

Untersuchungen über Methoxyphenylcyclohexanone

Doctoral Thesis

Author(s):

Holzer, Tibor

Publication date:

1945

Permanent link:

<https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000183941>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Untersuchungen über **Methoxyphenylcyclohexanone**

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich
zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte
Promotionsarbeit

vorgelegt von
Tibor Holzer, dipl. Ing.-Chemiker
aus Győr, Ungarn

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz-David

Leer - Vide - Empty

Meinen sehr verehrten Lehrern

Herrn Prof. Dr. E. Eder † und Herrn Prof. Dr. J. Büchi
unter deren Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt
wurde, danke ich herzlich für ihr reges Interesse und
für die wertvolle Hilfe, die sie mir in freundlicher
Weise gewährten.

Leer - Vide - Empty

MEINER FRAU
UND DEM ANDENKEN MEINER LIEBEN ELTERN
GEWIDMET

Leer - Vide - Empty

Inhaltsübersicht.

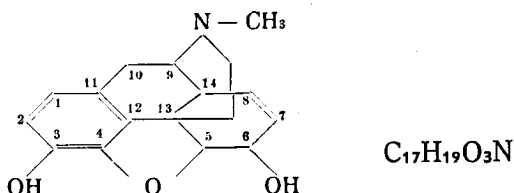
	Seite
Allgemeiner Teil	9
I. Einleitung	9
II. Uebersicht und Besprechung der wichtigsten in neuerer Zeit ausgeführten synthetischen Arbeiten über morphin- ähnlich konstituierten Körper	13
III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter Körper	20
A. Synthese von 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	21
B. Synthese von 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	29
C. Synthese von 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	38
 Experimenteller Teil	 51
A. Darstellung von 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	51
B. Darstellung von 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	58
C. Darstellung von 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 . .	65

Leer - Vide - Empty

ALLGEMEINER TEIL

I. Einleitung

Obwohl Sertürner das Morphin schon im Jahre 1806 aus dem Opium isolieren konnte, ist uns die Konstitution dieser wichtigen Substanz erst seit 1923 bekannt. Nach den Forschungsergebnissen von Robinson¹⁾, Wieland²⁾ und Schöpf³⁾ hat man dem Morphin die folgende, heute allgemein anerkannte Konstitutionsformel zugesprochen:



Eine grosse Anzahl von Forschern versuchte das Morphin auf Grund der obigen Formel synthetisch darzustellen. Keinem ist dies aber bis heute gelungen, sodass die Konstitution der Morphinbase noch nicht durch die Totalsynthese eindeutig bewiesen ist.

Da das Morphin wegen seiner hervorragenden analgetischen Wirkung ein sehr wichtiger Arzneistoff ist, sind im Laufe der Zeit eine grosse Reihe von Morphinderivaten, Körper mit Morphin verwandten chemischen Konstitutionen und ähnlicher Wirkung hergestellt, so Heroin (Diacetylmorphin), Acedicon (Monoacetylmorphin), Dionin (Monoäthylmorphin), Eukodal (Methoxydihydromorphinon) usw.

Leider weisen das Morphin und seine Derivate neben der schmerzstillenden Eigenschaft, eine sehr schädliche Nebenwirkung auf. Die meisten sind Rauschgifte. Aus diesem Grunde und

¹⁾ Robinson, Soc. 123, 981 (1923)

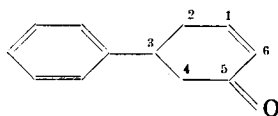
²⁾ Wieland, A. 444, 69, 84 (1925)

³⁾ Schöpf, A. 458, 148; A. 452, 211 (1927)

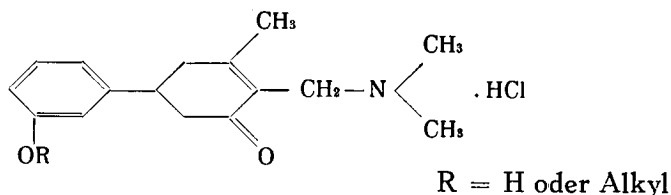
weil die direkte Synthese nicht ausführbar ist, wurden zahlreiche Versuche unternommen einfacher gebaute Körper mit morphinähnlichen Eigenschaften, aber ohne Rauschwirkung und von möglichst geringer Toxizität, zu synthetisieren.

Auch im Pharmazeutischen Institut der E. T. H. wurde eine Reihe von Arbeiten über dieses Gebiet ausgeführt.

H. K i l c h h e r⁴⁾ versuchte in seiner Promotionsarbeit Verbindungen mit dem Skelett des 3-Phenyl-cyclohexen-6-on-5 zu synthetisieren:



Der Grundgedanke beruht auf der Tatsache, dass bei den früheren Synthesen morphinähnlicher Körper noch kein hydroaromatischer Kern durch C-C-Bindung mit dem entsprechend substituierten Benzolkern verknüpft wurde. Das Ziel der Untersuchungen war eine Verbindung folgender Struktur darzustellen:



Die Darstellung der Cyclohexenone erfolgte nach der K n o e v e n a g e l'schen Synthese⁵⁾. Die synthetisierten Verbindungen kann man in vier Gruppen einteilen:

A. Körper mit freier phenolischer Hydroxylgruppe: 1-Methyl-3-m-oxypheyl-cyclohexen-6-on-5.

B. Körper mit alkylierter phenolischer Hydroxylgruppe: 1-Methyl-3-m-aethoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5.

C. Körper mit einer stickstoffhaltigen basischen Kette: Dargestellt nach M a n n i c h und S c h ü t z⁶⁾.

D. Synthese-Versuche von hydrierten Naphtalinderivaten nach N o r l ä n d e r⁷⁾.

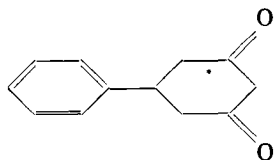
4) Kilchher, «Untersuchungen über Cyclohexanderivate». Diss. E.T.H. 1935.

5) Knoevenagel, A. 281, 28 (1894); 289, 132 (1896).

6) Mannich, Schütz, Pharm. 265, 684 (1926).

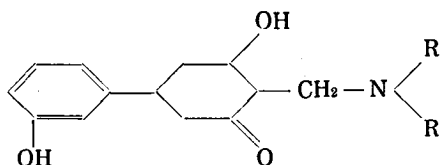
7) Norländer, B. 59, 2084 (1926).

F. Hefti⁸⁾ versuchte im Laufe seiner Arbeit die Derivate des 5-Phenyl-cyclohexandion-1,3 darzustellen:

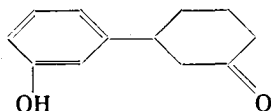


Es wurden die Cyclohexandionverbindungen mit der phenolischen Gruppe am Benzolring in der ortho-, para-, und meta-Stellung hergestellt. Man versuchte weiterhin durch Einführung von basischen Seitenketten zu Aminoketonen und Aminoalkoholen zu gelangen. Es zeigte sich aber im Laufe der Synthese, dass die Enolform des β -Diketons die Darstellung von Aminoketonen und Alkoholen stark hinderte.

Die zu synthetisierenden Verbindungen kann man wie folgt formulieren:



Im Anschluss an die Arbeiten von Kilchher⁴⁾ und Hefti⁸⁾ hat in diesem Institut R. Bellvilá⁹⁾ versucht, weitere Verbindungen in der Reihe der gemischt aromatisch-hydroaromatischen Körper zu synthetisieren. Als Grundsubstanz seiner Arbeit kann das 5-m-Oxyphenyl-cyclohexanon-1 angesehen werden:



Im Vergleich mit den früher ausgeführten Synthesen bestätigt Bellvilá die Tatsache, dass α - β -ungesättigte Ketone bei der Darstellung von Aminoketonen öfters zu Schwierigkeiten führen. Es sind häufig schmierige, unerfreuliche Produkte entstanden, sodass man bei gesättigten Körpern zum vorne-

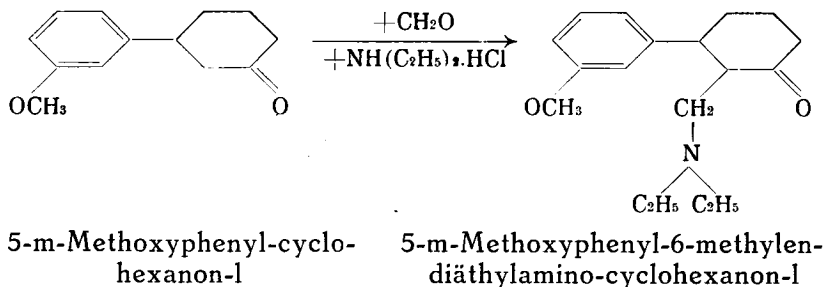
⁸⁾ Hefti, «Untersuchungen über Phenylcyclohexanonderivate». Diss. E.T.H. 1937.

⁹⁾ Bellvilá, «Untersuchungen über Derivate des Phenylcyclohexanons». Diss. E.T.H. 1941.

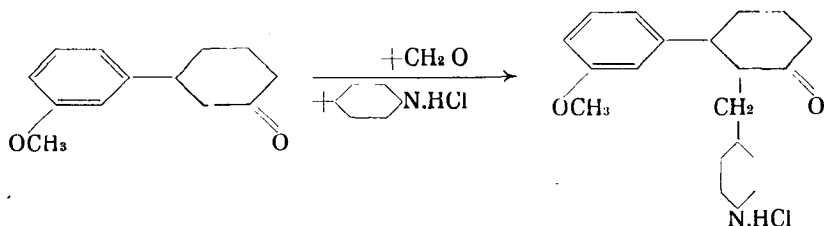
herein bessere Resultate erwarten dürfte. Weiterhin wurde auch in dieser Arbeit versucht, durch Einführen basischer Seitenketten Aminoketone und Aminoalkohole darzustellen.

Als Ausgangsprodukt diente das schon von Hefti⁸⁾ synthetisierte 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1,3. Aus diesem Diketon wurde nach einer Modifikation der Vorschrift von Crossley und Le Sueur¹⁰⁾ mit Phosphortrichlorid in Chloroform das 3-Chlor-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-1 dargestellt. Die Operation verlief nicht wunschgemäss und lieferte schlechte Ausbeuten. Das so erhaltene Chlorketon versuchte man mit 5%-iger Palladium-Bariumsulfat-Katalysator und Wasserstoff partiell zuhydrieren und so das 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 herzustellen. Die Reaktion lieferte annehmbare Resultate. Die Anknüpfung stickstoffhaltiger basischer Ketten nach Mannich⁶⁾ gelang mit wechselndem Erfolg und man erhielt mehr oder weniger gut kristallisierende Aminoketone und Aminoalkohole der erwähnten aromatisch-hydroaromatischen Reihe.

Wie schon erwähnt bereitete bei Bellvilá⁹⁾ die Darstellung der Grundsubstanz 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 grosse Schwierigkeiten. Man erhielt nur sehr schlechte Ausbeuten an Keton. Besonders die Eliminierung der einen Ketongruppe durch das Chlorketon und dessen partielle Reduktion verlief mit schlechtem Resultat. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, eine neue Methode mit guter Ausbeute für die Herstellung der Methoxyphenyl-cyclohexanone auszuarbeiten, um sie für die Synthese von Derivaten mit einer basischen Kette oder einem Piperidinring nach Mannich⁶⁾ bereitzustellen. Die Körper hätten, aufgezeigt an der m-Reihe, folgende chemische Konstitution aufzuweisen:



¹⁰⁾ Crossley, Le Sueur, Soc. 83, 117 (1903).



5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 5-m-Methoxyphenyl-6-piperidin-cyclohexanon-1

Auf Grund des Vergleiches der Formeln dieser Endprodukte der Synthesen mit der Konstitution des Morphins darf vermutet werden, dass diese dem Morphin ähnliche analgetische und spasmolytische Wirkungen ausüben können. Immerhin ist die Toxizität der Körper nicht vorauszusehen.

II. Übersicht und Besprechung der wichtigsten, in neuerer Zeit ausgeführten synthetischen Arbeiten über morphinähnlich konstituierten Körper.

In der folgenden Uebersicht wurden hauptsächlich diejenigen morphinähnlich zusammengesetzten Verbindungen zusammengestellt, welche in den Jahren 1940 bis und mit 1943 synthetisiert wurden¹¹⁾. Es sei daran erinnert, dass diese Zusammenstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann, da uns einerseits die ausländischen Zeitschriften und Original-Literaturstellen nur in beschränktem Umfange zur Verfügung standen und weil andererseits viele Beschreibungen keine Angaben darüber enthielten, ob die Synthesen mit der Absicht ausgeführt worden sind, morphinähnlich wirkende Körper darzustellen.

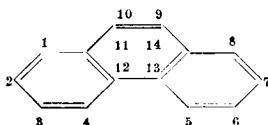
Unter morphinähnlich konstituierten Verbindungen in näherem Sinne versteht man Körper, die entweder Teilmoleküle der Morphinalkaloide enthalten oder deren Konstitution von der Morphinbase abgeleitet werden kann, wie z. B. Phenathren-, Dibenzofuran- und Isochinolinderivate.

¹¹⁾ Die Synthesen der morphinähnlich konstituierten Verbindungen der Literaturjahre 1934—1939 wurden von Bellvilá, Hefti und Kilcher in ihren schon erwähnten Promotionsarbeiten zusammengestellt.

a) Phenathrenderivate.

Vor der Besprechung der neuesten Synthesen von Phenathrenderivaten sei die physiologische Wirkung der wichtigsten Phenathrene — meistens wurden die 2-, 3- und 9-Derivate hergestellt und pharmakologisch geprüft — kurz zusammengefasst.

Phenanthren



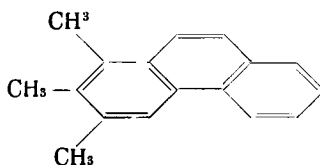
selber wirkt nicht analgetisch, sondern depressorisch. Es tritt Muskeler schlaffung ein¹²⁾. Mit der Hydrierung nimmt die Intensität dieser Wirkung ab. Dodekahydrophenanthren wird im Organismus oxydiert und reagiert mit Glykursaure¹³⁾.

2-Phenanthrol, 3-Phenanthrol, 9-Phenanthrol verursachen beim Warmbluten schwere tetanische Anfälle¹³⁾. Die 3-Oxyverbindung weist eine milde hypnotische Wirkung auf¹⁴⁾.

3-Phenanthrolcarbonsäure (2-Oxyphenanthren-3-carbonsäure) wirkt antiseptisch. 100 mg töten eine Maus in einer Stunde. Die Tiere werden ruhig und bewegungslos. Der Tod erfolgt ohne Krämpfe¹⁵⁾.

Aminophenole sind sehr giftig. 3-Aminophenanthren hat eine analgetische Wirkung¹⁶⁾.

1. 1, 2, 3-Trimethylphenanthren¹⁷⁾: Die Darstellung von Methylphenanthrenen wurde von Frieser und Daudt beschrieben. Sie gingen von β -Naphthyl-Magnesiumbromid und Methylsuccinsäureanhydride aus.



Die Ergebnisse der physiologischen Prüfung der 1, 2, 3-Trimethylphenanthrene wurden bisher nicht veröffentlicht.

12) Am. Soc. 52, 4363 (1930).

13) Fränkel: Arzneimittel-Synthese. Ausgabe 1924. S. 276.

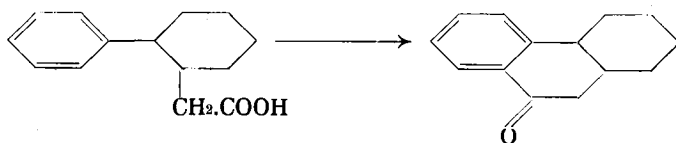
14) Am. Soc. 51, 2460 (1929).

15) Werner, B.35, 4427 (1902).

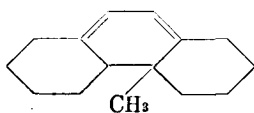
16) J. of Pharmacol, 48, 183 (1933).

17) Frieser, Daudt, J. Am. chem. Soc. 63, 782 (1941)

2. Blumenfeld¹⁸⁾ hat aus 2-Phenyl-hexahydrophenyl-essigsäure durch Wasserabspaltung mit konz. H₂SO₄ das 9-Oxo-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydrophenanthren dargestellt.

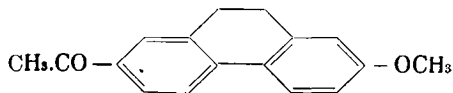


3. 13-Methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13-decahydrophenanthren. Dimroth und Stocktrom¹⁹⁾ führten die Herstellung des Körpers ausgehend von 2-(Dimethylaminomethyl)-cyclohexanon- und Cyclohexyldenäthylbromid durch.

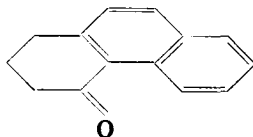


Die Verbindung soll eine deutliche antirachitische Wirkung aufweisen.

4. Dane und Höss²⁰⁾ stellten das 7-Methoxy-2-acetyl-tetrahydrophenanthren dar. Ueber seine physiologischen Eigenschaften wird nicht berichtet.



5. Bachmann und Edgerton²¹⁾ haben aus γ -(2-Naphtyl)-buttersäure, nachdem sie diese mit Thionylchlorid in ätherischer Lösung in das Chlorid überführten nach Abspaltung von Chlorwasserstoffsäure das 4-Keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren erhalten.



¹⁸⁾ Blumenfeld, B. 74, 524 (1941).

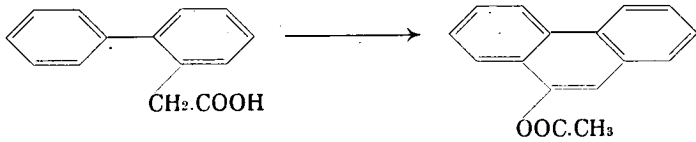
¹⁹⁾ Liebigs Ann. chem. 549, 256 (1941).

²⁰⁾ Liebigs Ann. chem. 552, 113 (1942).

²¹⁾ J. Am. chem. Soc. 62, 2219 (1940).

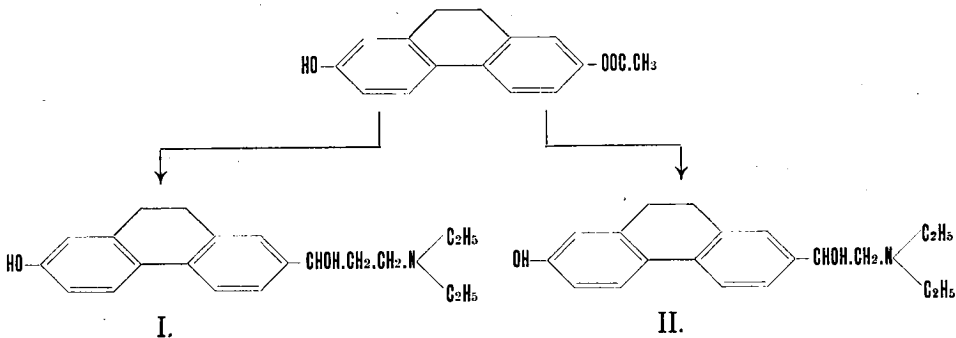
Bradsher²²⁾ gelang es, das 1-(2-Biphenyl)-cyclopenten-1 und das 1-(2-Biphenyl)-cyclohexen-1 über das entsprechende Cyclopenten- bzw. Cyclohexenoxyd in das 9, 10-Cyclopenteno- resp. Cyclohexenophenanthren überzuführen.

Das Säurechlorid der leicht herstellbaren Diphenyl-2-carbonsäure kann nach Schönberg²³⁾ über das ω -Diazo-2-phenylacetophenon in Diphenyl-2-essigsäure überführt werden. Diese Säure liefert mit Acetanhydrid das Acetat des 9-Phenanthrols.



Lewis und Elderfield²⁴⁾ haben das 3,5-Dimethyl-; 2-Aethyl-5-methyl- und 3-Aethyl-5-methyl-phenanthren synthetisiert. Die Resultate der physiologischen Prüfung wurden nicht veröffentlicht.

Stuart und Mosettig²⁵⁾ haben eine Reihe von phenolischen Aminoalkoholen aus 9, 10-Dihydrophenanthren hergestellt und sie auf ihre physiologischen Wirkungen geprüft. So haben sie unter anderem aus 2-Oxy-7-acetyl-9, 10-dihydrophenanthren das 2-Oxy-7-3-(diäthylamino)-1-oxypropyl-9, 10-dihydrophenanthren und das 2-Oxy-7-[2-(diäthylamino)-1-oxyäthyl]-9, 10-dihydrophenanthren über die entsprechenden Amino-ketone synthetisiert.



22) J. Am. chem. Soc. 61, 3131 (1939).

23) J. chem. Soc. London 1939, 1838.

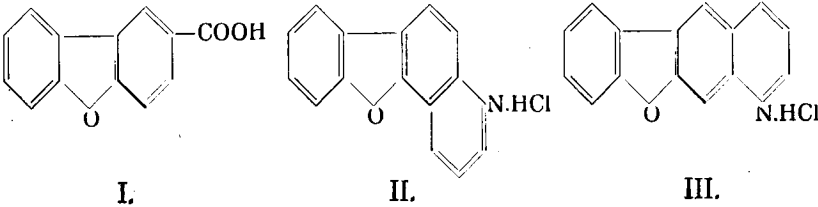
24) J. org. Chemistry 5, 290 (1940).

25) Stuart, Mosettig, J. Am. chem. Soc. 62, 1110 (1940).

Die Verbindungen wurden pharmakologisch untersucht, wobei die Verbindung II. gegenüber dem schon früher hergestellten 2-[2-(Diäthylamino)-1-oxyäthyl]-9, 10-dihydrophenanthren eine höhere analgetische Wirksamkeit, jedoch keine bessere Verträglichkeit zeigte.

b) Dibenzofuranderivate.

Morphin kann auch als ein Derivat des Dibenzofurans aufgefasst werden. Eddy²⁶⁾ hat eine Reihe von Versuchen ausgeführt, um die pharmakologischen Wirkungen von analogen Phenanthren- und Dibenzofuranderivaten feststellen zu können. Ein Vergleich der verschiedenen Wirkungen hat ergeben, dass die Derivate des Phenanthrens bedeutend grössere analgetische Wirkungen aufweisen können. Sie sind aber im allgemeinen viel giftiger. Seine Vergleichssubstanzen waren: I. Dibenzofuran-3-(«2»)-carbonsäure; II. Benzofuro-(2,3-g)-chinolin-hydrochlorid; III. Benzofuro-(3, 2-g)-chinolin-hydrochlorid.



Lothrop und Coffman²⁷⁾ haben das Dimethyldibenzofuran dargestellt, während Kruber und Lauenstein²⁸⁾ das 3-Methyl-diphenylenoxyd aus Steinkohlenteer isolierten. Die Resultate der pharmakologischen Prüfung wurden nicht veröffentlicht.

Burtner und Lehmann²⁹⁾ haben eine Reihe von Körpern mit einem heterocyclischen Fünfring hergestellt und sie pharmakologisch geprüft. So synthetisierten sie die 2-; 3-; 4-; Dibenzofuran-, Dibenzothiophen-, Carbazolcarbonsäureäthylester, ermittelten hierauf ihre physikalische Wirkung und stellten miteinander Vergleiche an. Sie fanden, dass die lokal-anästhetische Wirksamkeit der Dibenzothiophenderivate gering ist. Die Giftigkeit der Carbazolester nimmt in der Reihenfolge

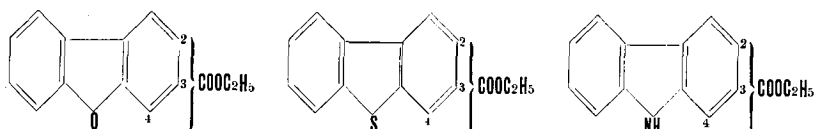
²⁶⁾ J. Pharm.exp.Therapeut. 55, 419 (1935); 58, 159 (1936)

²⁷⁾ J. Am.chem.Soc. 63, 2564 (1941).

²⁸⁾ B. 74, 1693 (1941).

²⁹⁾ J. Am.chem.Soc. 62, 527 (1940).

2)3)4 ab. Die Oeffnung der C-C-Brücke bei Dibenzofuran- und Dibenzothiophen-Ester verbesserte die therapeutischen Eigenschaften nicht.



Alle untersuchten Verbindungen verursachen mehr oder weniger stark schädliche Nebenwirkungen und sind daher als Lokalanästhetica nicht brauchbar.

Eine Anzahl von Forschern hatte verschiedene Oxydibenzofurane dargestellt, aber leider stehen uns die Resultate der physiologischen Wirksamkeit nicht zur Verfügung.³⁰⁾

c) Chinolin- und Isochinolinderivate.

Schumann³¹⁾ hat eine Reihe von Chinolinderivaten hergestellt und sie pharmakologisch auf ihre Wirksamkeit geprüft. So konnte er feststellen, dass Verbindungen, die eine dem 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester («Dolantin») ähnliche Konstitution aufweisen, eine spasmolytische Wirkung auf die Muskulatur und eine morphinähnliche zentralanalgetische Wirkung besitzen. Versuchsergebnisse sprechen dafür, dass die zentralanalgetische Wirkung des Morphins nicht an die hydrierten Ringsysteme des Phenanthrens, sondern an die 1-Methyl-4-phenylpiperidin-Gruppe gebunden ist. Schumann spricht die Vermutung aus, dass Morphin kein Phenanthren oder Isochinolinabkömmling, sondern ein 4-Phenylpiperidin-Derivat sei. Die narkotische Wirkung der Morphins wäre dann möglicherweise an die substituierte Phenyläthylamin-Gruppe gebunden.

Kermack und Webster³²⁾ synthetisierten eine Anzahl von Derivaten des meta-Phenanthrolins und haben beobachtet, dass die Körper eine Malaria-heilende Wirkung haben.

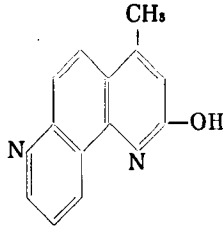
³⁰⁾ J. Am chem.Soc. 62, 667 (1940).

³⁰⁾ J. pha:m. Soc. Japan 59, 205 (1939).

³⁰⁾ J. Am.chem.Soc. 61, 3146 (1939).

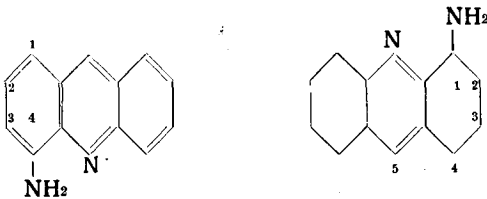
³¹⁾ Arch.exp Pathol.Pharmakol. 196, 109 (1940).

³²⁾ J. chem. Soc. London 1942) 213.



2-Oxy-4-methyl-7, 8 ; 2, 3-pyridochinolin.

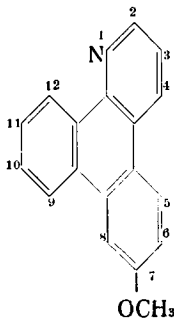
Die chemotherapeutische Suche nach Heilmitteln hat zur Synthese folgender Körper geführt:³³⁾



4-Amino-2-methoxyacridin. 2-Amino-acridin.

Sie sollen eine gute Wirkung gegen Malaria aufweisen.

Krieger und Mosettig³⁴⁾ haben durch Anwendung der Skraup'schen Synthese auf 9-Aminophenanthren und 3-Oxy-9-aminophenanthren das Dibenzo-(f, h)-chinolin und 7-Methoxydibenzo-(f, h)-chinolin hergestellt und pharmakologisch geprüft. Die Resultate dieser Prüfung wurden nicht veröffentlicht.

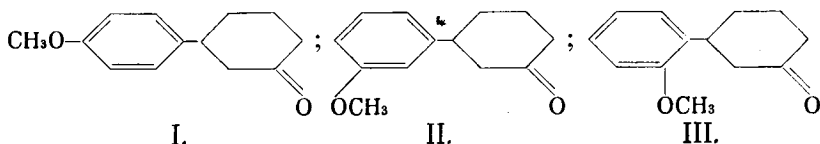


³³⁾ Samant, B. 75, 1008 (1942); Ritchie, J. Soc.chem.Ind. 60, 120 (1941).

³⁴⁾ J. org. Chemistry, 5, 313 (1940).

III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter Körper

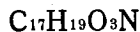
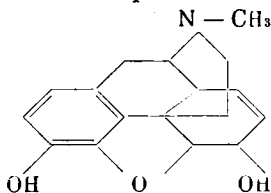
In Fortsetzung an die im Pharmazeutischen Institut der E.T.H. ausgeführten Arbeiten von Kilchher³⁵⁾, Hefti³⁶⁾ und Bellvilá³⁷⁾ haben wir versucht, eine Reihe von neuen Körpern zu synthetisieren, welche nach Anhängung einer basischen Gruppe dem Morphin ähnliche Konstitution aufweisen und eine analoge analgetische Wirkung haben könnten. Der erste Teil dieses Arbeitsplanes setzte die Synthese von drei Körpern unzw. : 5-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 mit der Methoxygruppe in der para-, meta- und ortho-Stellung voraus.



Die einzelnen Kohlenstoffatome in dem Cyclohexanonring haben wir nach den entsprechenden Angaben Beilstein's Handbuch der organischen Chemie numeriert.

Die Beziehungen dieser Verbindungen zu der heute anerkannten Konstitutionsformel des Morphins ist aus dem folgenden Formelbild klar ersichtlich.

Morphin:



(Formulierung nach Gullard - Robinson.³⁸⁾)

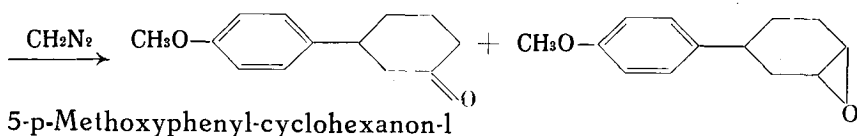
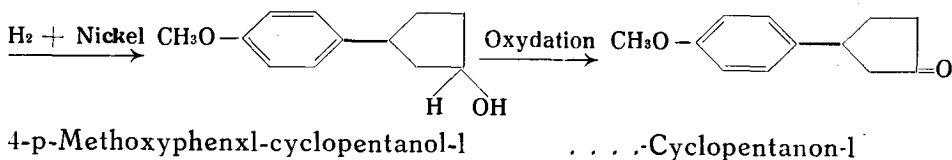
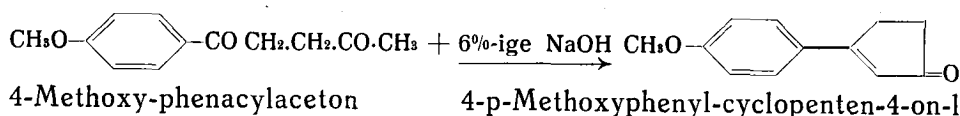
Die C-C-Bindung des Benzolringes mit dem Hydroaromatischen Ring ist die gleiche wie beim Morphin. Die Lage der Ketogruppe ist ebenfalls analog zum Morphinon und Dihydrormorphinon resp. Codeinon. Trotz des Hydrierens der Doppelbindung im Cyclohexanonring sind die Körper I.—III. vom

³⁵⁾ Kilchher, Diss. E.T.H. Zürich (1935).

³⁶⁾ Hefti, Diss. E.T.H. Zürich (1937).

³⁷⁾ Bellvilá, Diss. E.T.H. Zürich (1941).

³⁸⁾ Gullard-Robinson, Soc. 123, 981 (1923).



Für die Herstellung von ω -Halogen-4-methoxyacetophenon standen uns mehrere Vorschriften und Arbeitsmethoden zur Verfügung:

Bösesken⁴⁰⁾ hat das ω -Brom-4-methoxyacetophenon aus p-Methoxyacetophenon durch Einleitung von Bromdampf in Eisessig dargestellt. Clibbens und Nierenstein⁴¹⁾ und Bergellini⁴²⁾ führten die Synthese des Chlorketons von Anisoylchlorid und Diazomethan ausgehend über das Diazoketon und dessen Aufarbeitung mit HCl aus.

Wir wählten die uns am zweckmässigsten und einfachsten erscheinende Methode von Kunckell u. Johannssen⁴³⁾ die aus Anisol, Chloracetylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff das ω -Chlor-4-methoxyacetophenon darstellten. Dafür wurden noch die Angaben von Tutin⁴⁴⁾ und Jörländer⁴⁵⁾ berücksichtigt und die Reaktionsbedingungen von Kunckell dementsprechend verändert. Wir erhielten bei ω -Chlor-4-methoxyacetophenon eine Ausbeute von ca. 70 % der Theorie auf Anisol berechnet.

Als Nebenprodukt entstand eine geringe Menge von der ortho-Verbindung ω -Chlor-2-methoxyacetophenon, welches

⁴⁰⁾ Bösesken, R, 35, 311.

⁴¹⁾ Clibbens, Nierenstein, Soc. 107, 1493 (1907).

⁴²⁾ Bergellini, G. 41, I. 750.

⁴³⁾ Kunckell, Johannssen, B. 30, 1715 (1897).

⁴⁴⁾ Tutin, Soc. 97, 417 (1897).

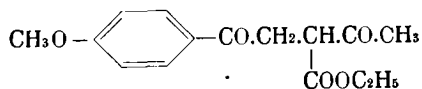
⁴⁵⁾ Jörländer, B. 50, 417 (1917).

später bei der Synthese der ortho-Verbindung aufgearbeitet wurde.

Da das Chlorketon bei der Kondensation nur sehr schlechte Ausbeuten lieferte, haben wir auch das ω -Brom-4-methoxyacetophenon nach Kunczell u. Scheven⁴⁶⁾ hergestellt. Dieses hat nun den erhofften Erfolg gebracht, da es bei der Kondensation fast quantitative Ausbeuten liefert. Die vorher schon gesammelten Erfahrungen haben wir auch hier angewendet.

Das erhaltene ω -Chlor-4-methoxyacetophenon ist weiss kristallinisch mit unangenehmem, stechendem Geruch vom Smp. 100—101°. Das ω -Brom-4-methoxyacetophenon bildet weisse Säulen, riecht stechend und reizt die Augen stark zum Tränen und hat einen Smp. 72—73°. Beide Körper sind in Alkohol gut, in Aether dagegen sehr schlecht löslich.

1. 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester.



Paal⁴⁷⁾ erhielt bei der Kondensation von Bromacetophenon und Natriumacetessigester in absolutem Alkohol gelöst den α -Phenacyl-acetessigester, welchen er als ein schweres, undestillierbares Oel beschrieb. Ebenfalls aus Bromacetophenon ausgehend haben Borsche u. Fels⁴⁸⁾ mit Natriumacetessigester in absolutem Aether den identischen α -Acetyl- β -benzoylpropionsäureäthylester erhalten. Sie gaben eine fast quantitative Ausbeute an und erwähnen die Undestillierbarkeit des Esters.

Auf Grund der obigen Angaben haben wir versucht, die von uns gewünschte Acetessigesterverbindung zuerst aus ω -Chlor-4-methoxyacetophenon herzustellen. Die Kondensation ergab aber eine sehr schlechte Ausbeute und ein Teil des Chlorketons reagierte gar nicht. Es resultierten nur 75,7 % der Theorie an Chlorketon, wobei der unveränderte Teil des Ketons schon abgerechnet wurde. Wir haben deshalb versucht, aus ω -Brom-4-methoxyacetophenon und Natriumacetessigester die Kondensation auszuführen. Sie verlief wunschgemäss, fast quantitativ. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass die Kondensation mit Brom-

⁴⁶⁾ Kunczell, Scheven, B. 31, 173 (1898).

⁴⁷⁾ Paal, B. 16, 2867 (1883); B. 17, 916 (1884).

⁴⁸⁾ Borsche & Fels, B. 39, 1813 (1906).

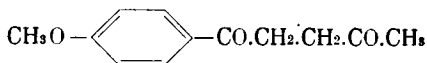
keton viel bessere Ausbeute liefert, wobei 95,4 % der Theorie an Bromketon in Reaktionsprodukt umgewandelt wurde.

Eine Destillation des Esters war leider nicht möglich. Schon die Literaturangaben erwähnen, dass sich der Ester ohne Methoxygruppe bei der Destillation zersetzt. Auch unsere Verbindung hat sich beim Versuch, ihn in Hochvakuum zu destillieren, bei 0,3 mm und 170—180° Oelbadtemperatur stürmisch zersetzt. Wir haben uns deshalb entschlossen, den Versuch zu machen, den Ester ohne Destillation weiter aufzuarbeiten.

Das in gewohnter Weise hergestellte Semicarbazon bildete sich unter Ringschluss, wobei beide Ketogruppen des Esters mit einem Mol Semicarbazidacetat in Verbindung traten.

Der 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester ist ein stark gelb gefärbtes, angenehm riechendes Oel, welches bei 4—5° zu einer weissen Kristallmasse erstarrt und bei 10—15° wieder schmilzt.

2. 4-Methoxy-phenacylacetone.

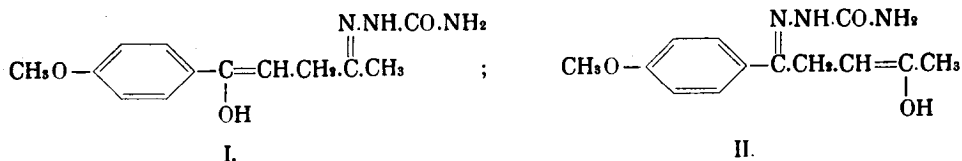


Zur Darstellung des 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 benützten wir die Angaben von B o r s c h e und M e n z⁴⁹⁾, die bei der Erwärmung von Phenacylacetessigester mit 2%-iger Natronlauge 1-Phenyl- $\Delta^1(2)$ -R-penten-3-on erhalten hatten. Nun haben wir in analoger Weise versucht, den 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester mit 2%-iger Natronlauge zu behandeln, um die gewünschte Ketospaltung zu erreichen und durch die nachher erfolgende Wasserabspaltung zum Cyclopentenonring zu gelangen. Nach der Erwärmung mit Alkali haben wir eine feste Substanz erhalten, welche aber einen zu tiefen Schmelzpunkt von 54—55° und statt gelbe, weisse Farbe aufwies. Die Mikroanalyse gab keine eindeutige Beweise für die genaue Konstitution, sie stimmte ungefähr für die Formel $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$, also für die Verbindung mit ein Mol mehr Wasser. Es war anzunehmen, dass der erhaltene Körper mit 4-Methoxy-phenacylacetone identisch ist. Die Reaktion wäre in diesem Falle nur bis zur Ketospaltung erfolgt und der erhaltene Körper würde das Diketon statt des Cyclopentenons sein.

Als Nebenprodukt erhielten wir nach Ansäuren der alkalischen Lösung geringe Mengen von β -Anisoyl-propionsäureäthylester, wodurch bewiesen war, dass ein ganz kleiner Teil des Esters die Säurespaltung erlitten hatte.

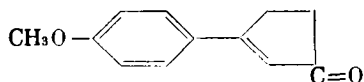
⁴⁹⁾ Borsche & Menz, B. 41, 194 (1908); vergl. B. 39, 1922 (1906).

Wir versuchten das vermutete Diketon zu identifizieren und stellten in bekannter Weise das Semicarbazon dar. Das Semicarbazon fiel bei der Vermischung mit der Substanz sofort als weisse Kristalle aus. Die Mikroanalyse deutete eine Bruttoformel von $C_{13}H_{17}O_3N_3$ an. Es hätte sich also nur das Mono-semicarbazon des Diketons gebildet. Nun standen zwei Möglichkeiten offen:



Theoretisch waren beide Formeln möglich, aber nach näherem Studium gelangten wir zur Annahme, dass nur Formel I. richtig sein konnte. Wenn nach der Ketospaltung auch eine Wasserabspaltung mit dem gleichzeitigen Ringschluss und Einführung einer Doppelbindung erfolgen würde, müsste folgedessen die dem Benzolring näher stehende Carbonylgruppe bei der Alkalibehandlung enolisieren und erst nachher den Pentenonring bilden. Man kann auf die Wirkung der Methoxygruppe zurückführen, dass der Ringschluss bei dieser Alkalizität noch nicht erfolgt. Ein entsprechender Versuch hat unsere Annahme bestätigt; bei der Behandlung des Diketons mit 8%iger Natronlauge erhielten wir neben Harz das gewünschte 4-Methoxycyclopentenon. Scheinbar ist der CH_3O -Gruppe wegen eine viel stärkere Alkalikonzentration zur Wasserabspaltung notwendig. Es sei noch daran erinnert, dass B o r s c h e⁵⁰⁾ sogar bei der Behandlung des Diketons ohne Methoxygruppe mit Semicarbazidacetat in verdünnter alkoholischer Lösung sofort das Semicarbazon des zugehörigen Cyclopentenons erhalten hat.

3. 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1.



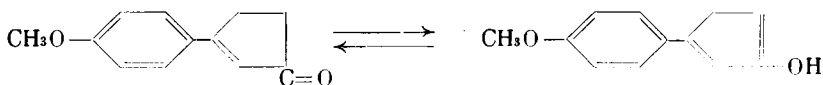
Schon bei der Beschreibung des 4-Methoxyphenacyl-aceton haben wir erwähnt, dass 4-Methoxyphenacyl-acetessigester

⁵⁰⁾ Borsche, B. 36, 492 (1903).

mit 8%-iger Natronlauge erwärmt den gewünschten Ringschluss ergab. Wir haben aber auch angedeutet, dass die Reaktion unter ziemlich starker Verharzung vor sich ging. Aus diesem Grunde wurde der Einfluss der Alkalikonzentration geprüft, um die Bedingungen für die optimale Ausbeute an Cyclopentenon kennen zu lernen.

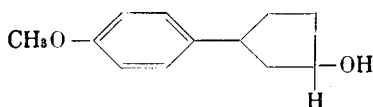
Bis zur Alkalikonzentration von 5% erhielten wir immer noch das unerwünschte Diketon und erst bei der Erwärmung des Esters mit 6%-iger Natronlauge haben wir bei geringer Verharzung eine Pentenon-Ausbeute von ca. 50% der Theorie erhalten. Die Cumarin-ähnlich, angenehm riechende Verbindung war stark gelb gefärbt, vom Schmelzpunkt 141—142°. Die Mikroanalyse stimmte auf die Bruttoformel $C_{12}H_{12}O_2$. Um die Carbonylgruppe nachweisen zu können, versetzten wir das Keton mit alkoholischer Semicarbazidacetat-Lösung. In der Kälte fielen Kristalle aus, welche aber einen Smp. von 141° zeigten und beim Mischschmelzpunkt mit dem Keton selber keine Depression gaben.

Das erhaltene 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 gab also trotz der stimmenden Mikroanalyse kein Semicarbazon. Das war nur so zu erklären, dass die Carbonylgruppe durch die energische Alkalibehandlung enolisierte und nicht in Keto-, sondern vollständig in Enolform vorlag.



Im weiteren Verlauf der Synthese mussten wir nun, um die Doppelbindung zu entfernen, den Körper hydrieren und beabsichtigten, bei der Reduktion die Richtigkeit unserer Annahme zu prüfen.

4. 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1.



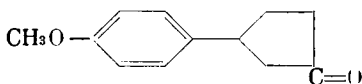
Zur Entfernung der Doppelbindung standen uns die Hydrierung mit Nickel- oder Platinkatalysatoren zur Verfügung. Es musste auch versucht werden, unser α - β ungesättigtes Keton ohne Reduktion der Carbonylgruppe zu gewinnen.

Delèpine⁵¹⁾ und Reichstein⁵²⁾ haben beobachtet, dass bei der Hydrierung von α - β ungesättigten Ketonen nach Abklingen der Wasserstoffaufnahme für die Doppelbindungen, erst auf Zusatz von etwas Natronlauge die Weiterreduktion der CO-Gruppe mit grosser Geschwindigkeit einsetzt.

Lag also der Körper in Ketoform vor, so konnte man eventuell nur die Doppelbindung allein reduzieren. Immerhin, wenn unsere Annahme richtig war und das Keton sich vollständig in Enolform befand, so musste die Hydrierung bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff ohne vorherigen Stillstand bis zum Alkohol verlaufen. Dieser Unterschied der getrennten Reduktion haben wir beim späteren Verlauf der Synthese unserer meta-Verbindung genau beobachten können.

Das 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 haben wir also in alkoholischer Lösung mit der gleichen Menge Raney-Nickel reduziert. Die Hydrierung kam nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff nicht zum Stillstand, sondern verlief weiter bis zum zugehörigen Alkohol, was eindeutig unsere Annahme, wonach der Körper sich vollständig in Enolform befand, bestätigt. Die gelbe alkoholische Lösung wurde nach der Reduktion farblos und das nach der Destillation kristallinisch erhaltene 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 gab mit 1,3,5-Dinitrobenzoylchlorid in absolutem Benzol, die Alkoholgruppe charakterisierenden dunkelgelb gefärbten Dinitrobenzoesäureester, von welchem auch die Mikroanalyse stimmte.

5. 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1.



Um die Ringerweiterung ausführen zu können, mussten wir zuerst die Alkoholgruppe wieder in Keton hinüberführen. Für diese Operation standen uns zwei Wege zur Verfügung:

Reichstein⁵³⁾ oxydierte seine «Substanz R» «Diketo-*allo-ätio*-cholansäure» mit 2%-iger Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur und 24 Stunden langem Stehen. Die Ausbeute wird nicht angegeben.

Barbier⁵⁴⁾ führte die Oxydation von Trimethylcyclo-

⁵¹⁾ Delèpine, Horeau, Bull. Soc. chim. France (5) 4, 31 (1937).

⁵²⁾ Reichstein, Gaetzi, Helv. 21, 1497 (1938).

⁵³⁾ Reichstein, Helv. 21, 1493 (1938).

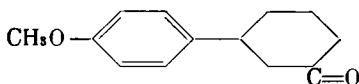
⁵⁴⁾ Barbier, Helv. 23, 523 (1940).

heptanon mit Natriumbichromat und Schwefelsäure durch. Die Ausbeute wird auch hier nicht näher beschrieben.

Bei der Ueberführung von 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 zum zugehörigen Cyclopentanon, haben wir beide Methoden versucht. Die Oxydation nach Reichstein lieferte schlechte Ausbeuten und das Eindampfen von Eisessig, wobei man mit der Temperatur nicht über 20° gehen durfte, bereitete Schwierigkeiten und grössere Zeitverluste. Bei der Methode nach Barbier haben wir annehmbar gute Ausbeute erhalten und das Keton konnten wir ohne Schwierigkeiten durch Ausäthern aus der Mischung abtrennen.

Das gesättigte Keton bildete nach der Destillation weisse, angenehm riechende Nadeln vom Smp. 45—60° und bei der Vermischung mit alkoholischem Semicarbazidacetat fiel das Semicarbazon als gelblich-weiße, glänzende Kristalle aus. Die Mikroanalyse stimmte auf die Formel $C_{13}H_{17}O_2N_3$.

6. 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1.



Für die gewünschte Erweiterung des Pentanonringes zum Cyclohexanon standen uns zwei Wege offen:

a. Die Behandlung des Ketons mit Blausäure.

Reduktion des Cyanhydrins zum α -Oxy-amin mit einer Amini-methyl- und Hydroxylgruppe am gleichen Ringkohlenstoffatom und dessen Diazotierung mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung.

Goldberg und Monnier⁵⁵⁾ haben nach dieser Methode auf Grund der Beobachtungen von Tieffeneau⁵⁶⁾ aus Androsteron durch den Cyanhydrin das 3-epi-Oxy-D-homoandrostanon hergestellt.

b. Die Behandlung des Ketons mit Diazomethan.

1. Ringerweiterung mit Diazomethan, hergestellt aus Isonitroso-methyl-harnstoff und Kalilauge, also in alkalischer Lösung.

Barbier⁵⁷⁾ hat aus, 1, 1, 3-Trimethylcyclohexanon-5 nach obiger Methode das Trimethylcycloheptanon gewonnen.

⁵⁵⁾ Goldberg, Monnier, *Helv.* **23**, 376 (1940).

⁵⁶⁾ Tieffeneau, *C.r.* **205**, 54 (1937).

⁵⁷⁾ Barbier, *Helv.* **23**, 523 (1940).

2. Ringerweiterung mit Diazomethan, hergestellt aus Methyl-nitroso-urethan, in neutraler Lösung.

Meerwein⁵⁸⁾ gibt eine allgemeine Vorschrift für die Methylierung von Ketonen, Aldehyden, Säureestern sowie alkalieempfindliche Stoffe und für Ringerweiterung mit nascierendem Diazomethan an, wobei die alkoholische Lösung während der ganzen Dauer der Reaktion neutral bleiben soll. Raymond⁵⁹⁾ führte die Ringerweiterung nach dieser Methode aus.

Nach Studium der beschriebenen Literaturangaben fanden wir am zweckmässigsten die Darstellung des Cyclohexanons mit Isonitroso-methyl-urethan und geglühter Potasche in neutraler alkoholischer Lösung auszuführen. Die Arbeit mit Blausäure fanden wir, wegen der grossen Vergiftungsgefahr zu umständlich und bei der Arbeit in alkalischer Lösung schien uns möglich, dass das Keton enolisieren könnte und wir statt des gewünschten Cyclohexanon den Methyläther des Cyclohexanols erhalten würden.

Die Reaktion von Meerwein⁵⁸⁾ verlief ohne Störung und wir erhielten bei der Destillation nach einem geringen Vorlauf von Aethylenoxy-Verbindung, das 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1. Dickflüssiges, farbloses, geruchloses Öl vom $K_{p,2}$: 140—141°. Wir bestimmten Brechungsindex, Dichte und die erhaltene Molekularrefraktion stimmte mit der nach der Bruttoformel $C_{13}H_{16}O_2$ berechneten Werte überein. Ausbeute 53,3% der Theorie auf Cyclopentanon berechnet.

Das in bekannter Weise hergestellte Semicarbazon fiel in gelben, glänzenden Kristallen aus und stimmte auf die Formel $C_{14}H_{19}O_2N_3$.

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

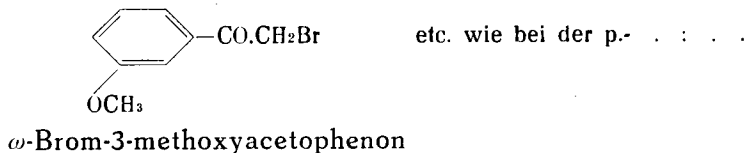
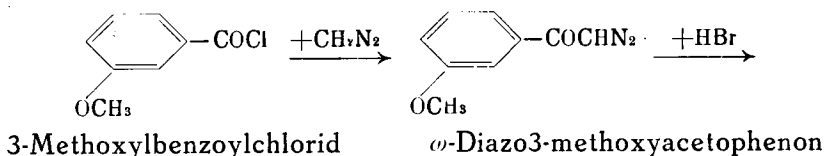
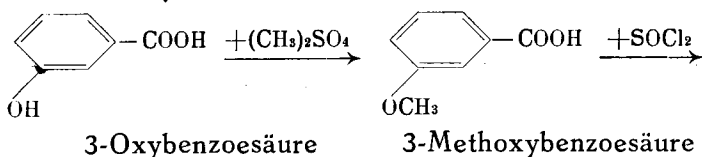
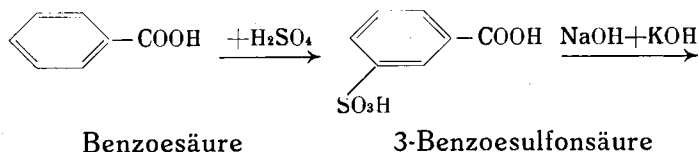
Bellvilá³⁷⁾ hat schon in seiner Arbeit das 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 durch Eliminierung der einen Keto-Gruppe aus 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3 hergestellt. Dieses Diketon ist nach Hefti³⁶⁾ durch Kondensation von m-Methoxybenzalacetone mit Malonester leicht gewinnbar, aber die Herstellung des Cyclohexanons aus dem Diketon verläuft mit grösseren Schwierigkeiten und liefert nur eine ungenügende Ausbeute. Unsere Aufgabe bestand nun darin, das 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 auf einem anderen Wege durch

⁵⁸⁾ Meerwein, D.R.P. 579309; C. II. 1758 (1933).

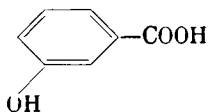
⁵⁹⁾ Raymond, Am.chem. Soc. 62, 2902 (1940).

Total-Synthese herzustellen, wobei eine Methode auszuarbeiten war, die gestattet, die Cyclohexanon-Verbindung in grösseren Mengen herzustellen.

Wir haben nun auf Grund unserer, bei der Synthese der p-Verbindung gesammelten Erfahrungen, eine analoge Darstellungsmethode ausgeführt. Die Schwierigkeit und ein wesentlicher Unterschied bestand darin, dass während das ω -Halogen-4-methoxyacetophenon in der Literatur bekannt war, das entsprechende 3-methoxy- ω -Halogenketon noch nicht hergestellt war und für seine Darstellung keine genaue Angaben zu finden waren. Auf Grund von Vorschriften für die Darstellung verschiedener Halogenketone haben wir folgendes Reaktionsschema vorgeschlagen:



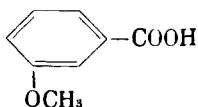
1. 3-Oxybenzoessäure.



Um zum gewünschten 3-Methoxy-benzoylchlorid gelangen zu können, mussten wir zuerst die 3-Oxy-, resp. 3-Methoxy-benzoesäure herstellen. Für die Darstellung dieser Körper fanden wir als beste Vorschrift die Angaben von Offermann⁶⁰⁾, der von Benzoesäure ausgehend über das Natriumsalz der 3-Benzoesulfonsäure und deren Schmelze mit einer 50%-igen Mischung von festem Aetznatron und Kalilauge die 3-Oxy-benzoesäure erhielt. Wir haben bei der Herstellung der Oxy-säure keine von der Vorschrift abweichende Eigenschaften beobachtet. Die Sulfurierung ergab eine Ausbeute von ca. 90% der Theorie. Nach der Alkalischmelze erhielten wir eine Ausbeute von 71% der Theorie.

Die Sulfonsäure ist sehr gut wasserlöslich und muss deshalb mit Natriumchlorid ausgesalzen werden. Die Oxysäure ist weiss kristallinisch, kann aus heissem Wasser gut umkristallisiert werden und hat einen Smp. 203—204°.

2. 3-Methoxy-benzoesäure.



Da wir, wie schon früher angedeutet, nicht mit der freien phenolischen Oxygruppe arbeiten wollten, mussten wir diese durch Methylieren schützen und deshalb die 3-Methoxy-benzoesäure herstellen.

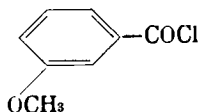
Für das Methylieren standen uns mehrere Vorschriften zur Verfügung. Die meisten Methoden ergaben aber als Nebenprodukt den unerwünschten 3-Methoxy-benzoesäure-methylester, da neben der Methylierung auch Veresterung auftritt. Wir wählten die uns am zweckmässigsten erscheinende Methode von Sachs⁶¹⁾, der die Methylierung mit Dimethylsulfat und Natronlauge ausführte. Bei der Durchführung dieser Operation haben wir aber beobachtet, dass ein Teil der Säure doch verestert wurde. Nun haben wir versucht, die Reaktionsbedingungen so zu verändern, dass wir zu der Mischung nach der beendeten Methylierung 10n-Natronlauge zugaben und 30 Minuten lang weiter kochten. So hat sich der veresterte Teil der 3-Methoxy-benzoesäure beim Kochen mit konz. Alkali wieder verseift und haben die gute Ausbeute von 95,4% der Theorie

⁶⁰⁾ Offermann, A. 280, 6 (1907).

⁶¹⁾ Sachs, B. 40, 2718 (1907).

erhalten. Die Säure bildet weisse, glänzende Kristalle vom Smp. 106—107°.

3. 3-Methoxy-benzoylchlorid.



Für die Darstellung dieses Körpers haben wir in der Literatur nur spärliche Angaben gefunden. Die vorhandenen Vorschriften waren ungenau und enthielten keine Ausbeutebeschreibungen. Das 3-Methoxy-benzoylchlorid haben nur Ullmann und Goldberg⁶²⁾ aus 3-Methoxy-benzoesäure und Phosphor-pentachlorid hergestellt.

Pinnow u. Müller⁶³⁾ stellten die ortho-Verbindung, Cahours⁶⁴⁾ und Lossen⁶⁵⁾ die para-Verbindung ebenfalls mit Hilfe von Phosphor-pentachlorid dar. Diese Literaturangaben enthielten keine genauen Beschreibungen der Darstellung. Nur Fischer u. Slimmer⁶⁶⁾ und Meyer⁶⁷⁾ haben bei der Herstellung der ortho-, resp. para-Verbindung zu der Chlorierung Thionylchlorid verwendet.

Wir fanden den Versuch von Interesse, auch bei unserer Verbindung die Chlorierung mit Thionylchlorid auszuführen. Eine kleine Probe von 3-Methoxy-benzoesäure in Schwefelkohlenstoff-Lösung wurde zu diesem Zwecke mit Thionylchlorid reagieren gelassen. Die Reaktion verlief nicht sehr energisch, so dass wir nun versuchten, die Säure portionsweise direkt zum Thionylchlorid zuzugeben. Nachdem die Chlor- und Schwefeldioxydentwicklung aufgehört hatte, haben wir die Mischung bis zum Aufhören der Gasentwicklung und zur Auflösung der Säure weiter erwärmt. Nach der Destillation erhielten wir das den Angaben von Ullmann u. Goldberg⁶²⁾ entsprechende 3-Methoxy-benzoylchlorid. Es ist ein strohgelb gefärbtes, stechend riechendes Oel vom K_{p13} : 115—117°. Die Ausbeute betrug nur 70 % der Theorie, da sich ein Teil der Verbindung bei der Destillation zersetzt hatte.

⁶²⁾ Ullmann, Goldberg, B. 35, 2813 (1902).

⁶³⁾ Pinnow, Müller, B. 28, 158 (1895).

⁶⁴⁾ Cahours, A.ch. (3) 23, 351; A. 70, 47.

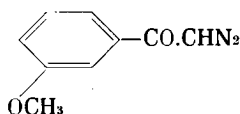
⁶⁵⁾ Lossen, A. 175, 284.

⁶⁶⁾ Fischer, Slimmer, C. 1902 II. 216; B. 36, 2585 (1903).

⁶⁷⁾ Meyer, M. 22, 428.

Da das 3-Methoxy-benzanilid in der Literatur nicht bekannt ist, haben wir versucht, es als Derivat unseres Säurechlorids herzustellen. Die Reaktion mit Anilin verlief energisch und das erhaltene Anilid bildete glänzende, weisse Nadeln vom Smp. 115—117°. Das 3-Methoxybenzanilid ist in Alkohol gut löslich und auch die Mikroanalyse stimmte genau auf die Formel $C_{14}H_{13}O_2N$.

4. ω -Diazo-3-methoxyacetophenon.



Wie bereits mitgeteilt, beabsichtigten wir das 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 analog der para-Verbindung durch Kondensation vom ω -Brom-3-methoxyacetophenon und Natriumacetessigester herzustellen. Um zu dem gewünschten ω -Bromketon gelangen zu können, mussten wir aber einen Umweg einschlagen. So haben wir zuerst aus dem Säurechlorid und Diazomethan das 3-Methoxydiazoketon dargestellt, für dessen Herstellung wir in der Literatur keine Angaben fanden. Immerhin standen uns einige ganz neue Vorschriften für die Darstellung verschiedener Diazoketone und deren Aufarbeitung zu Chlor- und Bromketon zur Verfügung.

Reichstein und Fuchs⁶⁸⁾ haben aus 3 α -Oxy-ätiocolansäure über das Säurechlorid mit Diazomethan den «21-Diazo-pregnan-01-(3 α)-on-20» hergestellt. Aus diesem Diazoketon gewannen Reichstein und Fuchs durch Behandlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas das Chlorketon. Analogerweise haben sie mit Bromwasserstoffgas in absolutem Aether das Bromketon erhalten.

Wir versuchten nun auf gleiche Art zuerst aus dem 3-Methoxy-benzoylchlorid zum ω -Diazo-3-methoxyacetophenon zu gelangen. Diazomethan haben wir aus Nitrosomethylharnstoff und 50 %-iger Kalilauge hergestellt^{69) 70)}. Die erhaltene ätherische Diazomethanlösung titrierten wir nach Gattermann⁷¹⁾ mit n/5-ätherischer Benzoesäurelösung auf ihren Diazomethangehalt.

⁶⁸⁾ Reichstein, Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).

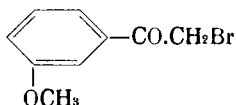
⁶⁹⁾ Ztschr. ang. Chem. 43, 444 (1930); 46, 47 (1933).

⁷⁰⁾ B. 73, 606 (1940).

⁷¹⁾ Gattermann, B. 43, 2324 (1910).

Die Kondensation des Säurechlorids mit Diazomethan verlief wunschgemäss und wir erhielten das stark gelb gefärbte, nach Knoblauch riechende Diazoketon vom Smp. 14—16°. Die Ausbeute betrug auf das Säurechlorid bezogen 83 % der Theorie.

5. ω -Brom-3-methoxyacetophenon.

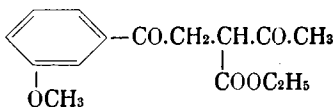


Das meta-Bromketon war in der Literatur ebenfalls nicht beschrieben, weshalb wir uns auf die Angaben von Reichstein und Fuchs⁶⁸⁾ stützend, das Diazoketon in das ω -Brom-3-methoxyacetophenon überführten.

Die Reaktion des Diazoketons mit dem Bromwasserstoffgas verlief stürmisch und exotherm, so dass wir die ätherische Lösung mit Eis kühlen mussten. Das erhaltene ω -Bromketon war strohgelb gefärbt und roch noch deutlich nach Knoblauch. Erst nach wiederholter Umkristallisation konnten wir das chemisch reine ω -Brom-3-methoxyacetophenon in weissen, glänzenden Nadeln von unangenehmem, stechendem Geruch und einem Smp. von 70° erhalten. Die Ausbeute war fast quantitativ, indem sie 96,7 % der Theorie betrug.

Ein Versuch, den Körper in Vakuum zu destillieren, schlug fehl, da er unter stürmischer Gasentwicklung, wahrscheinlich infolge zurückgebliebener Reste vom Diazomethan, explodierte und ein unlösliches, sehr stechend riechendes Harz zurückliess. Analog zur para-Verbindung ist auch dieses Bromketon in Alkohol gut, dagegen in Aether schlecht löslich. Die Brombestimmung nach Carius stimmte auf die Bruttoformel $C_9H_9O_2Br$.

6. 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester.

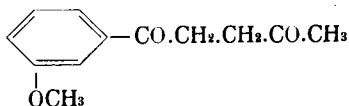


Da wir das ω -Brom-3-methoxyacetophenon auf indirektem Wege erhalten hatten, versuchten wir nun in analoger Weise durch die Kondensation vom Bromketon mit Natriumacetessigester die meta-Verbindung, den 3-Methoxyphenacyl-acetessigester herzustellen. Die Kondensation verlief planmässig und

lieferte eine fast quantitative Ausbeute von 93,3 % der Theorie auf ω -Brom-3-methoxyacetophenon berechnet. Stark gelb gefärbtes Oel mit angenehmem, esterartigem Geruch, welches in der Kälte auch nach tagelangem Stehen nicht erstarrte. Auf Grund der schon bei der para-Verbindung gesammelten Erfahrungen haben wir auf eine Reinigung des Esters verzichtet.

Das mit alkoholischem Semicarbazidacetat hergestellte Semicarbazon fiel in weissen Kristallen aus, wobei ein Mol Ester mit einem Mol Semicarbazidacetat unter Ringschluss in Verbindung trat. Smp. 225—226°. Die Mikroanalyse stimmte auf die Bruttoformel $C_{16}H_{19}O_4N_3$.

7. 3-Methoxy-phenacylacetone.



Da wir vermuteten, dass die meta-Verbindung, der 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester gegen Alkali noch empfindlicher ist als der 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester, haben wir zuerst in einer Reihe von Versuchen das Verhalten dieses Esters gegen Alkali beobachtet. Wir haben Versuche mit 1-, 2- und 4%-iger Natronlauge ausgeführt.

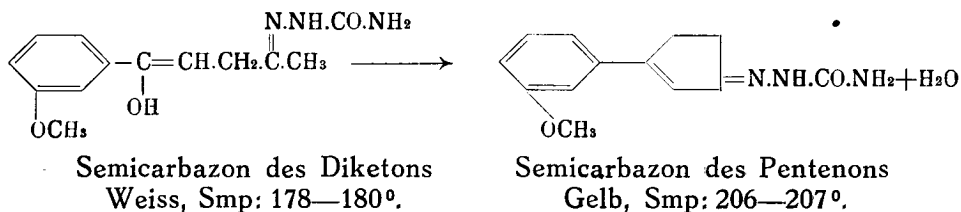
A. Erwärmung des Esters mit 1%-iger Natronlauge.

Wir erhielten nach dem Abdestillieren des Aethers ein gelb-braunes Oel, welches noch sehr deutlich nach dem Ester roch. Um diese Verbindung zu identifizieren, haben wir in bekannter Weise das Semicarbazon dargestellt, welches einen Smp. 219—220° hatte. Die Mikroanalyse stimmte auf die Formel $C_{16}H_{19}O_4N_3$. Das erhaltene Oel war also der unveränderte 3-Methoxy-phenacylacetessigester und das Semicarbazon seine Verbindung mit Semicarbazidacetat. Bei der Behandlung mit 1%-iger Natronlauge erlitt somit der Ester noch keine Ketspaltung.

B. Erwärmung des Esters mit 2%-iger Natronlauge.

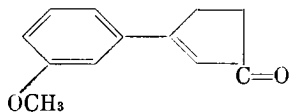
Nach dem Erkalten und Ausäthern erhielten wir ebenfalls ein bräunliches Oel, welches schon deutlich einen Cumarin-ähnlichen Geruch aufwies. Es trat auch eine geringe Verharzung auf. Das hergestellte Semicarbazon wies eine weisse Farbe und einen Smp. 178—180° auf.

Als wir aber beim Umkristallisieren das Semicarbazon in heissem Alkohol auflösten, wechselte seine Farbe ins Gelbe und beim Auskristallisieren in der Kälte hatte es eine gelbe Farbe und einen Smp. 206—207°. Wir gelangten zur Annahme, dass das gebildete Semicarbazon des 3-Methoxy-phenacyl-aceton in der Wärme ein Mol Wasser abspaltete und in das Semicarbazon des 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 überging, wie B o r s c h e⁴⁸⁾ schon bei der Verbindung ohne die Methoxygruppe mit Semicarbazidacetat in verdünnter alkoholischer Lösung sofort das Semicarbazon des zugehörigen Cyclopentenons erhalten hatte. Die Reaktion kann wie folgt formuliert werden:



Wir nahmen uns vor, im weiteren Laufe der Synthese die Richtigkeit unserer Annahme zu prüfen, indem wir die erhaltenen gelben Kristalle mit dem herzustellenden Semicarbazon des 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 vergleichen wollten. Unter diesen Umständen mussten wir auf eine genaue Identifizierung des Diketons verzichten und darnach trachten, bei stärkerer Alkalikonzentration, bei geringer Verharzung eine vollständige Ketospaltung des Esters und den Ringschluss herbeizuführen. Dies gelang uns aber erst bei der Erwärmung mit 4%-iger Natronlauge.

8. 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1.



Auf Grund unserer gesammelten Erfahrungen bei der Erwärmung des Phenacylacetessigesters mit verschiedenen konzentrierter Natronlauge, haben wir schon festgestellt, dass erst bei einer Konzentration von 40 g Natronlauge pro Liter Wasser eine vollständige Ketospaltung des Esters und unter Abspaltung

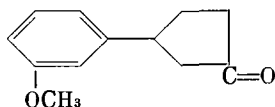
von einem Mol Wasser der Ringschluss erreicht wird. So haben wir den 3-Methoxyphenacyl-acetessigester mit 4%-iger Natronlauge einige Minuten lang erwärmt und nach dem Erkalten fiel bei geringer Verharzung das vermutete 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 in gelben, glänzenden Blättchen vom Smp. 95° aus.

Um die Verbindung zu identifizieren, haben wir eine Elementaranalyse ausführen lassen, deren Resultat genau auf die erwartete Formel $C_{12}H_{12}O_2$ stimmte. Die Ausbeute war 51,3% der Theorie. Da die erhaltene Substanz wirklich das gewünschte Pentenon war, versuchten wir noch ein Derivat der Carbonylgruppe unter Reaktion zu machen und stellten zu diesem Zwecke in bekannter Weise das Semicarbazon dar. Wir erhielten gelbe, glänzende Nadeln vom Smp. 207—208°. Die meta-Verbindung gab also im Gegensatz zum 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 das Semicarbazon, was bewies, dass das meta-Cyclopentenon nicht in Enol-, sondern vollständig in Ketoform vorlag. Diese interessante Erscheinung konnten wir nur darauf zurückführen, dass wir bei der Herstellung dieser Verbindung nur 4%-ige Natronlauge benützten, wobei infolge der schwächeren Alkalikonzentration die Keto-Gruppe des Pentenonringes noch nicht enolisierte. So haben wir indirekt die Richtigkeit unserer Annahme bei der para-Verbindung nochmals bewiesen.

Ein Mischschmelzpunkt mit der, beim Diketon erhaltenen Substanz, gab keine Depression, sodass auch die beiden Semicarbazone als identisch anzusprechen sind. Dies beweist, dass unsere dort ausgesprochene Vermutung richtig ist.

Die Mikroanalyse des Semicarbazons stimmte genau auf die Bruttoformel $C_{13}H_{15}O_2N_3$.

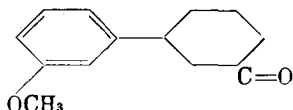
9. 4-m-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1.



Um die gewünschte Erweiterung des Pentenonringes zum zugehörigen Cyclohexanon ausführen zu können, mussten wir zuerst die störend wirkende Doppelbindung durch Reduktion aufheben. Die Hydrierung haben wir analog wie bei der para-Verbindung mit Raney-Nickel durchgeführt. Wie wir schon dort angedeutet haben, lag das 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 in Ketoform vor und deshalb versuchten wir bei

unserem α - β ungesättigten Keton nur die Doppelbindung allein zu hydrieren. Dies gelang uns, indem wir nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff die Hydrierung unterbrachen. Das erhaltene Hydrierungsprodukt bildete nach der Destillation weisse Kristalle und gab mit alkoholischem Semicarbazidacetat das gewünschte Semicarbazon des gesättigten Ketons. Weisse, ganz schwach gelblich gefärbte Kristalle vom Smp. 174—175°. Die Mikroanalyse stimmte auf die Bruttoformel $C_{13}H_{17}O_2N_3$. Unsere Annahme, wonach die getrennte Hydrierung der Cyclopentenon-Verbindung möglich ist, war also richtig. Da aber die para-Verbindung enolisierte, ging bei ihr die Wasserstoffaufnahme bis zum zugehörigen Cyclopentanol und nur bei der meta-Verbindung, die in Ketoform vorlag, war die getrennte Hydrierung des α - β ungesättigten Keton nach Delèpine⁵¹⁾ und Reichstein⁵²⁾ ausführbar.

10. 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1.



Die Erweiterung des Fünfringes zur entsprechenden Cyclohexanonverbindung führten wir analog zur para-Verbindung mit Diazomethan nach Meerwein⁵⁸⁾ aus. Diazomethan wurde aus Isonitroso-methyl-urethan und geglühter Potasche hergestellt. Die Reaktion verlief ohne Störung und wir erhielten bei der Destillation nach einem geringen Vorlauf von Aethylenoxy-Verbindung, das 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1. Viskoses, farbloses und geruchloses Oel vom $K_{p_{0,3}}$: 139—140°.

Es wurde Brechungsindex und Dichte bestimmt. Die erhaltene Molekularrefraktion stimmte mit den nach der Bruttoformel $C_{13}H_{16}O_2$ berechneten Werte überein.

Die Ausbeute betrug 53,1% der Theorie auf 4-m-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1 berechnet. Das in bekannter Weise hergestellte Semicarbazon fiel in schwach gelblich-weiss gefärbten Kristallen aus. Smp. 171—172°.

Das erhaltene 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 ist mit dem von Bellvilá³⁷⁾ synthetisierten Körper identisch.

C. Synthese von 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1

Um die Synthese analog zur para- und meta-Verbindung ausführen zu können, mussten wir zuerst das ω -Brom-2-

methoxyacetophenon herstellen. Dieser Körper ist aber in der Literatur unbekannt und seine Herstellung bereitete uns grösste Schwierigkeiten. Das bei der Herstellung von ω -Brom-4-methoxyacetophenon als Nebenprodukt erhaltene ω -Brom-2-methoxyacetophenon ergab nur so geringe Mengen — nur ca. 1%-ige Ausbeute —, dass wir, um weiter arbeiten zu können, nach einer anderen Darstellungsmethode suchen mussten.

Wir versuchten auf Grund von verschiedenen Literaturhinweisen auf drei verschiedenen Wegen die gewünschte Verbindung zu erhalten.

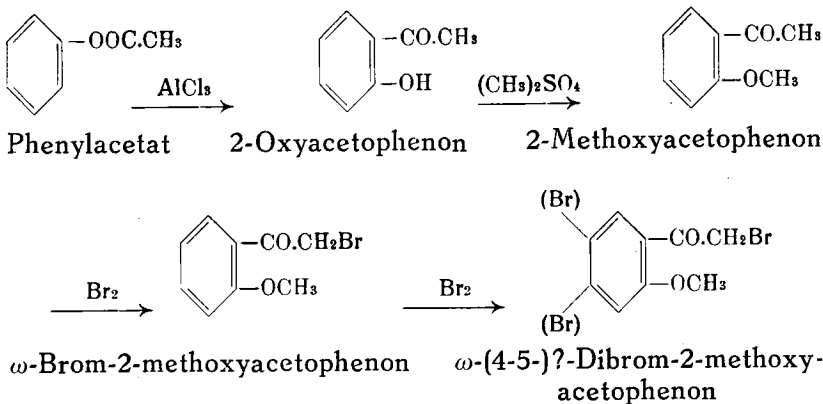
a) Versuch das ω -Bromketon durch Bromierung von 2-Methoxyacetophenon darzustellen.

b) Herstellung von ω -Brom-2-methoxyacetophenon aus Phenylbromacetat und Aluminiumchlorid durch die «Fries'sche Verschiebung» und nachheriges Methylieren mit Diazomethan.

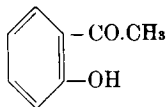
c) Analog der meta-Verbindung, ausgehend von Salicylsäure, mit dem Säurechlorid und Diazoketon des ω -Brom-2-methoxyacetophenon zu erhalten.

a. Herstellung von ω -Brom-2-methoxyacetophenon aus 2-Methoxyacetophenon durch Bromierung.

Das Reaktionsschema für den ersten Synthese-Versuch kann wie folgt formuliert werden:

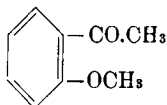


1. 2-Oxyacetophenon.



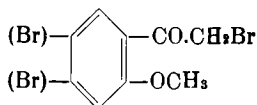
Wir haben nach den Angaben von *Freudenberg*⁷²⁾ das Phenylacetat langsam unter ständigem Schütteln mit pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt und 6 Stunden lang auf 130° erhitzt. Die erhaltene gelb-braune Masse haben wir mit Eis versetzt und Wasserdampf destilliert. Die Ausbeute betrug auf Phenylacetat bezogen ca. 40 % der Theorie.

2. 2-Methoxyacetophenon.



Das erhaltene 2-Oxyacetophenon haben wir nach *Kostanecki*^{72a)} mit Dimethylsulfat, in 8 %-iger Natronlauge gelöst, methyliert. Das erkaltete 2-Methoxyacetophenon wurde mit 2n-Natronlauge gründlich gewaschen und das noch zurückgebliebene 2-Oxyacetophenon so entfernt, getrocknet und destilliert. Das Keton destilliert bei 115—117° (11 mm). Die Ausbeute betrug auf 2-Oxyacetophenon berechnet 90 % der Theorie.

3. Bromierungsprodukt von 2-Methoxyacetophenon.



Da das ω -Brom-2-methoxyacetophenon in der Literatur unbekannt ist, fanden wir für die Bromierung von 2-Methoxyacetophenon keine Angaben. *Möhlau*⁷³⁾ stellte aus Acetophenon und Brom in Eisessig das Bromketon dar, wobei er Ausbeuten bis 80 % der Theorie erzielen konnte. Auf Grund seiner Angaben versuchten wir nun das ω -Brom-2-methoxyacetophenon herzustellen. Wir führten die Reaktion zuerst bei Zimmertemperatur und dann bei 5° unter Kühlung aus. In beiden Versuchen erhielten wir ein kristallinisches Produkt, welches bei 93—94° schmolz.

Die Mikroanalyse weist auf eine Bruttoformel von $C_9H_8O_2Br_2$ statt $C_9H_8O_2Br$ hin. Die Bromierung ging also weiter als gewünscht, wir erhielten nicht das ω -Brom-2-methoxyacetophenon, sondern einen Körper, welcher zwei Mol Brom enthielt,

⁷²⁾ Freudenberg. B. 55, 1748 (1922).

^{72a)} Kostanecki, B. 37, 2347 (1904).

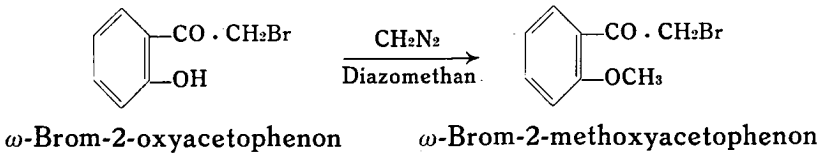
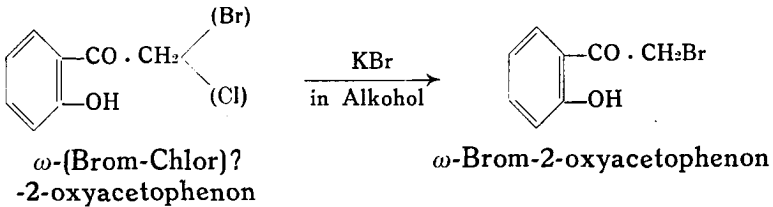
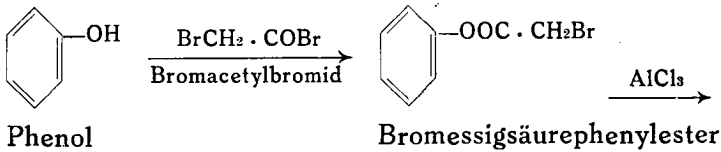
⁷³⁾ Möhlau, B. 15, 2464 (1882).

wahrscheinlich das ω -4-Dibrom-2-methoxyacetophenon oder das ω -5-Dibrom-2-methoxyacetophenon. Die anders verlaufende Bromierung können wir nur auf die Anwesenheit der Methoxygruppe zurückführen. Wie verschiedene Autoren nachgewiesen haben, entstehen bei der Bromierung von aromatischen Verbindungen mit Oxy- resp. Methoxygruppen ausser in der Seitenkette bromierte, auch in der meta-Stellung kernsubstituierte Produkte.

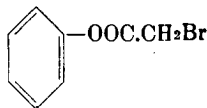
Da die Dibrom-Verbindung für unsere Synthese unbrauchbar ist, mussten wir versuchen, auf indirektem Weg zur gewünschten Verbindung zu gelangen.

b. Herstellung von ω -Brom-2-methoxyacetophenon aus Bromessigsäurephenylester und Aluminiumchlorid.

Der bei diesem Synthese-Versuch eingeschlagene Weg kann wie folgt formuliert werden:



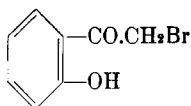
1. Bromessigsäurephenylester.



Um nach der Fries'schen Verschiebung das ω -Brom-2-oxyacetophenon herstellen zu können, mussten wir zuerst Phenylbromacetat darstellen. K u n c k e l l⁷⁴⁾ erhielt diesen Körper aus Phenol, Bromacetyl bromid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstofflösung. Es gelang uns, seine Methode wesentlich zu vereinfachen und zu verbessern, indem wir auf den Zusatz von Aluminichlorid vollständig verzichteten und ohne Schwefelkohlenstoff gearbeitet haben. Wir erhielten bei der Reaktion von Phenol und Bromacetyl bromid bei 130—140° den gewünschten Ester mit einer sehr guten Ausbeute von 90 % der Theorie auf Phenol berechnet. Der Bromessigsäurephenylester destillierte bei 131—132° (13 mm) und hatte einen Smp. von 32°.

Die Brombestimmung nach C a r i u s bestätigt die Formel $C_8H_7O_2Br$.

2. ω -Brom-2-oxyacetophenon.



Angaben über den Gang der Reaktion bei der sog. Fries'schen Verschiebung standen uns von F r i e s⁷⁵⁾ und R o s e n m u n d⁷⁶⁾ zur Verfügung. Beide führten den Chloressigsäurephenylester mit Aluminiumchlorid in der Wärme in das ω -Chlor-2-oxyacetophenon über. Für die analoge Reaktion mit Bromessigsäurephenylester fanden wir keine Anhaltspunkte, um so mehr da das ω -Brom-2-oxyacetophenon in der Literatur nicht bekannt ist.

Wir versuchten deshalb unter ähnlichen Bedingungen Phenylbromacetat mit Aluminiumchlorid zu behandeln und so das gewünschte ω -Bromketon herzustellen. Nach der Wasserdampfdestillation des Reaktionsrückstandes erhielten wir weisse, glänzende Kristalle von stechendem, unangenehmem Geruch und einem Smp. von 75°.

Die Brombestimmung nach C a r i u s stimmte nicht auf die Formel $C_8H_7O_2Br$. Aber nach Vergleich des Analysenresultats mit der Formel $C_8H_7O_2Cl$ des ω -Chlorketon konnten wir feststellen, dass die beiden Werte nach der Umrechnung genau stimmten. Die weisse, an Silberchlorid anmutende Farbe des

⁷⁴⁾ Kunckell, B. 31, 172 (1898).

⁷⁵⁾ Fries, B. 43, 215 (1910).

⁷⁶⁾ Rosenmund, A. 460, 488 (1928).

Analysenniederschlag — Silberbromid ist gelb und körnig — liess erkennen, dass der erhaltene Körper nicht Brom-, sondern Chlorketon war.

Diese sehr interessante Umsetzung konnte nur so vor sich gehen, dass während der Reaktion entweichende Salzsäuredämpfe in der Wärme das Brom verdrängten und das ω -Bromketon in das ω -Chlor-2-oxyacetophenon überführten. Auch der Schmelzpunkt von 75° entsprach dem ω -Chlorketon.

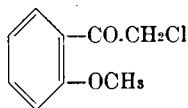
Wir versuchten nun auch die Reaktion bei niedriger Temperatur auszuführen und erhielten das gleiche Produkt, aber mit schlechterer Ausbeute. Unser Versuch, auf diesem Wege zum ω -Brom-2-oxyacetophenon zu gelangen, versagte somit. Wir versuchten noch das Chlor unserer Verbindung durch Brom zu verdrängen, indem wir das Chlorketon in absolutem Alkohol gelöst mit Kaliumbromid erwärmten.

Versuch, das ω -Chlorketon in das ω -Bromketon überzuführen. Wir haben schon bei der para-Verbindung festgestellt, dass das ω -Chlor-4-methoxyacetophenon sich bei der Acetessigester-Synthese viel weniger reaktionsfähig verhält, als die entsprechende Bromverbindung. Deshalb haben wir den Versuch unternommen, das Chlorketon in ω -Brom-2-oxyacetophenon überzuführen.

Das in absolutem Alkohol gelöste Chlorketon haben wir mit der berechneten Menge Kaliumbromid (15 % Ueberschuss) auf dem Wasserbad 24 Stunden lang gekocht. Wir erhielten ganz schwach gelblich gefärbte Kristalle vom Smp. 69° . Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt gab einen Smp. von $70-71^\circ$.

Die Halogenbestimmung nach Carius lieferte einen genau stimmenden Wert für die Formel $C_8H_7O_2Cl$. Wir erhielten das unveränderte Chlorketon zurück und mussten auf die Darstellung des ω -Brom-2-oxyacetophenon nach dieser Methode verzichten. Um unsere Annahme nachzuprüfen, haben wir das ω -Chlor-2-oxyacetophenon, wie nachfolgend beschrieben methyliert und mit ihm versucht, eine Acetessigester-Synthese auszuführen.

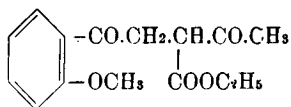
3. ω -Chlor-2-methoxyacetophenon.



Zur Methylierung haben wir das Chlorketon in Aether gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung (2,5 Mol Diazomethan auf 1 Mol Chlorketon) versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Diazomethan stellten wir aus Isonitrosomethylharnstoff und 50%-iger Kalilauge her. Den Diazomethangehalt bestimmten wir mit Benzoesäure titrimetrisch nach G a t t e r m a n n⁷¹⁾.

Die erhaltene gelbe Kristallmasse roch stechend und reizte die Augen zum Tränen. Nach wiederholter Umkristallisation aus Alkohol blieben weisse, glänzende Nadeln vom Smp. 69° zurück, welche der Beschreibung von A u w e r s⁷²⁾ genau entsprachen, weshalb wir auf eine Analyse verzichten konnten.

4. 2-Methoxy-phenacyl-acetessigester.



A. Acetessigester-Synthese in absolutem Aether.

Analog zu der Synthese der Acetessigester-Verbindungen mit der Methoxygruppe in der para- resp. meta-Stellung versuchten wir nach B o r s c h e u. F e l s⁴⁸⁾ das ω -Chlor-2-methoxyacetophenon mit Natriumacetessigester in absolutem Aether kondensieren. Nach dem Verdampfen des Aethers erhielten wir den grössten Teil des unveränderten Chlorketons zurück und neben Acetessigester blieben nur sehr geringe Mengen vom vermuteten 2-Methoxy-phenacylacetessigester, welchen wir — da die Verbindung auch im Hochvakuum nicht destillierbar ist — nicht rein gewinnen konnten und wegen der kleinen Menge eine Ketospaltung und weitere Verarbeitungen nicht möglich waren.

Wir versuchten noch eine Kondensation in absolutem Alkohol auszuführen.

B. Acetessigester-Synthese in absolutem Alkohol

Im Laufe der Kondensation nach P a a l⁴⁷⁾ in absolutem Alkohol färbte sich die Flüssigkeit zuerst gelb, dann bald rot-braun und nach dem Abdestillieren des Alkohols erhielten wir neben einem bräunlichen, harzlichen Oel einen Teil des

⁷¹⁾ Auwers, B. 59, 2899 (1926).

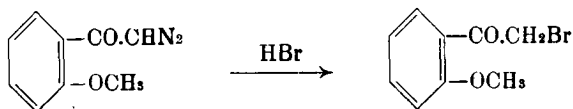
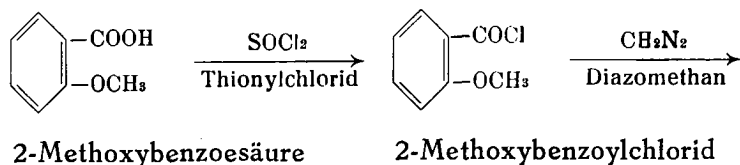
unveränderten Chlorketons. Scheinbar hat sich ein Teil des Reaktionsproduktes wegen der höheren Temperatur — Siedepunkt des Alkohols — verharzt.

Ein Versuch, auf bekannter Weise aus dem Rückstand das Semicarbazon herzustellen, scheiterte. Wir erhielten nur ein bräunliches Oel.

Es ist von Interesse, das Verhalten des ω -Chlor-2-methoxyacetophenon bei der Kondensation mit Natriumacetessigester näher zu beobachten. Das para-Methoxychlorketon reagierte schlecht und ergab nur Ausbeuten von 50—75 % der Theorie. Die ortho-Verbindung reagierte kaum. Die Methoxygruppe in der ortho-Stellung muss also wegen ihrer Nähe zur Halogen-Gruppe eine besonders stark hemmende Wirkung auf die Reaktionsfähigkeit des Ketons ausüben. Dieses Verhalten konnten wir später bei der Darstellung von β -2-Methoxybenzoyl-acetylaceton genau beobachten und dadurch unsere Annahme weiter bekräftigen.

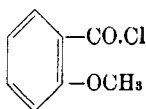
C. Herstellung von ω -Brom-2-methoxyacetophenon aus dem Diazoketon.

Nachdem die Versuche, unser ortho-Bromketon durch direkte Bromierung und nachher durch die Fries'sche Verschiebung aus Phenylbromacetat herzustellen, fehl schlugen, versuchten wir schliesslich, das ortho-Bromketon analog der Herstellungsweise unserer meta-Verbindung durch das Diazoketon zu erhalten. Die Reaktionsschema ist das gleiche wie dort, mit dem Unterschied, dass wir hier statt von der 3-Methoxybenzoesäure von der Methyläthersalicylsäure ausgingen.



ω -Diazo-2-methoxyacetophenon ω -Brom-2-methoxyacetophenon

1. 2-Methoxybenzoylchlorid.

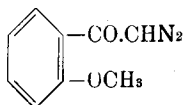


Die Literaturübersicht über die Herstellungsmöglichkeiten der Methoxybenzoylchloride haben wir schon bei der Behandlung des 3-Methoxybenzoylchlorid zusammengestellt und auf Grund dieser Angaben stellten wir aus 2-Methoxybenzoesäure und Thionylchlorid das 2-Methoxybenzoylchlorid her.

Es ist ein stroh-gelb gefärbtes, stechend riechendes Oel, welches bei 123—125° (11 mm) destilliert. Die Ausbeute betrug 81 % der Theorie auf 2-Methoxybenzoesäure berechnet.

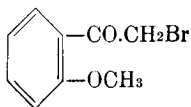
Das 2-Methoxybenzanilid ist in der Literatur unbekannt, weshalb wir es analogerweise zur meta-Verbindung als Derivat unseres Säurechlorids herstellten. Das erhaltene Anilid bildete aus Alkohol umkristallisiert weisse, lange Nadeln vom Smp. 82—83°. Die Mikroanalyse stimmte genau auf die Formel C₁₄H₁₃O₂N.

2. ω-Diazo-2-methoxyacetophenon.



Wie bei der meta-Verbindung liessen wir das in Benzol gelöste 2-Methoxybenzoylchlorid zu einer ätherischen Diazomethanlösung zufließen (2,5 Mol Diazomethan auf 1 Mol Säurechlorid) und haben über Nacht stehen gelassen. Das erhaltene ω-Diazo-2-methoxyacetophenon ist ein stark gelb gefärbtes, nach Knoblauch riechendes Oel, welches in der Kälte nicht erstarrt. Die Kondensation lieferte eine Ausbeute von 98,1 % der Theorie auf das Säurechlorid bezogen.

3. ω-Brom-2-methoxyacetophenon.



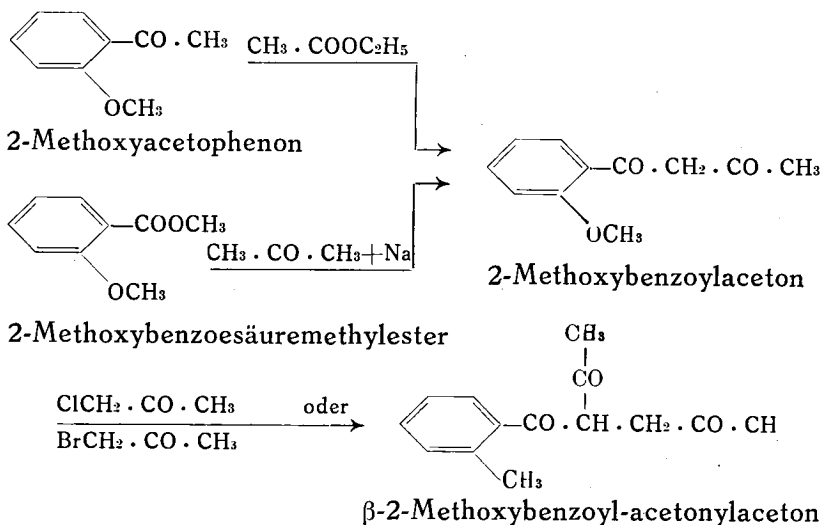
Zum erhaltenen Diazoketon haben wir, analog wie beim 3-Methoxydiazoketon in ätherischer Lösung, getrocknetes

Bromwasserstoffsäure-Gas, bis zur gewünschten Gewichtszunahme eingeleitet. Die Reaktion verlief energisch. Nach dem Abdestillieren von Aether blieb eine gelblich-braune Kristallmasse zurück. Wir erhielten nach wiederholter Umkristallisation aus verdünntem Alkohol (1 : 1) gelbe, glänzende Nadeln vom Smp. 106—107°. Des zu hohen Schmelzpunktes und der gelben Farbe wegen hielten wir es nicht für wahrscheinlich, dass die erhaltenen Kristalle mit dem ω -Brom-2-methoxyacetophenon identisch sind. Die para-Verbindung schmolz bei 72 bis 73° und das meta-Bromketon hatte einen Smp. von 70°. Vermutlicherweise musste also der Schmelzpunkt der ortho-Verbindung zwischen 60—67° liegen. Unsere Annahme wurde durch das Resultat der Mikroanalyse bestätigt. Die Elementaranalyse lieferte ganz andere Werte als für $C_9H_9O_2Br$.

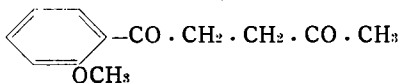
Versuch, das 4-o-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 über das β -2-Methoxybenzoyl-acetonylacetone herzustellen.

Unsere drei Versuche, das ω -Brom-2-methoxyacetophenon zu synthetisieren, verliefen negativ und es gelang uns ebenfalls nicht, das ortho-Chlorketon mit Natriumacetessigester kondensieren. So unternahmen wir weiter den Versuch, über das β -2-Methoxybenzoyl-acetonylacetone direkt zum 4-o-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 oder zum 4-o-Methoxyphenyl-3-acetyl-cyclopenten-4-on-1 zu gelangen.

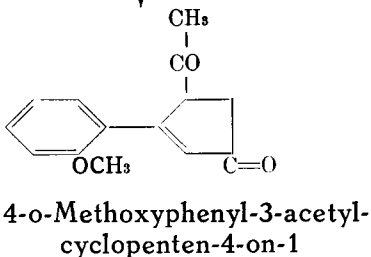
Den eingeschlagenen Weg können wir wie folgt formulieren:



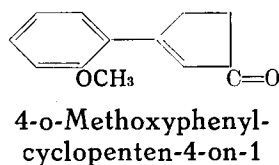
Abspaltung von CH_3COOH →



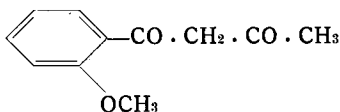
Abspaltung von H_2O



Abspaltung von H_2O



1. 2-Methoxybenzoyl-aceton.



Wie aus der obigen Formulierung ersichtlich ist, kann man das 2-Methoxybenzoylacetone auf zwei verschiedenen Wegen synthetisieren:

a) Durch Kondensation von 2-Methoxyacetophenon und Essigsäureäthylester.

b) Durch die Reaktion von 2-Methoxybenzoesäuremethylester, Aceton und Natrium.

Bloch⁷⁸⁾ und Sachs⁷⁹⁾ stellten unser β -Diketon aus Salicylsäuredimethylester und Acetonnatrium in absolutem Aether dar. Sie beschrieben das aus Alkohol umkristallisierte 2-Methoxybenzoylacetone als sehr lange, breite Prismen mit einem Smp. 36—37°. Sachs erhielt eine Ausbeute von 38% der Theorie auf Säureester bezogen, dagegen gibt Bloch gar keine Ausbeutebeschreibung an. Wir führten eine Kondensation nach den obigen Angaben aus, erhielten aber sehr schlechte Ausbeute und schwer zu reinigendes, harziges Produkt.

⁷⁸⁾ Bloch, B. 33, 1998 (1900).

⁷⁹⁾ Sachs, B. 40, 2718 (1907).

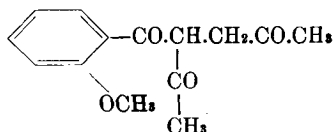
Nach D.R.P. 43847⁸⁰⁾ werden 2-Methoxyacetophenon, Natriumalkoholat und Essigester zusammengebracht und in der Kälte mehrere Tage stehen gelassen. Dabei erhält man das 2-Methoxybenzoylacetone.

Besser ausführbar erschien uns aber die Methode von Claisen⁸¹⁾, bei welcher Acetophenon, Natrium und Essigester in absolutem Aether miteinander versetzt und das Benzoylacetone hergestellt wird. Eine Ausbeute wird in keiner der letzten Beschreibungen angegeben.

Wir entschieden uns für die Methode von Claisen⁸¹⁾, immerhin mit der Abänderung, dass wir statt Acetophenon das 2-Methoxyacetophenon verwendet haben. Bei dieser Synthese erzielten wir sehr gute Resultate. Das Diketone destillierte bei 133—135° (0,1 mm) und bildete aus Alkohol umkristallisiert weisse, glänzende Nadeln vom Smp. 40—41°. Der Schmelzpunkt des chemisch reinen 2-Methoxybenzoylacetone liegt also bei 40—41°, statt 36—37°, wie Bloch⁷⁸⁾ und Sachs⁷⁹⁾ beobachtet haben.

Die Mikroanalyse stimmte genau auf die Bruttoformel $C_{11}H_{12}O_3$.

2. β -2-Methoxybenzoyl-acetonylacetone.



Karrer⁸²⁾ gibt in seinem Lehrbuch als Darstellungsmethode für γ -Diketone die Kondensation von Natriumacetylacetone mit ω -Chlorketone und nachherige Spaltung der gebildeten Triketone an. Auf unsere direkte Anfrage bestätigte dies der Autor und teilte seine Auffassung mit, dass da β -Diketone durch Alkali allgemein leicht zerlegbar sind, auch die Aufspaltung der aus Natriumacetylacetone und ω -Chlorketone entstehenden Triketone in γ -Diketone wohl möglich sein sollte.

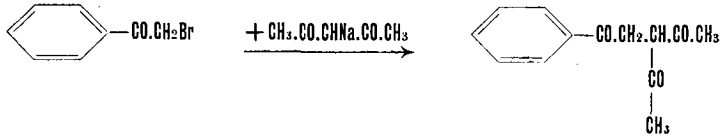
March⁸³⁾ stellte aus Natriumacetylacetone und Bromacetophenon das β -Phenacylacetylacetone dar.

⁸⁰⁾ D.R.P. 43847 (1888).

⁸¹⁾ Claisen, A. 291, 51 (1896).

⁸²⁾ Karrer, Lehrbuch der organischen Chemie, Aufl. 1942.

⁸³⁾ March, A. ch. (7) 26, 345.



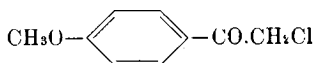
Aus diesen Ausführungen ist die Ableitung unseres Arbeitsplanes klar ersichtlich. Wir versuchten, das Triketon herzustellen und durch dessen Aufspaltung oder event. Wasserabspaltung zum 2-Methoxyphenacyl-aceton oder zum 4-o-Methoxyphenyl-3-acetyl-cyclo-penten-4-on-1 gelangen. Aus diesem Zwecke war die Natriumverbindung von 2-Methoxybenzoyl-aceton zuerst mit ω -Chloraceton und dann mit ω -Bromaceton zu kondensieren. Die Kondensationen verliefen leider negativ und wir erhielten nach der Abtrennung des Reaktionsrückstandes in beiden Fällen das Kupfersalz des unveränderten 2-Methoxybenzoyl-aceton zurück. Es schmolz bei 164,5—165°, bildete moosgrüne Prismen. Die Mikroanalyse stimmte auf die Formel $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Cu}$.

So war es uns nicht möglich, das Triketon darzustellen, wahrscheinlich wegen der sterischen Hinderung der ortho-methoxygruppe, die wie bei der Acetessigester-Kondensation auch hier die Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe resp. die dazu β -ständige CH_2 -Gruppe sehr stark herabsetzte.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Darstellung von 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1

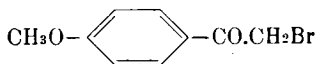
ω -Chlor-4-methoxyacetophenon.



15 g Anisol (frisch destilliert)
22,5 g Chloracetylchlorid
50 ccm Schwefelkohlenstoff

wurden nach K u n c k e l l und J o h a n n s s e n⁴³⁾ unter energischem Röhren bei 4° portionsweise mit 22,5 g fein pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt. Die Temperatur stieg wegen der Reaktionswärme bis 30°. Nach der Zersetzung des Rückstandes mit 50 g Eis + 50 ccm Wasser, erhielten wir 16 g ω -Chlor-4-methoxyacetophenon vom Smp. 100—101°. Das Chlorketon ist in Alkohol gut, in Aether dagegen schlecht löslich. Ausbeute: 63,9 % der Theorie an Anisol gerechnet. Bei einem zweiten Versuch, wobei die Temperatur bis zum Schluss 5° betrug, erhielten wir eine schlechtere Ausbeute von nur 54,9 % der Theorie.

ω -Brom-4-methoxyacetophenon.

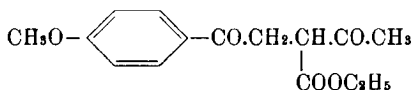


60 g Anisol
120 g Bromacetylbromid
560 ccm Schwefelkohlenstoff

wurden nach K u n c k e l l und S c h e v e n⁴⁶⁾ bei 30° mit 120 g fein pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt und weiterhin genau wie oben verfahren. Nach der Umkristallisation aus Alkohol erhielten wir 85,7 g ω -Brom-4-methoxyacetophenon vom Smp. 72—73°. Die Ausbeute betrug 67,4 % der Theorie. Auch

dieser Körper riecht stechend und reizt die Augen stark zum Tränen.

4-Methoxy-phenacyl-acetessigester.



In einem geräumigen, mit Rückflusskühler, Tropftrichter und mechanischem Rührwerk versehenen Dreihalskolben wurden 14 g ω -Chlor-4-methoxyacetophenon mit Natriumacetessigester versetzt. Den letzteren haben wir vorher aus 2 g Natriumdraht in 165 ccm absolutem Aether und 12 g Acetessigester hergestellt. Als beim Natriumacetessigester alles Metall verschwunden ist, wurde auf dem Wasserbade erwärmt und unter ständigem Rühren allmählich die Lösung von ω -Chlor-4-methoxyacetophenon in 55 ccm absolutem Aether zutropfen gelassen. Die Reaktion tritt alsbald unter Aufsieden des Aethers und Abscheidung von Natriumchlorid ein, nach deren Aufhören die Flüssigkeit noch etwa 20 Minuten lang weiter gerührt und erwärmt wurde. Nun haben wir sie erkalten lassen, den Natriumchlorid durch dreimaliges Ausschütteln mit Wasser entfernt, über Natriumsulfat getrocknet und den Aether abdestilliert. Es blieb dabei der 4-Methoxyphenacyl-acetessigester als gelb gefärbtes Oel zurück.

Wir erhielten 14,6 g Ester und 1,2 g unverändertes ω -Chlor-4-methoxyacetophenon wurde zurückgewonnen. Um eine bessere Ausbeute zu erzielen, haben wir 4,6 g Natriumdraht mit 500 ccm absolutem Aether übergossen, 26 g Acetessigester hinzugefügt und allmählich 45,5 g ω -Brom-4-methoxyacetophenon zugegeben. Nach dem Abdestillieren vom Aether blieben 52,7 g 4-Methoxyphenacyl-acetessigester zurück.

Da einige Angaben über die Darstellung von Phenacylacetessigester von B o r s c h e und F e l s⁴⁸⁾ vorhanden waren und die Verbindung ohne Methoxygruppe nicht destillierbar ist, haben wir versucht, den 4-Methoxyphenacylacetessigester in Hochvakuum zu destillieren. Dies erwies sich aber als unausführbar, da die oben genannte Verbindung bei 150 bis 180° (0,3 mm) sich stürmisch zersetzte und neben anderen Produkten eine verharzte Masse zurückblieb. Wir haben deshalb auf eine Reinigung verzichtet und versucht, den Ester weiter zu verarbeiten.

S e m i c a r b a z o n : 500 mg Semicarbazidchlorhydrat wurden in 5 ccm Wasser gelöst, mit gleicher Menge alkoholischen

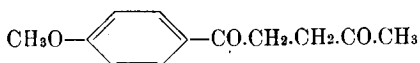
Kaliumacetat versetzt und der 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester zugegeben. In der Kälte fielen weisse Kristalle aus, welche abfiltriert und wiederholt aus Alkohol umkristallisiert weisse schuppige Kristalle vom Smp. 235—236° ergaben. Die Bildung des Semicarbazons erfolgte unter Ringschluss.

19,39 mg Substanz gaben 42,94 mg CO₂ und 10,61 mg H₂O

14,20 mg Substanz gaben 1,69 ccm N₂ bei 18° / 729 mm

C₁₆H₁₉O₄N₃ (317,3) Ber. C 60,55 %; H 6,04 %; N 13,25 %
 Gef. C 60,43 %; H 6,12 %; N 13,39 %

4-Methoxy-phenacyl-aceton.



20 g 4-Methoxy-phenacyl-acetessigester haben wir nach den Angaben von B o r s c h e und F e l s⁴⁸⁾ in 500 ccm 2 %-iger Natronlauge gelöst und einige Minuten lang an einem Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten erhielten wir eine gräulich-braune Kristallmasse, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert einen Smp. von 54—55° aufwies. Weisse Nadeln mit Cumarin-ähnlichem Geruch aus verdünntem (1 : 3) Alkohol. Ausbeute; 64,8 % der Theorie.

1,670 mg Substanz gaben 4,244 mg CO₂ und 1,057 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₃ (206,2) Ber. C 69,88 %; H 6,84 %

Gef. C 69,35 %; H 7,08 %

Semicarbazon: Wird die in gewohnter Weise hergestellte alkoholische Lösung von Semicarbazidacetat mit dem Diketon vermischt, so fällt das Semicarbazon sofort kristallinisch aus. Umkristallisieren aus Alkohol. Smp: 196—197°. Trotz allen Erwartungen hat sich das Monosemicarbazon des 4-Methoxy-phenacyl-aceton gebildet und nicht das Disemicarbazon oder Ringschluss. Glänzende weisse Nadeln aus Alkohol.

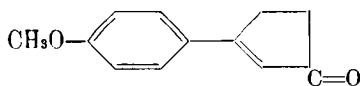
20,29 mg Substanz gaben 43,97 mg CO₂ und 11,52 m H₂O

17,74 m Substanz gaben 2,52 ccm N₂ bei 19° / 729 mm

C₁₃H₁₇O₃N₃ (263,2) Ber. C 59,30 %; H 6,51 %; N 15,96 %

Gef. C 59,14 %; H 6,35 %; N 16,03 %

4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1.



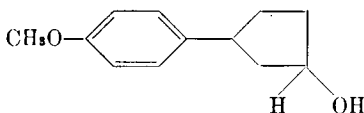
28 g 4-Methoxy-phenacylacetessigester haben wir in 700 ccm 6 %-iger Natronlauge gelöst und mit dem Rückflusskühler 75 Minuten lang energisch gekocht. Nach dem Erkalten der Lösung fiel eine gelbe Kristallmasse aus, welche aus verd. (1 : 2) Alkohol umkristallisiert einen Smp. von 141—142° hatte. Der 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 ist hell strohgelb gefärbt und hat noch intensiverer Cumaringeruch als der Diketon.

Wir erhielten 9,8 g rohes Keton. Gelbe, glänzende, sehr lange Nadeln mit starkem Cumaringeruch.

19,64 mg Substanz gaben 55,09 mg CO₂ und 11,24 mg H₂O
 C₁₂H₁₂O₂ (188,2) Ber. C 76,57 %; H 6,43 %
 Gef. C 76,55 %; H 6,40 %

Semicarbazon: Nachdem man die in gewohnter Weise hergestellte alkoholische Lösung von Semicarbazidacetat mit dem Keton vermischte, fielen in der Kälte gelbe Kristalle aus. Durch den Mischschmelzpunkt mit dem Cyclopentenon haben wir aber festgestellt, dass die Kristalle das unveränderte 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 waren. Dieses Verhalten können wir nur dadurch erklären, dass das Keton durch die starke Alkalibehandlung nicht in Keto-, sondern in Enolform vorlag.

4-p-Methoxyphenyl-cyclopentan-1-ol.



9,4 g 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 haben wir in 300 ccm Alkohol gelöst und mit dem Katalysator, bestehend aus 9,0 g R a n e y - Nickel⁸⁴⁾ bei 20° hydriert. Nachdem 2 Mol Wasserstoff (2425 ccm H₂) aufgenommen waren und die Hydrierung zum Stillstand kam, wurde sie unterbrochen, die Lösung vom Katalysator abfiltriert, letzterer mit Aether gut nachgewaschen und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand, ein

⁸⁴⁾ Herstellung des Katalysators nach R a n e y : 1 g Nickel-Aluminium-Legierung wird mit 50 ccm n-Natronlauge während 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird abgegossen und zweimal je 15 Minuten lang mit 25 ccm frischer n-Natronlauge erwärmt. Hierauf wird durch wiederholtes Dekantieren mit Wasser alkalifrei gewaschen. Dann wird mit Alkohol nachgewaschen. Der Katalysator ist sofort nach der Darstellung zu benutzen. Auf keinen Fall darf er trocken werden, da er dabei sofort Feuer fängt. Unter destilliertem Wasser oder Alkohol kann er, wenn nötig, einige Stunden aufbewahrt werden.

dunkelgelb gefärbtes Oel, wurde in Hochvakuum destilliert.

9,6 g 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 vom Smp. 20—21°.

Der erhaltene Alkohol ging bei 104—106° (1,5 mm) über. Farblose, stark viskose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, die nach Stehen in der Kälte weiss kristallisierte. Wir erhielten Umkristallisiert aus Petroläther + Aether. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Dinitrobenzoesäureester⁸⁵⁾: 0,6 g 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 haben wir in 5 ccm absolutem Benzol gelöst, mit einer Lösung von 0,85 g 1, 3, 5-Dinitrobenzoylchlorid (10 % Ueberschuss) in 10 ccm absolutem Benzol vermischt. Es wurden ca. 10 ccm trockenes Pyridin zugegeben und 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Hierauf haben wir in Aether aufgenommen, 2 mal mit 2n-Salzsäure, dann 3 mal mit 2n-Natronlauge schliesslich 3 mal mit Wasser gründlich gewaschen. Die Aetherlösung mit Natriumsulfat trocknen, Aether abdestillieren und in Vakuum trocknen. Es blieben orangefarbene Kristalle zurück. Umkristallisieren aus Petroläther-Aether. Gelbe Nadeln vom Smp. 101°.

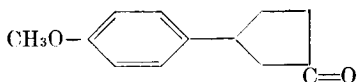
18,68 mg Substanz gaben 40,35 mg CO₂ und 7,96 mg H₂O

13,93 mg Substanz gaben 0,92 ccm N₂ bei 20° / 723 mm

C₁₉H₁₉O₇N₂ (386,4) Ber. C 59,06 %; H 4,70 %; N 7,25 %

Gef. C 58,95 %; H 4,77 %; N 7,32 %

4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1.



A. Oxydation des 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 mit CrO₃ in Eisessig nach Reichstein⁸⁶⁾.

In einem Rundkolben haben wir 4,0 g Cyclopentanol in 5 ccm Eisessig gelöst, dann 4 g Chromtrioxyd in 200 ccm Eisessig (2%-ige Lösung) dazugegeben. Anfangs fiel ein brauner Niederschlag aus, der aber nachher langsam verschwindet. Nach 24 Stunden langem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Eisessig bei 20° im Vakuum eingedampft, der Rückstand ausgeäthert und destilliert. Das erhaltene Keton ging bei 130—131° (0,5 mm) über. Farblose, viskose Flüssigkeit mit angenehmem Geruch, welche beim Stehen in der Kälte weiss kristallisierte. Smp. 45—46°. Es wurde 2,8 g 4-p-Methoxyph-

⁸⁵⁾ Reichstein, Helv. 9, 799 (1926).

⁸⁶⁾ Reichstein, Helv. 21, 1494 (1938).

nyl-cyclopentanon-1 erhalten. Die Ausbeute war 74,3 % der Theorie.

Molekularrefraktion:

122,96 mg Substanz gaben 111,13 mm³ Volumen bei 23°
Dichte $D_4^{23} = 1,1071$

Brechungsindex $n_D^{23} = 1,5454$

MR Ber. für $C_{12}H_{14}O_2F_3 = 53,469$

Gef. nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D} = 54,036$

Semicarbazon: 500 mg Keton wurden in gewohnter Weise mit der entsprechenden Menge einer alkoholischen Lösung vom Semicarbazidacetat vermischt. Da nach längerem Stehen in der Kälte kein Niederschlag ausfiel, haben wir so lange Wasser zutropfen lassen, bis eine leichte Trübung entstand. Schliesslich haben wir schwach gelb gefärbte Kristalle mit einem Smp. von 183—184° erhalten. Die Mikroanalyse stimmte auf das Semicarbazon.

12,81 mg Substanz gaben 29,62 mg CO₂ und 7,96 mg H₂O;

7,08 mg Substanz gaben 1,09 ccm N₂ bei 24° / 725 mm.

$C_{13}H_{17}O_2N_3$ (247,3) Ber. C 63,14 %; H 6,93 %; N 16,99 %

Gef. C 63,10 %; H 6,95 %; N 16,88 %

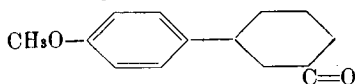
**B. Oxydation des Cyclopentanols mit Natriumbichromat
und konz. Schwefelsäure nach Barbier⁵⁷⁾.**

In einem Dreihalskolben, welcher mit einem mechanischen Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter versehen war, wurden zu einer Lösung von 2 g Natriumbichromat und 2,8 g konz. Schwefelsäure (96%-ig) in 12 ccm Wasser, 4,2 g 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanol-1 zutropfen gelassen. Die ganze Mischung wurde während einer Stunde energisch gerührt. Die Farbe der Flüssigkeit änderte sich langsam von gelb in grün. Zum Schluss erwärmten wir sie unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad 30 Minuten lang. Nach dem Erkalten wurde die Mischung ausgeäthert, die ätherische Lösung zuerst mit verdünnter Sodalösung, dann mit Wasser gut gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, der Aether abgedampft und destilliert. Das erhaltene Keton ging bei 134—135° (0,6 mm) über. Es wog 3,6 g. Die Ausbeute war 86,7 % der Theorie.

⁵⁷⁾ Barbier, Helv. 23, 523 (1940).

S e m i c a r b a z o n : 500 mg Semicarbazidchlorhydrat haben wir in 5 ccm Wasser gelöst, mit der gleichen Menge alkoholischem Kaliumacetat versetzt und 500 mg 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1 zugegeben. Die Lösung erwärmten wir bis zur vollständigen Lösung des Ketons und tropften so lange Wasser zu, bis in der Hitze eine ganz leichte Trübung entstand. Nun hat man stehen gelassen. In der Kälte fielen gelbe Kristalle aus mit einem Smp. von 182°. Die Bestimmung eines Mischschmelzpunktes mit dem anderen Semicarbazon ergab 181 bis 182°. Es lag also keine Depression vor, so dass man nach beiden Verfahren das gewünschte 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1 erhielt.

5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1.



In einem mit Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurde 1,4 g 4-p-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1 in 25 ccm Methanol gelöst und 0,3 g geglühte Potasche zugesetzt. Nun wurde langsam 1,8 g Isonitrosomethylurethan zutropfen gelassen. Nach einiger Zeit machte sich der Beginn der Reaktion durch Temperaturanstieg bemerkbar. Der Kolben wurde dann in kaltes Wasser gestellt und die Temperatur unter ständigem Rühren bei 25° gehalten. Nach ca. 40 Minuten wurde alles Urethan zugegeben und die inzwischen gelb gewordene Flüssigkeit 30 Minuten lang weitergerührt, die Potasche abfiltriert und das Methanol abgedampft. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen, mit Wasser dreimal gut gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Nach einem geringen Vorlauf — wahrscheinlich 5-p-Methoxyphenylhexamethylen-äthylenoxyd — destillierte die Hexanonverbindung bei 140—141° (0,2 mm) mit konstantem Siedepunkt. Das erhaltene Keton wog 0,8 g.

Ausbeute 53,3 % der Theorie auf Cyclopentanon berechnet.

M o l e k u l a r r e f r a k t i o n :

120,41 mg Substanz gaben 110,06 mm³ Volumen bei 25°

Dichte $D_4^{25} = 1,0950$.

Brechungsindex $n_D^{25} = 1,5431$

MR Ber. für $C_{13}H_{16}O_2F_3 = 58,087$

Gef. nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \frac{M}{D} = 58,627$

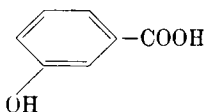
20,09 mg Substanz gaben 55,73 mg CO₂ und 14,66 mg H₂O.
 C₁₃H₁₆O₂ (204,26) Ber. C 76,41 %; H 7,90 %
 Gef. C 75,70 %; H 8,16 %

Semicarbazon: Wird die in gewohnter Weise hergestellte alkoholische Lösung von Semicarbazidacetat mit dem Keton vermischt, so fällt das Semicarbazon des 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 sofort kristallinisch aus. Smp. 186 bis 187°.

9,37 mg Substanz gaben 1,35 ccm N₂ bei 20° / 733 mm.
 C₁₄H₁₉O₂N₃ (261,3) Ber. N 16,08 %
 Gef. N 16,18 %

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

3-Oxybenzoesäure⁸⁶⁾.



250 g Benzoesäure
 500 g Schwefelsäure von 30 % SO₃

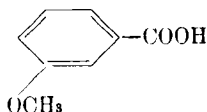
wurden in einem Sulfrierkessel unter Rühren vorsichtig 5 Stunden lang auf 210° erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir die ganze Masse mit 1 Liter kaltem Wasser versetzt und diese Lösung in 2,5 Liter kochende konzentrierte Kochsalzlösung gegossen und schliesslich mit 75 g festem Natriumchlorid ausgesalzen. Das erhaltene Natriumsalz der 3-Benzosulfonsäure wurden bei 110° getrocknet und wog 350 g.

350 g Natriumsalz der Säure
 150 ccm 10n-Natronlauge
 50 g Aetznatron

wurden in einem Kupferkessel auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten pulverisiert und mit 175 g Aetznatron + 175 g Kalilauge unter Rühren 3 Stunden lang auf 210—220° erwärmt. Die abgekühlte Masse haben wir in 2 Liter Wasser gelöst, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei sich die 3-Oxybenzoesäure kristallinisch ausschied. Wir erhielten 204 g Säure vom Smp. 203—204°.

⁸⁶⁾ Offermann, A. 280, 6 (1907).

3-Methoxybenzoesäure.

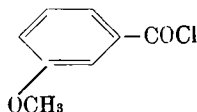


100 g 3-Oxybenzoesäure
 708 ccm 2n-Natronlauge
 177 g Dimethylsulfat

wurden an einem Rückflusskühler 5 Stunden lang bei 120 bis 130° gehalten und zum Schluss 50 ccm 10n-Natronlauge zugegeben und 30 Minuten lang weiter erwärmt. Die erkaltete Lösung haben wir mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und die erhaltene 3-Methoxybenzoesäure wog 105 g und hatte einen Smp. von 106—107°.

Unsere Methode lieferte reine Methoxysäure ohne Ester und ergab ein bedeutend besseres Resultat als die Methylierung nach S a c h s⁶¹⁾.

3-Methoxybenzoylchlorid.



In einem mit Kühler und Thermometer versehenen Kolben haben wir 200 g Thionylchlorid portionsweise mit 60 g 3-Methoxybenzoesäure versetzt. Es entwickelten sich sofort Schwefeldioxyd und Salzsäuregas. Nachdem alle Säure zugegeben war, haben wir die Mischung auf dem Wasserbad ca. 5 Stunden lang, bis alle Kristalle in Lösung gegangen waren, erwärmt.

Das Säurechlorid destillierte bei 115—118° (17 mm) und wir erhielten 48 g stroh-gelb gefärbtes, stechend riechendes Oel.

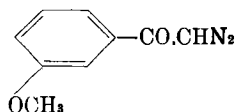
Anilid: 500 mg frisch destilliertes Anilin wurden tropfenweise mit 400 mg 3-Methoxybenzoylchlorid versetzt. Die Reaktion verlief energisch und stark exotherm und das Reaktionsprodukt bildete nach dem Erkalten eine fest gewordene, violettbraune Masse. Nach der wiederholten Umkristallisation aus Alkohol erhielten wir weisse, glänzende Nadeln vom Smp. 119—120°.

19,82 mg Substanz gaben 53,59 mg CO₂ und 10,05 mg H₂O;
 22,31 mg Substanz gaben 1,24 ccm N₂ bei 21° / 720 mm.

C₁₄H₁₃O₂N (187,3)

Ber. C 73,99 %; H 5,77 %; N 6,16 %
 Gef. C 73,79 %; H 5,67 %; N 6,11 %

***o*-Diazo-3-methoxyacetophenon.**

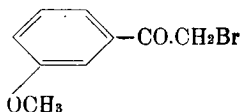


In einem mit Tropftrichter, Thermometer und Rührwerk versehenen Dreihalskolben wurden zum 30,2 g (0,7 Mol) in 100 ccm absolutem Aether gelösten Diazomethan, 48 g (0,3 Mol) in 50 ccm absolutem Benzol gelöster 3-Methoxybenzoylchlorid bei -5° zutropfen gelassen. Es entwickelte sich langsam Stickstoff. Die Flüssigkeit haben wir bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieb 42 g gelbes, nach Knoblauch riechendes Oel zurück, welches bei 0° zu langen, gelben, glänzenden Kristallnadeln erstarrte und erst bei $14-16^{\circ}$ wieder schmolz.

Diazomethan haben wir aus 105 g Isonitrosomethylharnstoff und 190 ccm 50%iger Kalilauge hergestellt. Das Produkt haben wir in einen mit Eis-Kochsalz gekühlten Dreihalskolben überdestilliert, in welchem wir die Reaktion mit dem Säurechlorid auszuführen beabsichtigten und nach Gattermann den Diazomethangehalt titrimetrisch mit Benzoesäure bestimmten.

Der Diazokörper wurde nicht gereinigt, sondern sofort weiter verarbeitet.

***o*-Brom-3-methoxyacetophenon.**



In einem mit Ein- und Ausleitungsrohr versehenen Rundkolben haben wir 35 g (0,2 Mol) rohes Diazoketon in 200 ccm absolutem Aether gelöst und in diese Lösung vorsichtig trockenes Bromwasserstoff-Gas — hergestellt aus wässriger Bromwasserstoffsäure und konz. Schwefelsäure — eingeleitet. Es reagierte sofort unter Erwärmung, so dass wir die Lösung mit Eis kühlen mussten. Langsam fielen aus der Lösung gelbe Kristalle aus. Wir haben so lange Bromwasserstoff eingeleitet, bis 16 g (0,2 Mol) aufgenommen wurden. Nun wuschen wir sofort neutral, dampften den Aether ab und nutschten die erhaltenen Kristalle ab.

Das aus Alkohol wiederholt umkristallisierte *o*-Brom-3-methoxyacetophenon wog 44 g und hatte einen Smp. von 70° . Weisse, glänzende Nadeln mit stechendem, Augen und Nase

reizendem Geruch. Ein Destillationsversuch im Vakuum misslang, da der Kolbeninhalt explodierte, was wir auf zurückgebliebene Reste von Diazomethan zurückführen.

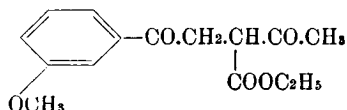
Die Brombestimmung nach *Carius* lieferte folgendes Resultat:

21,27 mg Substanz gaben 17,36 mg AgBr

$C_9H_9O_2Br$ (229,1) Ber. Br 34,89 %

Gef. Br 34,73 %

3-Methoxy-phenacyl-acetessigester.



In einem mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Rührwerk versehenen Dreihalskolben haben wir 3,0 g Natriumdraht mit 300 ccm absolutem Aether übergossen, 18 g Acetessigester hinzugefügt und bis zum Verschwinden des Metalls auf dem Wasserbad energisch gerührt und erwärmt. Als alles Metall verschwunden war, haben wir allmählich 30,0 g ω -Brom-3-methoxyacetophenon, in 80 ccm absolutem Aether gelöst, zugegeben. Die Reaktion verlief energisch und unter massenhafter Abscheidung von Natriumbromid. Die Flüssigkeit haben wir 2 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt und dauernd energisch gerührt. Nach dem Erkalten haben wir das Natriumbromid durch Ausschütteln mit Wasser entfernt, über Natriumsulfat getrocknet und den Aether abdestilliert. Wir erhielten 36,1 g 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester, gelbes, angenehm riechendes Oel, welches in der Kälte auch nach tagelangem Stehen nicht erstarrte.

Semicarbazon: 500 mg Semicarbazidchlorhydrat wurde in 5 ccm Wasser gelöst, mit der gleichen Menge alkoholischen Kaliumacetat versetzt und der 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester zugegeben. In der Kälte fielen Kristalle aus, welche, abfiltriert und wiederholt aus Alkohol umkristallisiert, weisse, schuppige Kristalle vom Smp. 225—226° ergaben. Die Bildung des Semicarbazons erfolgte unter Ringschluss.

20,63 mg Substanz gaben 45,84 mg CO_2 und 11,12 mg H_2O ;

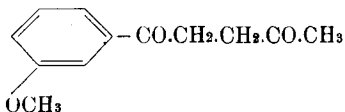
20,46 mg Substanz gaben 2,40 ccm N_2 bei 19° / 727 mm.

$C_{16}H_{19}O_4N_3$ (317,3)

Ber. C 60,55 %; H 6,04 %; N 13,25 %

Gef. C 60,64 %; H 6,03 %; N 13,10 %

3-Methoxy-phenacyl-aceton.



A. Versuch mit 1%-iger Natronlauge.

In einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben haben wir 3,0 g 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester in 100 ccm 1%-iger Natronlauge gelöst und 20 Minuten lang gekocht. Nach dem Erkalten haben wir ausgeäthert und den Aether abdestilliert. Es blieben 2,1 g gelbbraunes, esterartig riechendes Oel zurück.

Semicarbazon: Das in gewohnter Weise hergestellte Semicarbazon lieferte weisse, schuppige Kristalle vom Smp. 219—220°. Die Analyse aber ergab, dass es das Semicarbazon des unveränderten Phenacyl-acetessigesters war.

20,95 mg Substanz gaben 46,50 mg CO₂ und 11,39 mg H₂O;

19,59 mg Substanz gaben 2,38 ccm N₂ bei 22° / 721 mm.

C₁₃H₁₇O₃N₃ (263,3) Ber. C 59,30 %; H 6,51 %; N 15,95 %

Gef. C 60,57 %; H 6,08 %; N 13,34 %

C₁₆H₁₉O₄N₃ (317,3) Ber. C 60,55 %; H 6,04 %; N 13,25 %

B. Versuch mit 2%-iger Natronlauge.

3,0 g 3-Methoxy-phenacyl-acetessigester haben wir in 100 ccm 2%-iger Natronlauge gelöst und 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Ausäthern erhielten wir 1,3 g bräunliches, nach Cumarin riechendes Oel.

Semicarbazon: Wir stellten mit alkoholischem Semicarbazidacetat das Semicarbazon her, welches weisse Kristalle lieferte vom Smp. 178—180°. Bei der Umkristallisation aus heissem Alkohol änderte sich aber seine Farbe auf gelb und gab einen Smp. von 206—207°.

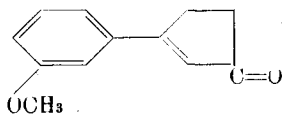
15,46 mg Substanz gaben 37,36 mg CO₂ und 8,96 mg H₂O

C₁₃H₁₇O₃N₃ (263,3) Ber. C 59,30 %; H 6,51 %

Gef. C 65,95 %; H 6,48 %

C₁₃H₁₅O₂N₃ (245,3) Ber. C 63,65 %; H 6,16 %

4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1.



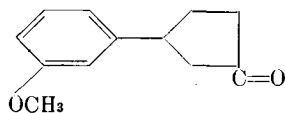
Wir haben gleich wie beim Diketon 27,2 g 3-Methoxyphenacyl-acetessigester in 300 ccm 4%-iger Natronlauge gelöst und 30 Minuten lang zum Sieden gebracht. Nach dem Erkalten fielen hellgelbe, glänzende Nadeln vom Smp. 95° aus. Die Kristalle rochen angenehm und Cumarin ähnlich. Sie wogen 9,2 g. Das 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 wurde aus verdünntem Alkohol (1 : 2) umkristallisiert.

19,88 mg Substanz gaben 55,71 mg CO₂ und 11,47 mg H₂O
 C₁₂H₁₂O₂ (188,2) Ber. C 76,57 %; H 6,43 %
 Gef. C 76,49 %; H 6,46 %

Semicarbazon: Aus 500 mg Semicarbazidchlorhydrat + gleicher Menge alkoholischen Kaliumacetat und 400 mg Cyclopentenon haben wir das Semicarbazon hergestellt. Wir erhielten gelbe, verfilzte Nadeln aus Alkohol umkristallisiert vom Smp. 207—208°.

9,7 mg Substanz gaben 1,49 ccm N₂ bei 21° / 725 mm
 C₁₃H₁₅O₃N₃ (245,3) Ber. N 17,13 %
 Gef. N 17,00 %

4-m-Methoxyphenyl-cyclopentanon-1.



5,0 g 4-m-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 wurden in 300 ccm Alkohol gelöst und mit 4,0 g R a n e y -Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol (1300 ccm) Wasserstoff haben wir die Hydrierung unterbrochen, die Lösung vom Katalysator abfiltriert und den Alkohol abdestilliert. Es blieben 4,8 g angenehm riechendes, helles Oel zurück, welches in der Kälte erstarrte.

Molekularrefraktion:

123,96 mg Substanz gaben 108,93 m³ Volumen bei 17°
 Dichte D₁₇¹⁷ = 1,1379

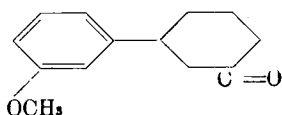
$$\begin{aligned} \text{Brechungsindex } n_D^{17} &= 1,5490 \\ \text{MR Ber. für } C_{12}H_{14}O_2F_3 &= 53,469 \\ \text{Gef. nach } \frac{n^2-1}{n+2} \cdot \frac{M}{D} &= 53,106 \end{aligned}$$

18,98 mg gaben 52,48 mg CO₂ und 13,33 mg H₂O
 C₁₂H₁₄O₂ (190,26) Ber. C 75,76 %; H 7,42 %
 Gef. C 75,46 %; H 7,86 %

Semicarbazon: Das in gewohnter Weise hergestellte Semicarbazon fiel in hellgelben Kristallen aus und hatte einen Smp. von 174—175°. Es wurde aus Alkohol umkristallisiert.

11,60 mg Substanz gaben 27,02 mg CO₂ und 7,14 mg H₂O
 10,18 mg Substanz gaben 1,55 ccm N₂ bei 20° / 717 mm.
 C₁₃H₁₇O₂N₃ (247,3) Ber. C 63,14 %; H 6,93 %; N 16,99 %
 Gef. C 63,24 %; H 6,85 %; N 16,73 %

5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1.



In einem mit Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurden 2,1 g 4-m-Methoxyphenyl-cyclopentan-1 in 35 ccm Methanol gelöst und analog zur para-Verbindung mit Diazomethan behandelt. Das Diazomethan haben wir aus 2,7 g Isonitrosomethylurethan und 0,5 g Potasche hergestellt. Die Ringerweiterung verlief planmässig und wir erhielten 1,2 g 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexan-1. Ganz schwach gelblich gefärbte, geruchlose Flüssigkeit, welche bei 139—140° (0,2 mm) destillierte.

Molekularrefraktion:

120,98 mg Substanz gaben 110,16 mm³ Volumen bei 15°
 Dichte $D_4^{15} = 1,0982$

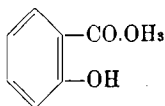
Brechungsindex $n_D^{15} = 1,5474$

MR Ber. für C₁₃H₁₆O₂F₃ = 58,087

Gef. nach $\frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{D} = 57,629$

Semicarbazon: Wird die in gewohnter Weise hergestellte alkoholische Lösung von Semicarbazidacetat mit dem Keton vermischt, so fällt das Semicarbazon des 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 sofort kristallinisch aus. Smp. 171—172°.

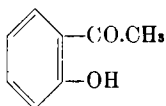
C. Darstellung von 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 2-Oxyacetophenon.



400 g Phenylacetat haben wir in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben portionsweise mit 800 g pulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt und 5 Stunden lang in Oelbad auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis zersetzt und Wasserdampf destilliert. Wir erhielten 150 g 2-Oxyacetophenon vom K_{p24} : 108—110°. Die Ausbeute betrug auf Phenylacetat bezogen ca. 40 % der Theorie.

Als Nebenprodukt erhielten wir ferner 78,5 g 4-Oxyacetophenon, welches einer Ausbeute von 20 % der Theorie entspricht.

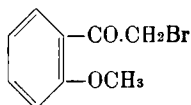
2-Methoxyacetophenon.



135 g 2-Oxyacetophenon (1 Mol) haben wir mit 1000 ccm 8%-iger Natronlauge in einen Zweiliter-Rundkolben gebracht und allmählich mit 250 g Dimethylsulfat versetzt und 7 Stunden lang auf 120—130° erhitzt. Das nach dem Erkalten ausgeschiedene 2-Methoxyacetophenon lösten wir in Aether und schüttelten die ätherische Lösung mehrmals gründlich mit Natronlauge durch.

Wir erhielten 134 g 2-Methoxyacetophenon vom K_{p11} : 115 bis 117°. Die Ausbeute betrug 90 % der Theorie.

ω -Brom-2-methoxyacetophenon.⁶⁸⁾



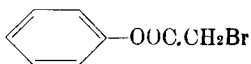
12,5 g 2-Methoxyacetophenon wurden in 50 g Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur 12,0 g Brom langsam zutropfen gelassen. Die Flüssigkeit erwärmte sich rasch und man konnte die Reaktion an der Entwicklung rauchender Bromwasserstoffsäure beobachten. Wir erhielten 5,6 g kristallisiertes Bromierungsprodukt und einen Teil des unveränderten 2-Methoxyaceto-

phenon zurück. Das ω -Brom-2-methoxyacetophenon wurde aus Methanol umkristallisiert und hatte einen Smp. 93—94°. Es stellt lange weisse Nadeln von unangenehmem Geruch dar. Die Mikroanalyse lieferte folgende Resultate:

6,130 mg Substanz gaben 7,508 mg AgBr
 $C_9H_9O_2Br$ (229,10) Ber. Br 34,87 %
 Gef. Br 52,12 %
 $C_9H_8O_2Br_2$ (307,98) Ber. Br 51,95 %

Ein zweiter Versuch bei 5° lieferte das gleiche Bromierungsprodukt.

Bromessigsäurephenylester.⁷⁴⁾

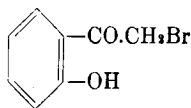


20 g Phenol und 45 g Bromacetyl bromid wurden in einem mit Rückflusskühler versehenen Rundkolben 3 Stunden lang bei 135° erhitzt. Das Reaktionsprodukt destillierte bei 129—130° (11 mm) und hatte einen Smp. 32°. Wir erhielten 40,2 g Bromessigsäurephenylester, welcher aus Alkohol umkristallisiert weisse, glänzende Kristalle von stechem Geruch lieferte.

Die Ausbeute betrug 90 % der Theorie.

17,95 mg Substanz gaben 15,70 mg AgBr
 $C_8H_7O_2Br$ (215,10) Ber. Br 37,16 %
 Gef. Br 37,22 %

ω -Brom-2-oxyacetophenon.



22 g Bromphenylacetat und 40 g pulverisiertes Aluminiumchlorid wurden in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben nach F r i e s⁷⁵⁾ und R o s e n m u n d⁷⁶⁾ 7 Stunden lang auf 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde Wasserdampfdestilliert und wir erhielten 11,6 g weisse, stechend riechende Kristalle vom Smp. 75°.

20,67 mg Substanz gaben 17,40 mg (AgBr?) AgCl
 $C_8H_7O_2Br$ (215,10) Ber. Br 37,16 %
 Gef. Br 35,82 %
 $C_8H_7O_2Cl$ (170,6) Ber. Cl 20,79 %
 Gef. Cl 20,82 %

**Versuch das ω -Chlorketon in das
 ω -Bromketon überzuführen.**

6,6 g ω -Chlor-2-oxyacetophenon wurden mit 6 g Kaliumbromid in 300 ccm absolutem Alkohol gelöst und auf dem Rückfluss 24 Stunden lang gekocht. Wir erhielten ganz schwach gelb gefärbte, stechend riechende Kristalle vom Smp. 69°. Sie wogen 6,7 g.

21,57 mg Substanz gaben 18,22 mg (AgBr?) AgCl

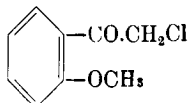
$C_8H_7O_2Br$ (215,10) Ber. Br 37,16 %

Gef. Br 35,95 %

$C_8H_7O_2Cl$ (170,60) Ber. Cl 20,79 %

Gef. Cl 20,90 %

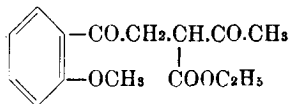
ω -Chlor-2-methoxyacetophenon.



3,4 g ω -Chlor-2-oxyacetophenon (0,02 Mol) wurden in 50 ccm Aether gelöst und langsam zur 2,1 g ätherischen Diazomethanlösung (0,05 Mol) zutropfen gelassen. Das Gemisch reagierte ziemlich heftig, wie man durch die intensive Blasenbildung gut beobachten konnte. Die Flüssigkeit wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Diazomethan haben wir aus 5,2 Isonitrosoharnstoff und 10 ccm 50%-iger Kalilauge hergestellt.

Es blieben 3,3 g ω -Chlor-2-methoxyacetophenon zurück, welches nach wiederholter Umkristallisation aus Alkohol einen Smp. von 68—69° hatte. Die Ausbeute betrug 91 % der Theorie, bezogen auf ω -Chlor-2-oxyacetophenon.

2-Methoxy-phenacyl-acetessigester.



A. Acetessigester-Synthese in absolutem Aether.

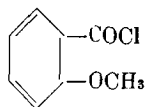
2,0 g ω -Chlor-2-methoxyacetophenon wurden in 30 ccm absolutem Aether gelöst und unter energischem Rühren zu einer ätherischen Lösung von Natriumacetessigester — hergestellt aus 0,5 g Natriumdraht und 2 g Acetessigester in 100 ccm abs. Aether — langsam zutropfen gelassen und 1 Stunde lang unter

ständigem Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdünnen mit Wasser, Ausäthern und Verdampfen von Aether blieben 2,1 g dunkel-braun gefärbtes, harziges Oel und unverändertes ω -Chlorketon zurück. Ein Versuch auf der bekannten Weise das Semicarbazon herzustellen gelang uns nicht, was eindeutig bewies, dass eine Umsetzung gar nicht oder eine sofortige Spaltung des Reaktionsproduktes stattfand.

B. Acetessigester-Synthese in absolutem Alkohol.

Die obige Operation versuchten wir mit 1,0 g ω -Chlor-2-methoxyacetophenon, 0,25 g Natriumdraht und 1,0 g Acetessigester in absolutem Alkohol auszuführen und hofften dabei, dass durch den höheren Siedepunkt des Lösungsmittels eine Umsetzung erzielt werden könne. Nach dem Verdampfen des Alkohols erhielten wir 1,0 g bräunlichen, harzigen Rückstand, welcher mit alkoholischem Semicarbazidacetat ebenfalls kein Semicarbazon gab.

2-Methoxybenzoylchlorid.



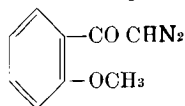
In einem mit Thermometer und Rückflusskühler versehenen Dreihalskolben wurden 260 g Thionylchlorid portionenweise mit 80 g 2-Methoxybenzoesäure versetzt. Nachdem alle Säure zugegeben war, erwärmten wir die Mischung bis zum Verschwinden der Kristalle auf dem Wasserbad, was nach ca. 4 Stunden geschah. Das Säurechlorid destillierte bei 123—125° (11 mm) und es blieben 71,6 g stechend riechendes Oel zurück.

Anilid: 500 mg frisch destilliertes Anilin wurden tropfenweise mit 400 mg 2-Methoxybenzoylchlorid versetzt. Sie reagierten miteinander energisch und das Reaktionsprodukt bildete eine weisse bis violett gefärbte Kristallmasse. Nach der Umkristallisation aus Alkohol erhielten wir weisse, lange Nadeln von Smp. 82—83°.

20,24 mg Substanz gaben 54,79 mg CO₂ und 10,30 mg H₂O
 19,83 mg Substanz gaben 1,11 ccm N₂ bei 20° / 724 mm

C₁₄H₁₃O₂N (187,3) Ber. C 73,99 %; H 5,77 %; N 6,16 %
 Gef. C 73,87 %; H 5,69 %; N 6,10 %

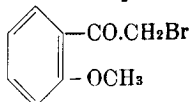
***o*-Diazo-2-methoxyacetophenon.**



48 g 2-Methoxybenzoylchlorid (0,3 Mol) wurden in 50 ccm absolutem Benzol gelöst und langsam zu 1000 ccm ätherischer Diazomethanlösung, enthalten 29,6 g Diazomethan (0,7 Mol), derer Diazomethangehalt nach Gattermann titrimetrisch mit $n/5$ -ätherischer Benzoesäurelösung bestimmt wurde, zutropfen gelassen. Die Reaktion verlief ähnlich wie bei der meta-Verbindung. Wir erhielten 48,1 g gelbes, nach Knoblauch riechendes Oel.

Das Diazomethan wurde in der gewohnten Weise aus Isosomethylharnstoff und Kalilauge hergestellt.

***o*-Brom-2-methoxyacetophenon.**

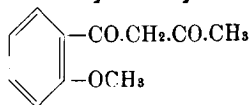


Wir haben analog zu dem Verfahren bei der meta-Verbindung zu 35,5 g rohem Diazoketon (0,2 Mol) in 150 ccm Aether gelöst, 17 g trockenes Bromwasserstoffsäure Gas (0,2 Mol) eingeleitet.

Das aus verdünntem Alkohol wiederholt umkristallisiertes Reaktionsprodukt lieferte gelbe, glänzende Blättchen vom Smp. 105—106°.

13,05 mg Substanz gaben 33,39 mg CO₂ und 5,43 mg H₂O
 C₈H₉O₂Br (229,08) Ber. C 47,18 %; H 3,91 %
 Gef. C 69,82 %; H 4,66 %

2-Methoxybenzoylacetone.



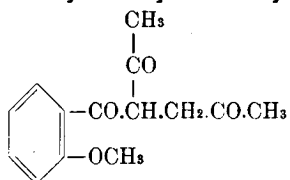
In einem mit mechanischem Rührwerk, Thermometer und Rückflusskühler versehenen Dreihalskolben wurden 13,5 g Natriumdraht in 400 ccm absolutem Aether suspendiert und eine Mischung von 117,5 g Essigsäureäthylester mit 80 g 2-Methoxyacetophenon zutropfen gelassen. Nach 5—10 Minuten trat eine lebhafte Reaktion ein. Der Aether fing an zu sieden und die Flüssigkeit wurde unter energischem Rühren 2 Stunden lang auf dem Wasserbad gekocht. Das nach dem Erkalten kristallinisch ausgefallene Natriumsalz des β -Diketon

wurde abgenutscht und getrocknet. Wir lösten das Natriumsalz in 650 ccm heissem Wasser, filtrierten ab, liessen abkühlen und säuerten nach Zugabe von Eisstücken mit Essigsäure an.

Wir erhielten nach der Destillation 90 g 2-Methoxybenzoyl-aceton, welches mit Ferrichlorid eine intensive bordeaux-rote Färbung gab. Weisse, glänzende Nadeln aus Alkohol vom Smp. 40—41°.

19,97 mg Substanz gaben 50,27 mg CO₂ und 11,29 mg H₂O
 C₁₁H₁₂O₃ (192,2) Ber. C 68,73 %; H 6,29 %
 Gef. C 68,70 %; H 6,33 %

β-2-Methoxybenzoyl-acetonylaceton.³³⁾



In einem mit Rührwerk und Kühler versehenen Dreihalskolben wurden 25,7 g 2-Methoxybenzoylacetone in 400 ccm absolutem Alkohol gelöst, 3,8 g Natriumdraht zugegeben und bis zum Verschwinden des Metalls auf dem Wasserbad gekocht. Dann wurde langsam 15 g α-Chloracetone zutropfen gelassen und nachdem alles zugegeben war, ca. 5 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten gossen wir die Flüssigkeit in 500 ccm konzentrierte Kupferacetat-Lösung. Es fiel ein grüner Niederschlag aus, welcher abgenutscht und zuerst mit Wasser und nachher mit Aether gründlich gewaschen wurde.

Es blieben aus Alkohol umkristallisiert 22,6 g moosgrüne, glänzende Prismen von Smp. 164—165° zurück, welche mit dem Kupfersalz des β-2-Methoxybenzoylacetonylaceton identisch sein sollten.

Ein analoger Versuch mit 3,8 g 2-Methoxybenzoylacetone, 0,46 Natriumdraht und 2,7 g α-Bromacetone lieferte das gleiche Reaktionsprodukt vom Smp. 164—165°.

20,80 mg Substanz gaben 44,95 mg CO₂ und 9,75 mg H₂O
 Rückstand 3,67 mg.

C₂₈H₃₀O₈Cu (558,1) Ber. C 60,26 %; H 5,42 %
 Gef. C 58,98 %; H 5,25 %

C₂₂H₂₀O₆Cu (445,9) Ber. C 59,25 %; H 4,93 %; Cu 14,29 %
 Gef. C 58,98 %; H 5,25 %; Cu 14,09 %

Die Mikroanalysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des org.-techn. Laboratoriums der E.T.H. unter der Leitung von Frl. Dr. Pfanner ausgeführt.

Zusammenfassung.

Wie aus dem Vorausgeschickten ersichtlich ist, wurden im Laufe der vorliegenden Arbeit als Weiterverfolgung der im Pharmazeutischen Institut der E.T.H. ausgeführten Arbeiten eine Reihe von neuen zum Morphin ähnlich konstituierten Körpern zu synthetisieren versucht. Auf Grund des Vergleiches der Formeln dieser Körper mit der Konstitution des Morphins konnte vermutet werden, dass diese dem Morphin ähnliche analgetische und spasmolytische Wirkungen ausüben können. Immerhin war die Toxizität, sowie eventuelle Rauschwirkungen nicht vorauszusehen.

Im Verlaufe der Arbeit wurde versucht, die drei Methoxyphenyl-cyclohexanone mit der Methoxygruppe in der para-, meta- und ortho-Stellung herzustellen.

Die Synthese des 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 aus Anisol und Bromacetyl bromid mit Hilfe der Friedel-Kraftschen Synthese über das 4-p-Methoxyphenyl-cyclopenten-4-on-1 gelang uns ohne besondere Schwierigkeiten und wir erhielten das gewünschte Endprodukt mit guten Ausbeuten.

Die Darstellung des 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 bereitete schon erhebliche Schwierigkeiten. Da die Friedel-Kraftsche Synthese für die meta-Verbindung nicht angewendet werden konnte, wurde der Synthese über das ω -Diazo-3-methoxyacetophenon ausgeführt und der schon von Bellvila⁹⁾ hergestellten 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 mit genügenden Ausbeuten erhalten.

Die Herstellung des 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexanon-1 bereitete dagegen fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Die ortho-Verbindungen waren einerseits sehr alkaliempfindlich und verharzten sehr leicht, andererseits übte der zur ortho-Stellung benachbarte Benzolkern eine so starke sterische Hinderung aus, dass alle Versuche, die ortho-Verbindung auf diesem Wege zu synthetisieren, fehlschlagen. Man ist zur Annahme gezwungen, dass dieser Körper nur auf anderem Wege, als die para- und meta-Verbindungen, über das ω -Halogenacetophenon, hergestellt werden kann.

Die schon in der Einleitung erwähnte Anhängung einer basischen Seitenkette an die synthetisierten Körper war nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Nandor Holzer und der Katalin geb. Fischer wurde ich am 21. Mai 1919 in Győr (Ungarn) geboren. Dasselbst besuchte ich die Primarschule; anschliessend trat ich dort im Jahre 1929 in die erste Klasse der Königl. Ung. «Nikolaus Révai» Oberrealschule ein und schloss mein Mittelschul-Studium im Juni 1937 mit der Maturität ab.

Im Herbst 1937 habe ich mich an der Eidg. Technischen Hochschule Abteilung IV. (Chemie) in Zürich immatrikuliert und nach erfolgreichem Bestehen der Diplomprüfung am 7. November 1941 mein Diplom als Ingenieur-Chemiker erhalten.

In den Jahren 1942 bis 1944 beschäftigte ich mich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Eder mit der Ausführung der vorliegenden Promotionsarbeit.