

Das so dargestellte reine Vitamin K<sub>5</sub> krystallisierte aus Salzsäure in farblosen Nadeln. Im Dunkeln bei etwa 25° aufbewahrt, färbte es sich im Laufe einiger Std. nur ganz leicht rosa. Beim Erhitzen wurde es bei etwa 262° dunkel und schmolz unter Zersetzung bei 280°. Es ist leicht löslich in kaltem Wasser. Die wässrige Lösung fanden wir sehr viel weniger haltbar als die reinen Krystalle. Die Lösung färbte sich zunächst rosa und bildete dann einen gelblich-braunen Niederschlag (wahrscheinlich 2-Methyl-naphthochinon-(1.4) und 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)monimid); später färbte sich die Lösung dunkelviolett, wahrscheinlich durch Bildung eines Chinonimin-Farbstoffes.

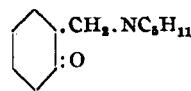
Für klinische Zwecke erscheint es ratsam, die feste Substanz in zugeschmolzenen Ampullen im Dunkeln zu halten; sie kann auch in den Ampullen durch Erhitzen sterilisiert werden, um die Lösungen für intravenöse Injektionen direkt vor Injektion herzustellen. Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind hervorragend.

## 72. C. Mannich: Über *o*-Methylen-cyclohexanon.

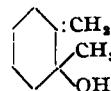
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 6. März 1941.)

Vor längerer Zeit haben C. Mannich und Ph. Höning<sup>1)</sup> angegeben, daß beim Schmelzen des Hydrochlorids des [Piperidino-methyl]-cyclohexanons (I) Zerfall in salzaures Piperidin und *o*-Methylen-cyclohexanon eintritt. Präparativ ist dieses Keton, das uns nicht weiter interessierte, damals nicht dargestellt worden, und wir haben es in nennenswerter Menge seinerzeit nicht in Händen gehabt. In der gleichen Abhandlung wurde gezeigt, daß das *o*-Methylen-cyclohexanon sich leicht dimerisiert; denn bei einem Versuch, bei dem dieses hätte entstehen sollen, wurde statt dessen ein dimeres Keton erhalten<sup>2)</sup>. Wir waren aber der Ansicht — und haben das zum Ausdruck gebracht —, daß beim Schmelzen des salzauren Salzes von I tatsächlich mono-



I.



II.

meres Methylen-cyclohexanon entsteht, wozu uns besonders der beim Schmelzen des Salzes auftretende kräftige Geruch veranlaßte, der der hochsiedenden dimeren Verbindung fehlt. Kürzlich haben nun K. Dimroth, K. Resin und H. Zetzs<sup>3)</sup> die präparative Darstellung des *o*-Methylen-cyclohexanons versucht, jedoch ohne Erfolg, da immer dimeres Keton oder dessen Derivate erhalten wurden. Trotz dieses Mißerfolges habe ich auf Grund unserer früheren Beobachtungen daran festgehalten, daß das monomere Keton existenzfähig ist. Darin bestärkte mich die Tatsache, daß es gelungen ist, das beim Zerfall von Ketobasen vom Typus I entstehende *o*-Methylen-cyclohexanon durch Kondensation mit Acetessigester (und Malonester) gewisser-

<sup>1)</sup> Arch. Pharmaz. **265**, 603 [1927].

<sup>2)</sup> Arch. Pharmaz. **265**, 605 [1927]; s. auch die folgende Abhandlung.

<sup>3)</sup> B. **73**, 1399 [1940].

maßen abzufangen<sup>4)</sup>. Neue Versuche haben gezeigt, daß das monomere Keton ziemlich rein gewonnen werden kann, sich aber sehr schnell verändert. Es läßt sich zu *o*-Methyl-cyclohexanon hydrieren, gibt ein Semicarbazon und setzt sich normal mit einer Grignard-Lösung um. Die früheren Angaben über das Semicarbazon (welches wir sicher nicht rein in Händen hatten) sind unzutreffend, sie werden jetzt richtig gestellt.

Wenn man 3 g salzaures [Piperidino-methyl]-cyclohexanon (I) im Hochvakuum von etwa 0.3 mm erhitzt, so beobachtet man, sobald das Heizbad 150° erreicht hat, daß das Salz — ohne daß Schmelzen erfolgt — sich zu zersetzen beginnt, indem Piperidinhydrochlorid an die kalten Teile des Kolbens sublimiert. Die Temperatur des Heizbades steigert man langsam auf 180°. In der mit Kohlensäureschnee-Aceton gekühlten Vorlage sammelt sich im Verlauf von etwa 50 Min. ein Destillat an, das nach dem Auftauen ein fast farbloses, leicht bewegliches, kräftig und zugleich stechend riechendes Öl bildet (0.6 g). Es besteht in der Hauptsache aus *o*-Methylen-cyclohexanon. An Stelle des salzauren Salzes des [Piperidino-methyl]-cyclohexanons (I) kann man das tiefer schmelzende Salz des [Dimethylamino-methyl]-cyclohexanons<sup>5)</sup> verwenden oder, um den Schmelzpunkt zu erniedrigen, ein Gemisch der beiden Salze; wenn man Antipyrin zusetzt, so läßt sich Verflüssigung schon gegen 100° erreichen. Diese Abwandlungen sind aber ohne größeren Einfluß auf das Ergebnis der thermischen Zersetzung. Die Ausbeute von 0.6 g Destillat aus 3 g Salz erreicht kaum 50% d. Theorie. Eine beträchtliche Menge des monomeren Ketons dimerisiert bereits bei der Darstellung infolge der hohen Temperatur; die dimere Verbindung bleibt im Destillationsrückstand und durchsetzt das Sublimat von salzaurem Piperidin, ein kleiner Teil findet sich wohl auch im Destillat oder entsteht darin, sobald man die Kältemischung entfernt. Daher nimmt das Destillat, auch wenn man es sofort hydriert (0.6 g Destillat, 7 ccm Methanol, 0.05 g Adsorptionskohle, 1 mg Pd) nicht 2 Atome Wasserstoff auf, sondern weniger. Wenn man nach beendeter Hydrierung mit Wasserdampf destilliert, bis 30 ccm übergegangen sind, so riecht das Destillat jetzt nicht mehr stechend, sondern pfefferminzartig. Man erhält daraus leicht das Semicarbazon des *o*-Methyl-cyclohexanons. Nach 2-maligem Umlösen aus 70-proz. Alkohol liegen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt bei 193—194°. Aus diesem Befunde ergibt sich, daß vor der Hydrierung monomeres Methylen-cyclohexanon vorhanden gewesen ist.

3.924 mg Sbst.: 8.160 mg CO<sub>2</sub>, 3.115 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>3</sub> (169.1). Ber. C 56.80, H 8.88. Gef. C 56.8, H 8.9.

Das rohe Methylen-cyclohexanon läßt sich durch eine sofort vorzunehmende zweite Hochvakuumdestillation reinigen. Als Heizbad dient Wasser von 40—50°, die Vorlage wird mit Kohlendioxyd-Aceton gekühlt.  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  bleibt im Rückstand (dimeres Keton), die Hauptmenge destilliert über und dürfte annähernd reines *o*-Methylen-cyclohexanon sein. Dieses reine Präparat dimerisiert schon bei Zimmertemperatur recht schnell, und zwar in stark exothermer Reaktion. Als 0.6 g ganz frisches Material in einem kleinen dünnwandigen Reagensglas mit eingesetztem Thermometer aufbewahrt wurden, stieg die Temperatur binnen 15 Min. von 12° bis 28°; dann fiel sie allmählich wieder. Bei der nach einigen Tagen vorgenommenen Vakuum-Destillation

<sup>4)</sup> C. Mannich, W. Koch u. F. Borkowsky, B. **70**, 355 [1937].

<sup>5)</sup> C. Mannich u. R. Braun, B. **53**, 1875 [1920].

ging nach einer Spur Vorlauf dimeres Keton über, das zur weiteren Charakterisierung noch in sein Wasseranlagerungsprodukt übergeführt wurde (s. d. folgende Abhandlung).

Zur Gewinnung des Semicarbazons destillierte man etwa 0.4 g Methylen-cyclohexanon im Hochvakuum direkt in eine durch Eis-Calciumchlorid gekühlte Lösung hinein, welche aus je 0.5 g salzaurem Semicarbazid und Kaliumacetat in 15 ccm 90-proz. Alkohol bereitet war; das Ablauftrohr tauchte direkt in die Semicarbazid-Lösung ein. Beim Herausnehmen aus der Kältemischung klärte sich die trübe Lösung, und beim Aufbewahren bei  $-10^{\circ}$  krystallisierte bald das Semicarbazon aus. Es bildet derbe Nadeln und kann aus Alkohol umgelöst werden. Im Capillarrohr ist ein deutlicher Schmelzpunkt nicht wahrzunehmen; gegen  $155^{\circ}$  wird die Substanz anscheinend klebrig, sintert gegen  $160^{\circ}$  zusammen, ohne zu einer Flüssigkeit zusammenzufließen und schäumt gegen  $210^{\circ}$  auf. Sucht man den Schmelzpunkt unter dem Mikroskop (Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler) zu bestimmen, so beobachtet man, daß die gut ausgebildeten Krystalle von etwa  $150^{\circ}$  ab ihre scharfen Kanten verlieren und sich langsam in eine zähe gelbliche Masse verwandeln, wobei die Gestalt der Krystalle einigermaßen gewahrt bleibt; ein Zusammenfließen zu runden Tröpfchen findet nicht statt, auch nicht gegen  $200^{\circ}$ , dem ungefähren Schmelzpunkt des Semicarbazons des dimeren Ketons. Gegen  $210^{\circ}$  beginnt Gasentwicklung. Die Schmelzpunkts-Bestimmung ist daher für die Beurteilung der Reinheit des Semicarbazons nicht zu brauchen.

4.346 mg Sbst.: 9.140 mg  $\text{CO}_2$ , 3.115 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 20.87 mg Sbst.: 4.420 ccm N ( $16^{\circ}$ , 767 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}_3$  (167.1). Ber. C 57.46, H 7.84, N 25.13. Gef. C 57.4, H 8.0, N 25.2.

Zur Umsetzung des Methylen-cyclohexanons (etwa 1 ccm) mit Methylmagnesiumjodid war der bei der Destillation des Ketons im Hochvakuum als Vorlage benutzte Claisen-Kolben mit einem Scheidetrichter versehen worden. Ohne das Vakuum aufzuheben (nur der zur Pumpe führende Schlauch wurde abgeklemmt) und ohne die Kühlung zu unterbrechen, ließ man aus dem Scheidetrichter zu dem Destillat zunächst etwas trocknen Äther, dann eine aus 1 g Magnesium und 5 g Methyljodid bereitete Grignard-Lösung hinzufließen. Es fiel ein Niederschlag aus, der sich beim Umschütteln zerteilte. Nachdem sich die Mischung auf Zimmertemperatur angewärmt hatte, zersetzte man mit Wasser, trennte die Ätherschicht ab und schüttelte, nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure, nochmals mit Äther aus. Das im Äther enthaltene Öl (1 g) ging bei der Vakuumdestillation zur Hälfte über. Durch nochmalige Destillation erhielt man ein farbloses, angenehm nach Menthol riechendes Öl (II) vom Sdp.<sub>10</sub> 58°. Aus dem Siedepunkt ergibt sich, daß es sich um ein Derivat des monomeren Ketons handelt; der ungesättigte Charakter folgt daraus, daß Brom sofort entfärbt wird, und zwar ohne Bromwasserstoff-Entwicklung; die Alkoholnatur wird durch den Nachweis eines aktiven Wasserstoffatoms (nach Tschugaeff-Zerevitinoff) dargetan:

0.1127 g Sbst.: 18.0 ccm  $\text{CH}_4$ .

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OH}$  (126.1). Ber. 19.97 ccm  $\text{CH}_4$ .

Für fleißige und geschickte Unterstützung bin ich Hrn. Dr. H. Marquardt zu Dank verpflichtet.