

Untersuchungen über Phenyl-cyclohexandionderivate

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

FRIDOLIN HEFTI, dipl. Ing.-Chemiker
aus **Hätzingen**, Kt. Glarus

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



ZÜRICH 1937

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

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

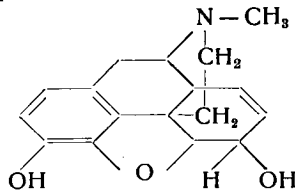
	Seite
Allgemeiner Teil	9
I. Einleitung	9
II. Übersicht über die seit 1934 in der Literatur beschriebenen Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter bzw. morphinähnlich wirkender Körper	11
1. Phenanthrenderivate	11
2. Furanderivate	15
III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter bzw. wirkender Körper	17
A. Methyläther von 5-Oxyphenyl-cyclohexandion-1,3	19
B. Benzyläther von 5-m-Oxyphenyl-cyclohexandion-1,3	25
C. Benzyläther von 1-Methyl-3-m-oxyphenyl-cyclohexen-6-on-5	26
D. Stickstoffhaltige basische Derivate des 5-(m- und p-oxy)- phenyl-cyclohexandion-1,3	27
Experimenteller Teil	33

Leer - Vide - Empty

ALLGEMEINER TEIL

I. Einleitung

Zahlreiche Versuche, Morphin auf synthetischem Wege zu gewinnen, haben zu negativen Resultaten geführt. Die Annahme, daß nicht das ganze Morphinmolekül an all den verschiedenen physiologischen Wirkungen des Alkaloids beteiligt sei, sondern daß nur bestimmte Teile der Verbindung für gewisse Wirkungen verantwortlich seien, hat viele Forscher veranlaßt, Verbindungen zu synthetisieren, die Teilstücke der Morphinmolekel darstellen. Anhand der von *Robinson*¹⁾, *Wieland*²⁾ und *Schöpf*³⁾ aufgestellten Formel der Morphinbase



versuchte man durch Veränderung oder Eliminierung von Molekülgruppen die funktionelle Bedeutung der einzelnen Gruppen zu erforschen, und durch diese Veränderungen des Morphinmoleküls zugleich Körper zu gewinnen, die wohl noch die therapeutisch wertvollen, nicht aber die stark toxischen Morphineigenschaften besitzen.

Diese Arbeiten haben uns über den funktionellen Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung des Morphins und seiner Derivate⁴⁾ mannigfache Aufschlüsse gegeben. Man hat ferner festgestellt, daß durch Blockierung oder Eliminierung eines bestimm-

¹⁾ Soc. 123, 981 (1923).

²⁾ A. 444, 69, 84 (1925); B. 58, 2008 (1925).

³⁾ A. 458, 148; A. 452, 211 (1927).

⁴⁾ *M. Tiffeneau*: Morphine et ses dérivés. Rapports entre la constitution chimique et les effets physiologiques. Bull. Sci. pharmacol. 42, 532 (1935).

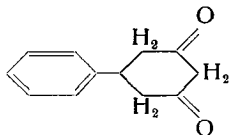
ten Substituenten typische Wirkungen des Morphins wohl verschwinden, daß diese aber durch Einführung von andern Gruppen oder durch Veränderung eines andern Molekülteils wieder in Funktion treten können.

Durch Veräthern der phenolischen Oxygruppe wird z.B. die narkotische Wirkung des Morphins vermindert, die Wirkung auf die Atemtätigkeit erhöht⁵⁾. Im 7,8-Dihydrocodeinon (Dicodid)⁶⁾ erhielt man jedoch ein Derivat, das wieder typisch narkotisch wirkt; das 14-Oxy-dihydrocodeinon⁷⁾ (Eukodal) ist dem Morphin hinsichtlich narkotischer Wirkung sogar überlegen und der Acetyloxyester der Enolform des Dihydrocodeinons⁸⁾ (Acedikon) zeigt sowohl Morphin-, wie auch Codeinwirkung.

Die Verhältnisse scheinen also recht kompliziert zu sein, und man hat im Gegensatz zu Cocain beim Morphin noch keine eindeutigen Anhaltspunkte, welcher Teil des Morphinskelettes als Träger der verschiedenen physiologischen Wirkungen wesentlich ist.

Diese Ergebnisse veranlaßten uns, dem Beispiele anderer Forscher folgend, weitere Körper darzustellen, die Teilen des Morphinskelettes ähneln und die Substituenten enthalten, deren Natur und Stellung nach gegenwärtigen Kenntnissen für die physiologischen Wirkungen des Morphins und seiner Derivate von Bedeutung sind.

Wir versuchten, ob durch Synthese von Phenylcyclohexandionderivaten Substanzen von irgendwie morphinähnlichen Wirkungen zu erhalten seien.



Eine analoge Hypothese hat kürzlich auch *E. C. Dodds*⁹⁾ in einer ganz andern Körperklasse, nämlich bei den Hormonen der

⁵⁾ C. r. 92, 1228, 1140; 93, 67, 217, 591.

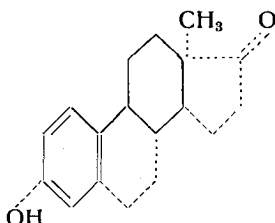
⁶⁾ B. 57, 1405 (1924).

⁷⁾ A. 430, 5 (1923).

⁸⁾ Klin. Wochenschrift 8, 883 (1929), Süddeutsche Ap. Z. 69, 434 (1929).

⁹⁾ *E. C. Dodds: Chemical Structure in relationship to Hormone and Biological Activity; Helv. 19 E, 56 (1936).*

Oestrongruppe aufgestellt. Er nimmt an, daß die wirksame Komponente des Oestrone ein Diphenylkörper sein könnte.



II. Übersicht über die seit 1934 in der Literatur beschriebenen Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter bzw. morphinähnlich wirkender Körper¹⁾

1. Phenanthrenderivate

Phenanthren selber hat nach *Pschorr-Bergell*²⁾ und *Eddy*³⁾ weder ausgeprägte analgetische noch depressorische Eigenschaften. In Stellung 2, 3 und 9 wurden die Gruppen: NH₂, COOH, OH, OR, COCH₃ und COOCH₃ substituiert⁴⁾, wobei die 3-Stellung, die dem phenolischen Hydroxyl im Morphin gleichkommt, als die ausgezeichnetste gefunden wurde. Nach Untersuchungen von *Eddy*⁵⁾ zeigen die Derivate mit den drei ersten der vorhin erwähnten Substituenten hinsichtlich der analgetischen und depressorischen Wirkungen die größte Aktivität; durch Blockieren des Phenol- und Carbonsäurecharakters werden die erwähnten Wirkungen herabgesetzt, analog wie bei der Überführung von Morphin in Codein.

Da einige Phenanthrenderivate mit der Seitenkette



in 2-, 3- oder 9-Stellung mit typischen morphinischen Eigenschaften

¹⁾ Die Literatur bis und mit 1934 ist bereits von *H. Kilchher* in seiner Promotionsarbeit: „Untersuchungen über Cyclohexenonderivate“. Zürich, E. T. H. 1935, referiert worden.

²⁾ Z. f. physiol. Ch. 38, 16 (1903).

³⁾ J. pharm. exp. Ther. 48, 183 (1933).

⁴⁾ *Mosettig* und *Van de Kamp*: Am. Soc. 52, 3704 (1930); 54, 3328 (1932); 55, 3442 (1933).

⁵⁾ J. Pharm. exp. Ther.: 45, 257 (1932); 48, 183 (1933); 51, 75 (1934).

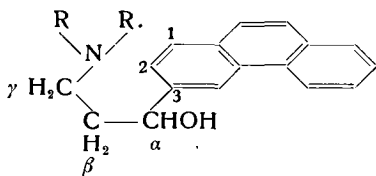
ten versehen sind⁶⁾, versuchte *Mosettig*⁷⁾ durch weitere Einführung einer phenolischen Oxygruppe in 4-Stellung diese Eigenschaften noch zu verstärken. Die pharmakologische Prüfung ergab wohl eine Zunahme der depressorischen und giftigen Wirkungen, im allgemeinen werden aber die morphinischen Eigenschaften durch zweite Substitution am Phenanthrenkern abgeschwächt⁸⁾.

Der Stickstoff in den Derivaten mit der Seitenkette



ist in β -Stellung zum Phenanthrenkern lokalisiert. Die Untersuchungen von *Barger* und *Dale*⁹⁾ über Amine: $\text{Ar}(\text{CH}_2)_x\text{NH}_2$ ($\text{Ar} =$ Phenyl-, Hydroxyphenyl- oder Imidazolylgruppe) haben ergeben, daß bei Substanzen mit $x=2$ die größte physiologische Wirkung, hauptsächlich hinsichtlich des Blutdrucks, ausgeübt wird. Solche Verbindungen kommen häufig in der Natur vor und sind nach *Barger* wahrscheinlich Zwischenprodukte bei der Photosynthese von Isochinolinderivaten. *Mannich* und *Lammering*¹⁰⁾ fanden, daß Phenylketobasen, die den Stickstoff am γ -Kohlenstoff der Seitenkette tragen ($x=3$) im Gegensatz zu Verbindungen mit β -ständiger Aminogruppe (Adrenalin, Hordenin) keine blutdrucksteigernden Wirkungen haben.

Mosettig und *Van de Kamp*¹¹⁾ stellten nach der Mannich'schen Methode Phenanthryl-propanolamine ($x=3$) dar, um anhand der pharmakologischen Untersuchungsergebnisse (noch nicht veröffentlicht) im Vergleiche zu den Äthanolaminen ($x=2$) zu prüfen, ob bei diesen Körpern eine ähnliche Gesetzmäßigkeit zu beobachten ist.



— $\text{N}(\text{R})_2 =$ Dimethylamino-,
Diäthylamino-, Piperidino- und
Tetrahydroisochinolingruppe

⁶⁾ *Mosettig* und *Van de Kamp*: Am. Soc. 55, 3448 (1933); *Eddy*: J. Am. med. Ass. 103, 1418 (1934); J. pharm. exp. Ther. 55, 419 (1935).

⁷⁾ Am. Soc. 56, 1745 (1934).

⁸⁾ *Eddy*: J. Pharm. exp. Ther. 52, 275 (1934).

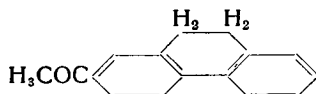
⁹⁾ Some Applications of Organic Chemistry to Biology and Medicine (1930), 73.

¹⁰⁾ B. 55, 3513 (1922).

¹¹⁾ Am. Soc. 58, 1568 (1936).

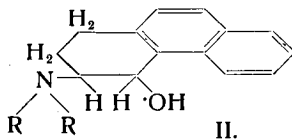
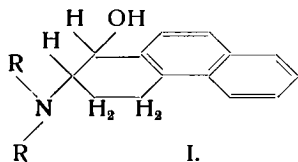
Da das Grundskelett des Morphins ein hydrierter Phenanthrenkern ist, versuchten *E. Mosettig* und Mitarbeiter durch Synthese von hydrierten Phenanthrenen¹²⁾ mit verschiedenen Alkylaminoseitenketten noch aktivere Verbindungen zu erhalten.

a) 9,10-Dihydrophenanthrenderivate. Es wird die Darstellung von Aminoalkoholen, ausgehend von 2-Acetyl-9,10-dihydrophenanthren, beschrieben¹³⁾.



Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung wurden bis heute nicht veröffentlicht.

b) 1, 2, 3, 4-Tetrahydrophenanthrenderivate. Durch Umsetzung der α -Bromketone von Typus I und II und nachfolgende Reduktion der Ketogruppe wurden Aminoalkohole¹⁴⁾ erhalten, bei denen sich die N- und Alkoholgruppe am Kern selbst befinden, wodurch eine erhebliche Steigerung der analgetischen Wirkung erreicht wird.



Die wirksame analgetische Dosis (Katzen durch den Mund verabreicht) von 2-Piperidino-1-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren (20 mg/kg) und 3-Tetrahydroisochinolin-4-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren (15 mg/kg) ist vergleichbar mit der von Morphin (1 mg), Codein (10 mg) und Pseudocodein (20 mg).

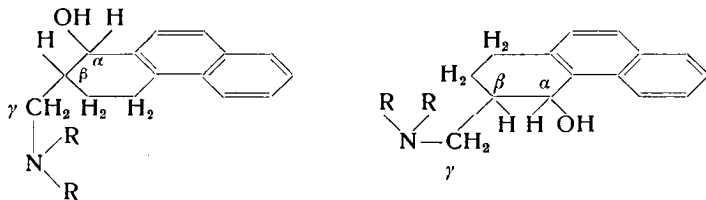
Die Darstellung von 1-Oxy-3-amino- und 4-Oxy-2-aminotetrahydrophenanthrenderivaten gelang den Autoren nicht. Durch Reaktion von sekundären Aminsalzen, Formaldehyd und 1-Keto- oder

¹²⁾ B. 57, 2025 (1924); 62, 645 (1929); Am. Soc. 57, 57 (1935); 58, 688 (1936).

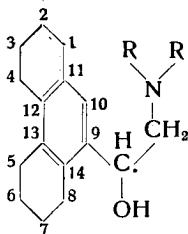
¹³⁾ *Burger* und *Mosettig*: Am. Soc. 57, 2731 (1935); 58, 1857 (1936).

¹⁴⁾ Am. Soc. 57, 2189 (1935).

4-Ketotetrahydrophenanthren erhielten sie jedoch Verbindungen, die den Stickstoff in der gleichen relativen Stellung zur Alkoholgruppe tragen¹⁵⁾, wie die 1,3- und 4,2-Aminoalkohole.



c) Octohydrophenanthrenderivate. Die Darstellung von Aminoalkoholen, ausgehend von 9-Acetyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octohydrophenanthren, gelingt durch Umsetzen der Bromacetylkörper mit Aminen und katalyt. Reduktion mit PtO_2 ¹⁶⁾. In der betr. Literatur wird nichts über die pharmakologischen Wirkungen mitgeteilt.



Mosettig und *Krueger*¹⁷⁾ stellten mittels der Skraup'schen Synthese aus 3-Aminophenanthren ein Naphtochinolin dar in der Erwartung, daß solchen Körpern morphinische Eigenschaften zukommen.

L. F. Fieser und Mitarbeiter¹⁸⁾ synthetisierten Hydrophenanthrendicarbonsäureanhydride durch Anlagerung von Dienen an die aktive Doppelbindung alicyclischer Maleinsäureanhydridderivate. Diese Körper zeigen größtenteils östrogene Wirkungen. Im Laufe dieser Versuche gelang es *Fieser* und *Holmes* erstmalig ein

¹⁵⁾ *Burger* und *Mosettig*: Am. Soc. 58, 1570 (1936).

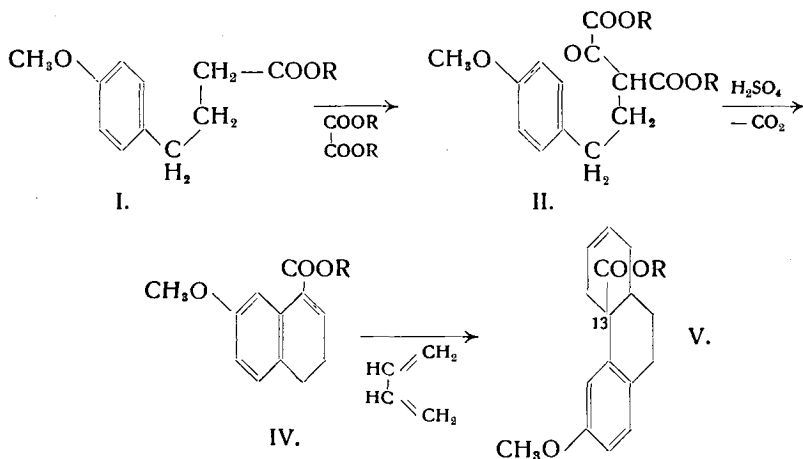
¹⁶⁾ *Van de Kamp* und *Mosettig*: Am. Soc. 57, 1107 (1935).

¹⁷⁾ Am. Soc. 58, 1311 (1936).

¹⁸⁾ *Fieser* und *E. Hershberg*: Am. Soc. 57, 1851 (1935); 57, 2192 (1935); Am. Soc. 58, 2314 (1936); Am. Soc. 58, 2322 (1936).

Phenanthrenderivat darzustellen, das einen Substituenten in 13-Stellung, die dem Angriffspunkt der Äthylaminkette des Morphins entspricht, enthält.

Durch Kondensation von Anisol und Bernsteinsäureanhydrid erhielten sie Anisylbuttersäureester I und daraus mit Oxalsäureester den α -Oxalyl- γ -anisylbuttersäureester II. Dieser Diester wurde durch Verseifen und Decarboxylieren in den α -Keto- δ -anisylvaleriansäureester III übergeführt und mit Schwefelsäure zum Dihydro- α -naphthoesäureester IV cyclisiert. Die Anlagerung von Butadien an die α - β -Doppelbindung des ungesättigten Säureesters lieferte 3-Methoxy-5, 8, 9, 10, 13, 14-hexahydrophenanthren-13-carbonsäureester V¹⁹⁾.



Mittels dieser Synthese und durch weiteren Austausch der Carboxylgruppe gegen basische Substituenten kann man Verbindungen erhalten, die als Vergleichssubstanzen mit Abbauprodukten von Morphin oder als Zwischenprodukte der Morphinsynthese von großer Bedeutung sein können.

2. Furanderivate

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß die 4-5-Sauerstoffbrücke im Morphin einen starken Einfluß auf die phy-

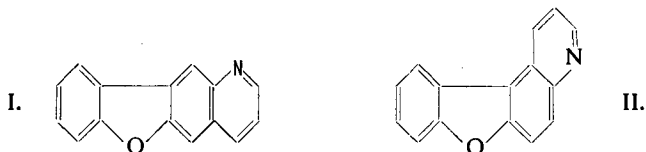
¹⁹⁾ Am. Soc. 58, 2319 (1936).

siologische Wirkung des Alkaloids ausübt. Die Synthese und pharmakologische Prüfung von Phenanthrylenoxydderivaten wäre deshalb von Interesse. Da eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der Struktur von Phenanthrylenoxyd I und Dibenzofuran II besteht und



die Synthese des ersteren bis anhin nicht gelang, stellten *E. Mosettig* und *R. Robinson* einige Dibenzofuranderivate dar, die sie einer pharmakologischen Prüfung unterzogen.

a) Benzofurochinoline²⁰⁾. Aus 3-Aminodibenzofuran erhielten sie mittels der *Skraup*'schen Synthese Körper von 2 isomeren Verbindungsreihen I und II. Die physiologische Wirkung dieser Körper (analgetische und depressorische Wirkung, Erbrechen (Apomorphinwirkung), muskuläre Störungen, Temperaturabfall) steigt progressiv von den unhydrierten Benzofurochinolinen über die Pyridin-tetrahydro-derivate und zeigt ein Maximum in den N-Methyl-Pyridin-tetrahydroverbindungen. Die Derivate des Typus II sind stärker wirksam als die entsprechenden Isomeren der Reihe I.



b) Dibenzofurane mit der Seitenkette $-\text{CHOHCH}_2 \cdot \text{N}(\text{R})_2$ [$\text{N}(\text{R})_2 = \text{Dimethylamino-}, \text{Diäthylamino- und Piperidinogruppe}$] in 2-Stellung²¹⁾ erzeugen bei Katzen keine morphinartigen Wirkungen²²⁾. Sie sind im allgemeinen stärker analgetisch, aber auch giftiger, als die entsprechenden Verbindungen in der Phenanthrenreihe²²⁾.

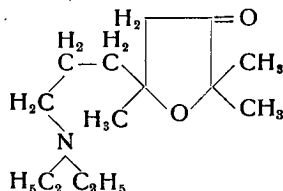
²⁰⁾ Am. Soc. 57, 902 (1935).

²¹⁾ Am. Soc. 57, 2186 (1935).

²²⁾ *Kirkpatrick u. Parker*: Am. Soc. 57, 1123 (1935).

Über die Wirkungen der Aminoalkohole des 1, 2, 3, 4-Tetrahydrodibenzofurans werden keine Ergebnisse mitgeteilt²³⁾.

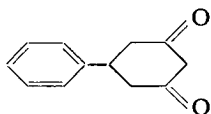
H. Henecka²⁴⁾ versuchte durch Synthese von 2-(γ -Diäthylaminopropyl)-2, 5, 5-trimethyl-tetrahydro-4-keto- (bezw. -oxy)-furan morphinähnliche Verbindungen zu erhalten.



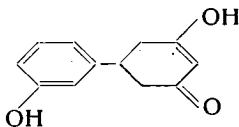
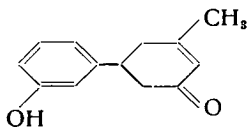
Es zeigte sich aber, daß weder der Keto- noch der Oxykörper Morphinwirkung besitzen.

III. Eigene Versuche zur Synthese morphinähnlich konstituierter bzw. wirkender Körper

Anschließend an die Arbeiten von H. Kilchher¹⁾ in diesem Institut, versuchten wir in der vorliegenden Arbeit Derivate von 5-Phenyl-cyclohexandion-1, 3 darzustellen:



Die Numerierung der Kohlenstoffatome des hydroaromatischen Ringes wurde so gewählt, daß der Charakter eines 1, 3-Diketons aus der Nomenklatur ersichtlich ist. Die formale Verwandtschaft mit den Phenylcyclohexenonen von Kilchher wird durch folgende Formeln hervorgehoben:

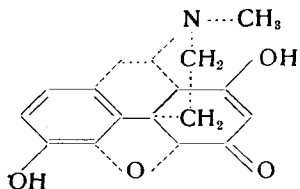


²³⁾ Mosettig und Robinson: Am. Soc. 58, 688 (1936).

²⁴⁾ Medizin u. Chemie (Abhandlungen der I. G. Farbenindustrie) 3, 403 (1936); Ref. C. 1937 I, 1146.

¹⁾ H. Kilchher Diss. No. 848 E. T. H. Zürich (1935).

Anhand dieser Formulierung als α - β -ungesättigtes Keton kann man sich dieses Ringsystem als Teilstück des Morphinonmoleküls vorstellen:



Die C-C-Bindung des hydroaromatischen Kerns mit dem Benzolring ist dieselbe wie beim Morphin, die phenolische Oxygruppe (bezw. Methoxy), die Doppelbindung und die Ketogruppe befinden sich an der gleichen Stelle wie beim Morphinon (bezw. Codeinon) (Formulierung nach *Gulland-Robinson*²⁾).

Nach D. R. P. 614 195³⁾ wurden 5-Alkyl- und Arylderivate von Dialkylaminocyclohexenonen dargestellt; sie sollen als Zwischenprodukte zur Herstellung pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Einzelne dieser Verbindungen sollen an sich schon therapeutisch von Interesse sein, da sie gute analgetische Eigenschaften bei geringer Giftigkeit besitzen. Arbeiten, die über pharmakologische Wirkungen von substituierten, stickstofffreien Dihydroresorcinen Aufschluß geben, konnten wir nicht finden. Nach *Ad. Oswald*⁴⁾ sollen hydroaromatische Verbindungen mit einer Doppelbindung in α - β -Stellung zu einer Ketogruppe starke Krampfwirkung besitzen. Doppelbindung und Ketogruppe müssen sich aber im Ring selbst befinden.

In dieser Arbeit setzten wir uns das Ziel, durch Einführung von basischen Seitenketten zu Aminoketonen und Alkoholen zu gelangen, ohne zunächst der Stellung des basischen Substituenten zur Ketogruppe große Bedeutung beizumessen. Es zeigte sich im Laufe dieser Untersuchungen, daß die Enolform des β -Diketons die Darstellung von Aminoketonen und Alkoholen stark hindert.

²⁾ Soc. 123, 981 (1923).

³⁾ Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel.

⁴⁾ Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, Berlin 1924.

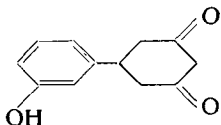
Wir werden im Kapitel über „Stickstoffhaltige, basische Derivate“ die von uns dargestellten und geplanten Aminverbindungen näher beschreiben.

A. Synthese von Methyläthern des 5-Oxyphenylcyclohexandion-1,3.

(Methyläther des 5-Oxyphenyl-dihydroresorcins)

Es fällt auf, daß bei allen in der Literatur angeführten Versuchen zur Synthese von morphinähnlichen Körpern in Stellung 3 nie eine freie phenolische Hydroxylgruppe wie beim Morphin auftritt, da zu erwarten ist, daß die Anwesenheit eines phenolischen Hydroxyls den Verlauf der Synthese durch Bildung von harzigen Nebenprodukten stark erschweren würde.

Wir haben es deshalb von vorneherein unterlassen, die Synthese der 5-Oxyphenylcyclohexandione zu versuchen.



5-Alkyl- und Arylhydroresorcine erhält man aus δ -Ketosäureestern, die am Carbonyl eine Methylgruppe tragen, durch Alkoholabspaltung. Nach Arbeiten von *Michael* und *Freer*⁵⁾, *Knoevenagel*⁶⁾ und *D. Vorländer*⁷⁾ gelingt die Darstellung dieser Ketosäureester durch Anlagerung von:

1. Acetessigester an α - β -ungesättigte Carbonsäureester.
2. Malonester an α - β -ungesättigte Ketone.
3. Acetessigester an α - β -ungesättigte Dicarbonsäureester.
4. Malonester an α - β -ungesättigte Ketonsäureester.

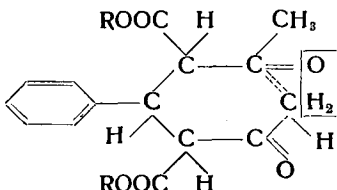
Arbeitet man mit Alkali-Alkoholat als Anlagerungsmittel, so wird der δ -Ketosäureester unter Alkoholabspaltung zum Diketo-mono- bzw. Diester cyclisiert. Die Isolierung der δ -Ketosäureester wird ermöglicht, wenn man auf die beiden Komponenten in der Kälte Diäthylamin oder Piperidin einwirken läßt.

⁵⁾ J. pr. 35, 349 (1887); 43, 390 (1891); B. 27, 2126 (1894).

⁶⁾ B. 27, 2337 (1894).

⁷⁾ B. 27, 2053 (1894); A. 294, 253 (1896).

Verwendet man bei der *Knoevenagel*'schen Synthese⁸⁾ sekundäre Amine zur Anlagerung von Acetessigester an Benzylidenacetessigester, so erhält man 1,5-Diketo-dicarbonsäureester, während beim Arbeiten mit stärker wirkenden Kondensationsmitteln Ringschluß zu Cyclohexenonen stattfindet:



Bei unsern Versuchen verzichteten wir auf die Isolierung der Ketosäure- und ringgeschlossenen Hydroresorcylsäureester. Durch Verseifen mit verdünnten Alkalien, Ansäuern und Decarboxylieren in der Siedehitze erhält man die Dihydroresorcinderivate mit Ausbeuten, die stark von der Art des Substituenten in 5-Stellung abhängen.

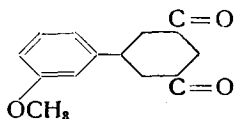
Durch längeres Kochen mit konzentrierten Laugen oder Säuren wird der Ring gesprengt unter Rückbildung von δ -Ketocarbonsäuren.

Das folgende Formelschema veranschaulicht die verschiedenen Wege zur Synthese von 5-substituierten Dihydroresorcinen.

(Siehe nebenstehend, Seite 21.)

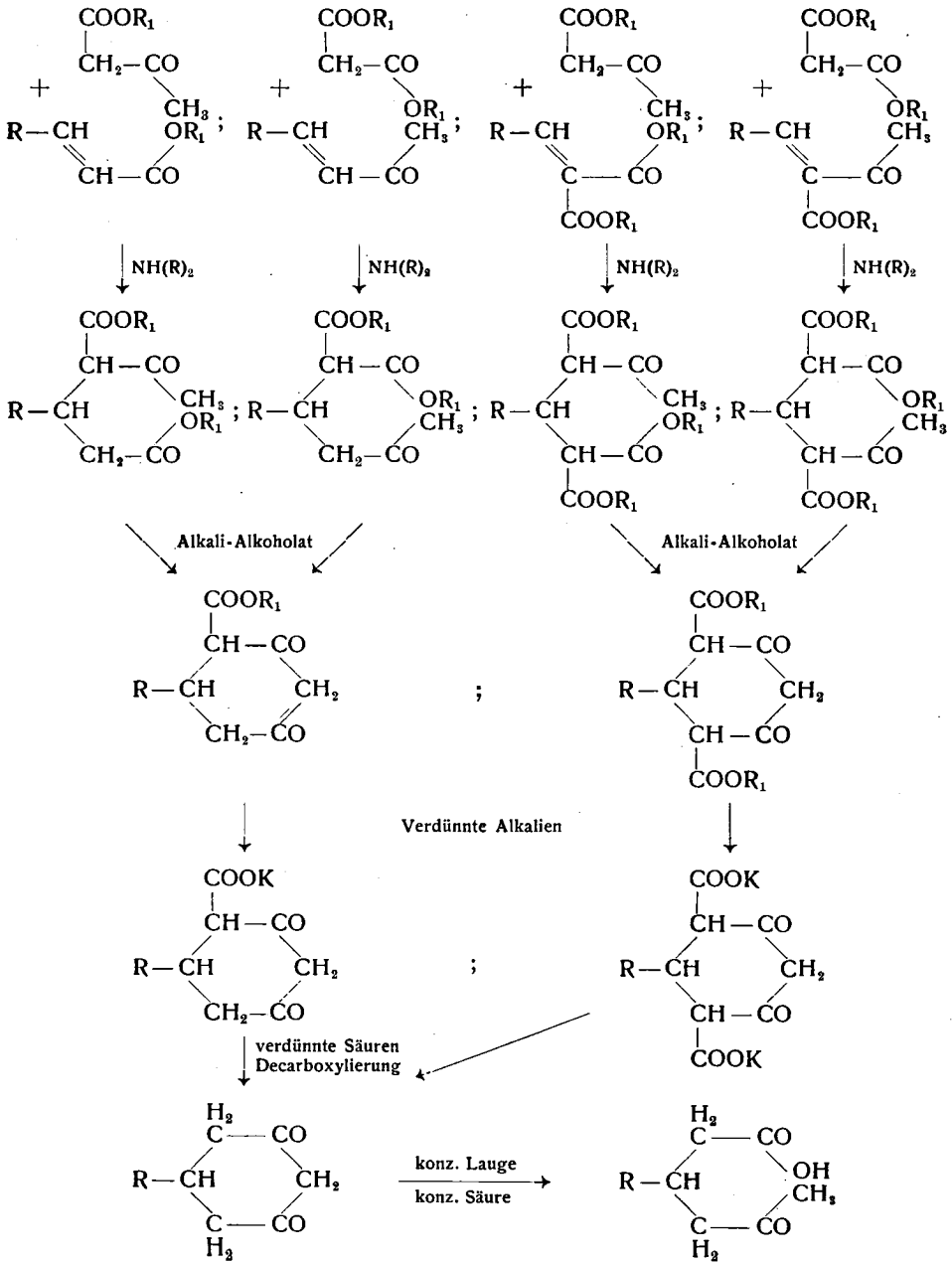
Die zur Darstellung der Methoxyphenyldihydroresorcine notwendigen Methoxyphenylketosäureester wurden durch Anlagerung von Malonsäureester an Methoxybenzalacetone gewonnen (siehe Methode 2 auf Seite 19 und 21).

1. 5-m-Methoxyphenyl-cyclohexandion

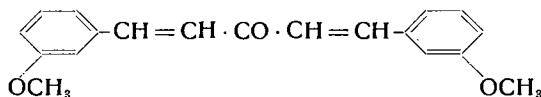


Die Kondensation von *m*-Methoxybenzaldehyd mit Aceton zum Methoxybenzalacetone wurde in stark verdünnter Natronlauge aus-

⁸⁾ A. 281, 28 (1894); A. 289, 132 (1896).



geführt. Mit konzentrierter Lauge als Kondensationsmittel oder in alkoholischer Lösung reagiert ein Mol. Aceton mit zwei Mol. Methoxybenzaldehyd unter Bildung eines Di-methoxybenzyliden-acetonkörpers:

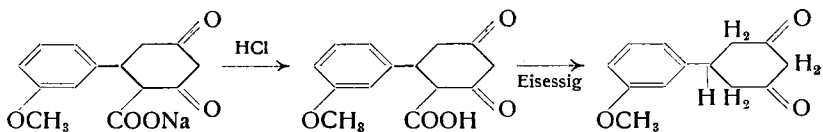


Die Ausbeute an Monobenzalaceton wird ebenfalls durch zu lange Kondensationsdauer stark herabgesetzt.

An dieses farblose, ölige ungesättigte Keton wird in Gegenwart von Natriumäthylat Malonester angelagert, wobei zugleich unter Alkoholabspaltung Ringschluß stattfindet. Dieser m-Methoxyphenyl-hydroresorcyssäureester wurde auf drei Arten verseift:

1. Mit 10 %iger absolut alkoholischer Kalilauge.
2. Mit einer Lösung von 5 Teilen krist. Soda in 3 Teilen Wasser.
3. Mit 10 %iger wässrig-alkoholischer (1:1) Kalilauge.

Durch Ansäuern mit Salzsäure wurde die Carbonsäure in Freiheit gesetzt. Man erhielt ein schmieriges oder öliges Produkt, das beim Erkalten zu einer braunen Kruste erstarrte. Beim Erwärmen der sauren Masse wurde CO_2 abgespalten. Nach *Vorländer* und *Erig*⁹⁾ wurde zur quantitativen Decarboxylierung mit dem gleichen Volumen Eisessig versetzt und mit Tierkohle bis zur Beendigung der Gasentwicklung gekocht.



Wir erhielten das m-Methoxyphenyl-cyclohexandion in Ausbeuten von 70—85 %.

Durch Bildung des Dioxims wurde der Körper als Diketon erkannt. Die Analyse zeigte, daß das Dioxim mit einem Molekül Wasser kristallisiert. *Vorländer*¹⁰⁾ und *Merling*¹¹⁾ haben bereits

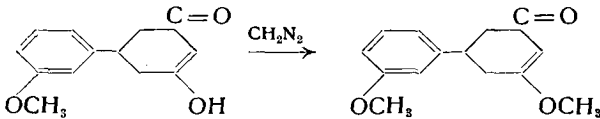
⁹⁾ A. 294, 302 (1896).

¹⁰⁾ A. 294, 316 (1896).

¹¹⁾ A. 278, 34 (1893).

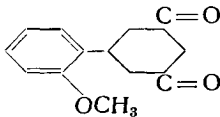
beobachtet, daß Dioxime von 5-Alkyldihydroresorcinen mit 1—2 Molekülen Wasser kristallisieren.

Daß die Verbindung auch in der tautomeren Oxyketonform existiert, wurde durch die Bildung eines Enolmethyläthers mit Diazomethan bestätigt:



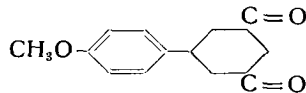
Dieser Körper ist im Gegensatz zum Oxyketon in Alkalien unlöslich und gibt mit Ferrichlorid in alkoholischer Lösung keine Färbung.

2. o-Methoxyphenyl-cyclohexandion



Das Acetonkondensationsprodukt vom Smp. 46° wurde mit Malonester und Natriumäthylat gekocht und der gebildete o-Methoxyphenylhydroresorcylsäureester mit Sodalösung oder alkoholischer Kalilauge verseift. Die Isolierung und Reinigung des durch Ansäuern und Kochen mit Essigsäure erhaltenen o-Methoxyphenyl-dihydroresorcins gelang erst nach längerer Behandlung mit Tierkohle und mehrmaligem Umlösen mit Essigester. Nach längerem Stehen bei 0—5° erhielt man die Verbindung schön kristallin, aber mit unbefriedigender Ausbeute (ca. 41 %).

3. p-Methoxyphenyl-cyclohexandion



Das p-Isomere wurde von *D. Vorländer*¹²⁾ und *Friedmann*¹³⁾ synthetisiert. Diese Autoren erhielten aber eine Verbindung, die bei 181° (*Friedmann*) und 185° (*Vorländer*) schmolz, während

¹²⁾ A. 294, 310 (1896).

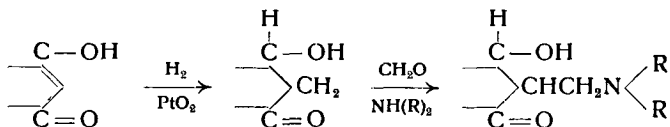
¹³⁾ J. pr. 146, 66 (1936).

wir einen Körper vom Schmelzpunkt 169° (korr.) erhielten. Die gefundenen Analysenwerte stimmten mit den berechneten für die Bruttoformel $C_{13}H_{14}O_3$ gut überein. Auch die chemischen Eigenschaften: Dioximbildung, Methylierung der enolischen Oxygruppe, Löslichkeit in Alkalien und Färbung mit Ferrichlorid, charakterisierten unsern Körper als Di- bzw. Oxyketon.

Anisalaceton vom Smp. 73° (übereinstimmend mit dem Schmelzpunkt von Anisalaceton von *Einhorn* u. *Grabfield*¹⁴⁾ wurde mit einem kleinen Überschuß an Natriummalonester versetzt und das Anlagerungsprodukt entweder mit 10 %iger alkoholischer Kalilauge durch 15stündiges Kochen oder mehrtägiges Stehen in der Kälte verseift. Nach dem Ansäuern und Decarboxylieren mit 50 %iger Essigsäure erhielten wir ein schwach gelbliches Produkt und durch Umkristallisieren aus 50 %iger Essigsäure oder Feinsprit rein weiße Kristalle, die nach vorhergehender Rotfärbung bei 169° unter Zersetzung schmolzen.

Auf diesen Körper ließen wir 2 Mol. Hydroxylaminchlorhydrat nach den gebräuchlichen Methoden einwirken. Der Stickstoffgehalt des resultierenden Körpers stimmte auf ein Dioxim mit zwei Mol. Kristallwasser (siehe Bemerkung 10 u. 11 Seite 22).

Ausgehend von 3-Oxy-5-p-methoxyphenyl-cyclohexen-3-on-1 versuchten wir durch partielle Hydrierung die Doppelbindung des α - β -ungesättigten Oxyketons abzusättigen und einen Ketoalkohol zu erhalten. Durch Einführung von basischen Seitenketten nach der Mannich'schen Methode¹⁵⁾ hofften wir zu Aminoketonen und Alkoholen zu gelangen.

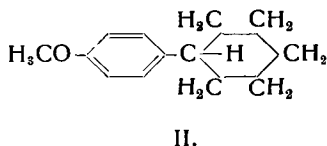
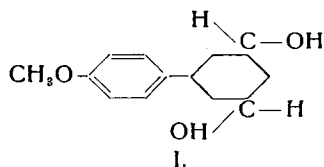


Die Hydrierung mit PtO_2 führte aber sowohl bei Aufnahme von 1 Mol., wie auch 2 Mol. H_2 zu Gemischen, die nicht weiter untersucht wurden. Da nach Aufnahme von 1 Mol. H_2 noch über 70 % Ausgangskörper zurückgewonnen wurden, schien die An-

¹⁴⁾ A. 243, 363 (1888).

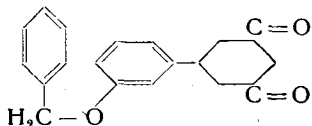
¹⁵⁾ *Mannich* und *Schütz*: Arch. Pharm. 255, 261 (1917); B. 53, 1874 (1920); B. 55, 356 (1922); B. 55, 3510 (1922).

nahme berechtigt, daß die Hydrierung nicht partiell durchgeführt werden kann. Auch nach Aufnahme von 2 Mol. H_2 erhielten wir gegen 50 % Diketon zurück. Dieses letztere Hydrierungsprodukt hat einen stark ätzenden süßlichen Geschmack und fenchelartigen Geruch, ist aber nicht identisch mit dem von uns hergestellten 5-p-Methoxyphenyl-cyclohexandiol-1,3 (I), oder dem von *Friedmann*¹⁶⁾ beschriebenen p-Methoxyphenylcyclohexan (II).



Durch Reduktion des p-Diketons mit Natrium und Alkohol erhielten wir den oben formulierten Dialkohol I, der durch eine *Zerewitinoff*-Bestimmung und durch Verestern mit p-Nitrobenzoylchlorid charakterisiert wurde. Als Hauptprodukt entstand ein schön kristallisierter Körper von schwach süßem, dann bitterem Geschmack, den wir nach Arbeiten von *Crossley* und *Renouf*¹⁷⁾ über Cyclohexandiole als *Trans*-verbindung bezeichnen. Das *Cis*-Isomere konnte bei vorsichtigem Arbeiten aus der Mutterlauge in minimalen Mengen als viskoses Öl von ätzendem Geschmack und aromatischem Geruch isoliert werden.

B. Benzyläther von 5-m-Oxyphenylcyclohexandion-1,3



Da die Entmethylierung des Methoxyphenyldiketokörpers zum Oxyphenylcyclohexandion nicht ohne Zerstörung des hydroaromatischen Ringes ausgeführt werden konnte, versuchten wir durch Benzylieren der phenolischen Oxygruppe einen leichter spaltbaren Äther darzustellen.

¹⁶⁾ J. pr. 146, 65 (1936).

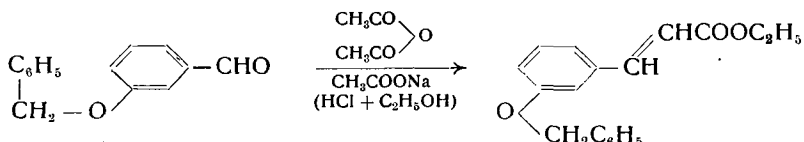
¹⁷⁾ Soc. 107, 610 (1915).

Die Synthese dieses 5-m-Benzyloxyphenylcyclohexandions wurde auf zwei verschiedenen Wegen ausgeführt:

1. durch Anlagerung von Malonester an m-Benzyloxybenzalacetone,
2. durch Anlagerung von Acetessigester an m-Benzyloxyzimtsäureester.

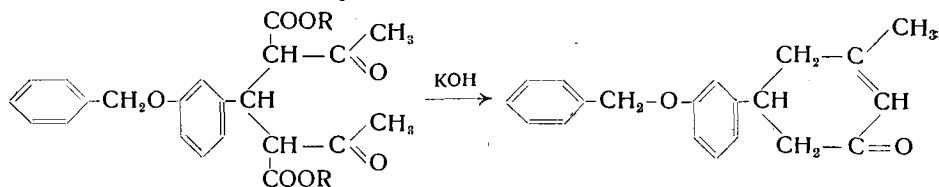
ad. 1. Die Kondensation von Aceton mit dem Benzyläther des m-Oxybenzaldehyds erfolgte nur mit sehr kleiner Ausbeute, da sich eine beträchtliche Menge Dibenzalkörper bildete und die Monobenzylidenverbindung sich beim Destillieren stark zersetzte. Beim Ansäuern des mit alkoholischer Kalilauge verseiften Malonester-Benzalacetoneadduktes bildeten sich große Mengen Harze, so daß wir auch hier nur unbefriedigende Ausbeuten erzielten.

ad. 2. Den Zimtsäureester stellten wir mittels der *Perkin'schen* Synthese und nachfolgender Veresterung mit absolutem Äthylalkohol und Salzsäuregas dar:



An diesen Ester wurde Acetessigester angelagert und mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel zum Benzyloxyphenyl-hydroresorcyldicarbonsäureester ringgeschlossen, mit Sodalösung zur Dicarbonsäure verseift und die angesäuerte Lösung durch Kochen mit Essigsäure decarboxyliert. Auch auf diesem Wege erhielten wir große Mengen ölige und harzige Nebenprodukte, so daß die Synthese nicht lohnend schien. Der aus 50%iger Essigsäure umkristallisierte Körper ist identisch mit dem nach Methode 1 erhaltenen.

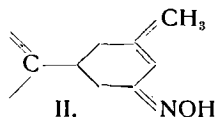
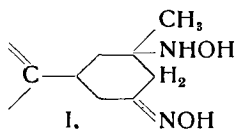
C. Benzyläther von 1-Methyl-3-m-oxyphenylcyclohexen-6-on-5



Zur Darstellung dieses α - β -ungesättigten Ringketons benützte man die *Knoevenagel*'sche Synthese¹⁸⁾, um anhand der Ausbeuten feststellen zu können, ob der verhältnismäßig große Substituent in *m*-Stellung des Benzolringes die Anlagerung von Säureestern und die Verseifung und Cyclisierung bei dem oben beschriebenen Benzyläther des *m*-Oxyphenyldihydroresorcins erschwert hat. Da aber beim Arbeiten nach der *Knoevenagel*'schen Synthese sowohl die Kondensation von 2 Mol. Acetessigester an *m*-Benzyloxybenzaldehyd, sowie auch die Verseifung und Cyclisierung mit guter Ausbeute gelang, scheint diese Annahme nicht stichhaltig zu sein.

*Knoevenagel*¹⁹⁾, *Wallach*²⁰⁾ und *H. Kilchher*²¹⁾ erhielten bei der Einwirkung von Hydroxylaminchlorhydrat auf 1-Methyl-3-phenyl-cyclohexen-6-on-5-derivate anormale Hydroxylaminoxime (I) und Mischungen von normalen (II) und anormalen Oximen.

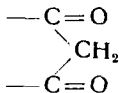
Der Stickstoffwert des von uns dargestellten Oxims von 1-Methyl-*m*-benzyloxyphenyl-cyclohexen-6-on-5 stimmt aber genau auf eine Verbindung der Formel II.



D. Stickstoffhaltige basische Derivate des 5-(*m*- und *p*-oxy)-phenyl-cyclohexandion-1,3

Für die Einführung von Aminogruppen im hydroaromatischen Ring kommen hauptsächlich die Kohlenstoffatome in Stellung 1-, 2- und 3 in Betracht, da dieser Teil des Moleküls durch die zwei Ketogruppen in hohem Maße aktiviert ist.

Das saure Methylen in 2-Stellung schien uns zur Einführung von stickstoffhaltigen Substituenten besonders geeignet.



¹⁸⁾ A. 281, 28 (1894); A. 289, 132 (1896).

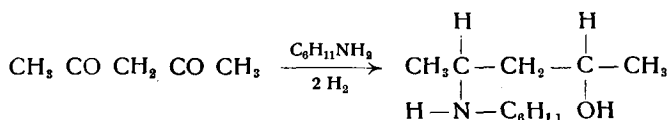
¹⁹⁾ A. 303, 224 (1898).

²⁰⁾ A. 277, 125 (1893); A. 279, 368 (1894).

²¹⁾ *H. Kilchher*, Diss. 848 E. T. H. Zürich (1935).

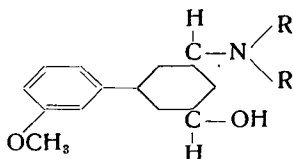
Ebenso hofften wir durch Austausch der enolischen Oxygruppe gegen Aminogruppen zu basischen Verbindungen zu gelangen.

Skita und *Keil*²²⁾ gelang die Synthese von Aminoalkoholen durch katalytische Hydrierung von 1,2-, 1,3- und 1,4-Diketonen, bezw. Oxyketonen und Oxyaldehyden, in Anwesenheit von aliphatischen und aromatischen Aminen mit kolloidalem Platin als Katalysator. Durch Hydrierung von Acetylaceton (1,3-Diketon) in Anwesenheit von Cyclohexylamin erhielten obige Autoren Cyclohexylamino-pentanol:



Als klassisches Beispiel dieser Methode sei die Synthese des Ephedrins von *Skita* und *Keil*²³⁾ und *Manske* und *Johnson*²⁴⁾ erwähnt.

Mit Hilfe dieses Hydrierungsverfahrens hofften wir folgenden Aminoalkohol zu erhalten:



Mit PtO_2 als Katalysator (nach *Manske*) wurde in Anwesenheit von Aminen mit Alkohol als Lösungsmittel weder bei Zimmer- noch bei erhöhter Temperatur Wasserstoff aufgenommen. Nach Entfernung oder Neutralisation des Amins wurde Wasserstoff absorbiert, und man konnte die auf Seite 24 beschriebenen, aber nicht weiter untersuchten Gemische isolieren.

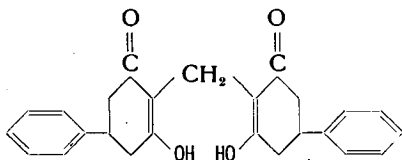
Prinzipiell wäre auch die Bildung von Aminoketonen nach *Mannich*, mit Formaldehyd und Aminen, möglich (Literatur s. S. 24, Fußnote 15), wobei die Gruppe $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$ entweder in 2-, 4-

²²⁾ B. 61, 1452, 1682 (1928); Z. angew. Ch. (1929), 501.

²³⁾ B. 62, 1142 (1929).

²⁴⁾ Am. Soc. 51, 580 (1929).

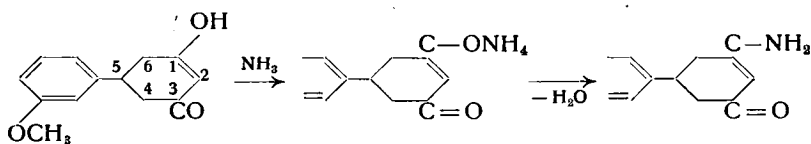
oder 6-Stellung im hydroaromatischen Kern substituieren würde. Formaldehyd reagiert aber mit Dihydroresorcinen sofort unter Bildung von Verbindungen folgender Konstitution:



Methylen-bis-phenyl-dihydroresorcine.

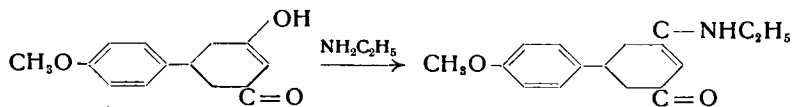
Hingegen gelang es auf folgenden Wegen basische Seitenketten in das m-Methoxyphenyl-cyclohexandion einzuführen:

1. Wir lösten m-Methoxyphenyl-cyclohexandion in konz. Ammoniak. Primär bildet sich das Ammonsalz des Oxyketons und sekundär unter Wasserabspaltung bei mehrmaligem Übergießen mit Ammoniak und Abdampfen zur Trockene das 1-Amino-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-3:



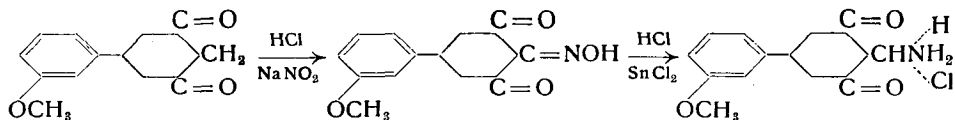
Durch die Einführung der basischen Gruppe scheint die zweite Ketogruppe enolisiert worden zu sein, da der Körper in Alkalien löslich ist und mit Ferrichlorid Rotfärbung gibt. Bringt man die basische Natur durch Acetylieren zum Verschwinden, dann wird auch die Enolform wieder durch die Ketoform ersetzt. Die Tatsache, daß der Körper in Säuren unlöslich ist, beweist, daß wirklich die NH_2 -Gruppe acyliert wurde.

Durch längeres Kochen des p-Methoxyphenylcyclohexandions mit einer alkoholischen Lösung von Äthylamin erhielten wir als sekundäres Amin das 1-N-äthylamino-5-p-methoxyphenyl-cyclohexen-2-on-3:



2. In Stellung 2 konnten wir durch folgende Operationen basische Substituenten anbringen:

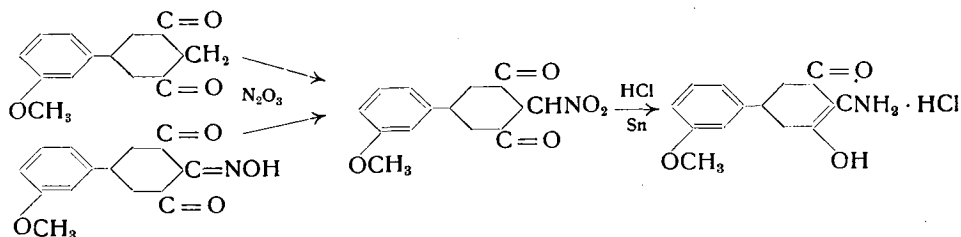
a) über die 2-Iso-nitroso-verbindung durch Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure in Eisessiglösung.



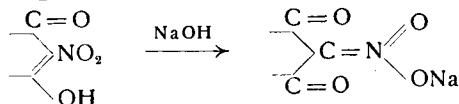
Da durch Einwirkung von salpetriger Säure auf eine Suspension des Diketons die Reaktion nur langsam und unvollständig verlief, wurde das Oxyketon in Lauge gelöst, mit der berechneten Menge Nitrit versetzt und durch Zutropfen von Säure in „*statu nascendi*“ nitrosiert. Man erhielt ein sehr wärmeempfindliches, zersetzliches, graubraunes Pulver, das durch Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnte. Als α -Oximidoketon gibt die Verbindung mit Alkalien und Eisensalzen farbige Verbindungen²⁵⁾.

Die Reduktion des Isonitrosodiketons verlief mit sehr schlechter Ausbeute.

b) über die 2-Nitroverbindung durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure.



Man leitete unter Eiskühlung durch eine ätherische²⁶⁾ Suspension des Diketons nitrose Gase und konnte mit befriedigender Ausbeute einen gut kristallisierenden Körper isolieren, der identisch mit einem durch Oxydation des Isonitrosokörpers mit nitrosen Gasen erhaltenen Produkt war. Die Nitroverbindung ist in Wasser ziemlich gut löslich und reagiert als *o*-Nitrophenol in wässriger Lösung sauer gegen Lackmus.



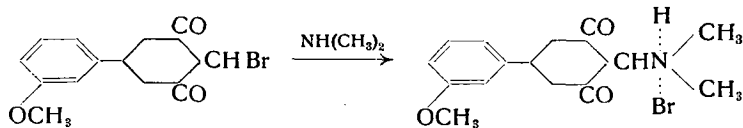
²⁵⁾ J. Guinchart, B. 32, 1723 (1899).

²⁶⁾ Zersetzung des Äthers durch nitrose Gase: B. 54, 1782 (1921).

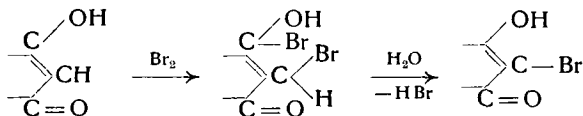
Mit Alkalien lagert sich die sekundäre Nitrogruppe in die Nitronsäureform um unter Bildung von gelben Salzen.

Das durch Reduktion der Nitroverbindung mit 50 %iger Ausbeute erhaltene Amin, bezw. Chlorhydrat, ist identisch mit dem HCl-Salz des unter a) beschriebenenamins. Es gelang uns nicht, die freie Base zu isolieren, da die alkalische Lösung sofort verharzte. Das Chlorhydrat selbst zersetzt sich beim Aufbewahren unter Gelb- bis Braunfärbung, und die alkoholische Lösung des weißen Salzes wird schon nach wenigen Stunden dunkelsmaragdgrün. Da die Verbindung in der Enolform als *o*-Aminophenol aufzufassen ist, lassen sich diese Zersetzungen auf die leichte Oxydierbarkeit dieser Körper zurückführen.

c) über die 2-Bromverbindung durch Umsetzung mit Dimethylamin.



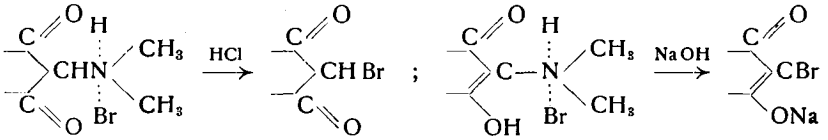
Das durch Addition von 1 Mol. Brom primär entstandene Dibromid spaltet durch Kochen mit Wasser 1 Mol. Bromwasserstoff ab.



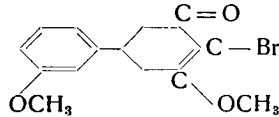
Der Austausch des Bromatoms gegen den Dimethylaminorest vollzog sich mit fast quantitativer Ausbeute unter Bildung des Bromhydrates von 2-Dimethylamino-5-m-methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3. *Klingenfuß*²⁷⁾ erwähnt, daß diese Monohalogenide sehr stabil und reaktionsträge seien, so daß das Halogen nicht ohne Zersetzung des Moleküls gegen Radikale ausgetauscht werden könne.

²⁷⁾ *Barell* - Festschrift der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, 1936, p. 220.

In saurer und alkalischer Lösung wird die Dimethylamino-
gruppe unter Rückbildung des 2-Bromdiketons abgespalten.

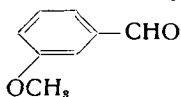


Wir versuchten durch Hydrierung mit PtO_2 als Katalysator einen Aminoalkohol, bezw. -dialkohol zu erhalten. Nach Verbrauch von einem Mol. Wasserstoff kam die Aufnahme zum Stillstand. Wir isolierten einen N- und Br-freien Körper (m-Diketon) und Dimethylaminbromhydrat als Reaktionsprodukte. Da die große Unbeständigkeit diesesamins wahrscheinlich durch die Keto-Enol-Umlagerungen verursacht wird, versuchten wir den Körper durch Stabilisierung der enolischen Oxygruppe der weitem Verarbeitung zugänglich zu machen. Leider führte auch die Verätherung der Oxygruppe in neutraler Lösung mit Diazomethan zu einem stickstofffreien Körper:



EXPERIMENTELLER TEIL

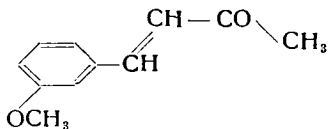
Methylierung von m-Oxybenzaldehyd



Durch Kombination der Methoden von *Th. Curtius*¹⁾ und *S. N. Chakrvariti*²⁾ konnte die Ausbeute an m-Methoxybenzaldehyd auf 95% erhöht werden:

122 g (1 Mol) m-Oxybenzaldehyd werden in 500 g 10%iger NaOH gelöst. Unter Umschütteln und Wasserkühlung werden 140 ccm Dimethylsulfat in Portionen von ca. 5 ccm innert einer halben Stunde zugegeben. Die klare, hellgelbe Lösung trübt sich, und nach wenigen Minuten scheidet sich ein bräunliches Öl aus. Es wird auf der Maschine geschüttelt, bis die gelbe Farbe des Phenolates verschwindet. Die Emulsion wird in einem Rundkolben auf dem Wasserbade $\frac{1}{2}$ —1 Stunde schwach erwärmt, dann nach Zugabe von 100 ccm 10%iger NaOH zur Vernichtung des überschüssigen Dimethylsulfates noch eine halbe Stunde geschüttelt. Das braune Öl wird im Scheidetrichter abgetrennt, in Äther gelöst und die alkalische Lösung ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und Destillation des gelben Öls im Vakuum. Neben geringen Mengen von Methoxybenzylalkohol destilliert das Produkt als farbloses Öl. Kp._{11 mm} bei 105—106°. Ausbeute = 129 g = 95%. Bei längerem Stehen wird das Produkt gelb bis braun.

m-Methoxy-benzyliden-aceton

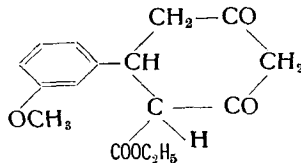


¹⁾ J. pr. (2) 85, 423 (1912).

²⁾ Soc. (1927) 2269.

Entsprechend den Angaben über Anisalaceton³⁾ wurden 60 g m-Methoxybenzaldehyd in 135 g Aceton gelöst und unter Schütteln zu 600 g 10%iger NaOH und 6 Liter Wasser zugegeben. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung, und es scheiden sich gelbe Öltropfen aus. Unter öfterem Durchschütteln 18—24 Stunden stehen lassen bei Zimmertemperatur. Die Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und das Öl im Scheidetrichter abgeschieden und in Äther gelöst. Die wässrige Lösung wird mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden gut säurefrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Äther abdestillieren. Das gelbe Produkt destilliert bei 11 mm und 169—171° als schwach gelbliches Öl, das stark ätzend auf die Schleimhäute wirkt. Ausbeute = 59,6 g = 70,7%. Die Ausbeute fällt bedeutend niedriger aus, wenn die Kondensation über mehr als 24 Stunden ausgedehnt wird, da sich dabei wahrscheinlich das Dibenzalprodukt bildet. Auch muß die große Verdünnung der Lauge beibehalten werden, da sonst große Mengen Harze entstehen. Beim Destillieren zersetzt sich ein großer Teil des Produkts, auch im Hochvakuum.

5-m-Methoxyphenyl-4-carboxäthyl-
cyclohexandion-1,3⁴⁾



50 g m-Methoxybenzalaceton (frisch destilliert)

50 g Malonester (10% Überschuß)

6,4 g Natrium

150 ccm abs. Alkohol

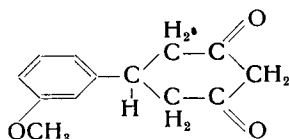
Die Benzylidenverbindung wird in 70 ccm abs. Alkohol gelöst und zu der warmen Lösung des Natriummalonesters auf einmal

³⁾ *Einhorn* u. *Grabfield*: A. 243, 363 (1888); *E. Friedmann*; J. pr. 145, 324 (1936).

⁴⁾ *Michael* und *Freer*: J. pr. 35, 349 (1887); 43, 390 (1891). *Knoevenagel*: B. 27, 2337 (1894). *Vorländer*: A. 294, 253 (1896); B. 27, 2054 (1894).

zugegeben. (Natrium in 80 ccm abs. Alkohol lösen und frisch destillierten Malonester zugeben.) Die Mischung wird unter Rückfluß gekocht. Orangefarbene Lösung. Nach einigen Minuten scheidet sich das Kondensationsprodukt als weißes, körniges Salz aus. Es wird noch eine Stunde auf dem Wasserbade rückfließend gekocht und über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Kristallmasse wird ohne weitere Reinigung verseift.

Verseifung zum 5-m-Methoxyphenyl-
cyclohexandion-1,3



1. Mit abs. alkoholischer Kalilauge:

700 g 10%ige abs. alkoholische Kalilauge, entsprechend der 7fachen Menge, werden mit dem Kondensationsprodukt versetzt, welches sich unter Orangefärbung löst. 10 Stunden auf dem Wasserbade rückfließend kochen. Brauner, körniger Niederschlag. Alkohol im Vakuum wegdestillieren. Der Rückstand wird in 200 ccm Wasser aufgenommen und die braune Lösung mit HCl 1:1 bis zur stark sauren Reaktion versetzt.

2. Mit wässriger Sodalösung:

Man kocht einen Teil des Kondensationsproduktes mit 5 Teilen Soda und 3 Teilen Wasser 15—20 Stunden unter Rückfluß bei 130—140°. Das Produkt löst sich mit brauner Farbe. Man säuert mit conc. Salzsäure an.

3. Mit wässrig-alkoholischer Kalilauge:

Der Ester wird bei 140° mit der 10fachen Menge 10%iger wässrig-alkoholischer (1:1) Kalilauge 20 Stunden gekocht und der Alkohol im Vakuum weitgehend abgedampft. Mit conc. HCl ansäuern.

Bei allen drei Variationen des Verseifens scheidet sich ein schmieriger, mit Harzen durchsetzter Niederschlag aus. Die Lösung erwärmt sich stark unter heftiger CO₂-Entwicklung. Beim Erkalten erstarrt die Schmiere zu einer körnigen, braunen Kruste. Oft bleibt

das Produkt aber ölig. Man versetzt dann mit viel conc. HCl und stellt einige Tage in den Eisschrank, nach welcher Zeit das Öl erstarrt. Dieses rohe Produkt enthält noch einen großen Teil 5-m-Methoxy-phenyl-1,3-cyclohexandion-4-carbonsäure. Man erhitzt die Mischung zum Sieden und versetzt mit Eisessig, bis die Kristallmasse vollständig gelöst ist. Starke CO₂-Entwicklung. Die Lösung enthält ca. 50% Essigsäure. Bei jeder Verseifungsart scheiden sich geringe Mengen Harz aus. Man kocht 15 Minuten mit Tierkohle und filtriert. Schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 123—125°. Abnutschen und mit Wasser waschen. Trocknen und das pulverisierte Produkt mit Äther extrahieren, wobei die farbigen Verunreinigungen quantitativ herausgelöst werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Essigester erhält man rein weiße Kristalle vom Smp. 127—128° (korr.). Bei 132° wird die Schmelze rot und zersetzt sich. Das Diketon löst sich in Eisessig gut, in Alkohol, Essigester und 50%iger Essigsäure ziemlich gut, nicht in Wasser und Äther. Als Oxyketon löst sich die Verbindung in Alkalien und gibt in alkoholischer Lösung mit Ferrichloridlösung eine braune Färbung. Die Ausbeute beträgt in der Reihenfolge der Verseifungsvarianten 70—80—85%.

2,740 mg Substanz	gaben	7,18 mg CO ₂	und	1,59 mg H ₂ O
2,811 mg Substanz	gaben	7,38 mg CO ₂	und	1,65 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₄ O ₃	Ber.	C 71,55%	H	6,43%
	Gef.	C 71,47%	H	6,49%
	Gef.	C 71,60%	H	6,56%

Dioxim: 1 Mol-Teil des Diketokörpers wird in Methylalkohol gelöst, mit einer conc. wässrigen Lösung von 2 Mol-Teilen Hydroxylaminchlorhydrat, neutralisiert mit der berechneten Menge Soda, versetzt, schwach erwärmt und 24 Stunden stehengelassen. In Wasser gießen. Es fällt ein amorpher Niederschlag aus, der in wässrigem Methylalkohol heiß gelöst wird. In Kältemischung scheiden sich Kristalle aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol bei 125—127° (korr.) unter Zersetzung schmelzen. Die Analyse stimmt auf ein Dioxim mit einem Molekül Kristallwasser.

3,377 mg Substanz	gaben	0,321 ccm N	22°/740 mm
C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ + 1 H ₂ O	Ber.	N	10,53%
	Gef.	N	10,71%

Das Oxim wurde 12 Stunden bei 100° und 11 mm getrocknet:

Gewichtsverlust: Ber. 6,63 %
 Gef. 6,76 %

Methylierung des Oxyketons

a) mit Methanol und conc. Salzsäure

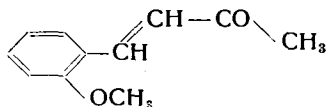
2,2 g ($\frac{1}{100}$ Mol) Oxyketon werden in 15 ccm Methanol gelöst und mit 0,5 ccm conc. Salzsäure 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Orangerote Lösung mit 10 ccm Benzol versetzen und auf dem Wasserbade zur Trockene verdampfen. Rückstand in Äther aufnehmen. Der Hauptteil bleibt ungelöst. Abfiltrieren. Filtrat mit sehr verdünnter Sodalösung kurz ausschütteln. Äther abdampfen. Kristalline Masse vom Smp. 45—48°. Bei 55° Rotfärbung. Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol. Weiße Schuppen. Smp. 49°. Ausbeute sehr klein.

b) mit Diazomethan

4,0 g Oxyketon werden in 50 ccm Methanol gelöst und eine ätherische Lösung von Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung zugegeben. Über Nacht bei Zimmertemperatur stehen lassen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel erhält man den Methyläther als gelbes Öl, das beim Stehen im Vakuum kristallin erstarrt. Schuppige Kristalle aus wässrigem Methylalkohol, schwach aromatischer Geruch. Smp. 49°. Ausbeute quantitativ.

3,165 mg Substanz gaben nach *Zeisel* 6,350 mg AgJ
 $C_{14}H_{16}O_3$ Ber. OCH_3 26,72 %
 Gef. OCH_3 26,51 %

o-Methoxybenzalacetone



50 g o-Methoxybenzaldehyd (frisch destilliert, Sdp. 11 mm/119°) werden in 110 g Aceton gelöst und unter Kühlung und Umschütteln zu einer Lösung von 500 g 10%iger Natronlauge in 5 Liter Wasser gegossen. Gelbe Emulsion. Nach wenigen Minuten scheiden sich gelbe Flocken aus. Man läßt 12 Stunden bei Zimmer-

temperatur unter häufigem Umschütteln stehen. Das Gemisch wird mit Essigsäure angesäuert, die Benzylidenverbindung abgenutzt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Die gelben, zerfließlichen Kristalle sind in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln löslich. Aus Ligroin erhält man nach einigen Tagen farblose, tafelige Kristalle vom Smp. 46°.

Oxim. 2 g des Ketons werden mit einer Lösung von 0,8 g Hydroxylaminchlorhydrat und der entsprechenden Menge conc. Sodalösung in wenig Alkohol eine halbe Stunde schwach erwärmt und nach 12 Stunden in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl erstarrt nach einigen Tagen. Aus wässrigem Alkohol umkristallisiert schmilzt das Oxim scharf bei 129° (korr.).

Kondensation mit Malonsäurediester

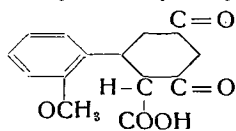
20 g o-Methoxybenzalacetone

20 g Malondiester

2,8 g Natrium

Zur warmen Lösung des Natriummalonesters gießt man die Benzalverbindung, gelöst in 50 ccm absolutem Alkohol, und erhitzt die gelbe Lösung auf dem Wasserbade. Nach 15 Minuten scheidet sich ein weißes, körniges Salz aus, und nach 5 Stunden ist die Kondensation beendet. Ohne das gebildete 5-o-Methoxy-phenyl-4-carboxäthyl-cyclohexandion-1,3 zu isolieren wird mit Sodalösung zur Carbonsäure verseift und in der Hitze decarboxyliert.

5-o-Methoxyphenyl-4-carboxy-cyclohexandion-1,3 und 5-o-Methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3



a) mit Sodalösung

Der Alkohol wird vollständig im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in der 10fachen Menge 10%iger Sodalösung gelöst. Die braune Brühe wird 15 Stunden bei 110° rückfließend gekocht. Mit verdünnter Salzsäure vorsichtig ansäuern. Unter starker CO₂-Entwicklung scheidet sich in der Hitze ein braunes Öl aus. Man löst

heiß mit 50%iger Essigsäure und kocht mit Tierkohle. Nach Beendigung der Gasentwicklung läßt man erkalten, wobei sich wieder ein Öl ausscheidet, das auch nach Tagen nicht erstarrt. Das zähe Produkt wird abgeschieden und mit viel Wasser verrieben. Dabei erstarrt das Öl zu einer breiigen Masse. Man löst in heißem Essigester und stellt in Eisschrank. Nach 12 Stunden scheiden sich spießige Kristalle aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester und Kochen mit Tierkohle schmilzt der Körper bei 144° (korr.) unter vorheriger Rotfärbung.

b) mit alkoholischer Kalilauge

Der braune Rückstand wird in der 10fachen Menge 10%iger alkoholischer Kalilauge gelöst und am Rückfluß gekocht. Nach wenigen Minuten scheidet sich das Kalisalz der Carbonsäure als weißes Produkt aus. Nach 15 Stunden destilliert man den Alkohol im Vakuum weg und löst den braunen Rückstand in wenig Wasser. Mit verd. HCl ansäuern. Beim Erhitzen scheidet sich wieder ein stark mit Harzen durchsetztes Öl aus. Zur Vervollständigung der Decarboxylierung verfährt man wie unter a) beschrieben. Man erhält aus Essigester weiße Kristalle, die bei 144° (korr.) unter Rotfärbung und Zersetzung schmelzen.

Die Ausbeute ist bei beiden Verseifungsarten unbefriedigend. Unter günstigsten Bedingungen erhält man höchstens 41%.

Löslich ist das Diketon in heißem Alkohol, Essigester und Eisessig, schwer in Benzol und unlöslich in Äther und in Mineral-säuren, aber löslich in verdünnten Alkalien. Mit Ferrichlorid in alkoholischer Lösung Rotbraunfärbung.

2,943 mg Substanz gaben 7,75 mg CO₂ und 1,71 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₂ Ber. C 71,55% H 6,43%

Gef. C 71,82% H 6,50%

D i o x i m. Ein Mol-Teil des Diketons wird mit einer wässrigen Lösung von 2 Mol-Teilen Hydroxylaminchlorhydrat und 1 Mol-Teil Soda versetzt, Alkohol bis zur Lösung zugefügt und auf dem Wasserbade 1 Stunde erhitzt. Nach 12 Stunden in Wasser gießen. Es fällt ein klebriges, braunes Produkt aus, das unter Wasser bei 14-tägigem Stehen erstarrt. Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol. Das Dioxim fällt immer amorph aus und schmilzt sehr unscharf

zwischen 145—155° unter Zersetzung. Man trocknet im Vakuum neben Pentoxyd. Bräunliches Pulver, das für eine Analyse zu unrein ist.

Anisalaceton

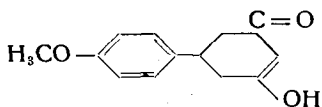
Nach Angaben von *Einhorn* und *Grabfield* und *E. Friedmann* (siehe Fußnote 3 und 4, p. 34) wurden 50 g p-Methoxybenzaldehyd in 110 g Aceton gelöst und mit 50 g NaOH in 5500 g Wasser 12 Stunden unter öfterem Umschütteln stehengelassen. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wird abgenutscht und das gelbe Produkt aus Methylalkohol umkristallisiert. Gelbliche Tafeln vom Smp. 73°. Löslich in allen organischen Lösungsmitteln.

5-p-Methoxyphenyl-4-hydroresorcylsäureester

Sowohl die Kondensation mit Malonester, als auch die nachfolgende Verseifung und Decarboxylierung wurden genau nach den Angaben von *E. Knoevenagel* und *D. Vorländer* und *E. Friedmann*¹⁾ ausgeführt.

30 g Anisalaceton werden in 50 ccm abs. Alkohol gelöst und zu der warmen Lösung des Natriummalonesters auf einmal zugegossen. Die Lösung kommt infolge der Reaktionswärme ins Sieden und nach kurzer Zeit scheidet sich ein weißer, körniger Niederschlag aus. Nach 5 Stunden ist die Kondensation beendet.

Verseifung zum p-Methoxyphenyl-dihydroresorcin



Das Kondensationsprodukt wird in der 10fachen Menge 10%iger alkoholischer Kalilauge gelöst. Auf dem Wasserbade am Rückfluß kochen. Aus der gelbbraunen Lösung scheiden sich bald flockige Kristalle ab, der Kolbeninhalt erstarrt zu einem dicken Brei. Nach 12stündigem Kochen destilliert man den Alkohol im Vakuum vollständig ab, nimmt den körnigen Rückstand in 100 ccm Wasser auf und säuert mit Salzsäure 1:1 an. Die Carbonsäure scheidet sich als schmieriges Produkt aus. Man gibt soviel Eisessig zu, bis die

Lösung 50% davon enthält und erhitzt zum Sieden. Unter heftiger CO_2 -Entwicklung geht die Schmiere in Lösung. Geringe Harzausscheidung, die ganz ausbleibt, wenn man von ganz reinem Anisalacetone ausgeht. Versetzen mit Tierkohle und 15 Minuten kochen. Beim Erkalten scheidet sich der Diketokörper in gelblichen Blättchen aus. Abnutschen und mit Wasser waschen. Mit Äther verreiben und dekantieren. Das so vorgereinigte Produkt ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder 50%iger Essigsäure rein. Smp. 169° (korr.) unter Zersetzung. Der gefundene Smp. ist gegenüber dem von *Vorländer* und *Friedmann* angegebenen von 185° bedeutend zu niedrig. Auch nach 5maligem Umkristallisieren schmolz die Verbindung nicht höher als 169° und zersetzte sich bei 173° unter Rotfärbung. Löslich in Eisessig, schwer in Alkohol, Essigester und 50%iger Essigsäure, unlöslich in Äther. Die Löslichkeit in verdünnten Alkalien und die Braunfärbung mit alkoholischer Ferrichloridlösung beweisen den enolischen Charakter der Verbindung.

2,760 mg Substanz gaben 7,25 mg CO_2 und 1,57 mg H_2O

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$	Ber. C 71,55 %	H 6,43 %
	Gef. C 71,64 %	H 6,36 %

Dioxim: Das Dioxim wird durch Lösen von 1 Mol-Teil Diketone und 2 Mol-Teilen Hydroxyaminchlorhydrat in wässrigem Alkohol und Neutralisieren mit konz. Sodalösung hergestellt. Aus Alkohol-Wasser erhält man kugelige Aggregate, die nach dem Trocknen im Vakuum neben Pentoxyd bei 85° unter Zersetzung schmelzen.

2,040 mg Substanz gaben 0,183 ccm N $20^\circ/713$ mm

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. N 11,29 %
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	Ber. N 9,85 %
	Gef. N 9,81 %

Methylierung mit Diazomethan

2 g Oxyketone werden in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und unter Eiskühlung eine 2%ige ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugegeben. 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel erhält man eine gelbliche, breiige Masse, die von wenigen körnigen Kristallen durchsetzt ist. Lösen in Äther, vom Unlöslichen abfiltrieren und Lösung über Natriumsulfat trocknen. Äther verdunsten. Gelb-

liche, krustige Kristalle. Man löst sie in Alkohol, versetzt mit Wasser bis zur Trübung, stellt in den Eisschrank. Nach 3 Tagen erhält man durchsichtige Tafeln vom Smp. 56°. Löslich in Äther, Alkohol und Aceton, unlöslich in Ligroin, Alkalien, Säuren und Wasser. Ausbeute 95%.

Die Analyse nach *Zeisel* bestätigt die Anwesenheit von 2 Methoxygruppen.

3,550 mg Substanz gaben 7,105 mg AgJ

$C_{14}H_{16}O_3$ Ber. OCH_3 26,72%

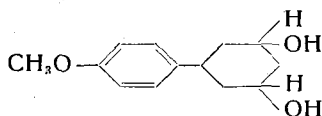
Gef. OCH_3 26,44%

Versuch zur Hydrierung des Diketons

10 mg PtO_2 werden in 2 ccm Alkohol $\frac{1}{4}$ Stunde mit Wasserstoff geschüttelt, dazu 0,5 g p-Diketon in 15 ccm Alkohol gegeben und bei Zimmertemperatur und bei Normaldruck hydriert. Innert 12 Stunden werden 112 ccm H_2 aufgenommen (2 Mol). Durch Erhöhen der Hydrierungstemperatur auf 45—50° konnte die Aufnahme beschleunigt werden. Katalysator abfiltrieren und Alkohol abdampfen. Man erhält ein farbloses, viskoses, nach Fenchel riechendes Öl. In Äther aufnehmen, mit verd. Natronlauge, dann mit Wasser waschen. Äther trocknen und wegdamfen. Das Öl wird über Schwefelsäure im Vakuum aufbewahrt und erstarrt nach Tagen zu einer weißen Kristallmasse, die aber bei jedem Umlösungsversuche wieder zu einem Öle zerfließt. Die Verbindung siedet bei 172—173°/11 mm. *E. Friedmann*⁵⁾ erhält eine Verbindung durch Reduktion des p-Diketons mit Zink und Salzsäure zum p-Methoxyphenyl-cyclohexan, deren Siedepunkt aber nicht mit dem unseres Körpers übereinstimmt. Die Natur des von uns erhaltenen Reduktionsproduktes ist vorläufig nicht abgeklärt.

Durch Ansäuern der oben erwähnten alkalischen Waschflüssigkeit gewinnt man 50% des p-Diketons wieder zurück.

5-p-Methoxyphenyl-cyclohexandiol-1,3



⁵⁾ J. pr. 146, 65 (1936).

Nach Angaben von *E. Knoevenagel*⁶⁾ über Reduktionen von Dihydroresorcinen mit Natrium und Alkohol werden 3 g p-Diketokörper in einem Rundkolben mit langem Kugelrückfluß in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und im Ölbad auf 110—115° erhitzt. 3,6 g Natrium werden in kleinen Stücken innerhalb 15—20 Minuten zugegeben. Sobald alles Natrium gelöst ist, wird die Lösung abgekühlt, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, vom Glaubersalz abfiltriert, die wässrig-alkoholische Lösung mit Pottasche ausgesalzen und der Alkohol im Vakuum verdunstet. Als Rückstand bleibt ein klebriger Kristallbrei, der mit Essigester verrieben wird. Ein Teil des Rückstandes bleibt als braunes Öl ungelöst. Die Essigesterlösung zur Trockene verdampfen und Rückstand in heißem Benzol lösen. In der Kälte scheiden sich bräunliche Kristalle aus, die sehr unscharf zwischen 70—85° schmelzen. Auch nach mehrmaligem Umkristallisieren kann das Produkt nicht rein erhalten werden.

Die Aufarbeitung wurde nach dem Verfahren von *Crossley* und *Renouf*⁷⁾ und *Zelinsky* und *Uspensky*⁸⁾ abgeändert, die zur Trennung der trans- und cis-Isomeren und des gebildeten Monoalkohols bei der Reduktion von Dimethyldihydroresorcin folgenden Weg empfehlen:

Anstatt das Reaktionsprodukt mit Schwefelsäure zu neutralisieren wird die schwach braune Lösung mit Wasserdampf erhitzt. Mit dem Alkohol destilliert ein öliger Körper in geringen Mengen über (nach *Crossley*: 5-Methoxyphenyl-cyclohexanol). Es scheidet sich ein bräunliches Öl aus und die überstehende Lösung wird klar. Die Dampfzufuhr wird unterbrochen, der Rückstand mit Wasser stark verdünnt und mit Äther geschüttelt. Die Lösung wird trübe, und nach wenigen Minuten scheiden sich rein weiße, glänzende Lamellen aus, die abgenutscht und mit verdünnter Säure und Wasser gewaschen werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol erhält man weiße, nadlige oder säulige Kristalle, die nach dem Trocknen im Vakuum (11 mm) bei 81° schmelzen. Trocknet man 10 Stunden bei 100° und 11 mm, dann steigt der Smp. auf 131° (korr.).

⁶⁾ A. 289, 167 (1916).

⁷⁾ Soc. 107, 608 (1915).

⁸⁾ B. 46, 1466 (1913).

Die Verbindung schmeckt stark bitter und ist unlöslich in verdünnten Alkalien und Säuren, Äther und Ligroin, schwer löslich in Benzol und Wasser, löslich in Alkohol, Chloroform, Essigester und Aceton.

9,619 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 1,94 ccm CH₄ bei 760 mm u. 20°
 C₁₃H₁₈O₃ Ber. OH 15,31% entspricht 2 act. H
 Gef. OH 15,40% „ 2,08 „ „

Das obige wässrig-ätherische Filtrat wird 6mal mit Äther ausgeschüttelt; die vereinigten Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet. Man erhält minime Mengen eines zähen Öls von schwach fenchelartigem Geruch und stark ätzendem Geschmack, Eigenschaften, die stark an die des durch Hydrieren (p. 42) erhaltenen Körpers erinnern. Nach *Crossley*⁷⁾ dürfte es sich um die cis-Form des Dialkohols handeln.

p-Nitro-benzoyl-diester

150 mg des Diols werden mit 250 mg p-Nitrobenzoylchlorid in 2 ccm wasserfreiem Pyridin unter Kühlung und Schütteln gemischt. Nach 24 Stunden gießt man in verdünnte Salzsäure, nimmt mit Äther auf und wäscht mit verd. Natronlauge und Wasser. Äther trocknen und abdunsten. Der gelbe, krustige Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Gelbliche, wollige Nadelchen vom Smp. 204° (korr.).

3,081 mg Substanz gaben 0,147 ccm N 22°/726 mm
 C₂₇H₂₄O₉N₂ Ber. N 5,38%
 Gef. N 5,27%

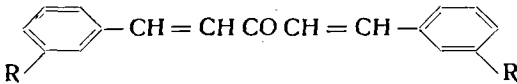
Benzylierung von m-Oxybenzaldehyd

100 g m-Oxybenzaldehyd werden in 10%iger Natronlauge gelöst. Portionenweise gibt man unter Schütteln 103 g Benzylchlorid hinzu. 12 Stunden schütteln. Gelbe Emulsion, die zur Entfernung des Benzylchloridüberschusses mit Wasserdampf erhitzt wird. Das im Destillierkolben sich ausscheidende Öl erstarrt nach wenigen Stunden zu einem weißen Kristallkuchen, der in Äther gelöst wird. Die alkalische Lösung wird ebenfalls mit Äther ausgezogen; die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und in einem Wurstkolben destilliert. Kp. 11 mm/195—196°. Die wasserklare Flüssigkeit

erstarrt in der Vorlage zu weißen, glänzenden, kugeligen Aggregaten, die in allen organischen Lösungsmitteln löslich sind. Aus einer übersättigten Ätherlösung erhält man durchsichtige Schuppen vom Smp. 54° und angenehm aromatischem Geruch. Ausbeute = 117 g = 68%.

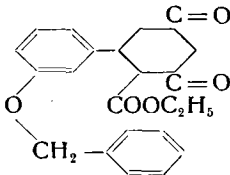
Kondensation des Benzyläthers mit Aceton

Es wurde versucht, analog der früher beschriebenen Kondensation mit Methoxybenzaldehyd, den Benzyläther mit einem Überschuß an Aceton in alkalischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur einige Stunden stehen zu lassen. Da der Aldehyd in der verdünnten Acetonlösung in der Kälte wieder ausflockt, kommen die Komponenten nicht zur Reaktion, auch nicht durch heftiges Schütteln. Es wurde nun auf dem Wasserbade über den Schmelzpunkt der Verbindung hinaus erhitzt und umgeschüttelt. Auf diese Weise erhält man in sehr schlechter Ausbeute den gewünschten Benzylidenkörper. Durch das Erwärmen entsteht hauptsächlich die Di-benzylidenverbindung:



20 g m-Benzyläther, gelöst in 100 g Aceton werden in eine Lösung von 20 g Ätznatron in 2200 g Wasser gegossen, auf 70° erhitzt und öfters umgeschüttelt. Am Boden des Kolbens scheidet sich ein braunes Öl aus, das man abhebt und in Äther löst. Die alkalische Lösung wird mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösungen mit Wasser waschen und über Natriumsulfat trocknen. Kp. 11 mm / 215—218° unter starker Zersetzung. Ausbeute 20%. Schwach gelbliches Öl, das auf der Haut Entzündungen verursacht.

Kondensation mit Malonester



4 g Benzylidenverbindung in 10 ccm absolutem Alkohol gießt man zu der warmen Lösung des Natriummalonesters. Auf dem Wasserbade rückfließend kochen. Aus der gelborangen Lösung scheidet sich nach kurzer Zeit ein weißer, flockiger Niederschlag aus. Nach 3 Stunden ist die Kondensation beendet.

Verseifung und Decarboxylierung

Man versetzt mit der 10fachen Menge 10%iger alkoholischer Kalilauge und kocht am Rückfluß. Braune Lösung. Nach einer Stunde fällt ein weißer, krustiger Niederschlag aus. Nach 12stündigem Kochen wird der Alkohol vollständig abdestilliert. Der braune, schmierige Rückstand wird in 10 ccm Wasser gelöst und mit Salzsäure 1:1 stark sauer gemacht. Zur Beendigung der Decarboxylierung wird das gleiche Volumen Eisessig zugegeben und zum Sieden erhitzt. Ein großer Teil bleibt als Harz ungelöst. Nach dem Filtrieren scheidet sich beim Erkalten eine schmierige Masse aus, die man in 50%iger Essigsäure heiß löst und mit Tierkohle kocht. Nach 2tägigem Stehen im Eisschrank kristallisieren in kleiner Menge weiße Kristalle aus. Löst man den oben erwähnten schmierigen Körper in 10%iger Natronlauge und säuert sehr vorsichtig an, so erhält man die Verbindung als weißes, amorphes Produkt, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 125—126° (korr.) unter Zersetzung schmilzt und bei 130° rot wird. Ausbeute höchstens 15%. Alkoholische Ferrichloridlösung gibt Braunfärbung. Löslich in verdünnten Alkalien, unlöslich in verdünnten Mineralsäuren.

Benzyläther der m-Oxyzimtsäure

42 g Benzyläther des m-Oxybenzaldehyds werden in 55 g Essigsäureanhydrid (frisch destilliert) gelöst und dazu 20 g wasserfreies Natriumacetat gegeben. 12 Stunden lang im Ölbad auf 180° erhitzen. Die dunkle Masse wird nach dem Erkalten in Äther aufgenommen und die Säure mit verdünnter Sodalösung ausgezogen. Die alkalische Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und zum Sieden erhitzt. Mit Tierkohle einige Minuten aufkochen, filtrieren und heiß mit Salzsäure ansäuern. Die Säure fällt rein weiß in feinen, nadeligen Kristallen aus. Abnutschen, mit Wasser säurefrei waschen und trocknen. Aus Alkohol kristallisiert

die Zimtsäure nach längerer Zeit in feinen Nadeln. Smp. 152—153° (korr.). Ausbeute 37 g = 72%.

2,836 mg Substanz gaben 7,88 mg CO ₂ und 1,43 mg H ₂ O		
C ₁₆ H ₁₄ O ₃	Ber.	C 75,59% H 5,51%
	Gef.	C 75,78% H 5,64%

Veresterung

In die absolut alkoholische Lösung der Zimtsäure wird trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen und den Alkohol im Vakuum abdestillieren bis auf einen kleinen Rest. Man stellt in Eisschrank. Nach einigen Tagen scheidet sich der Ester in weißen Blättchen aus. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert schmilzt der Äthylester bei 49°.

Kondensation mit Acetessigester

Man löst 0,45 g Na in absolutem Alkohol und gibt dazu 2,6 g frisch destillierten Acetessigester und 5 g Zimtsäureester, gelöst in 8 ccm absolutem Alkohol. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade scheiden sich aus der orangegelben Lösung bald weiße Kristalle ab. Nach 5stündigem Kochen destilliert man den Alkohol im Vakuum ab und verseift den Ester mit Sodalösung.

Benzyläther des 5-m-Oxyphenyl-cyclohexandions-1,3

Man kocht 10 Stunden bei 130—140° mit der 10fachen Menge 10%iger Sodalösung und säuert mit Salzsäure 1:1 an. Es scheidet sich ein klebriger, brauner Niederschlag aus. Versetzen mit dem gleichen Volumen Eisessig und mit Tierkohle aufkochen. In der Kälte scheiden sich nach einigen Tagen krustige Kristalle aus, die nach 5maligem Umlösen aus 50%iger Essigsäure bei 125° unter Zersetzung schmelzen. Bei 130° Rotfärbung. Mit dem über die Benzylidenacetonverbindung hergestellten Körper keine Schmelzpunktsdepression. Mit alkoholischer Ferrichloridlösung Braunfärbung. Ausbeute sehr klein.

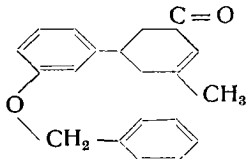
2,885 mg Substanz gaben 8,23 mg CO ₂ und 1,62 mg H ₂ O		
C ₁₉ H ₁₈ O ₃	Ber.	C 77,55% H 6,12%
	Gef.	C 77,80% H 6,28%

m-Benzyl-oxybenzylidendiacetessigester

Man löst 20 g m-Benzyl-oxybenzaldehyd (1 Mol-Teil) und 24,4 g reinen Acetessigester (2 Mol-Teile) in möglichst wenig absolutem Alkohol und gibt innert einer Viertelstunde unter Eiskühlung und Schütteln 1 g Diäthylamin zu. Man stellt die gelbe, homogene Mischung in den Eisschrank und gibt innert 5 Tagen noch, 1 g Amin zu. Die Lösung wird immer dickflüssiger. Nach 8 Tagen erstarrt die Masse zu einem harten Kristallkuchen, der gut abgepreßt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert wird. Schneeweiße Nadeln vom Smp. 105—106° (korr.). Ausbeute = 78%. Gut löslich in Aceton, Chloroform, Essigester, schwer in absolutem Alkohol, unlöslich in Ligroin.

2,910 mg Substanz gaben 7,34 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O
 $C_{26}H_{30}O_7$ Ber. C 68,72% H 6,61%
 Gef. C 68,79% H 6,77%

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



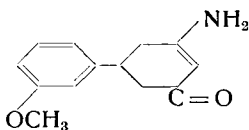
25 g des oben beschriebenen Diesters werden mit der 10fachen Menge wässriger Kalilauge 5 Stunden unter Rückfluß im lebhaften Sieden gehalten. Ölbad 150—160°. Zuerst löst sich der Diester in der Lauge mit gelber Farbe. Nach wenigen Minuten scheidet sich ein rötliches Öl ab. Nach der angegebenen Zeit in Äther aufnehmen, Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser waschen. Trocknen über Natriumsulfat. Kp. 11 mm/232—235° bzw. Kp. 0,02 mm/218—220°, unter geringer Zersetzung. Schwach gelbliches Öl, gut löslich in Äther und Alkohol. Ausbeute 12,5 g = 74%.

Oxim. 2 g des Cyclohexenons werden mit 0,5 g Hydroxylaminchlorhydrat in 8 ccm 50%igem Alkohol gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Alkohol zugeben, bis die Lösung vollständig klar ist und einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmen. Beim Erkalten scheiden

sich weiße Prismen aus. Nach 12 Stunden werden die Kristalle abgenutscht; das Filtrat wird in viel Wasser gegossen. Man erhält eine weitere Menge eines weißen Pulvers. Umkristallisieren aus Feinsprit. Farblose Prismen. Smp. 149—150° (korr.).

4,760 mg gaben 0,193 ccm N bei 16°/729 mm
 $C_{20}H_{21}O_2N$ Ber. N 4,56%
 Gef. N 4,59%

1-Amino-5-m-methoxyphenyl-cyclohexen-
 2-on-3



2,2 g m-Diketon werden mit 3 ccm conc. wässrigem Ammoniak auf dem Wasserbade weitgehend eingedampft, noch zweimal mit je 2 ccm Ammoniak zur Trockene verdampft und im Vakuum getrocknet. Man erhält einen gelben, krustigen Rückstand, der mit Chloroform oder Benzol ausgekocht wird. Das Amin kristallisiert aus der Chloroformlösung in weißen, verfilzten Nadeln, aus Benzol in gelblichen Blättchen. Der in Benzol unlösliche Teil besteht aus unverändertem Diketon (bezw. dem Ammonsalz).

Ausbeute an reinem Amin 1,6 g = 73% (ohne Berechnung des zurückgewonnenen Teils).

Die Verbindung schmilzt bei 174° (korr.), ist löslich in verdünnten Säuren und Alkalien und gibt mit alkoholischer Ferrichloridlösung eine rote Färbung. Mit Chloroform und Kalilauge Isonitrilgeruch.

2,887 mg Substanz gaben 7,60 mg CO_2 und 1,79 mg H_2O
 3,943 mg „ „ 0,224 ccm N bei 18°/747 mm
 $C_{13}H_{15}O_2N$ Ber. C 71,90% H 6,91% N 6,45%
 Gef. C 71,80% H 6,93% N 6,55%

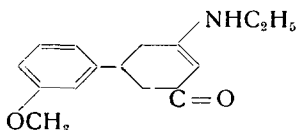
Chlorhydrat. Löst man das Amin in absolutem Alkohol, kühlt auf -10° ab und leitet trockenes HCl-Gas ein, so fällt das Chlorhydrat schneeweiß, kristallin aus. Die letzten Reste gewinnt man durch Eindampfen des Alkohols im Vakuum und Abkühlen auf -10° (event. Zugabe einiger Tropfen Aceton). Umkristallisieren

aus absolutem Alkohol. Weiße wasserlösliche Nadeln vom Smp. 218—220° (korr.).

Acetylderivat. 0,3 g primäres Amin werden mit 0,4 g Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt; der Überschuß des Anhydrids wird durch Kochen mit Methylalkohol und Abdampfen im Vakuum entfernt. Der feste, gelbe Rückstand läßt sich aus Xylol umkristallisieren. Weiße Blättchen. Smp. 171° (korr.). Ausbeute 80%.

2,855 mg Substanz	gaben 7,31 mg CO ₂ und 1,62 mg H ₂ O		
3,880 mg	„	„	0,186 ccm N bei 20,5°/747 mm
C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N	Ber.	C 69,50%	H 6,56% N 5,41%
	Gef.	C 69,83%	H 6,35% N 5,48%

1-Äthylamino-5-p-methoxyphenyl-
cyclohexen-2-on-3



2,5 p-Diketokörper werden in 3 ccm Alkohol gelöst und auf dem Wasserbade mit 2,0 g 33%iger alkoholischer Äthylaminlösung 5 Stunden erhitzt. Rote Lösung. Der Alkohol und der Überschuß an Äthylamin werden im Vakuum abgedampft. Zäher Rückstand, der auch in der Kälte nicht fest wird. Man löst in Aceton und gibt wenige Tropfen Ligroin zu. Nach einigen Stunden scheiden sich gelbe, durchsichtige Kristalle aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Ligroin erhält man gelbliche, glänzende Blättchen, die bei 164—165° (korr.) schmelzen. Löslich in verdünnten Säuren und Alkalien. Ausbeute 2,0 g.

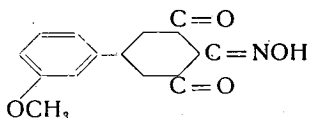
4,111 mg Substanz	gaben 0,218 ccm N bei 24°/741 mm		
C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N	Ber.	N 5,71%	
	Gef.	N 5,94%	

Chlorhydrat. Das Amin wird in absolutem Alkohol gelöst und trockenés Salzsäuregas eingeleitet. Das Chlorhydrat scheidet sich auch bei -15° nicht aus. Lösung im Vakuum eindampfen, erneut unter Kühlung HCl einleiten und einige Tropfen Aceton zugeben. Nun fällt das Salz in glänzenden Schuppen aus. Umkristalli-

sieren aus wenig absolutem Alkohol. Die konzentrierte wässrige Lösung gibt mit Ferrichlorid eine kirschrote Färbung.

Pikrat. Äquivalente Mengen von Pikrinsäure und Amin, in absolutem Alkohol gelöst, werden kurze Zeit gelinde erwärmt. Nach kurzem Stehen kristallisiert das Pikrat in gelben Nadeln aus. Umkristallisieren aus absolutem Alkohol. Smp. 170° (korr.).

Nitrosierung von *m*-Methoxyphenyl-
cyclohexandion



Man löst 5 g *m*-Diketokörper in 15 g 10%iger Kalilauge und versetzt das Kalisalz mit einer konzentrierten Lösung von 2,2 g Kaliumnitrit. Zu dieser Mischung läßt man unter guter Kühlung und Rühren innert einer halben Stunde Salzsäure 1:1 tropfen. Zuerst entsteht eine grünblaue Färbung, an der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmen rötliche Flocken. Sobald die Ausscheidung von gelbbraunen Flocken beginnt, verdünnt man die zufließende Salzsäure stark. Zugabe bis zur deutlichen Reaktion auf Jodkaliumstärkepapier und Kongopapier. Der braungelbe Niederschlag wird abgenutscht und mit wenig Eiswasser gewaschen. Auf einem Tonteller abpressen und im Vakuum trocknen. Ausbeute an rohem Isonitrosokörper 95%. Da die Verbindung sehr wärmeempfindlich ist, kann der Körper nicht weiter gereinigt werden. Löst man ihn in viel Wasser von 50°, so fällt beim Erkalten aus der blauroten Lösung ein graues Pulver, das sehr unscharf bei 100—110° schmilzt. Aus Essigester und Ligroin graues Pulver vom Smp. 110—114°. Löslich in Alkalien und Ammoniak mit brauner Farbe. In alkalischer Lösung erhält man mit Eisensalzen und mit Bisulfit blaue Fällungen. Alkoholische Lösung mit Ferrichlorid tiefbraune Färbung. Wässrige Lösung mit Ferrosulfat tiefblaue Färbung⁹⁾.

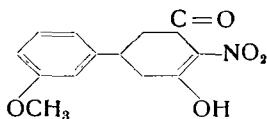
Dioxim. 1 g des Isonitrosokörpers wird in wenig Alkohol gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 2 Mol-Teilen Hydroxyl-

⁹⁾ *J. Guinhard*: B. 32, 1723 (1899). Über farbige Salze ringförmiger Oximidoketone.

aminchlorhydrat, neutralisiert mit der äquivalenten Menge Soda, versetzt. In Wasserbad von 50 ° 1 Stunde erwärmen und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen. In viel Wasser gießen. Brauner, flockiger Niederschlag, der mehrmals aus wässrigem Alkohol umkristallisiert wird. Graues Pulver. Smp. 170—171 ° (korr.). In Alkalien mit gelber Farbe löslich.

2,418 mg Substanz gaben 0,329 ccm N bei 23,5°/742 mm
 $C_{13}H_{15}O_4N_3$ Ber. N 15,11 %
 Gef. N 15,29 %

2-Nitro-5-m-methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3



a) durch Einwirkung von nitrosen Gasen auf m-Methoxyphenylcyclohexandion

Die nitrosen Gase erzeugt man durch Erhitzen einer Mischung von Arsenrioxyd und 50%iger Salpetersäure.

Man suspendiert 5 g fein gepulverten Diketokörper in 50 ccm wasser- und peroxydfreiem Äther und leitet einen langsamen Strom von nitrosen Gasen durch die auf 0 ° abgekühlte Suspension. Unter Braunfärbung geht das Diketon in Lösung. Sobald die Mischung homogen ist, wird die Gaszufuhr abgebrochen und der Äther durch Durchblasen eines Luftstromes weitgehend verdunstet. Es scheiden sich bräunliche, körnige Kristalle aus, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden. Die ätherische Mutterlauge wird weiter abgedunstet, solange sich Kristalle ausscheiden. Bald wird der Rückstand aber schmierig. Man versetzt mit viel Ligroin und rührt in einer Kältemischung einige Stunden lebhaft um. Das Öl erstarrt zu einer krustigen Masse, die sich nach kurzer Zeit unter Abspaltung nitrosen Gase zersetzt. Das Rohprodukt wird in einer Mischung von gleichen Teilen Äther und Benzol gelöst und mit Tierkohle gekocht. Nach Zusatz einiger Tropfen Ligroin kristallisiert der Nitrokörper in gelblichen, glänzenden, stark lichtbrechenden Nadeln aus, die nach 3maligem Umkristallisieren bei 114—115 ° (korr.) unter Zersetzung und Braunfärbung schmelzen. Ausbeute 50%.

b) durch Einwirkung von nitrosen Gasen auf m-Methoxyphenyl-nitroso-cyclohexandion

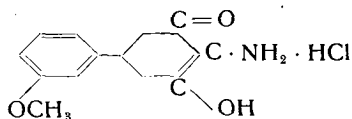
Man suspendiert 5 g Nitrosokörper in Äther oder Benzol und oxydiert mit nitrosen Gasen. Aufgearbeitet und gereinigt wird wie unter a) angegeben. Gelbliche Nadeln. Smp. 114—115° (korr.) unter Zersetzung. Keine Schmelzpunktdepression mit Körper a).

In Alkalien und Ammoniak löst sich der Nitrokörper mit goldgelber Farbe, ebenso in viel heißem Wasser. Die wässrige Lösung reagiert sauer, was auch hier die enolische Form des Diketons wahrscheinlich macht (o-Nitrophenol). Alkoholische Ferrichloridlösung gibt intensive Orangefärbung.

3,909 mg Substanz gaben 0,186 ccm N bei 22,5°/731 mm

$C_{13}H_{13}O_5N$ Ber. N 5,32%
Gef. N 5,29%

Reduktion des Nitrosokörpers zum Amin



18 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ werden in 50 ccm Eisessig suspendiert und Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Die Reduktionsmischung wird unter Kühlung mit einer Lösung von 10 g Isonitrosokörper in 50 ccm Eisessig versetzt. 2 Wochen bei Zimmertemperatur stehen lassen. Die rotbraune Lösung mit Wasser stark verdünnen. Es fällt ein rotbrauner, amorpher Niederschlag aus, der auf dem Filter zu einer zähen Masse zerfließt. Das Filtrat wird erwärmt und das Zinn durch Schwefelwasserstoff gefällt. Die Sulfidniederschläge werden mit Alkohol ausgekocht, beim Verdampfen des Alkohols erhält man ein dunkles Harz, das nicht weiter gereinigt wird. Die schwach rötliche, zinnfreie, salzsaure Lösung wird erst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum stark eingeengt. Man erhält rötlichbraune, glänzende Blättchen. Durch wiederholtes Lösen in absolutem Alkohol und Fällen mit wasserfreiem Äther erhält man weiße, körnige Kristalle, die bei 200° sintern und sich bei 205° zersetzen. Sehr gut wasserlöslich. Prüfung auf Halogen positiv. Mit Kalilauge und Chloroform Isonitrilgeruch. Ausbeute sehr klein.

3,632 mg Substanz gaben 0,173 ccm N bei 22°/731 mm
 $C_{15}H_{15}O_3N \cdot HCl$ Ber. N 5,19 %
Gef. N 5,30 %

*P. Haas*¹⁰⁾ erwähnt, daß sich das Isonitroso-dimethyldihydroresorcin bei der Reduktion mit Zinnchlorür und HCl vollständig zersetzt.

Reduktion des Nitrokörpers zum Amin

1,4 g granuliertes Zinn werden allmählich zu einer Aufschlammung von 1 g Nitrokörper in 2,5 g conc. Salzsäure gegeben. Nach 24 Stunden ist die Lösung homogen und tiefbraun. Mit viel Wasser verdünnen. Es scheiden sich geringe Mengen eines ziegelroten Produktes aus. Abfiltrieren und das Zinn durch 3maliges Füllen mit Schwefelwasserstoff entfernen. Das wasserklare Filtrat wird auf dem Wasserbade eingengt und im Vakuum über Schwefelsäure stehen gelassen. Es scheiden sich gelbe Blättchen aus, die bald die ganze Flüssigkeit durchsetzen. Abfiltrieren und weiter einengen. Man erhält eine weitere Menge stark verunreinigte Kristalle. Lösen in absolutem Alkohol und bei ca. 40° mit Äther versetzen bis zur Trübung. Man erhält so weiße, körnige Kristalle, die bei 200° sintern. Ausbeute 0,5 g = 50%.

Beim Umkristallisieren darf die Lösung nicht lange erwärmt werden, da sich das Chlorhydrat in der Wärme unter Braun- oder Grünfärbung der Lösung zersetzt. Auch beim Arbeiten in der Kälte färbt sich die alkoholisch-ätherische Mutterlauge dunkelsmaragdgrün. Die wässrige Lösung des Salzes gibt mit Ferrichloridlösung eine Violett-, die alkoholische Lösung eine Rotfärbung. Löslich in verdünnten Alkalien unter Abspaltung von Ammoniak. Das freie Amin kann nicht erhalten werden.

3,965 mg Substanz gaben 0,187 ccm N bei 23,5°/737 mm
 $C_{13}H_{15}O_3N \cdot HCl$ Ber. N 5,19 %
Gef. N 5,26 %

2-Brom-5-m-methoxyphenyl-cyclohexandion-1,3

Man suspendiert 2,2 g fein pulverisierten m-Diketokörper in 40 ccm Chloroform und läßt unter Eiskühlung 1,9 g Brom in 5 ccm

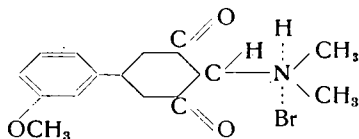
¹⁰⁾ Soc. 91, 1440 (1907).

Chloroform langsam zutropfen. Bromlösung wird momentan entfärbt. Das Diketon geht in Lösung. Starke Bromwasserstoffentwicklung. Zugabe bis zur bleibenden Orangefärbung. Man läßt eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und leitet zur Entfernung des überschüssigen Broms und Bromwasserstoffs einen Stickstoffstrom durch die Lösung. Es scheidet sich ein Gemisch von Mono- und Dibromkörper als rein weißer Niederschlag aus. Nach *Merling*¹¹⁾ und *Crossley*¹²⁾, die den Monobromkörper des Dimedons darstellten, wird zur weiteren Bromwasserstoffabspaltung mit viel Wasser gekocht oder einige Tage im Vakuum neben Schwefelsäure und Ätzkali stehen gelassen. Aus Wasser erhält man quantitativ rein weiße Flocken, beim Umkristallisieren aus Chlorbenzol verfilzte Nadeln. Smp. 160—161° (korr.) unter Zersetzung. Löslich in verdünnten Alkalien, schwer in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther. Mit Ferrichlorid in wässriger Lösung braunrote Färbung. Ausbeute 73%.

6,050 mg Substanz gaben 3,79 mg Ag Br

$C_{13}H_{13}O_3Br$ Ber. Br 26,90%
Gef. Br 26,67%

2-Dimethylamino-5-m-methoxyphenyl-
cyclohexandion-1,3



1,5 g Monobromid werden in 100 ccm wasserfreiem Benzol heiß gelöst. Nun wird die Lösung gekühlt und mit 2,5 g einer 33%igen benzolischen Dimethylaminlösung tropfenweise versetzt. Bei den ersten Tropfen trübt sich die Lösung, wird jedoch bei der weiteren Zugabe wieder klar. Bei Zimmertemperatur stehen lassen. Nach einer Stunde scheiden sich durchsichtige, glänzende Kristalle aus. Nach 24 Stunden abnutschen und mit absolutem Äther waschen. Umkristallisieren aus Alkohol-Äther. Feine Nadeln. Smp. 126—127° (korr.). Sehr gut wasserlöslich. Das freie Amin kann

¹¹⁾ A. 278, 42 (1893).

¹²⁾ Soc. 75, 775 (1899).

nicht isoliert werden. In alkalischer Lösung wird Dimethylamin abgespalten. Mit verdünnten Mineralsäuren fällt ein weißer, halogenhaltiger, aber stickstoffreier Körper aus. Smp. 160—161°. Mit dem obigen Monobromid erhält man keine Schmelzpunktsdepression. Abfiltrieren und aus Chlorbenzol umkristallisieren.

3,225 mg Substanz gaben 2,090 mg Ag Br	
$C_{13}H_{13}O_3Br$	Ber. Br 26,90%
	Gef. Br 27,58%

Das Bromhydrat des tertiären Amins gibt mit wässriger Ferrichloridlösung eine violette Fällung. In Alkohol ist die Fällung erst rötlich, dann braun.

Da bei der Verbrennung Dimethylamin abgespalten wird, erhielt man bei der ersten Analyse zu tiefe Werte. Bei vorsichtiger, langsamer Verbrennung stimmten die gefundenen Ergebnisse auf den erwarteten Körper.

2,910 mg Substanz gaben 5,45 mg CO_2 und 1,44 mg H_2O	
3,933 mg Substanz gaben 0,130 ccm N bei 21°/741 mm	
$C_{15}H_{15}O_3N \cdot HBr$	Ber. C 52,65% H 5,85% N 4,09%
	Gef. C 51,08% H 5,53% N 3,74%

2,890 mg Substanz gaben 5,59 mg CO_2 und 1,48 mg H_2O	
4,025 mg Substanz gaben 0,150 ccm N bei 23°/745 mm	
	Ber. C 52,65% H 5,85% N 4,09%
	Gef. C 52,75% H 5,73% N 4,21%

Versuch zur Methylierung von 2-Dimethylamino-3-oxy-2-cyclohexen-3-on-1

Man löst 1 g bromsaures Amin in 10 ccm Methanol und gibt unter Schütteln eine ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zu. 12 Stunden stehen lassen. Es hat sich ein weißer, grobkristalliner Körper ausgeschieden. Äther-Methanolfiltrat abdunsten. Man erhält eine weitere Menge an methyliertem Produkt. Aus absolutem Alkohol krumme Nadeln vom Smp. 166—167° (korr.). Wasserunlöslich. Probe auf Halogen positiv, auf Stickstoff negativ. Sowohl die Werte der Methoxylbestimmung nach *Zeisel*, wie auch die der Brombestimmung lassen vermuten, daß unter Abspaltung von Dimethylamin der Enol-methyläther des Monobromids gebildet wurde.

3,500 mg Substanz gaben 2,140 mg Ag Br

3,815 mg Substanz gaben 5,770 mg AgJ

$C_{14}H_{18}O_3Br$	Ber. Br	25,72 %	OCH_8	19,92 %
	Gef. Br	26,02 %	OCH_8	19,98 %

Die Mikroanalysen wurden z. T. ausgeführt von Herrn Dr. Kautz, Freiburg i. Br., und z. T. in der mikrochemischen Abteilung des org.-chem. Laboratoriums der E. T. H. (Leitung P.-D. Dr. Furter).

Curriculum vitae

Ich, Fridolin Jakob Hefti, wurde in Hätzingen (Kt. Glarus) am 11. Januar 1912 geboren und besuchte dort die Primar- und Sekundarschulen. Nach einer halbjährigen Volontärzeit in einer Elektromaschinenfabrik in Zürich bereitete ich mich in Schiers an der Oberrealschule auf die Maturität vor. Im Herbst 1930 begann ich meine Studien an der Abteilung für Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule und bestand im Frühling 1934 die Diplomprüfung als Ingenieur-Chemiker. Im Herbst desselben Jahres übernahm ich an der pharmazeutischen Abteilung der E. T. H. von Herrn Prof. Dr. R. Eder eine Doktorarbeit, die ich im Herbst 1936 beendete.
