

170. Erwin Ferber und Hans Brückner: Die Synthese der 4-Amino-cyclohexyl-(1)-methylketone.

[Aus d. Institut für Chem. Technologie d. Techn. Hochschule u. Universität Breslau.]
(Eingegangen am 13. April 1939.)

Die beiden funktionellen Gruppen in Aminoaldehyden¹⁾ und in Amino-ketonen²⁾ sind sehr reaktionsfähig. δ -Amino-aldehyde gehen spontan in tetrahydrierte Pyridine über, bei α -Amino-ketonen treten je 2 Mol. unter gleichzeitiger Oxydation zu disubstituierten Pyrazinen zusammen, β -Amino-ketone sind im Gegensatz dazu beständig. γ - und δ -Amino-ketone gehen infolge inneren Ringschlusses in Pyrrolin bzw. tetrahydrierte Pyridine über. Lipp³⁾ behandelt das δ -Brombutyl-methylketon mit Ammoniak und erhält dabei nicht das zu erwartende δ -Amino-keton, sondern ein Tetrahydro-pyridin-derivat. Nicht nur Ammoniak selbst, sondern auch primäre Basen reagieren in gleicher Weise.

F. Ferber und F. von Riml⁴⁾ wollten diese Reaktionsfähigkeit der Amino- und Ketogruppe im Hexahydro-*p*-amino-acetophenon dazu benutzen, um durch Ringschluß zu einem bicyclischen System zu gelangen. Durch die katalytische Hydrierung von *p*-Amino-acetophenon entstanden jedoch unter völliger Eliminierung der dem Kern benachbarten Hydroxylgruppe die *cis-trans*-Isomeren des 4-Amino-1-äthyl-cyclohexans. Diese völlige Ablösung der Hydroxylgruppe steht in Übereinstimmung mit Versuchen, die bereits Vavon⁵⁾ angestellt hatte. Weitere Versuche, ausgeführt am Acetophenon, die Reduktion unter Erhaltung der Hydroxylgruppe bei Anwendung von Palladiumkolloid im salzsauren-wäßrigen wie im alkoholischen Medium durchzuführen, verliefen in Übereinstimmung mit Arbeiten von Zelinsky⁶⁾ ebenfalls negativ.

Unter diesen Umständen erschien es unmöglich, vom Keton ausgehend zu dem gewünschten hydroaromatischen Aminoalkohol bzw. dem ihm entsprechenden Aminoketon zu gelangen. Es sollte deshalb zunächst versucht werden, durch Veresterung der labilen Hydroxylgruppe ihre Abspaltung während der Kernhydrierung zu verhindern. *p*-Amino-acetophenon wurde nach einer Vorschrift von Rousset⁷⁾ in wäßrig-alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam reduziert. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte bereitete jedoch erhebliche Schwierigkeiten und die Ausbeuten waren derartig gering, daß wir diesen Weg wieder aufgaben.

Wir studierten nun am *p*-Amino-phenol die Bedingungen, unter welchen die Hydroxylgruppe erhalten bleibt. *p*-Acetamino-phenol wurde bei völligem Ausschluß von Wasserstoffionen und in Gegenwart von Platin-oxyd in Alkohol hydriert. Bei Zimmertemperatur erfolgte keine Wasserstoffaufnahme, erst bei 60° konnte die Hydrierung innerhalb von 12 Stdn. durchgeführt werden. Im Gegensatz zu Adams⁸⁾ und Skita⁹⁾, welche das *p*-Amino-phenol in Gegenwart von verd. Salzsäure hydriert hatten, wobei völlige Abspaltung der Hydroxylgruppe eingetreten war, wurden in unserem Fall nur

¹⁾ Wolfenstein, B. **25**, 2782 [1892]. ²⁾ S. Gabriel, B. **41**, 1127 [1908].

³⁾ Lipp, A. **289**, 199 [1896]. ⁴⁾ Bisher nicht veröffentlicht.

⁵⁾ Vavon, Ann. Chim. [9] **1**, 144 [1914].

⁶⁾ Zelinsky u. Mitarbb., B. **66**, 872 [1933].

⁷⁾ Rousset, Bull. Soc. chim. France (3. Ser.) **11**, 321 [1894].

⁸⁾ Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **47**, 1712 [1925].

⁹⁾ Skita u. H. Rolfes, B. **53**, 1244 [1920].

3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die erhaltene Lösung reagierte schwach alkalisch, aber die Bildung einer sekundären Base hatte nicht stattgefunden. Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wurden die beiden Isomeren des 4-Acetamino-cyclohexanols-(1) erhalten, und zwar 75% des *trans*- und 25% des *cis*-Isomeren. Eine zweite Hydrierung wurde in Wasser mit einer wesentlich größeren Platinkonzentration durchgeführt. Sie verlief aber noch langsamer als in Alkohol. Die Lösung reagierte ebenfalls alkalisch. Da offensichtlich schon der schwache Alkaligehalt des Katalysators die Hydrierung ungünstig beeinflusst, schlossen wir, daß die verhältnismäßig schwerfällige Aufnahme von Wasserstoff in den früheren Fällen auch darauf zurückzuführen sei. Wir hydrierten deshalb in einem weiteren Versuch in 96-proz. Alkohol unter Zusatz von 1% Eisessig. Die Wasserstoffaufnahme dauerte jetzt nur 2 Stdn. bei der gleichen Platinkonzentration.

Die beiden acetylierten Aminoalkohole wurden im Bombenrohr mit 15-proz. Salzsäure verseift und die Hydrochloride nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther in reinem Zustand erhalten. Aus ihren alkalisch gemachten Lösungen wurden die freien Aminoalkohole mit Chloroform extrahiert. Es sind farblose krystalline Substanzen von unangenehm fischartigem Geruch. Die Analysen bestätigen die angenommene Konstitution. Bei dieser Arbeitsweise gelang es also im Falle des *p*-Amino-phenols, die Abspaltung der Hydroxylgruppe zu verhindern. Diese positive Erkenntnis regte zu weiteren Versuchen mit dem *p*-Acetamino-acetophenon an.

p-Acetamino-acetophenon wurde mit Platinosyd in Alkohol hydriert. Überraschenderweise wurde auch bei noch so langer Hydrierungsdauer anstatt 4 Mol. Wasserstoff nur 1 Mol. aufgenommen. Der erhaltene nicht krystallisierende Sirup wurde mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid verestert. Nach Analyse und Molekulargewicht lag der Essigsäure-ester des 4-Acetaminobenzyl-methylcarbinols-(1) vor vom Schmp. 109°. Rousset⁷⁾ gibt für diese Substanz einen Schmelzpunkt von 192° an. Er hatte wahrscheinlich bei der Reduktion mit Natriumamalgam das entsprechende Pinakon erhalten und die Substanz mit dem Schmp. 192° ist höchstwahrscheinlich das Tetraacetylprodukt jenes Pinakons. Eigentümlicherweise sind auch die Roussetschen Analysenwerte für dieses Produkt und nicht für das 4-Acetamino-benzylmethylacetat errechnet.

Damit war zunächst erreicht, die durch Reduktion des Ketons entstehende Hydroxylgruppe dem Molekül zu erhalten. Das Hydrierungsmedium hatte sich jedoch als ungeeignet erwiesen, da in ihm die Perhydrierung des aromatischen Kerns nicht durchführbar war. Wir hydrierten deshalb in einem weiteren Versuch in 96-proz. Alkohol unter Zusatz von 10% Eisessig. Die erforderlichen 4 Mol. Wasserstoff waren schon nach 2 Stdn. aufgenommen. Eine Abspaltung der sekundären Hydroxylgruppe hatte nicht stattgefunden.

Das nicht krystallisierende Reduktionsprodukt wurde mit Chromsäure in Eisessig direkt oxydiert und das *cis*-Keton in einer Ausbeute von 43% und das *trans*-Keton in einer solchen von 20.2% erhalten. Der Rest bestand aus einem dicken Öl, das nicht weiter untersucht wurde. Vermutlich handelt es sich um ein Abbauprodukt, das bei der Oxydation entstanden ist. Zur weiteren Charakterisierung wurden die Ketone in ihre Semicarbazone übergeführt, deren Analysen die angenommene Konstitution bestätigen.

Es war also in diesem Fall gelungen, die an sich labile Hydroxylgruppe durch Wahl eines geeigneten Lösungsmittels dem Molekül zu erhalten. In

früheren Versuchen hatte bei Anwendung des Impfverfahrens nach Skita die aus der Platinchlorwasserstoffsäure entstehende geringe Menge Salzsäure genügt, um die völlige Ablösung der sekundären Hydroxylgruppe zu veranlassen. Wir schließen daraus, daß die Anwesenheit von Wasserstoffionen die Abspaltung katalysiert.

Beide Ketone wurden im Bombenrohr mit 20-proz. Salzsäure verseift. Aus den beiden Acetyl-aminoketonen von den Schmp. 148° und 74° bildete sich überraschenderweise ein und dasselbe Hydrochlorid. Es hatte also während der Abspaltung der Acetylgruppe gleichzeitig eine *cis-trans*-Umlagerung stattgefunden. Dies ist aber der Beweis dafür, daß das Keton vom Schmp. 74° die *cis*-Verbindung, das vom Schmp. 148° die *trans*-Verbindung darstellt. Diese Umlagerung war insofern unerwünscht, als sich nur bei der *cis*-Form der innere Ringschluß durchführen läßt. Alle Versuche, die Umlagerung durch geeignete Verseifungsbedingungen zu verhindern, scheiterten bisher. In jedem Fall vollzieht sich die Umlagerung quantitativ.

Vom acetylierten Aminoacetophenon aus kann somit der beabsichtigte innere Ringschluß nicht durchgeführt werden. Es stehen jedoch noch andere Möglichkeiten offen. Die Acetylgruppe der Ausgangssubstanz kann z. B. durch die Methylgruppe ersetzt werden, die nach einer Arbeit von Adams¹⁰⁾ während der Hydrierung ebenfalls die Aminogruppe schützt. Die Durchführung der angedeuteten Reaktion wird Gegenstand einer weiteren Arbeit sein.

Beschreibung der Versuche.

Die Reduktion von Acetophenon mit Palladiumkolloid in Gegenwart von Salzsäure sowie in Gegenwart von 96-proz. Alkohol führte in jedem Falle zum Äthylbenzol.

Hydrierung von *p*-Acetamino-phenol¹¹⁾.

1. Ansatz: 20 g *p*-Acetamino-phenol, 150 ccm 96-proz. Alkohol, 0.75 g Platinoxid nach Adams wurden bei Zimmertemperatur und 3 Atü hydriert. Zunächst erfolgte keine Wasserstoffaufnahme. Erst bei 60° setzte die Hydrierung ein und konnte innerhalb von 12 Stdn. durchgeführt werden. Die Substanz hatte sich dabei völlig gelöst. Nach dem Abfiltrieren des Platins wurde die Lösung im Vak. eingengt, wobei sich eine weiße Substanz abschied, die nach dem Trocknen den Schmp. 164° zeigte. Es war das *trans*-4-Acetamino-cyclohexanol.

7.565 mg Sbst.: 16.991 mg CO₂, 6.411 mg H₂O. — 10.280 mg Sbst.: 0.796 ccm N (20°, 748 mm).

C₈H₁₅O₂N. Ber. C 61.10, H 9.62, N 8.91. Gef. C 61.26, H 9.48, N 8.88.

Aus der Mutterlauge schieden sich beim Einengen noch 3 g der Substanz aus. Nach völligem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein zähes Öl, das mit wenig Aceton angerieben wurde und mehrere Tage im Eisschrank stehen blieb. Allmählich schieden sich kleine farblose Kryställchen aus. Sie wurden auf Ton von anhaftenden Schmierern befreit und getrocknet. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Aceton konnte das *cis*-4-Acetamino-

¹⁰⁾ Adams, B. 59, 162 [1926].

¹¹⁾ Die Darstellung von *p*-Acetamino-phenol erfolgte anfangs nach N. N. Woroshow, Journ. prakt. Chem. [2] 84, 530 [1911]; später nach Lumière u. Barbier, Bull. Soc. chim. France [3] 33, 785 [1905] (Ausb. 69 % d. Th.).

cyclohexanol in Form von rhombischen Tafeln vom Schmp. 135° isoliert werden. Ausb. 5 g.

5.204 mg Sbst.: 11.680 mg CO₂, 4.340 mg H₂O. — 7.298 mg Sbst.: 0.559 ccm N (21°, 753 mm).

C₈H₁₅O₂N. Ber. C 61.10, H 9.62, N 8.91. Gef. C 61.21, H 9.33, N 8.81.

2. Ansatz: 20 g *p*-Acetamino-phenol, 150 ccm Wasser, 2 g Platin-oxyd. Die Hydrierung erforderte bei Zimmertemperatur 8 Stdn., die erhaltene Lösung reagierte alkalisch; eine kleine Probe wurde nach Abspaltung der Acetylgruppe diazotiert und mit β-Naphthol gekuppelt. Es trat keine Farbstoffbildung ein. Somit war völlige Hydrierung eingetreten. Vorzeitig aufhörende Hydrierung konnte durch Neutralisieren des aus dem Katalysator stammenden Alkalis wieder in Gang gebracht werden. Nach Abdestillieren des Wassers im Vak. wurde der Rückstand durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton in die Isomeren getrennt: Ausb. 16 g *trans*-Verbindung und 4 g *cis*-Verbindung.

3. Ansatz: 20 g *p*-Acetamino-phenol, 150 ccm 96-proz. Alkohol, 1 ccm Eisessig, 2 g Platin-oxyd. Die Hydrierung bei Zimmertemperatur dauerte im Gegensatz zu den vorhergehenden Ansätzen nur 2 Stdn. Die Aufbereitung in Gegenwart des Eisessigs bereitete einige Schwierigkeiten; es wurde deshalb vor dem Abdestillieren des Lösungsmittels etwas Wasser zugegeben und dann mit Soda neutralisiert. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton in die Isomeren getrennt. Die Ausbeute an *cis*-Acetylverbindung betrug 13 g, diejenige an *trans*-Acetylprodukt 6.5 g.

Die beiden 4-Acetamino-cyclohexanole sind sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, verhältnismäßig schwer in Aceton.

Verseifung der isomeren 4-Acetamino-cyclohexanole.

Je 2 g der Acetaminoalkohole wurden mit 15 ccm 15-proz. Salzsäure 4 Stdn. im Bombenrohr bei 120° verseift. Die salzsauren Lösungen hinterließen nach dem Eindampfen die Hydrochloride als weiße, krystalline Massen. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther hatte das *cis*-4-Amino-cyclohexanol-hydrochlorid den Schmp. 192—194°, das *trans*-4-Amino-cyclohexanol-hydrochlorid den Schmp. 226—227°. In einer Mitteilung der Ges. f. Chem. Ind., Basel¹²⁾, werden die Schmp. für die *cis*-Verbindung mit 195° und für die *trans*-Verbindung mit 224° angegeben.

cis-Verbindung. 5.118 mg Sbst.: 8.966 mg CO₂, 4.170 mg H₂O. — 8.897 mg Sbst.: 0.723 ccm N (21°, 749 mm). — 0.2348 g Sbst.: 15.50 ccm n₁₀-AgNO₃.

C₆H₁₁ONCl. Ber. C 47.52, H 9.31, N 9.24, Cl 23.40. Gef. C 47.78, H 9.12, N 9.30, Cl 23.43.

trans-Verbindung. 6.470 mg Sbst.: 11.355 mg CO₂, 5.245 mg H₂O. — 10.035 mg Sbst.: 0.799 ccm N (20°, 752 mm). — 0.200 g Sbst.: 13.28 ccm n₁₀-AgNO₃.

C₆H₁₁ONCl. Ber. C 47.52, H 9.31, N 9.24, Cl 23.40. Gef. C 47.87, H 9.07, N 9.18, Cl 23.55.

Isolierung der freien Aminoalkohole.

Je 2 g der isomeren Hydrochloride wurden in Wasser gelöst und bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit 30-proz. Natronlauge versetzt, dann wurden die alkalischen Flüssigkeiten mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wurden die Chloroformlösungen eingengt und die Aminoalkohole als gelbliche, stark fischartig riechende Sub-

¹²⁾ Engl. Pat. 454042 (C. 1937 I, 2260).

stanzen erhalten. Sie zeigten folgende Schmp.: *cis*-4-Amino-cyclohexanol 78—80°, *trans*-4-Amino-cyclohexanol 110—111°, übereinstimmend mit dem Engl. Patent¹³⁾.

Die freien Aminoalkohole sind in Wasser und in Alkohol leicht löslich, in Äther und Aceton erst beim Erwärmen. Aus der Acetonlösung scheiden sie sich beim Abkühlen in schönen Krystallen aus. An kohlensäurehaltiger Luft bilden sich schnell die entspr. Carbonate. Die wäßrigen Lösungen der Aminoalkohole reagieren stark alkalisch.

cis-4-Amino-cyclohexanol. 4.200 mg Sbst.: 9.590 mg CO₂, 4.186 mg H₂O. — 5.354 mg Sbst.: 0.568 ccm N (21°, 743 mm).

C₆H₁₃ON. Ber. C 62.55, H 11.38, N 12.17. Gef. C 62.28, H 11.15, N 12.05.

trans-4-Amino-cyclohexanol. 4.899 mg Sbst.: 11.20 mg CO₂, 4.960 mg H₂O. — 6.635 mg Sbst.: 0.706 ccm N (21°, 744 mm).

C₆H₁₃ON. Ber. C 62.55, H 11.38, N 12.17. Gef. C 62.35, H 11.33, N 12.10.

Darstellung von *p*-Acetamino-acetophenon.

Durch eine kleine Abänderung konnte das Verfahren von Kunckell¹³⁾ wesentlich verbessert werden. 100 g fein pulverisiertes, getrocknetes Acetanilid und 450 g Aluminiumchlorid¹⁴⁾ wurden in einem 2-l-Rundkolben innig vermischt, mit 250 g trockenem Schwefelkohlenstoff versetzt und unter dauerndem Schwenken des Kolbens 160 g Acetylchlorid in kleinen Portionen durch das Steigrohr zugegeben. Die Masse färbte sich im Verlaufe der Reaktion rotbraun. Um die Reaktion zu beenden, wurde zunächst einige Min. mit dem Steigrohr auf dem Wasserbad erwärmt, dann wurde das Steigrohr entfernt und das überschüssige Acetylchlorid mit dem Schwefelkohlenstoff abdestilliert, wobei die Masse immer zäher wurde. Als sich beim wiederholten Umschwenken an den Glaswänden die ersten Schlieren zeigten, wurde die zähe, rote Masse auf Eis gegossen, wobei sich die Aluminium-Doppelverbindung unter starker Salzsäureentwicklung zersetzte und das rohe Acetaminoacetophenon als schwach rosa gefärbte, bröcklige Masse ausfiel. Diese wurde in heißem Wasser gelöst, mit Tierkohle gereinigt und zur Krystallisation gebracht. Das *p*-Acetamino-acetophenon schied sich dabei in rosa gefärbten Nadeln aus. Ausb. 105 g (82.4% d. Th., Kunckell erreichte nur eine Ausb. von 59%). Zur weiteren Reinigung wurde noch einmal aus Wasser in Gegenwart von Tierkohle umkrystallisiert. Die Substanz war dann völlig rein. Schmp. 166—167°.

Hydrierung von *p*-Acetamino-acetophenon.

1. Ansatz: 20 g *p*-Acetamino-acetophenon wurden, fein gepulvert, im 100 ccm 96-proz. Alkohol suspendiert und mit 1 g Platinoxid bei Zimmertemperatur und 3 Atü hydriert. Bereits nach der Aufnahme von 2.79 l H₂ (ber. 10.86 l bei 20°), die nach ungefähr 3 Stdn. erfolgt war, hörte die Hydrierung auf. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und abermals mit 3 g Platinoxid hydriert. Es trat jedoch keine weitere Wasserstoffaufnahme ein. Nach Einengen der filtrierten Lösung blieb eine zähe, glasige Masse zurück. Sie wurde mit 40 ccm Essigsäure-anhydrid und 2 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Hierauf wurden 20 ccm abdestilliert, noch einmal 10 g Essigsäure-anhydrid zugegeben und weitere 2 Stdn. acetyliert. Nach Abdestillieren von 15 ccm erstarrte das Reaktionsgemisch über Nacht im Eisschrank zu einer weißen krystallinen Masse. Sie wurde scharf abgesaugt,

¹³⁾ F. Kunckell, B. **33**, 2641 [1900].

¹⁴⁾ Es wurde das eisenfreie Produkt der I.-G. Farbenindustrie A.-G. verwendet.

mit wenig Eisessig gewaschen und zunächst im Trockenschrank 2 Stdn. bei 80° gehalten und dann im Vak.-Exsiccator über Ätzkali von den letzten Spuren Eisessig befreit. Zwecks Reinigung wurde aus Wasser umkrystallisiert, Schmp. 109°. In der Substanz liegt der Essigsäure-ester des *p*-Acetyl-methylphenylcarbinols vor, für den Rousset⁷⁾ den Schmp. 192° angibt.

7.097 mg Sbst.: 0.37 ccm N (19°, 748 mm). — 0.0420 g Sbst. in 0.725 g Campher: $\Delta = 10.4^\circ$.

$C_{12}H_{15}O_3N$. Ber. N 6.34, Mol.-Gew. 221. Gef. N 6.00, Mol.-Gew. 220.

2. Ansatz: 20 g fein gepulvertes *p*-Acetamino-acetophenon wurden in 150 ccm Wasser suspendiert und mit 2 g Platinoxid bei 20° und einem Überdruck von 3 Atm. hydriert. Die erforderliche Menge Wasserstoff (10.86 l für 20°) wurde in 10 Stdn. aufgenommen.

Nach Entfernung des Platins und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. hinterblieb eine farblose, glasige Masse, die zu keiner Krystallisation zu bewegen war.

3. Ansatz: 20 g feingepulvertes *p*-Acetamino-acetophenon wurden in einem Gemisch von 100 ccm 96-proz. Alkohol und 10 ccm Eisessig suspendiert und mit 3 g Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Die der Theorie entsprechende Wasserstoffmenge wurde schon innerhalb 2½ Stdn. aufgenommen. In der Folge wurde zur Darstellung des hydroaromatischen Acylaminoalkohols stets dieser Ansatz benutzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches blieb wieder eine farblose, glasige Masse wie im Ansatz 2 zurück. Auf eine Isolierung der entstehenden Alkohole wurde verzichtet, sie wurden durch Oxydation sofort in die entsprechenden Ketone übergeführt.

Oxydation der 4-Acetamino-cyclohexyl-methylcarbinole.

Die Oxydation wurde in Anlehnung an eine durch Willstätter für die Oxydation des Tropins zu Tropinon gegebene Vorschrift¹⁵⁾ durchgeführt. Wie sich später herausstellte, sind die Ketonisomeren sehr leicht in Wasser, dagegen schwer in Äther löslich. Die bei der Aufarbeitung festgestellte Ätherlöslichkeit ist auf eine gleichzeitig entstehende in Äther lösliche ölige Substanz zurückzuführen. Wir haben deshalb bei größeren Ansätzen das Ausschütteln durch eine 24-stdg. Extraktion der alkalisch gemachten wäßrigen Lösungen ersetzt. Im übrigen wurde wie folgt gearbeitet:

60 g des glasigen Hydrierungsproduktes wurden in 100 g Eisessig gelöst und in einem offenen Weithalskolben auf dem Wasserbad zwischen 65—70° unter dauerndem Rühren während 5 Stdn. eine Lösung von 22 g Chromsäure (ber. 21.6 g) in einem Gemisch von 100 g Eisessig und 22 g Wasser zutropfen gelassen. Um die Oxydation zu vollenden, wurde noch ¼ Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt und bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit Pottasche versetzt und dann 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Die grünlich gefärbte ätherische Lösung wurde vom Äther befreit, 2-mal mit je 50 ccm absol. Alkohol versetzt und dieser abdestilliert. Der erhaltene dunkelgrün gefärbte zähe Sirup (58 g) wurde über Nacht an einem kühlen Ort stehen gelassen. Hierbei schied sich ein großer Teil der *trans*-Verbindung ab. Dann wurde portionenweise absol. Äther solange hinzugefügt, bis sich die ausfallende *trans*-Verbindung nicht mehr vermehrte. Sie wurde abgesaugt und im Vak.-Exsiccator

¹⁵⁾ R. Willstätter, B. **29**, 396 [1896].

getrocknet. Die Ausb. betrug 10 g. Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Äther 147—148°.

4.254 mg Sbst.: 10.240 mg CO₂, 3.498 mg H₂O. — 10.388 mg Sbst.: 0.696 ccm N (20°, 750 mm). — 0.0182 g Sbst. in 0.3578 g Campher: Δ = 10.7°.

C₁₀H₁₇O₂N. Ber. C 65.53, H 9.35, N 7.65, Mol.-Gew. 183.14.

Gef. „ 65.65, „ 9.20, „ 7.70, „ 188.60.

Nach der Abtrennung der *trans*-Verbindung wurde die erhaltene ätherische Lösung eingengt. Vor der Krystallisation der *cis*-Verbindung wurde das Filtrat mit 50 ccm absol. Alkohol versetzt und dieser dann abdestilliert. Nach dem Erkalten wurde der zähe Sirup mit wenig Äther vermischt und in ein Kältebad von —15° gestellt. Nach etwa 10 Min. begann die Abscheidung der *cis*-Verbindung und nach wiederholtem Zufügen von Äther erstarrte das gesamte Reaktionsgemisch zu einem farblosen Brei. Es wurde dann mit der gleichen Menge Äther versetzt und die Krystalle sofort abgesaugt, da sonst wieder beträchtliche Mengen in Lösung gingen. Ausb. etwa 21 g; der Schmp. war noch sehr unscharf. Die essigsäure Lösung gab mit *p*-Nitrophenylhydrazin im Gegensatz zur *trans*-Verbindung (rein gelbe Fällung) eine orangefarbene Fällung. Zur Reinigung wurden die Krystalle in wenig Alkohol gelöst und in kleinen Portionen mit Äther versetzt. Dabei schied sich zunächst noch eine kleine Menge der *trans*-Verbindung aus, die abgetrennt wurde. Erst beim Abkühlen auf 0° schied sich die *cis*-Modifikation in grob krystalliner Form ab. Der Schmp. blieb weiterhin unscharf (68—72°). Die Substanz wurde deshalb noch 2-mal aus Äther, in dem sie erheblich leichter löslich ist wie die *trans*-Verbindung, umkrystallisiert. Dabei konnte sie in ziemlich großen Tafeln vom Schmp. 74—75° erhalten werden.

5.258 mg Sbst.: 12.660 mg CO₂, 4.324 mg H₂O. — 5.803 mg Sbst.: 0.388 ccm N (21°, 744 mm).

C₁₀H₁₇O₂N. Ber. C 65.53, H 9.35, N 7.65. Gef. C 65.66, H 9.20, N 7.60.

Aufarbeitung der ätherischen Lösung: Nach der Abtrennung des *cis*-Ketons wurde die grünlich gefärbte ätherische Lösung eingedampft. Es hinterblieb ein äußerst zähes Öl, aus dem sich keine weiteren Ketone mehr gewinnen ließen. Das Öl war in Wasser sehr schwer löslich. Es wurde deshalb mit heißem Wasser wiederholt ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung im Scheidetrichter vom Öl getrennt und im Vak. eingengt. Es hinterblieb eine zähe, schwach grün gefärbte Masse. Sie wurde 2-mal mit absol. Alkohol entwässert und dann mit Äther versetzt. Bei 0° schieden sich nochmals 5.3 g der Ketone ab (d. s. 20% d. Th., bezogen auf das angewandte Öl). Sie wurden mit dem früher erhaltenen *cis*-Keton vereinigt. Dieses wurde nochmals in Alkohol gelöst und vorsichtig mit Äther versetzt. Es schieden sich dabei noch 1.7 g des *trans*-Ketons ab. Beim weiteren Abkühlen konnte dann die *cis*-Verbindung in ziemlich reiner Form erhalten werden.

Gesamtbilanz für die 58 g aufgearbeiteten Oxydationsprodukte: 25 g *cis*-Keton (43%), 11.7 g *trans*-Keton (20.2%), 21.3 g ölige Substanz (36.8%).

Die ölige Substanz selbst wurde nicht weiter untersucht.

Semicarbazone der Ketone¹⁶⁾: Je 2 g der isomeren Ketone wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit Semicarbazidreagens (dargestellt durch Lösen von 20 g Semicarbazid-chlorhydrat und 20 g Kaliumacetat in 60 ccm Wasser) in geringem Überschuß versetzt. Beim Schütteln begann nach kurzer Zeit die Ausscheidung der schwer löslichen Semicarbazone. Sie wurden mit

¹⁶⁾ B. 30, 1541 [1897].

wenig Eiswasser gewaschen, im Vak.-Exsiccator getrocknet und aus reinem Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp.: *cis*-4-Acetamino-cyclohexyl-methylketon-semicarbazon 207°, *trans*-4-Acetamino-cyclohexyl-methylketon-semicarbazon 217°.

cis-Semicarbazon. 4.497 mg Sbst.: 9.06 mg CO₂, 3.312 mg H₂O. — 6.447 mg Sbst.: 1.305 ccm N (20°, 748 mm).

C₁₁H₂₀O₂N₄ (240.19). Ber. C 54.96, H 8.39, N 23.33. Gef. C 54.95, H 8.24, N 23.21.

trans-Semicarbazon. 6.104 mg Sbst.: 12.268 mg CO₂, 4.500 mg H₂O. — 6.702 mg Sbst.: 1.360 ccm N (20°, 743 mm).

C₁₁H₂₀O₂N₄ (240.19). Ber. C 54.96, H 8.39, N 23.33. Gef. C 54.82, H 8.25, N 23.12.

Verseifung des *trans*-4-Acetamino-cyclohexyl-methylketons.

3 g Keton vom Schmp. 148° wurden im Bombenrohr mit 20 ccm Salzsäure (*d* 1.10) 4 Stdn. bei 120° erhitzt. Die erhaltene braungefärbte Lösung wurde auf dem Wasserbad eingengt, wobei sich allmählich von Schmierern begleitete Krystalle abscheiden. Das im Vak. von den letzten Spuren Salzsäure befreite Rohprodukt wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und nach dem Filtrieren mit Äther versetzt. Dabei schied sich das Hydrochlorid des *trans*-4-Amino-ketons in gelblichbraunen Schuppen vom Schmp. 173° aus.

4.55 mg Sbst.: 9.017 mg CO₂, 3.667 mg H₂O. — 10.623 mg Sbst.: 0.729 ccm N (22°, 755 mm). — 0.200 g Sbst.: 11.29 ccm *n*₁₀-AgNO₃.

C₈H₁₆ONCl. Ber. C 54.06, H 9.07, N 7.89, Cl 19.97. Gef. C 54.05, H 9.01, N 7.89, Cl 20.02.

Das Hydrochlorid krystallisiert aus Alkohol-Äther in großen gelblichen Blättchen. Die Ketonreaktion mit *p*-Nitrophenylhydrazin in 50-proz. Essigsäure tritt wegen der Löslichkeit des Hydrazons nicht ein. Wir haben dann die Ketongruppe dadurch nachgewiesen, daß wir das Hydrochlorid durch Acetylieren wieder in das ursprüngliche *trans*-Acetaminoketon mit dem Schmp. 148° zurückverwandeln. Bei diesem verlief die Ketonreaktion dann wieder positiv.

Verseifung mit 80-proz. Schwefelsäure: a) bei 70°. 3 g *trans*-Acetaminoketon wurden mit 9 g (5.2 ccm) 80-proz. Schwefelsäure + 1 Vol. Wasser (*d* 1.725) 24 Stdn. auf 70° erwärmt. Die Aufarbeitung zeigte, daß die Acetylgruppe nicht abgespalten worden war.

b) Bei 90°. 2 g *trans*-Acetaminoketon wurden mit 3.5 ccm 80-proz. Schwefelsäure (6 g) auf 90° erwärmt. Es trat nach kurzer Zeit Braunfärbung und Gasentwicklung ein. Die Aufarbeitung ergab harzige Kondensationsprodukte.

Verseifung des *cis*-4-Acetamino-cyclohexyl-methylketons.

a) mit 20-proz. Salzsäure bei 120°: 3 g des Ketons wurden wie vorher im Bombenrohr verseift. Beim Eindampfen der salzsauren Lösung schieden sich Krystalle neben braunen Schmierern ab. Nach dem Trocknen im Vak. und Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther wurden 1.6 g des Hydrochlorids vom Schmp. 173° erhalten, das sich identisch erwies mit dem Hydrochlorid, das man aus dem *trans*-Keton durch Verseifen erhielt.

b) Mit 20-proz. Salzsäure bei 80°: 5 g des Ketons wurden mit 10 ccm Salzsäure (*d* 1.10) im Bombenrohr 3 Stdn. auf 80° erwärmt. Bei der Aufarbeitung der salzsauren Lösung schieden sich weiße Krystalle ab. Eine Cl-Bestimmung wies auf ein Anlagerungsprodukt von Salzsäure an die Ausgangssubstanz hin. Weitere Verseifungsversuche zeigten, daß eine vollständige Ablösung der Acetylgruppe erst oberhalb 100° möglich war. Bei 110—120° konnte die Verseifung in 3 Stdn. praktisch zu Ende geführt werden. Wir haben deswegen in weiteren Versuchen die Konzentration der Salzsäure vermindert, in der Hoffnung, u. U. dadurch die unerwünschte Umlagerung zu verhindern.

c) Mit 7-proz. Salzsäure bei 120°: 3 g *cis*-Acylaminoketon wurden mit 15 ccm 7-proz. Salzsäure 3 Stdn. bei 120° im Bombenrohr verseift. Beim Aufarbeiten wurde wieder nur das Hydrochlorid vom Schmp. 173° erhalten.