ETH zürich

ETH Library

Untersuchungen über Phenylcyclohexenonderivate

Doctoral Thesis

Author(s):
Eberle, Willi

Publication date:
1940

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000183943

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Untersuchungen über Phenylcyclohexenon-derivate

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der

Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

WILLI EBERLE, dipl. Ing.-Chemiker
aus **Häggenschwil** (St. G.)

Referent: Herr Prof. Dr. R. Eder
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz

Schaffhausen 1940 · Druckerei Freudenfels

Leer - Vide - Empty

Meiner Mutter
und dem Andenken meines Vaters
gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. R. Eder

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich herzlich für sein reges Interesse und für die wertvolle Hilfe, die er mir in freundlicher Weise gewährte.

Leer - Vide - Empty

INHALTSÜBERSICHT

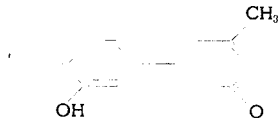
	Seite
Allgemeiner Teil	
Einleitung	9
I. Synthesen von 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, sowie von Reduktionsprodukten und Estern desselben	11
A. von m-Nitrobenzaldehyd ausgehend.	13
B. von m-Methoxybenzaldehyd ausgehend.	23
C. von m-Chlorbenzaldehyd ausgehend.	27
II. Versuche zur Herstellung basischer Derivate der von uns gewonnenen Methylphenylcyclohexenone.	31
Experimenteller Teil	35

Leer - Vide - Empty

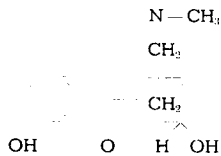
ALLGEMEINER TEIL

EINLEITUNG

In seinen Arbeiten in diesem Institut versuchte H. Kilchher[1]) durch Kondensation von meta-substituierten Benzaldehyden mit Acetessigester und anschließende Verseifung mit verdünnten Laugen nach Knoevenagel[2]) verschiedene Phenylcyclohexenone herzustellen. Dies gelang ihm auch, mit Ausnahme des 1-Methyl-3-m-oxyphenylcyclohexen-6-on-5, das er wohl in unreiner, amorpher Form erhielt, aber trotz Anwendung von zwanzig der gebräuchlichsten Lösungsmittel nicht in analysenreinem, kristallisiertem Zustand gewinnen konnte.



Ein Blick auf die Konstitutionsformel der Morphinbase, wie sie von Robinson[3]), Wieland[4]) und Schöpf[5]) aufgestellt wurde, zeigt uns, daß der eben erwähnte Körper, beziehungsweise dessen alkoholisches Reduktionsprodukt, wenn man von der Methylgruppe absieht, ein Teilstück des Morphinmoleküls bildet.



Es mußte also von Interesse sein, diesen und ähnliche Körper mit den beiden Oxygruppen des Morphinmoleküls, der phenolischen und

1) Untersuchungen über Cyclohexenonderivate. Dissertation E. T. H. Zürich (1935)

2) A. **281**, 28 (1894); A. **289**, 132 (1896).

3) Soc. **123**, 981 (1923).

4) A. **444**, 69, 84 (1925); B. **58**, 2008 (1925).

5) A. **458**, 148; A. **452**, 211 (1927).

der alkoholischen, rein darzustellen, durch Einführung basischer Seitenketten zu variieren und dann auf ihre physiologischen Eigenschaften hin zu prüfen.

Somit stellte sich uns als Erstes die Aufgabe, verschiedene Verfahren zur Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 zu finden und das in Hinsicht auf Ausbeute und Gestehungskosten vorteilhafteste entsprechend auszuarbeiten.

Als zweite Aufgabe kam dann in Frage, in diese und ähnliche Körper Aminreste einzuführen und so die entsprechenden Aminoketone und -alkohole, sowie deren Ester herzustellen.

I. Synthesen von 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, sowie dessen Reduktionsprodukten und Estern

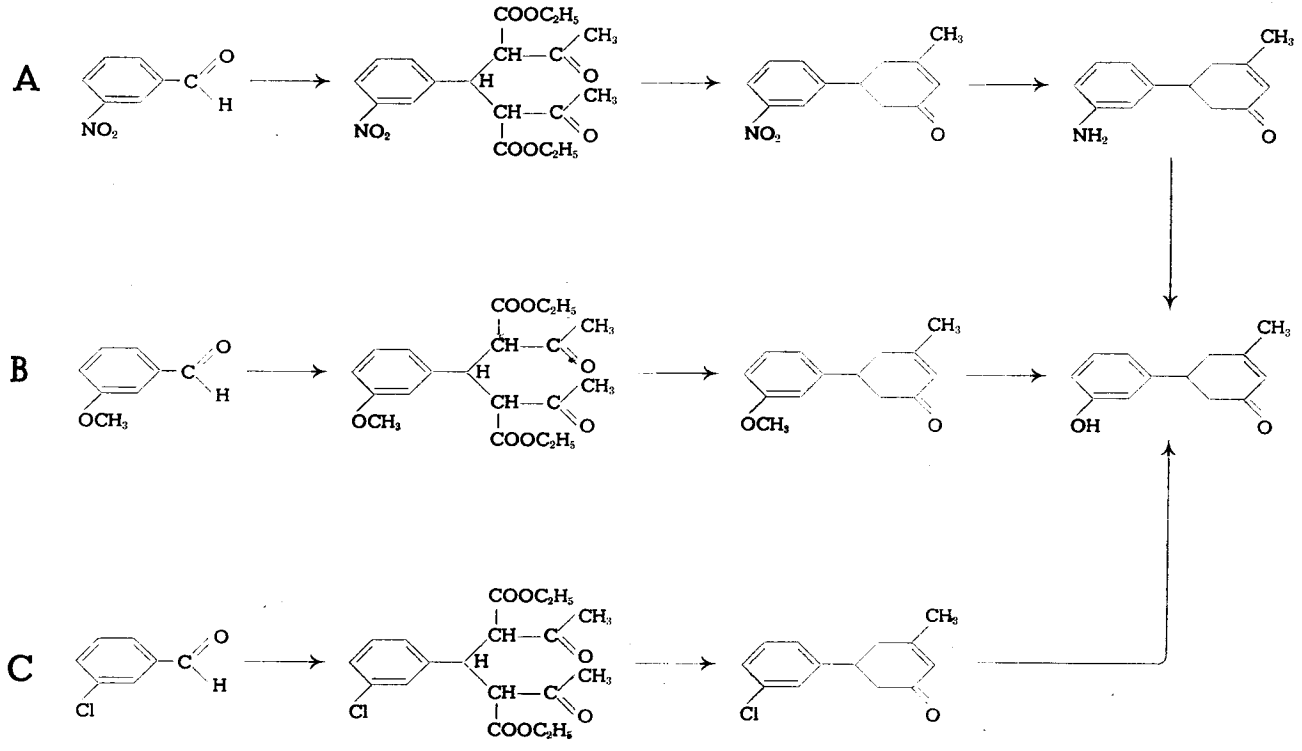
Es kamen in erster Linie die drei folgenden Möglichkeiten, entsprechend dem nachstehenden Formelschema in Frage:

A. Kondensation von m-Nitrobenzaldehyd und Acetessigester, Verseifung des Benzylidendiacetessigesters mit 40%iger Schwefelsäure zum 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5, Reduktion desselben zum Amin, Diazotieren des schwefelsauren Salzes und Verkochen zum gewünschten 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5.

B. Kondensation von m-Methoxybenzaldehyd und Acetessigester, Verseifung des Kondensationsproduktes mit verdünnter Lauge zum 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 und nachherige Entmethylierung mit Aluminiumchlorid oder -bromid.

C. Kondensation von m-Chlorbenzaldehyd und Acetessigester, Verseifung mit verdünnter Lauge zum entsprechenden Hexenon und Ersatz des Chlors durch die Oxygruppe mittels Alkali oder Erdalkali unter Druck bei höherer Temperatur.

Allgemein ist zu bemerken, daß das Hauptgewicht der Arbeit von Anfang an auf das Verfahren A gelegt wurde.


A
B
C
NO2
OCH3
Cl
COOC2H5
CH3
NH2
OH

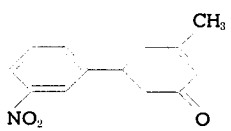
A. Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, von m-Nitrobenzaldehyd ausgehend

Aus dem Formelschema auf Seite 14 ersehen wir, daß durch die Einbeziehung der Acetylaminokörper und der dadurch zusätzlich möglichen verschiedenen Herstellungsvarianten von Phenylcyclohexanonen in unsere Untersuchungen sich dieses Kapitel bedeutend erweitert hat und demnach den größeren Teil der vorliegenden Gesamtarbeit ausmacht.

Die Herstellung ein- und desselben Körpers auf verschiedene Art und Weise diente, neben den analytischen Resultaten, sowohl dem Konstitutionsbeweis als auch der Erforschung des günstigsten Herstellungsverfahrens.

Die Kondensation von m-Nitrobenzaldehyd mit Acetessigester zu m-Nitrobenzylidendiacetessigester ist schon von Knoevenagel[1]) ausgeführt worden. Seine Angaben hinsichtlich Schmelzpunkt und Ausbeute konnten bei unserer Nachprüfung bestätigt werden.

1. 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5

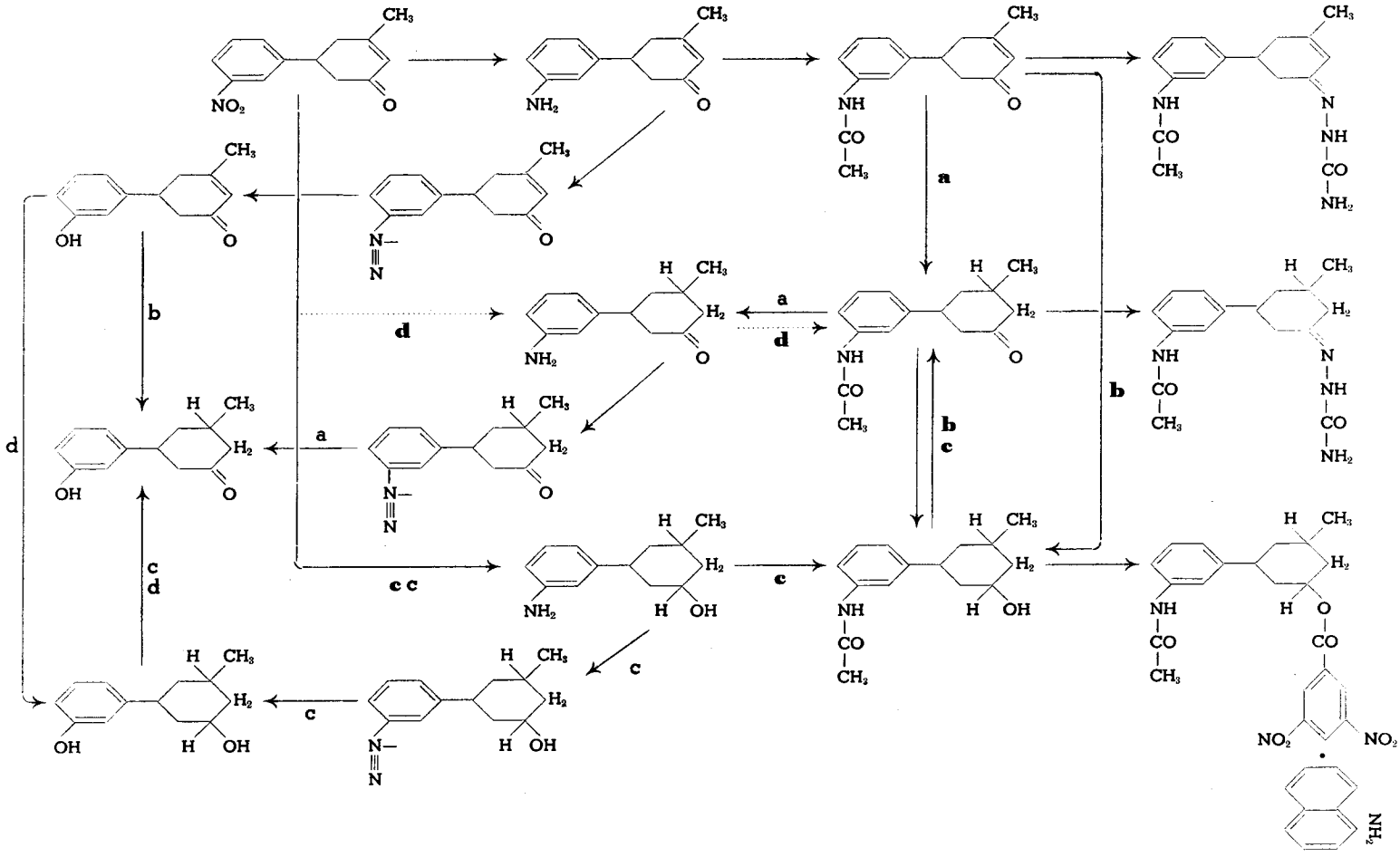


Dieser Körper ist ebenfalls schon von Knoevenagel[1]) hergestellt worden. Er beschreibt dessen Darstellung kurz gefaßt wie folgt:

Erhitzt man m-Nitrobenzylidendiacetessigester mit ca. 40%iger Schwefelsäure während fünf Stunden am Rückflußkühler unter starkem Sieden, so verwandelt sich der Diester in ein bei der hohen Temperatur flüssiges Oel, das beim Abkühlen halb erstarrt. Nach dem Abgießen der Verseifungsflüssigkeit und Waschen mit Wasser wird Aether zugegeben. Das Produkt scheidet sich kristallin ab und kann aus Alkohol umkristallisiert werden. Smp. 98°.

---

1) A. **303**, 232 (1898).


CH3
NO2
O
NH2
NH
CO
CH3
N
NH
NH2
OH
N–
N
H
H2
H OH
a
b
c
d
cc
NH4

Angaben über die Größe des Ansatzes und die Höhe der Ausbeute fehlen in der erwähnten Publikation vollkommen. Da aber gerade die Größe der Ausbeute für unsere Arbeit von grundlegender Bedeutung ist, und zudem bei unserer Nachprüfung der Methode Knoevenagel die für die Durchführung der Reaktion angegebene Zeit als unzureichend gefunden wurde, lag es nahe, diese Reaktion eingehender zu untersuchen und die Methode der Herstellung und Aufarbeitung entsprechend zu modifizieren.

Wie eben erwähnt, erwies sich die von Knoevenagel angegebene Erhitzungsdauer von 5 Stunden bei unseren Versuchen mit 50 g Diester als Ausgangsmaterial als viel zu kurz. Infolge Obenaufschwimmens auf der angewandten 40%igen Schwefelsäure und der schlechten Benetzbarkeit des trockenen Diesters war die Einwirkung der Säure gering, so daß sich auch nach 12 Stunden, ja sogar nach 15 Stunden nur ein kleiner Teil des Ausgangskörpers verändert hatte.

Bei den langen Erhitzungszeiten (bis zu 18 Stunden bei einem Versuch) zeigte es sich, daß dadurch wohl die Umwandlung des Diesters in Cyclohexenon gesteigert werden konnte, andererseits aber auch eine erhöhte Harzbildung eintrat. Es mußte also vor allem die Reaktionsdauer herabgesetzt werden. Dies konnte wiederum nur erfolgen durch Erhöhen der Einwirkungsmöglichkeit der Schwefelsäure und zwar durch Zugabe eines entsprechenden Lösungsmittels für den Diester, das dessen flüssigkeitsabstossenden Eigenschaften wenigstens teilweise aufhob. Diese Bedingungen erfüllte in zufriedenstellendem Maße der Aethylalkohol.

Zehn Versuchsansätze mit gleichbleibenden Mengen an Diester und Schwefelsäure, aber wechselnden Mengen an Alkohol und Wasser ergaben genügend Aufschluß über die günstigsten Bedingungen der Reaktionsdauer zur Erzielung einer hohen Ausbeute.

In nachstehender Uebersicht sind die Versuchsbedingungen und Ergebnisse zusammengestellt.

						Ausbeuten.	
Versuch	Diester	Säure	Wasser	Alkohol	Zeit	Gramm	%
1	50,0	400,0	580,0	20,0	15 h	9,9	33,7
2	50,0	400,0	570,0	30,0	14 h	17,0	57,8
3	50,0	400,0	380,0	220,0	10 h	**26,3**	**89,5**
4	50,0	400,0	370,0	230,0	5 h	15,1	51,3
5	50,0	400,0	300,0	300,0	5 h	20,8	70,8
6	50,0	400,0	270,0	330,0	7 h	**26,3**	**89,5**
7	50,0	400,0	240,0	360,0	5 h	25,5	86,9
8	50,0	400,0	200,0	400,0	3 h	20,5	69,7
9	50,0	400,0	200,0	400,0	5 h	24,6	83,7
10	50,0	400,0	165,0	435,0	3 h	16,5	56,1

Die beiden Optima an Ausbeute bei den Versuchen No. 3 und 6, aber auch die Resultate der Versuche No. 7 und 9 lassen den Schluß zu, daß bei einer durchschnittlichen Zusammensetzung der Verseifungsflüssigkeit aus 330 g Aethylalkohol, 270 g Wasser und 400 g konzentrierter Schwefelsäure und einer Kochdauer von mindestens sieben Stunden (Oelbadtemperatur 170°) sich Ausbeuten bis zu 90% der Theorie erreichen lassen, was auch durch später erfolgte Verseifungen bestätigt wurde.

Zu obiger Versuchsreihe ist allerdings noch zu bemerken, daß noch ein weiterer Faktor für die Beziehungen zwischen Reaktionsdauer und Ausbeute maßgebend ist, nämlich die äußere Form, in der man den Diester zur Reaktion bringt. Ob in trockenen Brocken, ob pulverisiert, oder als Brei mit einem Teil des Verseifungsgemisches angeteigt, ist von großem Einfluß auf die Dauer des Prozesses, wobei natürlich besonders die Brockenform die Reaktionsdauer bei gleichbleibender Ausbeute stark heraufsetzt. Damit lassen sich auch die unterschiedlichen Resultate der Versuche No. 8 und 10 erklären.

Auf Grund der erwähnten orientierenden Versuche wurde ein Verfahren ausgearbeitet, welches mit günstigen Resultaten ein sehr reines Produkt ergibt und im experimentellen Teil eingehend beschrieben ist.

2. 1-Methyl-3-m-aminophenyl-cyclohexen-6-on-5

Die Reduktion des vorstehend erwähnten Nitrokörpers mittels Zinnchlorür-Salzsäure ging sowohl in wässeriger, als auch alkoholischer und absolut ätherischer Lösung glatt vor sich. Aus letzterer fiel ein Teil des Zinndoppelsalzes fest aus. Bei unseren Hauptversuchen jedoch wurde immer in wässeriger Lösung reduziert, da Aethylalkohol in großer Menge sich beim Ausschütteln des freien Amins mit Aether unangenehm bemerkbar gemacht hatte. Die Reduktion in absoluter ätherischer Lösung bot gegenüber der wässerigen Lösung überhaupt keinen Vorteil.

Zur Aufarbeitung des Reduktionsgemisches wurde zunächst der allgemein übliche Weg beschritten:

Nach dem Verdünnen des Gemisches wurde das Zinn mit Schwefelwasserstoff gefällt, abfiltriert und das Filtrat im Vacuum eingeengt. Nach vollständigem Entfernen des Wassers sollte das Chlorhydrat des Amins zurückbleiben. Dies war jedoch nicht der Fall. Es konnte festgestellt werden, daß der Körper ebenfalls überdestillierte und zwar

unter Zersetzung, denn das Destillat enthielt einen Körper, der, diazotiert und mit β-Naphthol gekuppelt, einen schmutziggelben Niederschlag ergab, während der geringe Rest des im Kolben verbliebenen Chlorhydrats, auf dieselbe Weise behandelt, eine tief orangerote Färbung zeigte.

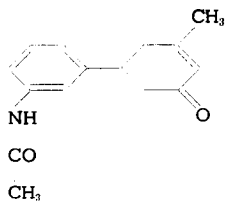
Es mußte also zur Isolierung des Amins ein anderer Weg beschritten werden.

Erfolgreich zeigte sich die Methode, das Amin mittels konzentrierter Sodalösung aus dem Reduktionsgemisch frei zu machen und es sofort in Aether aufzunehmen. Letzteres ist besonders wichtig, da das freie Amin, ein grüngelber, dickflüssiger Körper, an der Luft bald verharzt.

Es gelang auch nicht, aus absolut ätherischer Lösung durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff ein kristallisiertes Chlorhydrat zu gewinnen; es wurde ein zähflüssiger Körper von goldgelber Farbe erhalten, der sehr hygroskopisch ist und rasch zerfließt. Auch in Schwefelsäure löst sich das Amin mit tiefgelber Farbe auf.

Um einen kristallinischen Körper zu erhalten, wurde das Acetylaminoderivat hergestellt.

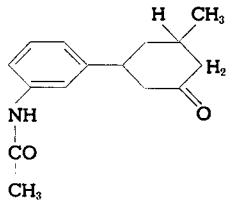
3. 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexen-6-on-5



Die Herstellung des Körpers ist einfach. Man versetzt eine konzentrierte Aetherlösung des freien Amins mit einem kleinen Ueberschuß der berechneten Menge an Essigsäureanhydrid. Alsbald beginnt das Acetylaminoderivat in feinen Nädelchen auszufallen, welche allerdings noch gelblich erscheinen und auch bei mehrmaligem Umkristallisieren diese Farbe hartnäckig behalten. Nach dem Kochen mit Tierkohle erhält man den Körper aus Essigester oder Alkohol-Essigester in schönen, farblosen Nadeln.

Infolge der günstigen Kristallisationseigenschaften dieses Körpers war es verlockend, vorgängig der Diazotierung und Verkochung des Diazoniumsalzes zum Oxykörper noch die Reduktionsprodukte dieses Acetylaminoderivates kennen zu lernen, konnte doch dessen erste Reduktionsstufe, das 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanon-5 als Ausgangspunkt für das gesättigte Oxyketon, das 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexanon-5, dienen.

4. 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanon-5



Prinzipiell ist dieser Körper innerhalb der Möglichkeiten im Schema auf Seite 14 auf folgenden vier Wegen zu erhalten:

a) Partielle Hydrierung von 1-Methyl-3-m-acetyl-aminophenyl-cyclohexen-6-on-5.

b) Hydrierung des eben erwähnten Körpers zum gesättigten Hexanol und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure zum Keton.

c) Erschöpfende Hydrierung des 1-Methyl-3-m-nitrophenylcyclohexen-6-on-5 zum gesättigten Aminoalkohol, Acetylierung und Oxydation zum Keton.

d) Partielle Hydrierung des erwähnten Nitrokörpers zum Aminohexanon und anschließende Acetylierung der freien Aminogruppe.

Allgemein ist hierzu zu sagen, daß sich im Verlauf vieler Versuche herausgestellt hat, daß die stufenweise Hydrierung vieler dieser Körper mit Raney-Nickel nicht eindeutig durchgeführt werden kann.

Bei der Reduktion des 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5 zum Aminoalkohol zeigt es sich, daß von den 5 Mol. Wasserstoff, die aufzunehmen sind, 4 in ungefähr demselben Tempo aufgenommen werden. Dann verlangsamt sich die Aufnahmegeschwindigkeit zusehends. Es konnte jedoch nie ein deutlicher Sprung wahrgenommen werden, der es hätte gerechtfertigt erscheinen lassen, die Hydrierung zu unterbrechen. Bei drei reduzierbaren, in chemischer Hinsicht unterschiedlichen Gruppen würde sicher ein Gemisch vieler verschiedener Körper vorliegen. Daher besitzt besonders Methode d) nur theoretisches Interesse.

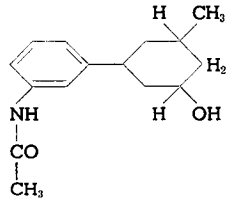
zu a) Nach den bis jetzt im Allgemeinen beim Hydrieren gemachten Erfahrungen mußte angenommen werden, daß im vorliegenden Falle zuerst die Doppelbindung abgesättigt, und erst dann die Ketongruppe angegriffen würde. Dem war aber nicht so. Nachdem 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen war, zeigte es sich nach der Aufarbeitung, daß neben dem gewünschten gesättigten Keton noch Ausgangsprodukt, wie auch gesättigter Alkohol vorhanden war. Eine Trennung ist allerdings insofern nicht schwierig, als ja nur das gesättigte Keton eine feste Bisulfitverbindung ergibt und als solche abgetrennt werden kann. Die Ausbeute ist natürlich nicht befriedigend.

zu b) Um die eben erwähnte Entstehung eines Gemisches der drei Reduktionsstufen zu vermeiden, blieb noch die Möglichkeit, erschöpfend bis zum gesättigten Alkohol zu reduzieren, um dann diesen durch Oxydation mit Chromsäure in das gewünschte gesättigte Keton zurückzuführen.

Entgegen später gemachten Erfahrungen mit dem Körper mit freier phenolischer Oxygruppe, verlief im vorliegenden Fall die Oxydation befriedigend und die oxydative Aufspaltung des hydroaromatischen Rings hielt sich in erträglichem Rahmen. Auch hier erwies sich die Abtrennung und Reinigung über die Bisulfitverbindung als vorteilhaft.

zu c) Dieses Verfahren zeigt von allen drei besprochenen die günstigsten Ausbeuten, wenn man dieselben auf das Nitrohexenon als Ausgangskörper bezieht. Die Hydrierung zum gesättigten Aminoalkohol erfolgte quantitativ; die Acetylierung ergab eine Ausbeute von 99%. Die Oxydation erfolgte wie unter b) beschrieben und ergab eine Ausbeute von 62% an gesättigtem Keton. Bei größeren Ansätzen dürfte die Ausbeute infolge verhältnismäßig kleinerer Verluste bei der Aufarbeitung noch höher liegen.

5. 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanol-5



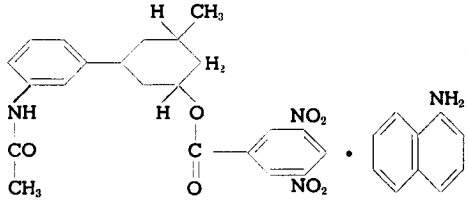
Schon mehrfach ist im vorstehenden Kapitel als Zwischenprodukt dieser Acetylaminoalkohol aufgetreten. Infolge Anwesenheit von 3 asymmetrischen Kohlenstoffatomen ist mit cis-trans Isomerie zu rechnen, was Trennungsschwierigkeiten, besonders beim veresterten Körper, erwarten läßt.

Die durch erschöpfende Hydrierung (und anschließende Acetylierung) des Nitrohexenons und des Acetylaminohexenons erhaltenen syrupartigen Körper lassen sich, wie vorstehend schon erwähnt, nicht zur Kristallisation bringen. In solchen Fällen empfiehlt Reichstein[1]) die Darstellung des 3,5-Dinitrobenzoylesters, sowie dessen Komplexverbindung mit α-Naphthylamin.

1 g des zu identifizierenden Alkohols wird mittels wenig Aether in wasserfreiem Benzol in Lösung gebracht, dann 1 g 3,5-Dinitro-

[1]) Helv. IX, 799 (1926).

benzoylchlorid, ebenfalls in absolutem Benzol gelöst, zugegeben und darauf mit wasserfreiem Pyridin versetzt. Dann wird nach den Angaben von Reichstein aufgearbeitet.

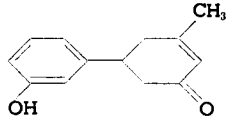


Schon nach Zugabe des Pyridins schied sich in unserem Falle eine Substanz ab, die in den meistgebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist und einen Schmelzpunkt von 123–125° zeigte. Auch die aus der Aufarbeitung erhaltene Substanz zeigte ähnliche Lösungseigenschaften, dabei aber einen undeutlichen, niedrigeren Schmelzpunkt. Sie ist sehr schwer löslich in Aether, leichter löslich in Toluol und Dioxan. Aus Toluol fällt der Körper wohl wieder aus, aber als gallertige Masse (Kristall-Toluol?), die unter dem Mikroskop keine kristalline Struktur zeigt. Aus Dioxan fällt der Körper überhaupt nicht mehr aus.

Mit α-Naphthylamin ergibt sich wohl die für solche Körper charakteristische Rotfärbung, aber zur Kristallisation ist diese Komplexverbindung ebenfalls nicht zu bringen.

Es konnte also weder der 3,5-Dinitrobenzoylester, noch dessen α-Naphthylaminverbindung als kristallinische, analysenreine Substanz gewonnen werden.

6. 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5



Die Herstellung dieses Körpers zerfällt in drei Stufen, nämlich:

a) Reduktion des Nitrohexenons zum Amin und Ueberführung in das schwefelsaure Salz.

b) Diazotierung.

c) Verkochung zum Oxyketon.

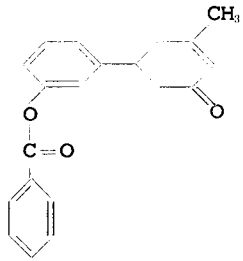
zu a) Die Reduktion wurde bereits bei der Darstellung der Acetylaminokörper beschrieben.

zu b) Wichtig ist, daß in schwefelsaurer Lösung diazotiert wird. Ist nämlich Chlor-ion vorhanden, so bildet sich beim Verkochen neben dem gewünschten Körper auch das 1-Methyl-3-m-chlorphenyl-cyclohexen-6-on-5.

zu c) Versuchsweise wurde ein kleiner Teil der Diazolösung auf dem Wasserbad in einem Becherglas langsam erwärmt. Alsbald trat Stickstoffentwicklung auf, die sich mit zunehmender Erwärmung steigerte. Die erst klare Lösung trübte sich immer mehr und nahm eine bräunliche Farbe an. Bald schieden sich an der Oberfläche und an der Glaswand schmierige, fast schwarze Harzteilchen ab, aus denen aber der gewünschte Oxykörper nicht isoliert werden konnte. Die Verkochung mußte also unter besonders schonenden und speziellen Bedingungen vor sich gehen, sollte überhaupt eine nennenswerte Ausbeute an Oxykörper resultieren. Die im experimentellen Teil beschriebene Methode erwies sich nach verschiedenen Versuchen als erfolgreich und befriedigend.

Zur Identifizierung wurde der schon von F. Hefti[1]) im gleichen Institut auf anderem Wege gewonnene p-Nitrobenzoylester hergestellt. Die beiden Schmelzpunkte stimmten überein, ebenso ergab ein Mischschmelzpunkt keine Depression.

7. 1-Methyl-3-m-benzoylphenyl-cyclohexen-6-on-5

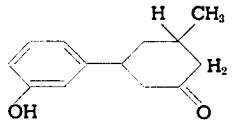


Die Herstellung dieses Körpers war bedingt durch die Ergebnisse bei den Versuchen zur Einführung einer basischen Seitenkette. Die Benzoylierung in absolutem Benzol ging gut vor sich, allerdings ist die Ausbeute nicht überaus groß. Die Kristallisationseigenschaften des Körpers sind nicht gerade hervorragend, so daß man zur Reinigung entweder im Hochvacuum destilliert oder das Semicarbazon herstellt, das sehr schön kristallisiert und aus dem man durch Kochen mit konzentrierter Oxalsäurelösung den Körper leicht wieder zurückgewinnen kann.

---

1) Persönliche Mitteilung, bisher nicht veröffentlicht.

8. 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexanon-5



Auch dieser Körper kann innerhalb unseres Schemas prinzipiell auf vier verschiedenen Wegen gewonnen werden:

a) Verseifen des 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanon-5 zum Amin, diazotieren der schwefelsauren Lösung und Verkochen zum Oxyketon.

b) Partielle katalytische Reduktion des ungesättigten Oxyketons. (Absättigen der Doppelbindung und Isolierung über die Bisulfitverbindung.)

c) Katalytische Hydrierung des 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5 zum gesättigten Aminoalkohol, nachfolgendes Diazotieren und Verkochen mit anschließender Oxydation zum gesättigten Keton.

d) Erschöpfende Hydrierung des ungesättigten Oxyketons zum gesättigten Alkohol und anschließende Oxydation.

Zu allen vier Methoden ist allgemein zu bemerken, daß in keinem Fall die Ausbeuten einigermaßen befriedigend sind. Die besten Resultate ergab noch Methode b), aber auch a) ist noch brauchbar, nur ist darauf hinzuweisen, daß die Verseifung zum Aminosalz nicht leicht vor sich geht und daß sorgfältig diazotiert werden muß, da sich sonst bei Nitritüberschuß beim Verkochen ein dunkelpurpurfarbiger Körper in größeren Mengen bildet.

Praktisch negativ sind die Resultate bei den Methoden c) und d). Bei der Oxydation dieser Körper mit freier phenolischer Oxygruppe mittels Chromsäure tritt weitgehende Aufspaltung und vor allem Verharzung ein, was die Isolierung von eventuell noch vorhandenem gesättigtem Oxykörper praktisch verunmöglicht. Es wurde daher von einer speziellen Beschreibung dieser Versuche abgesehen.

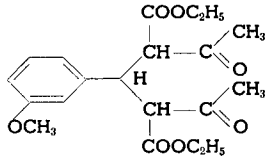
Abschließend kann zum Abschnitt A bemerkt werden, daß die Synthesen der gewünschten Oxyphenylcycloketone, von m-Nitrobenzaldehyd ausgehend, sich durchführen lassen. Indessen erschien es in präparativer Hinsicht wünschenswert, zu prüfen, ob diese Körper nicht noch auf einem anderen Wege, mit weniger Zwischenstufen und besseren Ausbeuten, gewonnen werden könnten. Ueber diese Untersuchungen soll im folgenden Abschnitt berichtet werden.

B. Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, von m-Methoxybenzaldehyd ausgehend

An Stelle des nicht rein erhaltenen 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 stellte Kilchher[1]) dessen Aethoxyderivat rein und mit guter Ausbeute her. Wir fanden bei der Nachprüfung seine Angaben bestätigt, nur ist noch nachzutragen, daß das 1-Methyl-3-m-äthoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, das Kilchher als sehr zähe, bei 212–215°/14 mm siedende Flüssigkeit beschreibt, nach längerer Zeit kristallin erstarrt. Der Schmelzpunkt dürfte zwischen 25 und 30° liegen.

Es lag nun nahe, (um eine Lücke zu schließen, die sowohl von Knoevenagel, als auch von Kilchher offengelassen worden war), auch das niedrigere Homologe, das m-Methoxyderivat herzustellen. Unsere Absicht ging dahin, bei einigermassen guten Ausbeuteergebnissen das erhaltene Methoxycycloketon durch eine geeignete Methode wieder zu entmethylieren und so auf bedeutend einfacherem Weg als bei Methode A das gewünschte Oxyketon zu erhalten.

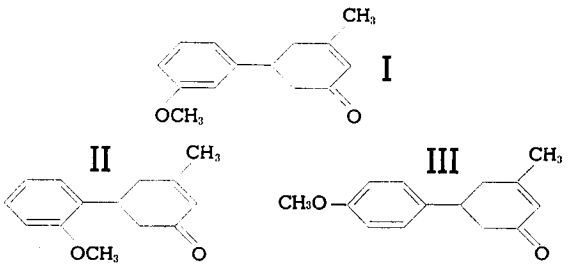
1. m-Methoxybenzylidendiacetessigester



Die Kondensation erfolgte analog den schon mehrfach erwähnten Angaben von Knoevenagel und Kilchher. Zu erwähnen ist, daß die Kondensation bei Verwendung von Dimethylamin als Kondensationsmittel ungefähr vier Wochen benötigte, während bei Verwendung von Piperidin, unter Zusatz von 25% Aethylalkohol (bezogen auf das verwendete Gemisch von m-Methoxybenzaldehyd und Acetessigester) dieselbe in fünf Tagen beendet war.

1) Untersuchungen über Cyclohexenonderivate. S. 39. Diss. E. T. H. Zürich (1935).

2. 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5



Die entsprechenden ortho- und para-Verbindungen sind schon von Knoevenagel[1]) hergestellt worden. Die Körper II und III sind fest und kristallin, während I eine bei Zimmertemperatur wasserklare, viscose Flüssigkeit darstellt, die erst bei Temperaturen unter 18° sehr langsam kristallin wird. Wie schon vorstehend erwähnt, erstarrt das entsprechende Aethoxyderivat bei Temperaturen zwischen 25 und 30°.

Wir verseiften zuerst, wie Kilchher beim Aethoxykörper, mit der 10-fachen Menge 10%iger Lauge und erhielten dabei Ausbeuten bis zu 79%. Bei Anwendung der 20-fachen Menge einer 5%igen Lauge war das entstandene Rohöl viel heller als beim ersten Ansatz, und die Ausbeute steigerte sich bei gleicher Verseifungsdauer auf 88,5% der theoretisch möglichen Menge.

3. Entmethylieren zum Oxyketon

Als Entmethylierungsmittel kamen in erster Linie Jodwasserstoffsäure, Aluminiumchlorid und Aluminiumbromid in Betracht. Da zu befürchten war, daß die Jodwasserstoffsäure auch die α-β-Doppelbindung verändern könnte, wurde von der Verwendung dieses Reagens abgesehen und nur die Methoden mit Aluminiumchlorid und -bromid in nähere Untersuchung gezogen.

Die Literaturangaben über Entmethylierungen mittels Aluminiumchlorid, mit oder ohne Lösungsmittel, sind verhältnismäßig zahlreich, jedoch wirken die Mitteilungen über die Entstehung von chlorierten Nebenprodukten und weitgehende Verharzungen nicht gerade ermutigend.

Wir versuchten nach den Angaben von K. Auwers[2]) zunächst die Entmethylierung von 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 mit Aluminiumchlorid in wasserfreiem Schwefelkohlenstoff, erhielten

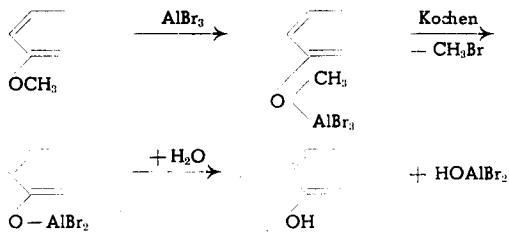
[1]) A. **303**, 249, 252 (1898).
[2]) B. **36**, 3890 (1903).

jedoch keinen Oxykörper, sondern unverändertes Ausgangsprodukt wieder zurück.

C. Hartmann und L. Gattermann[1]) verseifen Phenoläther mit Aluminiumchlorid ohne Zusatz von Lösungsmitteln. Bei einem Versuch nach diesen Angaben trat beim Anwärmen des Reaktionsgemisches alsbald starke Erhitzung und Entwicklung von Methylchlorid auf, wobei der Kolbeninhalt rasch unter Braunfärbung und teilweiser Verkohlung verharzte.

Wir versuchten nun die Entmethylierung mit Aluminiumbromid nach der Methode von Pfeiffer und Haack[2]). Aluminiumbromid hat den großen Vorteil, daß es in organischen Lösungsmitteln wie Schwefelkohlenstoff und Benzol löslich ist.

Nach den eben erwähnten Untersuchungen von Pfeiffer und Haack geht die Entmethylierung so vor sich, daß sich zuerst das Aluminiumbromid an die Methoxygruppe anlagert, worauf sich beim Erhitzen Methylbromid abspaltet. Wird nun Wasser zugegeben, so tritt Spaltung ein einerseits in das freie Phenol, das sich im Benzol löst, und in basisches Aluminiumbromid, entsprechend der nachfolgenden Formulierung:



Zur Entmethylierung einer Methoxygruppe kämen also Mengen im Molekularverhältnis 1:1 in Frage. Nun hat aber Pfeiffer[3]) in einer Arbeit über die Anlagerung von Aluminiumbromid an gesättigte und ungesättigte Ketone (Halochromieerscheinung der Ketone) gezeigt, daß jede Ketogruppe befähigt ist, unter Bildung von gefärbten Komplexverbindungen 1 Mol Aluminiumbromid zu addieren, das dann bei Wasserzugabe wieder abgespalten wird. Wir sind also gezwungen, zur Entmethylierung von 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 zwei Mol Aluminiumbromid zu verwenden, was zur Verteuerung dieser Methode wesentlich beiträgt. Allerdings sind, wie unsere Untersuchungen ergaben, die Resultate dermaßen zufriedenstellend, daß der eben erwähnte Nachteil dadurch weit-

1) B. **25**, 3531 (1892).
2) A. **460**, 163, 167 (1928).
3) A. **460**, 138, 142 (1928).

gehend wieder wettgemacht wird. So traten überhaupt keine Verharzungen ein, und es wurden Ausbeuten bis zu 78% erzielt.

Die Aufarbeitung erfolgte ebenfalls nach einer von Pfeiffer[1]) stammenden Vorschrift, nur verwendeten wir bei weitem nicht soviel Lösungsmittel, wie dort angegeben.

Ebenso günstig verläuft die Entalkylierung des von Kilchher dargestellten 1-Methyl-3-m-aethoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5.

4. Entmethylierung des 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-5 zum gesättigten Oxyketon

Analog der vorstehend beschriebenen Entmethylierungen versuchten wir auch die Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexanon-5 aus dem von F. Hefti im selben Institut dargestellten 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-5.

Der Reaktionsablauf ist derselbe, nur ist zu erwähnen, daß das Additionsprodukt des Hexanons mit Aluminiumbromid im absoluten Benzol sich nicht ausscheidet, sondern gelöst bleibt. Die Ausbeute ist nicht so günstig wie beim ungesättigten Körper, beträgt aber immerhin noch 52% der Theorie.

Mit den vorangehend beschriebenen Untersuchungen und den im Abschnitt B erwähnten günstigen Resultaten in der Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 wäre eigentlich unsere erste Aufgabe erfüllt gewesen. Da uns jedoch eine größere Menge an m-Chlorbenzaldehyd zur Verfügung stand, untersuchten wir auch noch die entsprechenden m-Chlorderivate, sowie den Ersatz des Chlors durch die Hydroxylgruppe, um so ein möglichst übersichtliches Bild der Eigenschaften meta-substituierter Phenylcyclohexenone zu erhalten. Ueber unsere diesbezüglichen Versuche berichten wir im folgenden Abschnitt.

---

1) J. pr. **129**, 42 (1931).

C. Versuche zur Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, von m-Chlorbenzaldehyd ausgehend

Die Literaturangaben über den Austausch von aromatisch gebundenem Halogen gegen die Hydroxylgruppe sind weder zahlreich, noch für unsere Verhältnisse sehr ermutigend, erfolgt doch ganz allgemein der Austausch am aromatischen Kern viel schwieriger als bei den Halogenalkylen.

Einfach halogenierte Benzolkohlenwasserstoffe, die nicht weiter substituiert sind, galten früher einem Austausch mittels geschmolzenem Alkali überhaupt als unzugänglich. Erst die Anwendung noch höherer Temperaturen und wässeriger Alkalien[1]) ermöglichten dann den Austausch des Halogens gegen die Hydroxylgruppe. Ein deutsches Reichspatent[2]) erzielt gute Resultate in der Umsetzung von Mono-und Dihalogensubstitutionsprodukten von Benzolkohlenwasserstoffen bei höherer Temperatur (ca. 200°) unter Verwendung von Alkalihydroxyd und Methanol.

Günstiger gestalten sich die Bedingungen, wenn sich in ortho- oder para-Stellung im selben Kern Nitrogruppen vorfinden. Diese Möglichkeit kommt jedoch in unserem speziellen Falle nicht in Betracht.

Da bei Verwendung von alkalischen Schmelzmitteln bei höheren Temperaturen oftmals Umlagerungen und weitergehende Oxydationen beobachtet werden, wird besonders bei halogenierten Phenolen die Anwendung von Erdalkalioxyden und Hydroxyden unter Zusatz eines Katalysators in Form von Kupfer oder Jod[3]) empfohlen.

Mehrere Patente von Böhringer[4]) behandeln hauptsächlich die Verwendung von Kupfer als Katalysator in Form von Kupferpulver und Kupfersalzen. Diese sollen einen glatten Verlauf der Umsetzung

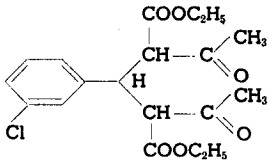
---

1) K. H. Meyer und Bergius, B. **47**, 3155 (1914); Pat. Anm. M. 46 173; Frdl. **11**, 177.
2) Chem. Werke Ichendorf, DRP. 281175; Frdl. 12, 155.
3) Bayer, DRP. 249 939; Frdl. **10**, 1330.
4) DRP. 269 544; Frdl. **11**, 191.
DRP. 284 533; Frdl. **12**, 157.
DRP. 286 266; Frdl. **12**, 158.

ermöglichen, so bei ein- oder mehrfach halogenierten Phenolen, sowie deren Substitutionsprodukten.

Für unseren Fall von besonderem Interesse erschien die Gewinnung von einwertigen Phenolen aus Monohalogensubstitutionsprodukten aromatischer Kohlenwasserstoffe unter Verwendung von Kupfer [1]) Die Beschreibung unserer Versuche in dieser Richtung erfolgt bei der Besprechung der einzelnen Körper.

1. m-Chlorbenzylidendiacetessigester



Die Kondensation von frisch hergestelltem m-Chlorbenzaldehyd [2]) mit Acetessigester erfolgte nach der in vorstehenden Abschnitten schon mehrfach erwähnten Methode. Der Körper zeigt sehr gute Kristallisationseigenschaften, und die Ausbeute bewegt sich im Rahmen der bei diesen Reaktionen gemachten Erfahrungen.

2. 1-Methyl-3-m-chlorphenyl-cyclohexen-6-on-5

Die Verseifung erfolgte analog derjenigen des m-Methoxykörpers, mit 8%iger Lauge. Im Vacuum destilliert, erhält man eine wasserhelle, nicht übermäßig viscose Flüssigkeit, die weder durch Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung, noch bei langem Stehen im Eisschrank zur Kristallisation zu bringen ist.

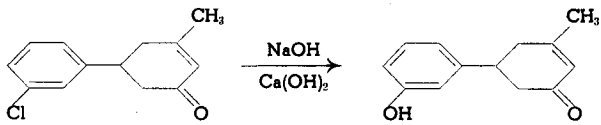
3. Versuche zur Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 aus 1-Methyl-3-m-chlorphenyl-cyclohexen-6-on-5

Es erschien uns wünschenswert, in kleineren Vorversuchen die Angaben von K. H. Meyer und Bergius nachzuprüfen. Nach diesen Autoren erhält man bei Ueberführung von Chlorbenzol in Phenol

1) DRP. 288 116; Frdl. **12**, 159.

2) J. S. Buck und W. S. Ide, Org. Synth. **13**, 128 (1933).

beim Arbeiten mit 4 Molen 15–20%iger Natronlauge und Erhitzen auf 300° glatt 96% Phenol.



Zwei von uns ausgeführte Versuche im zugeschmolzenen Bombenrohr verliefen dadurch negativ, daß die Glasröhre den bei ca. 260° herrschenden Innendruck nicht aushielten. Bei der Prüfung des nach der Explosion noch vorhandenen Gemisches zeigte es sich, daß eine Umsetzung kaum stattgefunden hatte, denn als laugenlösliche Substanz konnte nur ein geringer Rest an Harz festgestellt werden.

Daraufhin versuchten wir die Reaktion im Autoklaven. Für diese Versuche bildeten hauptsächlich verschiedene Vorschriften des schon erwähnten DRP. 288 116 die Grundlage. Dort wird Chlorbenzol und dessen sulfosaures Natriumsalz mit Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, Wasser und Kupfer, letzteres in Form von Pulver oder Salzen, sowie (in einem Falle) auch Jodkalium als Katalysator, bei hoher Temperatur behandelt.

Im ersten Versuch verwendeten wir frisch gelöschten Kalk, Wasser, etwas Methanol, sowie Kaliumjodid und Kupferpulver als Katalysatoren. Wir erhitzten sieben Stunden auf 200°. Die Aufarbeitung ergab, daß neben etwas Harz kein anderer laugenlöslicher Körper gebildet worden war.

Bei einem zweiten Versuch verwendeten wir an Stelle des Calciumhydroxyds Natriumhydroxyd und ließen das Jodkalium beiseite. Bei 175° betrug der Druck vierzehn Atmosphären, um dann infolge einer Undichtigkeit der Apparatur langsam zu sinken. Nach ebenfalls siebenstündiger Erhitzungsdauer wurde aufgearbeitet. Es resultierte eine etwas größere Menge einer laugenlöslichen Fraktion, aus der sich nach völliger Entfernung des Aethers nach längerer Zeit Kriställchen ausschieden. Ein Umkristallisieren kam wegen der äußerst geringen Menge nicht in Frage. Wir versuchten auf dem Tonteller vom harzigen Teil abzutrennen. Der zurückbleibende feste Anteil schmolz undeutlich zwischen 105–110°. Bei der Vacuumdestillation des noch verbliebenen Gemisches von Harz und Kriställchen trat vollständige Verharzung ein.

Nach diesen praktisch negativen Resultaten wurde von weiteren Versuchen dieser Art abgesehen, zumal ja der Ausgangskörper, das m-Chlorbenzaldehyd, zuerst auf nicht gerade einfachem Weg[1]) aus dem m-Nitrobenzaldehyd hergestellt werden mußte, von welch letzterem ausgehend wir ja ein immerhin brauchbares Verfahren zur Herstellung des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 ausgearbeitet haben.

---

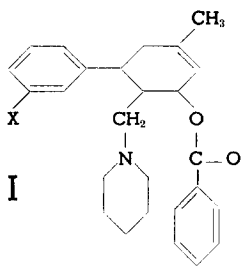
1) J. S. Buck und W. S. Ide, Org. Synth. **13**, 128 (1933).

II. Versuche zur Herstellung basischer Derivate der von uns gewonnenen Methylphenylcyclohexenone

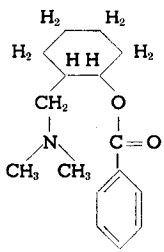
Wie schon in der Einleitung erwähnt, bestand die Absicht, in die von uns gewonnenen substituierten Methylphenylcyclohexenone, welche ein Teilstück des Morphinmoleküls bilden, basische Gruppen einzuführen, um damit die Analogie zum Morphin noch weiter zu entwickeln.

Daneben bestand noch die Möglichkeit, die erhaltenen basischen Ketone zu den entsprechenden Aminoalkoholen zu reduzieren und von diesen Benzoesäureester herzustellen, da bekannt ist, daß solche Ester, ähnlich wie das Kokain, in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße anästhesierende Eigenschaften besitzen. Derartige Körper sind schon in großer Zahl synthetisch hergestellt worden. Wir erinnern nur an die synthetischen Ekgonine und Tropine, an die Eucaine, die Körper der Novocainreihe und die zahlreichen weiteren Vertreter dieser Gruppe.

Ein Körper, der mit den von uns erstrebten Benzoesäureestern (I) in besonders naher konstitueller Beziehung steht, ist der von C. Mannich und R. Braun[1]) beschriebene Benzoesäureester des 2-(Dimethylaminomethyl)-cyclohexanols (II),



I



II

dessen salzsaures Salz ein sehr kräftiges, dem Kokain an Stärke gleichkommendes, aber nicht reizloses Anästhetikum darstellt. Später wurde dann von Mannich[2]) noch festgestellt, daß neben dieser wirksamen

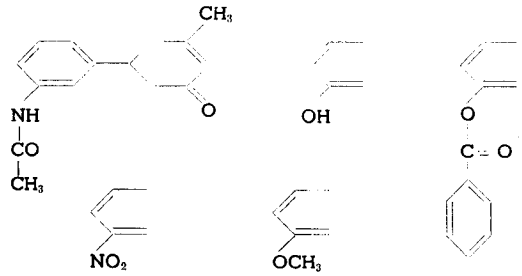
1) B. **53**, 1874 (1920).
2) Arch. Pharm. **265**, 251 (1927).

noch eine zweite, stereoisomere Form besteht, die physiologisch so gut wie wirkungslos ist.

Kilchher erwähnt nun allerdings in seiner Dissertation, daß seine sämtlichen Versuche, die von ihm dargestellten Methylphenylcyclohexenone mit Formaldehyd und Diäthylamin zur Reaktion zu bringen, völlig negativ verliefen. Er glaubt, daß der ungesättigte, zweifach substiuierte Cyclohexenonring zur Mannich'schen Reaktion nicht befähigt sei.

C. Mannich und Ph. Hönig[1]) gelang es, auch zweifach substitierte Cyclohexanone mit Piperidinchlorhydrat und Formaldehyd zu kondensieren, allerdings erwähnen die Autoren das Auftreten von Schwierigkeiten, sowohl was die Kondensation selbst betrifft, als auch bei der Trennung der durch Reduktion und Veresterung erhaltenen Benzoesäureester der erwähnten Basen, beziehungsweise deren salzsauren Salze.

In Anlehnung an die eben erwähnte Vorschrift versuchten auch wir die Kondensation der von uns hergestellten Hexenone mit Piperidin-chlorhydrat und Paraformaldehyd in absolut alkoholischer Aufschlämmung zu erzwingen, und zwar wurden nachfolgende Körper zur Reaktion gebracht:



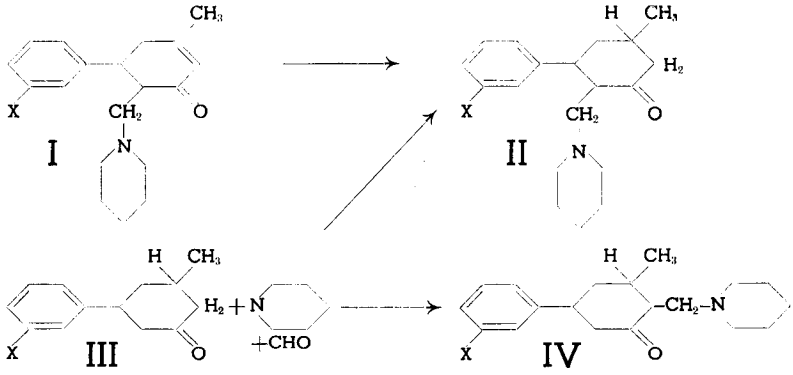
Wir hatten nun insofern Erfolg, als die Kondensationen in jedem Fall gelangen. Jedoch zeigten sich bei der Aufarbeitung sehr unangenehme Eigenschaften der so behandelten Phenylcyclohexenone. Es gelang uns nämlich weder die freien Amine in kristallinischer Form zu erhalten, noch kristallisierte Derivate herzustellen. Sämtliche Chlorhydrate waren äußerst hygroskopisch, während die Jodmethylate, sofern sie überhaupt entstanden, sich beim nachherigen Lösen schon wieder zersetzten. Auch die Pikrate, Pikrolonate und Perchlorate konnten entweder überhaupt nicht, oder dann nicht kristallin erhalten werden. Ebensowenig waren Semicarbazone erhältlich.

1) Arch. Pharm. **265**, 598 (1927).

Mit Ausnahme des 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5-derivates, das ein festes Amin darstellt, sind alle Kondensationsprodukte viscose, deutlich aminisch riechende Flüssigkeiten, die sich unter Braunfärbung rasch zersetzen.

Ueber die Stellung der Methylpiperidino-Gruppe im hydroaromatischen Ring konnte insofern kein Zweifel herrschen, als ja von C. Mannich und M. Schütz[1]) festgestellt worden war, daß der Eintritt immer an der der Ketogruppe nächststehenden Methyl- beziehungsweise Methylengruppe erfolgt, aber niemals an C-Atomen mit Doppelbindung. Bei unseren α-β-ungesättigten Phenylcyclohexenonen konnte also nur die 4-Stellung in Frage kommen.

Dieser Tatsache kommt insofern Bedeutung zu, als durch den Vergleich nachträglich zu gesättigten Ketonen hydrierter Mannichscher Körper mit solchen, die direkt aus Hexanon gewonnen wurden, Strukturfragen geklärt werden können.



Da die Konstitution von II feststeht, kann beispielsweise entschieden werden, ob das aus III erhaltene Reaktionsprodukt mit II identisch ist, oder ob ihm die Formel IV zukommt.

Die mangelnde Kristallisationsfähigkeit unserer Körper, welche die Darstellung analysenreiner Substanzen verunmöglichte, verhinderte uns, auch die Hydrierung zu den entsprechenden Alkoholen und deren Veresterung mit Benzoesäure durchzuführen.

Im gleichen Institut von R. Bellvilà durchgeführte Kondensationsversuche mit einem einfach substituierten Cylohexanon, also einem gesättigten Keton, ergaben einen Körper, dessen Chlorhydrat gut kristallisierbar war und dessen Reduktionsprodukt auch als freies Amin gut kristallisierte. Dagegen zeigte das analoge Hexenonderivat,

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

wie die von uns synthetisierten Körper, ebenfalls keine Kristallisationsfähigkeit. Daraus läßt sich folgern, daß substituierte Phenylcyclohexenone wohl unter gewissen Bedingungen zur Mannich'schen Reaktion befähigt sind, daß jedoch die durch die Doppelbindung bedingte ortho-Stellung der Methylpiperidino-Gruppe zur Phenylgruppe wahrscheinlich für die ungünstigen Eigenschaften der betreffenden Körper verantwortlich ist.

Untersuchungen über Kondensationen mit dem von uns hergestellten 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexanon-5 dürften einen weiteren Einblick in die Gesetzmäßigkeit dieser Körperklasse bringen.

EXPERIMENTELLER TEIL

1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5

50 g m-Nitrobenzylidendiacetessigester werden mit einem Teil einer Verseifungsflüssigkeit, bestehend aus einem Gemisch von 400 g Schwefelsäure (99%), 330 g Aethylalkohol (95%) und 270 g Wasser gründlich angeteigt, dann mit dem Rest versetzt und in einem Rundkolben solange unter Rückfluß im Oelbad bei 160–170° gekocht, bis keine CO_2-Entwicklung mehr festzustellen ist und der Diester sich in ein gelbbraunes Oel verwandelt hat. Dies dauert 6–7 Stunden. Nach der Zugabe von 500 g Wasser werden 500 ccm Flüssigkeit (Alkohol und Wasser) abdestilliert. Dann wird erkalten gelassen, von der halbfesten Reaktionsmasse abgegossen, die Verseifungsflüssigkeit mit Wasser verdünnt und mit Lauge neutralisiert. Es kristallisiert ziemlich reines Hexenon aus.

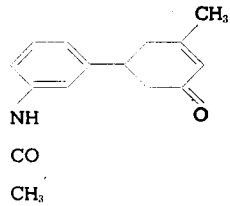
Die halbfeste Masse wird mit Wasser mehrmals säurefrei gewaschen und das Wasser soweit als möglich abgeschleudert. Dann wird schwach erwärmt, ca. 1–3 ccm Isopropylalkohol zugegeben und weiter erwärmt, bis sich eine homogene Lösung gebildet hat. Nun wird rasch gekühlt und nach Zusatz von 30 ccm Aether kräftig geschüttelt. Alsbald beginnt das Hexenon auszukristallisieren. Man nutscht ab, engt das Filtrat ein und fällt weiteres kristallines Produkt unter Eis-Kochsalzkühlung. Der noch verbleibende Rest ist harzig.

Die drei erhaltenen Kristallisate werden nun vereinigt und mit 5%iger Natronlauge bei gelinder Wärme digeriert. Dadurch wird eventuell noch vorhandener unverseifter Diester zu m-Nitrophenylglutarsäure gespalten und gelöst. Dann wird abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen, im Vacuum getrocknet und gewogen.

Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man schöne, große, gelbe Kristalle. Ausbeute 89,5% der Theorie. Smp. 98,5°.

Zur Charakterisierung wurde noch das Semicarbazon hergestellt. Das Keton wird in wenig Methylalkohol gelöst und entsprechend Semicarbazidchlorhydrat und Kaliumacetat in Wasser zugegeben. Etwa ausfallendes Kaliumchlorid wird durch Zusatz von wenig Wasser wieder in Lösung gebracht. Alsbald fallen glänzend gelbe Kriställchen aus, die aus viel Methanol umkristallisiert werden. Smp. 198,5°.

1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexen-6-on-5



4,6 g 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5 werden portionenweise zu einer ca. 60° warmen Lösung von 15 g Zinnchlorür (wasserhaltig) und 12 g Salzsäure (37%ig) in 10 ccm Wasser gegeben. Unter starker Erwärmung und Gelbfärbung löst sich der Nitrokörper infolge Reduktion zum Amin auf. Man kann zur Beschleunigung des Reaktionseintritts noch etwas 95%igen Alkohol zugeben.

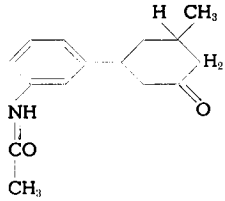
Dann wird das Reaktionsgemisch weitgehend verdünnt, wobei entstehende Trübungen durch Erwärmen wieder zum Verschwinden gebracht werden. Darauf wird erkalten gelassen. In einen großen Scheidetrichter bringt man mit Eisstücken versetzte gesättigte Sodalösung, darüber eine starke Schicht Aether. Nun wird in kleinen Portionen das verdünnte Reaktionsgemisch eingegossen und rasch ausgeschüttelt, bis alles Amin vom Aether aufgenommen ist. Dieser wird nun bis zur neutralen Reaktion gewaschen, dann mit wasserfreier Pottasche getrocknet und darauf ein kleiner Ueberschuß der berechneten Menge Essigsäureanhydrid zugegeben. Bei geringer Aethermenge kristallisiert das Acetylderivat bald nach der Zugabe des Anhydrids aus. Man löst in Alkohol-Essigester, kocht mit Tierkohle, filtriert und läßt auskristallisieren. Weiße Nadeln vom Smp. 177°. Ausbeute, berechnet auf den Nitrokörper, 78%.

3,388 mg Substanz ergaben 0,180 ccm N bei 21°/730 mm.

$C_{15}H_{17}O_2N$ Berechnet 5,76% N
Gefunden 5,93% N

Das Semicarbazon ist sehr schwer umkristallisierbar und hat einen Schmelzpunkt von 222°.

1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanon-5



Herstellung:

a) **durch partielle Hydrierung von 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexen-6-on-5.**

3,6 g des Hexenons werden in 50 ccm 95%igem Alkohol gelöst, mit Katalysator aus 2 g Raney-Nickel-Legierung versetzt und hydriert. Theoretisch müssen zur Absättigung der Doppelbindung 336 ccm Wasserstoff aufgenommen werden. Bei 384 ccm wurde die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vacuum entfernt. Es hinterblieb eine sirupdicke Masse, die sich in Aether löste. Alsbald kristallisierte ein Körper aus, der sich aber bei der Untersuchung als Ausgangsprodukt erwies. Mittels Bisulfitausschüttelung konnte darauf ein Körper isoliert werden, der nicht, wie das Ausgangsmaterial, sofort kristallisierte, sondern vorerst ölig blieb, aber ein Semicarbazon lieferte, das bei 203–205° schmolz. Vom verbliebenen Rest der Hydrierung wurde das Lösungsmittel im Vacuum abdestilliert. Es hinterblieb ein kleiner Teil einer sirupartigen Masse, die kein Semicarbazon ergab, nicht kristallisierte: der gesättigte Alkohol. Die Ausbeute an gesättigtem Keton betrug nur 20% der Theorie. Smp. 95°.

b) **durch erschöpfende Hydrierung von 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexen-6-on-5 und nachherige Oxydation des gesättigten Hexanols zum Keton.**

3,6 g des Hexenons werden auf dieselbe Weise, wie unter a) beschrieben, mit Raney-Nickel hydriert, diesmal aber bis zur Stufe des gesättigten Alkohols.

Theoretisch müssen dazu 448 ccm Wasserstoff aufgenommen werden. Bei 467 ccm H_2 stand die Hydrierung praktisch still; es wird abgebrochen, abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Dann wird die sirupdicke Masse, die nicht zur Kristallisation zu bringen ist, in Eisessig gelöst und die berechnete Menge an Chromsäure, ebenfalls in Eisessig gelöst, allmählich zugegeben. Unter starker Erwärmung flockt eine dunkle Masse aus, die sich aber rasch wieder löst.

Man läßt über Nacht stehen, dann wird unveränderte Chromsäure, die man in kleinem Ueberschuß zugegeben hatte, durch Zugabe von Methanol zerstört, das Lösungsmittel im Vacuum weitgehend

entfernt und dann mit viel Wasser versetzt. Eine milchige Emulsion scheidet sich ab. Es wird in Aether aufgenommen und das Keton über die Bisulfitverbindung abgetrennt. Die in filzigen Nädelchen kristallisierende Additionsverbindung wird mit Soda zersetzt und aufgearbeitet. Beim Abdampfen des Aethers im Vacuum beginnt sich das Hexanon ölig abzuscheiden und erstarrt, in den Eisschrank gestellt, zu kleinen Kriställchen. Die Ausbeute beträgt 60%, berechnet auf das Acetylaminohexenon.

c) **durch erschöpfende Hydrierung von 1-Methyl-3-m-nitrophenyl-cyclohexen-6-on-5 zum gesättigten Aminoalkohol, Acetylierung und anschließende Oxydation zum Ketokörper.**

4,6 g des Nitrohexenons werden in 50 ccm Essigester gelöst, mit Katalysator, erhalten aus 3 g Raney-Nickel-Legierung, versetzt und bis zum gesättigten Aminoalkohol hydriert. Theoretisch sind dazu 2240 ccm Wasserstoff nötig. Es wird bis zum praktischen Stillstand hydriert, dabei wurden 2287 ccm aufgenommen.

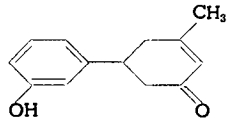
Nach dem Abfiltrieren des Katalysators werden 2,4 g Essigsäureanhydrid zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Dann wird das Lösungsmittel und überschüssiges Anhydrid entfernt. Erhalten 4,85 g, entsprechend einer Ausbeute von 99% der Theorie. Die Oxydation, ebenso wie die Isolierung, erfolgt wie unter b) beschrieben. Es ergaben sich 3 g an reinem Keton, entsprechend 62% der Theorie.

Semicarbazon. Man erhält ein schwer umkristallisierbares Produkt, das, mehrmals aus wässerigem Methanol-Dioxan umkristallisiert, bei 205–206° schmolz.

3,119 mg Substanz ergaben 0,520 ccm N bei 22°/728 mm.

$C_{16}H_{22}O_2N_4$ Berechnet 18,53% N
Gefunden 18,48% N

1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5



Die Herstellung erfolgt in nachstehenden 3 Stufen:

1) Reduktion des Nitrokörpers.

Diese ist bereits bei der Darstellung des Acetylaminohexenons beschrieben worden. Das durch Sodalösung in Freiheit gesetzte Amin wird, wie schon erwähnt, sofort in Aether aufgenommen. Die sodaalkalische Lösung muß mehrmals gründlich und energisch mit Aether ausgeschüttelt werden, da sonst merkliche Mengen an freiem Amin

im Zinnkarbonat zurückbehalten werden. Dann wird die Aetherlösung mit viel Wasser gewaschen, um alles Zinn- und Chlor-ion zu entfernen, und darauf das freie Amin in etwa 20%iger Schwefelsäure aufgenommen. Die saure Lösung färbt sich sofort tiefgelb. Diese gelbe Farbe scheint eine Eigenschaft der Salze dieses Amins zu sein. Nicht nur die Lösung des Zinndoppelsalzes, sondern auch die salzsaure Lösung ist gelb.

2) Diazotieren.

Die schwefelsaure Lösung des Amins wird quantitativ in den Diazotierbecher gebracht und auf etwa 2–5° gekühlt. Eine dem verwendeten Nitrokörper äquivalente Menge Natriumnitrit wird in der 10-fachen Menge Wasser gelöst. Dann wird unter fortwährender Prüfung mit Jodkaliumstärke- und Kongopapier diazotiert. Es werden ungefähr 70–80% der angesetzeten Nitritlösung verbraucht, je nach der Sorgfalt der Ausschüttelung des freien Amins.

3) Verkochen zum Oxyketon.

In einen 3-Halskolben mit Rührwerk, Quecksilberverschluß und Rückflußkühler bringt man die gesamte Diazoniumlösung, überschichtet mit 300 ccm Benzol und 100 ccm Aether. Durch ein Einleitungsrohr wird langsam N_2 eingeleitet, um die Luft zu entfernen.

Unter starkem Rühren wird nun langsam auf 55° erhitzt. Es tritt langsam Trübung ein, Stickstoffentwicklung ist zu beobachten und allmählich färbt sich die Benzolschicht schwach bräunlich. Nach einer Stunde wird die Temperatur auf 65° gesteigert, nach einer weiteren halben Stunde auf 75°. Dann wird unter weiterem Rühren erkalten gelassen. Im Scheidetrichter wird abgetrennt, gut gewaschen und darauf der Oxykörper mit verdünnter Lauge ausgezogen. Dann wird wie üblich aufgearbeitet. Bei der Entfernung des Aethers im Vacuum beginnt der Oxykörper kristallin auszufallen, allerdings noch durch einen bräunlichen Farbstoff verunreinigt. Durch Vacuumdestillation kann das reine Hexenon erhalten werden. Es geht bei 1,5 mm zwischen 212–214° über. Die Ausbeute beträgt, auf Nitrokörper berechnet, 70% der Theorie. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man schöne, derbe Kristalle. Smp. 127,5–128,5°.

p-Nitrobenzoylester.

Gleiche Teile Oxyketon und p-Nitrobenzoylchlorid werden in wenig absolutem Benzol und absolutem Pyridin zusammengebracht. Nach 12-stündigem Stehen wird aufgearbeitet. Weiße kugelige Aggregate. Smp. 150–151°. Misch-Schmelzpunkt mit der von Hefti auf anderem Wege gewonnenen Substanz: 149–151°.

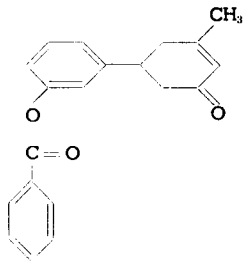
Semicarbazon.

Zuerst hatte es den Anschein, daß der Körper kein festes Semicarbazon liefere. Aus der Methanollösung schied sich nach dem Zusammengeben der Reagenzien nichts aus. Nach der Verdünnung mit Wasser am anderen Tag schied sich eine zähe Masse aus, die ebenfalls nicht kristallisieren wollte. Nach sechstägigem Stehen war dann aber die Masse fest geworden, und nach erneutem Lösen in Methanol schieden sich derbe Nädelchen ab, die einen Smp. von 203–204° zeigten.

2,269 mg Substanz ergaben 0,327 ccm N bei 21°/722 mm.

$C_{14}H_{17}O_2N_3$ Berechnet 16,20% N
Gefunden 15,90% N

1-Methyl-3-m-benzoylphenyl-cyclohexen-6-on-5



13,7 g 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 werden in 50 g trockenem Pyridin gelöst, ebenso 10 g Benzoylchlorid in derselben Menge wasserfreiem Pyridin. Dann gibt man beide Lösungen zusammen und läßt unter mehrfachem Umschütteln während 12 Stunden stehen. Dann wird in Wasser gegossen, in Aether aufgenommen und alles Pyridin weggewaschen, darauf mit verdünnter Natronlauge behandelt, um etwa noch vorhandenen Oxykörper und Benzoylchlorid zu entfernen. Dann wird aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt eine viscose Masse zurück, die auch über Nacht nicht kristallin wird. Bei Zugabe von absolutem Aether und einem kleinen Siedestein tritt bei kräftigem Schütteln zuerst zögernd, dann sehr rasch Kristallisation ein. An Ausbeute erhalten: 15,5 g, entsprechend 79% der Theorie.

Semicarbazon.

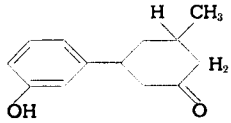
Dieses, nach der üblichen Methode hergestellt, ist ein Körper mit sehr guten Kristallisationseigenschaften. Er wird zur Reinigung mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Smp. 183–184°.

2,500 mg Substanz ergaben 0,257 ccm N bei 19°/719 mm.

$C_{22}H_{21}O_3N_3$ Berechnet 11,19% N
Gefunden 11,32% N

Durch Kochen mit konzentrierter Oxalsäurelösung kann das Hexenon wieder zurückgewonnen werden. Zur Reinigung des Ketons kann man dasselbe auch im Vacuum destillieren. Bei 2,5 mm geht das Produkt zwischen 258° und 260° über. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Aether zeigt der Körper einen Schmelzpunkt von 79,5 – 80,5°.

1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexanon-5



a) 3 g 1-Methyl-3-m-acetylaminophenyl-cyclohexanon-5 werden in 50 ccm 25%iger Schwefelsäure am Rückflußkühler gekocht, bis sich alles gelöst hat. Dann wird auf 2° gekühlt und mit der entsprechenden Menge Natriumnitrit diazotiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie schon beim ungesättigten Oxykörper beschrieben.

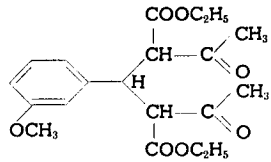
Die Ausbeute ist allerdings sehr klein, sie beträgt nur 0,9 g. Zur Reinigung wird das Produkt im Vacuum destilliert. Der Körper destilliert bei einem Druck von 3,5 mm bei 204 – 206°. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Aether erhält man kleine, weiße Kriställchen vom Smp. 100 – 101°.

b) 5 g des ungesättigten Oxykörpers werden soweit mit Raney-Nickel hydriert, bis 1 Mol-Aequivalent Wasserstoff aufgenommen ist, dann wird abgebrochen und mit Bisulfit das gesättigte Keton isoliert. Nach der üblichen Aufarbeitung ergeben sich 2,5 g des gesättigten Ketons. Die Ausbeute entspricht 49% der Theorie.

3,190 mg Substanz ergaben 8,909 mg CO_2 und 2,248 mg H_2O.

$C_{13}H_{16}O_2$	Berechnet	76,43% C	7,89% H
	Gefunden	76,22% C	7,88% H

m-Methoxybenzylidendiacetessigester



129 g m-Methoxybenzaldehyd, hergestellt nach der Vorschrift von F. Hefti[1]), werden mit 260 g Acetessigester und 100 g Aethylalkohol

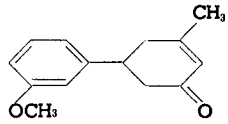
[1]) Untersuchungen über Phenylcyclohexandionderivate, Diss. E. T. H. 1937, S. 33.

(95%ig) gemischt. Dann werden 1,5 g Piperidin zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag werden nochmals 1,5 g Piperidin zu dem schon sirupdicken gelben Gemisch gegeben und dann in den Eisschrank gestellt.

Nach 5 Tagen ist der größte Teil der Masse festgeworden. Man nutscht ab und wäscht mit wenig Aether nach. Aus der Mutterlauge kristallisiert noch weiterer Diester aus.

Man löst das Rohprodukt in einem Gemisch aus gleichen Teilen Aethyl- und Isopropylalkohol bis zur Sättigung in der Hitze und läßt dann auskristallisieren. Nach dem Waschen mit Aether ist die Substanz rein. Weiße, filzige Nadeln vom Smp. 139,5°. Ausbeute 275 g, entsprechend 77% der Theorie.

1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5



50 g m-Methoxybenzylidendiacetessigester werden mit 1000 g einer 5%igen Kalilauge während 7 Stunden unter Rückflußkühlung in ständigem Sieden gehalten, wobei sich der Diester nach anfänglichem Auflösen in eine ölige Flüssigkeit verwandelt. Nach dem Erkalten wird der ölige Teil abgetrennt, in Aether aufgenommen und die Verseifungsflüssigkeit mit Aether ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der beiden Aetherlösungen wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen, wobei die anfänglich bräunliche Aetherlösung blaß gelb wird. Dann wird neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Aether abdestilliert. Bei 3,5 mm Druck geht der Körper bei 193–195° als wasserhelle, viscose Flüssigkeit über. Die Ausbeute beträgt 25,3 g, entsprechend 88,45% der Theorie.

Semicarbazon.

1 g Hexenon wird in wenig Methanol gelöst und mit je 0,5 g Semicarbazidchlorhydrat und Kaliumacetat, in wenig Wasser gelöst, versetzt. Das ausgeschiedene Semicarbazon wird aus Methanol umkristallisiert. Smp. 174°.

2,505 mg Substanz ergaben 0,35 ccm N bei 21°/721 mm.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ Berechnet 15,39% N
Gefunden 15,38% N

Entalkylieren zum 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5

a) von 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5.

10 g sublimiertes Aluminiumbromid werden in 100 ccm wasserfreiem Benzol im Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler unter Erwärmen zur Lösung gebracht, dann 3,8 g Hexenon, in 50 ccm wasserfreiem Benzol gelöst, zugegeben und mit weiteren 50 ccm Benzol nachgespült.

Die Lösung färbt sich bei der Zugabe des Hexenons sofort rotbraun. Bald nach beginnendem Sieden scheidet sich am Grund des Kolbens ein rotbraunes, dickflüssiges Oel ab. Man kocht, bis die Benzollösung fast farblos geworden ist und läßt dann erkalten. Bei Zugabe von Wasser zersetzt sich die Komplexverbindung, wobei das freiwerdende Phenol sich im Benzol löst. Mit etwas verdünnter Salzsäure wird alles Aluminium in Lösung gebracht und dann die Benzollösung mit Wasser neutral gewaschen. Das Phenol wird darauf mit verdünnter Lauge ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdampfen des Aethers erhält man eine Rohausbeute von 2,8 g an Oxyketon, entsprechend 78,8% der Theorie. Aus der Vacuumdestillation resultieren 2,7 g an reinem Körper.

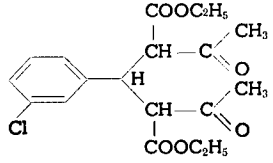
b) von 1-Methyl-3-m-aethoxyphenyl-cyclohexen-6-on-5.

8,5 g des Aethoxyderivats werden wie unter a) beschrieben behandelt. Dabei konnten wir beobachten, daß nach der Zersetzung mit Wasser der im Benzol gelöste Oxykörper nach kurzer Zeit zu über 60% in grossen, farblosen Kristallen auskristallisierte. Die Vacuumdestillation ergab 5,6 g entalkyliertes Produkt, entsprechend einer Ausbeute von 74% der Theorie.

Entalkylieren von 1-Methyl-3-m-methoxyphenyl-cyclohexanon-5

4 g des gesättigten Ketons werden wie vorstehend beschrieben mit Aluminiumbromid umgesetzt. Das Additionsprodukt scheidet sich aus dem wasserfreien Benzol nicht aus, auch ist die Farbe der Lösung nicht so tiefrot. Die Aufarbeitung erfolgt wie schon beschrieben. Erhalten wurden an gesättigtem Oxyketon 1,9 g, entsprechend einer Ausbeute von 52% der Theorie.

m-Chlorbenzylidendiacetessigester



60 g m-Chlorbenzaldehyd werden in 115 g Acetessigester gelöst, 2 ccm Diäthylamin zugegeben und bei 5° stehen gelassen. Nach eini-

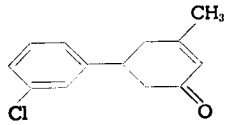
gen Tagen wird die Masse dickflüssig, und bald beginnt das Kondensationsprodukt auszukristallisieren.

Nachdem alles fest geworden ist, wird abgenutscht. Aus der Mutterlauge kann noch weiterer Diester gewonnen werden. Die erhaltenen 115 g an rohem Diester werden in 400 ccm Alkohol gelöst, filtriert und zur Kristallisation gestellt. An reinem Diester wurden 112 g erhalten, entsprechend 68% der Theorie. Smp. 124,5 – 125,5°.

7,948 mg Substanz ergaben 3,013 mg Ag Cl

$C_{19}H_{23}O_6Cl$ — Berechnet 9,26% Cl; Gefunden 9,38% Cl

1-Methyl-3-m-chlorphenyl-cyclohexen-6-on-5



50 g m-Chlorbenzylidendiacetessigester werden in einem Rundkolben mit 1100 g einer 8%igen Kalilauge während 9 Stunden unter Rückfluß in kräftigem Sieden gehalten. Dann wird erkalten gelassen und die Kalilauge von dem entstandenen viscosen Oel abgegossen. Dieses wird in Aether aufgenommen, gründlich getrocknet und nach der Entfernung des Aethers im Vacuum destilliert. Bei 12 mm Druck geht das Chlorhexenon als klare, wenig viscose Flüssigkeit bei 197° über. Man erhält 25,1 g, entsprechend 87% der theoretischen Ausbeute.

Beim Ansäuern der Verseifungsflüssigkeit fällt wenig m-Chlorphenylglutarsäure aus.

Semicarbazon.

2 g Keton werden in wenig Methanol gelöst, 1 g Semicarbazidchlorhydrat und ebensoviel Kaliumacetat, in wenig Wasser gelöst, zugegeben. Nach einigem Stehen fällt das Semicarbazon beim Kratzen mit dem Glasstab flockig aus und wird aus Methanol umkristallisiert. Smp. 161 – 162°.

3,465 mg Substanz ergaben 0,472 ccm N bei 20°/719 mm.

$C_{14}H_{16}OClN_3$ — Berechnet 15,13% N; Gefunden 15,01% N

Versuche zur Darstellung des Oxyketons aus dem Chlorketon

a) Im Bombenrohr.

3,1 g 1-Methyl-3-m-chlorphenyl-cyclohexen-6-on-5 werden mit 15 g einer 15%igen Natronlauge im dickwandigen Bombenrohr langsam erhitzt. Bei 260° wird die Glasröhre durch Ueberdruck im Innern vollständig zertrümmert.

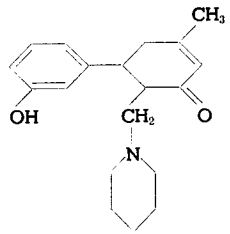
b) Im Autoklaven.

5,5 g gebrannter Kalk werden gelöscht und mit 25 ccm Wasser in den Autoklaven gespült. Nach Zugabe von 5 g Chlorhexenon mit 5 ccm Methanol, 3 Messerspitzen Kupferpulver und einigen Körnchen Kaliumjodid wird während 7 Stunden auf 200° erhitzt. Dann wird erkalten gelassen und aufgearbeitet. Das gewünschte Oxyketon konnte nicht erhalten werden.

c) Im Autoklaven.

3,1 g Chlorhexenon, 2,2 g Natriumhydroxyd und 10 g Methanol werden in den Autoklaven gebracht. Die Mischung hat eine tiefrote Farbe. Während 7 Stunden wird auf 175° erhitzt. Das Manometer zeigt einen Höchstdruck von 14 Atmosphären. Nach dem Aufarbeiten verbleibt als laugenlösliche Fraktion eine scharf brenzlich riechende, harzähnliche Substanz, leicht löslich in Benzol, Alkohol und Aether, unlöslich in Petroläther und Ligroin. Nach dem Abdunsten der Lösungsmittel und nach längerem Stehen scheiden sich kleine Kriställchen ab. Wir versuchten die Abtrennung vom harzigen Teil auf dem Tonteller. Der verbleibende, äußerst geringe Rückstand zeigte einen undeutlichen Smp. von 105–110°. Bei einem Versuch zur Trennung durch Destillation im Hochvacuum trat völlige Verharzung ein.

1-Methyl-3-m-oxyphenyl-4-methylpiperidino-cyclohexen-6-on-5



3 g 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5, 1,4 g Piperidinchlorhydrat, 0,5 Paraformaldehyd und 5 ccm absoluter Alkohol werden auf

dem Wasserbad unter Rückflußkühlung solange erhitzt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Dann werden nochmals 0,3 g Paraformaldehyd zugegeben und weitere 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nachdem der Alkohol im Vacuum entfernt worden ist, wird mit Wasser und dann mit Aether versetzt. Es dauert ziemlich lange, bis das entstandene Chlorhydrat der neuen Base sich im Wasser und das unveränderte Ausgangsprodukt sich im Aether gelöst haben. Ist die vollständige Lösung eingetreten, wird abgetrennt und die wässerige Fraktion mit Soda alkalisch gemacht, wobei ein Teil des freien Amins als amorpher Körper fest ausfällt. Der Rest wird ausgeäthert und entsprechend aufgearbeitet. Auch aus diesem Teil resultiert ein bräunlichweißes Pulver, das keine kristalline Struktur zeigt.

Im Isopropylalkohol ist das Produkt weitgehend löslich, fällt aber auch daraus wieder amorph aus. Wir versuchten, durch mehrmaliges Umlösen ein reines Produkt herzustellen. Es resultierte aber immer wieder ein bräunlichweißes Pulver. Die Resultate einer Stickstoffbestimmung stimmen allerdings gut mit dem errechneten Gehalt überein.

3,348 mg Substanz ergaben 0,136 ccm N bei 22°/731 mm.

$C_{19}H_{24}O_2N$	Berechnet	4,67 % N
	Gefunden	4,52 % N

Es gelang uns in keiner Weise, kristallisierte Derivate herzustellen. Das Chlorhydrat ist außerordentlich hygroskopisch, ein Semicarbazon war überhaupt nicht erhältlich.

Die Mikroanalysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des org.-chem. Laboratoriums der E. T. H. (Leitung P.-D. Dr. Furter) ausgeführt.

CURRICULUM VITAE

Am 10. Januar 1907 in St. Gallen geboren, besuchte ich die dortigen Primarschulen und von 1919 an das Realgymnasium an der St. Gallischen Kantonsschule und legte im Frühjahr 1926 die Reifeprüfung ab. Nach einem Aufenthalt in Genf studierte ich, mit Unterbrechungen, an der IV. Abteilung der Eidgenössischen Technischen Hochschule Chemie und erwarb mir im Sommer 1935 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Vorliegende Arbeit wurde am pharmazeutischen Institut der E. T. H. bei Herrn Prof. Dr. Robert Eder ausgeführt.

Zürich, den 20. April 1940.

W. EBERLE