

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

75. Jahrg. Nr. 4. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 317—446. — 8. April.

42. Karl Dimroth, Erika Schmeil und Waltraut Daake: Die Darstellung von Chinit-Halbestern und von *p*-Oxy-cyclohexanon.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 19. Februar 1942.)

Das *p*-Oxy-cyclohexanon bzw. dessen Ester wurde als wichtiges Teilstück für den Aufbau von Modellsubstanzen der antirachitischen Vitamine benötigt¹⁾. Seine Synthese wurde schon früher von uns¹⁾ und von Aldersley, Burkhardt, Gillam und Hindley²⁾ beschrieben: Man unterwirft ein Gemisch der *cis-trans*-isomeren Chinit-diacetate (1,4-Dioxy-cyclohexan-diacetate) einer teilweisen Verseifung und oxydiert dann die aus dem Verseifungsgemisch isolierbaren Chinit-monoacetate zum *p*-Oxy-cyclohexanon-acetat; dieses läßt sich leicht zum *p*-Oxy-cyclohexanon verseifen.

Die größten Schwierigkeiten bei dieser Synthese bereitet die Darstellung der Halbester des Chinit. Solche Halbester waren bis dahin nach den Angaben der Literatur weder durch partielle Veresterung von Chinit noch durch partielle Verseifung von Chinit-diester erhalten worden³⁾. Dagegen war es uns gelungen, durch partielle Umesterung von Chinit-diacetat in absolutem Alkohol mit Hilfe einer kleinen Menge Natriumäthylat Chinit-monoacetat in präparativ brauchbarer Weise darzustellen.

Inzwischen haben wir gefunden, daß auch bei anderen, gewöhnlichen Verseifungs- oder Veresterungsverfahren in wechselnden Mengen Chinit-monoacetate entstehen können. Diese Halbester lassen sich nur schwierig isolieren und reinigen, und deswegen sind sie wohl immer übersehen worden. Wenn man nämlich von technischem Chinit ausgeht, dann enthalten die Verseifungs- oder Veresterungsgemische nicht weniger als 6 verschiedene Stoffe: *cis*- und *trans*-Chinit, *cis*- und *trans*-Chinit-monoacetat und *cis*- und

¹⁾ K. Dimroth, IV. Mitteil. über synthetische Versuche zur Darstellung der antirachitischen Vitamine, B, **72**, 2043 [1939].

²⁾ Journ. chem. Soc. London **1940**, 10.

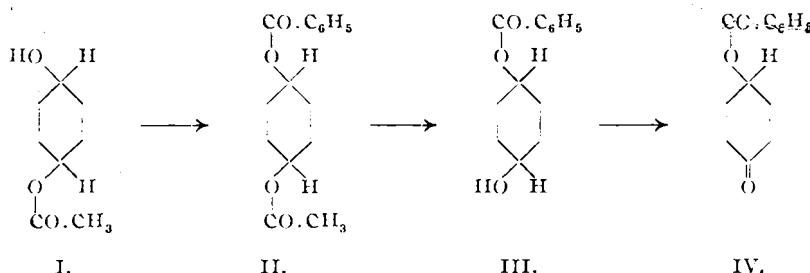
³⁾ Z. B. Rothstein, Ann. Chim. [10] **14**, 461 [1930]; Palfray u. Rothstein, Compt. rend. Acad. Sciences **186**, 1007 [1928].

trans-Chinit-diacetat. Diese Verbindungen lassen sich durch fraktionierte Destillation allein nicht trennen, obwohl die einzelnen Komponenten wohldefinierte, genaue Siedepunkte besitzen, die an sich weit genug für eine solche Trennung auseinanderliegen. Eigentümlicherweise aber gehen bei der Destillation auch mit gut wirksamen Kolonnen die Chiniten schon bei viel tieferer Temperatur mit über, so daß die Fraktionen, welche die Monoacetate enthalten sollten, stark durch die Chiniten verunreinigt sind. Diese Fraktionen krystallisieren meist schlecht und scheiden auch dann nur *trans*-Chinit oder Chinit-diacetate aus: Die Monoacetate bleiben, besonders durch *cis*-Chinit verunreinigt, in den in Wasser oder Äther leicht löslichen Mutterlaugen. Bei den Oxydationen zum *p*-Oxy-cyclohexanon-acetat liefern solche unreinen Chinit-monoacetate recht schlechte Ausbeuten, da der oxydativ leicht angreifbare Chinit sehr stört.

Wie wir früher mitgeteilt haben, lassen sich die Chinit-monoacetate verhältnismäßig leicht rein darstellen, wenn man das rohe Verseifungsgemisch der 6 Komponenten zuerst durch Ausschütteln und Verteilen zwischen geeigneten Lösungsmitteln vortrennt und dann erst den hauptsächlich Chinit-monoacetat enthaltenden Anteil fraktioniert destilliert. Das Verfahren geht dann gut, wenn das Gemisch zum größeren Teil aus den *trans*-Verbindungen besteht. Wenn aber viel *cis*-Verbindungen vorhanden sind, dann liegen die Löslichkeitsverhältnisse — augenscheinlich auch durch Löslichkeitsbeeinflussung — und die Siedetemperaturen so ungünstig, daß man erst durch Wiederholung des ganzen Trennungsganges einigermaßen reine Monoacetate erhalten kann. Dadurch wird das Verfahren unrationell und zeitraubend.

Aus diesem Grunde haben wir jetzt die Aufarbeitung etwas verändert und an Stelle der schwer zu reinigenden Monoacetate die Monobenzoate bereitet; sie sind bequem in reinem Zustand zu gewinnen und liefern wegen der günstigeren Löslichkeitsverhältnisse und wegen ihrer schwereren Verseifbarkeit bei der Oxydation in viel besserer Ausbeute als die Acetate die entsprechenden *p*-Oxy-cyclohexanon-ester.

Die Monobenzoate stellt man am besten aus den Monoacetaten des Chinit dar; größere Mengen sind auf diesem Wege viel leichter zugänglich als durch direkte Benzoylierung von Chinit¹⁾. Man setzt zu diesem Zweck die rohe, nicht destillierte, noch Chinit und Diacetat enthaltende Monoacetat-Fraktion (I), wie man sie sich am besten nach der Umläutmethode bereitet¹⁾, mit einem Überschuß von Benzoylchlorid in Pyridin um. Das Reaktionsgemisch enthält dann neben etwas unverändertem Chinit-diacetat die gemischten Acetat-benzoate (II) und je nach dem Chinitgehalt des Ausgangsmaterials mehr oder weniger Chinit-dibenzoate.



Durch Erwärmung des Estergemisches mit alkoholischer Schwefelsäure werden nur die Acetatreste und nicht die Benzoësäurereste hydrolytisch abgespalten. Das dann nur noch die Chinit-mono- und -dibenzoate neben geringen Mengen Chinit enthaltende Gemisch läßt sich jetzt sehr leicht trennen. Die Dibenzoate fallen schon größtenteils beim Abkühlen der alkoholischen Lösung aus; der Chinit bleibt beim Aussäthern der mit viel Wasser versetzten alkoholischen Lösung in den wäßrigen Mutterlaugen. Die Siedepunkte der Mono- und -dibenzoate liegen ganz weit auseinander, so daß man sofort eine Fraktion bekommen kann, die nur noch die beiden stereoisomeren Monobenzoate (III) enthält.

Hieraus krystallisiert beim Stehenlassen nur das *trans*-Chinit-mono-benzoat vom Schmp. 86°. Es ist identisch mit dem früher von uns aus *trans*-Chinit bei der direkten Benzoylierung nach Schotten-Baumann in schlechter Ausbeute erhaltenen Monobenzoat. Wenn man von reinem, krystallisierten Chinit-monoacetat ausgeht, bekommt man nach dem jetzt beschriebenen Verfahren in ausgezeichneter Ausbeute ausschließlich das krystallisierte Monobenzoat.

Das *cis*-Monobenzoat ist schwerer rein zu bekommen, da es ölig ausfällt und erst nach langem Stehen im Eisschrank allmählich krystallisiert. Es schmilzt tiefer, siedet etwas niedriger und ist in allen Lösungsmitteln leichter löslich als das *trans*-Monobenzoat. In annähernd reiner Form erhält man es bei der Benzoylierung und sauren Verseifung von öligem *cis*-Chinit-mono-acetat.

Beide Chinit-monobenzoate geben bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig in guter Ausbeute das krystallisierte *p*-Oxy-cyclohexanon-benzoat (IV) vom Schmp. 63—64°. Es entsteht auch bei der Benzoylierung des früher dargestellten *p*-Oxy-cyclohexanons. Das Benzoat wird in wäßrig-alkalischer Lösung nur langsam zum *p*-Oxy-cyclohexanon verseift; für unsere Kondensationsversuche haben wir direkt den Benzoësäureester verwendet.

Man kann mit Hilfe des Benzoylierungsverfahrens auch aus recht unreinen, stark chinithaltigen Chinit-monoacetat-Fraktionen die Monoester herausholen. Auf diese Weise ist uns der Nachweis gelungen, daß auch bei anderen Verseifungsarten oder bei der partiellen Veresterung von Chinit mit Acetylchlorid Monoacetate entstehen. Das Verfahren kann zur annähernd quantitativen Bestimmung solcher Halbester benutzt werden; im Versuchsteil beschreiben wir ein Beispiel hierfür.

Nach Sabetay und Bléger⁴⁾ ist *p*-Oxy-cyclohexanon-acetat auch durch direkte Oxydation von Chinit in Essigsäureanhydrid mit Chromsäure zu erhalten. Die Verfasser beschreiben ihr Reaktionsprodukt als eine Flüssigkeit, „wahrscheinlich Cyclohexanol-on-(1.4)-acetat“. Auch hier kann man mit Hilfe des Benzoylierungsverfahrens das Produkt reinigen bzw. den Reinheitsgrad bestimmen. Man erkennt, daß das Verfahren sehr wenig zur Darstellung von *p*-Oxy-cyclohexanon-Derivaten geeignet ist. Denn einmal sind die Ausbeuten an dem ölichen Reaktionsprodukt sehr wechselnd, offenbar weil immer unkontrollierbare Mengen Chinit oder Essigsäure-anhydrid mit oxydiert werden, zum anderen ist das so gewonnene „*p*-Oxy-cyclohexanon-acetat“ ein Öl, das noch viele andere Bestandteile enthält, die durch Destillation nicht zu entfernen sind; nach besonderer Vorreinigung enthält es nur etwa 20—40% des gewünschten Stoffes.

⁴⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 191, 102 [1930].

Beschreibung der Versuche.

1) Chinit-monobenzoate.

Chinit-acetat-benzoat: Zur Darstellung des gemischten Esters geht man von rohem, nicht destilliertem Chinit-monoacetat aus, das man sich präparativ am besten nach dem früher angegebenen Umesterungsverfahren¹⁾ herstellt. Das rohe Verseifungsgemisch wird zunächst durch Extraktion mit Äther oder Chloroform von der Hauptmenge der Chiniten befreit und dann zwischen Äther und Wasser verteilt. Der trockne Rückstand der wäßr. Lösung wird direkt in trocknem Chloroform gelöst (für 1 Mol. Sbst. etwa 4 Mol.), mit trocknem Pyridin gemischt (3 Mol.) und unter Rühren bei 0° langsam, tropfenweise mit Benzoylchlorid (1.5 Mol.) versetzt. Die Mischung bleibt über Nacht noch verschlossen bei Zimmertemperatur stehen, wobei sie sich meist ziemlich stark rot färbt. Man versetzt dann mit der 3—4-fachen Menge Wasser, trennt die Chloroformschicht ab, wäscht einmal mit Wasser und dampft auf dem Wasserbad ab.

Chinit-monobenzoate: Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung mit viel Äthanol aufgenommen (für 200 g etwa 1 l) und mit 75 g konz. Schwefelsäure in 225 ccm Wasser vorsichtig versetzt. Man erwärmt 1—1½ Std. auf dem Wasserbad, wobei alles in Lösung geht. Nach dem Abkühlen saugt man von etwa ausfallenden Chinit-dibenzoaten ab. Dann werden $\frac{2}{3}$ des Lösungsmittels im Vak. abgedampft; man filtriert die ausgefallenen Dibenzoate ab, versetzt das Filtrat mit viel Wasser und äthert aus. Die Ätherschicht wird gründlich mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Ölvakuum destilliert. Die Monobenzoate gehen nach kurzem Vorlauf zwischen 163—165°/0.03 mm als zähflüssiges Öl über. Die Ausbeute ist von dem Reinheitsgrad des Monoacetats abhängig. Wenn man von technischem Chinit-diacetat mit einem hohen Gehalt an *cis*-Diacetat ausgeht, dann enthält die Monoacetat-Fraktion verhältnismäßig viel *cis*-Chinit. Im allgemeinen lieferten unsere rohen Monoacetat-Fraktionen die Monobenzoate in einer Ausbeute von 60—80%.

trans-Chinit-monobenzoat: Beim Stehenlassen des Stereoisomeren-Gemisches der Monobenzoate scheiden sich meist sehr bald Krystalle von *trans*-Monobenzoat aus; sie werden aus hochsiedendem Petroläther oder verd. Alkohol umkristallisiert und schmelzen dann bei 86—87°. Der Stoff ist identisch mit dem *trans*-Chinit-monobenzoat, das man bei der direkten Benzoylierung von *trans*-Chinit erhalten kann¹⁾.

Besonders glatt erhält man das *trans*-Monobenzoat, wenn man reines, krystallisiertes Chinit-monoacetat benzoiliert (700 mg unter Eiskühlung mit 5 ccm Pyridin und 1 g Benzoylchlorid). Nach dem Verseifen mit alkohol. Schwefelsäure gießt man in viel Wasser, wobei das Monobenzoat direkt auskrystallisiert.

Das ölige *cis*-Chinit-monobenzoat erhält man entweder aus den Mutterlaugen des Benzoatgenisches, aus denen der größte Teil des *trans*-Benzoates auskrystallisiert ist, oder besser durch Benzoylierung und Verseifung von *cis*-Chinit-acetat. Es wurde von uns nicht ganz einheitlich in der sterisch reinen Form gewonnen.

p-Oxy-cyclohexanon-benzoat: Sowohl das reine *trans*-Benzoat als auch das ölige, durch kleine Mengen der *trans*-Verbindung verunreinigte *cis*-Benzoat des Cyclohexan-diols-(1.4) ergeben bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig das krystallisierte *p*-Oxy-cyclohexanon-benzoat

vom Schmp. 63—64° (Ausb. 90—95%). Zur präparativen Gewinnung oxydiert man das oben beschriebene Benzoatgemisch (29 g in 400 ccm Eisessig mit 11.6 g Chromsäure bei Zimmertemperatur).

Das Keton siedet bei 142°/0.02 mm; es erstarrt nach kurzer Zeit zu schönen Nadeln, die sich aus Ligroin oder hochsiedendem Petroläther gut umlösen lassen. Es entsteht auch, wenn man *p*-Oxy-cyclohexanon vorsichtig mit Benzoylchlorid und Pyridin in der Kälte umsetzt.

4.616 mg Sbst.: 12.130 mg CO₂, 2.610 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₃ (218.24). Ber. C 71.54, H 6.47. Gef. C 71.67, H 6.33.

Durch kurzes Erwärmen mit einer alkohol. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin entsteht ein bei 161° schmelzendes subst. Hydrazon; gelbe Nadeln aus Essigester-Alkohol.

4.936 mg Sbst.: 10.360 mg CO₂, 2.030 mg H₂O. . . . 2.612 mg Sbst.: 0.314 ccm N (23°, 761 mm).

C₁₉H₁₈O₆N₄ (398.37). Ber. C 57.28, H 4.55, N 14.08. Gef. C 57.24, H 4.60, N 13.91.

Veresterung von Chinit mit Acetylchlorid: Zu 25 g techn. Chinit in 100 g trocknem Chloroform gibt man langsam 15.5 g Acetylchlorid in 35 g Chloroform. Beim Erwärmen auf 50° tritt Chlorwasserstoffentwicklung ein, wobei sich der Chinit größtenteils löst. Man erhitzt noch mehrere Stunden auf dem Wasserbad, bis die Chlorwasserstoffentwicklung beendet ist⁵⁾. Dann wird das Chloroform abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Man filtriert von nichtgelöstem Chinit ab (7—8 g), dampft einen Teil des Äthers ab und schüttelt mehrmals mit Wasser durch. Die wässr. Lösung wird bei höchstens 50° im Vak. eingedampft und der trockne Rückstand (7—8 g), der aus Chinit und Chinit-monoacetat besteht, nach dem obigen Verfahren benzoiliert und sauer verseift. Bei der Destillation wurden 6—7 g reine Monobenzoate erhalten: Die Monoacetat-Fraktion hat also mindestens 60—70% des Monoesters enthalten.

p-Oxy-cyclohexanon-acetat durch Chinit-oxydation⁶⁾: Zur Oxydation nach Sabetay und Bléger werden zu 40 g techn. Chinit in 200 ccm Essigsäureanhydrid 23 g Chromsäure in 100 ccm Essigsäure-anhydrid unter Kühlung eingerührt, so daß die Innentemperatur nicht über 10—15° steigt. Man läßt über Nacht stehen und destilliert dann das Essigsäureanhydrid, zuletzt nach Wasserzusatz, im Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 100 ccm Wasser und extrahiert mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroformlösung destilliert noch sehr uneinheitlich (120—136°/12 mm); er wird deshalb zwischen Wasser und Äther oder Chloroform verteilt. Die wässr. Lösung enthält den Ketonanteil, der jetzt bei 117—121°/12 mm siedet. Mit Dinitrophenylhydrazin oder mit Semicarbazid entsteht nur eine geringe Fällung, etwa einem Gehalt von 20% Keton entsprechend. Ein ähnliches Ergebnis zeigt das Benzoylierungsverfahren: Im günstigsten Fall konnten 23% des Ketons als krystallisiertes Benzoat gefaßt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der I. G. Farben-industrie A.-G., Werk Elberfeld, danken wir für die Unterstützung dieser Versuche.

⁵⁾ Dasselbe Verfahren wie zur Darstellung von Resorcit-monoacetat: K. Dimroth u. K. Resin, B. 75, 322 [1942].

⁶⁾ Z. Tl. bearbeitet von H. Rüggeberg.