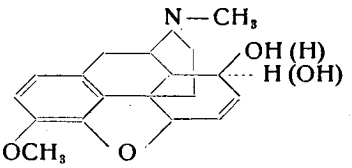
Morphin (resp. α-Iso-morphin).



β-Iso- (resp. γ-Iso-) -Morphin.



Codein (resp. Isocodein).



Allo-ψ-codein (resp. ψ-Codein)

Diese nunmehr vollständige Reihe der 16 Derivate von Morphin und Codein mit den dazugehörigen Dihydroprodukten und Isomeren wurde von *N. B. Eddy* auf ihre physiologischen Wirkungen untersucht [10]). Über die Wirkung auf die Atmung berichten *Wright* und *Barbour* [11]). Neuere Untersuchungen [12]) haben ergeben, daß auf Grund der allgemeinen physiologischen Wirksamkeit vier Gruppen gebildet werden können, in welchen die strukturellen Beziehungen dieselben sind. Die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse erweisen sich also als Mittel zur Klas-

---

[9]) *Small* und *Faris,* Am. Soc. **57**, 364 (1935).

[10]) *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **45**, 339, 361 (1932); **51**, 43 (1934).

[11]) *Wright* und *Barbour,* J. Pharmacol. exp. Th. **53**, 34 (1935); **56**, 39 (1936).

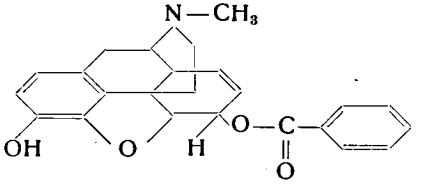
[12]) *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **56**, 421 (1936).

sierung von Isomeren, wo rein chemische Methoden versagen. Dabei hat es sich gezeigt, daß die räumliche Anordnung der alkoholischen Hydroxylgruppe wesentlicher ist für die physiologische Wirkung als die Position 6 oder 8 am Ring.

2. Ester und Äther

Schon seit langem bekannt sind die Ester: α-Monoacetylmorphin, Diacetylmorphin (Heroin), Diacetyl-dihydromorphin (Paralaudin) und Monoacetyl-dihydromorphin. *N. B. Eddy* und *Howes*[13]) haben nach ihren vereinheitlichten Methoden diese Produkte erneut auf ihre Wirksamkeit geprüft und quantitativ festgestellt, daß Acetylierung die analgetische und einige andere Wirkungen erhöht, daß aber durch Hydrierung die analgetische und depressorische Wirkung wieder vermindert werden, hingegen nicht die Toxicität. Über den respiratorischen Effekt berichten *Wright* und *Barbour*[14]) in ähnlicher Weise.

Während bis vor kurzem Monoester mit freiem phenolischem, aber verestertem alkoholischem Hydroxyl unbekannt waren, ist nun *Mannich* und *Siewert*[15]) die Darstellung des 6-Benzoylmorphin gelungen:



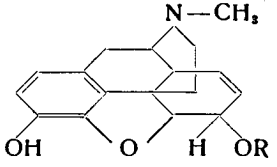
Das 3-Benzylmorphin (Peronin) wurde in Pyridin mit Benzoylchlorid verestert; der Ätherester ließ sich dann mit konzentrierter Salzsäure bei Zimmertemperatur in der Weise spalten, daß Benzylchlorid und das gewünschte 6-Benzoylmorphin entstand. Der neue Ester ist analgetisch und respiratorisch wirksam, zeigt aber wegen seiner beträchtlichen Toxicität gegenüber anderen Morphinpräparaten keine Vorteile.

---

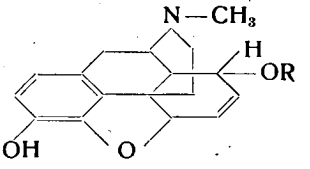
[13]) *Eddy* und *Howes,* J. Pharmacol. exp. Th. **53**, 430 (1935).
[14]) *Wright* und *Barbour,* J. Pharmacol. exp. Th. **54**, 25 (1935).
[15]) *Mannich* und *Siewert,* Arch. Pharm. **277**, 128 (1939).

Methyläther in der Codein- und Morphinreihe hat *Eddy*[16]) untersucht. Fünf Paare werden verglichen, wobei das alkoholische Hydroxyl einmal frei und einmal methyliert ist. Es handelt sich um folgende z. T. schon längst bekannte Produkte: Morphin und Heterocodein[17]), Dihydromorphin und Dihydroheterocodein[18]), Codein und Codeinmethyläther[17]), Dihydrocodein und Dihydrocodeinmethyläther[19]) (Tetrahydrothebain), Pseudocodein und Pseudocodeinmethyläther[20]). Es wurde gefunden, daß die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls, ähnlich wie die Methylierung des phenolischen Hydroxyls, die Toxicität und die Krampfwirkung erhöht und den emetischen Effekt vermindert, aber im Gegensatz zur Phenolmethylierung die analgetische und erregende Wirkung bei der Katze und die depressorische Wirkung bei der Ratte verstärkt.

Eine zusammenfassende Übersicht aller Äther und Heteroäther (s. nachstehende Formel) des Morphins und seiner Isomeren geben *B. F. Faris* und *L. Small*[21]); dabei wird die Darstellung von 24 neuen Äthern beschrieben.



Morphin-heteroäther.



γ-Isomorphin-heteroäther.

Die Wirkung auf die Atmung haben *Ch. J. Wright* und *Barbour*[22]) am Kaninchen untersucht.

Unter den wirksamsten Substanzen dieser Gruppe ist Di-

---

[16]) *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **55**, 127 (1935).

[17]) *Mannich,* Arch. Pharm. **254**, 349 (1916).

[18]) *Small,* J. org. Chem. **1**, 194 (1936).

[19]) *Schöpf,* A. **452**, 211 (1927).

[20]) *Knorr,* B. **44**, 2754 (1911); D. R. P. 224 347.

[21]) *Faris* und *Small,* J. org. Chem. **1**, 194 (1936); ferner U. S. Pat. 2 058 521.

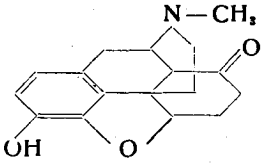
[22]) *Wright* und *Barbour,* J. Pharmacol. exp. Th. **51**, 327, 343 (1934); **61** 422, 440 (1937).

hydroheterocodein [23]) zu nennen (analgetische Dosis bei der Katze 0,17 mg/kg), das in seiner Wirksamkeit nahezu dem „Desomorphin" an die Seite gestellt werden kann; aber auch hier sollen Angewöhnung und kurze Wirkungsdauer für therapeutische Zwecke nachteilig wirken [24]).

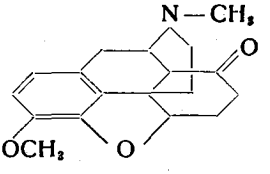
Endlich sei noch eine Arbeit von *Eddy* erwähnt. Ausgehend von der Tatsache, daß Dinitrophenol in gewissem Sinne dem Morphin antagonistisch wirkt, haben *Eddy* und *Sumwalt* [25]) das 3-(2,4-Dinitrophenyl) - Morphin [26]) pharmakologisch untersucht. Die Giftigkeit entsprach derjenigen von Morphin; sie war geringer als bei Codein. Die analgetische und emetische Wirkung war schwächer als bei Morphin und stärker als bei Codein. Die Dinitrophenolwirkung kam bei der Verbindung nicht zum Ausdruck.

3. Ketoderivate

Durch Umwandlung des alkoholischen Hydroxyls in die Ketogruppe wird erreicht, daß das betreffende C-Atom nicht mehr asymmetrisch ist, daß also beim Vergleich von Isomeren nur noch die Lage am Ring in Betracht fällt. Hierbei bestätigt es sich, daß Morphinderivate mit der funktionellen Gruppe in C-6 physiologisch aktiver sind als die 8-Isomeren. *Rob. E. Lutz* und *L. Small* [27]) haben Dihydropseudocodeinon und Dihydroisomorphinon hergestellt (die Pseudo-analogen von Dicodid und Dilaudid). Der Unterschied besteht also nur in der Position der Ketogruppe.



Dihydroisomorphinon.



Dihydropseudocodeinon.

---

[23]) *Small,* U. S. Patent 2 058 521; Ref.: J. of Soc. chem. Ind. **56**, 1408 (1937).

[24]) *Himmelsbach,* unveröffentl. Resultate, erw. unter Anm. 21.

[25]) *Eddy* und *Sumwalt,* J. Pharmacol. exp. Th. **67**, 127 (1939).

[26]) *Mannich,* Arch. Pharm. **273**, 97 (1935).

[27]) *Lutz* und *Small,* Am. Soc. **57**, 2651 (1935).

Dihydropseudocodeinon erweist sich als halb so toxisch wie Dicodid und zeigt weniger krampferregende Wirkung. Die analgetische Wirkung ist viel geringer als bei Dicodid, aber in wirksamer Dosis erzeugt es keinen emetischen Effekt und fast keine Excitation. Seine Aktivität im allgemeinen beträgt ca. $^1/_{10}$ von derjenigen des Dicodids. Ähnlich zeigt Dihydroisomorphinon etwa $^1/_{10}$ des analgetischen und respiratorischen Effektes von Dilaudid. Krampfwirkung nur in tödlicher Dosis.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß trotz der schwächeren physiologischen Wirkungen der 8-substituierten Produkte die relativ starke Wirksamkeit von Pseudocodein und γ-Isomorphin durch ihre günstige Konfiguration im Raum erklärt wird. Somit ist es auch verständlich, daß Isocodein und α-Isomorphin die wirksamsten Isomeren sind, da sich günstige örtliche und räumliche Lage des Hydroxyls verstärken.

Die beiden isomeren Substanzen Morphinon (Stelle 6) und Isomorphinon (Stelle 8) sind nicht bekannt, sondern nur die dem Codein und seinen Isomeren entsprechenden Ketone, ferner das Dihydromorphinon, Dihydrocodeinon und ihre Isomeren.

4. Derivate ohne Sauerstoff am hydroaromatischen Ring.

Blockierungen des alkoholischen Hydroxyls durch Äther- oder Estergruppen haben gezeigt, daß die freie alkoholische Gruppe (im Gegensatz zur phenolischen) hemmend auf die analgetischen und depressorischen Eigenschaften zu wirken scheint [28]). In verstärktem Maße erkennt man dies, wenn die alkoholische Hydroxylgruppe ganz entfernt wird. Hieher gehören Substanzen vom Typus der Desoxymorphine und Desoxycodeine [29]), sowie ihre Hydrierungsprodukte. Die pharmakologische Untersuchung [30]) ergab, daß beim Ersetzen des alkoholischen Hydroxyls durch Wasserstoff Toxicität und Krampfwirkung stark erhöht werden, gleichzeitig aber auch die analgetische, respiratorische und intestinale

---

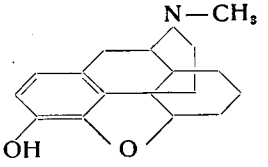
[28]) *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **48**, 271 (1933).

[29]) *Small* und Mitarbeiter, Am. Soc. **53**, 2214, 2227 (1931); **54**, 793, 802 (1932); **55**, 2874, 3863 (1933); **56**, 1738, 1928 (1934).

[30]) *Eddy* und *Howes*, J. Pharmacol. exp. Th. **55**, 257 (1935).

Wirkung, während der emetische Effekt verringert wird. Diese Resultate erinnern an die Maskierung der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Alkylierung oder Acylierung; bei Eliminierung der Hydroxylgruppe werden jedoch die pharmakologischen Eigenschaften in bedeutend stärkerem Maße gesteigert als bei der Alkylierung oder Acylierung.

Das interessanteste und wirksamste Desoxyderivat ist das Dihydro-desoxymorphin-D, „Desomorphin" genannt [31] [30]).



Dihydro-desoxymorphin-D („Desomorphin").

Die Substanz ist 10 mal stärker analgetisch und 15 mal stärker depressorisch wirksam als Morphin selbst bei einer nur 3 mal größeren Giftigkeit. Sie hat gar keine emetische und nur sehr geringe krampferregende Wirkung. Die Wirkung tritt sehr rasch ein, ist aber von kurzer Dauer. Pharmakologische und klinische Studien über Angewöhnung und Suchtbildung [32]) führten nicht zu völliger Übereinstimmung. In klinischen Experimenten erzeugte Desomorphin eine sehr starke Betäubungsmittelsucht. Über die Unterdrückung von Ausfallssymptomen bei Morphinismus berichtet *C. K. Himmelsbach* [33]), daß sowohl Desomorphin wie Desocodein imstande waren, die Abstinenzerscheinungen völlig zu beseitigen. Man wird also auch Desomorphin als Betäubungsmittel betrachten müssen.

---

[31]) *Small, Yuen* und *Eilers,* Am. Soc. **55**, 3863 (1933); U. S. Pat. 1 980 972. — *F. Hoffmann-La Roche & Co.,* D. R. P. 630 680, British Pat. 451 203 und 454 747, U. S. Pat. 2 087 134.

[32]) *Eddy* und *Himmelsbach:* Experiments on the tolerance and addiction potentialities of Dihydrodesoxymorphine - D („Desomorphine"); Suppl. No. 118 to the Public Health Reports, Washington (1936).

[33]) *Himmelsbach,* J. Pharmacol. exp. Th. **67**, 239 (1939).

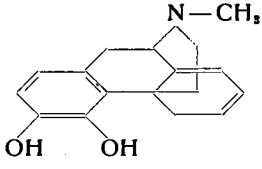
5. Allgemeines über Hydrierung von Morphinderivaten

Bei der katalytischen Hydrierung der alicyclischen Doppelbindung in Morphinderivaten sind vom chemischen Standpunkt aus zwei Gruppen zu unterscheiden:

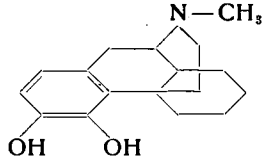
a) Substanzen mit der Doppelbindung in 7—8 werden normal hydriert unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff.

b) Substanzen mit der Doppelbindung in 6—7 nehmen ein zweites Mol Wasserstoff auf, wobei die Sauerstoffbrücke gesprengt wird unter Bildung einer neuen phenolischen Hydroxylgruppe in Stellung 4; diese ist wegen sterischer Hinderung bedeutend reaktionsträger als die benachbarte in Stellung 3. Unter Einhaltung besonderer Bedingungen gelingt es jedoch auch hier, eine normale Hydrierung durchzuführen. Hieher gehören beispielsweise Dihydro-pseudocodein, Dihydro-allopseudocodein, Dihydro-β-isomorphin etc.

Als Spezialfall sei noch das Desoxymorphin-A genannt, das bereits keine Sauerstoffbrücke mehr hat, aber dafür zwei Doppelbindungen. Mit einem Mol Wasserstoff erhält man ein Gemisch von zwei Dihydro-desoxymorphinen, bei vollständiger Hydrierung das Tetrahydro-desoxymorphin.



Desoxymorphin-A.



Tetrahydro-desoxymorphin.

Vom physiologischen Standpunkt aus erkennt man, daß durch die Hydrierung von Morphinderivaten fast durchwegs die analgetische Wirksamkeit erhöht wird [34]). Die maximale Wirksamkeit wird bei Dihydro-desoxymorphin-D erreicht. Seine analgetische Dosis beträgt bei der Katze 0,08 mg/kg. Letzten Endes führt die Hydrierung zu Tetrahydroderivaten unter Öffnung der Sauerstoff-

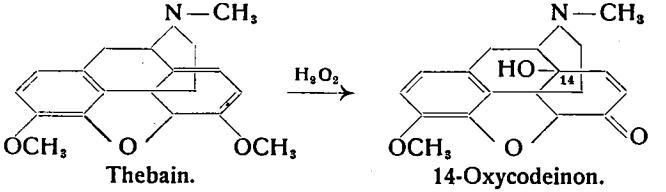
[34]) Eine Ausnahme bilden Mono- und Diacetylmorphin und einige andere Derivate.

brücke; solche Derivate sind im allgemeinen aktiver als die Ausgangsalkaloide, aber auch bedeutend toxischer. Die analgetische Dosis beträgt beispielsweise bei Tetrahydro-desoxymorphin 0,62 mg/kg (Morphin: 0,75 mg/kg), bei Tetrahydro-desoxycodein 4,43 mg/kg (Codein: 8,04 mg/kg); Tetrahydro-desoxymorphin und -codein sind 2 mal toxischer als Morphin bezw. Codein.

6. Kernsubstituierte Morphinderivate

Derivate mit neuen Substituenten am aromatischen Kern sind nur wenige bekannt. Erwähnt seien Chloro- und Bromo-morphin resp. -codein [35]), die das Halogen in Stellung 1 haben. Ferner sind Amino-morphin und -codein bekannt, die bei der Reduktion der Nitroso- bezw. Nitroprodukte [36]) erhalten werden. In physiologischer Hinsicht sind diese Körper wenig interessant. Beachtenswert ist nur die außerordentliche Toxicität von Bromocodeinon (tödliche Dosis bei der Maus 6 mg/kg) bei einer sonst schwachen Wirksamkeit.

Bedeutend interessanter sind Körper mit neuen Substituenten am hydroaromatischen Teil des Moleküls. Unter diesen seien vorerst hydroxylreichere Verbindungen genannt. Die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Thebain unter Bildung eines Oxycodeinons ist schon länger bekannt [37]), doch sind die Stellungen der Oxygruppe und der Doppelbindung noch unsicher. Am wahrscheinlichsten ist folgende Formulierung:



Thebain. 14-Oxycodeinon.

Rob. E. Lutz und *L. Small* [38]) haben in neuerer Zeit weitere

---

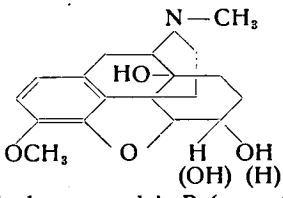
[35]) *Small* und *Turnbull,* Am. Soc. **59**, 1541 (1937).

[36]) *Ochiai* und *Nakamura,* B. **72**, 684 (1939); J. pharm. Soc. Jap. **59**, 127, 128 (1939).

[37]) *Freund* und *Speyer,* J. pr. **94**, 135 (1916). — *Schöpf* und *Borkowsky,* A. **452**, 249 (1927). — Vergl. auch „Eukodal".

[38]) *Lutz* und *Small,* J. org. Chem. **4**, 220 (1939).

Derivate dieses Oxycodeinons hergestellt, so durch katalytische Reduktion die drei Dihydro-oxy-codeine A, B und C, wobei B und C ein Stereoisomerenpaar darstellen.

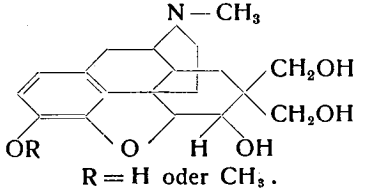


Dihydro-oxy-codein-B (resp. -C).

Durch Chlorieren in 6-Stellung und Reduktion des Chloratoms erhielten sie Dihydrodesoxy-oxycodein und Tetrahydrodesoxy-oxycodein. Doch war keine dieser und anderer Reaktionen beweisend für die Stelle 14 der neuen Oxygruppe.

Über die physiologischen Wirkungen dieser Körper sind erst wenige Ergebnisse bekannt geworden [39]). Es scheint, daß die Substanzen mit der neuen Oxygruppe in Stellung 14 eine geringere Aktivität besitzen.

Mannich [40]) hat Dilaudid und Dicodid mit Formaldehyd in Gegenwart von Calciumhydroxyd behandelt. Dabei reagieren die der Ketogruppe benachbarten, aktiven Wasserstoffatome in der Weise, daß sie durch die Oxymethylgruppe ersetzt werden unter gleichzeitiger Reduktion der Ketogruppe. Dem so erhaltenen Bis-(oxymethyl)-dihydromorphin resp. -codein gibt *Mannich* folgende Formel:



R = H oder CH_3.

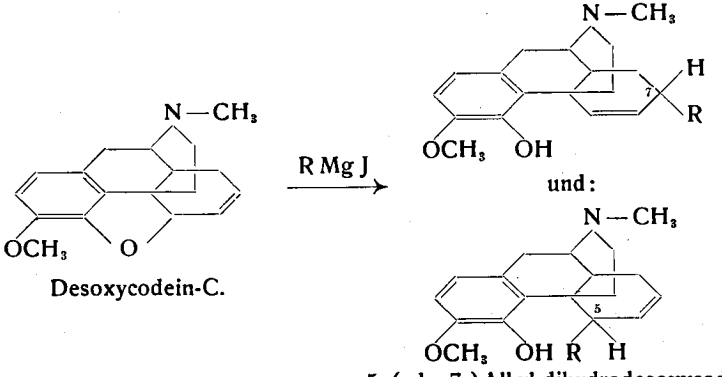
Diese hydroxylreichen Derivate sind giftiger als Morphin und Codein, und die angestrebten therapeutischen Wirkungen sind gegenüber den natürlichen Alkaloiden abgeschwächt.

---

[39]) *Small* and *Eddy,* Studies on Drug Addiction, Suppl. No. 138 to the Public Health Reports, Washington (1938), p. 30, 35.

[40]) *Mannich* und *Schulte,* Arch. Pharm. **276**, 593 (1938).

Als weitere Gruppe von kernsubstituierten Morphinderivaten sind vor allem solche mit Alkyl- oder Arylgruppen zu nennen. Morphinderivate vom Pseudocodein-Typus, d. h. solche mit einer Doppelbindung in 6—7-Stellung, reagieren mit *Grignard*-Verbindungen unter Sprengung der Sauerstoffbrücke und Einführung des organischen Restes in den hydroaromatischen Kern. *L. Small* und Mitarbeiter[41]) haben derartige Reaktionen ausgeführt ausgehend von Pseudocodeinon, Desoxycodein-C und besonders Dihydrothebain und haben Methyl-, Äthyl-, Isopropyl-, n-Amyl-, Benzyl- und Phenylderivate dargestellt, zum Beispiel:



Desoxycodein-C.

5- (oder 7-) Alkyl-dihydrodesoxycodein.

In den meisten Fällen werden Isomerenpaare von 5- und 7-substituierten Derivaten erhalten. Durch Schließen der 4—5-Sauerstoffbrücke nach der Methode von *Schöpf*[42]) kann das Alkyl- oder Aryl-dihydrothebainon in das entsprechende Dihydrocodeinon-Derivat umgewandelt werden. Entmethylierung desselben führt zu substituierten Dihydromorphinonen.

Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Derivate werden von *Eddy*[43]) untersucht. *L. Small*[44]) erwähnt bereits, daß von den untersuchten Substanzen die Methylderivate die günstig-

---

[41]) *Small* und *Yuen*, Am. Soc. **58**, 192 (1936). — *Small, Fitch* und *Smith*, Am. Soc. **58**, 1457 (1936). — *Small* und *Fry*, J. org. Chem. **3**, 509 (1938). — *Small, Turnbull* und *Fitch*, J. org. Chem. **3**, 204 (1938).

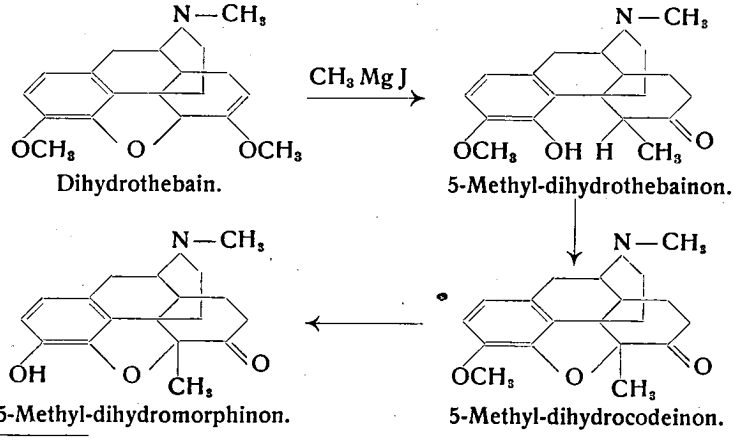
[42]) *Schöpf*, A. **483**, 157, 169 (1930).

[43]) Resultate noch nicht publiziert.

[44]) *Small* und Mitarbeiter, J. org. Chem. **3**, 204 (1938).

sten pharmakologischen Wirkungen gezeigt haben. Am interessantesten scheint das Methyldihydromorphinon zu sein („Metopon"). Die analgetische Dosis bei der Katze beträgt 0,07 mg/kg [45]). Es zeigte auch beim Menschen eine beträchtlich stärkere analgetische Wirkung als Morphin und im Gegensatz zu diesem in therapeutischen Dosen keinen oder nur geringen emetischen und respiratorisch-depressorischen Effekt. Aus klinischen Experimenten [46]) geht hervor, daß Methyldihydromorphinon bedeutend weniger die Tendenz zur Angewöhnung und Sucht hat als Morphin. Dies ist um so interessanter, als es bis heute noch nicht bekannt ist, welche strukturellen Zusammenhänge diese günstige Wirkung bedingen. Eine Trennung von analgetischer und suchtbildender Wirkung wäre sehr bedeutungsvoll. Ein weiterer bemerkenswerter Unterschied gegenüber anderen stark wirkenden Derivaten, wie zum Beispiel Desomorphin, besteht darin, daß die Wirkungsdauer nicht verkürzt ist. In wirkungsgleichen Dosen dauert der analgetische Effekt von Methyldihydromorphinon ungefähr gleich lange wie bei Morphin.

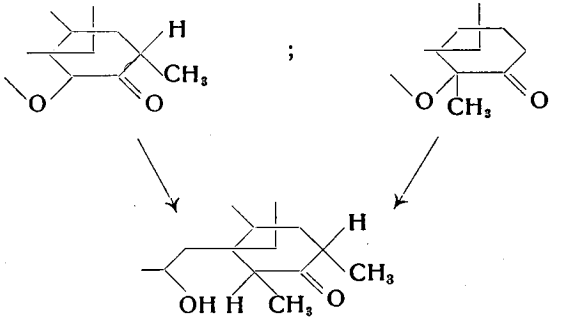
Als Beispiel sei die Bildung des 5-Methyldihydromorphinon hier formuliert (in Wirklichkeit entstehen zwei isomere Methyldihydromorphinone nebeneinander, deren Struktur noch nicht sichergestellt ist):



[45]) *Small, Eddy, Mosettig* und *Himmelsbach,* U. S. Public Health Reports Suppl. 138, p. 32 (1938).

[46]) *Himmelsbach,* J. Pharmacol. exp. Th. **67**, 239 (1939).

Erwähnt sei noch, daß die isomeren, kernmethylierten Dihydrocodeinone in Enolacetate übergeführt werden können, welche mit Methylmagnesiumjodid unter Einführung einer zweiten Methylgruppe reagieren. Aus beiden Isomeren werden identische Dimethylderivate erhalten:



B. Morphinähnlich konstituierte Verbindungen im weiteren Sinne

Ausgehend von der Tatsache, daß das Morphin selbst ein Phenanthrenderivat ist [47]), sind von amerikanischen Forschern eine große Zahl von Phenanthrenderivaten synthetisiert und auf morphinähnliche Wirkungen pharmakologisch untersucht worden [48]).

1. Einfache mono- und disubstituierte Phenanthrene

Über die älteren, hauptsächlich von *Mosettig, Eddy* und Mitarbeitern [49]) studierten Derivate haben bereits *H. Kilchher* und *F. Hefti* [8]) einläßlich berichtet. Besonders 3-substituierte Phenan-

---

[47]) Siehe auch: *L. F. Fieser:* „The chemistry of natural products related to phenanthrene", New York (1936), und „Supplement" (1937).

[48]) *Mosettig, Eddy* and coworkers: „Attempts to synthesize substances with central narcotic and, in particular, analgesic action", Suppl. No. 138 to the Public Health Reports, Part II, Washington (1938).

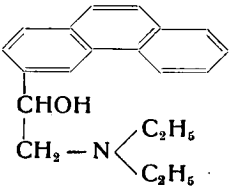
[49]) *Mosettig* und *van de Kamp,* Am. Soc. **52**, 3704 (1930); **54**, 3328 (1932); **55**, 3442 (1933); **60**, 1321 (1938). — *Mosettig,* Am. Soc. **56**, 1745 (1934). — *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **45**, 257 (1932); **48**, 183 (1933); **51**, 75 (1934); **52**, 275 (1934); **55**, 354 (1935). — *Eddy* und *Small,* J. amer. med. Assoc. **103**, 1417 (1934).

threne zeigten eine gewisse analgetische Wirkung. Die neueren Derivate haben die Substituenten: $—COO—CH_2—CH_2N(C_2H_5)_2$, $—CH_2—NH_2$ und $—CH_2—CH_2—NH_2$. Letzteres wurde am zweckmäßigsten durch elektrolytische Reduktion von β-Nitro-α-phenanthrylaethylen dargestellt[50]). β-Phenanthryl-acrylsäure und β-Phenanthryl-propinsäure sind von *Bachmann* und *Kloetzel*[51]) beschrieben worden.

2. Von Phenanthren abgeleitete Aminoalkohole[52])

Hier handelt es sich hauptsächlich um Aethanolamin-, Propanolamin- und Isopropanolamin-derivate, wobei die Substitution an Stelle 3 oder 9 des Phenanthrens erfolgt ist. Neuerdings werden auch Derivate beschrieben, die Tetrahydroisochinolin als basischen Rest besitzen.

Unter den erhaltenen Körpern finden sich schon Substanzen von der analgetischen Wirksamkeit des Codeins. Als besonders aktiv erweist sich das 3-(2-Diäthylamino-1-oxyäthyl)-phenanthren:



Die mittlere analgetische Dosis bei der Katze beträgt hier 40 mg/kg bei oraler und 25 mg/kg bei intramuskulärer Verabreichung. Die Wirksamkeit ist also 3 mal kleiner als diejenige von Codein oder 4 mal größer als diejenige von Pseudocodein. In der Reihe der Phenanthrylpropanolamine besteht ein Unterschied, ob die

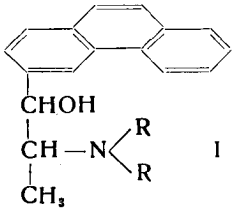
---

[50]) *Mosettig* und *May*, unveröffentl. Resultate, vergl. Am. Soc. **60**, 1321 (1938).

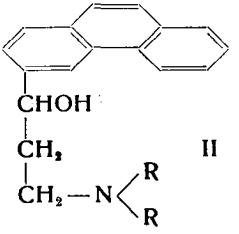
[51]) *Bachmann* und *Kloetzel*, Am. Soc. **59**, 2207 (1937). — *Mosettig*, Am. Soc. **59**, 1306 (1937).

[52]) *Burger* und *Mosettig*, Am. Soc. **58**, 1568, 1857 (1936); **60**, 1321 (1938).

Aminogruppe in β-Stellung (Typus I) oder γ-Stellung (Typus II) zum Kern ist[53]).



I

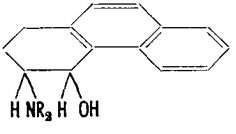


II

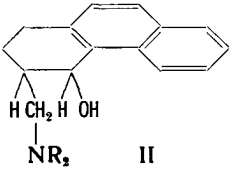
Die Reihe von Typus II erweist sich als durchwegs aktiver. Beispielsweise wirkt das 3-(3-Diäthylamino-1-oxy-n-propyl)-phenanthren (Formel II; R = C_2H_5) in einer Dosis von 30 mg/kg[53]).

3. Vom teilweise hydrierten Phenanthren abgeleitete Aminoalkohole

Es sind Derivate des Dihydro-, Tetrahydro- und Octahydrophenanthrens beschrieben worden[54]). Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zeigten relativ günstige pharmakologische Eigenschaften von der Stärke des Codeins.



I



II

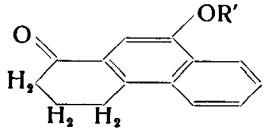
Da im Morphin die phenolische Hydroxylgruppe zweifellos ein wichtiger Faktor für die hohe analgetische Wirkung ist, schien es wünschenswert, derartige Verbindungen mit einer phenolischen Hydroxylgruppe an einem der aromatischen Ringe zu synthetisieren[55]). Als Ausgangsmaterial diente folgender Körper:

---

[53]) *Eddy,* unveröffentlichte Resultate; vergl. *Fourneau,* Chim. et Industr. **39**, 1043 (1938).

[54]) *Mosettig* und Mitarbeiter, Am. Soc. **57**, 1107, 2189, 2731 (1935); **58**, 688, 1570, 1857 (1936) (vergl. Anm. 8); **60**, 1533 (1938).

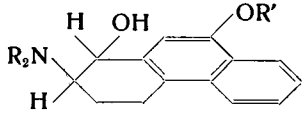
[55]) *Burger,* Am. Soc. **60**, 1533 (1938).



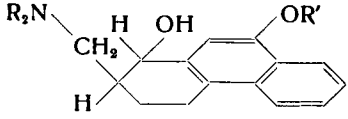
R' = H, $-CH_3$ oder $-CO-CH_3$

III

Aminoalkohole vom Typus IV konnten durch Umsetzen der α-Bromverbindung mit sekundären Aminen nicht hergestellt werden; hingegen gelang die Darstellung von Substanzen vom Typus V nach der *Mannich*'schen Reaktion mit anschließender katalytischer Reduktion.



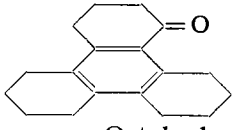
IV



V

Pharmakologische Resultate wurden noch nicht publiziert, da die Versuche weiter geführt werden.

In der Absicht, ähnliche Aminoalkohole mit vier carbocyclischen Ringen zu gewinnen, ist ein hierzu nötiges Ausgangsketon, das 4-Keto-dodekahydro-triphenylen,



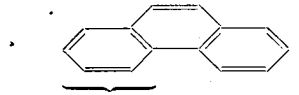
auf einem neuen Weg aus sym-Octohydrophenanthren hergestellt worden [56]). Die davon abgeleiteten Aminoalkohole sind noch nicht beschrieben.

4. Vom Phenanthren und Tetrahydrophenanthren abgeleitete Morpholinoalkohole

In den bisher beschriebenen Phenanthrenderivaten waren die basischen Reste immer die Dimethylamino-, Diäthylamino-, Piperidino- oder Tetrahydroisochinolinogruppe. Es ist klar, daß der Grad der analgetischen Wirkung bei Verbindungen mit verschiedener tertiärer Aminogruppe bei sonst aber identischem Bau von der Natur der Aminogruppe abhängt. So zeigten zum Beispiel Diäthylaminoderivate größtenteils stärkere Wirkungen als die ent-

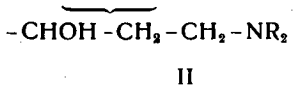
[56]) *Van de Kamp, Burger* und *Mosettig*, Am. Soc. **60**, 1321 (1938).

sprechenden Dimethylaminoderivate. Die gleiche Regelmäßigkeit wurde auch bei den Dibenzofuran-[68]) und Carbazolderivaten[71]) beobachtet. *Mosettig* und Mitarbeiter[57]) haben nun ihre Untersuchungen auf Morpholinoalkohole ausgedehnt, um sie mit den entsprechenden Diäthylamino- und Piperidinoverbindungen zu vergleichen. Wo ein direkter Vergleich mit den analogen Verbindungen möglich war, zeigte das Morpholinoderivat durchwegs eine Verminderung der analgetischen Wirkung im Verhältnis 2:1 bis 8:1. Einige Derivate zeigten gar keine analgetische Wirkung. Von den folgenden sechs Typen wurden Morpholinoderivate hergestellt:



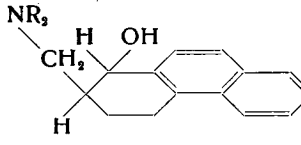
$-CHOH-CH_2-NR_2$

I

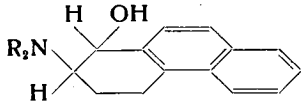


$-CHOH-CH_2-CH_2-NR_2$

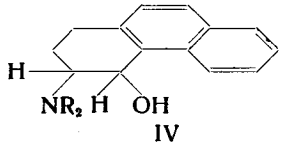
II



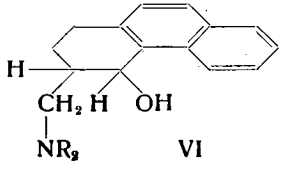
V



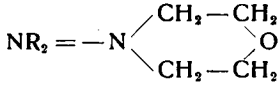
III



IV



VI



5. Einen Phenanthrenkern enthaltende Naphthochinolin- und Isochinolin-derivate

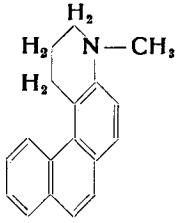
Ausgehend von 3-Amino- resp. 2-Amino-phenanthren haben *Mosettig* und *Krueger*[58]) anhand der *Skraup*'schen Synthese ver-

[57]) *Mosettig, Straver* und *Burger,* Am. Soc. **60**, 2464 (1938).

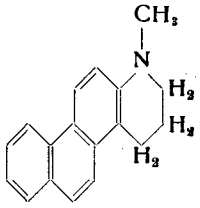
[58]) *Mosettig* und *Krueger*, Am. Soc. **58**, 1311 (1936); J. org. Chem. **3**, 317 (1938).

schiedene Naphthochinoline hergestellt, die von *N. B. Eddy* [59]) auf morphinähnliche Wirkungen geprüft wurden.

4-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtho [1, 2—f] - chinolin (Formel I) zeigte bei Katzen eine leichte analgetische Wirkung (200 mg/kg), während 1-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtho [2, 1—f]-chinolin (Formel II) in dieser Dosierung überhaupt keine analgetische Wirkung besaß. Beide Substanzen verursachten eine leichte Depression. Wegen der strukturellen Analogie derartiger Körper mit Benzophenanthren, Chrysen etc. sollen diese Substanzen auf carcinogene Wirkung geprüft werden. (Bekanntlich haben auch einige stickstoffhaltige polycyclische Ringsysteme, wie Dibenzacridine, carcinogene Wirkung gezeigt [60]).

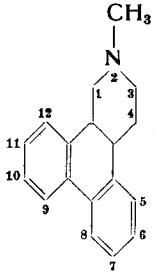


I



II

Eine günstigere Wirkung hofften *Mosettig* und *May* [61]) bei Dibenzisochinolin- und Naphthisochinolinderivaten zu finden, da ja auch im Morphin der Stickstoff in einem Isochinolinsystem gelegen ist. Von den verschiedenen synthetisierten Substanzen wurde bisher nur das 2-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrodibenz[f, h]-isochinolin pharmakologisch untersucht (*Eddy,* unveröffentlicht).



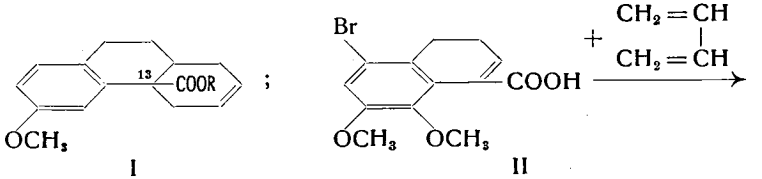
[59]) *Eddy,* unveröffentl. Resultate. Vergl. J. org. Chem. **3**, 317 (1938).
[60]) *Cook,* B. **69**, 38 (1936).
[61]) *Mosettig* und *May,* Am. Soc. **60**, 2962 (1938).

Neben einer starken analgetischen Wirkung (20 mg/kg Katze) wurde merkwürdigerweise ein starker hypnotischer Effekt schon in einer Dosis von 5 mg/kg bei Katzen festgestellt. Ungünstig ist ein ebenso starker emetischer Effekt, wenn die Substanz per os verabreicht wird.

6. Andere Phenanthrenderivate

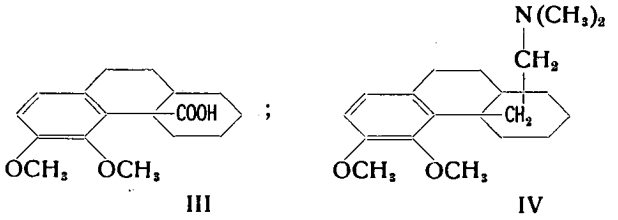
In diesem Kapitel sollen eine Anzahl neuer Körper erwähnt werden, welche besonderes Interesse verdienen, weil sie zum Zwecke des Konstitutionsbeweises von Morphinabbauprodukten oder als Zwischenprodukte der Morphinsynthese von Bedeutung sein können, über welche aber pharmakologische Untersuchungen bis jetzt nicht vorliegen.

Fieser und Mitarbeiter haben den 3-Methoxy-5, 8, 9, 10, 13, 14-hexahydrophenanthren-13-carbonsäureester hergestellt [62]) (Formel I), ein Phenanthrenderivat, das erstmalig einen Substituenten am quaternären Kohlenstoffatom, entsprechend der Stelle 13 im Morphinskelett, aufweist. Im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen [63]) ist durch Anlagerung von Butadien an die Dihydro-α-naphthoesäure II und anschließende Entfernung des Bromatoms und Hydrierung die 3, 4-Dimethoxy-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydrophenanthren-13-carbonsäure (III) dargestellt worden. Anschließend werden einige Vorstudien für eine mögliche Kettenverlängerung am C—13 beschrieben. Das Ziel ist die Synthese einer Vergleichssubstanz für die als Morphinabbauprodukt erhältliche Verbindung IV [64]).

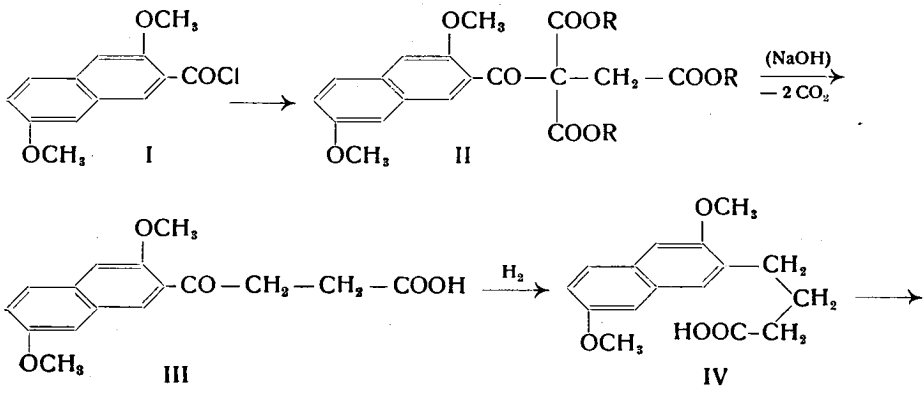


I II

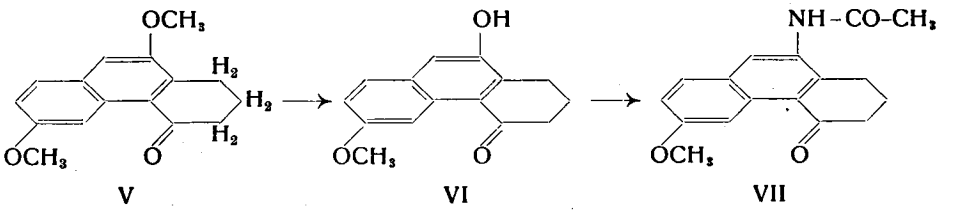
[62]) *Fieser* und *Holmes*, Am. Soc. **58**, 2319 (1936).
[63]) *Fieser* und *Holmes*, Am. Soc. **60**, 2548 (1938).
[64]) *Speyer* und *Koulen*, A. **438**, 34 (1934).



Haberland und Mitarbeiter[65]) versuchten die Darstellung partiell hydrierter Phenanthrenketone, die in der Brückenstellung substituiert sind. Das Säurechlorid der 3, 4-Dimethoxynaphthoesäure-2 (I) wurde mit der Natriumverbindung des Acetobernsteinsäureesters kondensiert zu Dimethoxy-naphthoylaceto-bernsteinsäureester (II). Beim Verseifen mit alkoholischer Natronlauge und Decarboxylieren wurde die Dimethoxy-naphthoyl-propionsäure (III) erhalten, die durch Reduktion nach *Clemensen* oder katalytisch in Dimethoxy-naphthylbuttersäure (IV) übergeführt wurde und beim Ringschluß mit Phosphorpentoxyd das 3, 9-Dimethoxy-9-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydrophenanthren (V) lieferte. Entmethylierung der einen Äthergruppe führte zu 3-Methoxy-9-oxy-5, 6, 7, 8-tetrahydrophenanthron-5 (VI). Seine Oxygruppe ließ sich mit Ammoniumchlorid und Natriumacetat im Bombenrohr durch die Acetaminogruppe ersetzen und lieferte 3-Methoxy-9-acetamino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-phenanthron-5 (VII).

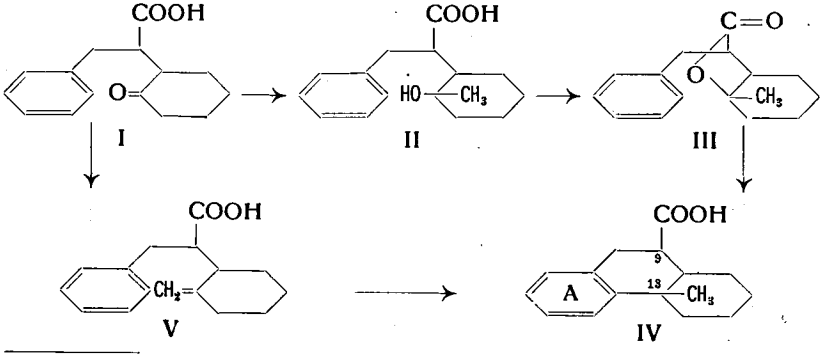


[65]) *Haberland* und Mitarbeiter, B. 71, 470, 2619, 2623 (1938).



R. Grewe [66]) hat die Synthese des Morphinringsystems versucht und stellt dafür die Bedingungen auf, daß erstens der Ring A und nur dieser aromatische Struktur haben muß, und daß zweitens die C-Atome 9 und 13 stickstoffhaltige, zum Ringschluß befähigte Substituenten tragen müssen. Bisher hat noch keine Synthese zur Lösung dieses Problems Anwendung finden können. Der folgende Weg bietet nach *Grewe* vielleicht eine Möglichkeit, diese Schwierigkeiten zu überwinden:

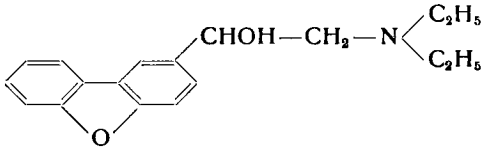
Die Ketosäure I, die im Mittelpunkt dieser Untersuchungen steht und die auf verschiedenen Wegen dargestellt werden konnte, ist mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt worden. Dabei entsteht die Oxysäure II, die aber wenig beständig ist und außerordentlich leicht in das Lacton III übergeht. Dieses lagert sich unter dem Einfluß von Phosphorsäure um in ein Gemisch zweier isomerer 13-Methyl-octahydrophenanthren-9-carbonsäuren IV. Diese Säuren sind auch auf einem anderen, umständlicheren Weg über die Methylencarbonsäure V dargestellt worden. Damit ist ein erster Schritt zur Erfüllung der genannten Bedingungen gelungen.



[66]) *Grewe*, B. 72, 426, 785, 1314 (1939).

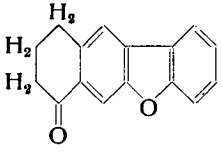
7. Derivate des Dibenzofurans[67])

Morphin kann auch als Furanderivat aufgefaßt werden. Ein Vergleich von Phenanthren- und Dibenzofuranderivaten mit analogen Substituenten hat ergeben[68]), daß die letzteren stärkere analgetische, aber auch stärkere toxische Eigenschaften aufweisen, sodaß die relative Wirkung ungefähr dieselbe ist. Auch in anderen physiologischen Wirkungen wurde bei entsprechenden Substituenten eine auffallende Parallelität festgestellt. Als Beispiel sei eines der wirksamsten Derivate, das 2-(2-Diäthylamino-1-oxyäthyl)-dibenzofuran, erwähnt:

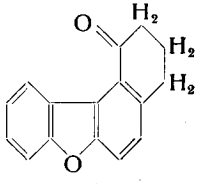


Die wirksame analgetische Dosis beträgt bei der Katze 30 mg/kg, die toxische Dosis bei der Maus 300 mg/kg[68]).

Robinson und *Mosettig*[69]) haben durch Cyclisierung von γ-(2-Dibenzofuryl)-n-buttersäure zwei Ketone des Tetrahydrobenzonaphthofurans erhalten. Das erste Keton ließ sich bromieren, aber beim Austausch des Bromatoms gegen sekundäre Amine wurde eine so unbeständige Verbindung erhalten, daß die Reduktion zum zugehörigen Aminoalkohol nicht durchgeführt werden konnte.



;



8. Carbazolderivate

Die Ergebnisse bei den Dibenzofuranderivaten legten den Gedanken nahe, daß auch andere, für sich allein indifferente

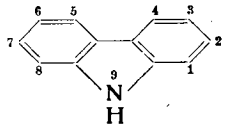
---

[67]) *Mosettig* und Mitarbeiter, Am. Soc. **57**, 902, 2186 (1935); **58**, 688 (1936).

[68]) *Eddy*, J. Pharmacol. exp. Th. **58**, 159 (1936).

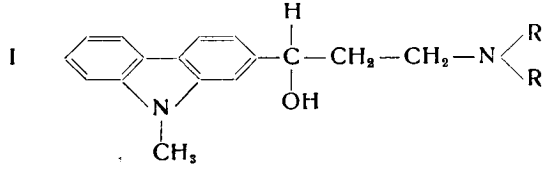
[69]) *Robinson* und *Mosettig*, Am. Soc. **61**, 1148 (1939).

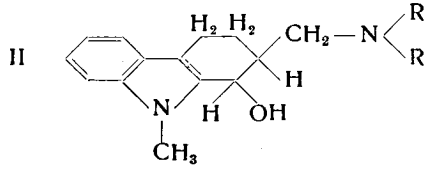
heterocyclische Verbindungen durch geeignete Substituenten die gewünschte physiologische Wirkung erhalten könnten. Diese Hypothese wurde von *L. Small* und *L. Rubey* [70]) erfolgreich auf das Carbazol angewendet.



Es sind zuerst einfache Amino- und Amino-9-methylcarbazole dargestellt worden. Die pharmakologischen Untersuchungen von *Eddy* [71]) ergaben, daß Carbazol für sich nicht analgetisch wirkt, wohl aber das 1- und das 3-Aminocarbazol. Die Wirkung wird verstärkt, wenn der cyclische Stickstoff eine Alkyl- oder Acetylgruppe trägt. Auffallender als die analgetische war die sedative Wirkung. Charakteristisch für diese Gruppe war auch ein Fallen der rektalen Temperatur. Die Toxicität war bedeutend geringer als bei den entsprechenden Phenanthren- und Dibenzofuranderivaten.

Noch bedeutend interessanter erwiesen sich Derivate folgender zwei Typen:





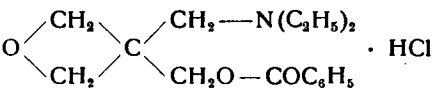
Verbindungen vom Typus I wurden dargestellt durch Anwendung der *Mannich*'schen Reaktion auf 2-Acetyl-9-methylcarbazol und anschließende katalytische Reduktion, Verbindungen vom Typus II

[70]) *Small* und *Rubey,* Am. Soc. **60**, 1591 (1938).
[71]) *Eddy,* J. Pharmacol. exp. Th. **65**, 294 (1939).

ausgehend von 1-Keto-9-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol [70]). Als wirksamste Substanzen fand *Eddy* [72]) das 2-(3-Diäthylamino-1-oxy-n-propyl)-9-methylcarbazol (Formel I; R = C_2H_5) und 1-Oxy-2-dimethylaminomethyl-9-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol (Formel II; R = CH_3). Die analgetische Wirkung ist von der Größenordnung des Codeins und durchwegs stärker und von längerer Dauer als bei den untersuchten synthetischen Phenanthren- oder Dibenzofuranderivaten; die Giftigkeit ist allgemein geringer. Nachteilig ist bei den zwei erwähnten Substanzen der im Vergleich zu den analogen Phenanthrenderivaten stärkere emetische Effekt. Besonders interessant ist bei Versuchen mit Mäusen, daß mehrere dieser Aminoalkohole das für Morphin so typische *Straub*'sche Schwanzphänomen zeigten (Tragen des Schwanzes in S-förmiger Haltung über dem Rücken).

9. Im weitesten Sinn morphinähnlich konstituierte Körper

E. Fourneau [73]) hat die wesentlichsten funktionellen Gruppen des Morphins mit Ausnahme der phenolischen Hydroxylgruppe auf einem einfachen Skelett vereinigt und die Substanz, ein Derivat des Pentaerythrites, auf morphinähnliche Wirkungen untersucht. Dieses 1,3-Epioxy-2-benzoyloxymethyl-2-diäthylaminomethylpropan war sehr wenig toxisch und überhaupt nicht analgetisch wirksam.



Von der I. G. Farbenindustrie [74]) ist kürzlich unter dem Namen „Dolantin" [74a]) der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-

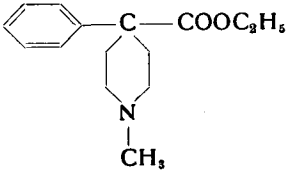
[72]) *Eddy*, J. Pharmacol. exp. Th. **65**, 308 (1939).

[73]) *Fourneau*, Bull. Soc. Chim. France 4, 1155 (1937); Chim. et Industr. **39**, 1043 (1938).

[74]) D. R. P. 679 281, „Verfahren zur Herstellung von Piperidinverbindungen".

[74a]) Es sei hier erwähnt, daß früher von *Eisleb* ein anderer Körper als „Dolantin" bezeichnet wurde, der aber augenscheinlich nicht in den Handel gelangte, nämlich der p-(β-Methoxyaethyl)-aminobenzoesäureester des Pi-

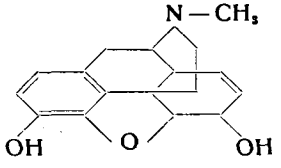
äthylester in den Handel gebracht worden, der hinsichtlich Wirkung weitgehende Ähnlichkeit mit Morphin hat.



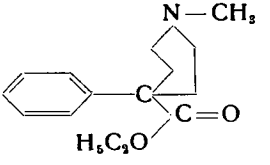
„Dolantin"

Eisleb und *Schaumann* [75]) sind in ihren Überlegungen vom Atropin ausgegangen und hofften ein neues Spasmolyticum zu finden. Doch haben die pharmakologischen Untersuchungen neben spasmolytischen Eigenschaften von der Art des Atropins und Papavarins auch starke analgetische Wirksamkeit von morphinähnlichem Charakter gezeigt. Mäuse zeigen das für Morphin charakteristische Schwanzphänomen. Der Hustenreflex läßt sich in der gleichen Dosierung wie bei Codein unterdrücken.

Auch strukturell sind gewisse Beziehungen zum Morphin erkennbar. Diese werden besonders deutlich, wenn man die Formel so aufzeichnet, wie es beim Morphin üblich ist:



Morphin

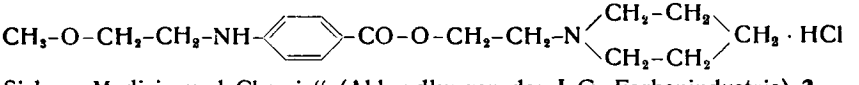


Dolantin

Zur Darstellung des Dolantins hat *Eisleb* [74]) Methyl-di-(β-chloräthyl)-amin mit Benzylcyanid unter der Einwirkung von Na-

---

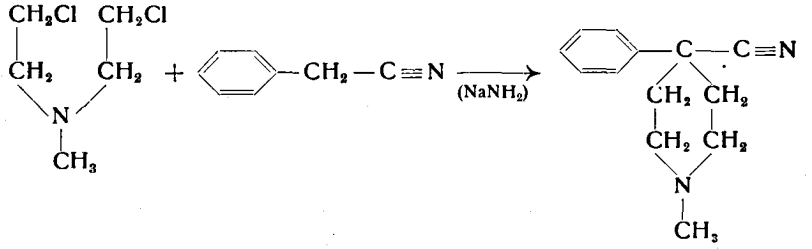
peridinoaethanols, hergestellt gelegentlich von Untersuchungen in den Laboratorien der I. G. Farbenindustrie über die anästhesierende Wirkung von Alkylaminobenzoesäureestern von Alkaminen (Varianten des Novocains).



Siehe: „Medizin und Chemie" (Abhandlungen der I. G. Farbenindustrie) **2**, 375 (1934).

[75]) *Eisleb* und *Schaumann*, Deutsch. med. Wochenschr. **24**, 967 (1939).

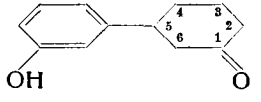
triumamid zur Reaktion gebracht. Das hierbei entstehende Nitril läßt sich zur entsprechenden Carbonsäure verseifen, und ihre Veresterung führt zum oben formulierten „Dolantin".



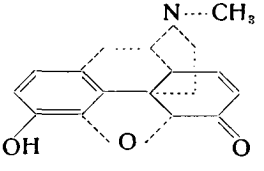
III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter Körper

A. Allgemeines

Im Anschluß an frühere Arbeiten von *H. Kilchher*[76]) und *F. Hefti*[77]) in diesem Institut wurde versucht, weitere Körper in der Reihe der gemischt aromatisch-hydroaromatischen Substanzen darzustellen, die zwei Ringe in einer Bindungsform enthalten, wie sie auch beim Morphin vorkommt. Als Grundsubstanz der vorliegenden Arbeit kann das 5-m-Oxyphenyl-cyclohexanon-1 betrachtet werden:



Die Analogie dieses Ringsystems mit einem Teilstück des Morphinmoleküls läßt sich durch das folgende Formelbild veranschaulichen:

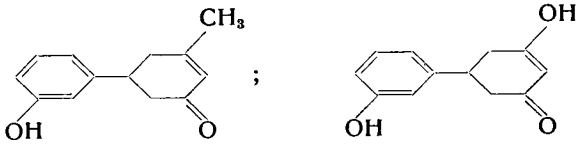


---

[76]) *Kilchher,* Diss. E. T. H. Zürich (1935).
[77]) *Hefti,* Diss. E. T. H. Zürich (1937).

Außer der gleichen Verknüpfung eines hydroaromatischen Ringes mit dem Benzolring entspricht die Ketogruppe derjenigen des Morphinons. Hingegen enthält unser hydroaromatischer Kern keine Doppelbindung mehr, entspricht folglich dem Dihydromorphin, bezw. Dihydromorphinon.

Zum Vergleich mit den eben zitierten Arbeiten von *Kilchher* und *Hefti* seien nochmals deren entsprechende Grundsubstanzen erwähnt, das Methyl-oxyphenyl-cyclohexenon (I) und das Oxyphenyl-cyclohexandion (bezw. dessen Enolform (II), das in dieser Formulierung dem Morphin noch besser entspricht).



I II

Solche α—β-ungesättigte Ketone haben bei der Darstellung von Aminoderivaten öfters zu Schwierigkeiten geführt. Häufig sind schmierige, unerfreuliche Produkte erhalten worden, sodaß man bei gesättigten Körpern zum vornherein bessere Resultate erhoffen durfte. Im übrigen bleibt aber trotz des Verschwindens der Doppelbindung das pharmakologische Interesse dieser Substanzen weiter bestehen; wenn man auf den Grundgedanken zurückgreift und die entsprechenden Morphinderivate unter sich vergleicht, so zeigt es sich, daß in vielen Fällen einzelne physiologische Eigenschaften durch das Hydrieren in verstärktem Maße hervortreten. So zum Beispiel wirkt Paramorphan (Dihydromorphin-chlorhydrat) verglichen mit Morphin stärker analgetisch und gleichzeitig auch toxischer; oder das Dicodid (Dihydrocodeinon-chlorhydrat) ist aktiver als Codein und gleichzeitig treten die narkotischen und euphorischen Eigenschaften des Morphins im Gegensatz zu Codein wieder in Erscheinung [78]).

Im weiteren war es das Ziel dieser Arbeit, durch Einführen basischer Seitenketten Aminoketone und Aminoalkohole darzustellen, sodaß ein Vergleich mit Morphinderivaten ermöglicht wird.

---

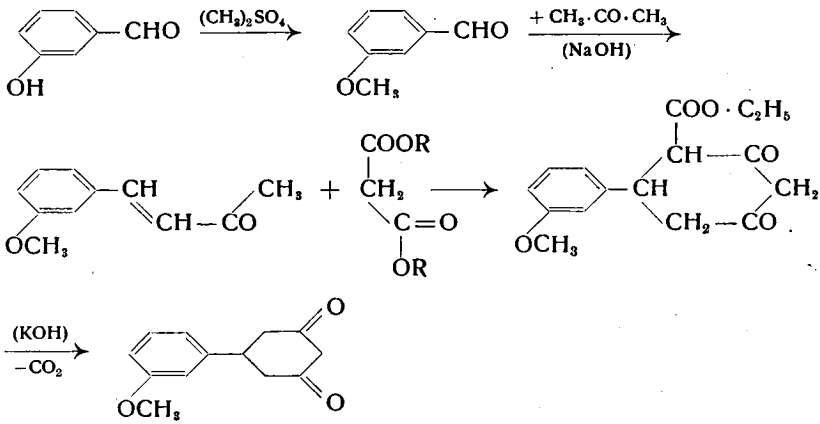
[78]) *Eddy* und *Reidel,* J. Pharmacol. exp. Th. **52**, 468 (1934).

Hierbei wurde jedoch die Art des basischen Substituenten und seine Stellung zur Ketogruppe zunächst nur durch rein synthetische Gesichtspunkte bestimmt.

Versucht man nach dem Vorbild des Morphins in den aromatisch-hydroaromatischen Substanzen ebenfalls eine freie phenolische Hydroxylgruppe herzustellen, so muß bei der Synthese zum vornherein mit Erschwerungen gerechnet werden durch Bildung von harzigen Nebenprodukten. Es fällt denn auch auf, daß die in der Literatur beschriebenen Synthesen morphinähnlicher Körper nie eine freie phenolische Hydroxylgruppe in meta-Stellung aufweisen. Auch in unserem Fall wurde in Anbetracht der Empfindlichkeit von Aminophenolen von Anfang an die phenolische Gruppe methyliert und der Methyläther erst am Schluß der Synthese wieder gespalten.

B. Synthese von 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1

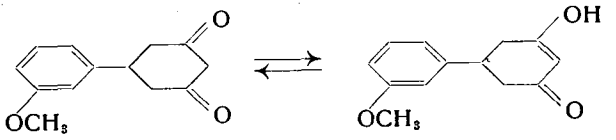
Als Ausgangsprodukt für unsere weiteren Synthesen diente das von *Hefti* in der schon öfters erwähnten Arbeit dargestellte 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexandion-1, 3. Seine Darstellung geschah auf Grund der Methode von *Knoevenagel*[79]) und *Vorländer*[80]) auf folgendem Weg:



[79]) *Knoevenagel,* B. **27**, 2337 (1894).
[80]) *Vorländer,* B. **27**, 2053 (1894); A. **294**, 253 (1896).

Für Einzelheiten dieser Synthese, bei welcher keine neuen Beobachtungen gemacht wurden, sei auf die oben erwähnte Arbeit verwiesen.

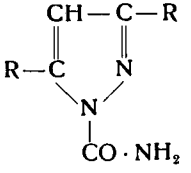
Zur Charakterisierung dieses β-Diketons als Enol wurde sein p-Nitrobenzoesäureester hergestellt.



Im weiteren galt es nun, eine der beiden Carbonylgruppen durch die Methylengruppe zu ersetzen.

Das D. R. P. 389 815 [81]) beschreibt die katalytische Darstellung von 1,3-Alkyl-cyclohexanon aus Alkyldihydroresorzinen. Als Katalysator werden auf Tierkohle niedergeschlagenes Palladium oder „auch andere übliche Kontaktsubstanzen" verwendet. Die erhaltenen Cyclohexanone sollen physiologische Eigenschaften besitzen. Über Aryldihydroresorzine erwähnt das Patent auch in den angeführten Beispielen nichts.

Den sonst gebräuchlichen Methoden von *Clemensen* und *Wolff-Kishner* steht die Konfiguration des β-Diketons hindernd im Weg. Zur Reaktion von *Wolff-Kishner* sei bemerkt, daß 1,3-Diketone mit einem Molekül Semicarbazidchlorhydrat und Natriumacetat Kondensationsprodukte vom Pyrazoltypus bilden:



Die Darstellung eines Monosemicarbazons würde also schwerlich gelingen.

Erwähnt sei noch, daß nach der Reduktionsmethode von *Clemensen* bei Dimethyldihydroresorzin direkt der Monooxykörper erhalten worden sein soll [82]).

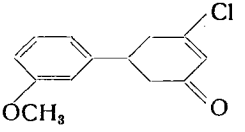
---

[81]) *Fritz Siefert,* Kobe, Japan; *Frdl.* **14**, 1457; Ref. C. (1924), II, 889.

[82]) *M. Qudrat-J-Khunda,* Nature, London, **132**, 210 (1933); Ref. C. (1934), I, 541.

In unserm Falle schien es aussichtsreicher, von der tautomeren Oxyketonform auszugehen und den gebräuchlichen Umweg über das Halogenderivat einzuschlagen. Das Halogen läßt sich dann leicht herausreduzieren.

1. 3-Chlor-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1



Crossley und *Le Sueur*[83]) haben das Dimethyldihydroresorzin, ferner *Boyd*[84]) und Mitarbeiter das Phenyldihydroresorzin in Chloroform suspendiert und mit Phosphortrichlorid chloriert. Diese Reaktion ließ sich auf den vorliegenden Körper übertragen. Erwartungsgemäß erhielten wir den Chlorkörper als dickflüssiges, farbloses Öl, das ziemlich empfindlich ist und beim Aufbewahren bald gelb bis braun wird. Durch Kochen oder längeres Stehenlassen mit Alkohol[84]), ferner durch Stehen an feuchter Luft[85]) oder in nicht absolut ätherischer Lösung tritt durch Hydrolyse Rückverwandlung in den Dihydroresorzinkörper ein, der sich aus der Ätherlösung kristallinisch ausscheidet.

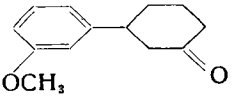
Die Ausbeute beträgt bei dieser Reaktion 38—40 % und ist somit unbefriedigend. Es wurden deshalb mehrere Abänderungen der Vorschrift von *Crossley* versucht, die aber kein besseres Resultat ergaben. Verwendet man an Stelle des Phosphortrichlorids Thionylchlorid, so zeigen zwar Aufschäumen und Selbsterwärmung den Eintritt einer Reaktion an, aber das gewünschte Chlorprodukt konnte überhaupt nicht erhalten werden. Auch Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol als Lösungsmittel führten nicht zum Ziel.

Ein Teil des Ausgangsproduktes, das an der Reaktion nicht teilgenommen hat, läßt sich wieder zurückgewinnen. Unter Berücksichtigung desselben beträgt die Ausbeute 60—70 %.

---

[83]) *Crossley* und *Le Sueur*, Soc. **83**, 117 (1903).
[84]) *Boyd, Clifford* und *Probert*, Soc. **117**, 1383 (1920).
[85]) s. auch *Vorländer*, A. **294**, 304 (1897).
[86]) *Crossley* und *Renouf*, Soc. London **91**, 80 (1907).

2. 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1



Crossley und *Renouf*[86]) erhielten bei der Reduktion des Chlorderivates von Dimethyldihydroresorzin verschiedene Produkte je nach dem angewendeten Reduktionsmittel. Bei Verwendung von Zink und Eisessig bekamen sie das gesättigte Monoketon, das dem von uns gesuchten Körper analog ist. Wir erhielten nach dieser Reduktionsmethode ausgehend von Chlor-m-methoxyphenyl-cyclohexenon das oben formulierte Keton, das über seine Bisulfitverbindung isoliert und durch sein Semicarbazon charakterisiert wurde.

Ein besseres Verfahren wurde in der katalytischen Reduktion gefunden. Ganz allgemein ist festgestellt worden[87]), daß sich in halogenhaltigen Substanzen das Halogen mittels Palladiumkatalysatoren durch Wasserstoff ersetzen läßt, besonders wenn durch geeignete Maßnahmen für die Entfernung des entstehenden Halogenwasserstoffs gesorgt wird. Meist wird zur Bindung des Halogenwasserstoffs ein Zusatz von Alkalien oder Carbonaten empfohlen. Solche konnten in unserem Fall nicht verwendet werden, weil der Ausgangskörper alkaliempfindlich ist und in das 1,3-Diketon zurückverwandelt würde. Hingegen genügte die Anwendung eines hochsiedenden Lösungsmittels, in welchem der Chlorwasserstoff praktisch unlöslich ist. Zu quantitativen Ausbeuten führte die Verwendung eines 5 %igen Palladium-Bariumsulfat-Katalysators nach *Schmidt*[88]) und von siedendem Xylol als Lösungsmittel. Da unser Chlorkörper leicht hydrolysiert wird, wurde unter Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet, analog der Reduktion von Säurechloriden zu Aldehyden nach *Rosenmund* und *Zetzsche*[89]). Eine Kontrolle über das Fortschreiten der Reduktion

[87]) *Willstätter,* B. **45**, 1477 (1912). — *Borsche,* B. **48**, 452, 850 (1915). — *Busch* und *Stöwe,* B. **49**, 1063 (1916). — *Rosenmund* und *Zetzsche,* B. **51**, 578 (1918).

[88]) *Schmidt,* B. **52**, 409 (1919); Ref. *Houben,* II, 500.

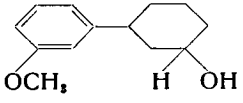
[89]) *Rosenmund* und *Zetzsche,* B. **51**, 594 (1919); B. **54**, 2888 (1921); B. **55**, 609 (1922); B. **56**, 1481 (1923).

wurde erreicht durch Titration des abgespaltenen Chlorwasserstoffs.

Selbstverständlich werden ohne besondere Maßnahmen (partielle Vergiftung des Katalysators) bei dieser Operation auch aktive Doppelbindungen sofort abgesättigt. Die im nachfolgenden beschriebene Weiterhydrierung unseres Monoketons kam denn auch nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand und lieferte einen Alkohol. Damit ist der gesättigte Charakter des neuen Ketons bewiesen. Ferner wurde eine kristallisierte Bisulfitverbindung erhalten, während α—β-ungesättigte cyclische Ketone im allgemeinen keine kristallisierte Bisulfitverbindung geben [90]). Auch die gefundene Molekularrefraktion deutete auf einen gesättigten Körper.

Nachdem es gelungen ist, Halogenkörper auch mit *Raney*-Nickel zu reduzieren [91]), haben wir einen entsprechenden Versuch unternommen. Zur Unschädlichmachung des entstehenden Chlorwasserstoffes konnte hier allerdings nicht in alkalischer Lösung gearbeitet werden, weil das Chlorketon mit methylalkoholischer Natronlauge fast momentan Natriumchlorid abspaltet unter Rückbildung zum Dihydroresorzinkörper. Es wurde versucht, mit der berechneten Menge Pyridin die Salzsäure zu neutralisieren. Leider verlief dieser Versuch negativ, unter Zerstörung des Katalysators.

3. 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanol-1



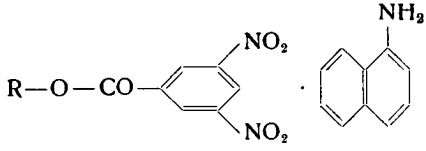
Durch katalytische Hydrierung des m-Methoxyphenyl-cyclohexanon mit *Raney*-Nickel gelangt man ohne Schwierigkeiten zum zugehörigen Cyclohexanol, das eine stark viskose Flüssigkeit ist, die auch nach wochenlangem Stehen nicht kristallisiert. Ebenso konnten die einfachen Ester nicht kristallisiert erhalten werden, was möglicherweise seinen Grund im Vorliegen eines cis-trans-

---

[90]) *Knoevenagel*, A. **297**, 124 (1897).

[91]) *Levene* und *Compton*, J. biol. Chem. **111**, 327 (1935). — *Reichstein*, Helv. **21**, 256, 268, 272 (1938).

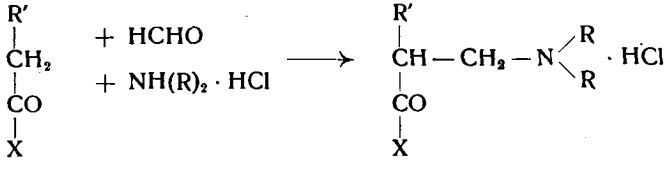
Isomerengemisches hat. Hingegen gelang die Kristallisation und Charakterisierung durch Überführung in die von *Reichstein*[92]) empfohlene Komplexverbindung des 3,5-Dinitrobenzoesäureesters mit α-Naphthylamin, welche in hellroten Kristallen erhalten wurde.



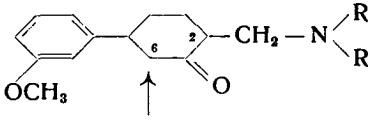
C. Darstellung von Aminoderivaten nach der Methode von Mannich

In Ketonen werden bekanntlich die Wasserstoffatome α-ständiger Methylengruppen durch das Carbonyl in hohem Maße aktiviert und dadurch zu Austauschreaktionen befähigt. In unserem ringförmigen Keton sind es die Stellen 2 und 6, die sich also für die geplante Einführung von basischen Substituenten als besonders geeignet erweisen. Die Darstellung solcher Amine gelang uns mit Hilfe der *Mannich*'schen Reaktion:

Mannich[93]) läßt Formaldehyd (oder Paraform) und Aminchlorhydrate auf Ketone einwirken, wobei die Gruppe $—CH_2—N(R)_2$ in Nachbarstellung zur Ketogruppe eintritt:



Es war in unserem Fall nicht vorauszusehen, ob die Stelle 2 oder 6 für die Substitution bevorzugt wird, oder ob ein Gemisch der beiden möglichen Stellungsisomeren entsteht.



---

[92]) *Reichstein,* Helv. **9**, 799 (1926).

[93]) *Mannich,* Arch. Pharm. **255**, 261 (1917); B. **53**, 1874 (1920); B. **55**, 356, 3510 (1922); Arch. Pharm. **265**, 251, 589, 598, 684 (1927); **275**, 54 (1937); **276**, 585 (1938).

Im Verlauf der Arbeiten hat es sich dann gezeigt, daß das entstandene basische Produkt als einheitlich betrachtet werden muß; denn das Amin konnte weder in Form des Hydrochlorids noch des Perchlorates (welches zu Isomerentrennungen häufig geeignet ist[94])) in verschiedene Komponenten zerlegt werden.

Hingegen bleibt die Frage offen, an welcher Stelle die Substitution erfolgt ist. Im folgenden Kapitel werden wir einen einfachen Weg beschreiben, auf welchem wir einen Anhaltspunkt für die Beantwortung dieser Frage zu finden hofften (vergl. S. 49).

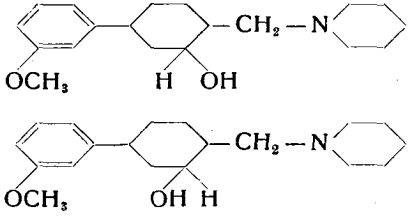
Als Amin haben wir Piperidin gewählt, weil sich die so erhaltenen Substanzen durch ein besseres Kristallisationsvermögen auszeichnen als die entsprechenden Dimethyl- oder Diäthylaminderivate.

Es wurden in erster Linie Körper mit einer meta-ständigen Methoxygruppe am aromatischen Kern hergestellt, in zweiter Linie solche mit freier phenolischer Hydroxylgruppe.

1. 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-1

Wir erhielten das Ketoamin als ziemlich stark, aber nicht unangenehm basisch riechendes, dickes Öl. Das Chlorhydrat und das Perchlorat sind gut kristallisierende Substanzen, während das Pikrat ölig ausfiel.

2. 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1



Durch Hydrierung der Ketogruppe gelangt man zum Aminoalkohol obiger Konstitution.

---

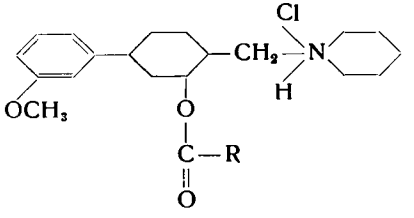
[94]) Vergl. z. B. *Rupe,* Helv. **20**, 1082 (1937).

Mosettig[95]) hat beobachtet, daß bei der Hydrierung des freien Amins bei β-Ketoaminen manchmal die Ketogruppe unter gleichzeitiger Wasserabspaltung hydriert wird. Er empfiehlt darum, die Ketoamine als Salze der Hydrierung zu unterwerfen. Wir haben ebenfalls die Hydrierung mit dem Chlorhydrat vorgenommen.

Das Hydrierungsprodukt konnte durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol in die beiden diastereomeren Formen des Alkohols zerlegt werden. In Anlehnung an Arbeiten von *Mannich*[96]) haben wir willkürlich das höher schmelzende Produkt als α-Form, das tiefer schmelzende als β-Form bezeichnet, ohne dabei festzulegen, welches die cis- und welches die trans-Form darstellt.

Auf die Zunge gebracht, zeigen diese beiden Aminoalkohole anästhesierende Wirkung.

3. Ester des 2-(6?-) Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1-hydrochlorids



Bekanntlich zeigen ganz allgemein Benzoesäureester von Aminoalkoholen anästhesierende Wirkung. Wir haben in unserem Fall, wie vorstehend beschrieben, schon beim unveresterten Aminoalkohol diese Wirkung konstatiert. Überraschenderweise anästhesierten aber unsere Substanzen nach der Benzoylierung bedeutend schwächer, was schon mit der groben Prüfungsmethode durch Aufbringen einiger Kristalle der Chlorhydrate auf die Zunge deutlich festgestellt werden konnte.

Ferner haben wir die p-Nitrobenzoesäureester hergestellt in der Absicht, die Nitrogruppe zur Aminogruppe zu reduzieren. Leider konnten wir diese p-Aminobenzoesäureester weder als Basen noch als Chlorhydrate in kristallinischem Zustand erhalten.

---

[95]) *Mosettig*, Am. Soc. **58**, 1568 (1936); **60**, 1533 (1938).

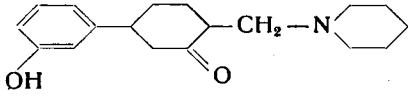
[96]) *Mannich*, Arch. Pharm. **265**, 251 (1927).

Zur Darstellung unserer Ester haben wir uns an die von *Mannich* in den bereits zitierten Literaturstellen [93]) oft beschriebene Methode gehalten, die darin besteht, die freie Alkoholbase mit dem Säurechlorid in Benzol- oder Chloroformlösung zur Reaktion zu bringen, wobei die eigene Basizität der Substanz HCl-abspaltend wirkt und direkt das Chlorhydrat des Esters entsteht. Es treten dabei aber insofern Schwierigkeiten auf, als sowohl das absolute Chloroform wie auch besonders das Säurechlorid immer Spuren freier Salzsäure enthalten, die freies Amin in sein Salz überführt und somit der Veresterung entzieht. Es wird also neben dem Ester immer noch unverestertes Oxyamin-chlorhydrat auftreten. Diese beiden Körper sind dann nach unseren Erfahrungen durch Kristallisation schwer voneinander zu trennen, da die Aminchlorhydratgruppe sehr ähnliche Löslichkeiten bedingt. Die gefundenen Analysenwerte nähern sich denn auch etwas denjenigen des unveresterten Aminoalkohols.

Durch Verseifen der Ester mit alkoholischer Kalilauge wurden wieder die ursprünglich verwendeten Alkohole mit genau übereinstimmenden Schmelzpunkten zurückerhalten. Dies ist zugleich eine Bestätigung dafür, daß die frühere Isomerentrennung vollständig war, und daß über die Ester keine weitere Reinigung stattgefunden hat.

Durch Hydrieren des p-Nitrobenzoesäureesters mit Platin erhält man den p-Aminobenzoesäureester. Sein Mono- und Dichlorhydrat sind amorphe Pulver, das freie Amin ein bräunliches, sehr viscoses Öl.

4. 2-(6?-)Piperidinomethyl-m-oxyphenylcyclohexanon-1



Wir haben früher schon erwähnt, daß die in der Literatur beschriebenen Substanzen morphinähnlicher Konstitution im allgemeinen keine freie phenolische Hydroxylgruppe aufweisen, wie sie beim Morphin selbst auftritt. Trotzdem haben wir uns von

entsprechenden Versuchen nicht abhalten lassen. Diese Versuche führten zu positiven Ergebnissen.

Bisher haben wir als Substituenten an unserm Benzolkern durchwegs eine Methoxygruppe in m-Stellung beibehalten. Die Spaltung dieses Methyläthers gelang uns nun mit Jodwasserstoff nach dem Prinzip der *Zeisel*'schen Reaktion in glattem Verlauf und lieferte den phenolischen Körper in guter Ausbeute. Wir sind dabei von dem auf Seite 44 beschriebenen Chlorhydrat des Piperidinomethyl-m-methoxyphenyl-cyclohexanon ausgegangen und haben auf Grund einer Reihe analytisch durchgeführter Vorversuche diejenigen Versuchsbedingungen ermittelt, die für die Ausbeute an phenolischem Rückstand am günstigsten erschienen. Dabei fanden wir die Anwendung geringer Säurekonzentration und niedriger Temperatur bei entsprechend verlängerter Einwirkungsdauer als vorteilhaft. Im übrigen haben wir in Anlehnung an die bekannte analytische Arbeitsweise operiert.

Das entstandene freie Aminophenol konnte nicht kristallisiert werden. Aus seiner Ätherlösung läßt es sich als farbloses, dickes Öl isolieren, wenn man den Äther im Stickstoffstrom abdestilliert. Im Vakuum erstarrt dieses Öl zu einem amorphen Schaum, der luftbeständig ist. Ohne Anwendung von Stickstoff erhält man aber das ölige Amin immer braun, was möglicherweise auf die oxydierende Wirkung von Ätherperoxyden zurückzuführen ist.

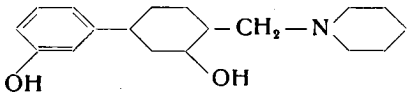
Erwartungsgemäß ist die Substanz als Phenol in Lauge löslich.

Das Chlorhydrat wird in weißen Flocken erhalten, wenn man über die trockene Ätherlösung des Amins Chlorwasserstoffgas leitet. Aus Alkohol kristallisiert es in weißen Plättchen, die vollkommen luftbeständig sind. Hingegen ist die Lösung des Chlorhydrates ziemlich empfindlich und verfärbt sich beim Kochen bald, worauf beim Umkristallisieren geachtet werden muß.

Die Ketonnatur der Substanz wurde durch die Bildung eines Semicarbazons bewiesen. Hingegen gelang es nicht, die phenolische Hydroxylgruppe zu verestern. Wir haben die Darstellung des Acetyl-, Benzoyl- und Dinitrobenzoylesters versucht. Bei allen diesen Versuchen trat entweder Verharzung ein, oder es wurde

bei der Anwendung von Säurechloriden zur Veresterung das Chlorhydrat des unveresterten Ausgangsproduktes zurückerhalten.

5. 2-(6?-) Piperidinomethyl-m-oxyphenyl-cyclohexanol-1



Mosettig[97]) erwähnt, daß bei der Reduktion von Aminoketonen in der Regel nur einer der möglichen diastereomeren Alkohole entsteht, wenn Edelmetallkatalysatoren zur Hydrierung verwendet werden, während bei der Reduktion mit Natriumamalgam beide Formen erhalten werden können. Auch bei der Hydrierung mit *Raney*-Nickel können beide Formen erhalten werden[98]).

Wir haben unser soeben beschriebenes Oxyketoamin in Form seines Chlorhydrates mit *Raney*-Nickel hydriert. Dabei entstand ein gut kristallisierendes Dioxyamin, dem wir obige Formel zuschreiben. Eine zweite, höher schmelzende Form konnte nur in sehr kleinen Mengen aus den Mutterlaugen beim Umkristallisieren erhalten werden. Wegen der kleinen Substanzmengen haben wir diese Form der Oxyverbindungen bei der Darstellung von Derivaten vorläufig nicht weiter berücksichtigt. Beim nachträglichen Arbeiten mit größeren Ansätzen wurde eine dritte Form der Oxyverbindung aufgefunden. (Entsprechend den drei asymmetrischen C-Atomen sind theoretisch 8 Isomere möglich.)

Das Chlorhydrat des Isomerengemisches ist hygroskopisch.

Das Vorhandensein der zwei Hydroxylgruppen wurde durch eine Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* in allen drei Isomeren sichergestellt.

Nach dem Vorbild des Heroins[99]) haben wir endlich versucht, das Diacetylderivat herzustellen. Nach der Einwirkung von

---

[97]) *Mosettig,* Am. Soc. **60**, 2464 (1938); ferner: *Mannich,* Arch. Pharm. **275**, 54 (1937); *Shriner* und *Teeters,* Am. Soc. **60**, 936 (1938).

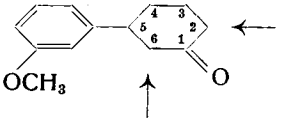
[98]) *Mannich,* Arch. Pharm. **276**, 585 (1938).

[99]) *Hesse,* A. **222**, 205 (1884). — *Dankwortt,* Arch. Pharm. **228**, 574 (1890).

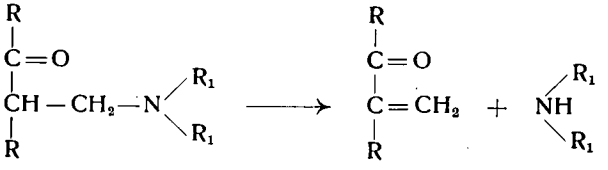
überschüssigem Essigsäureanhydrid erhielten wir den Diacetylkörper als farbloses Öl, während sein salzsaures Salz in kristallisierter Form gewonnen werden konnte.

D. Die Stellung der basischen Seitenkette in den Aminoderivaten

Wir haben bei der Beschreibung unserer *Mannich*'schen Aminoderivate[100]) erwähnt, daß die basische Seitenkette prinzipiell in beide Nachbarstellungen zur Ketogruppe eintreten kann. Diese sind im Falle unseres Ringketons verschiedenartiger Natur.



Es ist nun von Interesse festzustellen, wo die Substitution erfolgt ist. Der nächstliegende Weg zur Lösung derartiger Konstitutionsfragen besteht im allgemeinen im übersichtlichen Abbau zu bekannten oder leicht synthetisierbaren Substanzen. In Frage kommt in unserem Fall beispielsweise die Methode der erschöpfenden Methylierung von *Hofmann,* oder die von *Mannich*[101]) gemachte Beobachtung, wonach durch thermische Spaltung (überhitzter Wasserdampf oder trockene Destillation im Vakuum) der Aminrest abgespalten wird und eine Methylenverbindung entsteht:



Die Synthese derartiger Abbauprodukte wäre dann auf verschiedenen Wegen denkbar.

Wir haben aber diese Reaktionen nicht ausgeführt, da sie uns zu weitführend erschienen und ihr glatter Verlauf nicht ohne weiteres feststeht.

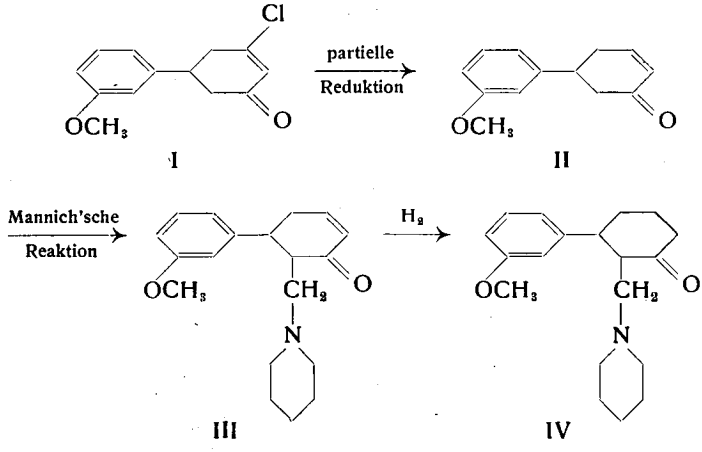
---

[100]) Vergl. Seite 43.

[101]) *Mannich,* B. 55, 3510 (1922).

Zunächst haben wir einen einfacheren Weg beschritten, der uns einen Beweis oder wenigstens einen Anhaltspunkt für die Konstitution unserer Amine liefern sollte.

Wenn es nämlich gelingt, in dem zu Beginn dieser Untersuchung synthetisierten 5-m-Methoxyphenyl-3-chlor-cyclohexenon-1 (I) das Chloratom herauszureduzieren, ohne die Doppelbindung anzugreifen, so erhält man ein α—β-ungesättigtes Keton (II), mit welchem die *Mannich*'sche Reaktion eindeutig verlaufen muß. *Mannich* hat nämlich gezeigt[102]), daß bei solchen ungesättigten Ketonen die Substitution durch die basische Seitenkette immer an der gesättigten α-Stelle erfolgt (III). Nach dem Absättigen der Doppelbindung erhält man dann ein Aminoketon (IV), dessen basische Seitenkette mit Sicherheit an der Stelle 6 haftet und welches mit unserem früher dargestellten Aminoketon direkt verglichen werden kann. Die beiden Verbindungen müssen entweder identisch oder stellungsisomer sein. Die folgenden Formelbilder veranschaulichen diesen Gedankengang:



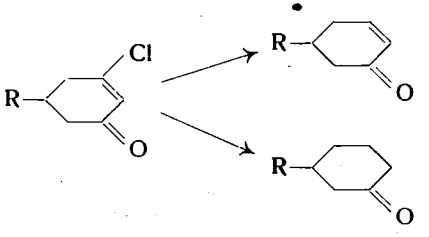
Bei einer negativen Identitätsprobe ist allerdings noch zu berücksichtigen, daß eventuell ein Stereomeres vorliegen kann, da das Kohlenstoffatom, an welchem die Seitenkette haftet, durch die *Mannich*'sche Reaktion asymmetrisch wird.

---

[102]) *Mannich,* Arch. Pharm. **265**, 684 (1927).

Die partielle Reduktion zum ungesättigten Keton (II) haben wir zunächst auf katalytischem Wege versucht. Nach *Rosenmund* und *Zetzsche*[103]) gelingt es durch partielles Vergiften des Palladiumkatalysators mit Chinolin-Schwefel oder mit reinem Thiochinanthren[104]), ungesättigte Halogenverbindungen oder ungesättigte Säurechloride in die entsprechenden ungesättigten halogenfreien Verbindungen resp. Aldehyde überzuführen. Es ist dies eine Weiterentwicklung der katalytischen Arbeitsmethode, wie wir sie schon früher bei unseren Körpern mit Erfolg angewendet haben. Es wurde darum versucht, auch diese partielle Hydrierung sinngemäß auf den vorliegenden Chlorkörper zu übertragen. Leider waren diese Versuche völlig erfolglos. Die Hydrierung ging stark verlangsamt vor sich, lieferte aber letzten Endes nur gesättigtes Keton, das eine normale Bisulfitverbindung bildete und sich mit dem auf Seite 42 beschriebenen als identisch erwies.

Hingegen gelang die partielle Reduktion mit Zink und wässerigem Alkohol. *Crossley* und *Renouf*[105]) haben bei ähnlichen Chlorcyclohexenonen mit Zinkstaub und wässerigem Alkohol ein Gemisch von gesättigtem und ungesättigtem Keton, mit Zinkfeile, besser mit Zink-Kupfer, in wässerigem Alkohol nur ungesättigtes Keton erhalten.



Als verunreinigendes Nebenprodukt trat dabei je nach Versuchsbedingung eine gewisse Menge dimolekularer Körper auf.

Wir haben zur Reduktion verkupferte Zinkfeile und 85%igen wässerigen Alkohol verwendet und dabei unter reichlicher Zink-

---

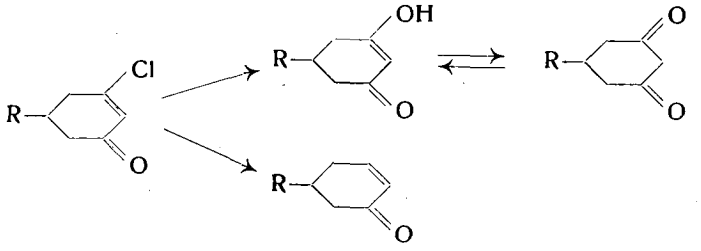
[103]) *Rosenmund* und *Zetzsche,* B. **54**, 432, 2888 (1921); B. **55**, 609, 2258 (1922); B. **56**, 1481 (1923).

[104]) Darstellung nach *Edinger,* J. pr. [2] **54**, 341, 353 (1896).

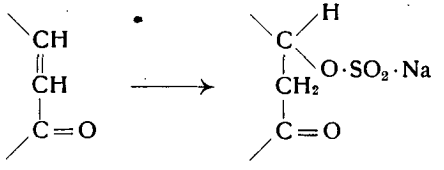
[105]) *Crossley* und *Renouf,* Soc. London **91**, 78 (1907).

chloridabscheidung ein neues Keton erhalten, das sich als die oben formulierte Verbindung II erwies.

Es ist interessant zu konstatieren, daß schon in diesem mild reduzierenden Milieu das Chlorcyclohexenon nicht hydrolysiert wird, während ohne Gegenwart von Zink in alkoholischer oder gar wässerig-alkoholischer Lösung das Chloratom rasch durch die Hydroxylgruppe ersetzt wird, wobei die Enolform des ursprünglich verwendeten Dihydroresorzinkörpers entsteht.



Die Isolierung des ungesättigten Ketons aus der Reduktionslösung wurde anfänglich über die Hydrosulfonsäure-Verbindung vorgenommen, indem Natriumsulfit in Gegenwart von Bicarbonat an die Doppelbindung angelagert wurde [106]).



Zur Rückgewinnung des Ketons aus der Sulfitanlagerungsverbindung muß jedoch stark alkalisch gemacht werden, wobei eine beträchtliche Verharzung eintrat und somit schlechte Ausbeuten erhalten wurden (höchstens 50 % Rückgewinnung). Vorteilhafter nimmt man die Reinigung über das Semicarbazon vor, welches sich gut umkristallisieren läßt und dann nach *Wallach* [107]) mit Oxalsäurelösung wieder gespalten wird.

---

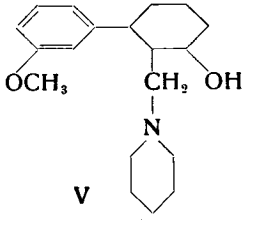
[106]) *Tiemann,* B. **31**, 3319 (1898); B. **33**, 561 (1900). — *Blumann,* B. **46**, 1188 (1913). — *Labbé,* Bull. [3] **23**, 280 (1900).

[107]) *Wallach,* A. **352**, 293 (1907); A. **359**, 270, 278, 310 (1908). — *Wallach,* „Terpene und Campher", 2. Aufl., S. 142.

Das ungesättigte Keton (II) ist ein farbloses, ziemlich leichtflüssiges Öl, das im Vakuum destilliert werden kann. Eine Probe dieses Ketons wurde mit *Raney*-Nickel hydriert, und die rasch verlaufende Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff unterbrochen. Das so erhaltene Produkt ist wieder ein Keton und lieferte ein Semicarbazon, das sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt erwartungsgemäß als identisch erwies mit dem auf Seite 41/42 beschriebenen Semicarbazon des 5-m-Methoxyphenylcyclohexanon-1.

Die *Mannich*'sche Reaktion mit diesem ungesättigten Keton, entsprechend dem wiedergegebenen Formelschema, erforderte längeres Kochen und eine konzentriertere Lösung als die früher beschriebene *Mannich*'sche Reaktion. Das erhaltene ungesättigte Ketoamin (III) kristallisierte weder als freies Amin noch als Chlorhydrat.

Wir haben es deshalb in Form des freien Amins der Hydrierung unterworfen. Das nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff entstandene gesättigte Ketoamin (IV) konnte ebenfalls nicht in kristallisierter Form gewonnen werden. Wir haben deshalb bis zum Oxyamin (V) weiterhydriert.



V

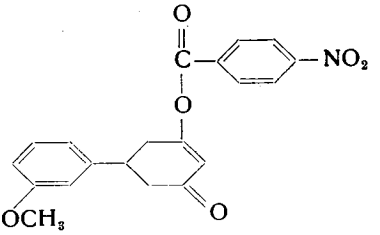
Auch diese Verbindung konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das Chlorhydrat war ein weißes, amorphes Pulver, das beim Kristallisationsversuch auf Zusatz geringster Mengen Alkohol oder Isopropylalkohol ölig in sich zusammensank und nicht kristallisiert werden konnte.

Damit hat dieser Weg leider nicht zum Ziel geführt, den Stellungsbeweis für die basische Seitenkette in den Aminoderivaten des vorstehenden Kapitels zu erbringen. Auf Grund des

verschiedenen Verhaltens könnte man zur Annahme gelangen, daß die Stelle 2 der wahrscheinlichere Angriffspunkt ist. Anderseits ist aber auch der aktivierende Einfluß des Phenylrestes auf die Wasserstoffatome der Stelle 6 in Betracht zu ziehen. Wenn wir unsere Formelbilder in der einen Art ausgeführt haben, so ist diese Annahme mit allem Vorbehalt aufzunehmen und bedarf noch einer weiteren Abklärung.

EXPERIMENTELLER TEIL [1])

p-Nitrobenzoesäure-ester der Enolform des 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3

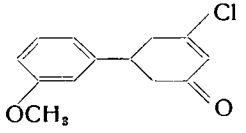


1 g m-Methoxyphenyl-cyclohexandion und 0,9 g p-Nitrobenzoylchlorid werden in 15 ccm Pyridin gelöst. Die Mischung wird 24 Stunden stehen gelassen. Hierauf wird in Eiswasser gegossen und mit Schwefelsäure angesäuert. Es entsteht ein schmutzig-grüner Niederschlag, der abfiltriert und in Alkohol gelöst wird. Die Farbe dieser Lösung ist rot mit grüner Fluoreszenz. Durch Kochen mit Tierkohle und Filtrieren werden die farbigen Verunreinigungen entfernt. Aus dem Filtrat scheiden sich beim Erkalten gelbe Kristalle aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man den Ester in hellgelben Kristallen vom Smp. 144°.

7,794 mg Substanz gaben 0,280 ccm N bei 22°/726 mm.

$C_{20}H_{17}O_6N$ (367) Ber. N 3,81%
Gef. N 3,97%

Chlorierung zum 3-Chlor-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1 [2])



[1]) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

[2]) *Crossley,* Soc. London **83**, 117 (1903). — *Boyd, Clifford* und *Probert,* Soc. London **117**, 1383 (1920).

21,8 g m-Methoxyphenyl-cyclohexandion ($^1/_{10}$ Mol) werden in 100 g trockenem Chloroform suspendiert. Dazu werden 8,5 g frisch destilliertes Phosphortrichlorid, mit etwas Chloroform verdünnt, vorsichtig und langsam zugegeben. Unter Selbsterwärmung und Aufschäumen tritt alsbald Reaktion ein. Man setzt einen Rückflußkühler auf und beendigt die Reaktion durch 3 stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad. Hierauf wird das Chloroform großenteils abdestilliert und der Rückstand in 1 Liter kaltes Wasser gegossen. Das nicht umgesetzte Diketon scheidet sich dabei aus und kann direkt abfiltriert werden, während der Chlorkörper teils als milchige Emulsion, teils als ölige Tropfen mit den letzten Chloroformresten durch das Filter geht. Der Rückstand wird nun gründlich mit Äther auf der Nutsche nachgewaschen. Die milchigen Filtrate werden unter Mitverwendung des Waschäthers mehrmals ausgeäthert und abgetrennt, während der Rückstand im Exsiccator getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert wird und für einen neuen Ansatz verwendet werden kann. Auf diese Weise gewinnt man ca. 40 % des Ausgangsproduktes zurück.

Korrekter wäre die Aufarbeitung, wenn man die in Wasser gegossene Reaktionsmasse im Scheidetrichter mit Äther und 2 n-Sodalösung schüttelt, wobei das Chlorprodukt in den Äther, das nicht umgesetzte Ausgangsdiketon in das Alkali geht. Säuert man aber diese alkalische Waschflüssigkeit an, so fällt das Diketon immer schmierig aus und kann nur mit großer Mühe und schlechter Ausbeute und oftmals überhaupt nicht kristallisiert werden. Wir haben der ersten, weniger sauberen Arbeitsmethode den Vorzug gegeben wegen der immerhin beträchtlichen Menge Diketon, die zurückgewonnen werden kann. Die Ausbeute an Chlorketon ist nur um weniges kleiner.

Die auf die eine oder andere Weise erhaltene Ätherlösung enthält noch geringe Mengen unveränderten Ausgangskörper, der durch rasches Ausschütteln mit 4 % iger Natronlauge unter Eiszusatz entfernt wird. Dann wird mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Äther abdampfen. Vakuumdestillation. Sdp. bei 1,5 mm 183—184 °. Auch im Vakuum der Wasserstrahlpumpe läßt sich das Produkt noch ohne beträchtliche Zersetzung

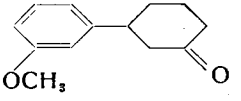
destillieren und siedet dann bei 9 mm bei 203—205°. Farbloses, stark viskoses und stark lichtbrechendes Öl, das beim Aufbewahren rasch gelb bis braun wird und durch Feuchtigkeit in den Diketokörper zurückverwandelt wird. Die Ausbeute beträgt 38—40 %. Berücksichtigt man das zurückgewonnene Ausgangsprodukt, so beträgt sie 60—70 %.

Semicarbazon: 2 g Semicarbazid-chlorhydrat und 3 g kristallisiertes Natriumacetat werden in einer Schale bis zum Flüssigwerden verrieben, hierauf mit 10 ccm Methylalkohol versetzt und vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert. Zu dieser Lösung wird 1 g frisch destilliertes Chlorketon gegeben und 24 Stunden stehen gelassen. Der entstandene dichte Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden rein weiße Nadeln vom Smp. 179° erhalten.

2,243 mg Substanz gaben 0,297 ccm N bei 22°/723 mm.
7,746 mg Substanz gaben 3,827 mg AgCl.

$C_{14}H_{16}O_2N_3Cl$ (293,6) Ber. N 14,31% Cl 12,08%
Gef. N 14,47% Cl 12,22%

5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1



A. Reduktion des 3-Chlor-5-m-methoxyphenylcyclohexenon-1 mit Zink und Eisessig: Entsprechend den Angaben von *Crossley* und *Renouf*[3]) wurden 2,3 g Chlorketon ($^1/_{100}$ Mol) in 10 g Eisessig gelöst. Dazu wurden in mehreren Portionen allmählich 2,8 g Zn-Staub zugegeben und während 24 Stunden im Ölbad bei 120—130° Badtemperatur in leichtem Sieden gehalten. Die erkaltete Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die eingeengte Ätherlösung wurde 1 Stunde mit konzentrierter Bisulfitlösung geschüttelt, die Bisulfitverbindung auf der Nutsche gut abgesaugt, mit Äther gewaschen und hierauf durch 1½stündiges Kochen mit

[3]) *Crossley* und *Renouf*, Soc. London **91**, 80 (1907).

10 % iger Sodalösung zersetzt. Es wurde gut ausgeäthert, mit Calciumchlorid getrocknet und der Äther weggedampft.

Semicarbazon: Der Rückstand wurde in gewohnter Weise mit einer methylalkoholischen Lösung von Semicarbazidacetat vermischt. Da nach längerem Stehen kein Niederschlag ausfiel, wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Der klebrig harzige Rückstand wurde mit wenig Wasser angerieben, wobei er kristallinisch zerfiel und filtriert werden konnte. Der Körper ließ sich schwer umkristallisieren. In Methylalkohol ist er sehr leicht löslich. Bei Zugabe von 50 % igem wässerigem Methylalkohol wird er sofort wieder harzig. Weiße flockige Kristalle wurden erhalten, wenn so lange Wasser zur äthylalkoholischen Lösung zugetropft wurde, bis in der Hitze eine leichte Trübung entstand. Schließlich wurden weiße Kristalle erhalten mit einem Smp. von 165 °. Die Stickstoffbestimmung stimmt auf das Semicarbazon:

1,952 mg Substanz gaben 0,282 ccm N bei 21 °/727 mm.
$C_{14}H_{19}O_2N_3$ (261,1) Ber. N 16,01 %
Gef. N 16,06 %

B. Katalytische Reduktion mit Palladium[4]): Diese katalytische Reduktion ist bedeutend vorteilhafter als die oben beschriebene, da sie ein Produkt von größerer Reinheit und in praktisch quantitativer Ausbeute liefert. Sie wurde im folgenden ausschließlich angewendet.

Zur Durchführung der Reduktion wurde ein Dreihalskolben verwendet mit Rührer unter Quecksilberverschluß, Wasserstoffeinleitungsrohr und Rückflußkühler, welch letzterer gleichzeitig zur Ableitung des überschüssigen Wasserstoffs mitsamt dem abgespaltenen HCl-Gas dient. Dieses wurde in titrierte Natronlauge geleitet, wodurch das Fortschreiten der Reduktion kontrolliert werden kann. Der Wasserstoff wurde einer Bombe entnommen und in zwei Waschflaschen gereinigt, von denen die erste mit konz. Kaliumpermanganatlösung, die zweite mit konz. Schwefelsäure beschickt war. Der zur Verwendung gelangte 5 % ige

[4]) Vergl. *Rosenmund* und *Zetzsche,* B. **51**, 578, 594 (1918); B. **54**, 2888 (1921); B. **55**, 609 (1922); B. **56**, 1481 (1923).

Palladiumkatalysator wurde nach den Angaben von *Schmidt* [5]) hergestellt: Zu 20 Teilen in der Hitze frisch gefälltem Bariumsulfat, das in 400 Teilen heißem Wasser aufgeschlemmt ist, wird die Lösung von 1,7 Teilen Palladiumchlorür (entsprechend 1 Teil Palladium) in 50 Teilen Wasser, sowie 1 Teil 40—50 % ige Formaldehydlösung hinzugefügt, hierauf mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht (Lakmus) und die Mischung einige Zeit zum Sieden erhitzt. Ist die überstehende Flüssigkeit völlig klar und farblos geworden, so wird abfiltriert und der grauschwarze Niederschlag mehrmals mit heißem Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen. Trocknen im Vakuum über Ätzkali.

Ausführung der Reduktion: Zu einer Lösung von 5,0 g Chlorketon in 150 g trockenem Xylol werden 2 g Palladiumkatalysator (entsprechend 0,10 g Palladium) zugegeben und unter kräftigem Rühren Wasserstoff durchgeleitet. Mit einem Ölbad wird die Temperatur auf 150° gehalten. Sobald diese Temperatur erreicht ist, beginnt eine ziemlich kräftige HCl-Entwicklung. Nach etwa ½ Stunde sind ca. 50 % der theoretischen Menge der vorgelegten Natronlauge neutralisiert. Die Reaktion verlangsamt sich, läßt sich aber in 3—4 Stunden zu Ende führen. Nötigenfalls ist ein wenig neuer Katalysator zuzufügen. (Vorsicht! Der trockene Katalysator ist in Wasserstoffatmosphäre pyrophor und vermag Lösungsmitteldämpfe zu entzünden.) Nun wird erkalten gelassen, vom Katalysator abfiltriert und das Xylol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit konz. Natriumbisulfitlösung 1 Tag maschinell geschüttelt. Die körnige Bisulfitverbindung wird scharf abgesaugt und auf der Nutsche mit Äther gewaschen. Das weiße Produkt wird nun in einen Kolben gegeben und durch einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad mit 2 n-Sodalösung wieder verseift. Gründlich ausäthern. Ätherlösung mit Wasser waschen, über Calciumchlorid trocknen und Äther im Vakuum abdampfen. Wiegt der Rückstand merklich weniger als die theoretisch berechnete Menge Monoketon, so wird vom Filtrat der Bisulfitverbindung die Ätherschicht etwas eingeengt, die wässerige Schicht mit Natriumbisulfit gesättigt, erneut

---

[5]) *Schmidt,* B. **52**, 409 (1919).

geschüttelt und wie oben weiter behandelt. Auf diese Weise läßt sich das Monoketon quantitativ isolieren.

Das Monoketon destilliert bei 157°/1,5 mm und ist dann eine farblose, geruchlose Flüssigkeit, bedeutend weniger viscos als das ungesättigte Chlorketon.

Molekularrefraktion:

28,203 mg Substanz gaben 25,729 mm³ Volumen bei 23°.
Dichte $D_4^{23} = 1{,}0973$.

Brechungsindex $n_D^{23} = 1{,}5419$

MR Ber. für $C_{13}H_{16}O_2$ $\overline{3}$ = 58,087

Gef. nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D} = 58{,}58$

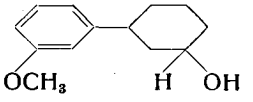
Semicarbazon: Wird die in gewohnter Weise hergestellte methanolische Lösung von Semicarbazid-acetat mit dem Keton vermischt, so fällt das Semicarbazon sofort kristallinisch aus. Umkristallisieren aus Methanol. Smp. 172,5°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Methode A gewonnenen Semicarbazon (vergl. Seite 58) zeigte keine Depression, sondern lag bei 167—169½°. Die Substanzen sind identisch, aber das frühere Semicarbazon war offenbar noch unrein und machte auch deshalb Schwierigkeiten beim Umkristallisieren.

3,922 mg Substanz gaben 9,299 mg CO_2 und 2,582 mg H_2O.

$C_{14}H_{19}O_2N_3$ (261) Ber. C 64,33%; H 7,33%

Gef. C 64,65%; H 7,36%

5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanol-1



1,6 g Keton werden in 20 g Alkohol gelöst und mit dem Katalysator aus 1 g *Raney*-Nickel [6]) bei Zimmertemperatur hy-

[6]) Herstellung des Nickelkatalysators nach *Raney:* 1 g Nickel-Aluminium-Legierung wird mit 50 ccm 1 n NaOH während 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird abgegossen und mit 25 ccm frischer 1 n Natronlauge zweimal je 15 Minuten erwärmt. Hierauf wird durch wiederholtes Dekantieren mit Wasser alkalifrei gewaschen. Dann mit Alkohol waschen. Der Katalysator ist sofort nach seiner Darstellung zu benützen. Auf keinen Fall darf er trocken werden, da er sofort Feuer fängt.

driert. Nach ca. 1 Stunde ist 1 Mol Wasserstoff (192 ccm) aufgenommen, und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Es wird vom Katalysator abfiltriert, derselbe mit Äther nachgewaschen und die Lösungsmittel in Vakuum abgedampft. Der Alkohol destilliert im Hochvakuum bei 161 °/1,5 mm. Farblose, geruchlose, stark viskose Flüssigkeit, die auch nach wochenlangem Stehen nicht kristallisiert.

Dinitrobenzoesäureester: 1,5 g m-Methoxyphenylcyclohexanol, gelöst in wenig absolutem Benzol, wurden vermischt mit einer Lösung von 1,75 g (10 % Überschuß) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in absolutem Benzol. Es wurde trockenes Pyridin zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Hierauf wurde mit Äther verdünnt, 2 mal im Scheidetrichter mit verd. Salzsäure gewaschen, dann 3 mal mit verd. Natronlauge und 3 mal mit Wasser. Ätherschicht mit Natriumsulfat trocknen, Lösungsmittel abdestillieren und im Hochvakuum gut trocknen. Der zurückbleibende Ester ist ein gelbes, dickflüssiges Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Annahme liegt nahe, daß ein cis—trans-Isomerengemisch vorliegt, mit dessen Bildung durch die Hydrierung zum Alkohol gerechnet werden mußte. Durch das Gemisch wird augenscheinlich die Kristallisation verhindert.

α-Naphthylaminverbindung[7]): Der Ester wurde in möglichst wenig Äther gelöst und kalt mit einem großen Überschuß an α-Naphthylamin versetzt (2 g, gelöst in wenig 80%igem Alkohol). Es entsteht momentan eine dunkel-braunrote Färbung, aber kein Niederschlag. Deshalb wurde im Vakuum auf das halbe Volumen eingeengt und so wenig Petroläther zugesetzt, daß noch keine bleibende ölige Ausscheidung entsteht. Hierauf wurde 3 Tage in den Eisschrank gestellt. Es scheiden sich orangerote Kristalle aus. Absaugen und sofort mit 80 % igem Alkohol und mit Wasser waschen und im Vakuum-Exsiccator trocknen. Beim Vereinigen des Alkohols vom Waschen mit der Mutterlauge fielen allmählich weitere Mengen orangefarbener Kristalle aus. Umkristallisieren aus Ligroin vom Sdp. 100—110 °, in welchem das Produkt

Unter ausgekochtem Wasser oder Alkohol kann er, wenn nötig, einige Stunden aufbewahrt werden.

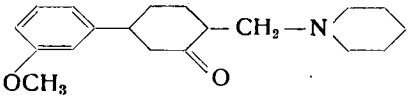
[7]) *Reichstein,* Helv. 9, 799 (1926).

in der Hitze nahezu farblos bis hellgelb löslich ist. Nach 6maligem Umkristallisieren verschwindet der Naphthylamingeruch, und das Produkt schmilzt dann bei 122,5—124°. Der Schmelzpunkt ist nicht sehr scharf; möglicherweise liegt auch hier noch ein Isomerengemisch vor. Es handelt sich aber vor allem darum, ein kristallisiertes, analysierbares Produkt zu erhalten.

2,791 mg Substanz gaben 0,196 ccm N bei 20°/724 mm.

$C_{30}H_{29}O_7N_3$ (543,2) Ber. N 7,73%
Gef. N 7,79%

2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-1



10,2 g m-Methoxyphenyl-cyclohexanon ($^1/_{20}$ Mol),
6,1 g Piperidinchlorhydrat und
1,5 g Paraform (Trioxymethylen)

werden in 7 ccm absolutem Alkohol gelöst und auf dem Wasserbad am Rückflußkühler 45 Minuten erhitzt. Es bildet sich eine homogene, gelbliche Lösung. Dann werden nochmals 0,5 g Paraform zugefügt und weitere 30 Minuten gekocht. Nun werden einige Tropfen konz. Salzsäure zugegeben zur Entpolymerisierung des überschüssigen Paraforms. Alkohol im Vakuum bei 50° abdampfen. Mit 50 ccm Wasser aufnehmen und zur Entfernung von gebildetem Acetal mit Äther durchschütteln. Hierauf wird die wässerige Schicht mit 2 n-Sodalösung alkalisch gemacht, wobei das freie Amin ausgeschieden wird. Mehrmals ausäthern. Ätherlösung mit Wasser waschen und mit Natriumsulfat oder Pottasche trocknen. Der Äther wird abgedampft, und die letzten Spuren von überschüssigem Piperidin werden im Vakuum bei 60° vollständig weggetrieben. Als Rückstand bleibt das freie Amin in einer Ausbeute von 90—93%. Hellgelbes, dickflüssiges, basisch riechendes Öl. Leider zersetzt sich dieses beim Destillieren vollständig, sodaß eine Reinigung auf diese Art nicht möglich ist.

Chlorhydrat: Man löst 14,0 g Base in 150—200 ccm absolutem Äther, kühlt auf 10° ab und leitet trockenes Chlorwasser-

stoffgas darüber. Es fällt ein weißer Niederschlag aus. Ein Übersättigen mit Chlorwasserstoff ist sorgfältig zu vermeiden, da das Salz sonst klebrig wird. Aus dem gleichen Grunde soll das Gaseinleitungsrohr nicht in die Lösung eintauchen. Es wird möglichst rasch filtriert, mit etwas gekühltem Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Wenn nötig, wird die Operation mit dem Filtrat wiederholt. Das trockene Salz ist nicht hygroskopisch. Ausbeute 80—85 % auf Ausgangsketon bezogen. Umkristallisieren durch Lösen in heißem Alkohol und Versetzen mit Äther bis zur beginnenden Trübung. Dieses Salz hat keinen scharfen Schmelzpunkt; es beginnt bei 140° zu sintern, schmilzt bei raschem Erhitzen zwischen 145° und 150°, bei langsamem Erhitzen jedoch zersetzt es sich oberhalb 180°, ohne zu schmelzen.

Perchlorat: Man löst 13,9 g salzsaures Salz in 20 ccm absolutem Alkohol und versetzt langsam mit 25 g 25 %iger Perchlorsäure. Das Perchlorat scheidet sich nach kurzer Zeit weiß, körnig aus. Es wird einige Stunden in den Eisschrank gestellt, dann rasch filtriert und mit wenig Eiswasser gewaschen. Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure. Die Ausbeute an rohem Perchlorat beträgt 11,4 g = 78 % auf HCl-Salz bezogen. Es wird umkristallisiert durch Kochen mit Essigester und Versetzen mit der mehrfachen Menge Aceton bis zur klaren Lösung. Es wurde fraktioniert kristallisiert durch wiederholtes Erkaltenlassen, Versetzen mit Äther, Einengen usw. Alle diese Fraktionen hatten ungefähr denselben Schmelzpunkt und ihre Mischschmelzpunkte zeigten keine Depression. Die *Mannich*'sche Reaktion ist also einheitlich verlaufen und hat kein Gemisch von Stellungsisomeren geliefert. Eine solche Fraktion wurde nochmals aus Aceton/Essigester 1 : 4 umkristallisiert und im Hochvakuum scharf getrocknet. Rechteckige, kurze Prismen vom Smp. 128,5—129,5°.

7,997 mg Substanz gaben 2,850 mg AgCl.
4,056 mg Substanz gaben 0,120 ccm N bei 20°/721 mm.

$C_{19}H_{28}O_6NCl$ (401,7) Ber. Cl 8,83%; N 3,48%
Gef. Cl 8,82%; N 3,27%

Will man das freie Amin zurückgewinnen, so wird das Perchlorat ½ Stunde mit einer 10 %igen Pottaschelösung auf 120°

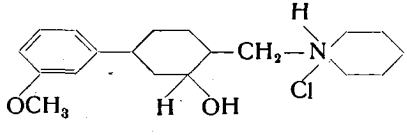
erwärmt. Äther zusetzen, vom Kaliumperchlorat abfiltrieren, Filtrat gründlich ausäthern, Äther trocknen und abdampfen. Das über sein Salz gereinigte Amin erstarrt nach längerem Stehen zu einer weißen Masse. Aus wenig Essigester können beim langsamen Eindunsten rhombische Kristalle erhalten werden; Smp. ca. 65—66°.

Semicarbazon des Hydrochlorids: 1 g HCl-Salz wird in 2 bis 3 ccm Methanol gelöst und mit der theoretischen Menge von methanolischem Semicarbazidacetat vermischt. Über Nacht stehen lassen. Ein Niederschlag erschien erst nach dem Einengen auf das halbe Volumen und Reiben mit dem Glasstab. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Äther 4:1 werden schöne Kristalle erhalten. Die Analyse stimmte jedoch erst nach dem Umlösen aus Äthylalkohol ohne Ätherzusatz. Smp. 159 bis 160° unter Zersetzung.

4,661 mg Substanz gaben 8,183 mg CO_2 und 2,648 mg H_2O.
2,161 mg Substanz gaben 0,269 ccm N bei 17°/726 mm.

$C_{20}H_{31}O_2N_4Cl$ (394,7) Ber. C 60,80%; H 7,91%; N 14,19%
Gef. C 60,95%; H 8,09%; N 14,00%

Hydrierung zum 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1-hydrochlorid



10 g Ketoamin-Chlorhydrat, gelöst in 30—40 ccm 80%igem Alkohol, werden mit *Raney*-Nickel aus 10 g Legierung hydriert. Nach 2 Stunden sind ca. 90% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach einer weitern Stunde wird die berechnete Menge erreicht, und die Hydrierung kommt zum Stillstand (725 ccm H_2). Es wird vom Katalysator abfiltriert, mit Alkohol ausgewaschen und im Vakuum zur Trockene verdampft. Nun wird in heissem absolutem Alkohol gelöst, durch nochmaliges Filtrieren von den letzten Resten Nickel befreit und erkalten gelassen. Man erhält eine erste Fraktion Alkoholsalz. Durch Einengen der

Mutterlauge und Ätherzusatz erhält man weitere Fraktionen, die alle verschiedene Schmelzpunkte aufweisen. Sie werden einzeln sorgfältig weiter umkristallisiert aus Isopropylalkohol, dem etwas Äther zugesetzt werden kann. Auf diese Weise gelingt eine Trennung in zwei Komponenten, welche die cis- und die trans-Form des Aminoalkohol-Chlorhydrates darstellen. Wir haben im folgenden willkürlich die höher schmelzende als α-Form, die tiefer schmelzende als β-Form bezeichnet.

Auf die Zunge gebracht, schmecken die Aminoalkohole zuerst bitter und erzeugen dann ziemlich kräftige, kurz dauernde Anästhesie.

α-Form: Große, weiß glänzende Schuppen vom Smp. 199,5 bis 201°.

3,723 mg Substanz gaben 9,183 mg CO_2 und 2,936 mg H_2O.
3,952 mg Substanz gaben 0,138 ccm N bei 16°/730 mm.

$C_{19}H_{30}O_2NCl$ (339,7) Ber. C 67,16%; H 8,90%; N 4,12%
Gef. C 67,31%; H 8,82%; N 3,96%

β-Form: Kleine Blättchen vom Smp. 178—180°. Anästhesie kräftiger, aber kürzer dauernd als bei der α-Form.

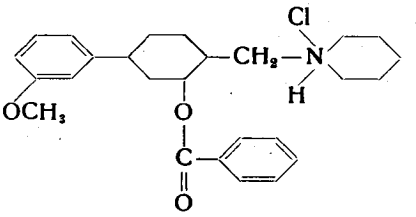
3,708 mg Substanz gaben 9,141 mg CO_2 und 2,970 mg H_2O.
4,500 mg Substanz gaben 0,166 ccm N bei 23°/731 mm.

$C_{19}H_{30}O_2NCl$ (339,7) Ber. C 67,16%; H 8,90%; N 4,12%
Gef. C 67,28%; H 8,96%; N 4,09%

Die Mischung beginnt bei 170—172° zu sintern, schmilzt aber erst bei 189—194°.

Freie Base: Man erwärmt das Chlorhydrat mit 10%iger Pottaschelösung ¾ Stunden auf dem Wasserbad. Ausäthern, trocknen mit geglühter Pottasche, Äther abdampfen. Die freie Base hinterbleibt als nahezu farbloses, dickel Öl, das nach wochenlangem Stehen im Exsiccator zu einer weißen Masse erstarrt, aber nicht kristallisiert werden kann. Sehr leicht löslich in Äther, Benzol und Chloroform. Smp. roh 67—71°, sowohl bei der α- als auch bei der β-Form.

Benzoesäureester des 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1-hydrochlorids



Der vorstehend beschriebene Aminoalkohol (α- oder β-Form) wird als freie Base in absolutem Benzol gelöst und mit der berechneten Menge frisch destilliertem Benzoylchlorid, das mit etwas absolutem Benzol verdünnt wird, vermischt. Alsbald beginnt die Ausscheidung weißer Kristalle. Man läßt bis zum folgenden Tag stehen, filtriert ab und wäscht kurz mit etwas Benzol-Petroläther. Die Rohausbeuten sind nahezu quantitativ.

α-Form: Aus viel Aceton erhält man rein weiße, kurze Nadeln vom Smp. 204—205°. Auf der Zunge bitterer Geschmack, dann rasch eintretende, ziemlich starke, aber kurz dauernde Anästhesie.

3,548 mg Substanz gaben 0,138 ccm N bei 23°/734 mm.

$C_{26}H_{34}O_3NCl$ (443,77) Ber. N 3,16%
Gef. N 3,44%

β-Form: Umkristallisieren aus Aceton-Äther. Lange, dünne, filzige Nadeln vom Smp. 145,5—146,5°. In Aceton viel leichter löslich als die α-Form. Auf der Zunge nicht bitter; eine Anästhesie ist kaum spürbar.

3,020 mg Substanz gaben 0,150 ccm N bei 17°/726 mm.

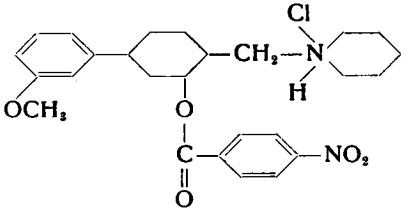
$C_{26}H_{34}O_3NCl$ (443,77) Ber. N 3,16%
Gef. N 3,36%

Verseifung der Benzoesäureester

Zur Kontrolle wurden die Ester verseift durch mehrstündiges Erwärmen mit methanolischer, 10 %iger Kalilauge im Ölbad unter Rückfluß. Hierauf wurde der Methylalkohol zum großen Teil abgedampft und der Rückstand nach dem Erkalten mit Äther und

Wasser geschüttelt. Der Alkohol geht als freies Amin in den Äther, das Kaliumsalz der Benzoesäure in das Wasser. Ätherlösung trocknen und abdampfen; Rückstand im Vakuum-Exsiccator gründlich weiter trocknen. In absolutem Äther lösen und nach bekannter Methode in das HCl-Salz überführen. Dieses aus Isopropylalkohol umkristallisieren. Die so erhaltenen Aminoalkoholchlorhydrate wiesen genau dieselben Schmelzpunkte auf wie die zur Veresterung verwendeten.

p-Nitrobenzoesäureester des 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1-hydrochlorids



Molare Mengen von p-Nitrobenzoylchlorid und freier Alkoholbase (α- oder β-Form) werden je in der nötigen Menge absolutem Benzol gelöst und zusammengegossen. Nach wenigen Minuten beginnt die Ausscheidung des Ester-chlorhydrates in hellgelben Kristallen. Es wird bis zum folgenden Tag stehen gelassen, hierauf filtriert, mit Benzol-Petroläther gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

α-Form: Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther wurden hellgelbliche Kristalle erhalten vom Smp. 233,5—234,5° (unter Zersetzung).

3,988 mg Substanz gaben 0,200 ccm N bei 23°/727 mm.

$C_{26}H_{33}O_5N_2Cl$ (488,7) Ber. N 5,73%
Gef. N 5,53%

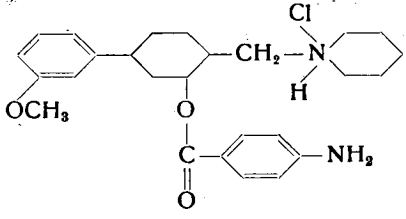
β-Form: Umkristallisieren aus viel Aceton mit Ätherzusatz. Das Produkt ist in Aceton ziemlich schwer löslich und auch aus der eingeengten Lösung schwer wieder zur Kristallisation zu bringen. Nach dreimaligem Umkristallisieren betrug der Smp. 211,5—212,5°.

4,171 mg Substanz gaben 0,201 ccm N bei 21 °/721 mm.

$C_{26}H_{38}O_5N_2Cl$ (488,7) Ber. N 5,73%
Gef. N 5,31%

Der Mischschmelzpunkt von α- und β-Ester zeigt eine deutliche Depression und beträgt 199—203 °.

p-Aminobenzoesäureester des 2-(6?-)Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1-hydrochlorids, α-Form



1,35 g des vorangehend beschriebenen p-Nitrobenzoesäureesters, α-Form, wurden in 90 %igem reinem Alkohol gelöst und mit 0,06 g PtO_2 in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die theoretische Menge von 3 Mol Wasserstoff wird in 12 Stunden aufgenommen (200 ccm bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck). Beim Eintritt des zweiten Mols Wasserstoff tritt eine Braunfärbung der Lösung ein, welche beim dritten Mol wieder verschwindet. Nach beendigter Hydrierung wird vom Platin abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand erstarrt zu einer Kruste, die sich beim weiteren Trocknen im Hochvakuum schaumig aufbläht und völlig erstarrt. In Wasser, Alkohol, Aceton und Chloroform sehr leicht löslich. Nicht umkristallisierbar.

Freies Amin: Dieses Monochlorhydrat wird in Wasser gelöst und im Scheidetrichter mit Äther und der berechneten Menge Ammoniak geschüttelt. Ätherlösung mit Pottasche trocknen und im Vakuum eindampfen. Als Rückstand hinterbleibt eine bräunliche, amorphe Masse, sehr leicht ätherlöslich.

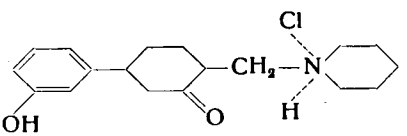
Di-chlorhydrat: Dieses Amin wird in absolutem Äther gelöst, in eine Kältemischung gestellt und trockenes HCl-Gas darüber geleitet. Weißer, gallertiger, schwer filtrierbarer Nieder-

schlag, der an der Luft sofort braun wird. Es wird so rasch als möglich filtriert, mit etwas gekühltem Äther gewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Einmal trocken, ist das Produkt nicht mehr luftempfindlich. Hellbraunes, amorphes Pulver, nicht umkristallisierbar. Auf die Zunge gebracht, ist erst nach 15—20 Minuten eine mäßige Anästhesie zu verspüren.

Goldchloriddoppelsalz: Eine wässerige, mit einigen Tropfen Salzsäure leicht angesäuerte Lösung von 0,25 g Di-chlorhydrat wurde mit einer wässerigen Lösung von 0,30 g Goldchlorid vermischt. Es fiel momentan ein braungelber Niederschlag aus, der nach einigem Stehen filtriert und mit goldhaltigem Wasser gewaschen wurde. Trocknen im Exsiccator. Smp. des rohen Produktes 83—86° (unter Dunkelbraunfärbung). Die übliche Art, aus salzsäurehaltigem wässerigem Alkohol umzukristallisieren, ist hier wegen Verseifungsgefahr nicht anwendbar. In Wasser unlöslich, in Alkohol und Essigester leicht löslich, auf Ätherzusatz ölig ausfallend. Aus absolutem Alkohol erhält man beim langsamen Eindunsten im Exsiccator eine gelbe, amorphe Kruste.

Das Di-perchlorat fällt harzig aus.

2-(6?-)Piperidinomethyl-m-oxyphenyl-cyclohexanon-1



Man verwendet für die Methoxylspaltung zweckmäßig einen Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflußkühler, durch welchen ein Gaseinleitungsrohr eingeschmolzen ist, das bis auf den Boden des Kolbens reicht.

10 g Chlorhydrat von Piperidinomethyl-m-methoxyphenylcyclohexanon (vergl. Seite 63) werden in 150 ccm Eisessig und 1 bis 2 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 25 ccm Jodwasserstoffsäure von der Dichte 1,7 versetzt. Man erwärmt im Ölbad auf 95—100° unter gleichzeitigem Durchleiten von Kohlendioxyd. Der CO_2-Strom soll 2 bis 3 Blasen pro Sekunde betragen. Ist die

aufgenommen worden ist, kommt die Hydrierung zum Stillstand. Man filtriert und dampft die Lösungsmittel im Vakuum ab. Es hinterbleibt eine weiße Kruste, die im Hochvakuum bei ca. 60° weiter getrocknet wird. Sehr leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, mit Wasser entsteht eine trübe Lösung, die auf Zusatz eines Tropfens Salzsäure klar wird. Beim Versuch, umzukristallisieren, erwies sich die Substanz als hygroskopisch.

Zur Gewinnung des freien Amins wird das Salz in Wasser aufgenommen (oder direkt die filtrierte und eingeengte alkoholische Lösung vom Hydrieren her mit Wasser verdünnt) und mit Sodalösung alkalisch gemacht. Es fallen weiße, klebrige Flocken aus, die sich leicht in Äther lösen. 3mal mit viel Äther ausschütteln. Ätherlösung über Pottasche trocknen. Nun wird der Äther im Stickstoffstrom bis auf einen kleinen Teil (20—30 ccm) abdestilliert. Es beginnt ein rein weißer, körniger Niederschlag auszufallen. Man stellt einen Tag in den Eisschrank und filtriert dann ab. Smp. roh 155—160°. Unter dem Mikroskop Nadeln bis Prismen. Einmal kristallinisch, ist das Produkt sehr schwer löslich in Äther, mäßig schwer in Benzol, leicht löslich in Alkohol. Als Aminophenol ist die Substanz auch in verdünnter Salzsäure löslich, fällt auf Sodazusatz wieder aus und geht mit Lauge wieder in Lösung. Aus Benzol wurden beim Einengen kurze Nadeln erhalten. Smp. nach mehrmaligem Umkristallisieren 156—156,5°.

Aus den benzolischen Mutterlaugen konnte durch Einengen und mehrmaliges Umkristallisieren in sehr kleinen Mengen eine zweite, höher schmelzende Form der Dioxyverbindung gewonnen werden. Mit Hilfe mechanischer Auslese läßt sich diese Trennung bedeutend erleichtern, da die tiefer schmelzenden Kristalle in radialen Büscheln angeordnet sind und sich aus den Kristallisaten leicht entfernen lassen, während die höher schmelzende Form regellos kristallisiert. Smp. 200,5—201,5°.

Beim Umkristallisieren größerer Ansätze (wobei sich die Anwendung von Toluol wegen des besseren Lösungsvermögens als vorteilhaft erweist) konnte noch eine dritte Form der Dioxyverbindung isoliert werden. Diese zeigte einen konstanten Schmelzpunkt von 164,5—165,5° und stimmte in den chemischen Eigenschaften mit den bereits beschriebenen Dioxykörpern überein.

Die beiden Hydroxylgruppen wurden durch eine Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nachgewiesen:

1. Tiefstschmelzendes Produkt, Smp. 156—156,5°:

10,182 mg Substanz gaben nach *Zerewitinoff* 1,54 ccm CH_4 bei 0°/760 mm

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,2) Ber. für 2 akt. H: -OH 11,76%, entsprechend 0,69% akt. H
Gef. -OH 11,56%, entsprechend 0,68% akt. H

2. Mittelhochschmelzendes Produkt, Smp. 164,5—165,5°:

6,444 mg Substanz gaben nach *Zerewitinoff* 0,935 ccm CH_4 bei 0°/760 mm

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,2) Ber. für 2 akt. H: -OH 11,76%, entsprechend 0,69% akt H
Gef. -OH 11,10%, entsprechend 0,65% akt. H

3. Höchstschmelzendes Produkt, Smp. 200,5—201,5°:

11,719 mg Substanz gaben nach *Zerewitinoff* 1,79 ccm CH_4 bei 0°/760 mm

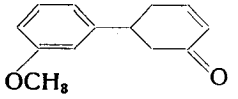
$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,2) Ber. für 2 akt. H: -OH 11,76%, entsprechend 0,69% akt. H
Gef. -OH 11,67%, entsprechend 0,69% akt. H

Diacetylderivat: In einem kleinen Schliffkölbchen mit Rückfluß werden 0,5 g der eben beschriebenen tiefst schmelzenden Dioxyverbindung in eine Mischung aus 10 ccm absolutem Benzol und 3 ccm Essigsäureanhydrid eingetragen. Man erwärmt im Ölbad auf 90—100° während 3 Stunden. Hierauf wird im Scheidetrichter mit Äther verdünnt und durch wiederholtes Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung essigsäurefrei gewaschen. Zum Schluß wäscht man einmal mit Wasser. Trocknen über Natriumsulfat und Lösungsmittel abdampfen. Das Diacetylderivat hinterbleibt als nahezu farbloses Öl in einer Ausbeute von 90%. Man löst in absolutem Äther. Nötigenfalls wird von einer Trübung durch Unverestertes abfiltriert. Abkühlen auf 0°. Überleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas, wobei ein Überschuß sorgfältig vermieden werden muß. Der weiße Niederschlag wird filtriert und im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Ausbeute 70%. Umkristallisieren aus Aceton oder Methyläthylketon. Smp. 231,5°.

3,612 mg Substanz gaben 8,457 mg CO_2 und 2,545 mg H_2O.
6,149 mg Substanz gaben 0,177 ccm N bei 17°/723 mm.

$C_{22}H_{32}O_4NCl$ (409,7) Ber. C 64,45%; H 7,87%; N 3,42%
Gef. C 63,90%; H 7,88%; N 3,22%

Partielle Reduktion zu 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1



15 g frisch destilliertes 3-Chlor-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1 (vergl. Seite 56) werden in 100 ccm 85 %igem, wässerigem Alkohol gelöst und 15 g verkupferte Zinkfeile zugefügt. (Verkupfern durch Einlegen der Zinkfeile in 1 $^0/_{00}$ige Kupfersulfatlösung; nach 1 Minute dekantieren und abspülen.) Man verteilt die Lösung zweckmäßig auf mehrere mittelgroße Erlenmeyerkolben, damit die Zinkfeile auf einer möglichst großen Bodenfläche mit der überstehenden Lösung in Berührung kommt. Das Ganze wird bei Zimmertemperatur stehen gelassen unter zeitweisem Umschwenken. Schon nach einigen Stunden beobachtet man die Ausscheidung von weißem Zinkchlorid, während sich die Lösung allmählich gelb verfärbt. Nach 48 Stunden wird filtriert, mit möglichst wenig Alkohol gewaschen und mit frischem verkupfertem Zink behandelt usw. Nach 3 maligem, je 48 stündigem Stehen wird das Ganze in Wasser gegossen und 4 bis 5 mal ausgeäthert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Sdp. $_{1,8\ mm}$ 176—178 ^{0}. Die zum Teil harzigen Nebenprodukte bleiben zurück, unter ihnen wahrscheinlich in beträchtlicher Menge dimolekularer Körper im Sinne einer *Wurtz*'schen Reaktion. Wird die Reduktion über allzu lange Zeit ausgedehnt, so fällt die Menge dieser Nebenprodukte bedeutend größer aus.

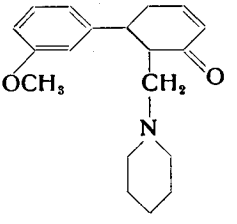
Die Weiterreinigung dieses Rohdestillates geschah über das Semicarbazon: 4,5 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 6,8 g kristallisiertes Natriumacetat werden in einer Schale bis zum Flüssigwerden verrieben und mit 25—30 ccm Methanol durch ein Filter gespült. Das Filtrat gibt man zu 7,7 g Keton und läßt 1 Tag stehen, wobei das Semicarbazon auskristallisiert. Es werden 9,2 g rohes Semicarbazon erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 90 %. Das ziemlich schwer lösliche Produkt wird aus viel Methylalkohol umkristallisiert. Eine Probe wurde bis zum konstanten Smp. von 201—202 ^{0} weiter kristallisiert und analysiert:

1,912 mg Substanz gaben 0,285 ccm N bei 23 °/729 mm.

$C_{14}H_{17}O_2N_3$ (259) Ber. N 16,22%
Gef. N 16,49%

Spaltung des Semicarbazons: 2 g reines Semicarbazon werden mit 40 ccm wässeriger, konzentrierter Oxalsäurelösung 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Ausäthern. Waschen mit verdünnter Sodalösung und Wasser. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 1,25 g Keton = 80 % der Theorie oder 65 % auf das Rohdestillat bezogen. Es wird nochmals destilliert. Sdp. $_{1,0\ mm}$ 172—174 °.

6-Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1



1,5 g ungesättigtes Keton, 0,9 g Piperidinchlorhydrat und 0,2 g Paraform werden mit 1—2 ccm Alkohol auf dem Wasserbad rückfließend gekocht. Nach 1½ Stunden fügt man weitere 0,05 g Paraform zu und kocht noch ½ Stunde. Nun wird ein Tropfen konzentrierter Salzsäure zugefügt und zur Entpolymerisierung des überschüssigen Paraforms eine weitere Viertelstunde gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser und Äther aufgenommen und geschüttelt. Dieser saure Ätherauszug, der neben Acetal eventuell noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial enthalten kann, wird vernachlässigt. Man macht sodaalkalisch, wodurch das Amin ausgeschieden wird und äthert 3 mal aus. Trocknen über Pottasche, Äther im Vakuum abdampfen. Der Rückstand wiegt 1,45 g = 65 % der Theorie. Das Amin ist gelbbraun. Das Chlorhydrat, nach der schon mehrmals beschriebenen Methode mit HCl-Gas hergestellt, wird in klebrigen Flocken erhalten, die an der Luft sofort braun werden und zerfließen.

6-Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-1 und 6-Piperidinomethyl-5-m-methoxyphenyl-cyclohexanol-1

Das vorstehend beschriebene freie Amin wurde in Alkohol gelöst und mit der gleichen Gewichtsmenge *Raney*-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff (2 Stunden) wurde unterbrochen. Nach dem Filtrieren und Eindampfen wurde ein nicht kristallisierendes Amin erhalten. Das Chlorhydrat wurde an der Luft sofort gelb und klebrig und konnte deshalb nicht kristallisiert werden.

Läßt man hingegen die Hydrierung bis zum Stillstand weiterlaufen, so werden in ca. 12 Stunden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Eindampfen hinterbleibt als vermutliches Oxyamin ein farbloses dickes Öl, welches nicht kristallisiert und beim Aufbewahren bald dunkelbraun wird. Aus der absolut-ätherischen Lösung fällt HCl-Gas das Chlorhydrat in weißen Flocken aus, die filtriert werden können und luftbeständig sind. Hingegen gelingt es nicht, dieses amorphe weiße Pulver zu kristallisieren. Auf Zusatz geringster Mengen Alkohol oder Isopropylalkohol sinkt es zu einer klebrigen Masse zusammen und kann nicht mehr oder nur ölig ausgeschieden werden.

Die Analysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des organisch-chemischen Laboratoriums der E. T. H. ausgeführt (Leitung P.-D. Dr. Furter bezw. H. Gubser).

Curriculum vitae

Ich wurde in Flawil, Kanton St. Gallen, am 3. April 1913 geboren. Dort besuchte ich auch die Primar- und Sekundarschule. Anschließend trat ich in die Gymnasialabteilung der Kantonsschule Trogen ein, wo ich im Herbst 1932 die Maturitätsprüfung ablegte. Das hierauf folgende Studium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich schloß ich im Sommer 1937 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker ab. Die vorliegende Arbeit wurde im darauffolgenden Wintersemester am pharmazeutischen Institut der E. T. H. begonnen.